Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida

TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

Edizione 2018

Coordinatore	Daniele Santini		Oncologia Medica - Università Campus Bio-Medico - Roma
Segretario	Gaetano Lanzetta		Oncologia Medica - Casa di Cura I.N.I. Grottaferrata Roma
Estensori	Alfredo Berruti		Oncologia Medica - Università di Brescia
	Francesco Bertoldo		Servizio Malattie e Metabolismo Minerale - Università degli studi - Verona
	Vincenzo Denaro		Ortopedia e Traumatologia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico – Roma
	Alberto Corrado Di Martino		Ortopedia e Traumatologia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Roma
	Vittorio Fusco		SC Oncologia Azienda Ospedaliera Alessandria
	Toni Ibrahim		Osteoncologia - Ist. Tumori della Romagna - Meldola (FC)
	Sara Ramella		Radioterapia Oncologica - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Roma
	Carla Ripamonti		Cure di Supporto al Paziente Oncologico - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano
Revisori	Sandro Barni	AIOM	Oncologia Medica - A. O. Treviglio-Caravaggio - Treviglio (BG)
	Rossana Berardi	ISO	Clinica Oncologia Medica - A.O. U. Umberto I - Lancisi-Salesi - Ancona
	Rodolfo Capanna	SIOT	Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
	Alessandro Franchi	SIAPEC-IAP	Anatomia Patologica UNIFI – A.O.U. Careggi - Firenze
	Ernesto Maranzano	AIRO	Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliera S. Maria - Terni
	Andrea Piccioli	SIOT	Ortopedia Oncologia - Policlinico Umberto I - Roma
	Roberto Sabbatini	AIOM	Oncologia - A.O. Univ. Policlinico - Modena

Indice

Come leggere le raccomandazioni *....6
1. La raccomandazione clinica....6
1.1. La forza della raccomandazione 7
1.2. Algoritmi....8
1.2.1 Il trattamento delle metastasi schelettriche (Mammella)....8
1.2.2 Il trattamento delle metastasi schelettriche (prostata – resistente alla castrazione) 9
1.2.3 Il trattamento delle metastasi schelettriche (prostata – ormonosensibile)....10
1.2.4 Il trattamento delle metastasi schelettriche (altri tumori solidi) 11
1.2.5 Prevenzione primaria nota AIFA 79 12
1.2.5 Prevenzione secondaria nota AIFA 79 13
2. La terapia medica delle metastasi ossee....14
2.1 Carcinoma mammario....14
Premessa 14
2.1.2 I bisfosfonati sono indicati nel trattamento delle metastasi ossee da carcinoma mammario ?14
2.1.3 I bisfosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario ?....14
2.1.4 I bisfosfonati sono indicati nel trattamento del dolore nelle metastasi ossee da carcinoma mammario ? 16
2.1.5 Nelle pazienti affetti da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'Acido Zoledronico ?....17
2.2 Carcinoma prostatico 21
Premessa 21
2.2.1 Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?.... 22
2.2.2 Gli inibitori del riassorbimento osseo contribuiscono a ridurre il Dolore osseo? 22
2.2.3 Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la Progressione di malattia a livello scheletrico? 23
2.2.4 Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la Sopravvivenza globale?.... 23
Raccomandazioni.... 24
2.2.5 Nuove molecole nella terapia delle metastasi ossee da tumore della prostata.... 26
2.3 Carcinoma polmonare 28
Premessa 28
2.3.1 Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano degli Eventi scheletrici avversi?....28
Raccomandazioni....29
2.4 Carcinoma renale....30
Premessa 30
2.4.1 Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?....30
Raccomandazioni....31
2.5 Metastasi ossee da carcinomi diversi da mammella, polmone e rene 32
Premessa 32
2.5.1 Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?....32
Raccomandazioni....33
2.6 Esiste una durata ottimale di terapia nella malattia metastatica?....34
2.7 Esiste un momento ottimale in cui iniziare la terapia nella malattia metastatica?....35
2.8 Esiste una dose ed una schedula ottimale da utilizzare nella malattia metastatica?....35
2.9 Esistono criteri clinici per la scelta della via di somministrazione?....37
3. Ruolo dei marcatori di turn-over osseo nel monitoraggio della terapia con inibitori del riassorbimento osseo....41
3.1 Quali marcatori del turnover osseo conviene dosare? 41
3.2 Possibile ruolo dei marker di turnover osseo nel paziente con metastatsi ossee 41
3.2.1 Possono essere utilizzati per la diagnosi di metastasi ossea? 41
3.2.2 Possono essere utilizzati a scopo prognostico nella malattia metastatica? 41
3.2.3 Possono essere utilizzati per monitorare l'efficacia della terapia delle metastasi ossee con inbitori del riassorbimento? 42

4. Inibitori di riassorbimento osseo e sopravvivenza 43
4.1 Malattia metastatica (tumori solidi) 43
4.2 Setting adiuvante (tumore della mammella) 43
5. Denosumab e Bifosfonati sono farmaci sicuri ? 47
6. Le bone target therapy hanno un ruolo nel miglioramento della qualità di vita e nel trattamento del dolore ? 48
7. Come trattare farmacologicamente il dolore da metastasi ossee? 49
8. I bisfosfonati ed il Denosumab sono indicati nel paziente anziano e/o con comorbidità? 50
9.0 Osteonecrosi dei mascellari e della mandibola in pazienti in trattamento con inbitori del riassorbimento osseo 51
9.1 Cosa e' la Osteonecrosi di mascellari e mandibola (ONJ) e come si manifesta? Esistono una definizione ed uno staging system della ONJ universalmente condivisi ? 51
9.2 Esiste un rischio di sottostima del fenomeno ONJ nei pazienti trattati con BP e denosumab ? 53
9.3 E' possibile integrare la diagnosi clinica di ONJ con un adeguato imaging ? 54
9.4 E' possibile prevenire la ONJ ? 56
9.5 Come si tratta la ONJ ? 57
9.6 Sono possibili interventi odontoiatrici in corso di terapia con BP o denosumab ? 58
10. La Supplementazione di Vitamina D nel Paziente con Metastasi Ossee 63
10.1 Perche' normalizzare i livelli di vitamina D in un paziente con metastasi ossee? 63
10.2 Esistono fattori di rischio di ipocalcemia? 63
10.3 Esistono fattori d rischio per ipovitaminosi D? 64
10.4 Esistono tipi vitamina D da preferire? 64
10.5 Come stabilire la dose di supplementazione per il colecalciferlo? 64
10.6 Iniziare la supplemetazione di vitamina D prima dell'inizio degli inibitori di riassorbimento osseo? 65
10.7 Esistono livelli di sicurezza per elevate dosi di vitamna D? 65
11. Il Management della CITBL 68
11.1 Chi è a rischio di CTIBL? 68
11.2 Quando iniziare il trattamento della CTIBL ? 68
11.3 Come trattare ? 70
11.4 Per quanto tempo trattare la CTIBL? 72
12. Paziente con metastasi ossee: il Trattamento Radiante 76
12.1 Il paziente con dolore da metastasi ossee può ottenere effetto antalgico dalla radioterapia a fasci esterni? 76
12.2 La radioterapia migliora la Qualità di Vita del paziente con dolore da metastasi ossee? 77
12.3 Nei pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche la singola somministrazione di 8 Gy rispetto a trattamenti multifrazionati è raccomandabile per controllare il dolore? 77
12.4 Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di Radiochirurgia e Radioterapia Stereotassica? 78
12.5 Il paziente con metastasi ossee già trattato con radioterapia può essere sottoposto a ritrattamento per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa? 79
12.6 Nei pazienti affetti da metastasi ossee la singola somministrazione di 8 Gy rispetto a trattamenti multifrazionati è raccomandabile per ridurre il rischio di frattura patologica? 80
12.7 In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, in termini di recupero della deambulazione e di controllo del dolore, è raccomandabile un approccio chirurgico seguito da radioterapia adiuvante rispetto ad un trattamento radiante esclusivo? 81
12.7.1 Quale è la dose di Radioterapia raccomandata per pazienti con compressione midollare non sottoposti a chirurgia? 82
12.7.2 E' possibile procedere con una reirradiazione in pazienti con recidiva di compressione midollare? 83
12.8 Esiste la possibilità di associare la Radioterapia con i bifosfonati? 84
12.9 Nei pazienti con metastasi ossee la Terapia Radio-metabolica è efficace nel controllo sintomatologico e di malattia? 85
12.9.1 Fosforo-ortofosfato (P-32) 86
12.9.2 Stronzio cloruro (Sr-89) 86
12.9.3 Samario-EDTMP (Sm-153) 86
12.9.4 Renio-HEDP (Re-186) 86
12.9.5 Radium-223 chloride 86
12.9.6 Aspetti gestionali e radioprotezionistici 87

12.10 Tabella sinossi delle raccomandazioni 88
13. Il Ruolo della Chirurgia Ortopedica delle Metastasi Ossee 92
13.1 Quali sono gli obiettivi del trattamento delle metastasi scheletriche? 92
13.2 Quali sono i fattori prognostici? 92
13.3 Lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare 94
13.3.1 Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia? 94
13.3.2 Il paziente con lesione metastatica dello scheletro, può essere trattato chirurgicamente? 94
13.3 Lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare 96
13.3.1 Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia? 96
13.4 Le lesioni metastatiche del bacino 96
13.4.1 Il paziente con lesione metastatica del bacino, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia? 96
13.5 Lesioni metastatiche vertebrali 98
13.5.1 Quali sono i parametri da considerare nella scelta terapeutica del paziente con lesioni metastatiche al rachide? 98
13.5.2 Quando è indicata la radioterapia e quando il trattamento chirurgico nel paziente con lesioni metastatiche al rachide? 99
13.5.3 Qual è l'obiettivo di trattamento del paziente affetto da lesioni metastatiche al rachide? 99
13.5.4 I corticosteroidi hanno un ruolo nel paziente con compressione spinale metastatica? 99
13.5.5 La vertebroplastica e la cifoplastica sono indicate nei pazienti con lesioni metastatiche al rachide? 100
13.5.6 Le ortesi hanno un ruolo nel trattamento del paziente affetto da lesioni metastatiche al rachide? 100

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.
La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	**Positiva debole**

(1) **Qualità dell'evidenza SIGN**: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D) che sintetizzano i *livelli di evidenza dei singoli studi*****. Ogni lettera indica la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

1. La raccomandazione clinica

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

1.1. La forza della raccomandazione

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti devono ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione deve essere offerto l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti dovrebbero ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti non dovrebbero ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti non devono ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione NON deve essere offerto l'intervento.

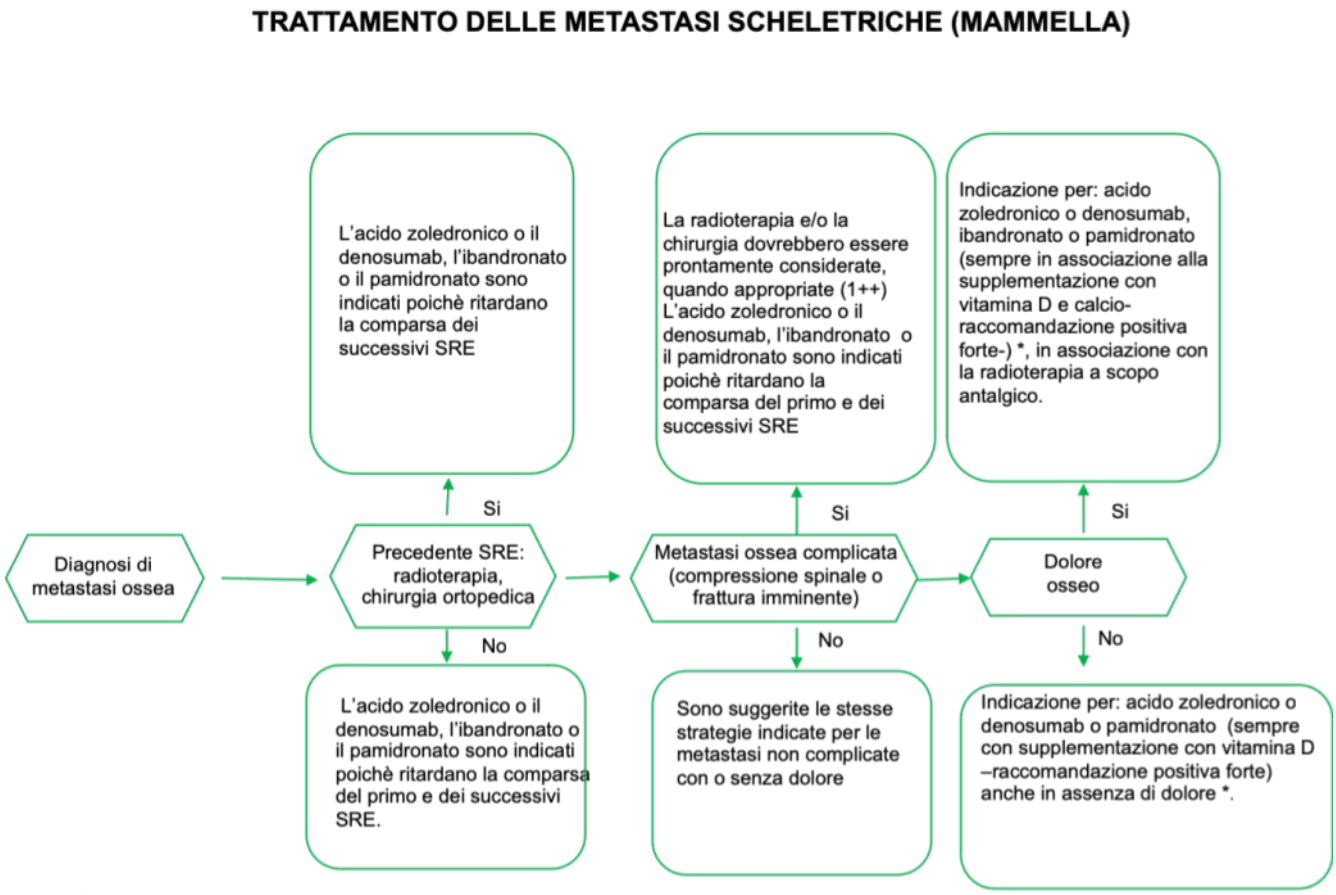
Note:
** La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it*
*** SIGN= Scottish Intercollagiate Guidelines Network*
**** GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
*****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:*
La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN

1	*Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT*
1 ++	*Rischio di bias molto basso.*
1 +	*Rischio di bias basso.*
1 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.*
2	*Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.*
2 ++	*Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 +	*Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.*
2 -	*Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.*
3	*Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.*
4	*Expert opinion.*

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE.

1.2. Algoritmi

1.2.1 Il trattamento delle metastasi schelettriche (Mammella)



* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre/ritardare il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

Vedere capitolo 2.1

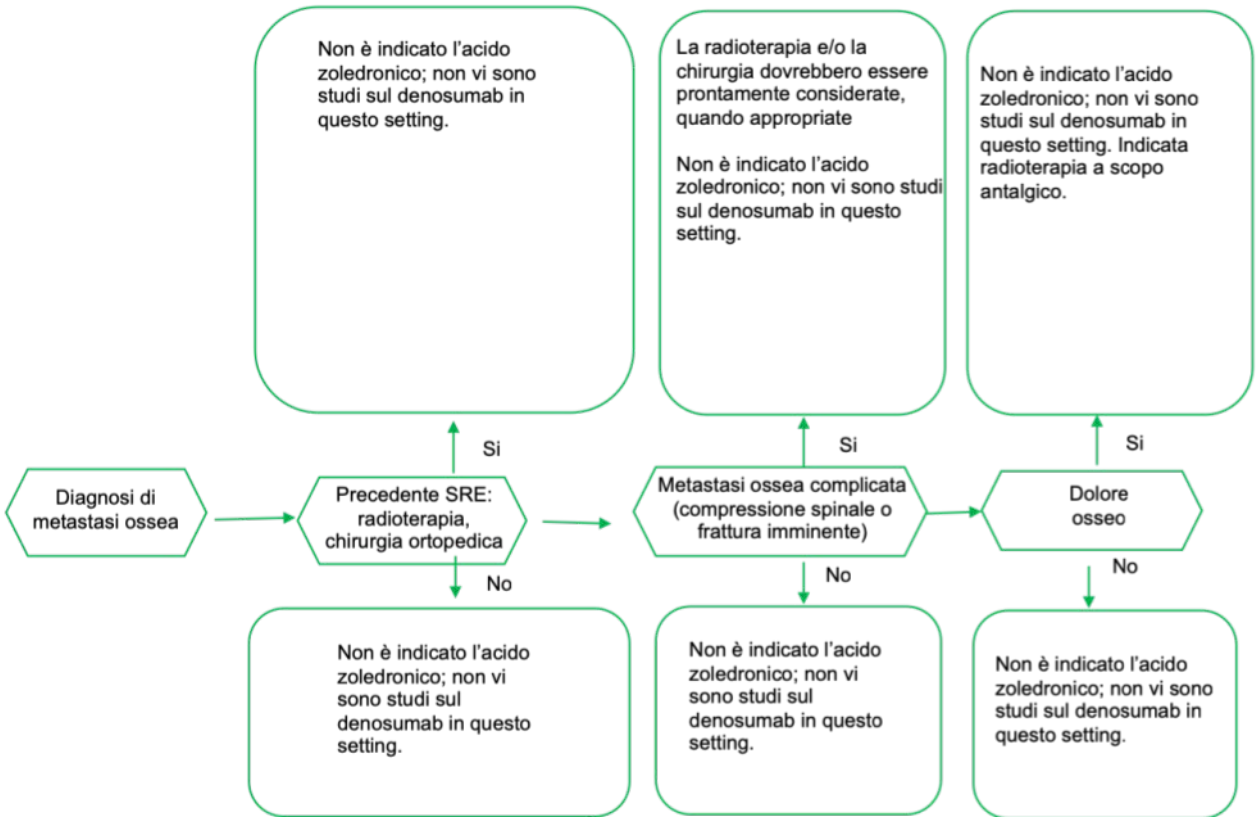
1.2.2 Il trattamento delle metastasi schelettriche (prostata – resistente alla castrazione)

* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre/ritardare il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

Vedere capitolo 2.2

1.2.3 Il trattamento delle metastasi schelettriche (prostata – ormonosensibile)

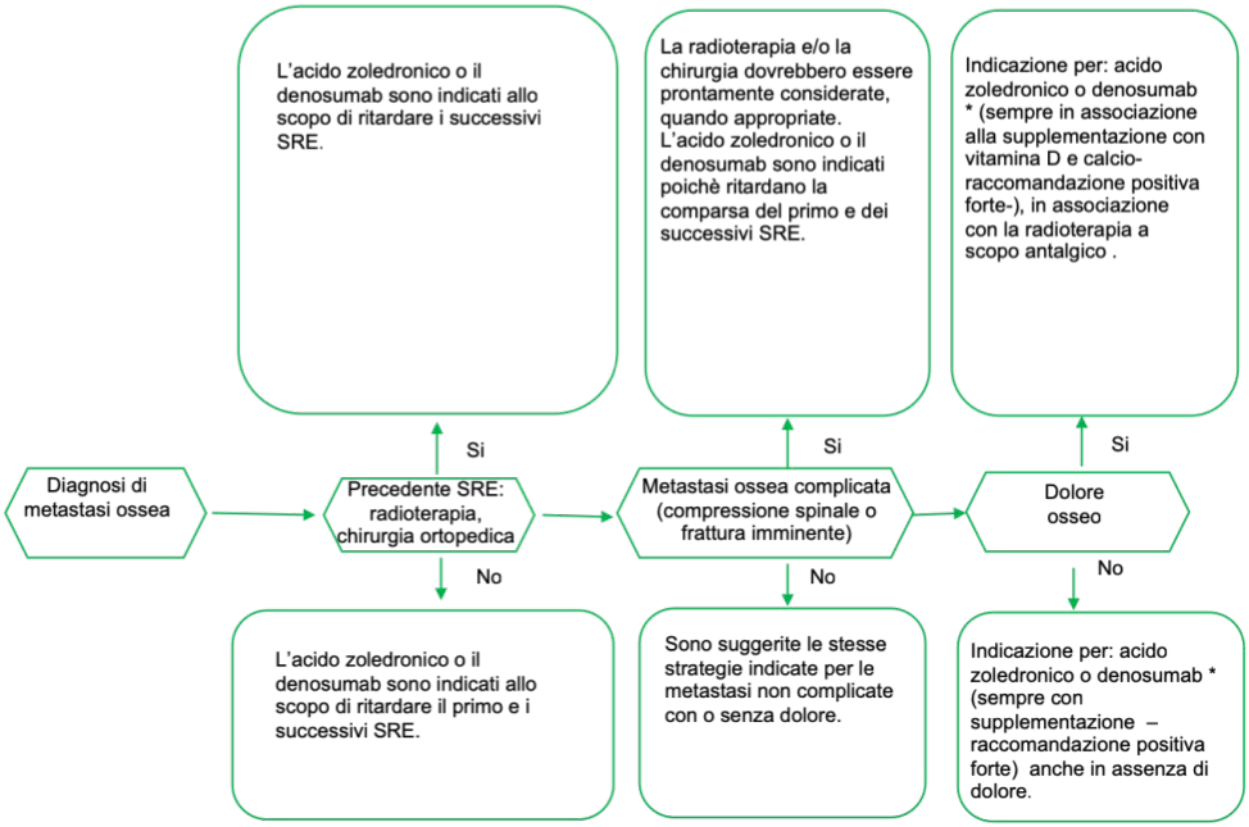
TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (PROSTATA- ORMONOSENSIBILE)



Vedere capitolo 2.2

1.2.4 Il trattamento delle metastasi schelettriche (altri tumori solidi)

TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (ALTRI TUMORI SOLIDI)

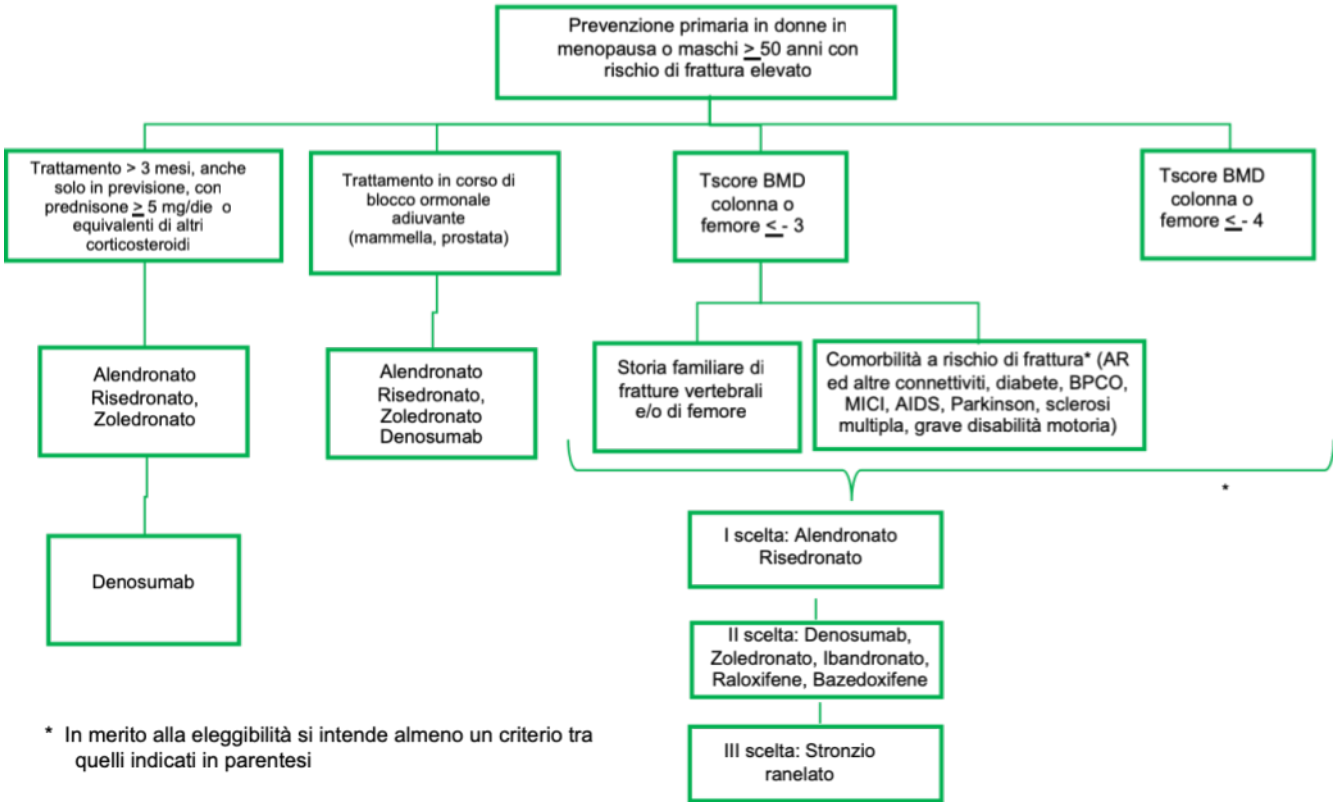


* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

Vedere capitolo 2.5

1.2.5 Prevenzione primaria nota AIFA 79

Algoritmo per la l'applicazione in PREVENZIONE PRIMARIA della nota AIFA 79 (rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi

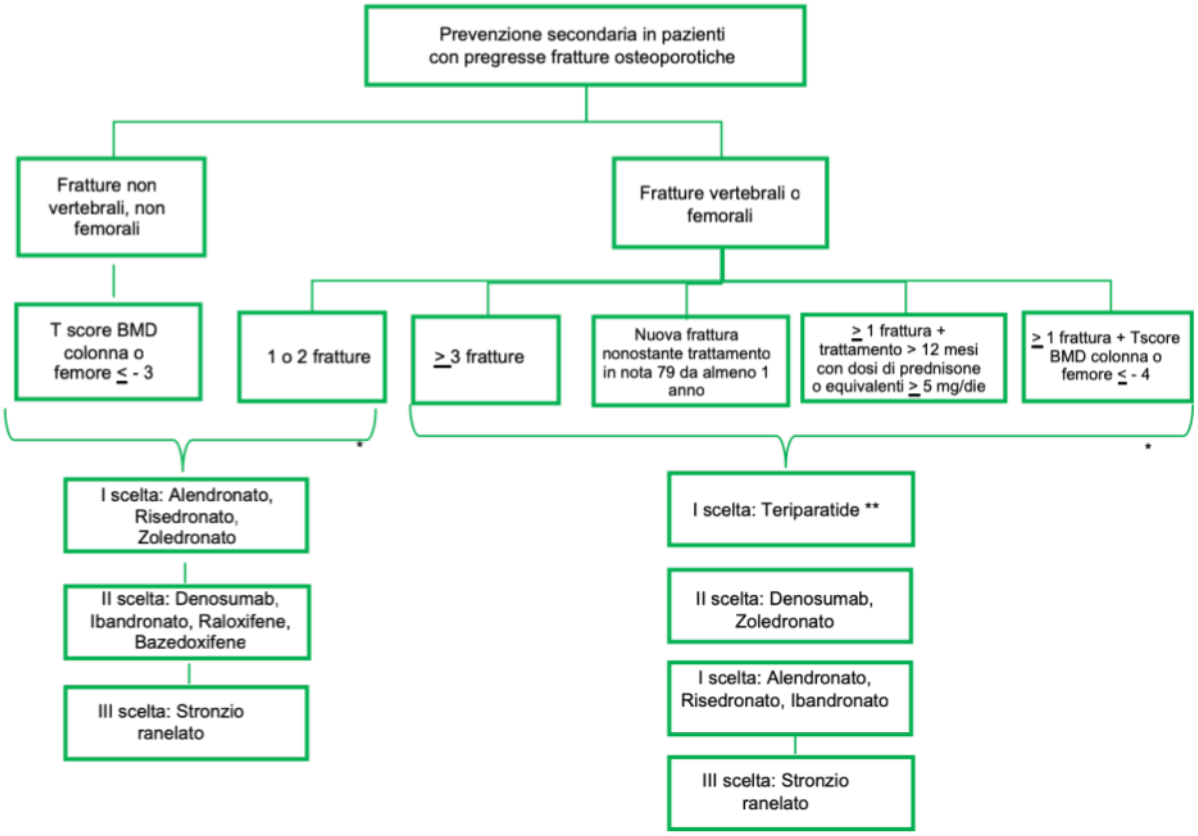


* In merito alla eleggibilità si intende almeno un criterio tra quelli indicati in parentesi

Vedere capitolo 11

1.2.5 Prevenzione secondaria nota AIFA 79

Algoritmo per la l'applicazione in PREVENZIONE SECONDARIA della nota AIFA 79 (rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi



* In merito alla eleggibilità si intende almeno un criterio tra quelli indicati in parentesi

** Nota all'uso di Teriapratide (Forsteo): il farmaco è controindicato nei pazienti con tumori maligni primitivi alle ossa e con malattia metastatica allo scheletro. Si consiglia comunque di non utilizzarlo in pazienti con diagnosi di tumore negli ultimi 5 anni.

Vedere capitolo 11

2. La terapia medica delle metastasi ossee

2.1 Carcinoma mammario

Premessa

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequente nella popolazione femminile occidentale, con una prevalenza di 1.5 milioni nei Paesi industrializzati (1). Lo scheletro è la terza sede più comune di metastatizzazione, dopo il polmone e il fegato(2). Alla diagnosi il 5-6% dei casi di carcinoma della mammella si presentano con metastasi a distanza e l'osso costituisce la prima sede di metastatizzazione in più del 50% dei casi. Un'alta percentuale di pazienti, tuttavia, sviluppa metastasi ossee a distanza anche a diversi anni dalla diagnosi. Si stima che tra il 65% e il 75% delle pazienti che hanno una recidiva sistemica di malattia sviluppano metastasi ossee. Lo scheletro assiale risulta essere più interessato rispetto alle estremità, sebbene qualsiasi segmento osseo può essere coinvolto (3-7). Le metastasi ossee sono responsabili di un alto indice di morbidità data dall'insorgenza di eventi scheletrici correlati (SRE), i quali interferiscono con la qualità di vita limitando l'autonomia delle pazienti, riducono la sopravvivenza e sono responsabili di alti costi per il servizio sanitario (6).

2.1.2 I bisfosfonati sono indicati nel trattamento delle metastasi ossee da carcinoma mammario ?

2.1.3 I bisfosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario ?

Molti studi e metanalisi hanno dimostrato che i bisfosfonati sono efficaci nel ridurre il rischio di sviluppare eventi scheletrici correlati (SRE) e ritardare la comparsa del primo SRE in donne affette da carcinoma della mammella con metastasi ossee (7,9,10). Attualmente in Italia sono prescrivibili per le metastasi ossee da carcinoma della mammella bisfosfonati sia in formulazione orale che endovenosa (Tab 1).

Tab 1: Bisfosfonati attualmente prescrivibili in Italia per pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella.

BISFOSFONATI	Classe	Via*	Dose	Frequenza
Clodronato	Non N-BP	OS	800 mg	2 cp/die
		I.V.	900mg	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	3-4 settimane

Gli Obiettivi primari dell'uso dei bisfosfonati nel carcinoma della mammella con metastasi ossee sono:

- Prevenire gli SRE riducendo la percentuale di soggetti che intercorrono in almeno un SRE
- Ridurre l'incidenza di nuovi SRE, intesi come eventi/anno SMPR (numero di eventi scheletrici in una determinato periodo di tempo)
- Prolungare il tempo di insorgenza del primo e dei successivi SRE (7-10)

Una metanalisi (10) ha analizzato il ruolo dei bisfosfonati in pazienti affette da carcinoma della mammella metastatico. In 9 studi, includenti 2806 pazienti, che confrontavano l'efficacia dei bisfosfonati vs placebo, i bisfosfonati hanno dimostrato di ridurre il rischio di insorgenza di SRE del 15% (RR 0.85; 95% intervallo di confidenza CI 0.77 to 0.94; p = 0.001). Il beneficio è risultato maggiore nei bisfosfonati somministrati per via endovenosa. (10) L'unico studio che ha analizzato l'efficacia dello zoledronato vs placebo nel ridurre il rischio di SRE nel carcinoma della mammella con metastasi ossee, è stato svolto su una popolazione di pazienti giapponesi (11), ed ha seguito la pubblicazione dello studio di non inferiorità tra zoledronato 4 mg ev vs pamidronato 90 mg ev (12). Due studi randomizzati a doppio cieco hanno valutato l'efficacia di ibandronato ev rispettivamente a 2 mg o 6 mg vs placebo da 60 a 96 settimane e 6 mg vs placebo per 96 settimane. Entrambi gli studi hanno dimostrato l'efficacia di ibandronato 6 mg ev vs placebo nel ridurre gli SRE (RR 0.84; 95% CI 0.76 to 0.93; P = 0.0007) (13,14).
Un analisi di tutti gli studi riguardanti i bisfosfonati (Clodronato,Pamidronato, Acido Zoledronico e con Ibandronato) hanno documentato un'efficacia nella riduzione del rischio di sviluppare SRE, maggiormente per l'Acido Zoledronico (Tab 2) (11-21). In 12 studi su donne affette da carcinoma della mammella con metastasi ossee, i bisfosfonati hanno determinato una riduzione media della frequenza SRE del 28% (range 14% e 48%) e un ritardo statisticamenete significativo della comparsa del primo SRE rispetto al placebo. In particolare nello studio con acido zoledronico è sato dimostrato un incremento significativo del tempo medio di comparsa del di SRE rispetto al braccio di controllo: in quest'ultimo infatti era di 364 giorni mentre per l'acido zoledroico il tempo medio non è stato raggiunto (p=0.007). (11)

Tabella 2.

BISFOSFONATO	STUDIO	RR DI SRE (CI 95%)	RR DI SRE	TEMPO DI COMPARSA DEL PRIMO SRE (N° DI GIORNI RISPETTO AL PLACEBO)
ACIDO ZOLEDRONICO (4 mg)	Kohno et al (11)	0.59 (0.42-0.82)	41%	110% (NR vs 52)
PAMIDRONATO EV (90 mg)	Rosen LS (12)	0.77 (0.69-0.87)	33%	39% (21.0 vs 15.1)
IBANDRONATO EV (6 mg)	Body et al; Heras et al (13;14)	0.80 (0.67-0.96)	20%	53% (11.8 vs 7.7)
IBANDRONATO OS	Body et al (15)	0.86 (0.73-1.02)	14%	39%(90.3 vs 64.9)
CLODRONATO	Kristensen (16)	0.69 (0.40-1.20)	31%	
CLODRONATO	Paterson (17)	0.83 (0.68-1.02)	17%	2%(9.9 vs 4.6)
CLODRONATO	Tubiana-Hulin (18)	0.92 (0.71-1.19)	8%	36% (8.7 vs 6.4)
METANALISI DI TUTTI GLI STUDI		(0.85 0.77-0.94)	15%	

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'uso dei bisfosfonati ibandronato, pamidronato e zoledronato dovrebbe essere considerato in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee in quanto in grado di ridurre il numero di eventi scheletrici e ridurne significativamente la comparsa	**Positiva forte**

2.1.4 I bisfosfonati sono indicati nel trattamento del dolore nelle metastasi ossee da carcinoma mammario ?

Gli Obiettivi secondari dell'uso dei bisfosfonati nel carcinoma della mammella con metastasi ossee potrebbero essere:

- Riduzione del dolore
- Miglioramento della qualità di vita (QoL)
- Prolungamento della sopravvivenza.(10)

In diversi studi il trattamento con bisfosfonati rispetto al placebo in donne affette da carcinoma della mammella metatatico, ha determinato un efficacia nel trattamento del dolore e nella riduzione dell'utilizzo di analgesici oppioidi.(7,22-28) Secondo la scala dell'OMS i bisfosfonati vanno ad integrare la terapia anlagesica nel trattamento del dolore da metastasi ossee e non a sostituirla. (29,30). In particolare il pamidronato ha dimostrato in uno studio un vantaggio rispetto al clodronato (25) e una pari efficacia rispetto all'acido zoledronico. (27,28)
Anche l'ibadronato è risultato efficace nel ridurre il dolore (dose intensiva 4 mg ev per 4 gg).(26)
Un miglioramento della qualità di vita (QoL) è stata dimostrata in 2 studi su 5 (entrambi con ibandronato). Sia per quanto riguarda la valutazione del dolore che per la QoL le scale di valutazione utilizzate negli studi clinici erano molto eterogenee. (24,31)
Tuttavia i bisfosfonati non hanno dimostrato alcun beneficio diretto sulla sopravvivenza globale (RR 1.01; 95% CI 0.92 to 1.11) (10).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	**I bisfosfonati non dovebbero essere considerati nel trattamento del dolore nelle metastasi ossee da carcinoma mammario**	**Negativa debole**

Esiste un bisfosfonato da preferire?

L'acido zoledronico e il pamidronato sono gli unici bisfosfonati che hanno dimostrato un'efficacia su tutti gli end point. (11,12,36). Uno studio multicentrico randomizzato doppio cieco aveva l'intento di dimostrare la non inferiorità dell'acido zoledronico ev (4 mg o 8 mg) vs il pamidronato ev (90 mg) ogni 3 o 4 settimana nel ridurre il rischio di SRE in pazienti con metastasi osteolitiche da mieloma multiplo e carcinoma della mammella. Nel sottogruppo di donne con carcinoma della mammella in (N = 766) non è stata dimostrato nessuna differenza nel percentuale di pazienti che hanno sviluppato SRE (escludendo l'ipercalcemia) e nel

tempo di insorgenza del primo SRE. Nel sottogruppo delle pazienti con metastasi litiche l'acido zoledronico ha determinate un significativo prolungamento del tempo di insorgenza del primo SRE (310 versus 174 giorni; P = 0.013), della morbilità scheletrica (1.2 versus 2.4 events; P = 0.008) e della frequanza degli SRE del 30% (P = 0.010). (32)
Nello studio di confronto tra pamidronato (60 mg) vs clodronato (2400 mg orale e 900 mg i.v.) il primo ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo nella riduzione del dolore in 51 pazienti già dopo 3 mesi di trattmento (p<0.01).(25)
E' stato pubblicato uno studio di non inferiorità (ZICE trial) tra acido zoledronico vs ibadronato orale. L'incidenza di SRE annuale con ibandronato è risultata del 0.499 (95% CI 0·454-0·549), mentre con ac.zoledronico 0.435 (0·393-0·480), dimostrando quindi che l'ibadronato orale è inferiore all'ac. Zoledronico. Nel braccio con acido zoledronico è stata registrata una maggior tossicità renale (32% vs 24%) ma l'incidenza di osteonecrosis della mandibola era simile (1% vs fi <1%). (33)
Diversi studi hanno confrontato le diverse vie di somministrazionedi ibandronato.(35,36) Ibadronato ev (6 mg 1fl ogni 21-28) è risultato superiore rispetto alla via di somministrazione orale (50 mg/die). Uno studio ha messo a confronto ibadronato 12 mg I.V.somministrato il giorno 1 poi proseguendo con ibadronato 50 mg orale al giorno (braccioA) vs la terapia standard orale con ibadronato 50 mg (braccio B). È stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli di S-CTX a 5 giorni nel braccio A vs braccio B (differenza media 15.82%; P = .005) ed una significativa riduzione dei livelli di NTX/creatinina (P = .009). Inoltre è stato dimostrato un maggior beneficio sul dolore nel braccio A vs braccio B senza ulteriori eventi avversi.(34)

Le linee guida internazionali non sono concordi riguardo la scelta del migliore bisfosfonato, sia quelli dell'ASCO che dell'ESMO 2017 (30,37).

Per quanto riguarda la scelta del trattemento con bisfosfonati nel paziente anziano la SIOG nel 2007 ha dato indicazione nel paziente elderly con ridotta mobilità la somministazione di clodronato e ibadronato. In caso di mancata compliance o maggior mobilità passare a pamidronato o zoledronico (38).
Un pannel di esperti consiglia l'utilizzo di bisfosfonati per via endovenosa per migliorare la compliance al trattamento (39).

2.1.5 Nelle pazienti affetti da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'Acido Zoledronico ?

Uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco ha confrontato Denosumab, anticorpo monoclonale anti RANK-L, versus acido zoledronico nel ritardare o prevenire la comparsa di SRE in 4046 pazienti con carcinoma della mammella con metastasi ossee.
Denosumab è stato somministrato sc alla dose di 120 mg + placebo ev vs ac.zoledronico ev + placebo sc ogni 4 settimane. Il Denosumab ha dimostrato la non inferiorità nel prolungare il tempo di insorgenza del primo SRE (fratture patologiche, compressione midollare, RT e chirurgia) oltre che la superiorità nel prolungare sempre il tempo di insorgenza del primo SRE (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.71-0.95; P = .01) e il tempo di insorgenza dei successivi SRE (rate ratio, 0.77; 95% CI, 0.66-0.89; P = .001). Inoltre Denosumab ha dimostrato una riduzione dei markers di turnover osseo. Non vi erano differenze fra i due farmaci per quanto riguardava la sopravvivanza globale (HR0.95; 95% CI: 0.81-1.11; p= 0.49) e il tempo libero da progressione (HR 1.06; 95% CI 0.89-1.11; p = 0.93). Per quanto riguarda il profilo di tossicità, Denosumab ha dimostrato una maggior incidenza di ipocalcemia, mentre l'acido zoledronico ha presentato una maggior tossicità renale, pertanto non necessità di un monitoraggio della funzionalità renale. L'osteonecrosi della mandibola si è verificata raramente nei pazienti presi in esame (2.0%, denosumab; 1.4%, acido zoledronico; P = .39). (40) Un'analisi integrata dei 3 studi registrativi (5723 pazienti) del denosumab vs acido zoledronico ha confermato la non differenza nell'incidenza dell'ONJ tra i 2 prodotti (41).

Da un'altra analisi degli stessi tre studi che confrontavano l'efficacia di Denosumab rispetto all'acido zoledronico nel controllo del dolore, Denosumab ha dimostrato ritardare di 1.8 mesi l'incremento del dolore da assente/lieve a moderato/severo in 5540 pazienti di cui 2046 con carcinoma della mammella. (42).

Quindi il Denosumab ha dimostrato una moderata maggiore efficacia e tollerabilità al di fuori dell'ipocalcemia rispetto lo Zoledronato, con il vantaggio di essere somministrato per via sottocutanea ma di costo superiore. Ove è possibile, può essere considerato l'opzione preferita.

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti affetti da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'Acido Zoledronico.	**Positiva Debole**

Take home message: I bisfosfonati sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche incluso l'ipercalcemia, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche e nel ridurre il dolore osseo in pazienti affetti da metastai ossee secondarie a carcinoma mammario, in particolare quelli per via endovenosa. Il Denosumab è una valida alternativa per via sottocutanea e un'opzione preferita ove è possibile per il fatto che ha mostrato moderata maggiore efficacia rispetto all'Acido Zoledronico nel ridurre gli eventi scheletrici (escluso ipercalcemia).

Bibliografia:

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin. 2009 Jul-Aug;59(4):225-49. doi: 10.3322/caac.20006. Epub 2009 May 27.
2. Ibrahin T, Mercatali L, Casadei R and Sabbatini R: Clinical manifestation. In: Osteoncology textbook. Amadori D, Cascinu S, Conte P, Ibrahim T, (eds). Poletto editore Milan, pp258-276, 2010.
3. Søgaard KK, Cronin-Fenton DP, Pedersen L, Sørensen HT, Lash TL.Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. Inflamm Bowel Dis. 2008 Apr;14(4):519-25.
4. Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF, Coebergh JW . On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands.Louwman WJ,. Cancer Causes Control. 2008 Feb;19(1):97-106. Epub 2007 Nov 24.
5. Coleman RE and Rubens RD: The clinical course of bone metastasis from breast cancer. Br J Cancer 55: 61-66, 1987.
6. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. A new emercgency in oncology: bone metastases in breast cancer patient (Review). Oncology letter 6: 306-310, 2013.
7. 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.
8. 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.
9. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ 2003; 327:469.
10. Wong MH[1], Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD003474. doi:10.1002/14651858.CD003474.pub3.
11. 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 randomize, placebo-controlled trial. J Clin Oncol 2005; 23: 3314-3321.

12. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ.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 Oct 15;98(8):1735-44.
13. Body JJ, Diel lJ, 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.
14. Heras P[1], Kritikos K, Hatzopoulos A, Georgopoulou AP. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer Care (Engl). 2009 Nov;18(6):653-6. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00980.x. Epub 2009 Jun 22.
15. Body JJ, Diel lJ, Lichinitser MR et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastastic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer 2004; 90: 1133-1137.
16. 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.
17. 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.
18. Kristensen B, Ejlertsen B, Groenvold M et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastase: a randomized study. J Int Med 1999; 246: 67-74.
19. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc 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.
20. 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.
21. 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.
22. Gralow J, Tripathy D, Managing metastatic bone pain: The role of bisphosphonates. J Pain Symptom Manage 2007; 33: 462-472.
23. Zometa (zoledronic acid). Summary of product characteristics. Novartis Pharma. April 2005.
24. Conte PF, Latreille J, Mauriac L et al. Delay in profression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate : results from a multinational randomized controlle trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. J Clin Oncol 1996; 14: 2552-9.
25. 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 qith metastatic bone disease. Ann Oncol 2001; 12: 1433-8.
26. Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. Support Care Cancer 2006; 14 (5): 408-418.
27. 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).
28. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P et al. Zoledronci 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.
29. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002068.
30. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, et al: Role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario focused guideline update. J Clin Oncol 35:3978-3986, 2017
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Macpherson IR[1], Bray C[2], Hopkins C[3], Hannon RA[4], Lewsley LA[3], Ritchie DM[5], Canney P[6]. Loading dose ibandronate versus standard oral ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer. Clin Breast Cancer. 2015 Apr;15(2):117-27. doi: 10.1016/j.clbc.2014.09.009. Epub 2014 Oct 2.
35. 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.

36. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bon metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000; 88: 1082-1090.
37. Cardoso, A. Costa , E. Senkus et al. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Annals of Oncology 28: 16–33, 2017
38. 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.
39. 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. 2008
40. Stopeck A., Lipton A, Body JJet al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer:a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):5132-9
41. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012
42. Von Moos R1 , Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Damyanov D, Fallowfield LJ, Marx G, Cleeland CS, Patrick DL, Palazzo FG, Qian Y, Braun A, Chung K. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid.Support Care Cancer. 2013 Dec;21(12):3497-507

2.2 Carcinoma prostatico

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. A dispetto del loro aspetto radiologico, le metastasi ossee addensanti presentano al loro interno una componente litica e sono 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, molto più raramente, ipercalcemia [2]. Tale eventi avversi sono relativamente rari fintanto che la neoplasia è responsiva all'androgeno 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 di bisfosfonati ed altri farmaci inibenti l'attività osteoclastica.
Tali farmaci nel paziente con carcinoma prostatico metastastatico 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 riassunti in una metanalisi [3]. 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 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.
L'efficacia di acido zoledronico nella prevenzione di eventi scheletrici avversi nei pazienti con metastasi ossee da malattia resistente alla castrazione è stata confermata dai risultati di un recente studio dal disegno fattoriale i cui bracci erano i seguenti: a) docetaxel, b) docetaxel + stronzio89, c) docetaxel + acido zoledronico, d) docetaxel + stronzio89 + acido zoledronico (studio TRAPEZE) [14].
Uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco ha voluto testare l'efficacia di denosumab somministrato sottocute alla dose di 120 mg + placebo per via endovenosa ogni 28 giorni versus acido zoledronico somministrato per via endovenosa + placebo sottocute in 1904 pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonorefrattaria in fase metastatica a livello scheletrico [15]. L'obiettivo primario di questo studio è stato dimostrare la non inferiorità in termini di tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico avverso (end point complesso comprendente le fratture patologiche, compressione midollare, necessità di radioterapia e/o di chirurgia).
La stragrande maggioranza degli studi citati in precedenza ha riguardato il sottogruppo di pazienti con malattia resistente alla castrazione. Negli anni 2015-2016 sono stati pubblicati i risultati di 2 studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico in pazienti con malattia ormonosensibile. In uno studio acido zoledronico è stato confrontato con placebo in pazienti sottoposti a ormonoterapia con LHRH-A [16]. Il secondo studio (studio STAMPEDE) ha un disegno più complesso, in tale studio infatti 2962 pazienti con carcinoma prostatico ormonosensibile sono stati randomizzati a ricevere deprivazione androgenica con LHRH-A vs LHRH + acido zoledronico vs LHRH-A + decetaxel vs LHRH-A + acido zoledronico + docetaxel in un rapporto di randomizzazione 2:1:1:1.

2.2.1 Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?

Per quanto riguarda gli studi confrontanti l'efficacia di bisfosfonati versus placebo, nei tre studi randomizzati che hanno valutato l'incidenza delle complicanze scheletriche [10,11,13], definite come fratture patologiche, compressioni midollari, ipercalcemia, necessità di radioterapia palliativa o di chirurgia ortopedica e progressione a livello osseo (quest'ultimo valutato in un solo studio), 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 odds 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 MODERATO)***
Due dei 3 precedenti studi hanno considerato pazienti con malattia resistente alla castrazione [11-13], il rimanente pazienti con malattia ormonosensibile [10]. Quest'ultimo studio però è stato condotto in un periodo precedente la dimostrazione di efficacia di bisfosfonati nella fase di malattia resistente alla castrazione. Lo studio condotto dal CALGB di acido zoledronico versus placebo è stato condotto per dimostrare se la somministrazione di acido zoledronico nella malattia ormonosensibile fosse più efficace nel prevenire le complicanze scheletriche rispetto alla somministrazione del farmaco nella fase di resistenza alla castrazione [16]. Tale studio non ha dimostrato differenze fra i 2 bracci di trattamento; HR 0.97; 95% IC: 0-1.17; *p* 0.39)
Nello studio STAMPEDE [18] docetaxel associato ad androgeno deprivazione versus androgeno deprivazione ha dimostrato un vantaggio significativo a favore di Docetaxel nell'incrementare il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico, l'aggiunta di acido zoledronico alla combinazione di docetaxel e LHRH-A non si è però tradotta in un miglioramento di efficacia in termini di riduzione del rischio di eventi scheletrici HR (0.89, 95% CI 0.73–1.07; p=0.221)
Nello studio di confronto di efficacia fra denosumab ed acido zoledronico nella malattia resistente alla castrazione, denosumab ha dimostrato di prolungare significativamente il tempo al primo SRE rispetto all'acido zoledronico (HR 0.82; 95%CI: 0.71–0.95; p [non inferiorità] =0.0002, p [superiorità] =0.008) [14]

2.2.2 Gli inibitori del riassorbimento osseo contribuiscono a ridurre il Dolore osseo?

Cinque studi [4,6,7,11] hanno riportato la proporzione di pazienti con riduzione del dolore osseo dopo trattamento con bisfosfonati. 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 SIGN BASSO*)**
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. Il dolore osseo non rientrava fra gli obiettivi secondari per misurare l'efficacia di denosumab versus acido zoledronico. Tuttavia il dolore osseo definito come evento avverso è risultato sovrapponibile in entrambi i bracci di trattamento: 26% nel braccio acido zoledronico e 25% nel braccio denosumab (p=0.63). ***(Livello di Evidenza SIGN BASSO)***.
In una metanalisi Cochrane degli studi randomizzati pubblicati non ha mostrato differenze in termini di risposta del dolore osseo nei pazienti trattati con bisfosfonati rispetto ai pazienti inseriti nei rispettivi bracci di controllo (RR 1.15; 95% CI 0.93-1.43, p=0.20) [19].

2.2.3 Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la Progressione di malattia a livello scheletrico?

Due studi randomizzati utilizzanti bisfosfonati [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)
Nella malattia ormonosensibile lo studio CALGB non ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione di acido zoledronico versus placebo (0.89, 95% CI: 0.74 to 1.07 p 0.22) ***(Livello di Evidenza MODERATO)***, Nello studio Stampede l'aggiunta di acido zoledronico a LHRH-A e docetaxel non ha significativamente migliorato il tempo al fallimento terapeutico (HR 0.92, 95% CI: 0.81–1.04; p=0.198) ***(Livello di Evidenza ALTO)***
Nell'unico studio randomizzato sinora condotto [14], Denosumab in pazienti con malattia ossea resistente alla castrazione non ha dimostrato alcuna differenza rispetto ad acido zoledronico in termini intervallo libero da progressione: HR 1.06 (95% IC 0.95–1.18; p=0.30) ***(Livello di Evidenza SIGN 1+)***.

2.2.4 Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la Sopravvivenza globale?

Cinque studi randomizzati utilizzanti bisfosfonati (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 BASSO)***.
Nella malattia ormonosensibile una metanalisi dei 3 studi randomizzati (18) ha mostrato un vantaggio significativo a favore del trattamento con bisfosfonati rispetto alla terapia standard (LHRH-A + docetaxel) HR: **0·88, 95% IC: [0.79–0.98, p=0·025).** Questo risultato è stato tuttavia influenzato dello studio con clodronato. Quando l'analisi è stata effettuata con i soli studi in cui il bisfosfonato usato è stato l'acido zoledronico nessuna differenza rispetto alla terapia standard è stata osservata (HR: 0.94 95% IC: 0.83–1.07, p=0.323) ***(Livello di Evidenza BASSO).***
Nello studio randomizzato di denosumab versus acido zoledronico in pazienti con malattia resistente alla castrazione [14], la sopravvivenza globale è risultata sovrapponibile in entrambi i bracci di trattamento: HR 1.03 (95% IC: 0.91–1.17; p=0.65). ***(Livello di Evidenza SIGN MODERATO)***.
Analisi "post hoc" effettuate nei pazienti metastatici con malattia resistente alla castrazione arruolati rispettivamente nello studio COU-AA-302 di abiraterone versus placebo [20] e nello studio ALSYMPCA di Radium 223 versus placebo [21] hanno evidenziato come la combinazione di questi farmaci con bisfosfonati o denosumab fosse associata ad un prolungamento della sopravvivenza globale suggerendo un meccanismo additivo di efficacia. Queste analisi hanno comunque solo valore esplorativo e i dati non possono essere generalizzati.

Raccomandazioni

Bisfosfonati e denosumab sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche di pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione. L'acido Zoledronico è da considerasi il bisfosfonato di scelta in questa patologia. Uno studio randomizzato mostra una maggiore efficacia di denosumab versus acido zoledronico nel prevenire gli eventi scheletrici avversi.
I bisfosfonati e il denosumab possono essere efficaci nel controllo del dolore ma non possono sostituire i farmaci analgesici
Nel paziente con malattia ormonosensibile metastatica all'osso, i dati disponibili non consentono di raccomandare l'uso dei bisfosfonati ancorché vi sia un chiaro razionale. L'uso di questi farmaci in questo contesto deve essere valutato caso per caso.
La somministrazione di acido zoledronico a scopo adiuvante in pazienti con malattia ormonosensibile ad alto rischio non è raccomandata.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	L'uso dei bisfosfonati e di Denosumab dovrebbe essere considerato in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, in quanto in grado di ritardare la comparsa di eventi scheletrici.	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Bisfosfonati e Denosumab possono essere considerati per il controllo del dolore in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, ma non dovrebbero sostituire i farmaci analgesici.	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATO	L'acido zoledronico non deve essere utilizzato nella malattia metastatica in fase di ormono sensibilità	**Negativa forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSO	In assenza di evidenze scientifiche, non dovrebbe essere considerato l'uso del denosumab nella malattia metastatica in fase di ormono sensibilità	**Negativa Debole**

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. Elomma I, Kylmata T, Tammela T, Vitanen 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, Elomma 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 formetastatic prostate cancer (MRCPRO5Trial). J Natl Cancer Inst, 95: 1300-1311, 2003.
11. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ,Chik,Ding K,ElliotC, ParulekarW. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantron/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ prednisone and placebo in patiens 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. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, Barton D, Andronis L, Goranitis I, Collins S, Daunton A, McLaren D, O'Sullivan J, Parker C, Porfiri E, Staffurth J, Stanley A, Wylie J, Beesley S, Birtle A, Brown J, Chakraborti P, Hussain S, Russell M, Billingham LJ. Clinical Outcomes and Survival Following Treatment of Metastatic Castrate-Refractory Prostate Cancer With Docetaxel Alone or With **Strontium**-89, Zoledronic Acid, or Both: The **TRAPEZE**Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol: 2(4):493-9, 2016.
15. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 377: 813-22, 2011.
16 Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, Hauke RJ, Monk JP, Saylor P, Bhoopalam N, Saad F, Sanford B, Kelly WK, Morris M, Small EJ. Randomized controlled trial of early **zoledronic** acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of **CALGB** 90202 (alliance). J Clin Oncol. 2014 Apr 10;32(11):1143-50.
17. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; **STAMPEDE** investigators. Addition of docetaxel, **zoledronic** acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (**STAMPEDE**): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet 387 (10024):1163-77, 2016.

18. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MK, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Tierney JF; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol. 17(2):243-56, 2016
19. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Dec 26;12:CD006250.
20. Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. Impact of bone-targeted therapies in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate: post hoc analysis of study COU-AA-302. Eur Urol 2015;68:570–7.
21. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol 2016;2016:1306–16

2.2.5 Nuove molecole nella terapia delle metastasi ossee da tumore della prostata

Attualmente sono in diverse fasi di sperimentazione clinica numerose molecole con effetti diretti o indiretti sull'evoluzione delle metastasi ossee da tumori solidi. Alcune di queste molecole sono capaci di agire direttamente sul riassorbimento osseo avendo come target cellule specifiche dell'osso come osteoclasti, osteoblasti, osteociti o pathway molecolari che regolano la funzione di queste cellule. In questo gruppo di farmaci possiamo comprendere lo stesso denosumab, ma anche gli inibitori del recettore A dell'endotelina 1 (espresso anche dagli osteoblasti), gli inibitori della catepsina K (prodotta dagli osteoclasti, ma anche dalle cellule tumorali metastatiche all'osso), i farmaci che interferiscono con il pathway wnt/dkk1 (che regola tra l'altro la funzione degli osteoblasti), gli inibitori di src (tirosin kinasi non recettoriale che sta a valle del recettore rank e che contribuisce a regolare la funzione riassorbitiva degli osteoclasti, ma anche la funzione di distruzione della matrice ossea da parte delle cellule tumorali) (1). Altre molecole in sperimentazione avanzata sull'uomo, pur avendo come target la cellula tumorale e non il microambiente osseo, hanno dimostrato oltre che un miglioramento della sopravvivenza, di essere anche capaci di modificare la storia naturale delle metastasi ossee, determinando un ritardo della comparsa degli SRE, una riduzione del dolore osseo e il miglioramento della qualità di vita. In questo gruppo di farmaci possiamo annoverare come maggiore esempio l'abiraterone, un inibitore selettivo di CYP17-alfa idrossilasi, capace di inibire la produzione degli androgeni a livello della stessa cellula tumorale e che ha dimostrato, dopo trattamento con docetaxel, di aumentare la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore della prostata in fase di resistenza alla castrazione, ma anche di ridurre l'incidenza e ritardare la comparsa delle complicanze scheletriche correlate alle metastasi ossee ed, infine, di migliorare la qualità di vita "scheletrica" (2). In particolare l'abiraterone + prednisone ha dimostrato rispetto al solo prednisone di ritardare la comparsa degli SRE di 4.7 mesi (HR:0.615) nei pazienti trattati con docetaxel (2) e di ritardare la progressione scheletrica e il tempo all'uso degli analgesici oppioidi nei pazienti non pretrattati con docetaxel (3) ***(Livello di Evidenza SIGN MODERATO)***.

Nuovi altri farmaci sono in sperimentazione nel tumore della prostata metastatico con potenziale effetto terapeutico anche sulle metastasi ossee (enzalutamide, cabozantinib, ecc.). In particolare l'enzalutamide (MDV 3100) è un farmaco di ultima generazione capace di legare il recettore per gli androgeni, di impedirne il trasporto a livello nucleare e la sua funzione de-regolatrice sul DNA. Tale farmaco ha recentemente dimostrato di incrementare la sopravvivenza e di ritardare la comparsa di eventi scheletrici (di 3.4 mesi rispetto al placebo; HR0.621) nel paziente affetto da neoplasia prostatica metastatica in fase di resistenza alla castrazione dopo trattamento con docetaxel (4) ***(Livello di Evidenza SIGN MODERATO)***.

Infine, il cabozantinib rappresenta il primo esempio di un farmaco a target molecolare attivo nel tumore della prostata, è un inibitore di c-met e del pathway di VEGF che ha dimostrato di indurre un elevato tasso di risposte obiettive a livello delle metastasi ossee di pazienti affetti da neoplasia prostatica in fase di resistenza alla castrazione (5).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	L'uso di abiraterone e di enzalutamide può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico in fase di resistenza alla castrazione anche allo scopo di ridurre gli SRE, di ritardarne la comparsa, di ritardare il peggioramento del dolore osseo e di rallentare la progressione scheletrica di malattia.	**Positiva Debole**

Bibliografia

1. Santini D, Galluzzo S, Zoccoli A, et al. New molecular targets in bone metastases. Cancer Treat Rev. 2010
2. Fizazi K et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012
3. Ryan CG et al., Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. NEJM, 2013
4. Scher HI et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy NEJM, 2012
5. Smith DC et al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. JCO, 2013

2.3 Carcinoma polmonare

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: 1) 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]; 2) l'elevata frequenza di ipercalcemia soprattutto in presenza di istotipo squamoso; 3) la prognosi infausta (sopravvivenza 6-7 mesi). Per quanto riguarda la prognosi occorre tuttavia sottolineare come nel sottogruppo di pazienti con adenocarcinoma con malattia mutata per EGFR e o riarrangiata per ALK trattati con farmaci inibitori delle tirosino kinasi la sopravvivenza attesa è di circa 24 mesi [2], mentre non è ancora stata valutata con chiarezza la sopravvivenza di pazienti con metastasi ossee con malattia esprimente PDL-1 >50% trattati con la sola immunoterapia. Sulla base di queste premesse vi è un forte razionale per l'impiego di farmaci inibitori dell'osteolisi per la prevenzione delle complicanze scheletriche (fratture, compressione midollare, ipercalcemia) e il controllo del dolore.

2.3.1 Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano degli Eventi scheletrici avversi?

Non esistono studi randomizzati pubblicati che abbiano valutato l'efficacia dei bisfosfonati in pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone. Due studi randomizzati hanno valutato l'efficacia di acido zoledronico versus placebo e di denosumab versus acido zoledronico in pazienti con diversa istologia primitiva non comprendente tumori mammari e prostatici che includeva altresì pazienti con carcinoma non a piccole cellule del polmone [4,5,6]. Nel primo di questi, nel sottoinsieme di 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 SIGN BASSO)***. 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.
Per quanto riguarda lo studio denosumab versus acido zoledronico [6], un'analisi nel sottogruppo di 702 pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule il denosumab si è dimostrato non inferiore ad acido zoledronico per quanto riguarda il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico (HR 0.84, 95% IC, 0.64-1.10, p=0.20) ***(Livello di Evidenza BASSO)***.

Raccomandazioni

I bisfosfonati (acido zoledronico) 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 e controllare il dolore. Occorre tuttavia considerare come in presenza di elementi biologici e clinici che suggeriscono una cattiva prognosi il loro impiego deve essere attentamente valutato in termini costi/benefici**.**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'uso dell'acido zoledronico può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma polmonare con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche e controllare il dolore	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Il denosumab può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma polmonare per la prevenzione delle complicanze scheletriche.	**Positiva debole**

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.
2. Bauml J1, Mick R, Zhang Y, Watt CD, Vachani A, Aggarwal C, Evans T, Langer C. Determinants of survival in advanced non--small-cell lung cancer in the era of targeted therapies. Clin Lung Cancer 14(5):581-91, 2013
3. 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. 45: 1240-1247, 1999.
4. 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.
5. 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.
6. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H.Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 29: 1125-1132, 2011.

2.4 Carcinoma renale

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, così come di altri farmaci inibenti l'attività osteoclastica, in questo contesto clinico.

2.4.1 Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?

A tutt'oggi non vi sono studi randomizzati che abbiano indagato specificamente l'efficacia di farmaci inbitori dell'osteolisi 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 SIGN BASSO)***
L'efficacia di denosumab versus acido zoledronico nel ritardare la comparsa del primo evento scheletrico in pazienti con istotipi diversi da carcinoma mammario, polmonare, prostatico e mieloma multiplo è stata testata in 904 pazienti [5]. Questi casi rappresentano un sottogruppo nell'ambito di uno studio prospettico randomizzato che includeva anche pazienti con carcinoma polmonare e mieloma multiplo. In questo sottogruppo il denosumab si è dimostrato non inferiore all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa del primo evento scheletrico (HR 0.79, 95% IC, 0.62-0.99; p=0.04). ***(Livello di Evidenza SIGN MODERATO)***.

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 28 giorni per la prevenzione delle complicanze scheletriche.
Il denosumab sembra non essere inferiore all'acido zoledronico anche in questo setting di pazienti.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'uso dei bisfosfonati può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma renale con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze scheletriche	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Il denosumab può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma renale con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze scheletriche	**Positiva debole**

Bibliografia

1. Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. Int J Oncol 19: 379–382, 2001.
2. 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.
3. 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.
5. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H.Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 29: 1125-1132, 2011.

2.5 Metastasi ossee da carcinomi diversi da mammella, polmone e rene

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.

2.5.1 Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?

Uno studio prospettico randomizzato ha valutato l'efficacia della somministrazione di acido zoledronico versus placebo [1] in pazienti con metastasi ossee da istotipi diversi dal carcinoma mammario, prostatico, polmonare e mieloma multiplo. 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 SIGN BASSO)***. Zaghloul MS 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), cosi 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 SIGN MODERATO)***.
L'efficacia di denosumab versus acido zoledronico nel ritardare la comparsa del primo evento scheletrico in pazienti con istotipi diversi da carcinoma mammario, polmonare, prostatico e mieloma multiplo è stata testata in 904 pazienti [3]. Questi casi rappresentano un sottogruppo nell'ambito di uno studio prospettico randomizzato che includeva anche pazienti con carcinoma polmonare e mieloma multiplo.
In questo sottogruppo il denosumab si è dimostrato non inferiore all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa del primo evento scheletrico (HR 0.79, 95% IC, 0.62-0.99; p=0.04). ***(Livello di Evidenza SIGN MODERATO)***.

Raccomandazioni

Pur in presenza di evidenze limitate riguardanti l'efficacia dei bisfosfonati e denosumab 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 questi farmaci per prevenire o ritardare l'insorgenza di complicanze scheletriche.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'uso dei bisfosfonati può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da neoplasia diversa dai carcinomi mammario, renale, polmonare e prostatico con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze scheletriche	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Il denosumab può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da neoplasia diversa dai carcinomi mammario, renale, polmonare e prostatico con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze scheletriche.	**Positiva debole**

Bibliografia

1. 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.
2. Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. Int J Clin Oncol. 2010 in press.
3. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H.Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 29: 1125-1132, 2011.

2.6 Esiste una durata ottimale di terapia nella malattia metastatica?

La durata ottimale del trattamento non è stata stabilita. Studi con lo Zoledronato e l'Ibandronato hanno evidenziato un beneficio per un periodo di trattamento di almeno 2 anni [1-4]. Anche dopo la comparsa di un evento scheletrico, inoltre, è stato evidenziato un vantaggio nel proseguimento della terapia con acido Zoledronico mostrando una riduzione, statisticamente significativa, della comparsa di eventi successivi [2,5].
Come mostrato da uno studio osservazionale [9] il trattamento con Acido Zoledronico protratto per una durata superiore ai due anni, oltre ad essere associato ad un basso tasso di SRE, è caratterizzato da un buon profilo di sicurezza.
Winters J.P. et al (27) all'ASCO 2010 ha presentato un'analisi retrospettiva; il rischio di SRE su una coorte di 92 pazienti affetti da metastasi ossee da tumori solidi e con Mieloma Multiplo, trattati con Pamidronato o Zoledronato per oltre 2 anni (durata media di 36 mesi), era maggiore nei primi due anni di trattamento. Il profilo di tossicità è risultato accettabile per entrambi i farmaci, indipendentemente dalla durata del trattamento.
Negli studi clinici presenti in letteratura la durata delle terapie è estremamente eterogenea, variando in un range da 12 settimane (in una prima fase di studio del denosumab) [33], a 96 settimane (per i bisfosfonati) [34-37] fino a circa 34 mesi in studi di fase III sul denosumab nel tumore mammario e prostatico (38, 39). Questi studi non hanno fornito, tuttavia, dati riguardanti la durata ottimale del trattamento e soprattutto non si focalizzano sul confronto tra terapia continuativa o interrotta.
Ai pazienti affetti da tumore della mammella o prostatico, arruolati negli studi di fase III sul denosumab, è stato proposto di partecipare ad un successivo studio di sicurezza sul trattamento a lungo termine. I pazienti hanno scelto se proseguire con ulteriori due anni di trattamento con denosumab o procedere con due anni di follow up. Un totale di 948 pazienti hanno accettato il proseguimento della terapia arrivando ad una durata massima del trattamento di circa 5 anni nelle pazienti affette da tumore della mammella e di circa 5,6 anni nei paziente affetti da tumore della prostata. I risultati dello studio hanno mostrato una buona tollerabilità nel trattamento con denosumab sia dopo esposizione prolungata che dopo passaggio a denosumab dopo precedente terapia con Acido Zoledronico. [45]
In considerazione delle evidenze citate, in assenza di dati specifici e sufficienti ad individuare un periodo di trattamento ottimale, la durata attualmente consigliata per la terapia target all'osso, è di almeno 2 anni sospendendo il trattamento in caso di peggioramento del Performance Status. Il proseguimento del trattamento oltre il limite dei due anni, è comunque consigliato (soprattutto in caso di terapia con denosumab), tenendo conto dei rischi di sviluppo di eventi scheletrici, della tollerabilità e delle condizioni cliniche generali del paziente [6,10,31,43].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	La durata consigliata in fase metastatica per la terapia target all'osso è di almeno 2 anni.	**Positiva debole**

2.7 Esiste un momento ottimale in cui iniziare la terapia nella malattia metastatica?

Dagli studi attualmente presenti in letteratura si evince che, dal momento della diagnosi di metastasi ossee, il tempo medio alla comparsa del primo evento scheletrico correlato è inferiore a 12 mesi. Nel tumore della mammella, ad esempio, in assenza di terapia target per l'osso, è di 7 mesi, in (10, 32).
Nonostante la presenza di un pregresso evento scheletrico aumenti il rischio di comparsa di successivi SRE, il trattamento con farmaci mirati per l'osso, si è mostrato efficace sia nel ritardare il primo SRE che la comparsa dei successivi (10).
Alla luce delle considerazioni sopraelencate, viene consigliato, in assenza di dati di confronto in letteratura, di iniziare un trattamento con terapia target per l'osso al momento della prima evidenza radiologica di metastasi ossee (segnalazione metabolica con scintigrafia ossea o PET captanti con conferma morfologica di almeno una lesione ossea – con Rx o TC o RMN), tenendo in considerazione le condizioni cliniche generali del paziente[6,10-12. L'inizio del trattamento ha lo scopo di interrompere il ciclo vizioso responsabile del danno osseo (30) e di mantenere la salute dell'osso che può essere alterata dai trattamenti antitumorali stessi (ormonoterapia, chemioterapia) (vedi capitolo corrispondente).

2.8 Esiste una dose ed una schedula ottimale da utilizzare nella malattia metastatica?

Le dosi e le schedule riportate di seguito sono quelle standard utilizzate negli studi clinici e consigliate dagli enti regolatori del farmaco [10,13-15].
• Pamidronato: 90 mg in 1-2 ore di infusione ogni 4 settimane.
• Zoledronato: 4 mg in 15-20 minuti di infusione ogni 4 settimane (durata in base alla formulazione farmaceutica).
• Ibandronato:
- 6 mg in infusione endovenosa di almeno 15 minuti ogni 3-4 settimane.
- 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).
• Denosumab: 120 mg sottocute ogni 4 settimane.

I dosaggi riportati, in particolare per i bisfosfonati come l'Acido Zoledronico possono essere talvolta adeguati in base alle condizioni del paziente ed in particolare in base alla funzionalità renale.
Per questo è utile eseguire il dosaggio della Clearence della creatinina prima dell'inizio del trattamento e, successivamente, eseguire prima di ogni somministrazione il dosaggio della creatinina e della calcemia (vedi safety).
Il primo studio multicentrico, eseguito per valutare l'efficacia di differenti schedule di somministrazione del trattamento con acido zoledronico, è lo studio italiano ZOOM pubblicato nel 2013 su lancet Oncology (40). Lo studio ha incluso pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario, confrontando l'Acido Zoledronico mensile con una schedula ogni 12 settimane dopo le prime 9-12 somministrazioni con la schedula standard mensile. La schedula sperimentale si è dimostrata non inferiore a quella standard nell'obiettivo primario, il numero degli eventi scheletrici per paziente all'anno (Skeletal Morbidity Rate). Non è stata dimostrata alcuna differenza in termini di safety ma una tendenza all'aumento del NTX nei pazienti della schedula delle 12 settimane.

Analogo studio randomizzato (42) con lo stesso disegno statistico (studio Optimize 2) ha confermato la non inferiorità della schedula delle 12 settimane vs mensile dopo 9/12 settimane di trattamento mensile di zoledronato. Tuttavia entrambi gli studi sono aperti, di non inferiorità e hanno diminuito il numero dei pazienti pre-pianificato con allargamento del margine di non inferiorità.

Un'analisi effettuata sulle pazienti arruolate nel trial Optimize-2, mirata a valutare la saturazione ossea in corso e dopo trattamento con acido zoledronico, non ha mostrato differenza significativa nei campioni ematici ed urinari tra le pazienti trattate con schedula standard e quelle trattate con schedula sperimentale.

La nuova schedula di Acido Zoledronico ogni 3 mesi dopo almeno 9-12 somministrazioni della schedula mensile nel tumore della mammella, potrebbe rappresentare oggi un'opzione terapeutica. Tuttavia tale schedula non è approvata dagli enti regolatori.

E' stato pubblicato recentemente su JAMA (44) uno studio di fase III randomizzato (CALGB 70604: Alliance) di non inferiorità, in cui sono stati inclusi 1822 pazienti affetti da tumore della mammella, prostata e mieloma in fase metastatica. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere acido zoledronico ogni mese vs ogni 3 mesi. La percentuale di pazienti con almeno 1 SRE è stata sovrapponibile in entrambi i bracci di trattamento, cosi come il tempo al primo SRE, la SMR (skeletal morbidity rate) e il dolore. Solo 795 pazienti (43 %) hanno completato lo studio con 2 anni di trattamento con oltre il 40 % per motivi non noti o persi al follow up. La non inferiorità è stata dimostrata per ogni tipo di neoplasia (mammella, prostata, mieloma), anche se la storia naturale della malattia ossea oncologica in questi 3 tipi di tumore differisce biologicamente e clinicamente. Inoltre da non trascurare il fatto che la malattia ossea prostatica è differente nelle 2 fasi di ormonosensibilità e di ormonoresistenza, dato non riportato nello studio, oltre che nel mieloma multiplo è stato riportato un vantaggio di sopravvivenza nella schedula mensile e nello studio Alliance non abiamo dati in merito.
Altri limiti di questo studio, come quelli dello ZOOM e Optimize2, sono studi di non inferiorità e sono aperti, non a doppio cieco.
Anche in questo studio è stato segnalato l'aumento del CTX nel braccio sperimentale ogni 12 settimane di zoledronato. Non sono stati rilevati differenze statisticamente significative nelle tossicità tra i 2 bracci.

Un analisi di cost effectiveness ha mostrato che lo Zoledronato ogni 3 mesi è più efficace nel ridurre il rischio di eventi scheletrici rispetto il denosumab mensile nel carcinoma mammario. Risulta tra i primi delle analisi indipendenti e che ha introdotto il costo del generico di zoledronato. Lo Zoledronato ogni 3 mesi è l'opzione più cost effectiveness e una ragionevole alternativa al denosumab mensile nel carcinoma mammario con metastasi ossee (46).

In corso studio randomizzato in svizzera che include i pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario o prostatico con zoledronato ogni 3 mesi vs denosumab 120 mg sc mensile. In previsione la chiusura nel 2022.

La nuova schedula di Acido Zoledronico ogni 3 mesi upfront nei tumori della mammella, prostata e il mieloma multiplo, con i limiti dell'unico studio disponibile oggi riportati sopra, potrebbe rappresentare una alternativa terapeutica alla schedula mensile, in casi selezionati di pazienti che non possono assumere la formulazione mensile. Tuttavia tale schedula non è approvata dagli enti regolatori.

2.9 Esistono criteri clinici per la scelta della via di somministrazione?

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; • Comporta 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 può essere eseguita a domicilio);
   • Richiede un accesso venoso;
   • Richiede maggior coinvolgimento e di conseguenza maggior controllo da parte del personale sanitario;
   • Può essere infusa in concomitanza ad altri trattamenti antineoplastici;
   • Presenta maggiore incidenza di sindrome similinfluenzale;
   • Richiede un maggior monitoraggio della funzionalità renale.

Al momento non sono presenti in letteratura studi che confrontino la via sottocutanea, quella endovenosa o quella orale in termini di compliance del paziente.

L' approccio multidisciplinare nel trattamento delle metastasi ossee

Le metastasi ossee sono la causa maggiore di morbilità e morbidità nei pazienti con cancro sia da un punto di vista epidemiologico che 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 ne peggiorano la prognosi [22,23]. Oltre la sede e il tipo delle metastasi, anche il trattamento, soprattutto quello preventivo, influisce sulla frequenza di queste complicanze.

Per questo risulta fondamentale la creazione di modelli organizzativi nei quali l'interdisciplinarietà degli interventi diagnostico-terapeutici e riabilitativi, soprattutto quello 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 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 neurochirurgo, il medico nucleare, il radiologo diagnosta e interventista, il fisiatra e altre figure professionali come l'infermiere e il data manager.

La creazione di tali modelli è stata possibile grazie ad un processo educazionale iniziato nel lontano 2000, tuttora in corso, che rappresenta in Italia e nel mondo una vera e propria rivoluzione culturale, formativa e assistenziale nell'ambito della patologia ossea oncologica, dando origine ad una vera a propria nuova disciplina oncologica: l'Osteoncologia (24-26,28,29,41).

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. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al., Guidance on the use of bisphosphonate in solid tumors: recommendations of an international expert panel, Ann Oncol 2008.
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. Van den Wyngaert T1, Delforge M, Doyen C, Duck L, Wouters K, Delabaye I, Wouters C, Wildiers H. Prospective observational study of treatment pattern, effectiveness and safety of zoledronic acid therapy beyond 24 months in patients with multiple myeloma or bone metastases from solid tumors. Support Care Cancer. 2013 Dec;21(12):3483-90.
10. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. 2012
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 desease, 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. Amadori D., Cascinu S., Conte P.F., Ibrahim T. Osteoncology Textbook, Ed Poletto, 2010
27. J. P. Winters, M. H. Fekrazad, E. H. Gilliam, S. Lee, K. Choi, M. Royce. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates beyond two years of use. J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e 19619).
28. Ibrahim T. et al., Multidisciplinary Osteo-Oncology Center for the management of bone metastases, J Clin Oncol, 2008 (Suppl; Abs. n° 20694).
29. Ibrahim T, Flamini E, Fabbri L, Serra P, Mercatali L, Ricci R, Sacanna E, Falasconi MC, Casadei R, Galassi R, Giannini M, Bazzocchi O, Calzolari F, Nunziatini R, Gaudio M, Maltoni M, Amadori D. Multidisciplinary approach to the treatment of bone metastases: Osteo-Oncology Center, a new organizational model. Tumori, 95(3):291-7, 2009
30. Kinnane N. Burden of bone disease. Eur J Oncol Nurs11, Suppl 2:S28-31, 2007
31. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 2011
32. Jensen A, Jacobsen JB, Nørgaard M et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark Danish National Patient Registry 1999- 2007. BMC Cancer 2011
33. Body JJ, Facon T, Coleman RE, et al: A study of the biological receptor activator of nuclear FactorkappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. Clin Cancer Res 12:1221-1228, 2006
34. 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 98:1735-1744, 2003
35. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, 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 90:1133-1137, 2004
36. Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, et al: Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, et al: Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. Eur J Cancer Care (Engl) 18:653-656, 2009
37. 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 14:1399-1405, 2003
38. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. J Clin Oncol 28:5132-5139, 2010
39. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011
40. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, Gaion F, Bertoldo F, Santini D, Rondena R, Bogani P, Ripamonti CI. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol Volume 14, Issue 7, June 2013, Pages 663-670
41. Colangelo I, Ferracini R, Tozzi V. Il percorso assistenziale in osteoncologia: l'esperienza del gruppo integrato di cure dell'Azienda ospedaliera S. Giovanni Battista. Mecosan – Management ed economioa sanitaria- N.57- 2006

42. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017 Jan 26. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316.
43. Blanchette PS, Pritchard KI. The Role of Bisphosphonates in Early- and Advanced-Stage Breast Cancer: Have We Finally Optimized Care?. Cancer Network (http://www.cancernetwork.com) 2015
44. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jan 3;317(1):48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.
45. Stopeck A, Fizazi K, Body JJ et al., Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer. 2016 Jan;24(1):447-55
46. 46.Shapiro CL, Moriarty JP, Dusetzina S, Himelstein AL, Foster JC, Grubbs SS, Novotny PJ, Borah BJ . Cost-Effectiveness Analysis of Monthly Zoledronic Acid, Zoledronic Acid Every 3 Months, and Monthly Denosumab in Women With Breast Cancer and Skeletal Metastases: CALGB 70604 (Alliance). J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3949-3955.

3. Ruolo dei marcatori di turn-over osseo nel monitoraggio della terapia con inibitori del riassorbimento osseo

3.1 Quali marcatori del turnover osseo conviene dosare?

Si definiscono "marcatori del turnover osseo" prodotti di degradazione del collagene di tipo I specifico del tessuto osseo, circolanti dopo la digestione osteoclastica o prodotti di clivaggio del pro-collagene di tipo 1, espressione dell'attività di sintesi neoformativa degli osteoblasti. La fosfatasi alcalina (isoenzima osseo) è un 'enzima , espressione dell'attività osteoblastica, come l'osteocalcina. PTH, calcemia, vitamina D sono non sono strettamente marker di attività cellulare osteobastica e osteoclastica. Il recente importante ruolo riservato agli osteociti ha fatto emergere nuovi potenziali maker come DKK1 e sclerostina, catepsina K e TRAP -5, molto promettenti ma ancora riservati ad attività di ricerca.
I marcatori di turnover osseo oggi ritenuti *gold standard* sono il P1NP (pro collagene di tipo 1) espressione dell'attività di neoformazione e CTX (telo peptide C terminale del collageno di tipo 1) per l'attività riassorbitiva osteoclastica (1).
Il loro impiego clinico nelle malattie metaboliche dello scheletro, in primis l'osteoporosi postmenopusale, trova ancora alcune limitazioni e non viene consigliato dalle linee guida (2)

3.2 Possibile ruolo dei marker di turnover osseo nel paziente con metastatsi ossee

3.2.1 Possono essere utilizzati per la diagnosi di metastasi ossea?

Un potenziale utilizzo dei markers di turnover osseo è quello di poter sospettare la presenza di malattia metastatica allo scheletro. Numerosi studi hanno evidenziato, speso in maniera *cross sectional*, l'associazione tra elevati livelli di CTX e NTX e la presenza di metastasi ossee. Tuttavia non è stato evidenziato uno specifico marker con un potere discriminate sufficiente. Va considerato che in generale i pazienti con metastasi ossee hanno un turnover osseo molto elevato per molti motivi (ipovitaminosi D, età , terapia ormonale etc) , per cui il "rumore di fondo" generato dal tessuto osseo non metastatico impedisce di evidenziare la quota rilasciata dal sito metastatico. Anche in combinazione con metodiche diagnostiche la loro sensibilità non è alto ed il loro uso clinico non è indicato. (3,4).

3.2.2 Possono essere utilizzati a scopo prognostico nella malattia metastatica?

Un potenziale utilizzo clinico dei marker di turnover osseo è la predizione delle complicanze scheletriche delle metastasi ossee (SRE o SSE) in quanto il livello dei marker può essere correlabile all' estensione e attività delle metastasi stesse. Da metanalisi e analisi *post hoc* di RCT con ac zoledronico alcuni markers come NTX e ALP ossea sono risulati in grado di predire non solo gli SRE ma anche la progressione della malattia metastatica ossea e la sopravvivenza. Questo risultava sia con i valori basali (in assenza di terapia) che in base alla risposta (dopo 3 mesi) alla terapia con ac zoledronico e denosumab (5). Questo dato trova diverse conferme in letteratura. Ad esempio i livelli di ALP ossea e anche di P1NP correlano con la progressione della malattia metastatica a livello osseo e con la sopravvivenza nel carcinoma della prostata meglio del PSA (6). A conferma di ciò alcuni marcatori di turnover oseo come ALP ossea e NTX sono risultati associati alla sopravvivenza in pazienti con metastatisi ossee da neoplasia della prostata in fase ormonoresistente (7) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25449207. Dati simili sono stai riportati anche in altri istotipi di neoplasia, (8, 9)

3.2.3 Possono essere utilizzati per monitorare l'efficacia della terapia delle metastasi ossee con inbitori del riassorbimento?

Un altro potenziale utilizzo dei markers di turnover osseo potrebbe essere quello di monitorare l'efficacia della terapia con ac zoledronico. La riduzione dei marker di turnover osseo in corso di terapia con inibitori di riassorbimento può essere utilizzato come surrogato per valutare l'efficacia sul dolore, e sul rischio di SRE. Una mancata normalizzazione dei macatori di turnover osseo in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo potrebbe indicare un effetto sub ottimale della stessa terapia. Nello studi di Fizazi et coll. donne con tumore della mammella che non normalizzavano i turnover osseo con ac zoledronico venivano randomizzate a ricevere denosumab o proseguire con ac zoledronico. Nel passagio a denosumab si otteneva una rapida e competa normalizzazione del valori di NTX con un vantaggio in termini di riduzione di SRE (10).

Raccomandazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	L'impiego dei MTO in oncologia per la diagnosi di Metastasi ossea non dovrebbe essere preso in considerazione	**Negativa debole**
BASSA	Nel paziente con metastasi ossea, il valore basale dei MTO ed il loro calo in corso di trattamento possono essere utilizzati con cautela come fattore predittivo di SRE, progressione ossea e sopravivenza	**Positiva debole**
MOLTO BASSA	Nel paziente con metastasi ossee l'uso dei MTO allo scopo di decidere se modificare la schedula della terapia o il tipo di farmaco non dovrebbe essere preso in considerazione	**Negativa debole**

Bibliografia

1. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, Kanis JA.International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis.Clin Chem Lab Med. 2011 Aug;49(8):1271-4
2. Vasikaran SD, Paul Chubb SA The use of biochemical markers of bone turnover in the clinical management of primary and secondary osteoporosis Endocrine. 2016 May;52(2):222-5. doi: 10.1007/s12020-016-0900-2.
3. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; ESMO Guidelines Working Group.Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines.Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii124-37. doi: 10.1093/annonc/mdu103).
4. Jung K, Lein M.Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis.Biochim Biophys Acta. 2014 Dec;1846(2):425-38. doi: 10.1016/j.bbcan.2014.09.001
5. Coleman R, Costa L, Saad F, Cook R, Hadji P, Terpos E, Garnero P, Brown J, Body JJ, Smith M, Lee KA, Major P, Dimopoulos M, Lipton A Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting.Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Dec;80(3):411-32. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.02.005.
6. Som A, Tu SM, Liu J, Wang X, Qiao W, Logothetis C, Corn PG Response in bone turnover markers during therapy predicts overall survival in patients with metastatic prostate cancer: analysis of three clinical trials.Br J Cancer. 2012 Oct 23;107(9):1547-53. doi: 10.1038/bjc.2012.436.

7. Fizazi K, Massard C, Smith M, Rader M, Brown J, Milecki P, Shore N, Oudard S, Karsh L, Carducci M, Damião R, Wang H[1]Ying W, Goessl C[12]. Bone-related Parameters are the Main Prognostic Factors for Overall Survival in Men with Bone Metastases from Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2015 Jul;68(1):42-50. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.001. Epub 2014 Oct 29.
8. Ali SM, Demers LM, Leitzel K, Harvey HA, Clemens D, Mallinak N, Engle L, Chinchilli V, Costa L, Brady C, Seaman J, Lipton A.Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis.Ann Oncol. 2004 Mar;15(3):455-9.
9. Abildgaard N, Brixen K, Eriksen EF, Kristensen JE, Nielsen JL, Heickendorff L.Sequential analysis of biochemical markers of bone resorption and bone densitometry in multiple myeloma.Haematologica. 2004 May;89(5):567-77).
10. 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 bisphosphonates. J Clin Oncol. 2009 Apr 1;27(10):1564-71. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2146.

4. Inibitori di riassorbimento osseo e sopravvivenza

4.1 Malattia metastatica (tumori solidi)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei pazienti affetti da tumori solidi in fase metastatica i bisfosfonati e il denosumab non devono essere utilizzati con l'obiettivo terapeutico di aumentare la sopravvivenza mediana	**Negativa forte**

Bibliografia essenziale

1. 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)

4.2 Setting adiuvante (tumore della mammella)

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 [1].
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 [2]. Al contrario, Saarto e colleghi hanno dimostrato che il clodronato non ha effetto sulla sopravvivenza globale [3]. 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 [4]. Una metanalisi effettuata in pazienti con storia di tumore mammario non ha evidenziato nessun beneficio significativo sulla sopravvivenza nelle pazienti che ricevevano terapia orale con

clodronato [5]. 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 [6].
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 in pre e post menopausa 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. L'obiettivo primario dello studio non è stato raggiunto, in particolare l'aggiunta dell'acido zoledronico enll'intera popolazione in studio non ha determinato un incremento della DFS e della OS [7]. Al contrario, nell'analisi prepianificata delle donne in base allo stato menopausale lo studio ha chiaramente dimostrato come l'aggiunta dell'aggiunta dell'acido zoledronico nelle donne in menopausa da più di 5 anni o con età superiore a 60 anni al momento dell'inclusione nello studio sia stata in grado di incrementare in maniera significativa la DFS e di ridurre il rischio di morte da cancro della mammella [14]. Lo studio di fase III randomizzato ABCSG-12 [8] ha incluso pazienti in premenopausa affette da neoplasia mammaria in fase precoce, randomizzate a ricevere letrozolo o tamoxifene in associazione al goserelin. Con un disegno multifattoriale 2x2 le donne sono state randomizzate a ricevere o meno in associazione alla terapia ormonale anche acido zoledronico ogni 6 mesi per 3 anni. Dopo un follow up di 94,4 mesi l'acido zoledronico ha dimostrato di essere capace di ridurre in maniera significativa il rischio di ricaduta scheletrica ed extrascheletrica di malattia (HR:0.77; p:0.042) e il rischio di morte (HR: 0.66; p: 0.064).
Winter et al. [9] hanno presentato i dati preliminary 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 trattatio o no con acido zoledronico. L'analisi dello ZO-FAST con un follow up di 48 mesi [10] ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del numero delle ricadute di malattia (32 eventi verso 53 eventi) e un incremento significativo della sopravvivenza libera da malattia (p=0.0159) nel gruppo trattato con il bifosfonato sin dall'inizio
Recentemente, allo scopo di valutare l'impatto dei bisfosfonati in adiuvante nella neoplasia della mammella, l'Early Breast Cancer Trials Collaborative Group (EBCTCG) ha condotto una metanalisi su dati individuali che ha incluso i dati di più di 18,766donne incluse in 26 trial randomizzati di terapia adiuvante con bisfosfonati (11). La maggior parte di queste pazienti avevano ricevuto clodronato per os o acido zoledronico 4 mg endovena ogni 6 mesi. Nelle donne in post-menopausa i bisfosfonati hanno dimostrato di incrementare in maniera significativa il tempo alla comparsa di metastasi ossee (RR=0.72; 95%CI 0.74-0.92, 2p=<0.001), ma anche la disease free survival globale (RR=0.82; 95%CI 0.73-0.93, 2p=0.001) e di ridurre la mortalità da tumore della mammella (RR=0.82; 95%CI 0.73-0.93, 2p=.002). Questo effetto sulla mortalità è risultato indipendente dallo stato recettoriale, dal grading, dallo stato linfonodale, dall'uso della chemioterapia adiuvante e dal tipo di bisfosfonato utilizzato (amino versus non amino bisfosfonato).

Durante il congresso ASCO 2018 sono stati presentati i risultati di due studi randomizzati di fase III nel setting adiuvante del tumore della mammella mirati a valutare l'impatto dell'aggiunta di denosumab al trattamento adiuvante standard sulla sopravvivenza libera da malattia. Il primo studio (ABCSG-18, M. Gnant et al, ASCO 2018) del gruppo cooperativo austriaco, è un trial randomizzato in cui 3425 donne in postomenopausa sono state randomizzate a ricevere la terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi non

steroidei (con o senza chemioterapia) con o senza denosumab alla dose di 60 mg sc ogni 6 mesi per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante. I risultati hanno dimostrato che l'aggiunta del denosumab nel setting adiuvante ha significativamente incrementato la sopravvivenza libera da malattia (HR: 0.82; p: 0.026) con una DFS a 8 anni di follow up pari all'80,6% nel gruppo denosumab versus 77,5% nel gruppo placebo. Tale incremento di DFS è risultato persistere nei diversi sottogruppi di pazienti indipendentemente dallo stato del T, dallo stato linfonodale, dal grading, dal BMD, dall'età, dalla chemioterapia adiuvante. Il secondo trial di fase III presentato da R. Coleman (D-CARE, R. Coleman et al, ASCO 2018) ha randomizzato 4509 donne affette da tumore mammario ad alto rischio (stato linfonodale positivo e/o dimensione > 5 cm del primitivo) con stato recettoriale positivo o negativo a ricevere la terapia neoadiuvante o adiuvante standard con l'aggiunta del placebo o del denosumab alla dose di 120 mg sc ogni 3 o 4 settimane per 6 dosi seguito da 120 mg sc ogni 3 mesi per un totale di 54 dosi. L'obiettivo primario di questo studio era la BMFS (sopravvivenza libera da progressione ossea). Lo studio è risultato negativo, il denosumab non ha mostrato di incrementare la BMFS nella popolazione totale e nei diversi sottogruppi di pazienti. Inoltre anche la DFS (obiettivo secondario) non è incrementata con l'aggiunta del denosumab. Indipendentemente dal diverso disegno dei due studi presentati, dai diversi obiettivi primari, dalla diversa schedula di denosumab e dalla diversa popolazione di donne incluse, allo stato attuale l'utilizzo di denosumab non può essere suggerito nel setting adiuvante del tumore della mammella.

Attualmente sulla base della disamina della letteratura l'utilizzazione dei bifosfonati e del denosumab allo scopo di aumentare la sopravvivenza libera da malattia nel setting adiuvante nel tumore prostatico e nel tumore polmonare non può essere raccomandata.

Uno studio pubblicato da Smith su Lancet nel 2012 ha dimostrato chiaramente che il denosumab somministrato alla dose di 120 mg ogni mese nei pazienti affetti da neoplasia prostatica resistente alla castrazione e con PSA rising syndrome, in assenza di metastasi ossee, è capace di ritardare la comparsa delle metastasi ossee in media di 3.5 mesi rispetto al placebo (12). ***(Livello di Evidenza MODERATO)***. L'uso del denosumab per ritardare la comparsa di metastasi ossee nel tumore della prostata resistente alla castrazione può quindi essere giustificato (anche se non rimborsabile in Italia)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei pazienti affetti da tumore prostatico e tumore polmonare, i bisfosfonati e il denosumab non devono essere utilizzati con l'obiettivo terapeutico di aumentare la sopravvivenza libera da malattia nel setting adiuvante	**Negativa Forte**
MODERATA	Nelle pazienti affette da tumore mammario operato il denosumab non dovrebbe essere utilizzato con l'obiettivo terapeutico di aumentare la sopravvivenza libera da malattia nel setting adiuvante	**Negativa debole**
ALTA	Nelle pazienti affetti da tumore mammario operato in fase post-menopausale, l'acido zoledronico o il clodronato dovrebbero essere considerati con l'obiettivo terapeutico di aumentare la sopravvivenza libera da malattia e di ridurre la mortalità nel setting adiuvante [13]	**Positiva Forte**

Nonostante l'evidenza di un'efficacia dei bisfosfonati nel setting adiuvante del tumore della mammella, ad oggi, i bisfosofnati non sono rimborsabili con questa specifica indicazione

Bibliografia

1. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Engl J Med, 1998; 339:357–363.
2. Powles T, McCroskey E, Paterson A.: Oral bisphosphonates as adjuvant therapy for operable breast cancer. Clin Cancer Res, 2006;12:6301s–6304s.
3. 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).
4. 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—a longtime follow-up. Proc. Am. Soc Clin Oncol, 2004; 22:529.
5. Ha TC, Li H.: Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. Br J Cancer, 2007; 6:1796–1801.
6. 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.
7. Coleman RE, Marshall H, Cameron D et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011; 365: 1396–1405.
8. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol 2015; 26: 313–320.
9. 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.
10. Coleman R, et al. Cancer Res. 2009;69(24 Suppl.):733s. Abstract 4082
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, Powles T et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386: 1353–1361.
12. Smith MR et al. Denosumaband bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Lancet, 2012
13. Hadji P et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Annals of Oncology, 2016
14. Robert Coleman, David Cameron, David Dodwell, Richard Bell, Caroline Wilson, Emma Rathbone, Maccon Keane, Miguel Gil, Roger Burkinshaw, Robert Grieve, Peter Barrett-Lee, Diana Ritchie, Victoria Liversedge, Samantha Hinsley, Helen Marshall, on behalf of the AZURE investigators Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial

5. Denosumab e Bifosfonati sono farmaci sicuri ?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con BP per via endovenosa.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consiglia di iniziare il trattamento con acido zoledronico con adeguate riduzioni della dose (mai con una creatinina clearence sotto i 30 mL/min).	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	Nel caso sia necessario interrompere la terapia con acido zoledronico a causa di insufficienza renale severa, il trattamento può essere ripreso quando i livelli di creatininemia rientrano entro una variazione di non più del 10% dei valori normali.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	In corso di trattamento con BP per via endovenosa è necessario monitorare i pazienti per segni e sintomi di sbilancio degli elettroliti.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	In corso di terapia con denosumab vanno monitorati i livelli di calcemia basale e dopo le prime infusioni	**Positiva forte**
BASSA	In corso di terapia con bisfosfonati e soprattutto con denosumab i pazienti dovrebbero ricevere una supplementazione giornaliera di vit. D e di calcio. Mediamente la dose di mantenimento in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo è tra 1000-4000 UI /die	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	La continuazione o meno della terapia con BP in caso di complicazioni oculari è subordinata ad una valutazione oftalmologica	**Positiva forte**

Recentemente Amgen, in accordo con l'EMA e con il MHRA, ha pubblicato un allert inerente un possibile incremento di incidenza di nuovi tumori primitivi in corso di terapia con denosumab in pazienti affetti da neoplasie in fase metastatica a livello scheletrico. Infatti una pooled analysis eseguita su 4 studi randomizzati di pazienti con malattia metastatica a livello osseo ha evidenziato come nel gruppo trattato con denosumab (comparato con il gruppo trattato con acido zoledronico) sembrerebbe osservarsi un incremento di incidenza di nuovi tumori maligni primitivi. In particolare, l'incidenza di nuovi tumori nel gruppo trattato con denosumab è risultato pari all'1.5% (54 casi su 3691 pazienti trattati; durata media di esposizione 13.8 mesi; range: 1.0–51.7), contro lo 0.9% (33 casi su 3688 pazienti trattati; durata media di esposizione 12.9 mesi; range: 1.0-50.8). Tale dato, pur necessitando di una conferma su dati individuali, non deve cambiare la pratica clinica dell'uso di denosumab nel setting metastatico, ma deve comunque essere tenuto in considerazione per un più attento monitoraggio clinico dei pazienti in trattamento.

Bibliografia essenziale

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) 98(8):1735-1744.
2. Rosen Ls, Gordon D, Tchekmedyian 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.
3. 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.
4. Body J-J, Bone HG, de Boer RH et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. Eur J Cancer 2015; 51:1812-21

6. Le bone target therapy hanno un ruolo nel miglioramento della qualità di vita e nel trattamento del dolore ?

Raccomandazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In assenza di studi che misurano la qualità della vita come end-point primario con strumenti di valutazione standardizzati, la scelta del trattamento bone-targeted dovrebbe essere considerata sulla base dell'effetto di questi farmaci sulla prevenzione degli eventi scheletrici.	**Positiva forte**
MODERATA	Bisfosfonati e Denosumab dovrebbero essere considerati in pazienti con metastasi ossee dolorose, ma non possono sostituire i farmaci analgesici.	**Positiva debole**
BASSA	I trattamenti che prevengono i SREs possono diminuire il dolore e la necessita' di oppioidi analgesici e l'impatto del dolore sulla attivita' di vita	**Positiva forte**

Bibliografia essenziale

- von Moos R, Body JJ, Egerdie B et al. Pain and health-related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. Support Care Cancer. 2013 Aug 22

7. Come trattare farmacologicamente il dolore da metastasi ossee?

Raccomandazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Il trattamento del dolore da metastasi ossee dovrebbe essere basato prevalentemente sull'uso corretto degli oppioidi analgesici (sec. Linee Guida ESMO, EAPC)	**Positiva Forte**
MODERATA	Nel paziente con metastasi ossea, in corso di RT l'uso del pregabalin a scopo antalgico non dovrebbe essere preso in considerazione	**Negativa Debole**
MOLTO BASSA	Nel caso di dolore moderato da metastasi ossee si può saltare il secondo step della scala OMS e trattarlo con gli oppioidi maggiori a basse dosi	**Positiva Debole**

Bibliografia essenziale

- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidenced-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13:e58-e68
- Fallon M, Hoskin PJ, Colvin LA et al. Randomized couble-blind trial of pregabalin versus placebo in conjunction with palliative radiotherapy for cancer-induced bone pain. J Clin Oncol 2016; 34/6: 550-556

8. I bisfosfonati ed il Denosumab sono indicati nel paziente anziano e/o con comorbidità?

Raccomandazioni

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	C'è indicazione all'utilizzo dei bisfosfonati e denosumab nel paziente anziano, anche se bisogna porre particolare attenzione alle comorbidità e alla scarsa compliance nell'assumere calcio e vitamina D	**Positiva forte**
BASSA	Nei pazienti anziani in trattamento con BP o denosumab si dovrebbe considerare l'opportunità di uno stretto monitoraggio della funzionalità renale nonché il controllo e l'ottimizzazione dello stato di idratazione	**Positiva forte**
BASSA	Uno stretto monitoraggio dei livelli calcemici deve essere considerato nei pazienti anziani con tumore prostatico e ridotta creatinina clearance (30-<60 mL/min) in trattamento con denosumab	**Positiva debole**

Bibliografia essenziale

- Body JJ. Safety and tolerability of bisphosphonates in the elderly: objective data. Presented at the 6th Meeting of ISGO/SIOG, Geneva; 2005
- 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.

9.0 Osteonecrosi dei mascellari e della mandibola in pazienti in trattamento con inbitori del riassorbimento osseo

9.1 Cosa e' la Osteonecrosi di mascellari e mandibola (ONJ) e come si manifesta? Esistono una definizione ed uno staging system della ONJ universalmente condivisi ?

La osteonecrosi delle ossa mascellari superiori e della mandibola (ONJ) è stata descritta per la prima volta in pazienti trattati per patologie oncologiche con terapie sistemiche comprendenti i bifosfonati, o bisfosfonati (BP) nel 2003-2004 (1,2) ed è da allora stata definita principalmente come la comparsa di osso necrotico esposto nella cavità orale. La ONJ è un evento relativamente poco frequente ma spesso invalidante e talvolta devastante, attualmente riportato in pazienti che ricevono complessi trattamenti oncologici, inclusi i BP, il denosumab, alcuni agenti antiangiogenetici (1-17), ma anche (con minore frequenza) in pazienti trattati per la osteoporosi o la sua prevenzione.

La ONJ può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi ed è stata generalmente identificata da un punto di vista clinico, in termini di comparsa di osso necrotico esposto nel cavo orale (anche se questa diagnosi clinica si sta ormai evolvendo in una diagnosi clinico-radiologica, comprendendo casi senza 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 in regione mascellare o mandibolare; difficoltà a nutrirsi e a parlare; disestesia (nel caso siano coinvolti nervi strutture nervose) (18). La progressione dell'ONJ risulta in esposizioni estese dell'osso, deiscenza deiscenze e fistole, sequestro dell'osso, osteomielite estesa , fratture patologiche.

La incidenza (o "frequenza") non attuariale di ONJ e' stata riportata (principalmente in analisi retrospettive) nell'ordine del 1.2-9.9%, ma con punte del 15-20% in alcune casistiche (19). La combinazione di acido zoledronico e agenti antiangiogenetici aumenta la frequenza di ONJ fino al 16% e valori attuariali del 20% a due anni (8,11,15,17).

Secondo la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) il termine attualmente da preferire per definire la ONJ legata a farmaci è MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), coniato per sostituire il precedente termine BRONJ (Bisphosphonate-Related ONJ), da quando anche il denosumab e alcuni agenti antiangiogenetici si sono dimostrati associati a casi di necrosi delle ossa mascellari (20).

Le precedenti definizioni di BRONJ della American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) del 2006-2007 (21) e poi del 2009 (22) concordavano con una (del 2007) della task force dell'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)(23), che definivano la malattia come la presenza di osso esposto nella regione maxillo facciale che non guarisce entro 8 settimane dopo la identificazione da parte di un professionista della salute.
Dal 2014 è disponibile un position paper aggiornato emesso dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) che fornisce una definizione modificata della condizione, ora denominata MRONJ (20). Secondo l'AAOMS, pazienti possono essere considerati essere affetti da MRONJ se sono presenti le seguenti caratteristiche:

-attuale o precedente trattamento con agenti antiriassorbimento o antiangiogenetici ;
-osso esposto, o osso che può essere sondato (probed) attraverso una o più fistole intraorali o extraorali nella regione maxillo facciale, che persistono per piu' di 8 settimane ;
- nessuna storia di radioterapia o malattia metastatica nelle ossa mascellari (20).

La definizione AAOMS del 2014 (20) non è stata adottata nel 2015 da un gruppo internazionale di esperti (24) (in parte coincidenti con quella della ASBMR del 2005)(23), che non ha approvato questo seppur minimo allargamento di definizione (presenza di fistola) ed ha confermato la definizione precedente più restrittiva (21,23).

Le definizioni dell'AAOMS (del 2007, 2009, 2014) e dell'ASBMR (del 2005), basate puramente sulla osservazione clinica di un fenomeno di lunga durata (osso esposto per almeno 8 settimane), sono ormai largamente messe in discussione da molti esperti (25-37). Infatti in una larga parte dei pazienti la necrosi ossea dei mascellari può presentarsi sotto forma di una variante senza osso esposto (e quindi non rientrante in senso stretto nella definizione di AAOMS e ASBMR), ma con tutta una serie di sintomi e segni (dolore mascellare o mandibolare non spiegato; parestesia mentoniera o in altre zone del viso; mobilità dentaria o avulsioni spontanee; infezioni ricorrenti; ispessimenti intra o extraorali; ritardata guarigione post-estrattiva; ecc). In uno studio (MISSION) che coinvolgeva 13 centri europei, tra 799 casi di ONJ estesamente studiati con tomografia computerizzata, 192 (24%) pazienti non presentavano osso esposto (38) .

Analogamente è stato messo in discussione lo staging system proposto dalla AAOMS nel 2007 (basato sulla presenza o meno di dolore e pus per distinguere tra I e II stadio, con un III stadio riservato a casi con complicazioni severe) (21); tale schema era stato modificato nel 2009 (22), e confermato nel 2014 con la nuova definizione (20), mediante l'inserimento di uno "stadio 0" per i casi con sintomi compatibili con ONJ ma senza esposizione ossea (vedi tabella 1), in chiara contraddizione con la definizione stessa di ONJ.

Tabella 1: Staging della MRONJ (Medication-Related ONJ)* secondo la task force della AAOMS (American Association of Oral Maxillofacial Surgeons) (Ruggiero S et al, J Oral Maxillofac Surg 72:1938-1956, 2014)

Stadio ONJ	Caratteristiche
A rischio	Nessun apparente osso necrotico in pazienti trattati con farmaci a rischio
Stadio 0	Nessuna evidenza clinica di osso necrotico, ma riscontri clinici, alterazioni radiologiche e sintomi di tipo aspecifico
Stadio 1	Osso necrotico esposto, o presenza di fistola collegata all'osso, in pazienti asintomatici e senza evidenza di infezione
Stadio 2	Osso necrotico esposto, o presenza di fistola collegata all'osso, associati ad infezione, evidenziato da dolore ed eritema nella regione esposta +/- drenaggio purulento
Stadio 3	Osso necrotico esposto, o presenza di fistola collegata all'osso, in pazienti con dolore, infezione ed una o più complicazioni: osso necrotico esposto oltre la regione dell'osso alveolare (es. bordo inferiore e ramus della mandibola, seno mascellare, o zigomo) risultante in frattura patologica, fistola extraorale, comunicazione oroantrale o oronasale, o osteolisi estesa al margine inferiore della mandibola o al pavimento del seno

- Osso esposto o sondabile (*probeable*) nella regione maxillofacciale senza risoluzione per più di otto settimane in pazienti trattati con un agente antiriassorbitivo o antiangiogenetico che non abbiano ricevuto radioterapia sulle ossa mascellari.

Per ovviare ai difetti insiti nello staging system dell'AAOMS (con effetto ping-pong tra I e II stadio, dopo trattamento sintomatico di dolore ed infezione), sono state avanzate proposte di modifica (31, 32, 33, 39, 40, 41), ma al momento non esiste una unanimità della comunità scientifica su nessun sistema di stadiazione .

In Italia il Ministero della Salute nel 2015 ha emesso delle raccomandazioni per la salute orale dei pazienti oncologici adulti (41), che ha ripreso la proposta di definizione e di staging system avanzata da un gruppo multidisciplinare supportato dalla SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillofaciale) e SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) nel 2013 (32,40), qui riportata. Tale definizione e relativo staging system si basano su un segno clinico maggiore (osso esposto in cavo orale) e segni minori / sintomi (vedi tabella 2), associati a specifici quadri evidenziati alla tomografia computerizzata (CT).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	**La definizione correntemente adottata (AAOMS 2014) di ONJ (Osteonecrosi di mandibola e/o mascella), basata su osso esposto o fistola di durata superiore a 8 settimane, è restrittiva. Ogni paziente trattato con antiriassorbitivi o altri farmaci a rischio di ONJ con sintomatologia aspecifica (dolore, ascesso, difficoltà masticatoria, parestesia, mobilità dentaria, ecc) necessita di adeguata anamnesi e dovrebbe essere sottoposto a gruppi multidisciplinari includenti specialisti esperti (odontoiatri, chirurghi maxillofacciali, radiologi, ecc).**	**Positiva forte**

9.2 Esiste un rischio di sottostima del fenomeno ONJ nei pazienti trattati con BP e denosumab ?

Non sono al momento disponibili dati epidemiologici definitivi sulla ONJ. La reale incidenza della malattia è ancora ignota e le stime di frequenza disponibili nelle diverse popolazioni e sottopopolazioni a rischio presentano una grande variabilità; tuttora mancano in letteratura dati prospettici definitivi.
Sono pochi i dati riguardanti l'*incidenza* di ONJ (numero di nuovi casi/anno in una determinata popolazione) e mancano del tutto stime di *prevalenza* (numero di casi presenti e osservati/anno in una popolazione);. Più numerosi, sebbene poco uniformi, sono i dati riguardanti la *frequenza* (intesa come la percentuale di pazienti affetti da ONJ in una determinata popolazione di pazienti "a rischio"). Gran parte dei dati relativi a *case series* sarebbero, peraltro, inficiati dal fatto che in molti casi è ben definito il solo numeratore (casi riportati di ONJ), mentre è mal definito il denominatore (totale dei pazienti trattati con farmaci). Molti studi di frequenza, inoltre, non specificano né il tipo né la durata dei trattamenti con antiriassorbitivi e altri farmaci, la malattia di base, i fattori di rischio ed altre importanti informazioni.

I dati fondamentali in oncologia clinica derivano da alcuni studi di confronto tra denosumab e acido zoledronico condotti in pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario; o carcinoma prostatico ; o altri tumori diversi dai precedenti (42,43,44,45).

In tali studi (condotti in una popolazione selezionata da cui erano esclusi pazienti con patologia odontoiatrica severa in atto, e seguiti per un numero limitato di mesi di follow-up), la frequenza di casi di ONJ ("adjudicated" seguendo la definizione della AAOMS del 2009)(43) è risultata con valori compresi tra 1% e 2%, con lieve aumento (statisticamente non significativo) nei pazienti trattati con denosumab in una analisi complessiva dei tre studi (9). Tuttavia è stato riportato dagli stessi autori degli studi (9) che i casi riconosciuti ("adjudicated") fossero complessivamente 89 su 5723 (1.5%) mentre i casi con sospetto clinico segnalato dagli sperimentatori ("potential" ONJ) fossero 276 su 5723 (4.8%), ossia più del triplo. Tale dato assume nuova luce in seguito alla evidenza di una eccessiva restrittività della definizione di ONJ (vedi paragrafo precedente, punto 2.33.1)(19, 25-37). Il dato è stato ulteriormente confermato in una analisi dei pazienti sottoposti a terapia con denosumab fino a 2 anni e oltre, o a denosumab dopo iniziale terapia con zoledronato (36, 46, 47): con trattamenti e/o follow-up più lunghi, i numeri assoluti di ONJ in pazienti con tumore della mammella o della prostata salivano a valori tra il 5.4% e l'8.2% (purtroppo non sono riportati dati attuariali)(46) ma soprattutto i casi "adjudicated" erano nuovamente una minoranza dei casi sospetti (140 casi su 341)(47). Pertanto, anche se non tutti i casi di "potential ONJ" avessero dimostrazione di malattia osteonecrotica ad ulteriori indagini (così da essere classificati come ONJ con una definizione meno restrittiva di quella di AAOMS o ASBMR), si può affermare che sicuramente il dato di frequenza di ONJ è attualmente sottostimato in questi grandi studi randomizzati.
A parziale conferma, un recente studio retrospettivo in pazienti trattati con bifosfonati, o denosumab, o una sequenza di bifosfonati e denosumab ha mostrato valori di ONJ, rispettivamente, del 6.7%, del 10% e del 15.5%, dopo trattamenti prolungati con inibitori del riassorbimento per metastasi ossee (48).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	I valori di frequenza di ONJ nei pazienti trattati con antiriassorbitivi (BP, denosumab), basati su una definizione restrittiva (AAOMS 2009) di ONJ e su studi con follow-up breve, sono ampiamente sottostimati. Tale sottostima deve essere presa in considerazione nella valutazione rischio-beneficio del prolungamento del trattamento oltre i 2 anni (standard secondo letteratura).	**Positiva forte**

9.3 E' possibile integrare la diagnosi clinica di ONJ con un adeguato imaging ?

La ONJ (MRONJ) è una patologia necrotica dell'osso, che colpisce elettivamente le due ossa mascellari e la mandibola (sono stati descritti rari casi di interessamento del canale uditivo e della teca cranica); tale specificità di sede è imputabile a diversi possibili e concomitanti fattori predisponenti, in parte legati ai farmaci (ridotto turnover osseo da BP e denosumab; azione antiangiogenetica dei farmaci; loro tossicità sui tessuti molli; ecc) e in parte alla sede (facilità di infezioni; vascolarizzazione terminale della mandibola; ecc) (18, 19, 20, 22).
Essendo la ONJ una patologia dell'osso, appare evidente la inadeguatezza di una definizione (e di un sistema stadiativo), quali quelle di AAOMS (20,21,22) e ASBMR (23,24), puramente cliniche e basate sull'osservazione di osso esposto nel cavo orale (o di una fistola).

Diventa quindi fondamentale la necessità di imaging delle ossa mascellari, con gli intenti di raggiungere una corretta diagnosi clinico-radiologica, di evitare un ritardo della diagnosi e di permettere un pronto e tempestivo trattamento, adeguato alla severità ed estensione della malattia.
Le diverse modalità di imaging sono state recentemente revisionate criticamente (49). E' da sottolineare con forza che non esiste alcun quadro patognomonico di ONJ e che gli aspetti rilevati all'imaging devono essere valutati nell'ambito della storia anamnestica e del quadro clinico generale.

Volendo riassumere il ruolo delle diverse metodiche:

- la radiografia semplice (Rx ortopantopanoramica, radiografie endorali) è ineludibile ma è inadeguata a riconoscere gli stadi iniziali di ONJ (per numerosi limiti intrinseci)(49,50);
- la Tomografia Computerizzata (CT) è in grado di rilevare diversi aspetti e soprattutto è in grado di identificare i segni più iniziali (sclerosi ossea perialveolare). Seppure tutti questi segni non siano specifici per la ONJ, la CT è la metodica più comunemente diffusa e da adottare in tutti i casi di sospetto di ONJ (specie senza osso esposto) per raggiungere o escludere la diagnosi di ONJ, nonché per la valutazione di estensione della ONJ già riconosciuta e per la ricerca di eventuale multifocalità (38,49, 51, 52, 53, 54).
- la tomografia computerizzata a fascio conico (Cone Beam, CBCT) può essere di grande aiuto per lo studio settoriale di segmenti mascellari e mandibolari, ed ha il vantaggio di una esposizione a radiazioni nettamente inferiore (49,55);
- la Risonanza Magnetica (RM) è da limitare a casi selezionati (49) ;
- la Scintigrafia Ossea con tecnezio 99 (Bone Scan) si è dimostrata molto sensibile (seppure con bassa specificità), essendo in grado perfino di predire una ONJ non ancora sospettata (56, 57, 58) ;
- altre indagini di medicina nucleare (scintigrafia a tre tempi; SPECT; PET con vari emittenti) possono essere utili in casi singoli, ma non devono essere richieste di routine per accertare questa patologia (49, 59,60)

La CT è il mezzo fondamentale per ottenere una stadiazione basata sulla estensione di malattia ossea e non sulla sola clinica (vedi schema di stadiazione in tabella 2, nel paragrafo 2.33.1.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	E' raccomandata la esecuzione di Tomografia Computerizzata (o eventualmente di TC Cone Beam) in tutti i pazienti trattati con antiriassorbitivi (BP, denosumab) con segni o sintomi in regione mascellare o mandibolare non facilmente spiegabili con patologie già in corso e/o già note. E' auspicabile la refertazione da parte di radiologo esperto e allertato alla ONJ.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	Le immagini di scintigrafia ossea (recenti e passate) di pazienti con sintomatologia sospetta per ONJ e/o patologia necrotica evidente sono da rivedere accuratamente alla ricerca di ipercaptazioni mascellari e mandibolari,	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Ipercaptazioni scintigrafiche a livello mascellare o mandibolare in pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (BP, denosumab) e asintomatici per patologie del cavo orale dovrebbero essere segnalate e monitorate in quanto potenziale segno precoce della patologia.	**Positiva debole**

9.4 E' possibile prevenire la ONJ ?

La difficoltà nel curare l'ONJ rendono la sua prevenzione un obiettivo primario.
Tra i fattori di rischio di insorgenza di MRONJ in pazienti trattati con bisfosfonati/denosumab (18,19,20) sono stati descritti:

- *fattori di rischio locali* (presenza di patologia periodontale cronica, scarsa igiene orale, infezioni al cavo orale, carie dentarie, avulsioni dentali, uso di protesi mobili incongrue, impianti, traumatismi, fratture, procedure chirurgiche orali durante trattamento con bisfosfonati o denosumab);
- *fattori legati ai farmaci* (tipo di bisfosfonato, dose cumulativa e durata del trattamento; durata della terapia con denosumab);
- *patologie sistemiche concomitanti* (diabete, vasculopatie periferiche, anemia, artrite reumatoide, ecc).

La prevenzione può operare sia sui fattori di rischio locali (riducendone il possibile impatto sulla insorgenza di patologia) che sui fattori legati ai farmaci (ricerca dell'ottimizzazione del timing, della modalità di somministrazione, della durata dei trattamenti).
Tuttavia, la chirurgia dento-alveolare e le patologie del cavo orale rappresentano i principali fattori di rischio su cui si può operare al momento. Chirurgie orali (estrazioni dentarie, implantologia 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 miloioidee.

Sin dal 2004, dopo l'osservazione dei primi casi di ONJ (prevalentemente registrati in pazienti sottoposti ad estrazioni e chirurgia sul cavo orale durante il trattamento con BP), sono state proposte *empiricamente* misure cosiddette "*preventive*" (18), che dovrebbero essere più propriamente dette misure "*per ridurre il rischio*" (in quanto la possibilità di ONJ può essere limitata ma mai azzerata).
Si è infatti osservato che le estrazioni dentarie (così come l'implantologia, i traumi da protesi, ecc) possono essere il "trigger" della ONJ (nella forma di osso esposto) ma le estrazioni dentarie e la chirurgia orale possono anche essere talvolta indotte da una ONJ sottostante e misconosciuta (che si caratterizza spesso con mobilità dentaria, infezioni ripetute, ecc)(19). Inoltre paradossalmente anche le estrazioni eseguite prima dell'inizio del trattamento possono indurre raramente ONJ (per mancata guarigione del'alveolo post-estrattivo, in seguito a ridotto turnover osseo indotto da BP e denosumab).
I risultati ottenuti in recenti studi prospettici sottolineano l'importanza di interventi odontoiatrici preventivi prima di iniziare il trattamento con acido zoledronico (estrazione di denti non recuperabili; adattamento di protesi incongrue, ecc) (19,20).

Il primo studio a dimostrare un vantaggio derivante dalle visite odontoiatriche e dalla eventuale bonifica di patologia del cavo orale (61) riportava una frequenza di casi di ONJ di 1/154 (0.6%) tra gli arruolati a controlli preventivi dal 2005 in poi, versus 27/812 (3.3%) tra i pazienti trattati tra 1999 e 2007 e che non erano stati sottoposti a visite pre-terapia. Ulteriori dati clinici sono stati pubblicati più recentemente e confermano la necessità della prevenzione odontoiatrica prima di inizare il trattamento con BP (62,63,64).

Oltre alle misure preventive da adottare prima dell'inizio del trattamento con BP o con denosumab è necessario rivalutare periodicamente la salute orale dei pazienti in trattamento con BP durante il corso della terapia. E' fondamentale che il paziente sia istruito a curare la propria igiene orale e a riportare immediatamente al clinico qualsiasi cambiamento avverta a livello della cavità.
Tali misure andrebbero adottate non solo per i pazienti in trattamento con antiriassorbitivi per metastasi ossee ma anche per i pazienti trattati con denosumab per tumore a cellule giganti dell'osso, che risultano a più elevato rischio in caso di terapia prolungata (65,66).
Analoghe misure possono essere adottate precauzionalmente anche in pazienti osteopenici ed osteoporotici trattati con BP (orali ed endovena) e denosumab (60 mg q 6 mesi), anche se il rischio individuale risulta nettamente più basso.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	L'astensione da traumi chirurgici (estrazioni dentarie; implantologia; ecc) e l'assenza di infezioni alle ossa mascellari durante il trattamento con antiriassorbitivi (BP, denosumab) sembrano minimizzare il rischio di ONJ. Di conseguenza misure precauzionali (adeguati controlli odontoiatrici; eventuali estrazioni dentarie e bonifiche di foci infettivi; adeguamento delle protesi; ecc) vanno adottate – ogni volta che le condizioni cliniche lo permettano – prima dell'inizio del trattamento stesso.	**Positiva forte**

9.5 Come si tratta la ONJ ?

Allo stato attuale non esiste un unico approccio terapeutico che possa definirsi risolutivo per il trattamento dell'ONJ.
Una recenta revisione Cochrane (67) ha affermato che non esiste un gold standard tra i diversi approcci valutati: terapie conservative; chirurgia; strategie adiuvanti non chirurgiche (terapia iperbarica; estratti piastrinici; ozonoterapia; laserterapia, ecc).
Pertanto, un consulto tra odontoiatra (esperto in patologia orale), chirurgo maxillofacciale e oncologo è fortemente consigliato, poiché la stretta combinazione delle cure dentarie ed oncologiche è critica per ottenere una cura ottimale della ONJ e della patologia neoplastica di base (19,20).
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 (penicillinici, metronidazolo, ecc), con un approccio il più possibile conservativo. Le precedenti linee guida riservavano interventi chirurgici più aggressivi ad una minoranza di pazienti sintomatici con qualità della vita pesantemente compromessa dalla ONJ (21,22,23), ma il ruolo della chirurgia (adeguatamente programmata) è in via di rivalutazione, anche in stadi iniziali, con interventi man mano più estesi a seconda del coinvolgimento dell'osso (sequestrectomia; resezione parziale; emimandibulectomia; ecc)(55,68,69) .
Non sono al momento disponibili dati prospettici che indichino se la sospensione del 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. Esistono dati discordanti su un beneficio da sospensione di denosumab, dopo diagnosi di ONJ. 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.
Recentemente sono stati presentati i dati riferiti al trattamento con ozono medicale per lesioni osteonecrotiche in pazienti precedentemente trattati con BP. Il trattamento con un gel addizionato all'ozono

medicale (per lesioni inferiori a 2.5 cm) o con ozono medicale insufflato (per lesioni dimesionalmente maggiori) ha dimostrato una elevata percentuale di guarigione con espulsione dell'osso necrotico e completa riepitelizzazione (70,71).
Vi sono numerosi studi sulla efficacia del laser (con diverse metodiche e tecniche) e sull'uso di derivati piastrinici nel migliorare la guarigione della ferita chirurgica (72,73,74).
In caso di diagnosi di ONJ, specie se sintomatica e ingravescente, è auspicabile il consulto presso centri italiani di riferimento per il trattamento più adeguato, di cui è disponibile online un elenco aggiornato (75), tenendo conto delle condizioni generali del paziente, dell'effettivo rischio di complicanze severe della ONJ, nonché dell'aspettativa di vita del paziente stesso.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In caso di diagnosi di ONJ, è raccomandato un consulto tra oncologo, odontoiatra e chirurgo maxillofacciale, poiché la stretta combinazione delle cure del cavo orale ed oncologiche è critica per ottenere il trattamento ottimale della ONJ e della patologia neoplastica di base.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	I pazienti con segni e sintomi di ONJ, anche senza osso esposto, sono da trattare precocemente, con terapia sintomatica e antibiotici. La scelta tra solo trattamento conservativo (terapia medica con/senza chirurgia minore) e trattamento chirurgico (sequestrectomia; resezione ossea; resezioni maggiori) andrà condivisa in maniera collegiale e con il paziente, tenendo conto delle condizioni generali, del rischio di complicanze severe della ONJ e dell'aspettativa di vita.	**Positiva forte**

9.6 Sono possibili interventi odontoiatrici in corso di terapia con BP o denosumab ?

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 su osso dei mascellari e della mandibola, compresi gli impianti dentali, andrebbero evitate.
In ogni caso, qualsiasi tipo di intervento va accompagnato da terapia antibiotica adeguata (40,41,76).
In caso di foci infettivi (che possono aumentare il rischio di ONJ) l'estrazione dentaria può essere presa in considerazione (secondo alcuni, consigliata) purchè accompagnata da procedure ben definite (antibioticoterapia prima e dopo l'estrazione; lembo mucoperiosteo per la chiusura primaria del sito chirurgico; stretto follow-up del sito di estrazione)(40,41).
Nel caso di interventi non invasivi non è necessario interrompere il trattamento con BP, mentre è stato consigliato da alcuni autori di sospenderlo nel caso di interventi chirurgici fino alla guarigione delle ferite. Tuttavia, data la lunga emivita dei BP, tale raccomandazione non è condivisa dalla totalità degli esperti. La continuazione della terapia è da considerare anche in questo caso, se il rischio di contrarre eventi scheletrici è molto alto.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nel caso si rendano necessari interventi curativi e di ripristino dell'igiene orale in corso di trattamento con BP o denosumab, si dovrebbe considerare di intraprendere interventi conservativi, adottando le più recenti tecniche meno invasive.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	Estrazioni dentarie in pazienti in trattamento con BP e denosumab possono essere eseguite in maniera adeguata, con buoni risultati obiettivi (chiusura dell'alveolo e guarigione clinica) e sono perfino consigliate in caso di infezioni, per ridurre l'insorgenza di ONJ futura. Tuttavia il rischio di ONJ successivo ad estrazione dentaria non è nullo, ed i pazienti vanno attentamente monitorati	**Positiva debole.**

Bibliografia

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003 Sep;61(9):1115-7.
2. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004 May;62(5):527-34.
3. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer 2005;104(1): 83–93.
4. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. J Clin Oncol 2006;24(6):945–52.
5. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. J Clin Oncol 2005;23(34):8580–7.
6. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(7): 1328–31.
7. Van den Wyngaert T. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) might explain the increased oral surgery risk in cancer patients treated with bisphosphonates. J Evid Based Dent Pract 2007;7(3):132–5.
8. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Oral Maxillofac Surg. 2013 Sep;71(9):1532-40. doi: 10.1016/j.joms.2013.03.019. Epub 2013 May 1.
9. Saad F, Brown JE, Van Poznack et al. Incidence, risk factors, and outcome of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Annals of Oncology 2012; 23:1341-7
10. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al. Combination of bisphoshonates and antiangiogenetic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology 2009;76/3: 209-11
11. Beuselinck B, Wolter P, Karadimou A et al. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. Br J Cancer 2012; 107/10: 1665-71
12. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Presentation of three cases. Oral Surg Oral Med OrAL Pathol Oral Radiol Endod 2010; 110/4: 463-9
13. Brunello A, Saia G, Bedogni A, et al. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Bone 2009; 44/1: 173-5
14. Ayllon J, Launay-Vacher V. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies. Cumulative toxicity profile ?Ann Oncol 2009: 20/3: 600-1
15. Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A. Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. Onkologie. 2010;33(6):321-3.
16. Agrillo A, Nastro Siniscalchi E et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming bisphosphonates and unitinib: two case reports. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 Jul; 16(7):952-7

17. Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. Expert Opin Drug Saf 2016; 3:1-11
18. 18 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.
19. Campisi G, Fedele F, Fusco V, et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. Future Oncol 2014; 10:257-75.
20. Ruggiero et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72/10:1938-56
21. 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 bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 65:369-376, 2007
22. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. J of Oral and Maxillofacial Surgery 2009; 67 (Suppl. 5):2-12
23. 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; 22:1479
24. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw . J Bone Miner Res 2015; 30/1: 3-23
25. Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(7):1516–7
26. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update: the need to refine the BRONJ definition. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(12):2698–9.
27. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. Oral Oncol. 2009 Jul;45(7):551-4.
28. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici TS, Campisi G, Yarom N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. Am J Med. 2010 Nov;123(11):1060-4.
29. Fusco V, Galassi C, Berruti A, et al: Osteonecrosis of jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. J Clin Oncol doi: 10.1200/JCO.2011.35.1551
30. Patel S, Choyee S, Uyanne J, et al. Non-exposed bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. Oral Dis. 2012;18(7): 625–32
31. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Oral Dis. 2012;18(6):621–3.
32. Campisi, L. Lo Russo, A. Agrillo, P. Vescovi, V. Fusco, A. Bedogni. BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management. It J Maxillofac Surg 2011; 22:103-24.
33. Schiodt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;117(2):204–13.
34. Rugani P, Luschin G, Jakse N, Kirnbauer B, Lang U, Acham S. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. Clin Oral Investig. 2014;18(2):401-7. doi: 10.1007/s00784-013-1012-5. Epub 2013 Jun 10.
35. Otto, S., Marx, R. E., Tröltzsch, M., Ristow, O., Ziebart, T., Al-Nawas, B., Groetz, K. A., Ehrenfeld, M., Mercadante, V., Porter, S., Bedogni, A., Campisi, G., Fusco, V., Dayisoylu, E., Fliefel, R., Herlofson, B. B., Pautke, C., Kwon, T.-G. and Fedele, S. (2015), Comments on "Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus". J Bone Miner Res, 30: 1113–1115. doi: 10.1002/jbmr.2525
36. Fusco V, Bedogni A, Addeo A, Campisi G. Definition and estimation of **osteonecrosis** of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? Support Care Cancer. 2017 Feb;25(2):345-349. doi: 10.1007/s00520-016-3147-9. Epub 2016 Mar 9.
37. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T. Adjudication of **osteonecrosis** of the jaw in phase III randomized controlled **trials** of **denosumab**: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. 2017 May;73(5):517-523. doi: 10.1007/s00228-017-2210-x. Epub 2017 Feb 10

38. Fedele S, Bedogni G, Scoletta M et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. Br J of Oral and Maxillofacial Surg 2015; 53: 13-7
39. Bagan JV, Hens-Aumente E, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. Oral Oncol. 2012 Aug;48(8):753-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.009. Epub 2012 Mar 7.
40. A.Bedogni, G.Campisi, A.Agrillo, V.Fusco. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Cleup Editore, Padova (2013). http://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/
41. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia
42. neoplastica. Roma, gennaio 2014. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf
43. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. A randomised, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer. Lancet 2011; 377: 813–822.
44. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol 2010; 28: 5132–5139.
45. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol 2011;29:1125-1132.
46. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer 2012; 48: 3082-92
47. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, et al. (2015) Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer 24:447–455.
48. Stopeck AT, Warner DJ. Response to letter to the Editors-Safety of long-term denosumab therapy. Support Care Cancer. 2017 Feb;25(2):353-355. doi: 10.1007/s00520-016-3492-8. Epub 2016 Nov 24.
49. . Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, Coropciuc R, Politis C, Vandeweyer RO, Schoenaers J, Dumez H, Berteloot P, Neven P, Nackaerts K, Woei-A-Jin FJSH, Punie K, Wildiers H, Beuselinck B. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. Acta Clin Belg. 2017 Jul 10:1-10. doi: 10.1080/17843286.2017.1348001. [Epub ahead of print]
50. Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. Dentomaxillofac Radiol. 2016;45(7):20160049. doi: 10.1259/dmfr.20160049. Epub 2016 May 31.
51. Klingelhoffer C, Klingelhoffer M, Muller S, Ettl T, wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? A journal of head and neck imaging . Published on line May 23, 2016
52. Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, et al. Staging of jaw osteonecrosis requie computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. Br J Maxillofacial Surg 2014; 52: 603-8
53. Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. J Craniomaxillofac Surg. 2014 Sep;42(6):924-9. doi: 10.1016/j.jcms.2014.01.012. Epub 2014 Jan 14.
54. Fleisher KE, Pham S, Raad RA, Friedman KP, Ghesani M, Chan KC, Amintavakoli N, Janal M, Levine JP, Glickman RS. Does Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography With Computed Tomography Facilitate Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? J Oral Maxillofac Surg. 2016 May;74(5):945-58. doi: 10.1016/j.joms.2015.10.025. Epub 2015 Nov 6.
55. Taniguchi T, Ariji Y, Nozawa M, Naitoh M, Kuroiwa Y, Kurita K, Ariji E. Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Sep;122(3):362-72. doi: 10.1016/j.oooo.2016.06.002. Epub 2016 Jun 22.
56. Kämmerer PW, Thiem D, Eisenbeiß C, Dau M, Schulze RK, Al-Nawas B, Draenert FG. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Apr;121(4):419-24. doi: 10.1016/j.oooo.2015.11.012. Epub 2015 Nov 24.
57. Fusco V, Muni A, Rouhanifar H, Greco B, Tommasi L Is bone scan (Tc99 scintigraphy) uptake predictive of clinical onset of osteonecrosis of jaw (ONJ)? Ann Stomatol (Roma) 2014 Apr-Jun; 5(2 Suppl): 11. Published online 2014 May 9. PMCID: PMC4377671
58. Thomas C, Spanidis M, Engel C, Roos FC, Frees S, Neisius A, Hampel C, Rubenwolf P, Thüroff JW, Walter C, Miederer M. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients

with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Clin Oral Investig. 2016 May;20(4):753-8. doi: 10.1007/s00784-015-1563-8. Epub 2015 Aug 26.
59. Watanabe S, Nakajima K, Mizokami A, Yaegashi H, Noguchi N, Kawashiri S, Inokuchi M, Kinuya S. Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis. Ann Nucl Med. 2017 Apr;31(3):201-210. doi: 10.1007/s12149-016-1145-0. Epub 2016 Dec 19.
60. Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC, Adam G, Zustin J, Heiland M, Friedrich RE, Derlin T. Intraindividual comparison of preoperative (99m)Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. J Craniomaxillofac Surg. 2015 Oct;43(8):1461-9. doi: 10.1016/j.jcms.2015.06.025. Epub 2015 Jun 27.
61. Miyashita H, Shiba H, Kawana H, Nakahara T Clinical utility of three-dimensional SPECT/CT imaging as a guide for the resection of medication-related osteonecrosis of the jaw. . Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep;44(9):1106-9. doi: 10.1016/j.ijom.2015.05.002. Epub 2015 May 23.
62. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milano. Annals of Oncology 2009; 20/1: 137-45
63. M. A. Dimopoulos, E. Kastritis, C. Bamia et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. 2009 Annals of Oncology 20: 117–120,
64. 63 La Verde N, Bareggi C, Garassino M, et al. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with Bisphosphonates: how the knowledge of a phenomenon can change its evolution 2008; Support care cancer 16:1311-15
65. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience.2012.Ann Oncol. 23(1):193-200.
66. Boye K, Jebsen NL, Zaikova O, Knobel H, Løndalen AM, Trovik CS, Monge OR, Hall KS. Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone in Norway: results from a nationwide cohort. Acta Oncol. 2017 Mar;56(3):479-483. doi: 10.1080/0284186X.2016.1278305. Epub 2017 Jan 20.
67. Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, Sudan M, Picci P, Marchesi E, Leopardi MP, Syed I, Sankhala KK, Parthasarathy P, Mendanha WE, Pierini M, Paioli A, Chawla SP. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? Eur J Cancer. 2017 May;76:118-124. doi: 10.1016/j.ejca.2017.01.028. Epub 2017 Mar 17.
68. Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 26;2:CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. Review.
69. Reich W, Bilkenroth U, Schubert J, Wickenhauser C, Eckert AW. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Prognostic score and long-term results. J Craniomaxillofac Surg. 2015 Nov;43(9):1809-22. doi: 10.1016/j.jcms.2015.07.035. Epub 2015 Aug 6.
70. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). J Craniomaxillofac Surg. 2017 Apr;45(4):570-578. doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.013. Epub 2017 Jan 25.
71. Ripamonti C, Maniezzo M, Ghiringhelli et al. Medical ozone (O3) oil or gas applications heal osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients treated with bisphosphonates (BPs). Preliminary results of a single arm study. Presented at CIBD 2011 and MASCC 2010
72. Ripamonti CI, Cislaghi E, Mariani L,et al. Efficacy and safety of medical ozone (O(3)) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study.2011. Oral Oncol. 47(3):185-90.
73. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. Photomed Laser Surg 2008; 26:37
74. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, et al. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of thejaws: preliminary results of a prospective study. Photomed Laser Surg 2010; 28: 1
75. Latifyan S, Genot MT, Klastersky J. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy Support Care Cancer published on line 31 March 2016
76. STRUTTURE SANITARIE PUBBLICHE ITALIANE E CENTRI DI RIFERIMENTO SIPMO/SICMF PER LA PREVENZIONE, DIAGNOSI E CURA DELLA OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI ASSOCIATA AI FARMACI in http://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2017/01/piegh-strutture-sanitarie-2017-vers.-30.1.2017.pdf
77. Montefusco V, Gay F, Spina F, Ambrosini MT, Maniezzo M, Farina L, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures can reduce ONJ incidence. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110 (11) : 3613.

10. La Supplementazione di Vitamina D nel Paziente con Metastasi Ossee

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 a 30 ng/ml ma superiori a 10 ng/ml indicano insufficienza e valori inferiori a 10 ng/ml indicano invece una deficienza dell'ormone [1,2].
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]. Inoltre induce ad uno sfavorevole incremento del PTH che nel paziente neoplastco rappresenta una parametro prognostico sfavorevole(3).

10.1 Perche' normalizzare i livelli di vitamina D in un paziente con metastasi ossee?

Quando ad un paziente con ipovitaminosi D viene somministrato un potente bisfosfonato per via endovenosa o denosumab vi è rischio di ipocalcemia, in taluni casi anche severa e sintomatica [4,6]. L'ipocalcemia è una delle complicanze più frequenti in corso di trattamento con inibitori del riassorbimento osseo (IRO) soprattutto di quelli con più rapida azione ed efficacia come l'acido zoledronico e il denosumab. Il meccanismo patogenetico dell'ipocalcemia è legato all'inibizione dell'intensa attività osteoclastica sia a livello della metastasi ossea che a livello del restante tessuto osseo con la positivizzazione del bilancio scheletrico (il cosidetto " hungry bone") e quindi un importante flusso di calcio dal circolo all'osso. Questo fenomeno è tanto più intenso quanto più è profonda e completa l'inibizione dell'attività osteoclastica. Il denosumab è molto più potente dell'ac zoledronico nel blocco osteoclastico e quindi gli eventi di ipocalcemia sono risultati più frequenti nei RCT di comparazione tra i due farmaci.(6,7). Nell'analisi integrata dei tre RCT DNB vs ZOL (2.841 pz. braccio ZOL e 2836 pz. Braccio DNB) riporta ipocalcemia nel 12.4 % (353 pazienti) nel braccio trattato con denosumab rispetto al 5.3% (149 pazienti) nel braccio trattato con ac zoledronico. Gli eventi di gradi medio-severo (grado 3-4) erano più comuni nel braccio trattato con denosumab (3.1%: 2.5% grado 3 e 0.6% grado 4) rispetto al braccio trattato con ac zoledronico (1.3%: 1,2% grado 3 e 0.2% grado 4) .In una meta-analisi di un pool di 8990 pazienti derivati da 7 RCT l'incidenza di ipocalcemia era di 5.2% (95% CI 2.8-9.3%) e quella per ipocalcemia di grado 3-4 era di 2.0% (95% CI: 0.7-5.5%).(1). Il rischio di sviluppare una ipocalcemia di qualunque grado rispetto ai controlli era RR 1.932 (95% CI: 1.590-2.347) e per ipocalcemia severa era RR 4.027(95% CI: 2.346-6.912). (7,8)

10.2 Esistono fattori di rischio di ipocalcemia?

I dati di letteratura derivati da RCTs e metanalisi degli studi con ac zoledronco 4 mg/28 gg e denosumab 120 ng/28 gg indicano che i maggiori determinanti di rischio di ipocalcemia secondaria alla terapia con IRO sono :

- la ridotta funzione renale con valori di filtrato glomerulare inferiori a CrCl < 50 ml/ min (OR 5.90 (95% 1.24-27.99) con un rischio che incrementa di OR 1.33 per ogni 10 ml/min CrCL di decremento (8-12).
- Un deficit di vitamina (e un'inadeguata supplementazione) ovviamente espongono il paziente ad una ipocalcemia, cosi come anche una inadeguata o assente apporto di calcio (OR 5.5 ; 95% CI 0.98-42.52) (8-12.
- Il fenotipo addensante appare più frequentemente esposto al rischio di ipocalcemia e tra gli istotipi, quello più frequentemente associato ad ipercalcemia medio-severe, è quello della prostata, seguito da quello del polmone (maggiormente microcitoma) e mammella (6,11

10.3 Esistono fattori d rischio per ipovitaminosi D?

Vi è comune accordo che circa metà della popolazione mondiale oltre i 50 anni è in condizione di ipovitaminosi D ed in Italia l'ipovitamonisi raggiunge oltre il 50% anche nei soggetti adulti di 30-40 anni.13,14,15. Da numerosi studi epidemiologici emerge comunque che la popolazione di pazienti con neoplasia , in particolare con neoplasia della mammella, della prostata , del colon e del polmone, presentino livelli di 25(OH)D inferiori a quelli della popolazione generale (13,15-18)
Vengono considerati fattori di rischio aggiuntivi per ipovitaminosi: l'età avanzata, l' obesità/sovrappeso, la scarsa esposizione solare/attività fisica, una Insufficienza renale moderata /grave (Cl Cr < 40 ml/min).

10.4 Esistono tipi vitamina D da preferire?

Per ottenere più rapidamente livelli sierici adeguati di 25OHD va preferita la D3 (colecalciferolo) rispetto alla D2 (ergocolecalciferolo) ed è preferibile ricorrere alla via orale, limitando l'utilizzo della via intramuscolare ai pazienti con severe sindromi da malassorbimento. Sull'impiego alternativo di metaboliti idrossilati della vitamina D (calcifediolo, 1-alfa calcidiolo, calcitriolo) mancano a tutt'oggi adeguate valutazioni comparative dosi-equivalenti rispetto alla vitamina D e documentazioni di efficacia analoghe a quelle disponibili per il colecalciferolo o D3. In particolare con i metaboliti 1-idrossilati della vitamina D è elevato il rischio di ipercalcemia ed ipercalciuria, che vanno pertanto esclusi mediante il monitoraggio periodico del calcio sierico ed urinario. L'impiego dei metaboliti idrossilati della vitamina D trova attualmente un'indicazione razionale solo in presenza di severa insufficienza epatica (25OHvitamina D) o di medio-grave insufficienza renale, di deficit dell'1-alfa-idrossilasi, di grave malassorbimento intestinale o di ipoparatiroidismo (metaboliti 1-idrossilati) (20).

10.5 Come stabilire la dose di supplementazione per il colecalciferlo?

La Linee guida nazionale e internazionali per la definizione della dose necessaria per la supplementazione fanno in genere riferimento al fabbisogno giornaliero di vitamina D della popolazione generale. Esistono tuttavia delle importanti differenze se la popolazione deve essere "normalizzata " in caso di carenza e se fa uso di alte dosi di potenti inibitori del riassorbimento osseo cne ac zoledronico o denosumab. Inoltre vengono proposte dosi standard che, come hanno dimostrato molti RCT , normalizzano percentuali molto variabili di soggetti (in base la peso, all'età, alla funzione renale etc).

Nella pratica clinica la dose standard può valere solo qualora si decida che non sia cost/effective verificare i livelli raggiunti di 25(OH)D. In questo caso si ritiene verosimile una dose compresa tra 1000 e 2000 UI /die considerando che vengono considerati sicuri supplementi fino a 4000 UI/die (anche se i limite proposto è 10.000 UI/Die) e soprattutto livelli plasmatici di 25 (OH)D < 100-150 ng/ml.

Nel caso, più opportuno, si ritenga utile e possibile valutare il livello raggiunto di 25 (OH)D la dose da assumere è quella che porta il livello di 25(OH)D a valori > 30 ng/ml.e < 100 ng/ml (18,19). Le dosi di vitamina D da utilizzare dipendono se dobbiamo trattare una condizione carenziale o prevenirla (vedi schema). L'obiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare i depositi ed i normali livelli sierici di 25(OH)D in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. Nella tabella si riporta una stima della dose terapeutica iniziale e di quella di mantenimento in funzione dello stato carenziale.

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose iniziale di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	600.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	400.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	100.000	800

Valore basale di 25(OH)D o presunto stato carenziale	Dose iniziale di vitamina D	Dose giornaliera di mantenimento
<10 ng/ml o 25 nmol/l	600.000	2.000
10-20 ng/ml o 25- 50 nmol/l	400.000	1.000
20-30 ng/ml o 50-75 nmol/l	100.000	800

Ai fini di migliorare l'aderenza al trattamento si ritiene accettabile il ricorso, al posto della dose giornaliera, a dosi equivalenti settimanali o mensili. Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli per os), si raccomanda che questi boli per os non superino le 100.000 UI (21,22,28)

10.6 Iniziare la supplemetazione di vitamina D prima dell'inizio degli inibitori di riassorbimento osseo?

I bisfosfonati potenti e in forma endovenosa come l'ac zoledronico e il denosumab sono capaci di indurre il massimo della soppressione del riassorbimento osseo in poche settimane (10-15 gg) Pertanto il bilancio scheletrico molto rapidamente diventerà positivo con la risalita del PTH ed il calo della calcemia. Sarà necessario pertanto che i valori di 25(OH)D siano adeguati fin dall'inizio della terapia con gli inibitori del riassorbimento osseo. Il tempo della normalizzazione dei livelli di 25 (OH) D dipendono dalle caratteristiche farmacodinamiche del colecalciferolo ma anche dalla via di sommninistrazione, dalla dose, dal peso del soggetto e dalla funzione renale(23-26). Il colecalciferolo impiega mediamente 15 gg una volta somministrato per raggiungere il livello massino ottenibile con quella dose, per cui un inizio della supplementazione in concomitanza con l'inizio della terapia con inibitori del riassorbimento osseo espone il paziente ad un rischio di ipocalcemia (27, 28)

10.7 Esistono livelli di sicurezza per elevate dosi di vitamna D?

Vi è solida evidenza che dosi fino a 4000 UI/ die anche date a boli hanno un farmacocinetica sovrapponile alle dosi giornaliere e sono sicure. I parametri di sicurezza piu valutati sono l'incidenza di ipercalcemia, l'ipercalciuria e la calcolosi renale. La Food and Nutrition Board ha analizzato e raccolto le evidenze di numerosi studi di supplementazione con vitamina D. I dosaggi utilizzati avevano un range da 800UI/die a 300.000 UI /die con durata di follow-up da alcuni mesi ad anni. Dosaggi di colecalciferolo inferiori a 10.000 UI/die non sono associati a tossicità, mentre dosaggi uguali o superiori a 50.000 UI/die per molte settimane o mesi sono frequentemente associati a tossicità, inclusa l'ipercalcemia (Insitute of Medicine, IOM). Dosi anche fino a 10.000 UI /die somministrate a soggetti carenti di qualunque età, neonati, in gravidanza, allattamento è sicura e non determina ipercalcemia(31-33). Uno dei parametri che meglio indica un buono stato di replezione di 25(OH)D (oltre ai livelli di 25(OH)D) ed un adeguato apporto di calcio), è il PTH i cui livelli nei pazienti neoplastici costituiscono un importante parametro prognostico correlato al rischio di SRE e alla sopravvivenza. (3)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In tutti i pazienti con metastasi ossee che vengano sottoposti ad un trattamento con bisfosfonati o denosumab dovrebbe essere raccomandata una supplementazione di calcio e vitamina D almeno per tutta la durata della terapia per evitare ipocalcemia e ottimizzare gli effetti della terapia	**Positiva Forte**
MOLTO BASSA	La vitamina D che dovrebbe essere utilizzata è il colecalciferolo per via orale per aspetti farmacocinetici e di safety. Forme attive vanno utilizzate solo in caso di ipoparatiroidismo, o insufficienza renale medio /severa, gravissima insuff.epatica	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	La dose corretta di supplementi è quella che normalizza il valore di 25(OH)D3 (> 30 ng/ml o 75 nmol/L). In caso di carenza/insufficienza è raccomandabile una dose di partenza più elevata e poi una di mantenimento. Mediamente la dose di mantenimento in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo è tra 1000-4000 UI /die	**Positiva forte**

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. Berruti A, Cook R, Saad F, Buttigliero C, Lipton A, Tampellini M, Lee KA, Coleman RE, Smith MR Prognostic role of serum parathyroid hormone levels in advanced prostate cancer patients undergoing zoledronic acid administration.Oncologist. 2012;17(5):645-52
4. 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.
5. 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.
6. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. N Engl J Med. 348: 1503-1504, 2003.
7. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab.Body JJ, Bone HG, de Boer RH, Stopeck A, Van Poznak C, Damião R, Fizazi K, Henry DH, Ibrahim T, Lipton A, Saad F, Shore N, Takano T, Shaywitz AJ, Wang H, Bracco OL, Braun A, Kostenuik PJ.Eur J Cancer. 2015 Sep;51(13):1812-21.
8. Qi WX, Lin F, He AN, Tang LN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies. Curr Med Res Opin. 2013Sep;29(9):1067-73.
9. Autio KA, Farooki A, Glezerman IG, et al. Severe Hypocalcemia Associated With Denosumab in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Risk Factors and Precautions for Treating Physicians. Clin Genitourin Cancer. 2014 Nov 22. pii: S1558-7673(14)00259-6
10. Block GA A single dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairement J Bone Miner Res;2012: 27(7):1471-1479
11. Okada N, Kawazoe K, Teraoka K, et al .Identification of the risk factors associated with hypocalcemia induced by denosumab. Biol Pharm Bull. 2013;36(10):1622-6.

12. Ikesue H[1], Tsuji T[2], Hata K[2], Watanabe H et al Time Course of Calcium Concentrations and Risk Factors for Hypocalcemia in Patients Receiving Denosumab for the Treatment of Bone Metastases From Cancer.Ann Pharmacother. 2014 Jun 13;48(9):1159-1165.
13. Segal E, Felder S, Haim N, Yoffe-Sheinman H, Peer A, Wollner M, Shen-Or Z, Ish-Shalom S. Vitamin D deficiency in oncology patients--an ignored condition: impact on hypocalcemia and quality of life. Isr Med Assoc J. 2012 Oct;14(10):607-12.
14. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr. 2014 Jan 14;111(1):23-45.
15. Adami S, Bertoldo F, Braga V, Fracassi E, Gatti D, Gandolini G, Minisola S, Battista Rini 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. G.Bone. 2009 Sep;45(3):423-6.
16. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels, and breast cancer risk ormortality: a meta-analysis BrJ Cancer. 2014 May27;110(11):2772-84. doi: 10.1038/bjc.2014.175
17. Weinstein SJ, Mondul AM, Kopp W et al. Circulating 25- hydroxyvitamin D, vitamin D-binding protein and risk of prostate cancer. Int J Cancer. 2013 Jun 15;132(12):2940-7. doi: 10.1002/ijc.27969
18. Shui I, Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality.Adv Exp Med Biol. 2014;810:33-51
19. Hanley Da ,Cranney A, Glenville J et al Vitamin D in Adults health and diseaese: a review and guidelines from Osteoporosis Canada . CMAJ. 2010 Sep 7;182(12)
20. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti M, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Isaia CG, Guidelines for diagnosis, prevention and management of osteoporosis.SIOMMMS . Reumatismo 2106; 68(1):1-39.
21. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, Gatti D. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. Calcif Tissue Int 2012;91:365-9.
22. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010;303:1815-22
23. Binkley N, Gemar D, Engelke J et al. 2011. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(4):981-
24. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans.J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5387-91.)
25. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, Russo S, Carlucci L, Piemonte S, Nieddu L, McMahon DJ, Singh R, Minisola S Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis..J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jul;98(7):2709-15.)
26. Zheng YT, Cui QQ, Hong YM, Yao WG.A meta-analysis of high dose, intermittent vitamin D supplementation among older adults.PLoS One. 2015 ;10(1):e0115850
27. Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2008 Mar;87(3):688-91.
28. van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. 2010. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2010 Apr;162(4):805-11. doi: 10.1530/EJE-09-0932. Epub 2010 Feb 5
29. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. 2008. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. J Clin Endocrinol Metab.; 93(9):3430-5 ;
30. Kakalia S, Sochett EB, Stephens D, Assor E, Read SE, Bitnun AVitamin D supplementation and CD4 count in children infected with human immunodeficiency virus. J Pediatr. 2011 Dec;159(6):951-7.
31. Kearns MD, Alvarez JA, Tangpricha V.Large, single-dose, oral vitamin d supplementation in adult populations: a systematic review.Endocr Pract. 2014 Apr;20(4):341-51
32. Kearns MD, Binongo JN, Watson D, Alvarez JA, Lodin D, Ziegler TR, Tangpricha V.The effect of a single, large bolus of vitamin D in healthy adults over the winter and following year: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.Eur J Clin Nutr. 2015 Feb;69(2):193-7.
33. Amir E, Simmons CE, Freedman OC, Dranitsaris G, Cole DE, Vieth R, Ooi WS, Clemons M.A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. Cancer. 2010 Jan 15;116(2):284-91. doi: 10.1002/cncr.24749

11. Il Management della CITBL

Premessa

Il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante (con inibitori delll'aromatasi o tamoxifene+analoghi del LHRH in donne con carcinoma della mammella e dalla deprivazione androgenica indotta da agonisti del GnRH e/o antiandrogeni in maschi con carcinoma della prostata) induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed, in buona parte in maniera indipendente dlla BMD, aumenta rapidamente il rischio fratturativo (1-5). Il rischio fratturativo , analogamente a quanto avviene nell'osteoporosi cortisonica è molto precoce, fino dal primo anno di trattamento ormonale adiuvante, e sostanzialmente indipendente dalla BMD(5).

11.1 Chi è a rischio di CTIBL?

La soglia di rischio fratturativo (e quindi la soglia di intervento) non può essere stimata con la BMD utilizzando il T-score come usualmente viene fatto nell'osteoporosi postmenopausale. Il valore di T-score -2.5 è validato solo per il rischio di frattura nell'osteoporosi postmenopausale. La BMD nella CTIBL è spesso nella norma o modicamente ridotta anche in presenza di fratture vertebrali morfometriche (5-6,) .A livello internazionale sulla base di "consensus" o "expert opinion" hanno riportato a livelli sempre più conservativi di BMD T.score (tra -1 e -2) (7,8) ma in realtà una "soglia" di densitometrica di frattura non è definibile con un cut-off, essendo il rischio un continuum. Di questo è stato tenuto conto nella revisione 2015 della nota 79 per rimborsabilità dei farmaci antifratturativi dove, ancora analogamente all'osteoporosi cortisonica, non viene definita nessuna soglia di BMD per la terapia (vedi paragrafo "terapia"). In pratica la terapia ormonale adiuvante è di per sè un rischio di frattura sufficiente da giustificare la terapia antifratturativa (5,9).

Tra le varie sottopopolazioni di pazienti coinvolte (maschi, donne in premenopausa o postmenopausa alla diagnosi) e le diverse tipologie di blocco ormonale (LHRh associato a tamoxifene o inibitori dell'aromatasi, inibitori dell'aromatasi da soli, blocco androgenico con solo GnRH o antiandrongeni) vi è una consistente differenza di velocità di perdita di massa ossea legata ad un diverso effetto sul turnover osseo.. Le categorie a maggior rischio di osteoporosi e di frattura da fragilità, sono in ordine decrescente: donne in premenopausa con menopausa da chemioterapia o trattate con GnRH agonisti, maschi in blocco androgenico, donne che passano da tamoxifene a inibitori dell'aromatasi, donne in inibitori dell'aromatasi, soprattutto se di età < 70 anni. 10

Data l'elevata prevalenza di fattori di rischio per frattura, indipendenti dalla terapia ormonale, e l'elevata prevalenza di fratture vertebrali già presenti al momento della diagnosi di neoplasia, tutti i soggetti con tumore della mammella e della prostata vanno indagati per la presenza di fratture da fragilità (anche vertebrali morfometriche) (5, 12).

11.2 Quando iniziare il trattamento della CTIBL ?

P	PAZIENTE CON CR DELLA MAMMELLA (PRE- E POSTMENOAPAUSA) E PROSTATA CHE INIZIA TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE
I	INIZIARE TERAPIA CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (profilassi primaria)
C	FOLLOW UP DELLA MASSA OSSEA (BMD)
O	PREVENIRE LA PERDITA DI MASSA OSSEA E IL RISCHIO DI FRATTURA

Il momento per iniziare il trattamento per prevenire la CTIBL e le fratture ad essa correlate non è univocamente definito a livello internazionale. Si è consigliato di utilizzare il livello di massa ossea. Nel tempo si è guadagnato un livello sempre più conservativo di BMD, fino a considerare livelli molto vicini alla norma(tra -1 e -2 T-score), soprattutto se sono presenti altri fattori di rischio indipendenti (13, 14 ,7,8).
Tuttavia in considerazione dei seguenti fattori:

- Rapidità di insorgenza delle fratture rispetto all'inizio della terapia ormonale . In studio retrospettivo 440 donne hanno subito fratture vertebrali, femorali e di polso (40 done su 1000 persone anno) nei primi quattro anni dopo la diagnosi di neoplasia (5) . Nello studio RCT ATAC (anastrozolo, n=3125; tamoxifene, n=3116; total 6241), le donne in trattamento con anastrozolo presentavano un apice di incidenza di fratture tra il primo e secondo anno di terapia con anastrozolo (incidence rate ratio [IRR] 1.55 [1.31-1.83], p<0.0001). 15 Nei maschi con carcinoma del prostata trattati con orchidectomia Dickman e coll in uno studio osservazionale ha stimato un rischio relativo di frattura di collo femore in confrontato ai controlli di 2.11 (95% CI 1.94 to 2.29) e del 2.16 (95% CI 1.97 to 2.36) per le fratture intertrocanteriche.Il rischio aumenta signficativamente dopo 6 mesi. Dopo l'orchiectomia e riamne costante per 15 anni di osservazione 16 Analogo risultato è stato trovato da Lopez e coll (17). In un studio di coorte retrospettivo su 288 pazienti affetti da carcinoma della prostata in blocco androgenico adiuvante e 300 controlli. Beebe-Dimmer JL e coll In un ampio studio osservazione su 80844 pazienti affetti d a cacinoma dellla prostata, metastatico e non, in blocco androgenico con GnRH ha rilevato che l' Hazard Ratio per fratture era signficativamente aumentato già dopo 1 -5 dosi (1.21 ,CI 95% 1.29-1.39) (.18). Smith MR e coll. in un RCT in cui pazienti che iniziavano blocco androgenico per cr della prostata venivano randomizzati a ricevere denosumab 60mg/ogni 6 mesi / 734 azienti)e placebo (t34 pazienti) con end point primario la prevenzione della perdita della BMD e come end point secondario la prevenzione delle fratture vertebrali .L'incidenza di fratture nel gruppo placebo era già significativa al primo anno di follow up, (2%) e proseguiva linearmene nel follow up (3% al secondo anno e 4% a terzo). (19)
- la mancanza di una evidenza di una precisa soglia di T-score validata in questo setting di pazienti e in assenza di una definita predittività della BMD sul rischio di frattura in questo setting di pazienti. Gnant e Coll (20) in un RCT randomizza 3425 donne in terapia con inibitori dell'aromatasi a ricevere denosumab (1711 donne) o placebo (1709 con l'end point primario il tempo dalla randomizzazione alla prima frattura clinica. L'incidenza delle fratture cliniche nel gruppo placebo era del 10% a 3 anni, 15% a 5 anni e 25% a 7 anni. L'incidenza delle fratture nel gruppo placebo era sostanzialmente indipendente dalla BMD delle pazienti (stratificate per livelli nomali o ridotti)(.20) Smith MR e col. in un RCT in pazienti con cr della postata che iniziavano blocco androgenico e randomizzati a ricevere denosumab 60mg/ogni 6 mesi / 734 pazienti)e placebo (734 pazienti) con end point primario la prevenzione della perdita della BMD e come end point secondario la prevenzione delle fratture vertebrali .L'incidenza cumulativa di fratture vertebrali aumentava linearmente a fronte di una perdita, dopo 3 anni , di BMD alla colonna piuttosto modesta (1.8%)rispetto al valore basale nella normaale. **(19)**
- L'evidenza che un trattamento per la prevenzione della CTIBL effettuato in upfont è più efficiace che uno iniziato successivamente. Nello studio ZO-FAST Coleman e coll donne che iniziavano letrozolo per cr della mammella venivano randomizzate a ricevere ac zoledronico 4 mg 1 fl/ogni 6 mesi versus la stessa terapia qualora si verificasse una frattura osteoporotica o il BMD T-score scendesse sotto -2. Nel gruppo trattate in upfront a 5 anni vi era un guadagno del 4.3% di MD verso una perdita del -5.4% nel gruppo *delayed*(21). Shapiro e coll. ha randomizzato) 439 donne con carcinoma della mammella in premenopausa a ricevere ac zoledronico 4 mg/ogni 3 mesi per due anni per prevenire la perdita di BMD secondaria a menopausa da chemioterapia .Un braccio riceveva acido zoledronico subito(upfront) mentre un braccio iniziava ac zoledronico dopo un anno (deayed) dall'inizio della menopausa indotta da chemioterapia.La variazione percentuale di BMD a un anno era (interquartile range, IQR) +1.2% (-0.5% to +2.8%) and -6.7% (-9.7% to -2.9%) p<0.001 e a 3 anni +1.0% (-1.6% to +5.2%) e -0.5% (-3.7% to +3.2%) p=0.019 rispettivamente nel braccio upfront e delayed . (22)..UN risultato analogo si osservava nei maschi con cr.della prostata che iniziavano blocco androgenico e trattati in upfront con alendronato o dopo un anno di attesa (23).

- Infine i dati di evidenza di efficacia antifratturativa sono presenti in letteratura solo in RCT dove la terapia è stata iniziata in upfront (o ritardata al massimo di 6 mesi) rispetto all'inizio della terapia ormonale adiuvante**(19 ,20)**
- La terapia ormonale con tamoxifene (in associazione o meno con LHRH) nelle donne giovani (in premenopausa alla diagnosi del cr della mammella) non va considerata sicura per la bone health e si consiglia un atteggiamento terapeutico come per gli inibitori dell'aromatasi. (24).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Per le pazienti (pre e post-menopausa) in terapia ormonale adiuvante e per le pazienti con menopausa secondaria a chemioterapia la terapia con inibitori del riassorbimento osseo (prevenzione primaria) dovrebbe essere da subito presa in considerazione	**Positiva Forte**

11.3 Come trattare ?

11.3.1 Come trattare 1

P	PAZIENTE CON CR DELLA MAMMELLA (PRE- E POSTMENOAPAUSA) E PROSTATA CHE INIZIA TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE
I	TERAPIA CON INIBITORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO
C	SUPPLEMENTI DI CALCIO E VITAMINA D
O	PREVENIRE LA PERDITA DI MASSA OSSEA (BMD)

La supplementazione con vitamina D e calcio va considerata non come terapia della CTIBL (non vi è nessuna dimostrazione di efficacia per vitamina D e calcio) ma come presupposto imprescindibile per ottenere il risultato antifratturativo atteso. Va anche tenuto presente che essa va iniziata prima dell'inizio della terapia con antiriassorbitivi , soprattutto se si sceglie di utilizzare ac zoledronico o denosumab .
Per i bisfosfonati sono stati utilizzati, sia nel maschio con cr della postata in blocco andrgenico che nella donna in postmenopausa con cr della mammella e terapia con inibitori dell'aromatasi, ' alendronato, risedronato ed ibandronato alle stesse dosi utilizzate nell'osteoporosi postmenopausale per la riduzione del rischio di frattura (7,9,14). Questi farmaci hanno dimostrato rispetto ai controlli che assumevano solo calcio e viamina D di prevenire la perdita i massa ossea con un modesto incremento della BMD (in genere del 1-2%) a livello della colonna e una modesto incremento transitorio (circa 1% in media) della BMD al collo femorale . La durata di questi studi non superano i 2 anni (7,8.).. Gli studi più significativi sia in termini di durata (almeno 5 anni) e di dimensione del campione sono quelli ottenuti con acido zoledronico che è stato utilizzato a dosaggi mediamente doppi (4mg/6 mesi) di quelli registrati per la prevenzione della fratture nell'osteoporosi postmenopausale (5 mg/anno). 1065 donne con neoplasia della mammella che iniziavano letrozolo sono state randomizzate a ricevere ac zoledronico 4mg/6 mesi subito (upfront) o dopo aver avuto una frattura o se BMD < T.score -2. A 5 anni la BMD della colonna era +4.3% nel gruppo trattato upfront vs -5.4% nel gruppo trattato delayed (p< 0.0001). Per il collo femorale la variazione era +1.6% per il gruppo trattato in upfront vs -4.2% per il gruppo trattato delayed ($P < 0.0001$) (21). 404 donne in premenopausa con diagnosi di cr della mammella in terapia con goserelin e tamoxifene o anastrozolo sono state randomizzate a

ricevere L'ac zoledronico 4 mg / 6 mesi . A 60 mesi la BMD della colonna lombare era +4.0%, (differenza media 0.039 g/cm(2) [0.005-0.075], p=0.02 e al collo femore +3.9%, (differenza media 0.028 g/cm(2) [0.003-0.058], p=0.07) rispetto al basale. Nel gruppo di controllo laBMD allaa colonna calava del-6.3%,(differenza media -0.067 g/cm(2) [-0.106 to -0.027], p=0.001;e al collo femorale -4.1%, differena media -0.03 g/cm(2) [-0.062 to 0.001], p=0.058) (25) .Il denosumab 60 mg /6 mesi in due studi simili in donne in postmenpausa che iniziavano inibitori dell'aromatasi o avevano iniziato da meno di 6 mesi determinava un incremento della BMD significativo gia a 3 mesi (con una differenza del 7.4% rispetto al gruppo di controllo (calcio e vitamina D) a 2 mesi. L'effetto sulla BMD prescindeva dall'età, dalla durata della terapia con inibitori dell'aromatasi, dal T-score di paretnza e dalla precente terapia con tamoxifene (20,26)
Anche per la CTIBL nel cr della prostata sono stati usati in RCT alendronato 70 mg/settimana e risedronato 35 mg/settimana , ac zoledronico 6mg/ogni 6 mesi e 5mg/anno con un effetto di prevenzione della perdita della BMD e un modesto incremento del 2% circa a livello vertebrale e circa dell'1% a livello femorale (7). Smith e coll ha randomizzato 1468 uomini che ricevevano blocco androgenico per cr della prostata a ricevere denosumab 60 mg 1 fl/6 mesi o vitamina D e calcio.. A 24 mesi il denosumab produceva un incremento della BMD del 5% rispetto al gruppo di controllo(che perdeva 1%) a livello della colonna e del 4% a livello del femore rispetto al gruppo di controllo (-2%).(19).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	I bisfosfonati (in particolare l'ac zoledronico 4 mg/6 mesi) e il denosumab 60 mg/ogni 6 mesi prevengono la perdita di BMD nella donna con tumore della mammella in pre e post-menopausa in terapia ormonale adiuvante e nel maschio con cancro della prostata in blocco androgenico	**Positiva Forte**

11.3.2 Come trattare 2

P	PAZIENTI CON CR DELLA MAMMELLA IN POSTMENOAPAUSA E CR DELLA PROSTATA CHE INIZIANO O SONO IN TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE
I	TERAPIA CON DENOSUMAB
C	TERAPIA CON AMINOBISFOSFONATI
O	RIDURRE IL RISCHIO DI FRATTURA

Mancano per i tutti gli aminobisfosfonati DATI sull'efficacia antifratturativa in questo setting di pazienti. In generale si considera un teorico bridging dei dati sull'efficacia antifratturativa degli aminobisfosfonati nell'osteoporosi postmenopausale. Una metanalisi avrebbe evidenziato che i bisfosfonati riducono significativamente il rischio di frattura nel maschio con blocco ormonale da cr della prostata, ma la metanalisi include anche pazienti metastatici ed il dato è trainato esclusivamente da pazienti in trattamento con ac zoledronico 4mg/mese per metastasi ossee e vengono considerate le fratture incluse come SRE, per cui il dato della metanalisi non può essere ritenuto adeguato per la CTIBL (27) . L'efficacia antifratturativa è stata invece dimostrata direttamente solo per denosumab 60 mg/6 mesi sia nel carcinoma della prostata a livello vertebrale sia nelle donne in postmenopausa in terapia con inibitori dell'aromatasi, per tutte le fratture

cliniche (vertebrali e non vertebrali) (11 ,19). Gnant e Coll in un RCT randomizza 3425 donne in terapia con inibitori dell'aromatasi a ricevere denosumab 60 mg/6 mesi (1711 donne) o placebo (1709 con l'end point primario il tempo alla prima frattura clinica. Nelle donne trattate con denosumab alla dose si ha una riduzione del 50% tutte le fratture (HR 0.50 IC 95% 0.39-0.65,) e, in una subanalisi prepianificata, del 60% circa le nuove fratture vertebrali (anche morfometriche) **(**OR = 0.53 (95% CI: 0.33–0.85**)**. L'effetto antifratturativo è risultato indipendente dall'età, dalla durata della terapia ormonale e dal valore della BMD iniziale(11). L'entità dell'aumento di BMD e l'andamento progressivo e lineare dell'incremento è esattamente sovrapponibile sia nel maschio con cr della prostata che nella donna con tumore della mammella a quello ottenuto nell'osteoporosi postmenopausale con le medesime dosi.

Pazienti che iniziavano blocco androgenico per cr della prostata venivano randomizzati a ricevere denosumab 60mg/ogni 6 mesi e placebo (734 pazienti per ciascun braccio) con end point primario la BMD verebrale e femorale a 24 mesi e come end point secondario la prevenzione delle fratture vertebrali a 36 mesi. iL guppo trattato con denosumab aveva un vantaggio del 6% rispetto al placebo per BMD della colonna e 4,8% al femore a 24 mesi. L'incidenza cumulativa delle fratture vertebrali a 36 mesi era 3.9% nel gruppo placebo e 1.9% nel braccio trattato con denosumab (RR 0.38; CI 95% 0.19-0.78,p 0.006). Il dato era già significativo al primo anno di follow up, (RR 0.15 al primo anno, 0.31 al secondo e 0.38 al terzo) (19).

La nuova revisione della nota 79 (2015) prevede la rimborsabilità in prevenzione primaria, per donne in postmenopausa e maschi sopra i 50 anniin terapia ormonale adiuvante per cr della mammella e prostata (senza specifiche su quale tipo di terapia ormonale) per i seguenti farmaci: alendronato 70 mg /settimana, risedronato 35 mg/settimana, ac zoledronico 5 mg / anno e infine denosumab 60 mg/6 mesi (con piano terapeutico AIFA annuale).

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Il denosumab 60 mg/ogni 6 mesi previene tutte le fratture da fragilità nella donna con tumore della mammella in postmenopausa in terapia con inibitori della aromatasi e le fratture vertebrali nel maschio con cr della prostata in blocco androgenico	**Positiva Forte**

11.4 Per quanto tempo trattare la CTIBL?

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab nell'osteoporosi nelle donne con carcinoma della mammella o maschi con carcinoma della prostata non è definita. Per le donne con carcinoma dalla mammella e nel maschio si può ragionevolmente consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e /o AI e blocco androgenico. I dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti,dimostrando negli studi registrativi degli inibitori dell'aromatasi che il numero delle fratture apparentemente si riduce e che la massa ossea almeno in parte sembra possa essere recuperata, per effetto della riduzione del turnover osseo (2425, 29). Esistono tuttavia dati che dimostrano che nel decennio successivo alla fine della terapia ormonale adiuvante il rischio fratturativo si mantiene elevato e superiore al predetto nelle coetanee sane. (28,) . VA anche segnalato che mentre il trattamento con bisfosfonati ha una relativa "persistenza di effetto" sia antifratturativo che sulla BMD (soprattutto per alendronato e ac zoledronico) per il denosumb questo non avviene e per un rebound del turnover, la perdita di BMD è piuttosto rapido. Recenti segnalazioni (case report) indicherebbero anche un incremento delle fratture. Il dato va riconfermato su studi a lungo termine e popolazione adeguata(29).

VA comunque consigliato alla fine della terapia ormonale adiuvante di rivalutare il rischio fratturativo del paziente. Nel paziente che durante il periodo di trattamento ormonale adiuvante ha avuto un decremento della BMD e/o una frattura clinica o morfometrica , il rischio fratturativo alla sospensione della terapia adiuvante permane comunque alto per cui va valutata la necessità di mantenere la terapia con farmaci antiriassorbitivi in nota 79(9,30) .Comunque non sospendere la supplementazione di vitamina D e calcio e un monitoraggio (ogni 18 mesi circa) ,soprattutto se si è utilizzato denosumab, di BMD e fratture cliniche e morfometriche.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante pazienti la terapia con farmaci antiriassorbitivi andrebbe protratta per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante	**Positiva Forte**

SINOSSI DELLE RACCOMANDAZIONI

- LA CTIBL rappresenta una condizione di rischio fratturativo elevato. Il rischio fratturativo è precoce rispetto all'inizio della terapia ormonale adiuvante e indipendente dalla massa ossea.I soggetti con maggior rischio sono le donne in premenopausa (alla diagnosi del cr della mammella) anche se non in terapia ormonale adiuvante ed i maschi con cr della prostata, seguite dalla donne che passano da tamoxifene a inibitori dall'aromatasi e dalle donne più giovani con inibiTori dell'aromatasi .
- La terapia va iniziata all'inizio della terapia ormonale adiuvante e protratta almeno per la durata della terapia adiuvante Il trattamento può essere iniziato con bisfosfonati orali o acido zoledronico alle dosi raccomandate per l'osteoporosi postmenopausale o maschile. Vi è evidenza di efficacia nel prevenire la perdita di BMD, non evidenza diretta di prevenzione delle fratture.
- Il trattamento può essere iniziato con denosumab 60 mg / 1fl sc /ogni 6 mesi per la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali. L'efficacia antifratturativa è entro 12 mesi, prescinde dall'età, dalla durata della terapia ormonale e dai livelli di BMD.

Bibliografia

1. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandenput L, Börjesson AE, Ohlsson C.Sex steroid actions in male bone. Endocr Rev 2014;35(6):906-60. doi: 10.1210/er.2014-1024.
2. Shao YH, Moore DF, Shih W, Lin Y, Jang TL, Lu-Yao GL. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. BJU Int 2013;111(5):745-52
3. Hadji P, Gnant M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Guise TA, Lipton A, Aapro MS. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? Cancer Treat Rev 2012;38(6):798-806
4. Kwan ML, Lo JC, Tang L, Laurent CA, Roh JM, Chandra M, Hahn TE, Hong CC, Sucheston-Campbell L, Hershman DL, Quesenberry CP Jr, Ambrosone CB, Kushi LH, Yao S. Bone health history in breast cancer patients on aromatase inhibitors. PLoS One 2014;9(10):e111477.
5. Edwards BJ[1], Gradishar WJ[2,3], Smith ME[4], Pacheco JA[4], Holbrook J[5], McKoy JM[2,3,6], Nardone B[5], Tica S[3], Godinez-Puig V[5], Rademaker AW[6], Helenowski IB[6], Bunta AD[7], Stern PH[8], Rosen ST[2,3], West DP[2,5], Guise TA[9].Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer Osteoporos Int. 2016 Feb;27(2):499-507..
6. Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, Amoroso V, Roca E, Maffezzoni F, Vassalli L, Rodella F, Formenti AM, Frara S, Maroldi R, Berruti A, Simoncini E, Giustina A.Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study.Bone. 2017 Apr;97:147-152. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.013
7. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, Martorana G, Mirone V, Reginster JY, Rizzoli R, Brandi ML.The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation.Oncotarget. 2017 May 18. doi: 10.18632/oncotarget.17980
8. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, Zillikens MC, Glüer CC, de Villiers T, Baber R, Roodman GD, Cooper C, Langdahl B, Palacios S, Kanis J, Al-Daghri N, Nogues X, Eriksen EF, Kurth A, Rizzoli R, Coleman RE. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG.J Bone Oncol. 2017 Mar 23;7:1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.00
9. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti M, Gatti D, Giannini S, Giusti A, Malavolta N, Minisola S, Osella G, Pedrazzoni M, Isaia CG, Guidelines for diagnosis, prevention and management of osteoporosis.SIOMMMS . Reumatismo 2106; 68(1):1-39.
10. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weilbaecher K. Skeletal complications of breast cancer therapies. Clin Cancer Res. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6309s-6314s.
11. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevelda P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group94.Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; S0140-6736(15)60995-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
12. Bouvard B, Hoppé E, Soulié P, Georgin-Mege M, Jadaud E, Abadie-Lacourtoisie S, Petit Le Manac'h A, Laffitte A, Levasseur R, Audran M, Chappard D, Legrand E. High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. Ann Oncol 2012;23(5):1151-6. doi: 10.1093/annonc/mdr356.
13. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3:iii124-37
14. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, Glüer CC, Kendler D, Napoli N, Papaioannou A, Pierroz DD, Rahme M, Van Poznak CH, de Villiers TJ, El Hajj Fuleihan G; International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer-Induced Bone Disease. Cancer-associated bone disease. Osteoporos Int 2013;24(12):2929-53.
15. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M..Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial.Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):45-53.
16. Dickman PW[1], Adolfsson J, Aström K, Steineck G.Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy.J Urol. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2208-12 .).Analogo risultato è stato trovato da Lopez e coll
17. López AM[1], Pena MA, Hernández R, Val F, Martín B, Riancho JAOsteoporos Int. 2005 Jun;16(6):707-11. Epub 2005 Feb 16..Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy.
18. Beebe-Dimmer JL[1], Cetin K, Shahinian V, Morgenstern H, Yee C, Schwartz KL, Acquavella J Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21(1):70-8).

19. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer.; N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):745-55.
20. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevelda P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group94.Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; S0140-6736(15)60995-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3
21. Coleman R[1], de Boer R, Eidtmann H, Llombart A, Davidson N, Neven P, von Minckwitz G, Sleeboom HP, Forbes J, Barrios C, Frassoldati A, Campbell I, Paija O, Martin N, Modi A, Bundred N. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results.ANN Oncol. 2013 Feb;24(2):398-405.
22. Shapiro CL, Halabi S, Hars V, Archer L, Weckstein D, Kirshner J, Sikov W, Winer E, Burstein HJ, Hudis C, Isaacs C, Schilsky R, Paskett E. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809.Eur J Cancer. 2011 Mar;47(5):683-9
23. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Wagner JM, Miller ME, Perera S, Resnick NM Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. J Clin Oncol 2008;26(27):4426-34
24. Zaman K, Thürlimann B, Huober J, Schönenberger A, Pagani O, Lüthi J, Simcock M, Giobbie-Hurder A, Berthod G, Genton C, Brauchli P, Aebi S; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). Ann Oncol 2012;23(6):1474-81. doi: 10.1093/annonc/mdr44851-7. doi: 10.1200/JCO.2007.11.0726
25. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsky P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG).Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudyLancet Oncol. 2008 Sep;9(9):840-9. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70204-3.
26. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S.Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer.J Clin Oncol. 2008 Oct 20;26(30):4875-82.
27. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, Dos Reis RB, Pompeo AC, Giglio AD.Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2012 Mar;15(1):36-44
28. Koopal C, Janssen-Heijnen ML, van de Wouw AJ, van den Bergh JP. Fracture incidence in pre- and postmenopausal women after completion of adjuvant hormonal therapy for breast cancer Breast. 2015 Apr;24(2):153-8. doi: 10.1016/j.breast.2014.12.008.)
29. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M, ATAC Tralists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifene as adjuvant treatament for early–stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53
30. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O.Clinical Features of 24 Patients With Rebound-Associated Vertebral Fractures After Denosumab Discontinuation: Systematic Review and Additional Cases.J Bone Miner Res. 2017 Jun;32(6):1291-1296.
31. Gehlbach S., et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. Journal of Bone and Mineral Research 2012;27(3):.645–653).

12. Paziente con metastasi ossee: il Trattamento Radiante

Il dolore da metastasi ossee è responsabile di circa il 50% dei casi di dolore neoplastico[1]. Clinicamente si manifesta nell'area interessata dalla lesione, aumenta con la digitopressione e può essere aggravato dal carico.
Può essere nocicettivo quando le terminazioni nervose sensitive del dolore (nocicettori) sono direttamente stimolate dal tessuto tumorale in espansione, e neuropatico quando deriva dalla compressione di una radice nervosa (nel caso di un crollo vertebrale) o da spasmi della muscolatura in prossimità della lesione.
A ciò si aggiunge la stimolazione di pressocettori e meccanocettori indotta dalla distensione dei tessuti, e dall'aumento della pressione vascolare intraossea dovuta anche alla produzione di citochine e mediatori edemigeni da parte del tessuto infiammatorio peri-tumorale e del tumore stesso. L'endotelina I per esempio, è in grado di interagire con i recettori localizzati sulle terminazioni nervose del tessuto osseo[2].
I meccanismi che mediano l'effetto antalgico della radioterapia non sono del tutto noti. L'effetto citocida sulle cellule neoplastiche presenti nel focolaio metastatico rappresenta un fattore sicuramente importante; la morte delle cellule neoplastiche riduce infatti gli effetti meccanici di compressione ed infiltrazione del tessuto osseo, e la relativa produzione di citochine che agiscono sui recettori responsabili del dolore.
Tuttavia l'assenza di una correlazione tra radiosensibilità del tumore ed effetto antalgico, e la precocità della palliazione che si osserva clinicamente (24-48 ore dopo l'inizio del trattamento radiante) in circa il 25% del 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 et al.[2] 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'.

12.1 Il paziente con dolore da metastasi ossee può ottenere effetto antalgico dalla radioterapia a fasci esterni?

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] Molteplici sono stati gli schemi di ipofrazionamento utilizzati: 30 Gy in 10 sedute di trattamento, 20 Gy in 5 sedute o 8 Gy in una o due sedute (in caso di breve aspettativa di vita del paziente)[5]. Dagli anni '80 agli anni '90 sono stati condotti 4 studi randomizzati che hanno valutato diversi regimi di trattamento ipofrazionati ed hanno dimostrato che il frazionamento in 3-5 sedute è in grado di ottenere lo stesso risultato antalgico degli schemi più prolungati in 10 sedute [3,6-8].

12.2 La radioterapia migliora la Qualità di Vita del paziente con dolore da metastasi ossee?

Un aspetto importante sul quale più recentemente la letteratura scientifica ha cominciato a porre l'accento è quello dell'analisi della qualità della vita dei pazienti sottoposti a trattamenti antalgici per metastasi ossee utilizzando specifiche scale di valutazione. Ad esempio la Westhoff[9], nel suo studio prospettico condotto su 956 pazienti del Dutch Bone Metastasis Study sottoposti a RT per metastasi ossee ha evidenziato come i pazienti responders (nel suo studio il 76% dei pz totali) presentavano un significativo miglioramento della QoL nei 3 mesi successivi al trattamento radiante. L'autrice conclude pertanto che un trattamento radiante antalgico andrebbe offerto a tutti i pazienti con metastasi ossee al fine di alleviare il dolore e conseguentemente migliorare la qualità della vita. A conferma di quanto riportato sopra, una review di MacDonald[10] et al volta a valutare la QoL (mediante Brief Pain Inventory, QLC-C30 , Edmonton Symptom Assessment Scale o altre scale specifiche) di pazienti sottoposti a RT antalgica per metastasi ossee ha riportato, dall'analisi di 18 studi , un miglioramento della QoL nei pazienti con una risposta antalgica al trattamento. Un recente studio prospettico su 204 pazienti arruolati nel trial randomizzato NCIC CTG SC 23[11] ha ulteriormente validato l'uso della QLQ-BM22 come un robusto strumento per la valutazione della QoL di pazienti con metastasi ossee sottoposti a radioterapia palliativa. Il QLQ-BM22 contiene 22 voci relative al sintomo dolore: 5 sulla sede, 3 sulle sue caratteristiche e scale funzionali di cui 8 relative alle interferenze funzionali del dolore e 6 che ne valutano la sua ricaduta psicosociale. Esso va somministrato insieme al questionario QLQ-C15-PAL , una versione abbreviata del QLQ-C30. Data la sua validità scientifica è stato tradotto in 23 lingue e andrebbe pertanto sempre utilizzato nei pazienti con metastasi ossee sottoposti a trattamenti radioterapici.

12.3 Nei pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche la singola somministrazione di 8 Gy rispetto a trattamenti multifrazionati è raccomandabile per controllare il dolore?

Premesso che i trials di confronto tra frazione singola di 4 Gy versus 8 Gy hanno dimostrato che la risposta palliativa globale è significativamente più bassa con 4 Gy per frazione, i risultati degli studi randomizzati di confronto tra singola somministrazione di 8 Gy e regimi più prolungati sono racchiusi in 4 metanalisi che giungono tutte alla stessa conclusione in termini di efficacia del monofrazionamento.
La prima di queste è stata pubblicata da Wu nel 2003[12] e condotta su 16 trials. Non è emersa nessuna differenza nella risposta al dolore sia in termini di risposta completa (39.2 vs 40%) che di risposta globale (62.1% vs. 58,7). Inoltre, nessuna differenza significativa è stata riscontrata in termini di tossicità acuta tra i diversi schemi di trattamento.
I risultati della metanalisi di Sze[13] condotta su 11 trial randomizzati hanno confermato uguale efficacia in termini di risposta complessiva al dolore (su 1769 pz totali, rispettivamente 60% vs 59%) fra regime monofrazionato e multifrazionato e nella risposta completa al dolore (34% vs 32%).
Alle stesse conclusioni è giunto Chow[14] nella sua metanalisi del 2007 su 16 studi randomizzati di confronto fra singola seduta e regimi più prolungati: nessuna differenza in termini di risposta completa e globale al dolore,
L'update del 2012 della metanalisi di Chow[15] ha valutato ulteriori 5 studi randomizzati rispetto a quelli inclusi nelle precedenti citate 1,2,3 e si evince nuovamente che non c'è differenza statisticamente significativa nella risposta antalgica tra le due modalità di frazionamento. Il tasso di risposta globale al dolore è del 60% (1696/2818) nei pazienti sottoposti alla singola seduta da 8 Gy e del 61% (1711/2799) in quelli sottoposti a frazionamenti multipli. Diciassette trials hanno riportato il tasso di risposte complete al dolore su un totale di 5263 pazienti ed anche in questo caso non sono state riscontrate differenze significative (23% in caso di frazionamento singolo vs 24% di frazionamenti più protratti).
Anche lo studio randomizzato del 2014 condotto da Gutierrez Bayard[16] et al. su 90 pazienti con metastasi ossee ha confermato nessuna differenza statisticamente significativa fra il gruppo sottoposto a radioterapia con frazione singola da 8 Gy e il gruppo sottoposto a trattamento multifrazionato (30 Gy in 10 frazioni) in termini di controllo del dolore.

Una recente review del 2018 pubblicata da Rich et al (65), ha analizzato i risultati di ulteriori 5 studi randomizzati (tra cui il succitato studio della Gutierrez Bayard) di confronto tra trattamenti in singola seduta da 8 Gy con trattamenti multifrazionati. Come già evidenziato dalle precedenti metanalisi, la risposta al dolore e il tasso di fratture patologiche erano simili nei diversi regimi di frazionamento ma vi era una minima ma significativa differenza per quanto riguarda la risposta complessiva al dolore a favore dei trattamenti multifrazionati. Tale differenza scompariva nell'intention to treat analysis. Si confermava inoltre il maggior tasso di ritrattamenti nei pazienti sottoposti a radioterapia in singola seduta. La sostanziale equivalenza tra i due regimi di trattamento in termini di risposta antalgica, considerando il vantaggio logistico del paziente ed il vantaggio gestionale del trattamento monofrazione, rendono quest'ultimo un'opzione terapeutica raccomandabile nella normale pratica clinica.
La questione rimane comunque aperta per quei gruppi di pazienti che potrebbero beneficiare di trattamenti in più frazioni, in particolare per coloro in cui prevale la componente neuropatica del dolore o vi sia compressione midollare. In tal senso Roos et al.[17], ha condotto uno studio randomizzato in cui sono stati confrontati i risultati ottenuti dopo frazione singola da 8 Gy e trattamento di 20 Gy in cinque frazioni in 252 pazienti con dolore neuropatico causato da lesioni secondarie ossee da primitivo polmonare (31%), prostatico (29%), e mammario (8%). Il follow-up mediano è stato di 11 mesi (3-77). *(Livello di Evidenza SIGN MODERATO).* La risposta globale è stata maggiore dell'11% nei pazienti sottoposti a trattamento di 20 Gy rispetto al monofrazionamento (53% vs 64%), sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa (p = 0.092). Anche la durata della risposta clinica è stata maggiore in caso di frazionamento e dose maggiore, al momento non è quindi possibile per il dolore neuropatico trarre conclusioni definitive.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei pazienti con prognosi particolarmente severa e metastasi vertebrali dolenti una singola frazione da 8 Gy di radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione.	**Positiva Forte**
MODERATA	Nei pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche, indipendentemente dalla prognosi, la radioterapia in monofrazione da 8 Gy può essere presa in considerazione al fine di controllare la sintomatologia dolorosa.	**Positiva Debole**
BASSA	Per i pazienti con dolore neuropatico e aspettativa di vita superiore a 6 mesi (es istologia favorevole e malattia primitiva controllata), possono essere considerati frazionamenti più protratti (ad es. 5 o 10 frazioni per dosi totali di 20 o 30 Gy)	**Positiva Debole**

12.4 Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di Radiochirurgia e Radioterapia Stereotassica?

Il miglioramento delle tecniche di imaging e i più attenti programmi di follow-up stanno consentendo la diagnosi sempre più precoce di metastasi singole o di numero limitato (oligometastasi) ; identificando una nuova categoria di pazienti con buona prognosi e lunga aspettativa di vita che potrebbero giovarsi di tecniche radioterapiche più sofisticate e complesse che possano prevenire le complicanze a lungo termine del trattamento stesso e consentire un controllo prolungato e della malattia e del sintomo. La radiochirurgia, la radioterapia stereotassica, l'intensità modulata, ed altre tecniche moderne possono rappresentare opzioni terapeutiche valide per il trattamento di metastasi ossee in condizioni cliniche ben selezionate. La

radioterapia stereotassica è una tecnica che consente di somministrare dosi elevate di radiazioni al tumore in una singola frazione (radiochirurgia) o in poche frazioni (Radioterapia stereotassica frazionata), con un alto gradiente di dose in modo da ottenere un miglior controllo di malattia e contemporaneamente un notevole risparmio dei tessuti circostanti. Il suo impiego è sempre più diffuso nell'ambito delle metastasi ossee in particolare per il trattamento di metastasi del rachide, situazione clinica in cui la recidiva locale può avere conseguenze irrimediabili e dov' è minima la distanza da organi critici come il midollo o l'esofago.
Diversi studi retrospettivi, hanno dimostrato l'efficacia della radioterapia stereotassica nel trattamento delle metastasi vertebrali con un controllo locale prolungato di malattia e un tasso di risposte variabile dal 70 al 90% , quindi superiore a quanto riportato in precedenza [18-20].
Lo studio randomizzato di fase II pubblicato recentemente da Sprave et al (66) di confronto tra SBRT (24 Gy in singola seduta) ed EBRT (30 Gy in 10 frazioni) su metastasi del rachide, ha mostrato che, pur non essendoci una differenza statisticamente rilevante nel VAS registrato dai pazienti a 3 mesi dal trattamento radiante, il dolore si riduceva in maniera più rapida nel braccio dei pazienti sottoposto a trattamento stereotassico e che il dolore a 6 mesi dal termine del trattamento era significativamente più basso nei pazienti sottoposti a SBRT (p=0.002).
E' ancora ongoing invece lo studio di fase 3 RTOG 0631 il cui obiettivo è quello di confrontare in termini di risposta antalgica e qualità della vita il trattamento stereotassico con singola dose da 16 Gy rispetto al trattamento tradizionale di radioterapia conformazionale in singola seduta da 8 Gy.
La radioterapia stereotassica sembra essere una modalità di trattamento sicuro ed efficace anche per metastasi ossee non spinali. Da un'analisi retrospettiva su 81 pazienti trattati su 106 sedi è emerso che il tasso di recidiva a 6, 18 e 24 mesi era rispettivamente del 4.7, 8.3 e 13.3%, con un'incidenza di frattura dell'8.5% (67).
Attualmente non c'è consenso sulla dose di prescrizione pur se è condiviso che la radioterapia stereotassica è trattamento sicuro ed efficace [21-22].
Non è da sottovalutare inoltre l'impatto economico sanitario di questa tecnica complessa, che andrebbe valutato attentamente per definirne il ruolo nel management del paziente con metastasi ossee. Un recente ambito di ricerca è proprio quello dell'analisi costo-efficacia del trattamento stereotassico palliativo delle lesioni secondarie ossee[23]. Pertanto la Task Force ASTRO sul trattamento delle metastasi ossee raccomanda l'utilizzo della SBRT all'interno di trials clinici e comunque non come trattamento primario di lesioni vertebrali determinanti una compressione midollare[24]. Uno scenario particolare sono invece i ritrattamenti in cui questa tecnica può certamente fornire dei riscontri vantaggiosi (vedi paragrafo dedicato).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Per pazienti a buona prognosi, affetti da singole o limitate lesioni del rachide può essere preso in considerazione l'impiego delle moderne tecnologie radioterapiche anche dopo fallimento di trattamenti eseguiti con tecniche convenzionali.	**Positiva Debole**

12.5 Il paziente con metastasi ossee già trattato con radioterapia può essere sottoposto a ritrattamento per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?

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). Alcuni autori hanno documentato la possibilità di reintervenire con dosi di 20Gy con frazionamento classico dopo un trattamento iniziale di 30cGy in 10 frazioni [25-26]. 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 responsivi. In una recente review [27] sono stati valutati i risultati su 527 pazienti

sottoposti a ritrattamento. L'efficacia della reirradiazione è risultata simile a quella del primo trattamento con un tasso di risposte complete, parziali e globali del 20%, 50% e 68% rispettivamente, con un beneficio che sembra essere maggiore e più duraturo in caso di buona riposta alla precedente radioterapia. Nei casi di seduta unica è maggiore la possibilità di dover reintervenire a causa della maggiore incidenza di ricomparsa del dolore almeno un mese dopo la fine del primo trattamento[12-16]. La dose raccomandata per il ritrattamento del dolore è la frazione singola come emerso da un recente studio randomizzato di fase III [28] che ha confrontato pazienti sottoposti a radioterapia in singola frazione o trattati con frazioni multiple (20 Gy in 5 frazioni) (livello di evidenzia SIGN MODERATO). I risultati dello studio hanno evidenziato come non vi sia alcuna differenza significativa tra la singola e le multiple frazioni nè in termini di risposta al dolore (45% vs 51% p= 0.17), nè in termini di riduzione degli SRE. La tolleranza è stata buona in entrambi casi anche se il trattamento in singola frazione è stato gravato da minori effetti collaterali in particolare in termini di inappetenza e diarrea. Sono stati esclusi dallo studio pazienti precedentemente trattati a livello del rachide o della pelvi con dosi elevate (24 in 6 frazioni, 27 in 8 frazioni e 30 in 10 frazioni). Risultati incoraggianti sono stati pubblicati relativamente a pazienti già trattati in precedenza con radioterapia e sottoposti a ritrattamento con tecnica stereotassica. In uno studio prospettico condotto su circa 500 casi, il controllo del dolore e locale ottenuto con SBRT è stato dell'88-90% con un follow-up mediano di 21 mesi. Il 64% di questi pazienti era stato già sottoposto a radioterapia standard[29]. Choi et al.[30], ha riportato controllo antalgico a 6 e 12 mesi rispettivamente dell'87% e dell'81% in 42 pazienti precedentemente irradiati a livello della colonna.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La reirradiazione delle metastasi ossee può essere presa in considerazione in sopecial modo per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo trattamento di radioterapia. Per questi pazienti è indicato un trattamento in singola frazione da 8 Gy.	**Positiva Debole**

12.6 Nei pazienti affetti da metastasi ossee la singola somministrazione di 8 Gy rispetto a trattamenti multifrazionati è raccomandabile per ridurre il rischio di frattura patologica?

Le quattro metanalisi[12-15] già citate per la risposta al dolore, consentono di fare alcune considerazioni anche in termini di prevenzione della frattura patologica nel confronto tra gli 8Gy e i trattamenti multifrazione.
Nella metanalisi di Wu et al.[12] del 2003 su 16 trials randomizzati, il tasso di frattura patologica rientrava fra gli outcomes secondari. Tra i 16 studi riportati, il Dutch study riportava un tasso di frattura dopo 8 Gy in monosomministrazione del 4% rispetto al 2% dei 24 Gy in 6 frazioni (p=0.05). Gli altri trials della metanalisi non evidenziavano invece differenze tra i vari frazionamenti per quanto riguarda lo stesso outcome.
In 5 degli 11 studi riportati nella metanalisi di Sze et al [13] veniva analizzato il dato relativo al tasso di fratture patologiche su un totale di 2476 pazienti. Da tali studi emerge un maggior tasso di fratture patologiche dopo la monosomministrazione di radioterapia (37/1240= 3%) rispetto ai regimi multifrazionati (20/1236= 1.6%), con un dato statisticamente significativo (p=0.03). Il rischio di frattura patologica era 1.82 volte più alto nella monosomministrazione. Alle stesse conclusioni è giunto Chow et al.[14] nella sua metanalisi del 2007 su 16 studi randomizzati di confronto fra singola seduta e regimi più prolungati: una maggiore incidenza di fratture patologiche e compressione midollare nella singola seduta, pur se i risultati non sono statisticamente significativi.

L'update del 2012 della metanalisi di Chow et al. [15] ha valutato ulteriori 5 studi randomizzati rispetto a quelli inclusi nelle precedenti citate e viene confermato un trend a favore dei frazionamenti multipli per quanto riguarda l'incidenza di fratture patologiche e di compressione midollare, sebbene la differenza non sia statisticamente significativa. Un ulteriore studio randomizzato del 2014 condotto da Bayard et al. [16] su 90 pazienti ha dimostrato che nel braccio dei pazienti sottoposti a monosomministrazione il 15.5% ha presentato frattura patologica rispetto al 4.4% di quelli nel braccio del trattamento multifrazionato, identificando un tasso di frattura 3.75 volte più alto nel primo gruppo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche la radioterapia in monofrazione da 8 Gy non dovrebbe essere considerata con l'obiettivo della riduzione del rischio di frattura.	**Negativa debole**

12.7 In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, in termini di recupero della deambulazione e di controllo del dolore, è raccomandabile un approccio chirurgico seguito da radioterapia adiuvante rispetto ad un trattamento radiante esclusivo?

Nella Cochrane Review del 2015[69] si descrive come la chirurgia decompressiva seguita dalla radioterapia possa essere di beneficio in pazienti deambulanti e non deambulanti al di sotto dei 65 anni, con scarsa risposta prevista alla radioterapia, un'area di compressione focale, paraplegia da meno di 48 ore, ed aspettativa di vita di almeno 6 mesi.
In analisi retrospettive per dati accoppiati di Rades del 2010[70], 2011[71], e 2012[72], in pazienti con compressione midollare da tumori radiosensibili e radioresistenti, è stato riportato un risultato favorevole dell'intervento di decompressione e stabilizzazione seguito da radioterapia rispetto al solo trattamento radioterapico, soprattutto quando la radioterapia era eseguita entro le 2 settimane dal trattamento chirurgico[71], in pazienti con età superiore ai 65 anni[4].

Una recente metanalisi di Chen et al[73] ha analizzato il confronto tra radioterapia esclusiva e chirurgia seguita o meno da radioterapia adiuvante in pazienti con compressione midollare. Il trattamento chirurgico della compressione midollare eventualmente associato alla radioterapia adiuvante, è associato ad un miglioramento nella deambulazione (OR 1.85), del controllo del dolore (OR 3.61) e della sopravvivenza (OR 1.92) ad un anno.

Alla luce di quanto precedentemente affermato non è possibile esprimere delle affermazioni conclusive sull'argomento. Sicuramente nella scelta dell'approccio terapeutico più adeguato deve essere considerata l'età del paziente (maggiore o minore di 65 anni), il tempo di insorgenza della sintomatologia neurologica (maggiore o minore di 48 h), l'unicità o meno della sede di compressione, l'istologia del tumore (più o meno radiosensibile), e l'aspettativa di vita del paziente (maggiore o minore di 3-6 mesi). Inoltre, quando possibile la chirurgia dovrebbe comprendere la decompressione con la stabilizzazione del segmento affetto, ed essere seguita dalla radioterapia adiuvante.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti selezionati affetti da compressione del midollo spinale e deficit neurologici da metastasi vertebrali, può essere preso in considerazione un intervento di chirurgia di decompressione e stabilizzazione, seguito da radioterapia adiuvante, per aumentare le probabilità di ritorno alla deambulazione e per il controllo del dolore.	**Positiva debole**

12.7.1 Quale è la dose di Radioterapia raccomandata per pazienti con compressione midollare non sottoposti a chirurgia?

Pur non esistendo studi randomizzati a riguardo, in genere nei pazienti con compressione midollare metastatica (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. Nei pazienti a prognosi sfavorevole che rappresentano la maggioranza dei casi (aspettativa di vita ≤ 6 mesi), uno studio Italiano multicentrico ha evidenziato come il bifrazionamento della dose (8 Gy x 2 in una settimana) sia parimenti efficace e scevro da danno midollare iatrogeno quanto frazionamenti più prolungati[31]. Sulla base di questi dati è stato condotto un secondo studio multicentrico randomizzato di confronto tra il bifrazionamento (8 Gy x 2) e una singola dose di RT (8 Gy che ha dimostrato l'equivalenza dei due regimi sia in termini di efficacia che di tossicità [32]. *(Livello di Evidenza SIGN MODERATO).* Sono stati poi presentati i dati di due ulteriori studi randomizzati in questo gruppo di pazienti (a prognosi sfavorevole). Il primo lavoro presentato al congresso ASTRO 2014, avendo come end point primario il mantenimento della capacità motoria, ha confrontato una dose singola di RT (10 Gy) con un regime "short-course" (4 Gy x 5) confermando l'equivalenza dei due regimi terapeutici[33]. Nel secondo studio (ARO 2009/01) gli autori hanno confrontato due ipofrazionamenti (3 Gy x 10 vs. 4 Gy x 5) dimostrando una pari efficacia ed una altrettanta tossicità dei due frazionamenti impiegati[34]. *(Livello di Evidenza SIGN MODERATO).*
In conclusione in attesa di ulteriori studi di confronto, la somministrazione sia di una unica dose di RT (8 Gy) che di un frazionamento "short" (4 Gy x 5) possono essere considerati il trattamento di riferimento nella maggioranza dei pazienti con CMM e aspettativa di vita ≤ 6 mesi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi favorevole può essere preso in considerazione un trattamento radiante con un ipofrazionato prolungato di 30Gy in 10 frazioni .	**Positiva Debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATO	Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi sfavorevole (aspettativa di vita < 6 mesi) dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento radiante in dose unica (8 Gy) o ipofrazionato (4 Gy x 5).	**Positiva Forte**

12.7.2 E' possibile procedere con una reirradiazione in pazienti con recidiva di compressione midollare?

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 [34-35]. E' necessario quindi 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 reirradiazione. Considerando il potenziale danno iatrogeno midollare di una reirradiazione 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 radioterapia[35]. 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 [35-36]. E' preferibile eseguire una reirradiazione 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). *(Livello di Evidenza SIGN MOLTO BASSO).*

Nel caso di pazienti con deficit neurologici (paresi o paraplegia) e neoplasie primitive favorevoli ovvero in quelli ancora deambulanti ma con istologie primitive sfavorevoli (tumore del polmone, del rene, della sfera otoiatrica, gastrointestinali, melanomi, sarcomi) può essere ancora proponibile una reirradiazione utilizzando però regimi di ipofrazionamento (8 Gy in dose unica)[37].

La reirradiazione può essere presa in considerazione anche in pazienti anziani, considerando la dose cumulativa erogata che deve essere < 130 Gy[2.38].Nuove tecniche di irradiazione come la radiochirurgica stereotassica frazionata (SBRT) con un numero di frazioni che generalmente va da 1 a 5, rappresenta un'interessante attrattiva terapeutica in quanto consente di somministrare un'elevata dose al tumore riducendo quella erogata al midollo spinale non coinvolto da malattia[39]. . Una recente review ha analizzato il tasso di controllo locale e tossicità di un ritrattamento radiante con tecnica stereotassica post decompressione midollare su 28 pazienti. I risultati sono stati incoraggianti soprattutto nei pazienti con score prognostico favorevole valutato mediante il Rades prognostic score, con tossicità in termini di mielopatia radioindotta e frattura assolutamente accettabili (68).

La SBRT, che può essere effettuata solo in casi selezionati, deve essere eseguita in strutture specializzate che abbiamo già maturato esperienza sulla tecnica e richiede una importante collaborazione da parte del paziente[40]. *(Livello di Evidenza SIGN BASSO).* In conclusione, su lesioni midollari recidive dopo una prima RT, la reirradiazione con SBRT può essere considerata dopo un'attenta selezione dei malati.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nel caso di compressione midollare metastatica recidivante dopo radioterapia può essere presa in considerazione la re-irradiazione in pazienti adeguatamente selezionati*.	**Positiva Debole**

* 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 in dose unica.

12.8 Esiste la possibilità di associare la Radioterapia con i bifosfonati?

La radioterapia e i bisfosfonati sono entrambi efficaci nel trattamento delle metastasi ossee. In letteratura, vi sono dati che sembrerebbero supportare l'uso combinato di queste due modalità terapeutiche finalizzato al miglioramento dei risultati ottenuti dai trattamenti somministrati singolarmente. L'interazione tra radioterapia e bifosfonati, si esplicherebbe attraverso un effetto additivo/ super-additivo e di cooperazione spaziale. Studi in vitro hanno inoltre dimostrato *un'azione antitumorale* sinergica e non semplicemente additiva della radioterapia e dell'acido zoledronico su cellule di carcinoma mammario, prostatico e su cellule di mieloma[41-42]. I meccanismi che spiegherebbero tale sinergia non sono completamente conosciuti e comprendono la redistribuzione delle cellule nel ciclo cellulare[43], dall'inibizione degli enzimi coinvolti nella pathway del mevalonato con conseguente iperespressione cellulare di Ras[44-45]. In letteratura solo pochi studi hanno analizzato l'eventuale beneficio clinico della combinazione fra radioterapia e bifosfonati e non esistono studi randomizzati tra radioterapia e bifosfonati versus sola radioterapia, tuttavia gli studi di associazione hanno riportato efficacia e nessun incremento di tossicità[46-49]. Nella review di Groenen et al.[50] la combinazione di bifosfonati e radioterapia ha mostrato un incremento della densità ossea in tutti gli studi esaminati nonostante il numero e la qualità degli stessi sia limitata. Sebbene sia dimostrato il vantaggio sulla qualità della matrice ossea dal trattamento combinato, tale vantaggio non è però risultato statisticamente significativo per cui al momento attuale non disponiamo di evidenze scientifiche conclusive sull'azione di RT e bifosfonati. La stessa review sottolinea inoltre come ad oggi non siano stati pubblicati studi per verificare l'efficacia in termini di qualità della matrice ossea dell'associazione tra inibitori di RANKL e radioterapia che quindi rimane un fronte di ricerca inesplorato e promettente.

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Allo stato attuale delle conoscenze, la combinazione di radioterapia e bisfosfonati in pazienti con metastasi ossee può essere presa in considerazione	**Positiva Debole**

12.9 Nei pazienti con metastasi ossee la Terapia Radio-metabolica è efficace nel controllo sintomatologico e di malattia?

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}, utilizzato 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[51]. Circa 10 anni dopo, Friedell impiegò con buona risposta il 32-Fosforo-ortofosfato (P-32) nel trattamento di metastasi ossee da neoplasia mammaria[52]. I radiofarmaci più comunemente utilizzati nella pratica clinica sono il fosforo-ortofosfato (P-32), lo Stronzio-89 (Sr-39), il Samario-EDTMP (Sm-153) e il Renio-HEDP (Re-186) le cui caratteristiche sono riportate nella seguente 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

12.9.1 Fosforo-ortofosfato (P-32)

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)[53].

12.9.2 Stronzio cloruro (Sr-89)

La radioterapia con SR-89 è indicata principalmente nella terapia delle metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonorefrattario. 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 [54]. 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[55]. 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 senza riscontro di differenze tra i due gruppi in entrambi gli studi[56-57]. 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.

12.9.3 Samario-EDTMP (Sm-153)

Il Samario 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. Può essere utilizzato per il trattamento di metastasi ossee osteoblastiche di diversi tumori. Non esistono evidenze che dosi maggiori portino ad un incremento qualitativo o di durata dell’analgesia[-59]. 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.

12.9.4 Renio-HEDP (Re-186)

Come il Samario non possiede proprietà osteotrope, per cui è necessaria la combinazione con un difosfonato.
Uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l’efficacia del Re-186 rispetto al placebo in pazienti con metastasi ossee da neoplasia prostatica[60]. La percentuale di risposte è stata del 65% nel gruppo dei pazienti trattati con il radionuclide rispetto al 36% dei pazienti sottoposti a placebo. Uno studio randomizzato di fase III ha evidenziato una percentuale di risposte globale al dolore del 92% in pazienti affette da metastasi ossee da carcinoma mammario, 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-186[58]. La tossicità è prevalentemente ematologica.

12.9.5 Radium-223 chloride

Radium-223 chloride è un farmaco ormai di ampio utilizzo per i pazienti affetti da tumore della prostata con sole metastasi ossee in fase di resistenza alla castrazione. Il farmaco è un calcio mimetico, che emette particelle alfa e che mima il comportamento del calcio all'interno del corpo. Ha dimostrato in uno studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in pazienti affetti da tumore alla prostata con metastasi ossee refrattario alla castrazione chimica e, alcuni dei quali, non idonei per la

chemioterapia con docetaxel, di incrementare la sopravvivenza, la sopravvivenza libera da progressione radiologica scheletrica, il tempo alla comparsa del primo SRE e di ridurre il dolore osseo[61]. (Livello di Evidenza SIGN 1+). Inoltre, i dati relativi all'analisi della qualità della vita raccolti mediante appositi questionari (EQ-5D124 e FACT-P125) sui pazienti dello studio ALSYMPCA[62], hanno dimostrato che il miglioramento della sopravvivenza derivante dalla terapia con Ra^{223} è accompagnato da vantaggi statisticamente significativi nella QOL,con un suo più lento declino nel corso del tempo in pazienti con carcinoma prostatico metastatico castration resistant. I risultati dello studio Alsympca hanno portato all'approvazione EMA e più recentemente AIFA del farmaco con l'indicazione al "trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note", e, con tale indicazione, è pertanto divenuto disponibile anche in Italia. Il radiofarmaco può essere utilizzato prima o dopo la chemioterapia con docetaxel anche in presenza di linfoadenopatie addominali di diametro non superiore ai 3 cm. Una sottoanalisi dello studio registrativo pubblicato[63] ha evidenziato come i pazienti che, oltre al Ra^{223}, venivano contemporaneamente sottoposti ad una terapia con bisfosfonati presentavano un ulteriore vantaggio in termini di ritardo nella comparsa di eventi scheletrici sintomatici rispetto ai pazienti in terapia con i soli bisfosfonati. In altre parole l'aggiunta del bisfosfonato al Ra^{223} sembra essere capace di esplicare un effetto sinergico sul ritardo degli SRE. Humm nella sua recente review[64], conferma che $Radium^{223}$ si è dimostrato un farmaco conveniente, efficace e poco tossico con grande avidità per i siti ossei metastatici. La sua efficacia è stata dimostrata per il carcinoma prostatico metastatico castration resistant con eccellenti risultati in termini di palliazione del dolore e miglioramento della sopravvivenza. Le tossicità riscontrate sono state modeste e facilmente gestibili, così come assolutamente non rilevante il numero di secondi tumori nella coorte di pazienti con neoplasia prostatica metastatica. Sono in corso ulteriori studi per valutarne l'efficacia nel trattamento dei tumori ossei primitivi e in altri tumori secondari. La breve emivita insieme alla potente citotossicità a breve raggio della emissione alfa lo rendono un farmaco potenzialmente ideale per vari tipi di neoplasie metastatiche. Sono auspicabili ulteriori studi per valutare possibili alterazioni nella dose somministrata, eventuali associazioni con chemio e ormonoterapia nonché con la radioterapia a fasci esterni.

12.9.6 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).

12.10 Tabella sinossi delle raccomandazioni

Grado di raccomandazione SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La radioterapia metabolica dovrebbe essere presa in considerazione nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee con indicazione specifica nel carcinoma prostatico ormono-refrattario pluri-metastatizzato.	**Positiva Forte**
MODERATA	L'aggiunta della terapia radiometabolica alla radioterapia a fasci esterni non è dovrebbe essere presa in considerazione in vista del controllo del dolore	**Negativa Debole**
BASSA	Sr-89 non deve essere preso in considerazione come prima scelta terapeutica nei pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, con malattia scheletrica	**Positiva Forte**
MODERATA	Il radium-223 può essere preso in considerazione nei pazienti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, con malattia scheletrica sintomatica, in assenza di malattia viscerale anche allo scopo di ridurre gli SRE, di ritardarne la comparsa e di rallentare la progressione scheletrica di malattia.	**Positiva Debole**
B	L'uso del radio 223 può essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee sintomatiche da carcinoma prostatico in fase di resistenza alla castrazione anche allo scopo di ridurre gli SRE, di ritardarne la comparsa, di controllare il dolore e di rallentare la progressione scheletrica di malattia.	**Positiva forte**

Bibliografia

1. Portenoy RK, Kauner R; Pain Sindrome 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.Cliffoard 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 radomized 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. Westhoff PG, de Graeff A, Monninkhof EM, et al. Quality of Life in Relation to Pain Response to Radiation Therapy for Painful Bone Metastases . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Nov 1;93(3):694- 701. Epub 2015 Jun 20.
10. McDonald R, Chow E, Rowbottom L,, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review . J Bone Oncol. 2014 Nov 18;4(1):24-31.
11. Raman S, Ding K, Chow E, et al. A prospective study validating the EORTC QLQ-BM22 bone metastases module in patients with painful bone metastases undergoing palliative radiotherapy . Radiother Oncol. 2016 May 3. pii: S0167-8140(16)31081-7.
12. Jackson Sai-Yiu Wu, Rebeca Wong. Metanalysis of dose-fraction radiotherapy trias for the palliation of painful bone metastases. Int. J. Radiation Oncol Biol. Phys .vol. 55 N° 3 pp 594-605,2003
13. 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
14. Chow E, Harris K, Fan G.; Tsao M.; Sze,W.M. J. Palliative radiotherapy trials for bone metastases. A systematic review. Clin.Oncol., 2007, 25(11), 1423-1436.
15. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases. Clinical Oncology 24 (2012) 112-124
16. Gutiérrez Bayard L, Salas Buzón Mdel C, Angulo Paín E, de Ingunza Barón L., Radiation therapy for the management of painful bone metastases: Results from a randomized trial.Rep Pract Oncol Radiother. 2014 May 6;19(6):405-11
17. Daniel E. Roos, Sandra L. Turnerb, Peter C. O'Brienc; Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). Radiotherapy and Oncology 75 (2005) 54–63
18. Garg AK, Shiu AS, Yang J, Phase 1/2 Trial of Single-Session Stereotactic Body Radiotherapy for Previously Unirradiated Spinal Metastases. Cancer. 2012 Oct 15;118(20):5069-77.
19. Seil Sohn, M.D., Chun Kee Chung, M.D., Ph.D. The Role of Stereotactic Radiosurgery in Metastasis to the SpineJ Korean Neurosurg Soc 51 : 1-7, 2012 http://dx.doi.org/10.3340/jkns.
20. Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, McRae DA, Lunsden M, Dieterich S, et al. : CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. J Neurosurg Spine 2 : 540-549, 2005
21. Bhattacharya IS, Hoskin PJ. Clin Oncol (R Coll Radiol)., Stereotactic body radiotherapy for spinal and bone metastases 2015 May;27(5):298-306. Epub 2015 Feb 14.
22. Nguyen QN1, Shiu AS, Rhines LD, Wang H, Allen PK, Wang XS, Chang EL., Management of spinal metastases from renal cell carcinoma using stereotactic body radiotherapy.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 15;76(4):1185-92. Epub 2009 Jul 23.
23. Kim H, Rajagopalan MS, Beriwal S, Huq MS, Smith KJ.Cost-effectiveness analysis of single fraction of stereotactic body radiation therapy compared with single fraction of external beam radiation therapy for palliation of vertebral bone metastases.Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Mar 1;91(3):556-63. Epub 2015 Jan 30.
24. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner DW, Hartsell W; American Society for Radiation Oncology (ASTRO).Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Mar 15;79(4):965-76. Epub 2011 Jan 27.
25. The final report of the export 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
26. Hayashi Shinya, Hiroaki Hoshi, and Takayoshi Lida. Reirradiation with Local-field Radiotherapy for Painful Bone Metastases. Radiation Medicine: Vol.20 N0.5, 231-236 p.p.2002
27. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine (Phila Pa 1976); 2007;32:193-199.
28. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al: Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014 Feb;15(2):164-71
29. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC : Radiosurgery for spinal metastases : clinical experience in 500 cases from a single institution. Spine (Phila Pa 1976) 32 : 193-199, 2007
30. Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, Chang SD, Jackson PS, Minn AY, et al. : Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 78 : 499-506, 2010
31. Maranzano E and Latini P. Effectiveness of radiation therapy without surgery in metastatic spinal cord compression: final results from a prospective trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995. 32: 959-967.

32. Maranzano E., Trippa F., Casale M., et al: Single-dose (8 Gy) versus short-course (8 Gy x 2) radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicentre trial. Radiother Oncol 2009; 93:174-179.
33. Thirion P, O'Sullivan L, Clayton-Lea A, et al: ICORG 05-03: Prospective randomized non-inferiority phase 3 trial comparing two radiation schedules in malignant spinal cord compression not proceeding with surgical decompression. Int J Radiat Oncol Biol Phys 90:1263-1264, 2014 (LBA2).
34. Rades D, Segedin B, Conde-Moreno AJ et al. Radiotherapy with 4 Gy x 5 versus 3 Gy x 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). J Clin Oncol. 2016 Feb 20;34(6):597-602.
35. 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.
36. Kaminski HJ, Diwan VG, Ruff RL. Second occurrence of spinal epidural metastases. Neurology 1991; 41: 744-746.
37. 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.
38. Rades D, Evers JN, Bajrovic A, Veninga T, Schild SE. Re-irradiation of spinal cord compression due to metastasis in elderly patients. Anticancer Res. 2014; 34(5):2555-8.
39. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, Mathews LA, Mahajan A, Allen PK, Weinberg JS, Brown BW, Wang XS, Woo SY, Cleeland C, Maor MH, Rhines LD. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. J Neurosurg Spine; 2007;7:151-160.
40. Merel Huisman, M.D.,* Maurice A.A.J. van den Bosch Effectiveness of Reirradiation for Painful Bone Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis; Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Sep 1;84(1):8-14.
41. Ural AU et al, In vitro synergistiuc cytoreductive effect of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. Breast Cancer Res. 2006;8(4):R52)
42. Algur E, et al. Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(29) 535-42
43. Ural AU et al, The bisphosphonate zoledronic acids induces cytotoxicity in human myeloma cell lines with enhancing effects of dexamethasone and thalidomide. Int J Hematolog. 2003; 78 (5) 443-9.
44. McKenna WG et al, Targeting tumor cell by enhancing radiation sensitività. Genes Chromosomes Cancer. 2003;38(4):330-8.
45. Bernhard EJ et al. The farnesyltransferase inhibitor FTI-277 radiosensitizes H-ras transformed rat embryo fibroblasts. Cancer Res. 1996;56(8):1727-30.)
46. Krempien r et al, Combination of early bisphosphonate administration and irradiation leads to improbe remineralization and restabilization of osteolytic bone metastases in an animal tumor model, cancer 2003; 98:131-24.
47. Arringhton et al, Concurrent Administration of zoledronic Acid and irradiation leads to improve bone density, biomechanical strength, and microarchitecture in a mouse model of tumor induced Osteolysis; Jurnal of Surgical Oncology 2008; 97:284-290
48. Micke O. Combination of Ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease- result of a randomized study. J Clin Oncol 2003, 22 (Suppl) 759.
49. Kouloulias, Radiotherapy in Conjunction with intravenous infusion of 180mg of disodium pamidronate in management of osteolytic metastases from breast cancer: clinical evaluation, biochemical markers, quality of life, and monitoring of recalcification using assessment of grey-level histogram in plain radiographs. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003, 57(1), 143-157.
50. Groenen KH, Pouw MH, Hannink G, et al. The effect of radiotherapy, and radiotherapy combined with bisphosphonates or RANK ligand inhibitors on bone quality in bone metastases. A systematic review. Radiother Oncol. 2016 May;119(2):194-201.
51. Pecher C. Biological investigation with radioactive calcium and strontium: preliinary report on the use of rdioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer. Univ Calif Publ Pharmacol 1942;2:17-149
52. 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
53. 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.
54. 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

55. G Bauman, M.Charetteb, Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases—a systematic review Radiotherapy and Oncology 75 (2005) 258.e1–258.e13
56. 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.
57. 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.
58. 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
59. 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.
60. Han SH, De Klerk JMH. The placorhen study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with Re-186 etidronate in hormone-resistent prostate cancer patients with painful bone metastases.
61. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit and safety prof ile of radium-223 chloride, a f irst-in-class alpha- pharmaceutical: results from a phase III randomized trial (ALSYMPCA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. J Clin Oncol. 2012;30(Suppl 5):Abstr 8.
62. Nilsson S, Cislo P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. Ann Oncol. 2016 May;27(5):868-74
63. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. Lancet Oncol. 2014 Jun;15(7):738-46.
64. Humm JL, Sartor O, Parker C , et al. Radium-223 in the Treatment of Osteoblastic Metastases: A Critical Clinical Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Apr 1;91(5):898-906
65. Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases . Radiother Oncol 2018 Mar;126(3):547-557.
66. Sprave T, Verma V, Forster R, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy . Radiother Oncol 2018 May 26 [Epub ahead of print]
67. Erler D, Brotherston D, Sahgal A, et al. Local control and fracture risk following stereotactic body radiation therapy for non-spine bone metastases. Radiother Oncol 2018 May;127(2):304-309.
68. Ito K, Nihei K, Shimizuguchi T, et al. Postoperative re-irradiation using stereotactic body radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. J Neurosurg Spine 2018 Jun 15:1-7.
69. George R, Jeba J, Ramkumar G, et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 4;(9)
70. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. Journal of Clinical Oncology 2010;28(22):3597–604.
71. Rades D,Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N, et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2011;81(5):e861–8.
72. Rades D, Huttenlocher S, Evers JN, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, et al. Do elderly patients benefit from surgery in addition to radiotherapy for treatment of metastatic spinal cord compression?. Strahlentherapie und Onkologie 2012;188(5):424–30.
73. Chen B, Xiao S, Tong X, et al. Comparison of the Therapeutic Efficacy of Surgery with or without Adjuvant Radiotherapyversus Radiotherapy Alone for Metastatic Spinal Cord Compression: A Meta-Analysis. World Neurosurg. 2015 Jun;83(6):1066-73

13. Il Ruolo della Chirurgia Ortopedica delle Metastasi Ossee

INTRODUZIONE

Il trattamento delle lesioni metastatiche all'osso richiede un approccio multidisciplinare integrato, che vede il chirurgo ortopedico al fianco dell'oncologo medico, del radiologo, del radioterapista e dello specialista in terapia del dolore al fine di determinare il miglior trattamento specifico per il singolo paziente e il timing della chirurgia, in casi in cui sia indicata.
In considerazione della mancanza di trial 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 una versatilità chirurgica in grado di utilizzare le tecniche, i mezzi di sintesi e le protesi di volta in volta più adeguate allo specifico paziente [1-7].

13.1 Quali sono gli obiettivi del trattamento delle metastasi scheletriche?

Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono:
- ottenere il controllo locale della lesione metastatica;
- garantire una qualità di vita migliore possibile;
- preservare o ripristinare la funzione articolare e la stabilità segmentaria;
- il controllo del dolore;
- la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe;
- la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale.

13.2 Quali sono i fattori prognostici?

I principali fattori prognostici della malattia metastatica che rappresentano un fattore cruciale per determinare l'operabilità e la tipologia dell'intervento chirurgico sono:
- **Le caratteristiche biologiche**: l'aspettativa di sopravvivenza (tipo di tumore primitivo); l'estensione della malattia (lesione ossea unica o multipla, presenza di eventuali lesioni viscerali); 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.).
- **Il tipo di tumore primitivo** rappresenta il fattore prognostico più importante perché determina l'aggressività biologica della malattia. Forsberg et al. [8] hanno proposto un classificazione basata sull'aggressività del tumore primitivo: neoplasie a crescita rapida (polmone, stomaco, fegato e melanoma); a crescita intermedia (sarcomi e altri carcinomi); a crescita lenta (mammella, prostata, rene, tiroide, mieloma e linfoma). L'estensione della malattia scheletrica è un fattore critico nella scelta del tipo di chirurgia. I pazienti con metastasi singola da tumore con buona prognosi possono sopravvivere a lungo ed il trattamento chirurgico in questi casi deve comprendere l'asportazione della lesione metastatica e la ricostruzione con metodiche adatte a durare nel tempo. La frattura patologica è un evento avverso di grande impatto su qualità di vita e prognosi del malato oncologico. Il tessuto osseo in questi casi ha scarsa capacità di guarigione, quindi la finalità del trattamento non è la consolidazione della frattura, ma la stabilità del segmento osseo cosi da essere in grado di resistere alle forze applicate sia in flessione che in torsione in modo da permettere immediatamente il carico e la deambulazione [9]. Gainor et al. hanno riportato un tasso medio di guarigione della frattura patologica del 35% in una casistica mista per tipo di tumore primitivo [10]. **Si sottolinea l'importanza di eseguire una ricostruzione stabile e resistente nel tempo nel caso sia prevista una lunga sopravvivenza del paziente e nelle sedi anatomiche più sottoposte a stress meccanici (Livello di evidenza III; Forza di raccomandazione A)**. La lesione a rischio di frattura patologica ("impending fracture") è un altro fattore prognostico di notevole impatto. E' stato, infatti, dimostrato che il trattamento chirurgico preventivo, rispetto a quello

post-frattura, migliora la prognosi del paziente e riduce l'impatto della lesione metastatica sulla sua qualità di vita [11, 12]. I criteri di Mirels [13] rappresentano il sistema di valutazione del rischio di frattura più noto per lo scheletro appendicolare. Si tratta di un sistema a punteggio che tiene conto della sede anatomica, del grado del dolore, dell'aspetto radiografico (litico, misto, addensante) e della dimensione della lesione rispetto al diametro del segmento osseo. Van der Linden et al. [14] hanno dimostrato che i parametri più significativi sono una osteolisi superiore a 50% del diametro osseo o della circonferenza ossea, una sua estensione longitudinale maggiore di 25-30 mm, il dolore (in particolare sotto carico). **L'uso nella pratica clinica di questo score può essere raccomandato (Livello di evidenza IV; Forza di raccomandazione B)**. Diversi autori hanno proposto fattori prognostici e sistemi a punteggio per la stadiazione del paziente con metastasi ossee da carcinoma. [15] [16] [11] [17]

- **Prognosi del paziente:** Recentemente, Forsberg et al. hanno sviluppato due reti Bayesiane definite "Bayesian-Estimated Tools for Survival (BETS) models" per identificare fattori prognostici che influenzano la sopravvivenza postoperatoria di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per metastasi ossee delle estremità. I parametri risultati significativi per la sopravvivenza a 3 mesi sono stati: la stima preoperatoria di sopravvivenza da parte del chirurgo ortopedico esperto; la concentrazione preoperatoria di emoglobina; la conta preoperatoria dei linfociti; ECOG "performance status"; presenza di frattura patologica completa. I parametri risultati significativi per la sopravvivenza a 12 mesi sono stati: ECOG "performance status"; presenza di frattura patologica completa; il numero di metastasi ossee; la diagnosi del tumore primitivo [8, 18, 19]. Tale modello è stato validato in uno studio multicentrico italiano [20].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Nel paziente con metastasi ossea, si dovrebbe prendere in considerazione una ricostruzione stabile e resistente nel tempo nel caso sia prevista una lunga sopravvivenza del paziente e nelle sedi anatomiche più sottoposte a stress meccanici.	**Positiva forte**
D	I parametri più significativi da considerare per la valutazione del rischio di frattura nello scheletro appendicolare sono una osteolisi superiore a 50% del diametro osseo o della circonferenza ossea, una sua estensione longitudinale maggiore di 25-30 mm, il dolore (in particolare sotto carico).	**Positiva debole**

13.3 Lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare

13.3.1 Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?

I pazienti con metastasi ossee da carcinoma degli arti e dei cingoli possono essere suddivisi in quattro classi sulla base delle caratteristiche biologiche e biomeccaniche della lesione [21] (Tab.1).

Tabella 1: classi di pazienti con metastasi ossee degli arti e dei cingoli	
Classe I	• Metastasi ossee solitarie • Tumore primitivo a buona prognosi: mammella (casi selezionati), prostata (casi selezionati), rene, tiroide diff. • Intervallo libero da malattia >3 anni
Classe II	• Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)
Classe III	• 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 ≥ 2,5 cm; b) distruzione della corticale ≥ 50% del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia [13]. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono >30mm di coinvolgimento corticale assiale e >50% di estensione corticale circonferenziale [14].
Classe IV	• 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

13.3.2 Il paziente con lesione metastatica dello scheletro, può essere trattato chirurgicamente?

I trattamenti chirurgici variano in funzione della classe del paziente [5,21-31]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In paziente di Classe I, si dovrebbe considerare l'asportazione della lesione metastatica con radicalità chirurgica (margini adeguati), e quindi la ricostruzione stabile del segmento operato.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	In pazienti di Classe II e III, con interessamento della metaepifisi di omero e femore prossimale (aree considerate ad elevato rischio di fallimento meccanico) si dovrebbe considerare la resezione e ricostruzione con protesi modulari cementate + radioterapia postoperatoria	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In pazienti di Classe II e III con interessamento della metaepifisi di gomito, ginocchio e tibiotarsica si dovrebbe considerare: • asportazione intralesionale del tumore (curettage) + riempimento con cemento acrilico ed osteosintesi con placca ± adiuvanti locali (ad es crioterapia o fenolo) + radioterapia postoperatoria quando è coinvolta meno della metà della metaepifisi. • resezione intra-articolare del segmento interessato + ricostruzione con protesi modulari cementate dell'omero distale, del femore distale o della tibia prossimale o l'esecuzione di una artrodesi alla tibiotarsica quando è coinvolta più della metà della metaepifisi o il margine articolare	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	In pazienti di Classe II e III con interessamento della diafisi, possono esssere di volta in volta presi in considerazione: • una osteosintesi semplice (con chiodo endomidollare bloccato o placca e cemento) • una osteosintesi rinforzata con chiodo endomidollare e cemento • la resezione della lesione e ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati nei pazienti con lesioni a maggiore aggressività locale e scarsamente radio-chemiosensibili	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	In pazienti di classe IV dovrebbero essere considerate terapie non chirurgiche ed in caso di fallimento meccanico o di dolore persistente dopo le terapie, verrà considerato il trattamento chirurgico.	**Positivia Forte**

13.3 Lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare

13.3.1 Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?

I pazienti con metastasi ossee da carcinoma degli arti e dei cingoli possono essere suddivisi in quattro classi sulla base delle caratteristiche biologiche e biomeccaniche della lesione [21] (Tab.1).

Tabella 1: classi di pazienti con metastasi ossee degli arti e dei cingoli	
Classe I	• Metastasi ossee solitarie • Tumore primitivo a buona prognosi: mammella (casi selezionati), prostata (casi selezionati), rene, tiroide diff. • Intervallo libero da malattia >3 anni
Classe II	• Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)
Classe III	• 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 ≥ 2,5 cm; b) distruzione della corticale ≥ 50% del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia [13]. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono >30mm di coinvolgimento corticale assiale e >50% di estensione corticale circonferenziale [14].
Classe IV	• 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

13.4 Le lesioni metastatiche del bacino

13.4.1 Il paziente con lesione metastatica del bacino, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?

Il trattamento delle metastasi ossee del bacino è determinato dalla prognosi del paziente, secondo la classificazione di Capanna (Tabella 2); il sito di metastasi, secondo la classificazione di Enneking (Tabella 3); e la riserva ossea in sede periacetabolare [32].

Tabella 2. Classi di pazienti con metastasi pelviche secondo la classificazione di Capanna

Classi	Caratteristiche
Classe I	Lesione solitaria; buona prognosi (tumore della tiroide ben differenziato, prostata, mammella sensibile a terapie adiuvanti, retto, a cellule chiare del rene, linfoma e mieloma); intervallo di insorgenza della metastasi maggiore di 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo
Classe II	Frattura patologica in regione periacetabolare
Classe III	Lesione osteolitica sopra-acetabolare
Classe IV	Lesioni osteoblastiche multiple; lesioni osteolitiche o miste nell'ala iliaca e nella pelvi anteriore; piccole lesioni osteolitiche in regione periacetabolare

Tabella 3. Regioni della pelvi secondo la classificazione di Enneking

Zone	Segmento osseo	Note
Zona 1	Ala iliaca	Zona non di carico, osso spendibile
Zona 2	Osso periacetabolare	Zona periarticolare e articolare, alto richio di fallimento meccanico
Zona 3	Branche pubica e ischiatica	Zona non di carico, osso spendibile
Zona 4	Sacro	-

In generale, i pazienti di classe 1, 2 e 3 di Capanna possono essere considerati per ricevere inizialmente un trattamento chirurgico e successivamente essere valutati dall'oncologo e dal radioterapista per i trattamenti adiuvanti. Al contrario, i pazienti di classe 4 dovrebbero prima essere trattati con terapie non chirurgiche quali chemioterapia, ormonoterapia e/o radioterapia. La classificazione di Enneking aiuta successivamente il chirurgo nel decidere la tipologia di intervento chirurgico **[32-39]**.

Classe I
I pazienti di classe I sono affetti da singola metastasi e hanno una buona prognosi. In questi casi, la metastasi deve essere trattata come un tumore primitivo con l'obiettivo di ottenere un risultato a lungo termine, sia oncologico sia meccanico
Classe II e III
I pazienti di classe II sono affetti da una frattura patologica, mentre quelli di classe III sono ad alto rischio di frattura. Pertanto l'obiettivo del trattamento chirurgico è di prevenire l'insorgenza di una frattura patologica oppure di ripristinare l'integrità meccanica e la funzione della pelvi.
Il tipo di procedura chirurgica è determinato dalla riserva ossea in sede periacetabolare secondo la classificazione di Harrington.

Classe IV
I pazienti di classe IV sono affetti da lesioni osteoblastiche multiple in qualsiasi sede oppure osteolitiche o miste in zone non di carico (zone 1 e 3 di Enneking) che non soddisfano i criteri della classe 1. In questi casi il trattamento è di tipo conservativo con l'utilizzo di chemioterapia, ormonoterapia e/o radioterapia secondo la diagnosi. 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) (carcinoma della mammella, tiroide, prostata oppure mieloma e linfoma). Al fine di ridurre il rischio di frattura iatrogena il carico deve essere proibito per tutta la durata del trattamento radiante [40-41]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti di classe I, la metastasi dovrebbe essere considerata come un tumore primitivo con l'obiettivo di ottenere un risultato a lungo termine, sia oncologico sia meccanico.	**Positiva forte**
MOLTO BASSA	In pazienti di classe II e III, si dovrebbe considerare la sostituzione protesica che deve essere eseguita utilizzando speciali componenti di rinforzo oppure megaprotesi custom-made o modulari.	**Positiva forte**
BASSA	In pazienti di classe IV, dovrebbero essere prese in considerazione chemioterapia, ormonoterapia e/o radioterapia secondo la diagnosi.	**Positiva forte**

13.5 Lesioni metastatiche vertebrali

13.5.1 Quali sono i parametri da considerare nella scelta terapeutica del paziente con lesioni metastatiche al rachide?

I parametri che devono essere considerati includono [42-56]:
- le condizioni generali del paziente;
- la sensibilità dell'istotipo ai trattamenti adiuvanti;
- l'entità del danno neurologico;
- l'instabilità del rachide e il rischio di frattura patologica;
- la diffusione scheletrica e viscerale della malattia [6, 44].

La grande maggioranza delle metastasi vertebrali è suscettibile di trattamento incruento.
Il primo fattore considerato in questo algoritmo è l'operabilità del paziente sulla base dell'ASA score assegnato dall'anestesista:

- <u>Paziente non operabile:</u> devono essere considerate le opzioni non chirurgiche. Terapie oncologiche mediche o radioterapiche in caso di sensibilità dell'istotipo tumorale, ed approcci chirurgici palliativi o la terapia del dolore in caso di tumore non responsivo ad alcuna terapia.
- <u>Paziente operabile:</u> deve essere considerato il quadro neurologico:
  - In caso di compressione midollare sintomatica, la scelta chirurgica si basa sulla modalità di comparsa ed il tempo di persistenza del danno e la possibilità di recupero.
  - In caso di assenza di deficit neurologici, deve essere valutata la sensibilità alle terapie adiuvanti:
    - Istotipo tumorale non responsivo: chirurgia
    - Istotipo tumorale responsivo: in questo caso il paziente deve essere riferito al centro di oncologia, previa valutazione della presenza di una frattura patologica o "impending fracture".

13.5.2 Quando è indicata la radioterapia e quando il trattamento chirurgico nel paziente con lesioni metastatiche al rachide?

(Vedi paragrafo precedente 12.7)

In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, in termini di recupero della deambulazione e di controllo del dolore, è raccomandabile un approccio chirurgico seguito da radioterapia adiuvante rispetto ad un trattamento radiante esclusivo?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti selezionati affetti da compressione del midollo spinale e deficit neurologici da metastasi vertebrali, può essere considerato un intervento di chirurgia di decompressione e stabilizzazione, seguito da radioterapia adiuvante, per aumentare le probabilità di ritorno alla deambulazione e per il controllo del dolore.	**Positiva debole**

13.5.3 Qual è l'obiettivo di trattamento del paziente affetto da lesioni metastatiche al rachide?

La chirurgia ha l'obiettivo di garantire un controllo locale della malattia in termini di remissione della sintomatologia algica, la prevenzione del deterioramento delle funzioni neurologiche ed eventuale miglioramento e la stabilizzazione della colonna [50]. La chirurgia delle metastasi vertebrali può essere classificata come terapia palliativa, adiuvante o escissionale [51] e può essere eseguita con accesso anteriore, posteriore o combinato [52-56; 67-74].

13.5.4 I corticosteroidi hanno un ruolo nel paziente con compressione spinale metastatica?

I corticosteroidi sono spesso la prima linea terapeutica in pazienti con compressione del midollo spinale da metastasi. La somministrazione può essere ad alto e a basso dosaggio [57]. Nonostante gli studi effettuati, non è possibile ad oggi indicare con sicurezza il dosaggio adeguato dei corticosteroidi in acuto e per il mantenimento [58]. È stato suggerito che si può somministrare desametasone a dosaggio intermedio (10 mg come dose di carico, e poi 16 mg al giorno) in pazienti deambulanti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi, mentre un trattamento ad alte dosi (100 mg come dose di carico, e poi 96 mg al giorno) è suggerito in pazienti che non possono camminare o con sintomi neurologici rapidamente progressivi [58, 59] **(Livello di Evidenza: MODERATO)**. In un trial clinico randomizzato è stato dimostrato che il trattamento chirurgico con decompressione circonferenziale associato a corticosteroidi, e seguito da radioterapia entro 2 settimane dall'intervento stesso, è migliore della sola radioterapia assieme ai corticosteroidi in pazienti affetti da tumori scarsamente radiosensibili e compressione spinale acuta [60] **(Livello di Evidenza: MODERATO)**.
Tuttavia in pazienti con pachimeningite neoplastica e deficit neurologici mostrano un minore recupero neurologico in seguito ad intervento chirurgico di decompressione [61, 62]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATO	In pazienti con sintomi motori scarsamente o non evolutivi si può prendere in considerazione la somministrazione di desametasone a dosaggio intermedio	**Positiva debole**
MODERATO	In pazienti con sintomi sintomi neurologici rapidamente progressivi si può prendere in considerazione la somministrazione di desametasone ad alte dosi	**Positiva debole**

13.5.5 La vertebroplastica e la cifoplastica sono indicate nei pazienti con lesioni metastatiche al rachide?

Sono indicate solo in pazienti con dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale metastatica, oppure in pazienti con fratture patologiche il cui stato clinico non permette di eseguire interventi chirurgici tradizionali [63]. L'obiettivo di tali procedure è solo meccanico e non oncologico [64]. L'esecuzione di una biopsia prima di iniettare il cemento acrilico rappresenta un tempo fondamentale di questi interventi [65,66]

13.5.6 Le ortesi hanno un ruolo nel trattamento del paziente affetto da lesioni metastatiche al rachide?

Le ortesi spinali rappresentano un importante coadiuvante nel trattamento dei pazienti affetti da lesioni vertebrali metastatiche:
- nel perioperatorio;
- nel supporto in pazienti candidati a trattamenti radio-chemioterapici primari;
- in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico a causa dello scarso quadro clinico generale. La scelta del tipo di tutela ortopedica si basa su tre parametri:
- tipo di lesione (stabile o instabile);
- livello della lesione;
- funzione che deve svolgere l'ortesi (immobilizzazione cinetica, immobilizzazione e sostegno statico, immobilizzazione e sostegno associata a distrazione).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nel paziente con metastasi al rachide a rischio di fratture, il trattamento ortesico può essere preso in considerazione al fine del controllo del dolore e nella diminuzione del rischio di fratture.	**Positiva debole**

Conclusioni

L'approccio al paziente affetto da metastasi ossee deve essere rigorosamente multidisciplinare con coinvolgimento di figure professionali quali l'oncologo, il radioterapista, il chirurgo ortopedico e lo specialista in terapia del dolore, al fine di garantire al paziente il miglior percorso terapeutico possibile. La prognosi e lo stato generale del paziente con metastasi ossee rappresentano fattori cruciali per determinare l'operabilità e la tipologia dell'intervento chirurgico. Le terapie oncologiche, radioterapiche e le ortesi costituiscono elementi fondamentale del trattamento in associazione o meno alla chirurgia.

Bibliografia

1. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R: Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. Cancer 2007, 110(8):1860-1867.
2. Piccioli A, Maccauro G, Rossi B, Scaramuzzo L, Frenos F, Capanna R: Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. Injury 2010, 41(11):1112-1116.
3. Siegel HJ, Lopez-Ben R, Mann JP, Ponce BA: Pathological fractures of the proximal humerus treated with a proximal humeral locking plate and bone cement. J Bone J Surg Br 2010, 92(5):707-712.
4. Biagini R, Brach del Prever E, Capanna R, Denaro V, Fazioli F, Gherlinzoni F, Gonzato O, Maccauro G, Piana R, Rosa MA, Ruggieri P: Metastasi ossee: strategie di trattamento. GIOT 2012, 38:177-187.
5. Campanacci DA, Daolio P, Gasbarrini A, Ippolito V, Maccauro G, Piana R, Ruggieri P, Spinelli MS: Linee guida: trattamento delle metastasi ossee nello scheletro appendicolare. GIOT 2014, 40:1-15.
6. Gasbarrini A, Casadei R, Papapietro N: Il trattamento delle metastasi vertebrali. GIOT 2012, 38:188-193.
7. Gasbarrini A, Boriani S, Capanna R, Casadei R, Di Martino A, Spinelli MS, Papapietro N, Piccioli A; Italian Orthopaedic Society Bone Metastasis Study Group: Management of patients with metastasis to the vertebrae: recommendations from the Italian Orthopaedic Society (SIOT) Bone Metastasis Study Group. Expert Rev Anticancer Ther 2014, 14(2):143-150.
8. Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH: Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network. PloS one 2011, 6(5):e19956.
9. Healey JH, Brown HK: Complications of bone metastases: surgical management. Cancer 2000, 88(12 Suppl):2940-2951.
10. Gainor BJ, Buchert P: Fracture healing in metastatic bone disease. Clin Orthop Relat Res 1983(178):297-302.
11. Hansen BH, Keller J, Laitinen M, Berg P, Skjeldal S, Trovik C, Nilsson J, Walloe A, Kalen A, Wedin R: The Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. Acta Orthop Scand Supp 2004, 75(311):11-15.
12. Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, Spang J, Howe D: Metastatic disease of the femur: surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2003(415 Suppl):S230-244.
13. Mirels H: Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989(249):256-264.
14. Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon HM, Lok JJ, Noordijk EM, Leer JW, Marijnen CA: Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. J Bone J Surg Br 2004, 86(4):566-573.
15. Bohm P, Huber J: The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. J Bone J Surg Br 2002, 84(4):521-529.
16. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K: Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. J Bone J Surg Br 2005, 87(5):698-703.
17. Nathan SS, Healey JH, Mellano D, Hoang B, Lewis I, Morris CD, Athanasian EA, Boland PJ: Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care. J Clin Oncol 2005, 23(25):6072-6082.
18. Forsberg JA, Sjoberg D, Chen QR, Vickers A, Healey JH: Treating metastatic disease: Which survival model is best suited for the clinic? Clin Orthop Relat Res 2013, 471(3):843-850.
19. Forsberg JA, Wedin R, Bauer HC, Hansen BH, Laitinen M, Trovik CS, Keller JO, Boland PJ, Healey JH: External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases. BMC cancer 2012, 12:493.
20. Piccioli A, Spinelli MS, Forsberg JA, Wedin R, Healey JH, Ippolito V, Daolio PA, Ruggieri P, Maccauro G, Gasbarrini A et al: How do we estimate survival? External validation of a tool for survival estimation in patients with metastatic bone disease-decision analysis and comparison of three international patient populations. BMC cancer 2015, 15(1):424.

21. Capanna R, Campanacci DA: The treatment of metastases in the appendicular skeleton. J Bone J Surg Br 2001, 83(4):471-481.
22. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG: Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. Clin Orthop Relat Res 2005(431):187-192.
23. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, Yasko AW: Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. J Bone J Surg Am 2007, 89(8):1794-1801.
24. Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: E M, ed Evaluation of chemotherapeutic agents New York:: Columbia University Press 1949.
25. Gruppo di Studio SIOT sulle Metastasi Ossee: Linee Guida SIOT. Il trattamento delle metastasi ossee. 2008.
26. Attar S, Steffner RJ, Avedian R, Hussain WM: Surgical intervention of nonvertebral osseous metastasis. Cancer control 2012, 19(2):113-121.
27. Zou X, Zou L, He Y, Bunger C: Molecular treatment strategies and surgical reconstruction for metastatic bone diseases. Cancer Treat Rev 2008, 34(6):527-538.
28. Eastley N, Newey M, Ashford RU: Skeletal metastases - the role of the orthopaedic and spinal surgeon. Surg Oncol 2012, 21(3):216-222.
29. Malviya A, Gerrand C: Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article. Palliative Med 2012, 26(6):788-796.
30. Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE: Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. Cancer control 2012, 19(2):84-91.
31. Capanna R, De Biase P, Campanacci DA: A new protocol of surgical treatment of long bone metastases. Ortop Traumatol Rehabil 2003, 5(3):271-275.
32. Muller DA, Capanna R: The surgical treatment of pelvic bone metastases. Adv Orthop 2015, 2015:525363.
33. Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH: Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone J Surg Am 2000, 82(5):642-651.
34. Patterson FR, Peabody TD: Operative management of metastases to the pelvis and acetabulum. Orthop Clin North Am 2000, 31(4):623-631.
35. Yasko AW, Rutledge J, Lewis VO, Lin PP: Disease- and recurrence-free survival after surgical resection of solitary bone metastases of the pelvis. Clin Orthop Relat Res 2007, 459:128-132.
36. Rove KO, Crawford ED: Metastatic cancer in solid tumors and clinical outcome: skeletal-related events. Oncology 2009, 23(14 Suppl 5):21-27.
37. Giurea A, Ritschl P, Windhager R, Kaider A, Helwig U, Kotz R: The benefits of surgery in the treatment of pelvic metastases. Int Orthop 1997, 21(5):343-348.
38. Denaro V, Di Martino A, Ippolito M, Papalia R: Surgical team in the management of bone metastasis. Supp Pall Cancer Care 2006, 2 Suppl:17-23.
39. 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):524-531.
40. Harrington KD: Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. Clin Orthop Relat Res 1995(312):136-147.
41. Rosa MA, Maccauro G, Sgambato A, Ardito R, Falcone G, De Santis V, Muratori F: Acrylic cement added with antiblastics in the treatment of bone metastases. Ultrastructural and in vitro analysis. J Bone J Surg Br 2003, 85(5):712-716.
42. Drew M, Dickinson RB: Osseus complication of malignancy. In: JJ L, ed Clinical cancer medicine: treatment tactics Boston: MTP Press; 1980:pp97-124.
43. Adams M SV: Surgical treatment of metastatic cervical spine disease. Contemp Neurosurg 2001, 23:1-5.
44. Gasbarrini A, Cappuccio M, Mirabile L, Bandiera S, Terzi S, Barbanti Brodano G, Boriani S: Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2004, 8(6):265-274.
45. Fisher CG, Andersson GB, Weinstein JN: Spine focus issue. Summary of management recommendations in spine oncology. Spine 2009, 34(22 Suppl):S2-6.
46. Vrionis FD, Small J: Surgical management of metastatic spinal neoplasms. Neurosurg Focus 2003, 15(5):E12.
47. Young RF, Post EM, King GA: Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. J Neurosurg 1980, 53(6):741-748.
48. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. Ann Neurol 1978, 3(1):40-51.
49. Boriani S, Biagini R, De Iure F, Bertoni F, Malaguti MC, Di Fiore M, Zanoni A: En bloc resections of bone tumors of the thoracolumbar spine. A preliminary report on 29 patients. Spine 1996, 21(16):1927-1931.
50. Siegal T, Tiqva P, Siegal T: Vertebral body resection for epidural compression by malignant tumors. Results of forty-seven consecutive operative procedures. J Bone J Surg Am 1985, 67(3):375-382.

51. Ibrahim T, Flamini E, Fabbri L, Serra P, Mercatali L, Ricci R, Sacanna E, Falasconi MC, Casadei R, Galassi R et al: Multidisciplinary approach to the treatment of bone metastases: Osteo-Oncology Center, a new organizational model. Tumori 2009, 95(3):291-297.
52. Ryken TC, Eichholz KM, Gerszten PC, Welch WC, Gokaslan ZL, Resnick DK: Evidence-based review of the surgical management of vertebral column metastatic disease. Neurosurg Focus 2003, 15(5):E11.
53. Hosono N, Yonenobu K, Fuji T, Ebara S, Yamashita K, Ono K: Orthopaedic management of spinal metastases. Clin Orthop Relat Res 1995(312):148-159.
54. Denaro V: Treatment of Metastases and Systemic Tumors of the Cervical Spine. Neuro-Orthopedics 1988, 6:101-110.
55. Denaro V, Gulino G, Papapietro N, Denaro L: Treatment of Metastasis Of The Cervical Spine. Chir Organi Mov 1998, 83:127-137.
56. Di Martino A, Vincenzi B, Denaro L, Barnaba SA, Papalia R, Santini D, Tonini G, Denaro V: "Internal bracing" surgery in the management of solid tumor metastases of the thoracic and lumbar spine. Oncol Rep 2009, 21(2):431-435.
57. Sorenson RL, Brelje TC, Roth C: Effect of tyrosine kinase inhibitors on islets of Langerhans: evidence for tyrosine kinases in the regulation of insulin secretion. Endocrinology 1994, 134(4):1975-1978.
58. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A: Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. Neurology 1989, 39(9):1255-1257.
59. Cole JS, Patchell RA: Metastatic epidural spinal cord compression. Lancet neurology 2008, 7(5):459-466.
60. 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(9486):643-648.
61. Chaichana KL, Pendleton C, Wolinsky JP, Gokaslan ZL, Sciubba DM: Vertebral compression fractures in patients presenting with metastatic epidural spinal cord compression. Neurosurgery 2009, 65(2):267-274; discussion 274-265.
62. Denaro V, Di Martino A, Papalia R, Denaro L: Patients with cervical metastasis and neoplastic pachymeningitis are less likely to improve neurologically after surgery. Clin Orthop Relat Res 2011, 469(3):708-714.
63. 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.
64. Fourney 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.
65. Masala S, Anselmetti GC, Muto M, Mammucari M, Volpi T, Simonetti G: Percutaneous vertebroplasty relieves pain in metastatic cervical fractures. Clin Orthop Relat Res 2011, 469(3):715-722.
66. Axelsen M, Thomassen LD, Bunger C, Bendtsen M, Zou X, Flo C, Wang Y, Rehling M: Estimating risk of pulmonary neoplastic embolism during vertebroplasty. Spine 2012, 37(7):551-556.
67. Klimo P, Jr., Schmidt MH: Surgical management of spinal metastases. The oncologist 2004, 9(2):188-196.
68. Roy-Camille R JT, Saillant G, Mamoudy P, Denaro V.: Tumeurs du Rachis. Encicl Med-Chir Techniquee Chirurgicales, Orthopedie 1982:44-165.
69. Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, Kelliher K: Surgery for solitary metastases of the spine: rationale and results of treatment. Spine 2002, 27(16):1802-1806.
70. 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.
71. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF, Errico CC: Spinal stabilization of vertebral column tumors. Spine 1988, 13(3):250-256.
72. McLain R WJ: Tumors of the spine. Semin Spine Surg 1990, 2:157.
73. Denaro V: Stenosis of the cervical spine causes, diagnosis and treatment. Heidelberg-Berlin: Springer 1991.
74. Boriani S, Bandiera S, Donthineni R, Amendola L, Cappuccio M, De Iure F, Gasbarrini A: Morbidity of en bloc resections in the spine. Eur Spine J 2010, 19(2):231-241.

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Author(s): MC
Date: 2012-07-04
Question: Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi è raccomandabile l'impiego di denosumab verso bifosfonati?
Settings:
Bibliography: Wong, 2012 Cochrane Review; Stopeck (2010), J Clin Oncol 28:5132-5139

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	**Disegno**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Altre considerazioni**	**Denosumab**	**Bifosfonati**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto**		
SRE (SRE definite come frattura patologica dell'osso, trattamenti radioterapici su osso, chirurgia su osso e compressione della spina dorsale) (Stopeck, 2010)												
3	Studi clinici randomizzati	Importante[1]	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna[2]	519/1267 (41%)	633/1078 (58.7%)	RR 0.78 (0.72 a 0.85)	129 in meno per 1000 (da 88 in meno a 164 in meno)	⊕⊕⊕O MODERATA	CRITICA
Insufficienza renale (follow-up mediana 34 mesi)												
1	Studi clinici randomizzati [3]	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	2/1026 (0.19%)	26/1020 (2.5%)	RR 0.08 (0.02 a 0.33)	23 in meno per 1000 (da 17 in meno a 25 in meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
ONJ (follow-up mediana 34 mesi)												
1	Studi clinici randomizzati [3]	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	14/1026 (1.4%)	20/1020 (2%)	RR 0.7 (0.36 a 1.36)	6 in meno per 1000 (da 13 in meno a 7 in più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Ipocalcemia												
1	Studi clinici randomizzati [3]	Non importante	Non importante	Non importante	Non importante	Nessuna	56/1020 (5.5%)	34/1013 (3.4%)	RR 1.62 (1.07 a 2.45)	21 in più per 1000 (da 2 in più a 49 in più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

[1] La meta-analisi prende in considerazione anche studi di fase II, che di norma non sono potenziati per valutare una possibile differenza tra due gruppi
[2] Ad oggi esistono solo tre studi che trattano con Denosumab pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee. Il fenomeno del publication bias, in questo caso, è molto poco probabile.
[3] I risultati derivano dallo studio Stopeck, 2010

Author(s): MC
Date: 2012-06-29
Question: Nelle pazienti in post-menopausa operate per carcinoma mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi è raccomandabile l'impiego di denosumab verso bifosfonati?[1]
Settings:
Bibliography: Ellis (2008), J Clin Oncol 26:4875-4882

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	**Disegno**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Altre considerazioni**	**Denosumab**	**Placebo**	**Relativo (95% CI)**	**Assoluto**		
Fratture osteoporotiche[2] (follow-up 12 mesi[3]; valutato con: fratture delle vertebre)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante[4]	Non importante	Importante[5]	Non importante	Nessuna	123	122	-	-	⊕⊕OO BASSA	CRITICA
bone mineral density (follow-up 12 mesi[3]; valutato con: DXA con Hologic or Lunar (at 12 mesi)[6]; range: 0%-100%)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante[4]	Non importante	Importante[5]	Non importante	Nessuna	123	122	-	Mean Difference 5.5 in più[7]	⊕⊕OO BASSA	IMPORTANTE
Insufficienza renale												
												CRITICA
ONJ												
												CRITICA
Ipocalcemia (follow-up 12 mesi[3]; valutato con: analisi di laboratorio)												
1	Studi clinici randomizzati	Importante[4]	Non importante	Importante[5]	Non importante	Nessuna	2/129 (1.6%)	2/120 (1.7%)	RR 0.94 (0.13 to 6.54)[8]	1 in meno per 1000 (da 15 in meno a 92 in più)	⊕⊕OO BASSA	IMPORTANTE

[1] La ricerca bibliografica per il confronto richiesto non ha prodotto nessun risultato perciò si è preso in considerazione il confronto: Denosumab vs placebo
[2] Non sono stati riportati dati relativi alle fratture vertebrali
[3] Il periodo di osservazione dello studio era di 24 mesi ma i dati relativi a tale follow-up non sono ancora maturi. Per tale motivo si riportano i risultati relativi a 12 mesi di follow-up.
[4] L'analisi è stata condotta usando il metodo: Last Observation Carried Forward. Questo metodo può introdurre bias nella stima dell'effetto del trattamento e potrebbe sottostimare la variabilità della stima dei risultati
[5] Denosumab è confrontato con placebo e non con bifosfonati
[6] Percentuale relativa alla differenza rispetto al baseline
[7] Non è stato possibile calcolare l'intervallo di confidenza in quanto non è stato riportato il valore del p-value esatto.
[8] Calcolato sulla base del numeri di eventi verificati