- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Sat, 05 Jul 2025, 20:31:53

Denosumab e dolore da metastasi ossee

Enzo Ballatori
Docente di Statistica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia Università di L'Aquila

Fausto Roila
SC di Oncologia Medica Azienda Ospedaliera "S. Maria", Terni

In questo stesso numero di CASCO appare un articolo del prof. Santini che costituisce una valida panoramica dell'argomento di cui ci occupiamo: le metastasi ossee e le loro conseguenze in termini di eventi scheletrici.

Nella scheda 1 è riportato l'abstract di uno studio clinico in cui l'efficacia del denosumab, un anticorpo monoclonale, è confrontata con l'acido zoledronico nel ritardare o prevenire eventi scheletrici correlati a metastasi ossee in pazienti affetti da carcinoma mammario.

Si tratta di uno studio doppio cieco randomizzato condotto su oltre 2000 pazienti che si conclude a favore di denosumab in termini di efficacia, mentre endpoint secondari come la sopravvivenza globale e la progressione della malattia sono sovrapponibili nei due gruppi. Inoltre, anche la tollerabilità è all'incirca la stessa, con l'eccezione di eventi renali, più frequenti con l'acido zoledronico, e di ipocalcemia, più spesso riscontrata nel gruppo dei pazienti trattati con denosumab. La dimostrata maggior efficacia, oltre la via di somministrazione (iniezione sottocutanea vs endovena), più accettabile per il paziente, contribuiscono a considerare preferibile l'uso di denosumab rispetto all'acido zoledronico.

I risultati sembrano complessivamente attendibili, date l'ampia dimensione dello studio e la sostanziale correttezza delle procedure. Tuttavia sarebbe stato opportuno che alcuni metodi fossero stati discussi più ampiamente. Ad esempio, non è chiaro se lo studio sia di superiorità o di non inferiorità, dato che l'endpoint primario è stato analizzato con un test di non inferiorità, così come l'uso del modello di Cox non è provato sia stato supportato dall'ipotesi del *proportional hazard*. Ci si chiede se davvero una così complessa analisi statistica, data l'elevata numerosità del campione, si sia resa veramente necessaria per contribuire a rendere più incisivi i risultati.

Ai pazienti partecipanti allo studio fu chiesto di compilare il Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) e i risultati ottenuti sono stati utilizzati per un secondo lavoro, una cui sintesi è riportata nella scheda 2.

Mentre i risultati del primo lavoro sono abbastanza incontrovertibili, parecchi aspetti del secondo appaiono discu-

SCHEDA 1

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. JCO 2010; 28: 5132-9

Lo studio, randomizzato doppio cieco, ha confrontato denosumab con acido zoledronico nel ritardare o prevenire eventi scheletrici in pazienti affetti da carcinoma mammario con metastasi ossee.
I pazienti furono randomizzati ad essere trattati con denosumab sottocutaneo (1026) o acido zoledronico per via endovenosa (1020) ogni 4 settimane. Inoltre, i pazienti ricevettero, rispettivamente, acqua distillata per endovena e per via sottocutanea, per mantenere la cecità del trattamento. A tutti i pazienti fu raccomandato di assumere giornalmente calcio e vitamina D. L'endpoint primario fu il tempo al primo evento scheletrico definito come frattura, radioterapia o chirurgia della metastasi ossea, o compressione del midollo spinale.
Risultati. Denosumab fu trovato più efficace all'acido zoledronico nel ritardare eventi scheletrici (hazard ratio, HR = 0,82, CI da 0,71 a 0,95, P< 0,001). La riduzione nei marker del turnover osseo fu maggiore con denosumab. La sopravvivenza globale, la progressione di malattia, e i tassi di eventi avversi furono simili tra i due gruppi. Eventi avversi renali furono più frequenti con l'acido zoledronico, mentre l'ipocalcemia si presentò più spesso con denosumab. L'osteonecrosi della mascella non fu significativamente diversa tra i due gruppi.
Conclusioni. Denosumab fu più efficace dell'acido zoledronico nel ritardare o prevenire eventi scheletrici in pazienti con carcinoma mammario e fu ben tollerato. Dati i vantaggi di un'iniezione sottocute rispetto ad un'endovena, denosumab rappresenta una potenziale opzione di trattamento nei pazienti con metastasi ossee. •

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Sat, 05 Jul 2025, 20:31:53

SCHEDA 2

Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases. Cancer 2013; 119: 832-8.

È stato valutato l'effetto differenziale di denosumab vs acido zoledronico sul dolore nei pazienti arruolati nello studio sintetizzato nella scheda 1. Sono stati considerati numerosi parametri attinenti al dolore, quali prevenzione del dolore, riduzione dell'interferenza del dolore sulle attività quotidiane, frazione di pazienti richiedenti forti analgesici contenenti oppiacei.
I pazienti compilarono al basale e successivamente una volta al mese, il Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), questionario contenente 11 item, 4 dei quali relativi alla severità del dolore e 7 all'impatto del dolore sulla vita quotidiana (attività generali, capacità di camminare, lavoro, stato d'animo, gradevolezza della vita, relazione con gli altri, qualità del sonno).
Nei pazienti che avevano poco o nessun dolore al basale, il passaggio al dolore moderato o severo fu ritardato di 4 mesi nel braccio dei soggetti trattati con denosumab rispetto all'altro braccio (acido zoledronico): 9,7 vs 5,8 mesi, rispettivamente (P<0,002). Il tempo all'interferenza del dolore con la vita quotidiana risultò di 1 mese più lungo (16 vs 14,9 mesi, differenza non significativa). Anche altre misure riguardanti l'impatto del dolore sulla vita quotidiana non furono significativamente differenti tra i due bracci. Infine, tra i pazienti che assumevano basse dosi di oppiacei (o non ne assumevano affatto), quelli trattati con denosumab meno frequentemente, ma non in modo significativo, ricorsero in seguito all'uso di forti oppioidi. •

tibili ed i risultati poco utili sotto un profilo clinico e conoscitivo. Ricordando il caso dell'abiraterone (v. CASCO 2/2011), sembra proprio un *déjà vu*: il primo lavoro è ampiamente sufficiente per attestare la maggior efficacia del nuovo farmaco, mentre il secondo è aperto ad una pluralità di criticismi in grado di metterne in dubbio la qualità dei risultati ottenuti. Pur comprendendo le ragioni del marketing, per cui discutere più volte dello stesso argomento può giovare alla diffusione del nuovo farmaco nella pratica clinica, almeno siano richieste per il secondo lavoro spunti di originalità con produzione di conoscenze scientifiche aggiuntive utili per l'impiego del nuovo farmaco.

L'analisi, assai meticolosa, è stata basata sulla misura del dolore con il BPI-SF che non solo ne valuta la severità, ma anche l'impatto sulla vita quotidiana del paziente. Per rendere più comprensibili i risultati, i punteggi sono stati riportati in classi che inevitabilmente presentano elementi di soggettività nella loro costruzione: questa non è una critica, ma semplicemente si vuole avvertire il lettore della presenza di soggettività insita nella scelta, nel senso che adoperando cut-off differenti, si sarebbero potuti ottenere risultati diversi.

La differenza tra i due bracci essenzialmente si estrinsecò nel maggior lasso di tempo necessario per passare da un dolore nullo o lieve (al basale) ad un dolore moderato o grave che si riscontra nel braccio dei pazienti trattati con denosumab. Invece, entrambi i trattamenti mostrano lo stesso effetto sulla riduzione del dolore moderato/grave (al basale) a quello nullo o lieve. Nessuna differenza significativa fu riscontrata tra i due bracci nell'interferenza del dolore sui vari aspetti della vita quotidiana considerati dal BPI-SF, né nel ricorso ad analgesici più forti a base di oppiacei.

Tenendo conto che con grandi dimensioni campionarie anche piccole differenze facilmente risultano significative, il solo effetto importante a favore di denosumab rispetto all'acido zoledronico è il ritardo nel passare da un dolore nullo o lieve (al basale) al dolore di intensità superiore.

Anche questo studio è stato condotto con metodologie appropriate, per cui i punti di criticità non sono molti.

1. Scarsa utilità del lavoro. Spesso, anche in assenza di eventi scheletrici, le metastasi ossee producono dolore. Quasi sempre gli eventi scheletrici generano dolore. Il risultato del secondo studio è quindi scontato: denosumab, proprio in quanto riesce a ritardare l'insorgenza di eventi scheletrici, consente di ottenere progressivi ritardi nel peggioramento del dolore. I risultati del secondo lavoro sono quindi una conseguenza di quelli del primo e, pertanto, la loro utilità per la pratica clinica sembra irrilevante. Forse sarebbe stato più utile considerare la riduzione del dolore escludendo i pazienti che avevano presentato eventi scheletrici, così da verificare se denosumab sia più efficace dell'acido zoledronico sul dolore da metastasi ossee anche quando un evento scheletrico non si manifesta.

2. Validazione del BPI-SF. Lo studio è stato condotto in 322 centri in Europa, Nord America, Sud America, Giappone, Australia, India e Sud Africa, quindi in moltissime nazioni diverse. Nel testo non è precisato se il BPI-SF sia stato validato in tutti i paesi in cui è stato condotto lo studio. Se così non fosse, un ulteriore "rumore" avrebbe potuto contribuire a non fare emergere differenze significative. Probabilmente sarebbe stato meglio rinunciare ad una parte della numerosità del campione, considerando solo i pazienti dei paesi in cui è avvenuta la validazione, pur di avere dati omogenei rispetto al significato del risultato di ciascun BPI-SF.

3. Durata. Il dolore è un sintomo che raramente si mantiene costante, tranne che in molti casi di malattia terminale. Il BPI-SF valuta la severità del dolore ed il suo impatto su al-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.151 Sat, 05 Jul 2025, 20:31:53

cune dimensioni della vita quotidiana, ma non tiene conto della sua durata, che, invece, ci sembra un elemento centrale per una sua appropriata valutazione. Un dolore assai severo sofferto per alcuni minuti, per il paziente, potrebbe essere più tollerabile di un dolore di media intensità che però si protrae a lungo.

In conclusione, i vantaggi del denosumab inducono a considerarlo più efficace ed accettabile dell'acido zoledronico nel trattamento delle metastasi ossee nei pazienti con carcinoma mammario, nelle condizioni previste dal protocollo. Il lavoro presentato nella scheda 2 sembra non aggiungere nulla, anche perché i pochi importanti risultati ottenuti sarebbero potuti essere agevolmente integrati nello studio descritto nella scheda 1. •

Statistica per concetti

La costruzione del test statistico nel modello di popolazione

Nel n. 5 di CASCO (3/2012), in questa stessa rubrica, è stata esposta la logica del test statistico, che preghiamo il lettore di riguardare perché l'articolo contiene concetti che, per motivi di spazio, non possono qui essere ripetuti per esteso, ma saranno riassunti all'inizio per rendere comprensibile il testo anche a coloro che non avessero sotto mano l'articolo precedente.
In questo numero ci occuperemo della costruzione del test statistico, che, per quasi tutti i test, segue la stessa impostazione. Per semplicità, tratteremo del problema del confronto tra due frequenze, ma, mutatis mutandis, quanto esposto potrà essere riferito anche ad altre situazioni, come, ad esempio, il test sul valore di una frequenza, particolarmente utile negli studi di fase 2, il test per il confronto tra due medie, e così via. La descrizione della sua costruzione consente, inoltre, alcune riflessioni su altri aspetti della logica del test che completano il quadro delineato nel numero precedente.

Sintesi dei concetti di base.

A e B siano i **trattamenti** a confronto in uno studio randomizzato di superiorità.

Esistono due popolazioni target, quella dei pazienti presenti e futuri che saranno trattati con A e quella dei pazienti che riceveranno B. L'interesse dello studio è riferire i risultati a tali popolazioni per decidere sulla diversa efficacia/tollerabilità dei due trattamenti.

La risposta sia binaria: successo o insuccesso terapeutico.

P_A e P_B sono i **parametri** (numeri sconosciuti), nel nostro caso le frequenze relative di successi nelle due popolazioni target. Poiché si tratta di uno studio comparativo, il parametro oggetto di interesse è $P_A - P_B$.

Da ciascuna delle due popolazioni target si estrae un campione costituito dal gruppo dei pazienti trattati con A e da quelli trattati con B.

f_A e f_B, **stime dei parametri**, sono le frazioni di successi osservate nel braccio A e nel braccio B, rispettivamente. Pertanto, la migliore stima del parametro $P_A - P_B$ è $f_A - f_B$.

La risposta al trattamento dipende dal trattamento, ma anche dal paziente, per cui, se ripetessimo lo studio su altri pazienti, otterremmo risultati differenti, semplicemente perché i pazienti sono diversi.

Immaginiamo l'insieme di tutti i possibili campioni diversi estratti a sorte dalle due popolazioni target (universo dei campioni). Al variare del campione nell'universo dei campioni le stime variano. La variabilità di tali stime si può calcolare per mezzo del Calcolo delle Probabilità.

La stima $f_A - f_B$ varia dunque da campione a campione e lo scarto quadratico medio della loro distribuzione prende il nome di **Errore Standard (ES)** e misura quanto ciascuna stima sia diversa, in media, dal valore del parametro $P_A - P_B$.
In altre parole, l'errore standard è una misura di quanto ci si attende che la stima, calcolata su ciascun campione dell'universo dei campioni, sia diversa, in media, dal valore del parametro per puro effetto del caso.

La costruzione di ogni test statistico procede toccando sempre i seguenti punti.

0. Descrizione delle popolazioni

Si esplicita tutto ciò che si conosce sulle popolazioni target.