- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Tue, 08 Jul 2025, 11:21:10

Il punto su...

Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee

Daniele Santini

Oncologia Medica
Università Campus Bio-Medico,
Roma

Introduzione

Negli ultimi anni la sopravvivenza dei pazienti con tumore è in continuo aumento grazie ai progressi ottenuti nella diagnosi e trattamento e all'introduzione di nuove terapie a target molecolare. Questo incremento della durata di vita si è accompagnato ad un aumento dell'incidenza delle localizzazioni metastatiche a livello scheletrico in diversi tumori solidi. L'osso rappresenta la terza sede più comune di metastasi, preceduto da polmone e fegato[1]. Circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico, la diagnosi viene fatta con esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (SRE)[2,3]. Gli SRE sono, secondo le linee guida internazionali, la frattura patologica, la radioterapia su un segmento osseo, la chirurgia ortopedica, la compressione midollare e l'ipercalcemia. La frequenza degli eventi scheletrici dipende dalla natura osteolitica od osteoaddensante delle lesioni ossee, dalla loro sede e numero, dalla gestione e dal trattamento delle complicanze stesse. Il dolore è il sintomo più frequente[2,3]. Gli eventi scheletrici e il dolore hanno dimostrato in diversi studi di peggiorare in maniera significativa la qualità di vita del paziente, riducendone l'autonomia funzionale e peggiorando lo stato psico-emozionale dello stesso. Inoltre sono ormai chiare le evidenze cliniche di una correlazione diretta tra eventi scheletrici ed incremento della mortalità nel tumore della mammella, della prostata, del polmone e nel mieloma multiplo[4]. Infine la gestione del paziente con metastasi ossee e delle sue complicanze rappresenta un problema centrale anche da un punto di vista della spesa sanitaria. Per tali motivi il principale obiettivo della terapia delle metastasi ossee è quello di ridurre l'incidenza e ritardare la comparsa degli SRE. Ma la terapia delle metastasi ossee è anche diretta a ridurre il dolore secondario alla malattia ossea metastatica e, di conseguenza, migliorare la qualità di vita e possibilmente ad aumentare la sopravvivenza dei pazienti con metastasi ossee. Per raggiungere tuttavia tali obiettivi, come si evince in seguito, la gestione delle metastasi ossee deve essere multidisciplinare mediante il coinvolgimento di diverse figure professionali che si integrano tra loro.

La terapia medica

I bisfosfonati (figura 1)

A livello osseo questi farmaci vengono assorbiti dagli osteoclasti, inducendo apoptosi degli stessi e determinando una potente inibizione del riassorbimento osseo. A livello delle metastasi scheletriche gli aminobisfosfonati sono capaci di determinare un'interruzione del processo riassorbitivo alla base della fragilità e, di conseguenza, una riduzione del rischio fratturativo. L'efficacia dei bisfosfonati (BP) è stata dimostrata in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee, attraverso una riduzione del rischio di sviluppare complicanze scheletriche e nel ritardo della loro comparsa. Un'ampia metanalisi[5] ha documentato che, confrontati con il placebo, i BP riducono il rischio di fratture non vertebrali (OR 0,80; 95% CI: 0,64-0,99), di tutte le fratture (OR 0,75; 95% CI: 0,61-0,93), di necessità di radioterapia (OR 0,65; 95% CI: 0,54-0,79), di interventi di ortopedia (OR 0,59; 95% CI: 0,43-0,83), e di ipercalcemia (OR 0,43; 95% CI: 0,29-0,63). Sono considerati di prima scelta gli aminobisfosfonati pamidronato, ibandronato e zoledronato, anche se vi sono dati che suggeriscono una superiorità dell'acido zoledronico sugli altri BP[6]. I risultati degli studi clinici randomizzati in cui il trattamento con BP nei pazienti affetti da tumore prostatico metastatico allo scheletro in una fase di ormonoreftattarietà è stato confrontato con un gruppo di controllo (placebo o in aperto) sono stati recentemente riassunti in una metanalisi[7]. Tale metanalisi ha dimostrato come anche in questa patologia i BP e, in particolare l'acido zoledronico[8], siano in grado di ridurre l'incidenza e ritardare la comparsa degli SRE. Nel paziente con malattia ormonosensibile non esistono al momento studio che abbiano valutato l'efficacia dei BP di ultima generazione come il pamidronato e l'acido zoledronico. L'efficacia dei BP nelle metastasi ossee in pazienti affetti da altre neoplasie solide (polmone, rene) non è stata valutata in studi clinici controllati. Anche se mediante analisi per sottopopolazioni di pazienti inclusi in studi prospettici, queste hanno dimostrato come l'acido zoledronico sia in grado di ridurre la frequenza e di ritardare la comparsa degli SRE nei pazienti affetti da metastasi ossee da tumore del polmone e del rene[9]. La frequenza di eventi avversi dei BP somministrati per via endovenosa si basa principalmente su dati estrapolati dagli studi di fase III e su dati retrospettivi di ampi database in cui sono stati registrati più frequentemente, quasi esclusivamente dopo la prima somministrazione, casi di sindrome simil-influenzale (9%) accompagnata da febbre (7,2%), dolore osseo (9,1%), astenia (4,1%) e rigidità (2,9%). A questo, si accompagnano casi di insufficienza renale registrati nel 2,3%

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Tue, 08 Jul 2025, 11:21:10

dei pazienti trattati con acido zoledronico o con pamidronato. L'ipocalcemia si può verificare principalmente nei pazienti non adeguatamente supplementari con vitamina D e calcio[10]. L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è caratterizzata dalla comparsa di osso esposto nella cavità orale che si manifesta spontaneamente o in concomitanza con interventi chirurgici nel cavo orale, o di estrazioni dentarie, senza evidenza di riparo della mucosa. La mandibola e, meno frequentemente, la mascella sono i siti di elezione per la comparsa di tali lesioni. La frequenza di ONJ è stata stimata in varie popolazioni di pazienti oncologici (0,73-2,4% dei pazienti trattati con BP per via endovenosa)[11].

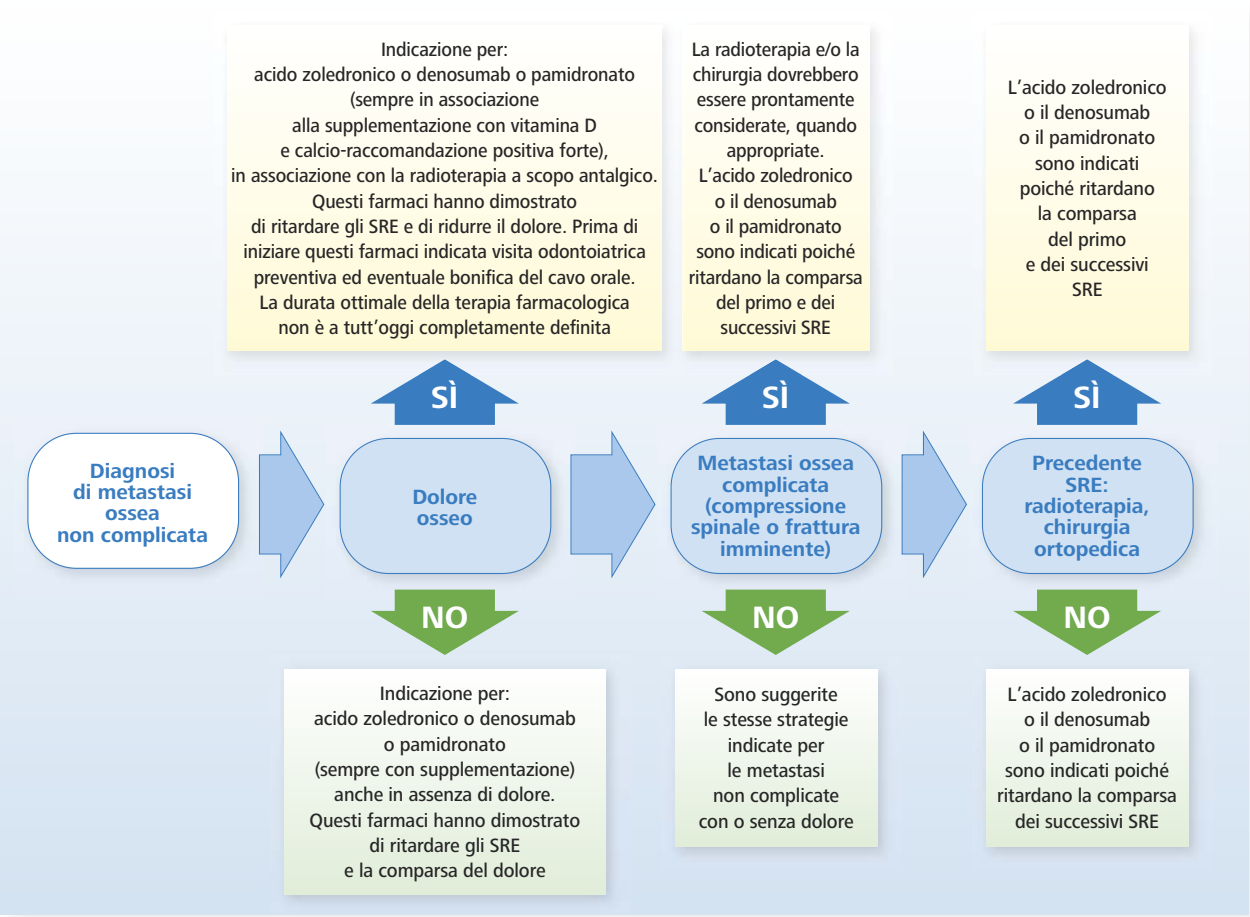
Il denosumab (figura 1)

Il Pathway RANK/RANKL/OPG svolge un ruolo chiave nell'osteoclastogenesi partecipando alla regolazione del riassorbimento osseo. Il denosumab, noto anche come AMG 162, è un anticorpo completamente umanizzato che ha la capacità di legarsi a RANKL con alta affinità e specificità, e di inibire conseguentemente l'azione di RANKL. La dose prevista per il trattamento delle metastasi ossee è di 120 mg sottocute ogni 28 giorni. Recentemente sono stati pubblicati tre studi clinici di fase III randomizzati che avevano l'obiettivo di confrontare l'efficacia del denosumab con quella dell'acido zoledronico nel setting metastatico del tumore della mammella, dei tumori solidi (eccetto mammella e prostata) e del tumore della prostata[12-14]. Tutti e tre gli studi hanno evidenziato come il denosumab sia non inferiore e, nella neoplasia mammaria e prostatica, superiore rispetto all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa del primo SRE e anche dei successivi SRE. Una recente analisi integrata ha mostrato una superiorità del denosumab rispetto all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa del dolore osseo moderato/severo[15]. Anche per questo farmaco i dati in letteratura consigliano di iniziare la somministrazione al momento della diagnosi scintigrafica e radiologica della/e metastasi ossea/e anche in assenza di sintomi. La durata di somministrazione ancora non è chiara, anche se il consiglio è quello di continuare la terapia fino a deterioramento delle condizioni generali per il peggioramento della malattia.

La supplementazione con vitamina D e calcio

Valutazioni di vitamina D nel paziente oncologico hanno dimostrato una elevata prevalenza di questa malattia carenziale (con tassi che arrivano anche a più dell'80% di tutti i pazienti oncologici). 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. Inoltre, tale condizione porta anche ad un incremento dei livelli circolanti

Figura 1. ***Trattamento delle metastasi scheletriche (mammella).***



Modificata da Santini D et al. LG AIOM 2012 "Metastasi ossee.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Tue, 08 Jul 2025, 11:21:10

di paratormone (PTH) e di PTH-related protein. Tale proteina ha un effetto pro proliferativo nei confronti delle cellule tumorali e, per tale motivo, un iperparatiroidismo secondario ad un deficit di vitamina D potrebbe portare ad un peggioramento della prognosi del paziente. Infine, quando ad un paziente con ipovitaminosi D viene somministrato un potente BP o il denosumab vi è un incremento significativo del rischio di ipocalcemia, in taluni casi anche severa e sintomatica[16]. Per tutti questi motivi durante tali terapie è indispensabile una supplementazione di calcio e vitamina D. Le dosi giornaliere consigliate sono le seguenti: 800-1000 UI di vitamina D (25-idrossicolecalciferolo) e 1000-1200 mg di calcio.

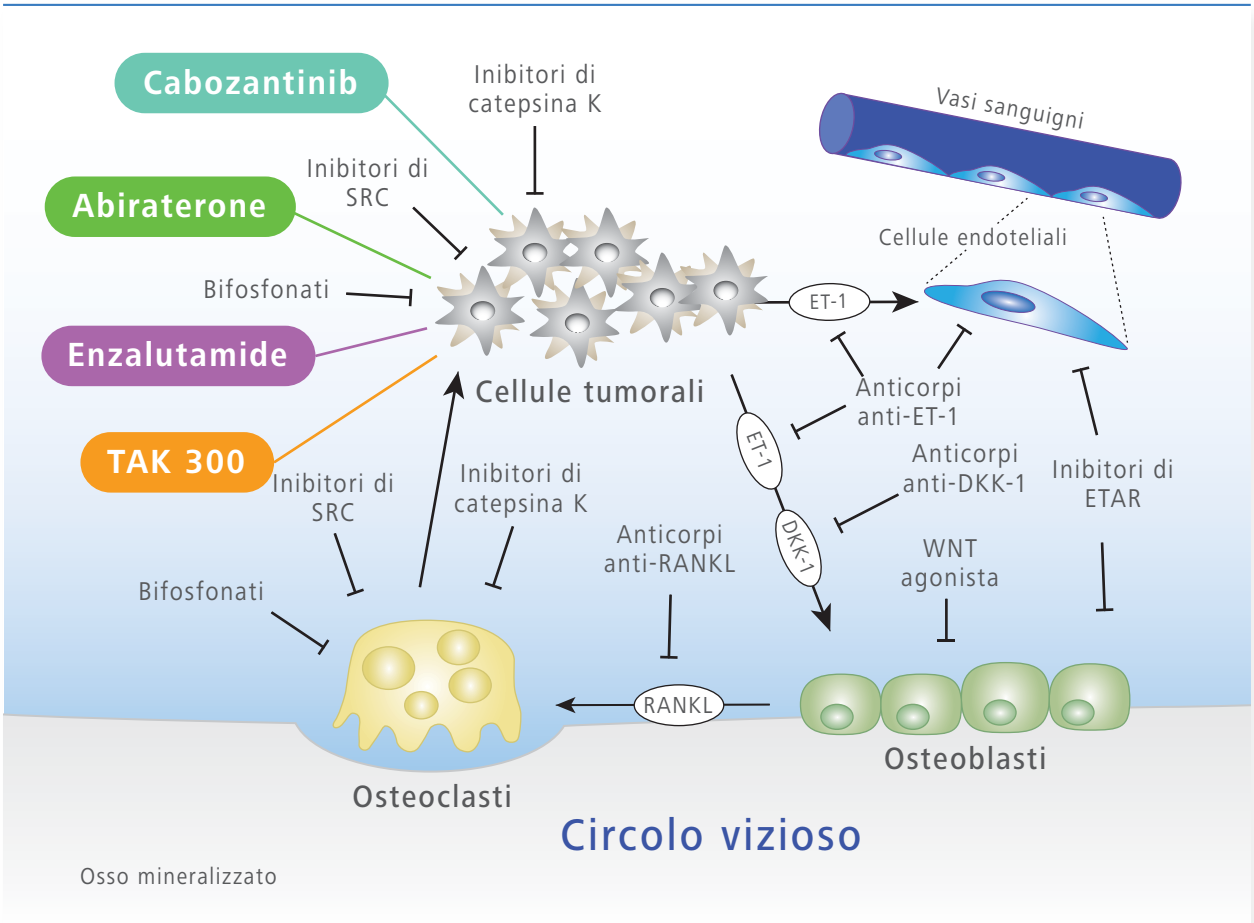
I nuovi farmaci (figura 2)

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 (gli inibitori del recettore A dell'endotelina, gli inibitori della catepsina K, i farmaci che interferiscono con il pathway wnt/dkk1, gli inibitori di src)[17]. 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 considerare l'abiraterone, l'enzalutamide e il TAK 300 (farmaci che interferiscono con la regolazione androgenica della cellula neoplastica di carcinoma prostatico) da una parte, e il cabozantinib (inibitore di c-MET e del pathway di VEGF attivo nel carcinoma prostatico) dall'altra[18]. •

Bibliografia

1. *Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. Orthop Clin North Am 2000; 31: 515-28, vii.*
2. *Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006; 12 (20 Pt 2): 6243s-6249s.*
3. *Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997; 80 (8 Suppl): 1588-94.*
4. *Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol 2005; 16: 579-84.*

Figura 2. ***Nuovi target cellulari e molecolari nella terapia delle metastasi ossee.***



Modificata da Santini D et al. Cancer Treat Reviews, 2010.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Tue, 08 Jul 2025, 11:21:10

5. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. BMJ 2003; 327: 469.
6. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer 2004; 100: 36-43.
7. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 200; (4).
8. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1458-68.
9. 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: 2613-21.
10. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011; 29: 1221-7.
11. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Lancet Oncol 2008; 9: 1166-72.
12. 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: 5132-9.
13. 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: 1125-32.
14. 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; 377: 813-22.
15. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. Cancer 2013; 119: 832-8.
16. Buttigliero C, Monagheddu C, Petroni P, et al. Prognostic role of vitamin d status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients: a systematic review. Oncologist 2011; 16: 1215-27.
17. Santini D, Galluzzo S, Zoccoli A, et al. New molecular targets in bone metastases. Cancer Treat Rev 2010; 36 (Suppl 3): S6-S10.
18. Mukherji D, Eichholz A, De Bono JS. Management of metastatic castration-resistant prostate cancer: recent advances. Drugs 2012; 72: 1011-28.