



Linee guida METASTASI OSSEE E SALUTE DELL'OSSO

Edizione 2021

In collaborazione con



Associazione Italiana di Medicina Nucleare
e Imaging Molecolare



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



Società Italiana di
Osteoncologia



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology

SIAPEC - IAP



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



SOCIETÀ ITALIANA
DI ORTOPEDIA
E TRAUMATOLOGIA



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	AIOM	Oncologia Medica - Università di Brescia
	Francesco Bertoldo	AIOM	Medicina Interna –Dipartimento di Medicina-Policlinico GB Rossi –Università di Verona
	Vincenzo Denaro	AIOM	Ortopedia e Traumatologia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico – Roma
	Alberto Corrado Di Martino	AIOM	Clinica Ortopedica e Traumatologica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli - Università di Bologna
	Giulio Maccauro	SIOT	Ortopedia Fondazione Policlinico Gemelli SIOT
	Vittorio Fusco	ISO	SC Oncologia Azienda Ospedaliera Alessandria
	Toni Ibrahim	ISO	SC Osteoncologia, Sarcomi dell'Osso e dei Tessuti Molli e Terapie Innovative - IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
	Carlo Greco	AIRO	Radioterapia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico Roma
	Giulia De Feo	AIOM	SSD Oncologia-Cure di Supporto al Paziente Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Stefano Severi	AIMN, ISO	Medicina Nucleare Terapia, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, Italy
	Francesco Cellini	AIRO	Fondazione Policlinico - Policlinico Universitario Gemelli IRCCS –Roma
	Roberto Luigi Cazzato	SIRM	Service d'Imagerie Interventionnelle - Hopitaux Universitaires de Strasbourg, France
Revisori	Sandro Barni	AIOM	Oncologia Medica - A. O. Treviglio-Caravaggio - Treviglio (BG)
	Rossana Berardi	AIOM	Clinica Oncologia Medica - A.O. U. Umberto I - Lancisi-Salesi - Ancona
	Rodolfo Capanna	SIOT	Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi - Firenze
	Alessandro Franchi	SIAPEC	Anatomia Patologica UNIFI – A.O.U. Careggi - Firenze
	Ernesto Maranzano	AIRO	Radioterapia Oncologica - Azienda Ospedaliera S. Maria - Terni
	Roberto Casadei	ISO	Osteoncologia - IST. Tumori della Romagna - Meldola (FC)

Indice

Come leggere le raccomandazioni *	7
1. La raccomandazione clinica	8
1.1. La forza della raccomandazione.....	8
1.2. Algoritmi	10
1.2.1. Il trattamento delle metastasi scheletriche (Mammella)	10
1.2.2. Il trattamento delle metastasi scheletriche (Prostata - Resistente alla Castrazione)	11
1.2.3. Il trattamento delle metastasi scheletriche (Prostata - Ormonosensibile)	12
1.2.4. Il trattamento delle metastasi scheletriche (Altri Tumori Solidi)	13
1.2.5. Prevenzione Primaria della nota AIFA 79 (Rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)	14
1.2.6. Prevenzione Secondaria della nota AIFA 79 (Rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)	15
1.2.7. Algoritmo terapeutico Radiologia Interventistica.....	16
2. La Terapia Medica delle Metastasi Ossee	17
2.1. Carcinoma Mammario.....	17
Premessa.....	17
2.1.1. I Bisfosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?	18
2.1.2. Il Denosumab è indicato nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?	21
2.1.3. I Bisfosfonati e il Denosumab sono indicati nel trattamento del dolore nelle metastasi ossee da carcinoma mammario	22
2.1.4. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con Denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'Acido Zoledronico ?.....	24
Raccomandazioni	25
2.2. Carcinoma Prostatico	26
Premessa.....	26
2.2.1. I Bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici ormonosensibili ?.....	26
2.2.2. I Bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici castration resistent ?	29
2.2.3. Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la Progressione di Malattia?	31
2.2.4. Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la Sopravvivenza Globale?	33
Raccomandazioni	35
2.3. Carcinoma Polmonare	40
Premessa.....	40
2.3.1. Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano degli Eventi scheletrici avversi?	40
Raccomandazioni	41
2.4. Carcinoma Renale	43
Premessa.....	43
2.4.1. Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?	43
Raccomandazioni	44
2.5. Metastasi Ossee da carcinomi diversi da Mammella, Prostata, Polmone e Rene.....	45
Premessa.....	45
2.5.1. Gli inibitori di riassorbimento osseo ritardano gli Eventi scheletrici avversi?	45
Raccomandazioni	46

3.	Bone Target Therapy: Safety, Dolore, Qualità di Vita e Anziano.....	47
3.1.	Nei pazienti con funzionalità renale compromessa è consigliabile il trattamento con bifosfonati/denosumab?.....	47
3.2.	Lo switching da acido zoledronico a denosumab, aumenta il rischio di sviluppare eventi avversi?.....	52
3.3.	Quali sono gli effetti avversi sistemici acuti più frequenti con la somministrazione di bisfosfonati?	54
3.4.	I Bifosfonati somministrati per via endovenosa possono essere responsabili di effetti avversi oculari?	56
3.5.	Denosumab può essere responsabile di un aumento di incidenza di secondi tumori?	58
3.6.	Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico ogni 12 settimane può essere una valida alternativa allo schema standard ogni 4 settimane?	60
3.7.	La somministrazione di acido zoledronico e bisfosfonati può essere associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (CV)?	62
	Il Dolore da Metastasi Ossee.....	64
3.8.	Le terapie di prevenzione degli eventi scheletrici sono in grado di migliorare la Qualità della Vita?	64
3.9.	I Bisfosfonati ed il Denosumab possono essere considerati farmaci analgesici nel trattamento del dolore osseo?	66
3.10.	Il dolore deve essere valutato prima di iniziare un trattamento farmacologico?	68
	Bisfosfonati e Denosumab nel paziente Anziano	71
3.11.	I Bifosfonati e il Denosumab sono indicati nel paziente anziano?.....	71
4.	MRONJ: Osteonecrosi dei mascellari e della mandibola in pazienti in trattamento con inibitori del riassorbimento osseo	74
4.1.	Definizione e Diagnosi di MRONJ	75
4.1.1.	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione clinico-radiologica (basata su un workup a step) di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) rispetto ad una definizione puramente clinica (basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola) per una più precoce e corretta diagnosi di malattia?	75
4.1.2.	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione multidisciplinare e integrata da imaging (Tomografia Computerizzata) in caso di nuova patologia odontoiatrica o di sintomi sospetti, al fine di evitare un ritardo diagnostico o una mancata diagnosi di MRONJ ?	77
4.2.	Stadiazione dei casi di MRONJ.....	79
4.2.1.	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare uno staging system della MRONJ basato sull'utilizzo di imaging adeguato (Tomografia Computerizzata) integrato alla clinica, rispetto ad uno basato solo sulla clinica, a scopo prognostico / terapeutico?	79
4.3.	Prevenzione della MRONJ.....	82
4.3.1.	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione della salute del cavo orale prima di iniziare la terapia, al fine di ridurre il rischio di successiva MRONJ?.....	82
4.3.2.	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, sono raccomandabili prima dell'inizio della terapia misure finalizzate a ridurre l'emergenza di patologie odontoiatriche durante il trattamento, al fine di ridurre infine il rischio di successiva MRONJ?	84
4.3.3.	Nei pazienti già in corso di trattamento con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, qualora si rendano necessari interventi odontoiatrici curativi e di ripristino dell'igiene orale, sono possibili interventi odontoiatrici, senza aumentare il rischio di indurre successiva MRONJ?	86

4.3.4.	Nei pazienti già in corso di trattamento con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, qualora comparissero infezioni o patologie che rendano alcuni denti “non salvabili”, sono raccomandabili interventi odontoiatrici (con protocolli specifici) , per ridurre il rischio di successiva MRONJ?	88
4.3.5.	Nei pazienti affetti da MRONJ in buone condizioni generali e a prognosi non severa a breve termine , è raccomandabile un trattamento combinato medico-chirurgico (anziché un trattamento conservativo) per il raggiungimento di una completa risoluzione della patologia in quel sito ?	89
4.3.6.	Nei pazienti affetti da MRONJ non suscettibili di un intervento chirurgico maggiore, è raccomandabile un trattamento conservativo?	92
5.	Il Management della CITBL.....	100
5.1.	Tra i pazienti in terapia ormonale adiuvante quali sono quelli a rischio fratturativo?	100
5.2.	Il paziente con carcinoma della mammella e prostata che inizia terapia ormonale adiuvante quando deve iniziare la terapia con antiriassorbitivi ?	105
5.3.	Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?	109
5.4.	Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivatva quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?.....	113
5.5.	La/Il paziente in terapia ormonale adiuvante per quanto tempo deve essere trattato con farmaci antiriassorbitivi per la prevenzione delle fratture da CTIBL?	116
	Sinossi delle Raccomandazioni	121
6.	Paziente con Metastasi Ossee: Il Trattamento Radiante	126
6.1.	Il paziente con dolore da metastasi ossee può ottenere effetto antalgico dalla radioterapia a fasci esterni?.....	126
6.2.	La radioterapia migliora la Qualità di Vita del paziente con dolore da metastasi ossee?.....	127
6.3.	Nei pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche la singola somministrazione di 8 Gy rispetto a trattamenti multifrazionati è raccomandabile per controllare il dolore?.....	128
6.4.	Le tecniche di Radiochirurgia e Radioterapia Stereotassica hanno un ruolo nel trattamento del paziente con metastasi ossee?.....	132
6.5.	La Radioterapia ha un ruolo nel paziente con metastasi ossee già irradiato e con una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?	133
6.6.	Quale è la dose di Radioterapia raccomandata per pazienti con compressione midollare non sottoposti a chirurgia?.....	135
6.7.	È possibile procedere alla reirradiazione in pazienti con recidiva di compressione midollare? .	139
6.8.	Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di Radiochirurgia e Radioterapia Stereotassica?	141
7.	La Terapia Radio-Metabolica	144
8.	La Chirurgia Ortopedica delle Metastasi Scheletriche	146
8.1.	Quali sono gli obiettivi del Trattamento delle Metastasi Scheletriche?	146
8.2.	Quali sono i Fattori Prognostici?.....	146
8.3.	Lesioni Metastatiche dello Scheletro Appendicolare	147
8.3.1.	Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?	147
8.4.	Il Paziente con Lesione Metastatica dello Scheletro, può essere trattato Chirurgicamente?.....	149
8.5.	Le Lesioni Metastatiche del Bacino	151
8.5.1.	Il paziente con lesione metastatica del bacino, è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?	151
8.5.2.	Classi di pazienti con metastasi pelviche secondo la classificazione di Capanna	152
8.5.3.	Regioni della pelvi secondo la classificazione di Enneking	152
8.5.4.	il paziente con lesione metastatica del bacino, può essere trattato chirurgicamente?.....	154

8.6.	Lesioni Metastatiche Vertebrali	155
8.6.1.	Quali sono i parametri da considerare nella scelta terapeutica del paziente con Lesioni Metastatiche al Rachide?	155
8.6.2.	Qual è l'obiettivo di trattamento del Paziente affetto da Lesioni Metastatiche al Rachide? ...	156
8.6.3.	In pazienti operabili affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, in termini di recupero della deambulazione e di sopravvivenza, è raccomandabile un approccio chirurgico di decompressione diretta seguito da radioterapia adiuvante rispetto ad un trattamento radiante esclusivo?.....	156
8.6.4.	In pazienti affetti da Compressione del Midollo Spinale da Metastasi Vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di corticosteroidi prima del trattamento definitivo (RT o Chirurgia), con quale dosaggio, ed a rischio di quali complicanze?.....	157
8.6.5.	In Pazienti con Fratture Patologiche in Compressione in assenza di Deficit Neurologici, il Trattamento con Vertebroplastica o Cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?	159
8.6.6.	In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita?	160
9.	Ruolo della Radiologia Interventistica.....	169
9.1.	In Pazienti con Dolore focale da Metastasi Ossea è possibile proporre le tecniche di Termoablazione Percutanea a scopo antalgico?	170
9.2.	In Pazienti Oncologici con Lesioni Osteolitiche Dolorose del Corpo Vertebrale, con o senza Frattura da Compressione (A1 secondo Magerl) associata, è possibile proporre la Cementoplastica Percutanea (i.e. vertebroplastica) a scopo antalgico?.....	172

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 e clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> 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 <u>non dovrebbero</u> 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 <u>non devono</u> 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 Intercollegiate 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

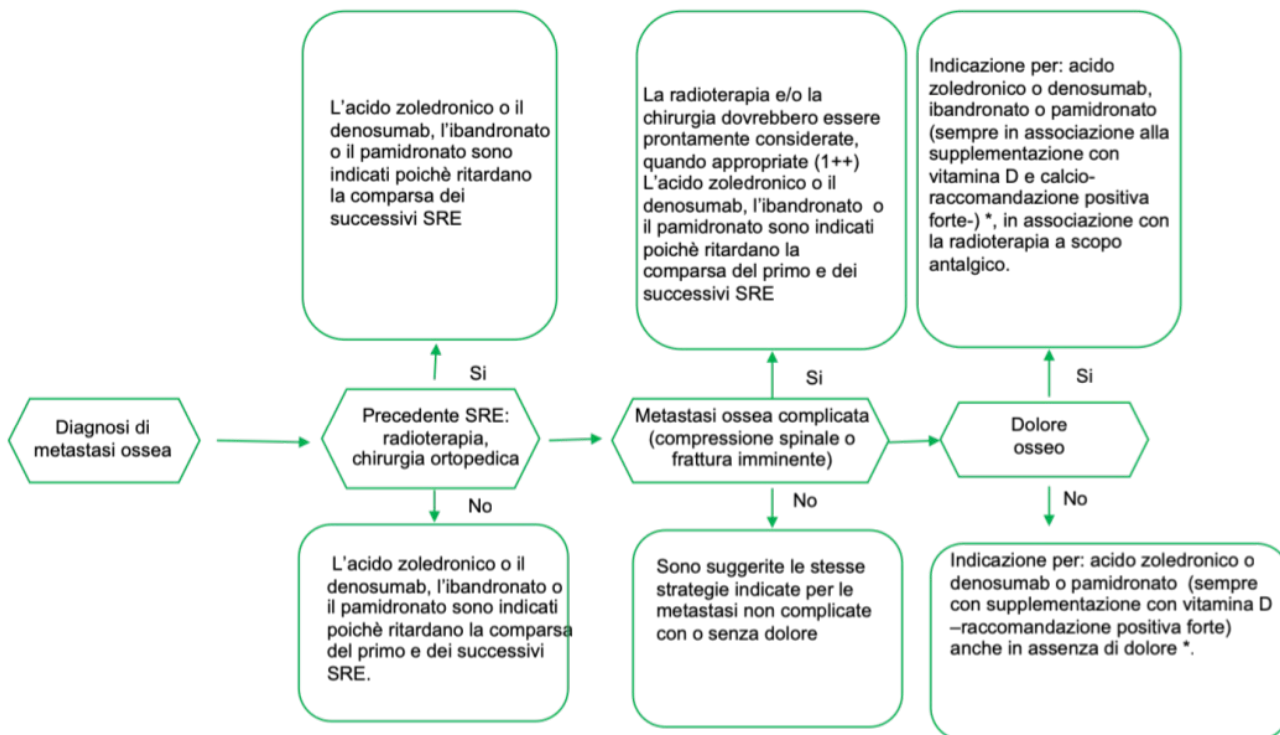
1	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo 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 scheletriche (**Mammella**)

TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (MAMMELLA)

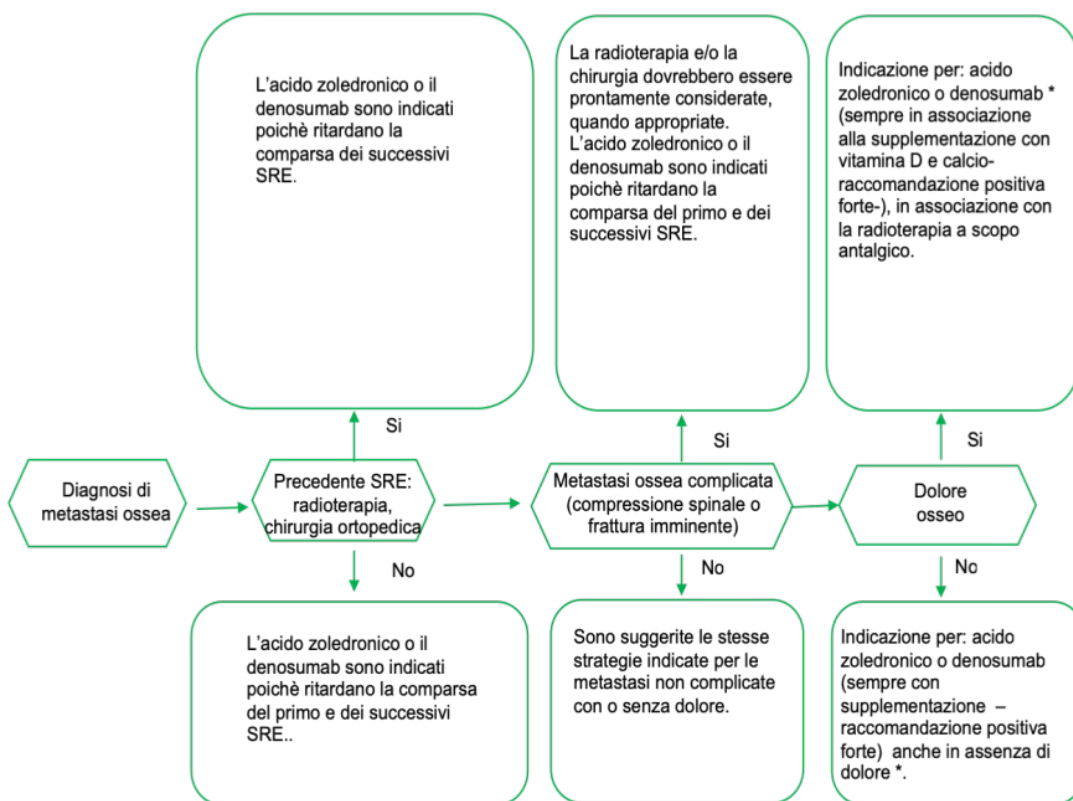


* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre/ritardare il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

Vedere capitolo 2.1

1.2.2. Il trattamento delle metastasi scheletriche (Prostata - Resistente alla Castrazione)

**TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE
(PROSTATA- RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE)**

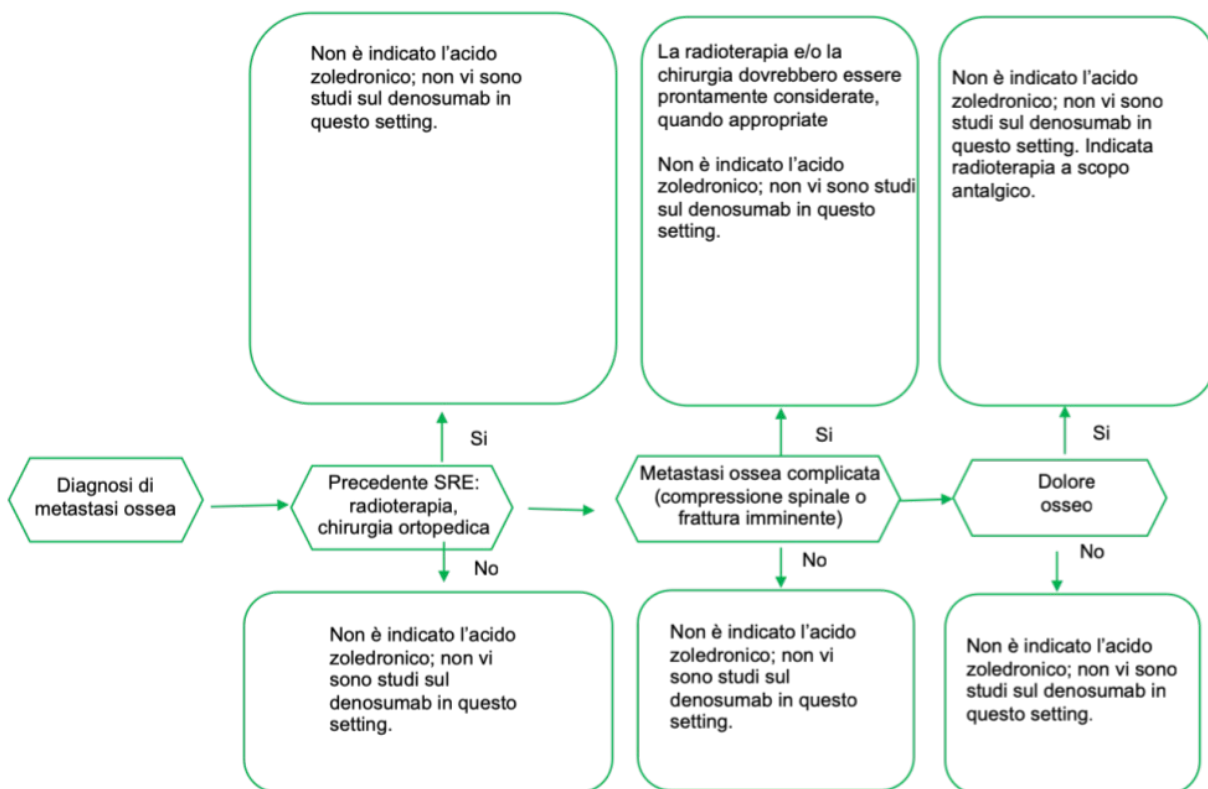


* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre/ritardare il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

Vedere [capitolo 2.2](#)

1.2.3. Il trattamento delle metastasi scheletriche (**Prostata - Ormonosensibile**)

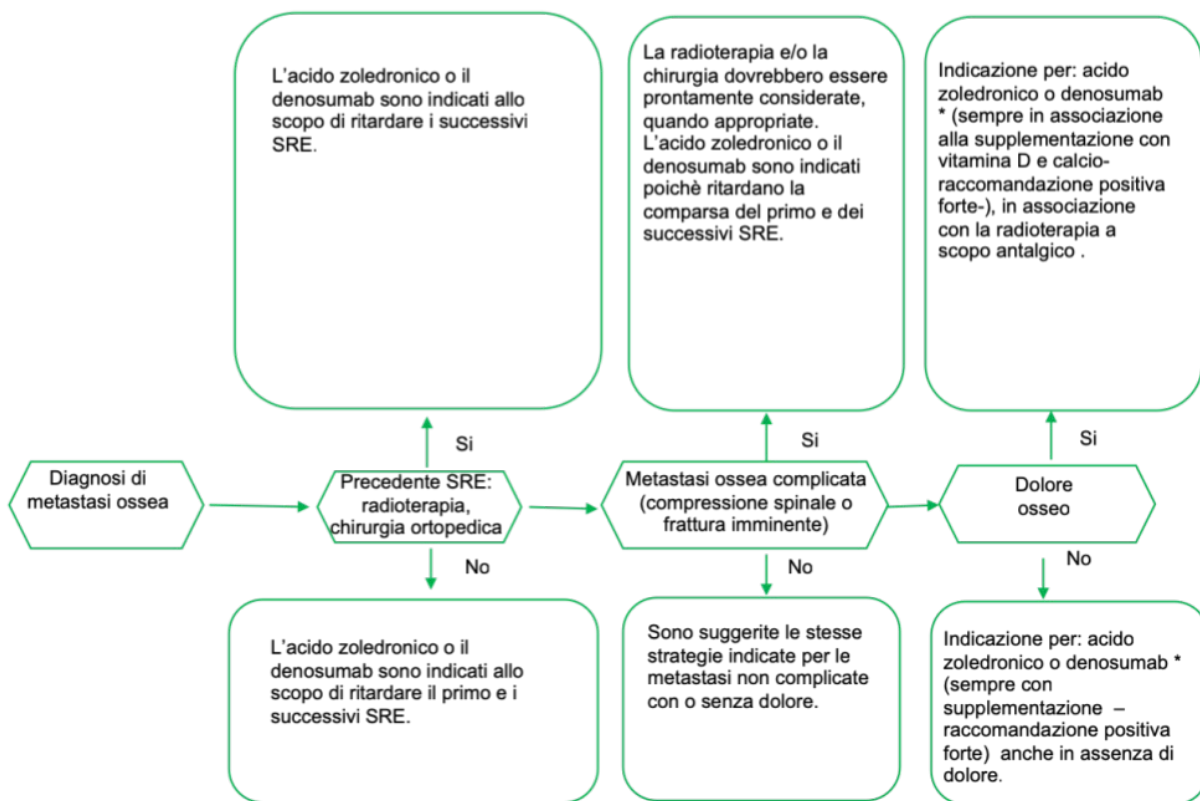
TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (PROSTATA- ORMONOSENSIBILE)



Vedere capitolo 2.2

1.2.4. Il trattamento delle metastasi scheletriche (**Altri Tumori Solidi**)

TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (ALTRI TUMORI SOLIDI)

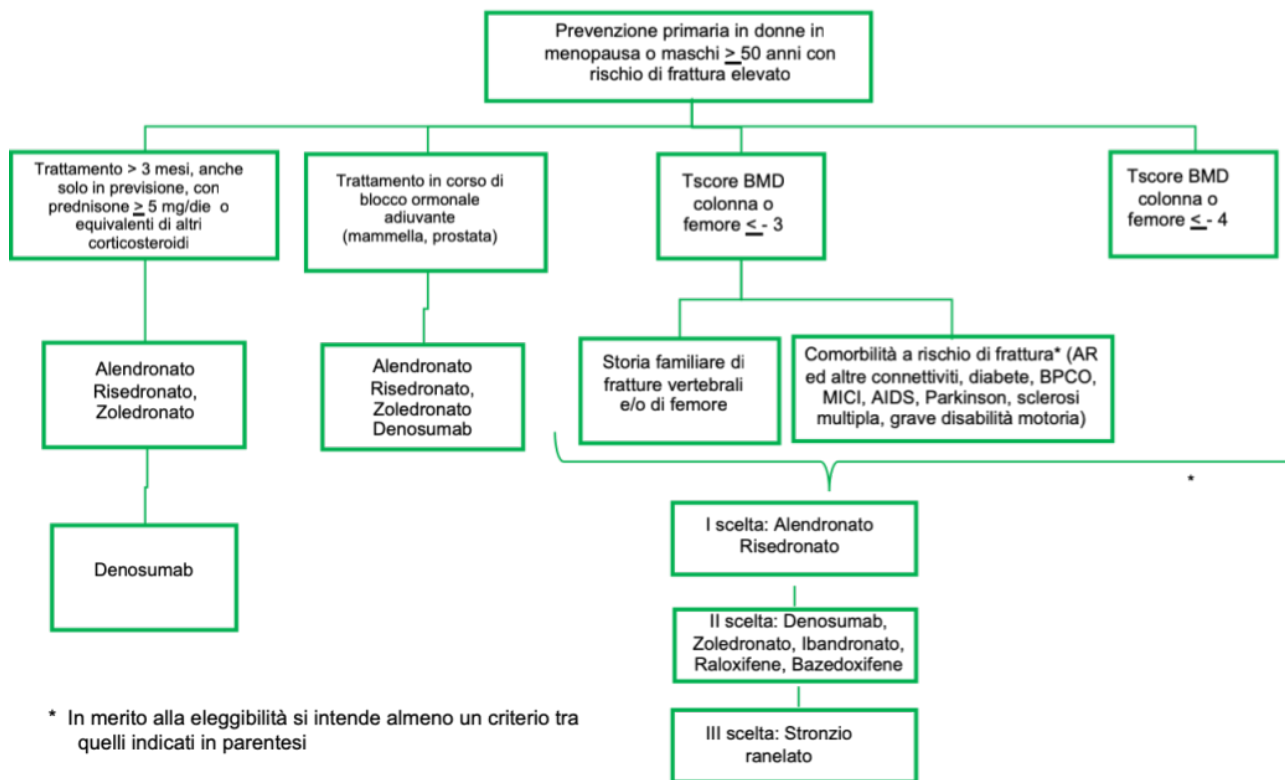


* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

Vedere capitolo 2.5

1.2.5. Prevenzione Primaria della nota AIFA 79 (Rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)

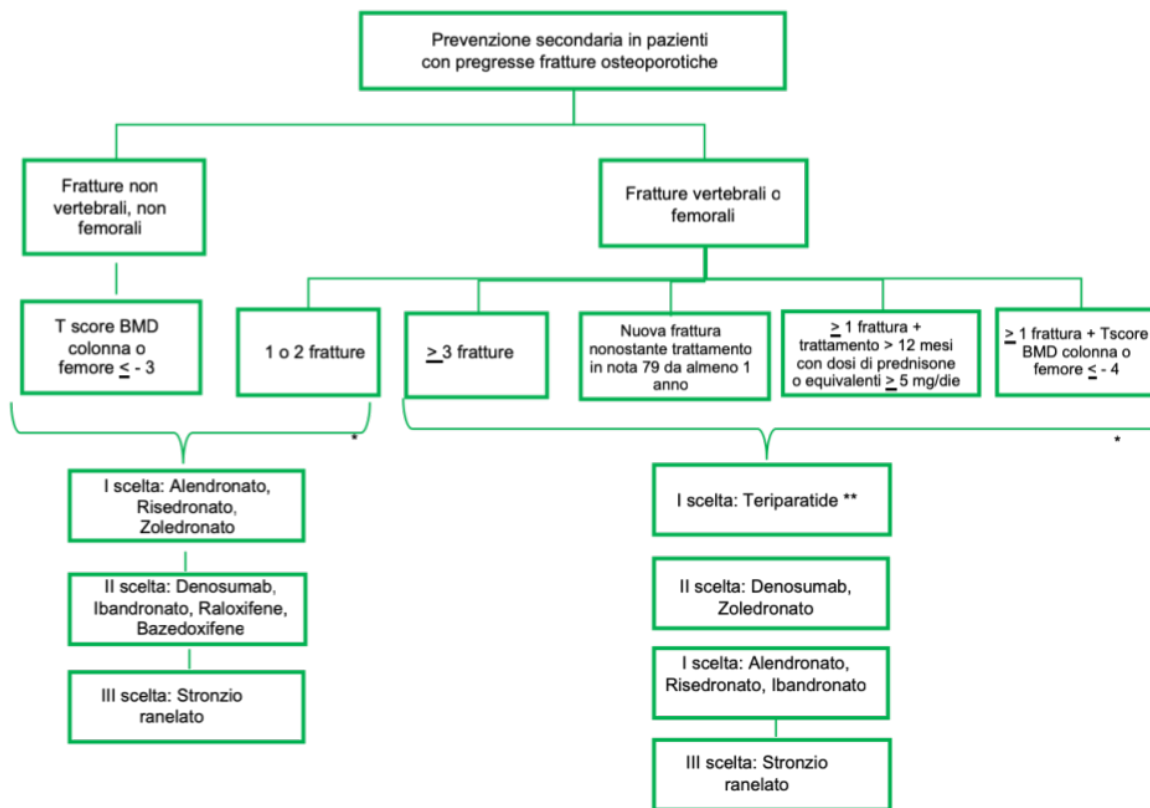
Algoritmo per la l'applicazione in PREVENZIONE PRIMARIA della nota AIFA 79 (rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)



Vedere capitolo 5

1.2.6. Prevenzione Secondaria della nota AIFA 79 (Rimborsabilità farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi)

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 Teriparatide (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 5

1.2.7. Algoritmo terapeutico Radiologia Interventistica



Vedere [capitolo 9](#)

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).

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. Ibrahim 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 emergency 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.

2.1.1. I Bisfosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 13 voci bibliografiche (v. appendice).

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 un 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 statisticamente significativo della comparsa del primo SRE rispetto al placebo. In particolare nello studio con acido zoledronico è stato 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 zoledronico 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 (10)		(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 ridurre significativamente la comparsa	Positiva forte

Appendice

La strategia di ricerca 'biphosphonate' AND 'breast cancer' AND 'skeletal related events' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 134 risultati; la ricerca 'biphosphonate' AND 'breast cancer' AND 'skeletal related events' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato 91 risultati.

38 voci sono state scartate perché duplicati

98 voci sono state scartate dal titolo

25 voci sono state scartate perché solo abstract

51 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito in oggetto o di livello di evidenza inferiore rispetto agli studi selezionati

Bibliografia

8. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327:469.
9. Wong MH1, 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.
10. Kohno N, Aogi K, Minami H et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-3321.
11. 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.
12. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399-1405.
13. Heras P1, 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.
14. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133-1137.
15. 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.
16. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastase: a randomized study. *J Int Med* 1999; 246: 67-74.
17. 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.

18. 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.
19. 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.

2.1.2. Il Denosumab è indicato nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice).

L'attività del denosumab nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco, in cui le 2046 pazienti arruolate venivano randomizzate 1:1 a ricevere Denosumab 120 mg o Acido Zoledronico 4 mg.

Già nella prima analisi pubblicata, il Denosumab si è dimostrato superiore rispetto all'acido zoledronico nel ritardare il tempo all'insorgenza per il SRE nel corso dello studio (hazard ratio, 0.82; 95% CI, 0.71 to 0.95; P = .01 superiority) ed anche il tempo ai successive (multipli) SRE (rate ratio, 0.77; 95% CI, 0.66 to 0.89; P = .001). (22)

Anche nell'analisi pubblicata successivamente con l'aggiornamento degli outcome, un numero minore di pazienti che ricevevano Denosumab ha sviluppato un SRE durante lo studio rispetto a quelle che ricevevano Zometa (31% vs. 36%, P = 0.006). L'incidenza del primo trattamento radiante all'osso era del 12% (n = 123) con il denosumab versus 16% (n=162) con l'acido zoledronico. Il Denosumab ha prolungato il tempo al primo trattamento radiante all'osso del 26% rispetto l'acido zoledronico (HR, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.59–0.94, P = 0.012) e ha prolungato nel 18% dei casi il tempo di insorgenza del primo SRE o ipercalcemia maligna (HR, 0.82; 95% CI, 0.70–0.95; P = 0.007). (23)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'uso del Denosumab dovrebbe essere considerato in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee in quanto in grado di ridurre il numero di eventi scheletrici e ridurre significativamente la comparsa.	Positiva forte

Appendice

La strategia di ricerca 'denosumab' AND 'breast cancer' AND 'skeletal related events' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 62 risultati; la ricerca 'denosumab' AND 'breast cancer' AND 'skeletal related events' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato 144 risultati.

47 voci sono state scartate perché duplicati

112 voci sono state scartate dal titolo

9 voci sono state scartate perché solo abstract

36 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito in oggetto o di livello di evidenza inferiore rispetto agli studi selezionati

BIBLOGRAFIA

19. 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(35):5132-5139. doi:10.1200/JCO.2010.29.7101

20. Martin M, Bell R, Bourgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res*. 2012;18(17):4841-4849. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-3310

2.1.3. I Bisfosfonati e il Denosumab sono indicati nel trattamento del dolore nelle metastasi ossee da carcinoma mammario

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 11 voci bibliografiche (v. appendice).

In diversi studi il trattamento con bisfosfonati rispetto al placebo in donne affette da carcinoma della mammella metastatico, ha determinato un'efficacia nel trattamento del dolore e nella riduzione dell'utilizzo di analgesici oppioidi. (7,24-30) Secondo la scala dell'OMS i bisfosfonati vanno ad integrare la terapia analgesica nel trattamento del dolore da metastasi ossee e non a sostituirla. (31,32). In particolare il pamidronato ha dimostrato in uno studio un vantaggio rispetto al clodronato (27) e una pari efficacia rispetto all'acido zoledronico. (29,30)

Anche l'ibandronato è risultato efficace nel ridurre il dolore (dose intensiva 4 mg ev per 4 gg). (28)

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. (26,33).

L'attività del Denosumab nel ridurre il dolore associato alle metastasi ossee è stata valutata in uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco, in cui le 2046 pazienti arruolate venivano randomizzate 1:1 a ricevere Denosumab 120 mg o Acido Zoledronico 4 mg.

In un'analisi ad hoc, volta a valutare l'efficacia nel controllo del dolore correlato alle metastasi ossee, meno pazienti tra quelle che hanno ricevuto Denosumab hanno riportato un peggioramento clinico significativo dell'intensità del dolore dal baseline in confronto alle pazienti che hanno ricevuto acido zoledronico, ed un trend si è osservato nel ritardo del tempo di peggioramento del dolore con Denosumab VS acido zoledronico (denosumab, 8.5 mesi; ZA, 7.4 mesi; $P = .08$). Nelle pazienti che avevano nessun dolore o un dolore moderato al baseline, è stato osservato un ritardo di 4 mesi nella progressione a dolore moderato/severo con denosumab rispetto all'acido zoledronico (9.7mesi vs 5.8 mesi; $P = .002$). Il tempo al miglioramento del dolore ($P = .72$) ed il tempo alla diminuzione dell'interferenza del dolore ($P = .92$) erano similini nei due gruppi di trattamento. Un minor numero di pazienti trattate con Denosumab hanno riportato un aumento dell'utilizzo di farmaci antidolorifici da un baseline con nessun o basso uso di analgesici a ad utilizzo di oppioidi forti. (34)

Qualità delle evidenze SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	I bisfosfonati ed il denosumab non dovrebbero essere considerati nel trattamento esclusivo del dolore nelle metastasi ossee da carcinoma mammario	Negativa debole

Appendice

La strategia di ricerca 'biphosphonate' AND 'breast cancer' AND 'bone pain' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 1005 risultati; la ricerca 'biphosphonate' AND 'breast cancer' AND 'bone pain' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato 491 risultati.

La strategia di ricerca 'denosumab' AND 'breast cancer' AND 'bone pain' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 246 risultati; la ricerca 'denosumab' AND 'breast cancer' AND 'bone pain' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato 89 risultati.

580 voci sono state scartate perché duplicati

1203 voci sono state scartate dal titolo

7 voci sono state scartate perché solo abstract

30 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito in oggetto o di livello di evidenza inferiore rispetto agli studi selezionati

BIBLIOGRAFIA

- 21 Gralow J, Tripathy D, Managing metastatic bone pain: The role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 462-472.
- 22 Zometa (zoledronic acid). Summary of product characteristics. Novartis Pharma. April 2005.
- 23 Conte PF, Latreille J, Mauriac L et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552-9.
- 24 Jadgev SP, Purohit P, Heatley S et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 1433-8.
- 25 Body JJ. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support Care Cancer* 2006; 14 (5): 408-418.
- 26 Fulfarò 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).
- 27 Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomized crossover study of community versus hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005; 92: 1869-76.

- 28 Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2002; CD002068.
- 29 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
- 30 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.
- 31 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(4):832-838. doi:10.1002/cncr.27789

2.1.4. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con Denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'Acido Zoledronico ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice).

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 sopravvivenza globale (HR 0.95; 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). (22) 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 (35).

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. (36).

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.

Raccomandazioni

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'ipercalemia, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche e nel ridurre il dolore osseo in pazienti affetti da metastasi 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 ipercalemia).

Appendice

La strategia di ricerca 'denosumab' AND 'breast cancer' AND 'zoledronic acid' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 951 risultati; la ricerca 'denosumab' AND 'breast cancer' AND 'zoledronic acid' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato 808 risultati.

808 voci sono state scartate perché duplicati

924 voci sono state scartate dal titolo

4 voci sono state scartate perché solo abstract

20 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito in oggetto o di livello di evidenza inferiore rispetto agli studi selezionati

32. Stopeck A., 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 Dec 10;28(35):5132-9

33. 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

34. Von Moos R1, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown JE, Damyantov 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 una neoplasia caratterizzata da una particolare propensione a metastatizzare a livello scheletrico. Più dell'80% dei pazienti con malattia metastatica presenta infatti lesioni secondarie scheletriche [1]. A dispetto del loro aspetto radiologico addensante, le metastasi ossee da carcinoma prostatico presentano al loro interno una componente litica e pertanto i pazienti con carcinoma prostatico metastatico all'osso 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 resistente alla castrazione.

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 per l'impiego di bisfosfonati ed altri farmaci inibenti l'attività osteoclastica.

Evidenze

L'evidenza di efficacia dei farmaci inibenti il riassorbimento osseo, relativamente ai quesiti che si pongono queste linee guida, è fornita da 20 studi randomizzati, come ottenuto dalle ricerche bibliografiche descritte in appendice. 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 recente metanalisi Cochrane [3]. Complessivamente sono stati analizzati 19 studi che hanno incluso complessivamente 4843 pazienti. In uno studio il bisfosfonato utilizzato è stato l'etidronato [4], 7 studi hanno impiegato il clodronato [5-11], uno il pamidronato [12], due il risedronato [13,14], in 7 studi l'acido zoledronico [14-29], in uno studio l'alendronato [30]. In un ulteriore studio, non contemplato nella metanalisi su descritta, l'efficacia di acido zoledronico è stata confrontata con denosumab [31].

2.2.1. I Bisfosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici ormonosensibili ?

Nella succitata metanalisi Cochrane [3], nove studi randomizzati hanno valutato l'effetto della somministrazione di bisfosfonati versus placebo sulla incidenza delle complicanze scheletriche [5,6,12,14,15,17,18,21,26,29], definite come fratture patologiche, compressioni midollari, ipercalcemia, necessità di radioterapia palliativa o di chirurgia ortopedica. Complessivamente l'impiego dei bisfosfonati si è tradotto in una significativa riduzione del rischio di insorgenza di complicanze scheletriche (odds ratio [OR]: 0.87, 95% intervallo di confidenza (IC): 0.81-0.94) con un test di eterogeneità non significativo. In termini assoluti i bisfosfonati hanno portato 58 eventi scheletrici avversi in meno per 1000 (range: da 85 in meno 27 in meno rispetto al placebo. Il beneficio dell'uso dei bisfosfonati si è mantenuto significativo anche prendendo in considerazione i singoli eventi avversi scheletrici ad eccezione della riduzione della radioterapia sull'osso.

Nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, uno studio di confronto fra denosumab ed acido zoledronico ha evidenziato un vantaggio in termini di tempo alla comparsa del primo SRE a favore di denosumab (HR 0.82; 95%CI: 0.71-0.95; p [non inferiorità] =0.0002, p [superiorità] =0.008) [31].

Per quanto riguarda il contesto specifico della malattia ormonosensibile, tre studi hanno considerato pazienti con malattia “castration sensitive” [5,27-29]. Uno di questi studi [5] è stato condotto in un periodo precedente la dimostrazione di efficacia di bisfosfonati nella fase di malattia resistente alla castrazione, questo studio non può rispondere al quesito se i bisfosfonati sono più efficaci quando somministrati più precocemente nella malattia “castration sensitive” rispetto alla somministrazione nella malattia resistente alla castrazione. Per quanto riguarda i rimanenti 2 studi, lo studio prospettico randomizzato condotto dal CALGB [26] non ha dimostrato differenze in termini di tempo alla comparsa di complicanze scheletriche comparando pazienti che hanno ricevuto acido zoledronico alla diagnosi di malattia ormonosensibile rispetto a quelli in cui l'acido zoledronico è stato somministrato all'insorgenza della malattia resistente alla castrazione; HR 0.97; 95% IC: 0-1.17; p 0.39) (**Livello di Evidenza SIGN 1+**).

Nello studio STAMPEDE [28,29] 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, mentre l'aggiunta di acido zoledronico alla combinazione di docetaxel e LHRH-A non ha portato ad un miglioramento di efficacia in termini di riduzione del rischio di eventi scheletrici (HR 0.89, 95% IC 0.73–1.07; $p=0.221$).

Appendice

La ricerca ‘Biphosphonate’ AND “Denosumab” AND ‘prostate’ AND ‘skeletal related events’ su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato **274** risultati.

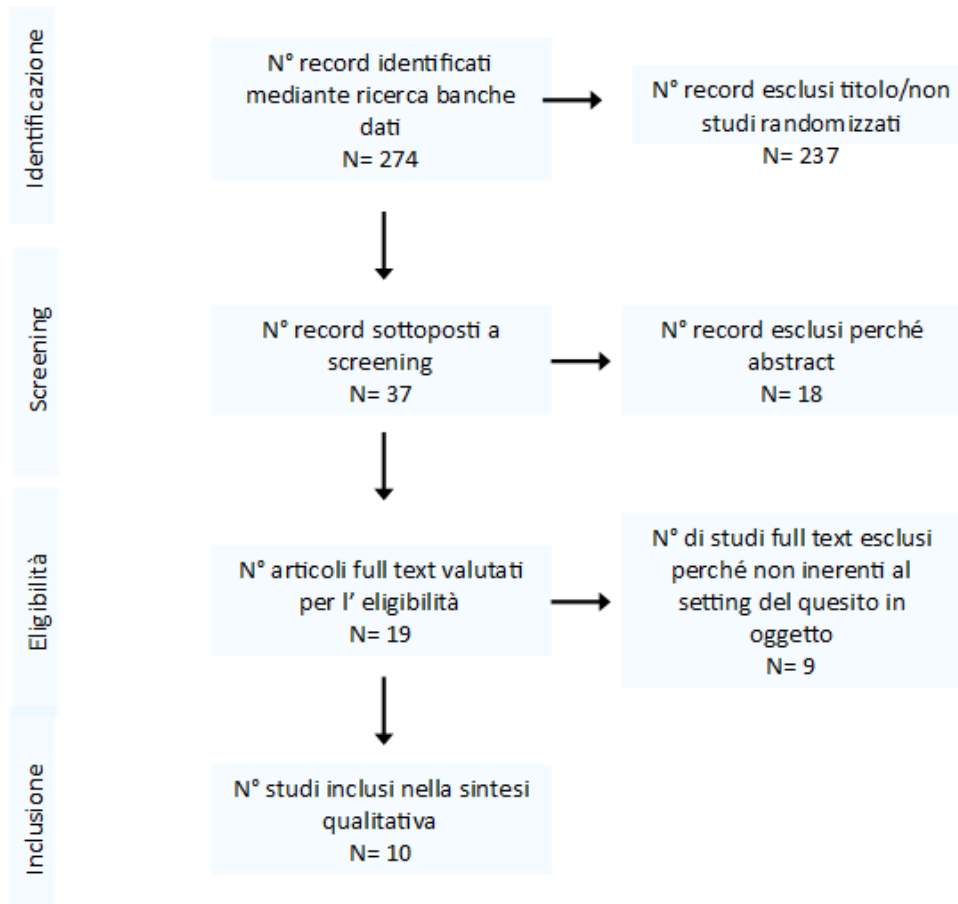
237 voci sono state scartate dal titolo e non includevano studi randomizzati

18 voci sono state scartate perché solo abstract

9 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito

10 studi sono stati inclusi nella sintesi qualitativa.

La ricerca ‘acid zoledronic’ AND “ Denosumab” AND ‘prostate’ AND ‘overall survival’ su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 655 risultati. Tale ricerca, tuttavia, non ha condotto ad alcun studio aggiuntivo includibile in questo contesto



2.2.2. I Bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici castration resistant ?

Nella recente metanalisi Cochrane degli studi randomizzati pubblicati [3], l'assenza di standardizzazione del dolore osseo ha limitato enormemente il confronto fra i vari studi e la generalizzabilità dei risultati. Solo 3 studi [4,10,13], includenti complessivamente 877 pazienti, hanno riportato l'effetto analgesico dei bisfosfonati, definito come proporzione di pazienti che ha ottenuto una riduzione del dolore. In questi studi la somministrazione di bisfosfonati non ha condotto ad un maggiore effetto analgesico rispetto al placebo (RR 1.15; 95% IC 0.93-1.43, p=0.20) [3] (**Livello di Evidenza SIGN BASSO**). Similmente, nei 4 studi randomizzati includenti 416 pazienti, in cui è stato valutato il consumo di farmaci analgesici, non si è evidenziato un vantaggio clinicamente rilevante della somministrazione di bisfosfonati rispetto al placebo (RR 1.19, 95% CI 0.87 to 1.63 P = 0.28) [3].

In uno studio randomizzato in cui la variazione del dolore è stata quantificata attraverso il punteggio "Brief Pain Inventory" (BPI), la somministrazione di acido zoledronico ha condotto ad una significativa riduzione del BPI nelle prime 24 settimane rispetto al placebo, inoltre i pazienti sottoposti ad acido zoledronico hanno evidenziato un minor incremento BPI nelle settimane successive rispetto ai pazienti sottoposti al placebo [19] (**Livello di Evidenza SIGN BASSO**).

Il dolore osseo non rientrava fra gli obiettivi secondari per misurare l'efficacia di denosumab versus acido zoledronico [31], 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**)

Appendice

La ricerca 'Biphosphonate' AND "Denosumab" AND 'prostate' AND 'cancer pain' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato **192** risultati.

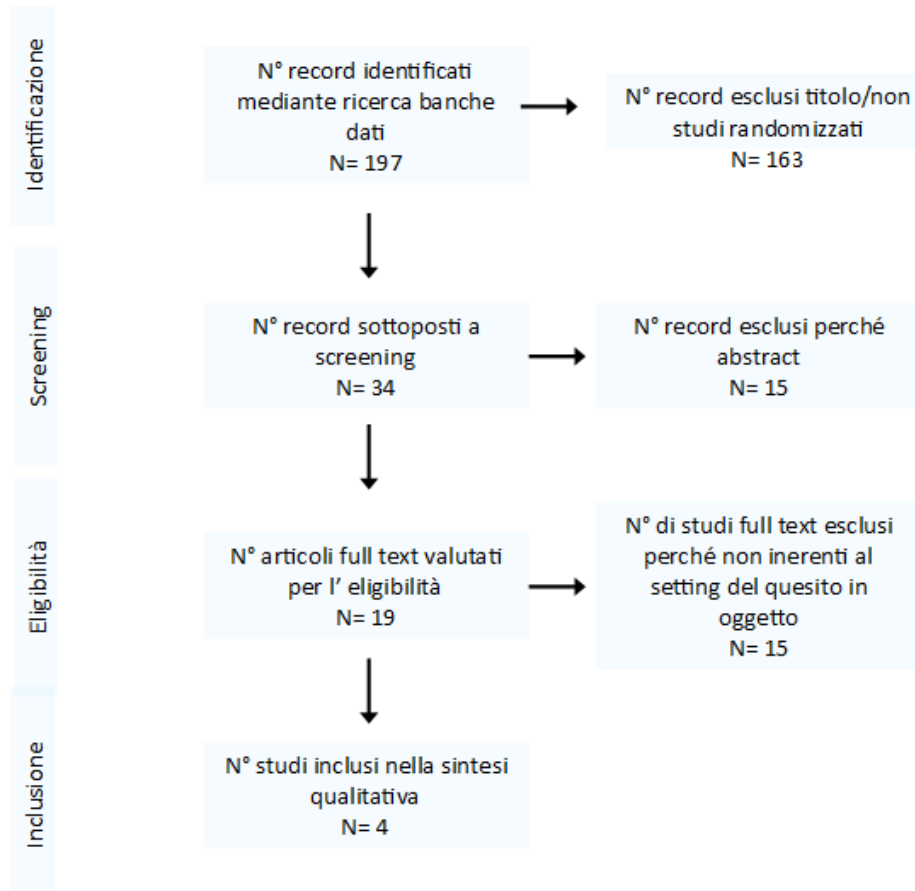
163 voci sono state scartate dal titolo e non includevano studi randomizzati

15 voci sono state scartate perché solo abstract

15 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito

4 studi sono stati inclusi nella sintesi qualitativa.

La ricerca 'acid zoledronic' AND "Denosumab" AND 'prostate' AND 'overall survival' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 1084 risultati. Tale ricerca non ha tuttavia condotto ad alcun studio aggiuntivo includibile in questo contesto.



2.2.3. Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la Progressione di Malattia?

Complessivamente l'effetto dei bisfosfonati nel ritardare la progressione di malattia nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico all'osso è stato valutato in 7 studi comprendenti 2115 pazienti [4,5,10,13,18,22-27,30]. La valutazione metanalitica di questi studi ha evidenziato come i bisfosfonati possano ridurre significativamente il rischio di progressione di malattia (RR 0.94, 95% IC 0.90 to 0.98, P = 0.006) (**Livello di Evidenza MODERATO**). In termini assoluti, i bisfosfonati in questi studi hanno indotto 36 casi di progressione di malattia in meno per 1000 (range; da 71 in meno a 7 in meno) rispetto al placebo. Due studi randomizzati utilizzando bisfosfonati [5,10] hanno riportato la proporzione di pazienti con progressione di malattia. Gli OR individuali erano 0.85 e 0.66, rispettivamente. L'OR globale è stato 0.76 (95% IC: 0.53-1.08, p=0.12) (**Livello di Evidenza SIGN I+**).

Nella malattia ormonosensibile, lo studio CALGB [27] 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 [31], 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 I+**).

Appendice

La ricerca 'zoledronic acid' AND 'prostate' AND 'disease free survival' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato 51 risultati.

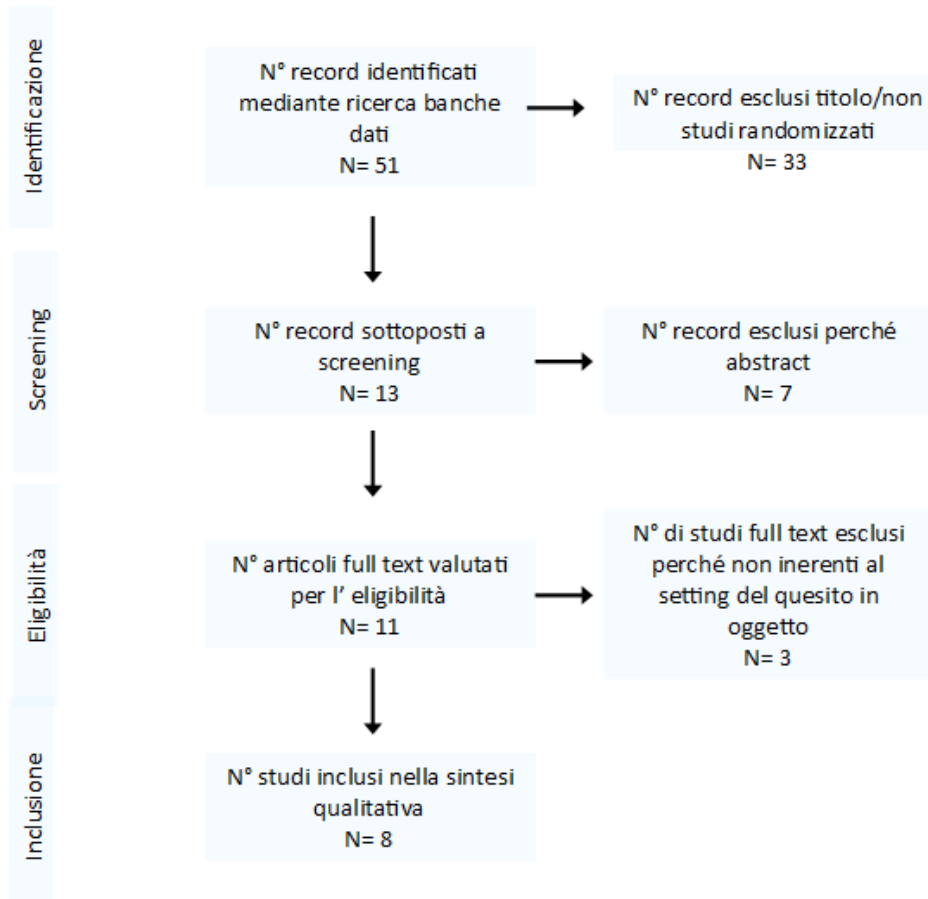
33 voci sono state scartate dal titolo/non includevano studi randomizzati

7 voci sono state scartate perché solo abstract

3 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito.

8 studi sono stati inclusi nella sintesi qualitativa.

La ricerca 'acid zoledronic' AND "Denosumab" AND 'prostate' AND 'overall survival' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 624 risultati. Tale ricerca non ha tuttavia condotto ad alcun studio aggiuntivo includibile in questo contesto



2.2.4. Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la Sopravvivenza Globale?

Nove studi randomizzati utilizzando bisfosfonati [5,11-15,27] 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 [32] 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 dai risultati di uno studio in cui è stato impiegato il clodronato. Quando l'analisi è stata effettuata includendo solo gli 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 [31], 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*).

Appendice

La ricerca 'acid zoledronic' AND " Denosumab" AND 'prostate' AND 'overall survival' su PubMed nel range temporale 2000-2020 ha dato **276** risultati.

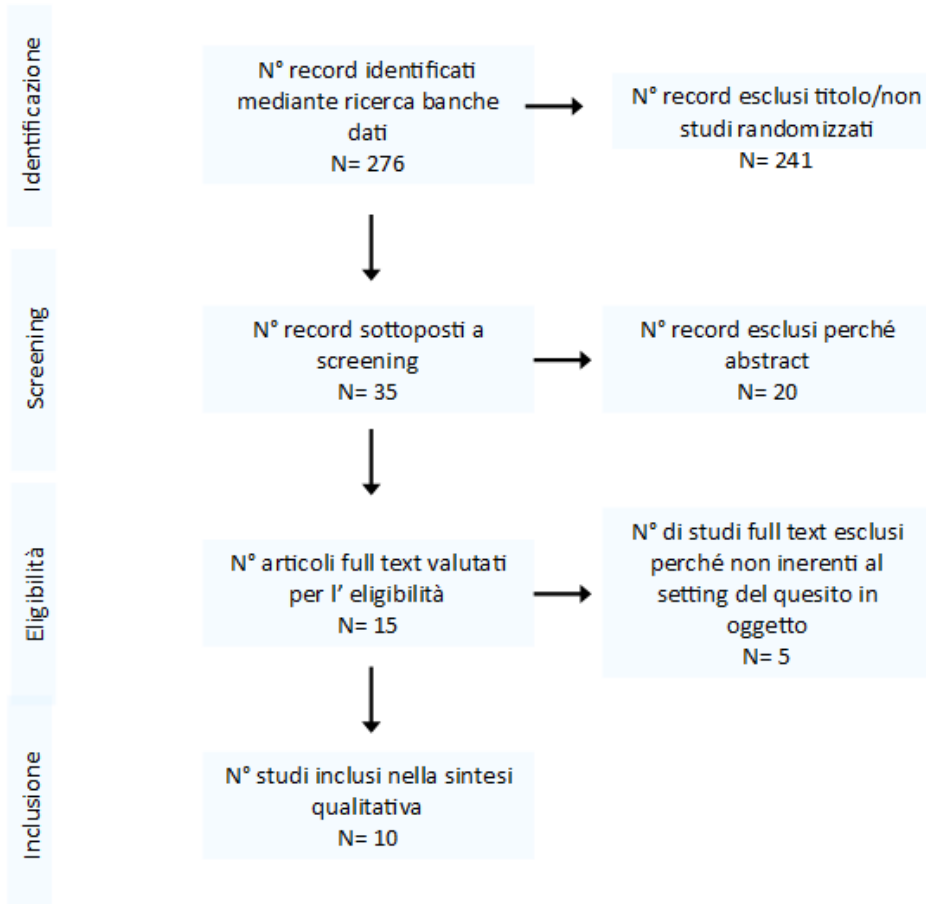
241 voci sono state scartate dal titolo e non includevano studi randomizzati

20 voci sono state scartate perché solo abstract

5 voci sono state scartate dopo lettura del full text perché non inerenti al setting del quesito

10 studi sono stati inclusi nella sintesi qualitativa.

La ricerca 'acid zoledronic' AND " Denosumab" AND 'prostate' AND 'overall survival' su EMBASE nel range temporale 2000-2020 ha dato 658 risultati. Tale ricerca non ha tuttavia condotto ad alcun studio aggiuntivo includibile in questo contesto



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 considerarsi 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 non sono da utilizzare con l'obiettivo del controllo del dolore.

Nel paziente con malattia ormonosensibile metastatica all'osso, ancorché vi sia un chiaro razionale, i dati disponibili non consentono di raccomandare l'uso dei bisfosfonati.

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 non sono da prescrivere con lo scopo di controllare il dolore in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione e non devono sostituire i farmaci analgesici.	Negativa 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. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, Skoetz N. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 26;12:CD006250.
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. *Journal of Urology* 1989;141:85–7.
5. PR05: Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MKB, Sanders K, Sydes MR. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: longterm overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncology* 2009;10: 872–6.
6. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson ACR, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PRO5 Trial). *Journal of the National Cancer Institute* 2003;95(17):1300–11.
7. Elomaa 1992 Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Vitanen J, Ottelin M, Ruutu K, et al. Effect of oral clodronate on bone pain: a controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *International Journal of Urology and Nephrology* 1992;24(2): 159–66.
8. Kylmala 1993 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. *European Journal of Cancer* 1993;29A(6):821–5.
9. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo inpatients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Research* 1997;17:4717–21.
10. Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantron/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(17):3335–42.

11. 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. *British Journal of Cancer* 1997;76:939–42.
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. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(23):4277–84.
13. Meulenbeld HJ, van Werkhoven ED, Coenen JLLM, Creemers GJ, Loosveld OJL, de Jong PC, et al. Randomised phase II/III study of docetaxel with or without risedronate in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC), the Netherlands Prostate Study (NePro). *European Journal of Cancer* 2012;48:2993–3000.
14. Sweeney C, Dugan WM, Dreicer R, Chu F, Parks G, Baker K, et al. A randomized placebo-controlled trial of daily high-dose oral risedronate in men with metastatic prostate cancer commencing androgen deprivation therapy (ADT). *Journal of Clinical Oncology* 2010;28:e15000.
15. Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, Fujimoto N, Oh-Oka H, Kondo Y, et al. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Research* 2013;33:3837–44.
16. Kamba T, Kamoto T, Maruo S, Kikuchi T, Shimizu Y, Namiki S, et al. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *International Journal of Clinical Oncology* 2017;22:166–73.
17. Kamba T, Kamoto T, Shimizu Y, Namiki S, Fujimoto K, Kawanishi H, et al. A phase III, multicenter, randomized, controlled study of maximum androgen blockade with versus without zoledronic acid in treatment-naive prostate cancer patients with bone metastases: Results of ZAPCA study. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:150.
18. PAN 2014: Pan Y, Jin H, Chen W, Yu Z, Ye T, Zheng Y, et al. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *International Urology and Nephrology* 2014; 46:2319–26.
19. Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94(19):1458–68.

20. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2004;96:879–82.
21. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Saad F. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Annals of Oncology* 2006;17:986-9.
22. TRAPEZE 2016: James N, Pirrie S, Pope A, Barton D, Andronis L, Goranitis I, et al. TRAPEZE: A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer. *Health Technology Assessment* 2016;20(53):1–127.
23. James ND, Andronis L, Goranitis I, Pirrie S, Pope A, Barton D, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid and strontium-89 as bone protecting treatments in addition to chemotherapy in patients with metastatic castrate-refractory prostate cancer. (ISRCTN 12808747) TRAPEZE. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:e16108.
24. James ND, Pirrie S, Barton D, Brown JE, Billingham L, Collins SI, et al. Clinical outcomes in patients with castrate refractory prostate cancer (CRPC) metastatic to bone randomized in the factorial TRAPEZE trial to docetaxel (D) with strontium-89 (Sr89), zoledronic acid (ZA), neither, or both (ISRCTN 12808747). *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:LBA5000.
25. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, Barton D, Andronis L, Goranitis I, et al. 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 Oncology* 2016;2(4):493–9. PUBMED: 26794729]
26. Porfiri E, Collins SI, Barton D, Billingham L, McLaren D, Nixon GG, et al. Initial feasibility and safety results from a phase II/III clinical trial to evaluate docetaxel (D) therapy in combination with zoledronic acid (ZA) {+/-} strontium- 89 (Sr89) in hormone-refractory prostate cancer patients: ISRCTN12808747. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28: 4677.
27. CALBG 90202: Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:1143–50.

28. STAMPEDE: James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. 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* 2016;387(10024):1163–77. PUBMED: 26719232]
29. James ND, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *Journal of Clinical Oncology* 2015;33:5001.
30. Figg 2005 Figg WD, Liu Y, Arlen P, Gulley J, Steinberg SM, Liewehr DJ, et al. A randomized, phase II trial of ketoconazole plus alendronate versus ketoconazole alone in patients with androgen independent prostate cancer and bone metastases. *Journal of Urology* 2005;173:790–6.
31. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, 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.
32. 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.

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. L'impiego dei farmaci a bersaglio molecolare nei pazienti con malattia EGFR mutata o ALK riarrangiata e l'immunoterapia hanno cambiato sensibilmente la prognosi dei pazienti con malattia metastatica. E' verosimile quindi che l'introduzione di farmaci efficaci abbia condotto ad una riduzione dell'insorgenza di complicanze scheletriche, almeno fintanto che la neoplasia è responsiva. D'altra parte l'aumento della sopravvivenza potrebbe invece favorire l'insorgenza di questi eventi avversi. La problematica delle complicanze scheletriche nei pazienti con tumore del polmone metastatico all'osso sottoposti a terapia target o immunoterapia non è stata affrontata negli studi randomizzati registrativi. Indipendentemente da queste incertezze 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 esclusivamente 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 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 utilizzati nel trattamento di pazienti con metastasi ossee da carcinoma del polmone con l'obiettivo di ridurre la probabilità di andare incontro a complicanze scheletriche. Fino a pochi anni fa, quando per i pazienti con carcinoma del polmone la terapia oncologica si basava sulla sola chemioterapia, la prognosi era generalmente di pochi mesi e in questo contesto l'impiego di farmaci in grado di prevenire le complicanze scheletriche destava comprensibilmente scarso interesse. Poiché oggi, grazie alle terapie a bersaglio molecolare e l'immunoterapia, la prognosi dei pazienti con carcinoma del polmone metastatico è sensibilmente migliorata, l'uso di bisfosfonati e denosumab dovrebbe essere maggiormente preso in considerazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	L'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	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. 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 JI, 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.
- 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 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 l'efficacia di farmaci inibitori dell'osteolisi specificamente 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 e prostatico è stata testata in uno studio prospettico randomizzato che ha arruolato complessivamente 904 pazienti [5]. I pazienti con carcinoma renale rappresentavano un piccolo sottogruppo nell'ambito degli istotipi diversi da carcinoma polmonare e mieloma multiplo inclusi nello studio. Non sono disponibili in questo studio dati di efficacia nei pazienti con ca renale. Complessivamente nel gruppo eterogeneo di pazienti con istotipi diversi dal carcinoma polmonare e mieloma multiplo, 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 BASSO**).

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 in un gruppo eterogeneo di pazienti con metastasi ossee secondarie a vari istotipi incluso il carcinoma renale..

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 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

- Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, Hancock BW. The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 19: 379–382, 2001.
- Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 12: 549-583, 2005.
- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomised trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21:3150–3157, 2003.
- 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.

- 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, Prostata, 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**). Zaghoul 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 ($P=0.001$), così come il tempo mediano alla comparsa del primo SRE è risultato significativamente superiore nel braccio di trattamento con il bifosfonato (56 verso 115 giorni) ($P=0.0004$). Infine, l'acido zoledronico ha dimostrato di incrementare in maniera significativa la sopravvivenza a 1 anno (30% verso 5%) ($P=0.02$). (**Livello di Evidenza 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 dell'acido zoledronico 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

- 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.
- Zaghoul 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.
- 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.

3. Bone Target Therapy: Safety, Dolore, Qualità di Vita e Anziano

3.1. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa è consigliabile il trattamento con bifosfonati/denosumab?

L'insufficienza renale è una complicanza estremamente frequente nella popolazione neoplastica (fino al 50% dei pazienti), in relazione soprattutto ai trattamenti chemioterapici. Appare quindi fondamentale, prima di intraprendere terapia con farmaci antiassorbitivi, considerare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e di comparsa di altri effetti collaterali (ad es. ipocalcemia severa).

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 7 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Il trial clinico randomizzato in cieco pubblicato da Rosen Lee S et al (2003) [1], condotto su un campione di 1648 pazienti con almeno una lesione osteolitica, se affetti da mieloma multiplo, o di almeno una lesione osteolitica/osteoaddensante, se affetti da neoplasia della mammella, mette a confronto pamidronato e zoledronato-ZA (8 o 4 mg), somministrati ogni 3-4 settimane, in termini di efficacia terapeutica, espressa come percentuale di pazienti che sviluppa 1 o più eventi scheletrici dopo 25 mesi di trattamento, ed in termini di safety, espressa come incidenza di eventi avversi (incluso peggioramento della funzione renale). Tale lavoro ha evidenziato una riduzione del rischio di eventi scheletrici, inclusa l'ipercalcemia maligna, con tasso di superiorità del 16 % per l'acido zoledronico versus pamidronato. Nelle pazienti con neoplasia della mammella la superiorità è maggiore (20%) soprattutto nel gruppo che riceve contestuale terapia ormonale (30%). Nei pazienti in cui si sviluppava peggioramento della funzionalità renale, intesa come incremento dei livelli di creatinina rispetto al valore basale, la dose di acido zoledronico è stata ridotta da 8 a 4 mg.

E' stato osservato stesso tasso di peggioramento della funzionalità renale tra zoledronato 4 mg vs pamidronato 90 mg. Tuttavia, il peggioramento della funzione renale era più frequente nel gruppo trattato con acido zoledronico 8/4 mg rispetto al gruppo trattato con 4 mg o con pamidronato 90 mg.

In un successivo studio clinico randomizzato dello stesso autore [2], questa volta in doppio cieco vs placebo, su un campione di 773 pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule o altri tumori solidi (compresi tumori testa-collo, tiroide, rene) ed almeno una lesione ossea, è stata valutata l'efficacia dell'acido zoledronico nella prevenzione di eventi scheletrici, espressa come percentuale di pazienti che sviluppa almeno 1 evento scheletrico nei 21 mesi di trattamento. Sono state escluse neoplasie della mammella e della prostata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 4 mg o 8 mg di zoledronato o placebo ev ogni 3 settimane per 9 mesi. Lo studio ha evidenziato un minor numero di eventi scheletrici nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al placebo (riduzione del rischio del 30%); ritardo nell'insorgenza del primo evento scheletrico rispetto al placebo, buona tolleranza nell'uso prolungato dell'acido zoledronico, cioè a 21 mesi di trattamento (principali effetti avversi registrati: dolore osseo, reazione di fase acuta con febbre, nausea e vomito). Il maggior rischio di peggioramento della funzionalità renale è stato osservato nei pazienti in trattamento con 8/4 mg di acido zoledronico (12.7%) vs 4 mg (10.9%) vs. placebo (6.7%), con un incremento del rischio moderato nel gruppo 4 mg rispetto al placebo, anche se non in maniera significativa; maggior incremento della creatinina è stato rilevato nel gruppo 8/4 mg, che non è

pertanto raccomandato. Tuttavia, le forme severe di eventi avversi renali (Grade 3 e 4) erano simili tra i due gruppi (1.1% 8/4 mg vs 1.8% 4 mg vs. 1.8% placebo).

Nello stesso anno, lo studio pubblicato da Saad F et al [3], con disegno di trial clinico randomizzato in doppio cieco con placebo, è stato condotto su un campione di 643 pazienti con metastasi ossee da neoplasia della prostata in fase di refrattarietà ormonale; i pazienti sono stati randomizzati a ricevere zoledronato 8 mg, 4 mg o placebo ogni 3 settimane per 15 mesi. Lo studio aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia dell'acido zoledronico nella prevenzione di eventi scheletrici, espressa come percentuale di pazienti che sviluppano almeno 1 evento scheletrico nei 24 mesi di trattamento, completati solo da 122 pazienti. Lo studio ha confermato una minor incidenza di eventi scheletrici nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al placebo. Inoltre, il profilo di safety renale all'analisi a 15 e a 24 mesi era sovrapponibile tra zoledronato 4 mg e placebo. Tuttavia, è stata rilevata una maggiore incidenza di peggioramento della funzionalità renale, intesa come incremento della creatinemia, nel gruppo di pazienti trattati con zoledronato 8 mg vs zoledronato 4 mg. Dosaggi superiori a 4 mg di acido zoledronico non sono pertanto raccomandabili.

Uno studio retrospettivo più recente di Body J-J et al (2015)[4] è stato condotto su dati di pazienti coinvolti in 3 trials in doppio cieco di confronto tra denosumab vs acido zoledronico. Su un campione di 2841 pazienti trattati con denosumab 120 mg e 2836 pazienti trattati con acido zoledronico a dosaggio corretto per la funzionalità renale ogni 4 settimane, è stata valutata l'incidenza di eventi avversi. Lo studio ha evidenziato maggiore incidenza di ipocalcemia nei pazienti trattati con denosumab rispetto a quelli trattati con acido zoledronico. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di ipocalcemia vi era una funzionalità renale compromessa: nel gruppo trattato con denosumab il 15.5% dei pazienti con clearance della creatinina al baseline 30-60 ml/min aveva sviluppato ipocalcemia contro il 12.9% dei pazienti con clearance 60-90 ml/min e l'11% dei pazienti con clearance >90 ml/min. Le percentuali di incidenza di ipocalcemia nel gruppo in trattamento con zoledronato erano 5.8% (30-60 ml/min), 4.4% (60-90 ml/min) e 5.8% (>90 ml/min).

Una metanalisi (Chen F, 2016) [5] condotta su 6 trial clinici pubblicati tra il 2011 e il 2014, ha incluso 13733 pazienti affetti da vari tipi di tumore solido con metastasi ossee trattati con denosumab o acido zoledronico. È stato osservato come denosumab sia associato ad un minor rischio di anemia, anoressia e tossicità renale rispetto all'acido zoledronico, che è invece caratterizzato da un minor rischio di ipocalcemia e di insorgenza di nuove neoplasie. L'incidenza di altri effetti collaterali come lombalgia, nausea e vomito, fatigue, stipsi, dolore osseo, astenia, artralgie e ONJ è risultata simile nei due trattamenti.

Una metanalisi più recente (Menshawy et al, 2018) [6] su 6 RCT con un totale di 7722 pazienti, affetti da tumori solidi o mieloma multiplo, trattati con denosumab o con bisfosfonati ev, ha confermato una maggior efficacia di denosumab nel prevenire gli eventi scheletrici, inteso come tempo all'evento scheletrico e tempo alla terapia radiante; ha inoltre confermato come denosumab sia associato ad un maggior rischio di ipocalcemia severa e ad un minor rischio di tossicità renale rispetto al gruppo trattato con bisfosfonati ev. In 5 dei lavori selezionati, denosumab è stato somministrato al dosaggio di 120 mg sc; in un unico studio (Fizazi et al) è stato somministrato al dosaggio di 180 mg ogni 4 settimane oppure 180 mg ogni 12 settimane per 25 settimane.

Uno studio di fase 3 su 1718 pazienti (Raje N et al, 2018) [7] ha valutato l'efficacia e la sicurezza di denosumab 120 mg vs zoledronato ogni 4 settimane (*dose-adjusted* per la funzionalità renale) nel trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo con almeno una lesione osteolitica documentata. Denosumab si è dimostrato non inferiore a zoledronato nel prevenire l'insorgenza di SRE. Inoltre, l'incidenza di effetti collaterali è risultata sovrapponibile, compresa la tossicità renale (10% nei pazienti in trattamento con denosumab vs 17% dei pazienti in trattamento con zoledronato). L'ipocalcemia è stata riportata nel 17% vs. 12%, rispettivamente.

Limiti delle evidenze:

Gli studi considerati sono viziati da *selection bias*, in conseguenza dei diversi criteri di inclusione utilizzati (relativamente alla funzionalità renale, alcuni lavori hanno considerato clearance creatinina >30 ml/min, altri creatinemia <3 mg/dl) e differenti schemi di trattamento (ad es. zoledronato ogni 3 oppure ogni 4 settimane, denosumab ogni 4 oppure ogni 12 settimane); sono inoltre presenti *bias* di *study design* per la necessità, dato il peggioramento della funzionalità renale, di ridurre il dosaggio dello zoledronato in uno certo numero di pazienti, in corso di trattamento, con tempi diversi. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Moderata. Le metanalisi sono gravate da vizio di *consistency* per eterogeneità nella composizione delle popolazioni studiate; la metanalisi di Menshawy et al, comprende uno studio in cui la somministrazione di denosumab è stata effettuata secondo schemi differenti da quelli approvati.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI:

Considerato il differente dosaggio a cui zoledronato è stato somministrato nei vari studi, in relazione alla funzionalità renale, e anche i diversi schemi di trattamento (ogni 3 o ogni 4 settimane) è difficile giungere a conclusioni univoche. Zoledronato a dosaggi superiori a 4 mg non è raccomandato; solo per la dose di 4 mg vi sono delle robuste evidenze di efficacia in termini di prevenzione degli SRE. I bisfosfonati sono gravati da una maggiore incidenza di insufficienza renale rispetto a denosumab, anche se in forme lievi-moderate, a cui consegue una alterata produzione di calcitriolo. Tuttavia il rischio di ipocalcemia è maggiore con denosumab. Ciò accade probabilmente per un effetto di classe: l'inibizione degli osteoclasti mediata dal denosumab via RANK-L determina un' aumentata secrezione di PTH che, in presenza di una ridotta funzionalità renale, non riesce a svolgere il suo ruolo di induttore della produzione di calcitriolo, con conseguente ipocalcemia.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con BP per via endovenosa [1,2]	Forte a favore
ALTA	Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consiglia di iniziare il trattamento con acido zoledronico con adeguate riduzioni della dose (mai con una creatinina clearance sotto i 30 mL/min) [2]	Forte a favore
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 creatinemia rientrano entro una variazione di non più del 10% dei valori normali [2]	Condizionata a favore
MODERATA	In corso di terapia con denosumab vanno monitorati i livelli di calcemia basale e sempre prima di ogni somministrazione [4]	Forte a favore
ALTA	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 di vitamina D in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo è tra 1000-4000 UI /die [4]	Forte a favore
<p>COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito</p>		

Bibliografia inerente al quesito N°1

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;98:1735-1744
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; 100:2613-2621
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; 96:879-882
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
5. Chen F, Pu F. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat.* 2016; 39: 453-9
6. Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, et al. . Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2018; *Support Care Cancer*; 26:1029-1038
7. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2018 ;19: 370–381

Appendice 1 (Pubmed): ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields]) AND ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]) E ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields]) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields])

3.2. Lo switching da acido zoledronico a denosumab, aumenta il rischio di sviluppare eventi avversi?

Lo switch da acido zoledronico a denosumab è talvolta necessario nei pazienti che sviluppano insufficienza renale o in quelli che sviluppano una progressione delle lesioni ossee.

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Un'analisi della safety (Stopeck AT et al, 2016) [1] ha preso in considerazione solo due dei tre trial citati nello studio di Body et al [4 del quesito 1]. Sono stati presi in considerazione 1019 pazienti con tumore della mammella e 942 pazienti con tumore della prostata metastatici, trattati con denosumab sc 120 mg o acido zoledronico ev ogni 4 settimane; ai pazienti che avevano ricevuto denosumab è stata proposta la prosecuzione dello stesso trattamento (465), mentre ai pazienti che avevano ricevuto acido zoledronico è stato proposto lo switch verso denosumab mensile per 2 anni (452). L'incidenza di eventi avversi, ed in particolare di ipocalcemia è risultata simile a quanto osservato nella fase *blinded*, ed era indipendente dalla funzionalità renale dei pazienti al baseline. Il rischio di ONJ aumentava in entrambi in gruppi.

Tuttavia, un recente studio retrospettivo (Ikesue H et al, 2021) [2] su 795 pazienti affetti da diversi tipi di tumori solidi con coinvolgimento osseo in trattamento con acido zoledronico o denosumab mensile, ha osservato come lo switch da ZA a denosumab condotto su 43 pazienti determinasse un incremento dell'incidenza di ONJ rispetto ai pazienti che non effettuavano lo switch (ZA 5.4%, denosumab 9.7%, ZA-denosumab 16.3%).

Limiti delle evidenze:

Gli studi considerati sono viziati da *bias* relativamente allo *study design* in conseguenza dei diversi tempi di esposizione al trattamento con zoledronato nei pazienti selezionati, prima della fase di estensione/switch. La qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Moderata.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI:

Il rischio di ONJ aumenta con l'esposizione ai farmaci antiriassorbitivi, ma non vi sono delle definitive evidenze che lo switch da zoledronato a denosumab aumenti questo rischio. Talvolta tale switch è necessario per consentire la prosecuzione di trattamenti ricalcificanti anche in pazienti con persistente peggioramento della funzionalità renale.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Lo switch da acido zoledronico a denosumab può avvenire senza aumento del rischio di eventi avversi, a parte il rischio di ONJ dato dalla prolungata esposizione ai farmaci antiriassorbitivi, e può avvenire già dopo 4 settimane dell'ultima somministrazione di zoledronato [1]	Condizionata a favore
MOLTO BASSA	Lo switch può essere vantaggioso in particolare nei pazienti che sviluppano insufficienza renale	Condizionata a favore
MOLTO BASSA	Nelle prime settimane dallo switch occorre sottoporre i pazienti a stretto monitoraggio ODT	Condizionata a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°2

1. Stopeck AT, 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 ; 24: 447-455

2. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, et al. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 ; 87 :871-877

Appendice 1 (Pubmed): ("switch"[All Fields] OR "switched"[All Fields] OR "switches"[All Fields] OR "switching"[All Fields] OR "switchings"[All Fields]) AND ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields])

3.3. Quali sono gli effetti avversi sistemici acuti più frequenti con la somministrazione di bisfosfonati?

La frequenza di eventi avversi nel caso di a. zoledronico si basa principalmente su dati estrapolati dagli studi di fase 3 e su dati retrospettivi di ampi database in cui sono stati registrati più frequentemente casi di sindrome simil-influenzale (30%) accompagnata da febbre (20-50%) e dolore osseo (fino al 50%).

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice N.1).

Lo studio pubblicato da Tanvetyanon T [1], condotto in termini di review sistematica dell'archivio Medline dal 1965 all'Ottobre 2005, utilizzando come parole chiave "pamidronato, ibandronato, clodronato, acido zoledronico" in associazione alla parola "effetti avversi" e avente come obiettivo la descrizione degli eventi avversi dei bisfosfonati e loro trattamento ha evidenziato come gli effetti avversi severi siano rari (<2%).

Limiti delle evidenze:

Lo studio considerato non è viziato da bias. Infatti, pur considerando 3 differenti tipi di bisfosfonati a somministrazione endovenosa (pamidronato, zoledronato e ibandronato), l'incidenza degli effetti collaterali appare simile e sovrapponibile e permette di giungere a conclusioni univoche. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Alta.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI

Gli effetti collaterali in acuto derivanti dalla somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa sono per lo più di grado lieve.

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Il paziente deve essere informato della possibilità di effetti collaterali, che sono generalmente di grado lieve, e tra cui il più frequente è la sindrome simil-influenzale [1]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°3

1. Tanvetyanon T, Stiff Pj: Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann. Oncol. (2006) 17(6):897-907

Appendice 1 (Pubmed): ("acute"[All Fields] OR "acutely"[All Fields] OR "acutes"[All Fields]) AND ("intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields] OR "intravenous"[All Fields] OR "intravenously"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields]) AND ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])

3.4. I Bifosfonati somministrati per via endovenosa possono essere responsabili di effetti avversi oculari?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

In questa classe di farmaci sono state riportate complicanze di tipo oculistico, soprattutto con pamidronato [1].

La congiuntivite è l'evento più frequente, seguita da uveiti, e più rare scleriti, episcleriti, edema periorbitario, e paralisi del nervo craniale. Alcuni sintomi sono aspecifici e difficilmente riportabili al trattamento con BP come dolore oculare, fotofobia, visione offuscata. Tipicamente, le complicanze oculari si manifestano entro le 48h seguenti l'infusione del BP e solitamente dopo la prima o seconda somministrazione.

Pazienti per cui è stata fatta diagnosi di congiuntivite ed episclerite hanno una buona prognosi e pertanto possono riprendere il trattamento con BP dopo la risoluzione dell'infiammazione. Pazienti con uveite o infiammazione orbitale potrebbero richiedere il ricovero e la sospensione del trattamento con BP, finché non si risolve l'infiammazione. Pazienti con scleriti e danno nevrale devono sospendere il trattamento con BP.

La *letter* di Faraunfleder et al [1], sulla base di quanto noto dal trattamento con pamidronato, ha rivisto i possibili effetti collaterali oculari degli altri bisfosfonati (alendronato, etidronato, risedronato, clodronato). Lo spettro di effetti collaterali oculari appare simile tra diversi BP, anche se la prevalenza è diversa: probabilmente, ciò è in parte associato alla diversa temporalità di introduzione in commercio dei farmaci. I dati ottenuti suggeriscono che l'infiammazione oculare indotta dai bisfosfonati (sclerite o episclerite) non si risolve se non dopo la sospensione del farmaco, indipendentemente dal trattamento effettuato: ciò suggerisce una loro peculiare fisiopatologia [1,2].

La review del 2015 di Clark E et al [2] considera 30 tra lavori tra case reports e case series dai quali si evince come la comparsa di infiammazione oculare sia un evento che può comparire in

qualsiasi momento del trattamento con BP, da poche ore fino a 3 anni, con una mediana di 3 settimane.

I tre grandi studi di coorte considerati [French and Margo, 2008; Etminan *et al.* 2012; Pazianas *et al.* 2013] non hanno dato risultati conclusivi, poichè incentrati sul trattamento dell'osteoporosi nel contesto di altre patologie come artrite reumatoide, malattie infiammatorie croniche dell'intestino e sarcoidosi, laddove l'infiammazione oculare può rappresentare un aspetto della patologia di fondo piuttosto che un effetto collaterale dei BP.

Non vi sono al momento studi clinici randomizzati che hanno ricercato specificamente questo evento avverso e la maggior parte delle evidenze a nostra disposizione derivano da case reports e case series sui BP. Nel complesso, l'incidenza riportata di effetti collaterali oculari è bassa (circa 8 casi per 10000 pazienti trattati con BP), e quella di uveite severa è molto bassa. Vi è qualche case reports di effetti collaterali oculari dopo somministrazione di denosumab, generalmente lievi (ad es. visione offuscata).

Limiti delle evidenze:

Le evidenze a nostra disposizione riguardo gli effetti collaterali oculari con bisfosfonati derivano dai regimi di trattamento per l'osteoporosi, e non da schemi utilizzati per il trattamento della malattia metastatica.

La review di Fraunfelder [1] considera i dati derivanti dalle segnalazioni spontanee negli Stati Uniti e raccolti nel National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects.

Non viene, inoltre, riportata la frequenza degli effetti collaterali oculari con zoledronato.

Pertanto, gli studi sono viziati da *indirectness*. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Molto bassa.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI

Gli effetti collaterali derivanti dalla somministrazione di bisfosfonati a livello oculare sono per lo più di grado lieve, essendo la congiuntivite l'evento più frequente.

Certeza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	La continuazione o meno della terapia con BP in caso di complicazioni oculari è subordinata ad una valutazione oftalmologica [1]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°4

1. Fraunfelder Fw, Fraunfelder Ft: Bisphosphonates and ocular inflammation. N. Engl. J. Med. 2003; 348:1187-1188
2. Clark EM, Durup D. Inflammatory eye reactions with bisphosphonates and other osteoporosis medications: what are the risks? Ther Adv Musculoskel Dis. 2015;7:11-16

Appendice 1 (Pubmed): "eye"[MeSH Terms] OR "eye"[All Fields]) AND ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])

3.5. Denosumab può essere responsabile di un aumento di incidenza di secondi tumori?

Amgen, in accordo con EMA e con MHRA, ha pubblicato un Alert 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.

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Una pooled analysis eseguita su 3 studi randomizzati di pazienti con malattia metastatica a livello osseo [1-3] 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: 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), rispettivamente.

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.

Limiti delle evidenze:

I tre studi di fase 3 considerati sono viziati da violazione del principio di *intention-to-treat*, in quanto da protocollo sono stati esclusi i pazienti con clearance della creatinina <0.5 ml/sec, non trattabili con zoledronato, per cui l'efficacia del trattamento con il suo *comparator* (denosumab) non è stata misurata. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Moderata.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI:

In tutti e tre gli studi, con struttura pressochè identica, sono stati rilevati casi molto rari di comparsa di nuovi tumori primitivi (incidenza <1%).

Certeza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La prescrizione di denosumab non deve essere influenzata dal rischio, raro, di insorgenza di nuove neoplasie primitive rispetto all'acido zoledronico [1-3]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°5

1. 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* 377, 813–822 (2011). •• Trial cited in Amgen warning for second cancer excess with denosumab
2. Stopeck AT, Lipton A, Body J 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). •• Trial cited in Amgen warning for second cancer excess with denosumab
3. 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.* 29, 1125–1132 (2011)

Appendice 1 (Pubmed): ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumourous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields]) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields]) AND ("adverse"[All Fields] OR "adversely"[All Fields] OR "adverses"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields])

3.6. Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico ogni 12 settimane può essere una valida alternativa allo schema standard ogni 4 settimane?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

In uno studio di fase 3 (ZOOM trial, Amadori D et al, 2013) [1], 430 pazienti affetti da tumore della mammella con almeno una lesione ossea e che avevano completato 12-15 mesi di trattamento con acido zoledronico a cadenza mensile, sono stati randomizzati a proseguire con somministrazioni ogni 4 o ogni 12 settimane. Entrambi i regimi si sono dimostrati efficaci nel prevenire le SRE e gravati da una simile incidenza di effetti collaterali.

Uno studio più recente (OPTIMIZE-2 trial Hortobagyi GN et al, 2017) [2] condotto su 416 pazienti affetti da tumore della mammella con coinvolgimento osseo, ha confermato la non inferiorità e la sostanziale sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza del regime ogni 12 settimane rispetto al regime standard ogni 4 settimane.

Limiti delle evidenze:

Gli studi selezionati sono viziati da *selection bias* per i diversi tempi di esposizione al trattamento ogni 4 settimane, prima dello switch allo schema ogni 12 settimane. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Moderata.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI

Il dilazionamento delle somministrazioni di zoledronato ogni 12 settimane potrebbe essere ugualmente efficace, a fronte di un eguale entità di effetti collaterali.

Tuttavia, il telopeptide N-terminale, come evinto dallo studio ZOOM [1] aumenta maggiormente nel tempo nel gruppo dei pazienti con schema 12 settimane, (12.2% vs 0%; $p=0.01$), il che suggerirebbe la necessità di prolungare il periodo di osservazione oltre i 12 mesi, per poter giungere a delle conclusioni definitive.

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico si caratterizza per simile efficacia e profilo di safety e potrebbe rappresentare una valida alternativa allo schema standard [1,2]	Condizionata a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°6

1. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. 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*, 2013; 14:663-670
2. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Graydon Harker W, 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; 3:906-912

Appendice 1 (Pubmed): ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]) AND "12"[All Fields] AND "week"[All Fields] AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields])

3.7. La somministrazione di acido zoledronico e bisfosfonati può essere associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (CV)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Una metanalisi del 2015 (Kim DH et al) [1] ha valutato l'impatto dei bisfosfonati sugli eventi cardiovascolari. Su 58 studi clinici randomizzati il rischio di eventi cardiovascolari (infarto del miocardio, fibrillazione atriale, stroke e morte cardiaca) è risultato sovrapponibile rispetto al placebo o all'assenza di qualsiasi trattamento.

Una recente metanalisi (Seeto et al) [2] su 26 studi clinici randomizzati ha rilevato una sostanziale sovrapponibilità tra eventi cardiovascolari, compreso lo scompenso cardiaco, in tutti i gruppi in trattamento con denosumab, acido zoledronico o placebo (pazienti con metastasi da tumori solidi, mielomi, tumore della prostata, tumore della mammella, osteoporosi senile, pazienti in trattamento cronico con steroidi, uomini con basso BMD, pazienti con artrite reumatoide); solo nel gruppo delle donne con osteoporosi post menopausale in trattamento con denosumab è stato rilevato un incremento del 46% in eventi cardiovascolari rispetto ai bisfosfonati.

Limiti delle evidenze:

La metanalisi di Kim DH, focalizzata sul trattamento con soli bisfosfonati, non ha considerato i pazienti oncologici per il loro intrinseco aumentato rischio di eventi cardiovascolari.

Nella seconda metanalisi di Seeto et al, sono stati considerati diversi *setting* di trattamento dei farmaci ricalcificanti (bisfosfonati e denosumab), come osteoporosi senile e post-menopausale, che potrebbero presentare diversa fisiopatologia per eventi CV rispetto al paziente oncologico metastatico, che peraltro è stato considerato insieme ai tumori primitivi e al mieloma multiplo.

Inoltre, gli schemi di trattamento considerati prevedono per alcuni gruppi di pazienti somministrazione semestrale e non mensile come accade per il paziente metastatico. Pertanto le conclusioni, per entrambe le metanalisi, sono viziate da bias di *directness*.

Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Moderata.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI

Da entrambe le metanalisi non deriva un aumentato rischio di eventi cardiovascolari in corso di trattamento con ricalcificanti, anche se tale aspetto dovrà essere approfondito, in particolare per il fatto che negli studi sono stati considerati generalmente pazienti sani e senza particolari comorbidità.

Non vi sono al momento evidenze chiare di effettivo *trend* di aumento del rischio di fibrillazione atriale con zoledronato, sebbene ciò sia stato osservato nello studio di Black DM [3] e successivamente in altre review. Restano in proposito ancora molte incertezze, in parte per il fatto

che il numero di studi che hanno utilizzato zoledronato rispetto a qualsiasi altro bisfosfonato rappresenta assolutamente la maggioranza.

La seconda metanalisi ha preso in considerazione diversi gruppi di pazienti in base alla patologia di base. Il maggior rischio di eventi cardiovascolari nel gruppo dell'osteoporosi post-menopausale in trattamento con denosumab rispetto ai BP e al placebo, ha indirettamente rinforzato l'idea di un possibile effetto protettivo dei BP determinato dall'inibizione dei processi di calcificazione delle placche aterosclerotiche. Ciò è stato anche osservato da un recente RCT [4]. Tuttavia, in questa review, 1. sono stati considerati prevalentemente studi con alendronato; 2. questo effetto protettivo non si evince negli altri setting di pazienti.

Vi sono ancora troppo pochi dati per poter trarre conclusioni circa la sicurezza cardiovascolare dei farmaci ricalcificanti nei pazienti oncologici

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nel setting metastatico denosumab e zoledronato sono gravati dalla stessa incidenza di effetti collaterali cardiovascolari [2].	Condizionata a sfavore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°7

1. Kim DH, Rogers JR, Fulcino AL, et al. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. Plos one. 2017; 10: e0122646.
2. Seeto A H, Abrahamsen B, Ebeling PR, et al. Cardiovascular safety of denosumab across multiple indications: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Bone Miner Res. 2021;36: 24-40
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809–1822
4. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Effects of zoledronate on cancer, cardiac events, and mortality in osteopenic older women. J Bone Miner Res. 2020;35:20–7

Appendice 1 (Pubmed): ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields]) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields]) **and**

("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("event"[All Fields] OR "event s"[All Fields] OR "events"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])

Il Dolore da Metastasi Ossee

Il dolore osseo indotto dal cancro (cancer induced bone pain-CIBP) è il più comune tipo di dolore e coinvolge 1/3 dei pazienti oncologici. Il dolore da metastasi ossee è caratterizzato dalla presenza di dolore di fondo ma soprattutto di dolore intenso, esacerbato dal movimento.

La maggior parte degli studi a nostra disposizione sul miglioramento della qualità di vita sono incentrati sul trattamento e sul controllo del dolore.

3.8. Le terapie di prevenzione degli eventi scheletrici sono in grado di migliorare la Qualità della Vita?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice N.1).

Lo studio pubblicato da Von Moos et al, 2013[1], avente come obiettivo quello di valutare la qualità di vita mediante FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) e il dolore mediante compilazione del BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) e la registrazione giornaliera delle terapie analgesiche di pazienti inclusi in tre trial in doppio cieco di confronto tra denosumab vs acido zoledronico, è stato condotto su un campione di N° 2046 pazienti con neoplasia della mammella, N° 1901 pazienti con neoplasia della prostata resistenti alla castrazione e N° 1597 pazienti con altri tumori solidi. Tale studio ha evidenziato come denosumab ritardi la comparsa di dolore di severa entità in modo significativamente maggiore rispetto all'acido zoledronico.

I pazienti trattati con denosumab meno di frequente presentavano un peggioramento della qualità di vita rispetto ai pazienti trattati con acido zoledronico, senza tuttavia un significativo miglioramento della qualità di vita.

Limiti delle evidenze:

E' difficile differenziare tra il dolore associato agli SRE e il dolore associato alla neoplasia. Non è stato infatti utilizzato un questionario specifico per il dolore osseo. Inoltre l'efficacia dei bisfosfonati potrebbe essere stata sovrastimata, in quanto nella maggior parte degli studi che hanno impiegato denosumab, i farmaci analgesici sono stati interrotti più frequentemente rispetto ai pazienti in trattamento con bisfosfonati.

Lo studio considerato è viziato da possibile *publication bias*. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Bassa.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI:

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.

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Bisfosfonati e denosumab dovrebbero essere considerati in pazienti con metastasi ossee dolorose, ma non possono sostituire i farmaci analgesici [1]	Forte a favore
BASSA	I trattamenti che prevengono gli SREs possono diminuire il dolore e la necessità di oppioidi analgesici e l'impatto del dolore sulla attività di vita [1]	Forte a favore
BASSA	I farmaci antiriassorbitivi prevengono gli SRE che sono eventi a forte impatto sulla QoL [1]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°8:

1. 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

Appendice 1 (Pubmed): "quality of life"[MeSH Terms] OR ("quality"[All Fields] AND "life"[All Fields]) OR "quality of life"[All Fields]) AND ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields])

3.9. I Bisfosfonati ed il Denosumab possono essere considerati farmaci analgesici nel trattamento del dolore osseo?

Scarsi sono i dati in letteratura circa l'efficacia dei bisfosfonati e denosumab nel controllo del dolore osseo.

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice N.1).

Lo studio condotto da Porta-Sales et al [1], condotto in termini di revisione sistematica su un campione di 1585 studi di cui 43 (che hanno arruolato 8595 e 7590 pazienti, rispettivamente in trials di bisfosfonati e denosumab), con i seguenti criteri di selezione:

- studi randomizzati controllati o meta-analisi in lingua inglese
- riportanti efficacia dei bisfosfonati o denosumab sul dolore e/o effetti collaterali vs placebo o altri bisfosfonati

E avente come obiettivo:

- Valutare l'effetto analgesico e la tollerabilità dei bisfosfonati e denosumab nel controllo del dolore osseo negli adulti

- Valutare la schedule più appropriata di somministrazione di bisfosfonati e denosumab per il controllo del dolore

con outcome

-efficacia antalgica

-tollerabilità

Ha evidenziato come in 22 (79%) dei 28 trials controllati con placebo considerati non sia evidente un beneficio analgesico dei bisfosfonati. Nessuno degli studi con denosumab ha valutato direttamente il sollievo dal dolore rispetto al placebo

Vi è pertanto una debole evidenza per supportare un ruolo analgesico dei bisfosfonati e denosumab. Essi sembrano essere efficaci nel prevenire il dolore ritardandone la insorgenza piuttosto che nel produrre un effetto analgesico.

Limiti delle evidenze:

La presente metanalisi rappresenta un'update della Cochrane review di Wong R et al [7 del quesito 1]. Data l'estrema eterogeneità metodologica negli studi pubblicati in termini di 1. Misurazione del dolore; 2. Misurazione dell'efficacia antalgica; 3. Disegno dello studio; 4. Tipo di bisfosfonato somministrato, solo 43 studi incontravano gli inclusion-criteria e, di questi, 28 studi erano randomizzati con placebo. La certezza globale delle prove è pertanto da considerarsi Alta.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI:

Bisfosfonati e denosumab non presenterebbero un vero e proprio effetto analgesico, ma piuttosto sono efficaci nel prevenire l'insorgenza di dolore osseo ritardando la comparsa di SRE, pertanto la riduzione/sospensione di analgesici in corso di terapia con bisfosfonati/denosumab non appare giustificata.

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	L'evidenza per supportare il ruolo analgesico di bisfosfonati e denosumab è debole. Modesta evidenza nel ritardare l'insorgenza del dolore in termini di prevenzione delle SRE [1]	Forte a sfavore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°9:

1. Porta-Sales J, Garzon-Rodriguez C, Llorens-Torrone S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care Guidelines project. Palliative Medicine 2017; 31/1:5-25

Appendice 1 (Pubmed): ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields]) AND ("denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab s"[All Fields]) AND ("analgesic s"[All Fields] OR "analgesically"[All Fields] OR "analgesics"[Pharmacological Action] OR "analgesics"[MeSH Terms] OR "analgesics"[All Fields] OR "analgesic"[All Fields]) AND ("effect"[All Fields] OR "effecting"[All Fields] OR "effective"[All Fields] OR "effectively"[All Fields] OR "effectiveness"[All Fields] OR "effectivenesses"[All Fields] OR "effectives"[All Fields] OR "effectivities"[All Fields] OR "effectivity"[All Fields] OR "effects"[All Fields]) AND ("cancer pain"[MeSH Terms] OR ("cancer"[All Fields] AND "pain"[All Fields]) OR "cancer pain"[All Fields])

3.10. Il dolore deve essere valutato prima di iniziare un trattamento farmacologico?

Il trattamento del dolore prevede la valutazione, mediante scale validate, della sua sede, della sua intensità, della relazione con i movimenti e del suo sollievo, dell'interferenza che ha sulle attività di vita del paziente.

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Il beneficio clinico delle terapie sintomatiche nei pazienti con cancro deve essere valutato sulla base di misure soggettive dei sintomi, della qualità di vita [1] e del performance status oltre al giudizio di efficacia fornito dal paziente. Il valore della valutazione routinaria dei "patient-reported outcomes (PRO)" è stato dimostrato in uno studio randomizzato condotto su 766 pazienti con tumori metastatici della mammella, genitourinari, ginecologici o polmonari [2] a conferma che la valutazione PRO aiuta a migliorare le cure in modo personalizzato [3].

Lo studio pubblicato da Basch E et al [2], condotto in termini di studio randomizzato su un campione di 766 pazienti, con i seguenti criteri di selezione:

- pazienti ambulatoriali che ricevevano una chemioterapia di routine per tumori solidi metastatici
- pazienti valutati a discrezione dei clinici (usual care)

E avente come obiettivo la valutazione di pazienti con richiesta di riportare via tablet la presenza di almeno 12 sintomi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) con intensità da 0 (assente) a 4 (invalidante) da condurre sugli outcome:

- cambiamento della Health Related Quality of life (HRQL) a 6 mesi rispetto al basale via EuroQol EQ-5D-Index
- accesso in Pronto Soccorso (PS), ospedalizzazione e sopravvivenza

ha evidenziato che la HRQL migliora nei pazienti con richiesta di riferire i sintomi via tablet rispetto ai pazienti valutati a discrezione dai clinici (34% vs 18%) e peggiora nel 38% vs 53% ($p < 0.001$). Nel complesso la HRQL si riduce meno nel gruppo sperimentale rispetto alla usual care (1.4- vs 7.1 point drop $p < 0.001$)

Inoltre, i pazienti nel gruppo sperimentale accedono meno frequentemente al PS (34% vs 41%, $p=0.02$) o in ricovero ospedaliero (45% vs 49%, $p=0.08$) e rimangono in trattamento chemioterapico più a lungo (media 8.2 vs 6.3 mesi, $p=0.002$)

Il 75% dei pazienti nel gruppo sperimentale è vivo ad 1 anno, il 69% in usual care sopravvive all'anno ($p= 0.05$); queste differenze sono state confermate anche nella valutazione quality-adjusted (media 8.7 v 8 mesi, $P= 0.004$)

Il 63% dei pazienti nel gruppo sperimentale ha riportato sintomi severi durante lo studio con presa in carico diretta dal personale.

I risultati dello studio [2] sono supportati da uno studio retrospettivo canadese che ha evidenziato una significativa riduzione di accessi al PS fra le pazienti affette da tumore della mammella in trattamento chemioterapico che hanno completato una valutazione PRO [4].

- **Limiti delle evidenze:**

Le evidenze a nostra disposizione circa il dolore da metastasi ossee sono per la maggior parte, una generalizzazione dei dati ottenuti da studi randomizzati e metanalisi [5], incentrati su pazienti oncologici con tumore in stadio avanzato, ma non sempre metastatici all'osso, dove spesso il dato sul dolore rappresenta una estrapolazione di questionari più ampi come l'EQ-5D-Index.

Il principale limite dello studio di Basch et al [2], la perdita di un sostanziale numero di partecipanti al follow up, in relazione allo stato avanzato di malattia. Pertanto lo studio è viziato da *attrition bias*. Inoltre non è stato indagato nello specifico il sintomo "dolore" (indirectness), anche se la riduzione del numero di accessi in reparti di emergenza potrebbe rappresentarne una misura indiretta.

La qualità delle evidenze è pertanto da considerarsi Moderata.

- **BILANCIO tra BENEFICI e DANNI:**

I principali limiti delle evidenze disponibili sull'efficacia dei PROs nella identificazione e gestione del dolore nei pazienti con tumore avanzato, sono rappresentati da 1. Difficoltà nell'identificare la fisiopatologia delle varie forme di dolore nel paziente con neoplasia; 2. Uso di diversi PROs negli studi randomizzati [6], spesso non incentrati specificamente sul dolore, come peraltro sottolineato dal lavoro di Cleeland et al [1]; 3. Diversa valutazione al basale e diversa definizione di "risposta" al trattamento del dolore negli studi; 4. Diversa gestione e diverso tipo di farmaci analgesici impiegati.

Il lavoro di Basch et al [2] ha evidenziato come l'uso di PROs sia estremamente utile per identificare eventuali sintomi e trattarli il più precocemente possibile. E' un intervento semplice, da attuare al momento della visita/seduta di chemioterapia, ed efficace: ciò si evince dal fatto che i pazienti con meno esperienza informatica, che erano generalmente più anziani e fragili, hanno paradossalmente ricevuto maggior beneficio da una ricerca strutturata dei sintomi. Il beneficio è relativo sia al numero di accessi al pronto soccorso, sia al numero di ospedalizzazioni sia, infine, alla durata della chemioterapia. Lo studio ha utilizzato il questionario EQ-5D-Index, che indaga sull'intera HRQL, pertanto non è stato possibile valutare per quali sintomi, ed in particolare il dolore, l'utilizzo di PROs è particolarmente vantaggioso.

Lo studio retrospettivo di Barbera et al [4] ha confermato l'efficacia dell'uso dei PROs, ed in particolare dell'Edmonton Assessment Scale (ESAS), sulla riduzione degli accessi in pronto soccorso nelle pazienti affette da tumore della mammella in corso di chemioterapia.

La literature review di Matza LS et al [6] ha osservato come su 49 articoli che hanno utilizzato PROs per la valutazione del dolore in corso di trattamento con bisfosfonati per le metastasi ossee, il Brief Pain Inventory sia stato il più utilizzato tra i questionari specifici multi-item per il dolore. Tuttavia la maggior parte dei lavori ha impiegato un approccio con single-item scale, come la VAS (Visual Analogic Scale) o la NRS (Numerical Rating Scale), confermando

l'estrema eterogeneità nella valutazione di uno dei sintomi più importanti per la qualità di vita dei pazienti.

Certeza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Al paziente deve venire richiesto di riferire circa la presenza di sintomi in particolare di dolore durante il trattamento oncologico [2]	Forte a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°10:

1. Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. Clin Cancer Research 2006; 12 (20 Suppl): 6236s-6242s
2. Basch E, Deal AM, Kris MG et al. Symptom monitoring with patient-reported outcomes during routine cancer treatment: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2016; 34: 557-65
3. Jensen RE, Snyder CF. PRO-cision medicine:personalizing patient care using patient-reported outcomes. J Clin Oncol 2016; 34:527-9
4. Barbera L, Sutradhar R, Howell D et al. Does routine symptom screening with ESAS decrease ED visits in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy? Support Care Cancer 2015; 23: 3025-3032
5. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD002068
6. Matza LS, Fallowfield LJ, Chung KC, et al. Patient-reported outcome instruments used to assess pain and functioning in studies of bisphosphonate treatment for bone metastases. Support Care Cancer 2012; 20: 657-677

Appendice 1 (Pubmed): ("patient reported outcome measures"[MeSH Terms] OR ("patient"[All Fields] AND "reported"[All Fields] AND "outcome"[All Fields] AND "measures"[All Fields]) OR "patient reported outcome measures"[All Fields] OR ("patient"[All Fields] AND "reported"[All Fields] AND "outcome"[All Fields]) OR "patient reported outcome"[All Fields]) AND ("metastatically"[All Fields] OR "metastatics"[All Fields] OR "metastatization"[All Fields] OR "metastatize"[All Fields] OR "metastatized"[All Fields] OR "metastatizing"[All Fields] OR "secondary"[MeSH Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) AND ("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields])

Bisfosfonati e Denosumab nel paziente Anziano

3.11. I Bisfosfonati e il Denosumab sono indicati nel paziente anziano?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice N.1).

Lo studio pubblicato da Body JJ [1], condotto in termini di literature review, con i seguenti criteri di selezione:

- sottoanalisi dei trial di fase 2 e 3 su pamidronato, acido zoledronico, ibandronato

E avente come obiettivo il fornire indicazioni di buona pratica clinica nell'utilizzo dei bifosfonati nei pazienti anziani, alla luce delle attuali evidenze ha evidenziato come le formulazioni endovenose siano da preferire nel caso di ipercalcemia e ridotta compliance alla terapia orale.

La terapia con bifosfonati nell'anziano necessita tuttavia di attento monitoraggio dei valori di funzionalità renale ed è raccomandato di ottimizzare lo stato di idratazione

Lo studio pubblicato da Tralongo [2], studio retrospettivo effettuato su un campione di n° pazienti 22 con i seguenti criteri di selezione:

- età ≥ 70 anni, affetti da neoplasia della mammella, della prostata, mieloma multiplo
- almeno 1 lesione osteolitica

e avente come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità della somministrazione per lunghi periodi di pamidronato nei pazienti anziani, ha evidenziato:

1. efficacia delle somministrazione a lungo termine (durata mediana del trattamento 19 mesi)
2. buona tolleranza del trattamento

Infine, lo studio pubblicato da Body JJ [3], anch'esso condotto in termini di studio retrospettivo su un campione di 2841 pazienti in terapia con denosumab e 2836 pazienti in terapia con zoledronato come sottoanalisi di trial di fase 3, avente come obiettivo quello di caratterizzare il profilo dei pazienti che sviluppano ipocalcemia in corso di terapia ricalcificante, ha evidenziato una più frequente incidenza di ipocalcemia nei pazienti trattati con denosumab (12.4%) rispetto a zoledronato (5.3%). L'assunzione di calcio e/o vitamina D previene lo sviluppo di ipocalcemia. La presenza di neoplasia prostatica, tumore polmone a piccolo cellule, ridotta clearance della creatinina e più alti marcatori urinari (N-telopeptide) e sierici (fosfatasi alcalina) di rimaneggiamento osseo sono fattori di rischio per lo sviluppo di ipocalcemia

Limiti delle evidenze:

Lo studio di Body J-J et al [1] è una review della letteratura con estrapolazione dei dati da diversi trials; è dunque viziato da mancanza di *directness*. Pertanto, la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Bassa.

Il secondo studio di Tralongo P et al [2], pur essendo rivolto specificamente alla popolazione anziana (età ≥ 70 anni) ha struttura di studio prospettico e pertanto la qualità globale dell'evidenza è da considerarsi Bassa.

BILANCIO tra BENEFICI e DANNI

Non sono disponibili evidenze sull'utilizzo di denosumab nel setting specifico del paziente anziano.

Tuttavia nello studio retrospettivo pubblicato da Body J-J [3] sono stati inclusi pazienti fino a 74 anni; si può considerare ragionevole un utilizzo del farmaco tenendo in considerazione un maggior rischio di sviluppare ipocalcemia per la ridotta compliance nell'assunzione del calcio e della vitamina D per os ed è opportuno considerare una maggiore attenzione alla funzionalità renale per la presenza di patologie concomitanti e di polifarmacoterapia.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	C'è indicazione all'utilizzo dei bisfosfonati nel paziente anziano, anche se bisogna porre particolare attenzione alle comorbidità e alla scarsa compliance nell'assumere calcio e vitamina D [1]	Forte a favore
BASSA	Nei pazienti anziani in trattamento con BP si dovrebbe considerare l'opportunità di uno stretto monitoraggio della funzionalità renale nonché il controllo e l'ottimizzazione dello stato di idratazione [2]	Forte a favore
BASSA	Uno stretto monitoraggio dei livelli calcemici deve essere considerato nei pazienti anziani con tumore prostatico e mammario e ridotta creatinina clearance (30-<60 mL/min) in trattamento con denosumab [3]	Condizionata a favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

Bibliografia inerente al quesito N°11:

1. 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. *Eur J Cancer*. 2007;43:852-8
2. Tralongo P, Repetto L, Di Mari A, et al. and A. Di Mari et al. Safety of long-term administration of bisphosphonates in elderly cancer patients, *Oncology*. 2004; 112–116
3. 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

Appendice 1 (Pubmed): ("aged"[MeSH Terms] OR "aged"[All Fields] OR "elderly"[All Fields] OR "elderlies"[All Fields] OR "elderly s"[All Fields] OR "elderlys"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields]) AND ("bisphosphonated"[All Fields] OR "bisphosphonic"[All Fields] OR "diphosphonates"[MeSH Terms] OR "diphosphonates"[All Fields] OR "bisphosphonate"[All Fields] OR "bisphosphonates"[All Fields]) AND ("safety"[MeSH Terms] OR "safety"[All Fields] OR "safeties"[All Fields])

4. MRONJ: Osteonecrosi dei mascellari e della mandibola in pazienti in trattamento con inibitori del riassorbimento osseo

Premessa

La Osteonecrosi dei Mascellari da farmaci (ONJ, Osteonecrosis of the Jaw), più frequentemente ora conosciuta come MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw) è una patologia di riconoscimento relativamente recente (dal 2003) con una letteratura ampia ma povera di studi controllati, in cui non esiste consenso unanime su molti aspetti cruciali. Per l'analisi critica e dettagliata della letteratura inerente a diagnosi, definizione, imaging, prevenzione primaria e secondaria, management odontoiatrico, trattamento della patologia si invita a fare riferimento alle *"Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione"* (1) edite nel luglio 2020 dalle Società SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) e SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo Facciale) in collaborazione con altre società scientifiche, che hanno ricevuto l'*endorsment* del Consiglio Direttivo AIOM. Tali raccomandazioni sono la naturale evoluzione delle precedenti Raccomandazioni del 2013 relative alla sola Osteonecrosi da Bisfosfonati (BRONJ) (2), già integrate in un documento del Ministero della Salute nel 2015 (3). Per gli aspetti più squisitamente tecnici relativi alla diagnosi e alla prevenzione della MRONJ, si invita a fare riferimento anche ad un recente documento di consenso degli esperti italiani in materia (4).

In questo documento si farà riferimento a soli quesiti clinici (in forma P.I.C.O.) relativi a snodi decisionali relativi alla diagnosi, al management, alla terapia della MRONJ .

Bibliografia

1. Campisi G., Bedogni A., Fusco V. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione" Unipapress 2020, doi 10.19229 /9788855091480/01062020 (open access)
2. 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/>
3. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Roma, gennaio 2014. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf
4. Campisi G, Mauceri R,, and Bedogni A. "Medication- Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ): Italian Consensus Update 2020". Intern J Envir Res and Public Health 2020 (in press) doi: in progress (open access)

4.1. Definizione e Diagnosi di MRONJ

P: pazienti trattati con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi

I: diagnosi e riconoscimento mediante utilizzo di definizione clinico-radiologica

C: versus diagnosi mediante utilizzo di definizione puramente clinica (osso esposto; fistola)

O: riduzione dei “falsi negativi”; diagnosi più precoce

4.1.1. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione clinico-radiologica (basata su un workup a step) di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) rispetto ad una definizione puramente clinica (basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola) per una più precoce e corretta diagnosi di malattia?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 135 voci bibliografiche, con due studi selezionati e rispondenti al quesito in termini numerici.

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), 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 coinvolte strutture nervose) (1). La progressione dell'ONJ risulta in esposizioni estese dell'osso, deiscenze e fistole, sequestro dell'osso, osteomielite estesa, fratture patologiche.

La definizione più restrittiva di ONJ, prima riferita ai casi attribuiti a bifosfonati (BRONJ), poi anche a denosumab e altri principi attivi, quali antiangiogenetici (per cui è entrato in uso dal 2014 il termine di MRONJ, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw)(5) è oggetto di controversie da molti anni (1). La definizione “tradizionale” è basata sulla osservazione clinica di osso esposto per almeno 8 settimane ed è stata aggiornata nel 2014 dall'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)(5) ; 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 in cavo orale, o osso che può essere sondato (probed) attraverso una o più fistole intraorali o extraorali nella regione maxillo facciale, che persistono per più di 8 settimane ;
- nessuna storia di radioterapia o malattia metastatica nelle ossa mascellari (5).

La definizione AAOMS del 2014 (5) non è stata recepita nel 2015 da un gruppo internazionale di esperti (6) (in parte coincidenti con una commissione della ASBMR del 2007)(7), che non ha

approvato questo seppur minimo allargamento di definizione (presenza di fistola) ed ha confermato la definizione precedente, ancora più restrittiva (solo osso esposto)(7,8).

Viceversa la definizione dell'AAOMS del 2014 è stata recepita in recenti Guidelines di un gruppo congiunto di ASCO (American Society of Clinical Oncology), MASCC (Multinational Association Supportive Care Cancer) e ISOO (international Society Oral Oncology) (9).

Tali 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 (10-25). 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 (26). In uno studio danese (18), 14 pazienti su 102 non sarebbero diagnosticati come osteonecrosi sulla base dell'assenza di osso esposto.

Studio : Fedele et al (26) "Up to a quarter..." BJOMS 2015. Descrizione..... (799 casi)

Studio : Schiodt et al (18) "Comparison of Nonexposed and Exposed ...OOOO 2014
Descrizione ...(102 casi)

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: *l'adozione di una definizione di MRONJ che integri alla diagnosi clinica lo studio con imaging adeguato (Tomografia Computerizzata) permette di riconoscere fino al 24% di casi che sfuggirebbero alla definizione tradizionale. Il rischio di overdiagnosis (attribuzione di diagnosi non corretta sulla base delle immagini CT) non è al momento quantificabile.*

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) clinico-radiologica e basata su un workup a step (quale quella italiana di SIPMO-SICMF) piuttosto che una definizione puramente clinica e basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola di durata superiore a 8 settimane (quale quella AAOMS, ripresa da ASCO e MASCC), per una più precoce e corretta diagnosi di malattia. Ogni paziente trattato con antiriassorbitivi o altri	Positiva forte

	farmaci a rischio di MRONJ con sintomatologia aspecifica (dolore, ascesso, difficoltà masticatoria, parestesia, mobilità dentaria, ecc) necessita di adeguata anamnesi, studio con Tomografia Computerizzata e valutazione da parte di gruppi multidisciplinari includenti specialisti esperti (odontoiatri, chirurghi maxillofacciali, radiologi, ecc).	
--	--	--

P: pazienti trattati con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi

I: studio di imaging (Tomografia Computerizzata) e valutazione multidisciplinare

C: versus diagnosi puramente clinica (osso esposto; fistola) senza Tomografia Computerizzata

O: riduzione dei “falsi negativi” (senza osso esposto); diagnosi più precoce

4.1.2. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione multidisciplinare e integrata da imaging (Tomografia Computerizzata) in caso di nuova patologia odontoiatrica o di sintomi sospetti, al fine di evitare un ritardo diagnostico o una mancata diagnosi di MRONJ ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 13 voci bibliografiche, con uno studio rispondente al quesito in termini numerici.

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) (5,23).

Essendo la MRONJ una patologia dell'osso, appare evidente la inadeguatezza di una definizione (e di un sistema stadiale), quali quelle di AAOMS (5), ASBMR (7,8) e ASCO-MASCC (9), 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 revisionate criticamente (1, 2, 27). 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)(27,28);
- 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 MRONJ, la CT è la metodica più comunemente diffusa e da adottare in tutti i casi di sospetto di MRONJ (specie senza osso esposto) per raggiungere o escludere la

diagnosi di MRONJ, nonché per la valutazione di estensione della MRONJ già riconosciuta e per la ricerca di eventuale multifocalità (26-32).

- 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 (27,33);
- la Risonanza Magnetica (RM) è da limitare a casi selezionati (27) e per lo studio preoperatorio;
- la Scintigrafia Ossea con tecnezio 99 (Bone Scan) si è dimostrata molto sensibile (seppure con bassa specificità), essendo in grado perfino di "predire" (se rivalutata post-hoc) una MRONJ non ancora sospettata (34-36) ;
- 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 (27, 37, 38)

Studio : Fedele et al "Up to a quarter..." BJOMS 2015. Descrizione..... (799 casi)

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: *la integrazione alla diagnosi clinica dello studio con imaging adeguato (Tomografia Computerizzata) permette di riconoscere fino al 24% di casi che sfuggirebbero alla definizione tradizionale. Il rischio di overdiagnosis (attribuzione di diagnosi non corretta sulla base delle immagini CT) non è al momento quantificabile.*

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certezza globale delle prove	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 anti-rassorbitivi (BP, denosumab) con segni o sintomi in regione mascellare o mandibolare, non facilmente spiegabili con patologie già in corso e/o sospetti per MRONJ, anche in assenza di evidente esposizione ossea o fistola. La integrazione di clinica e semeiotica radiologica può permettere una diagnosi più precoce di MRONJ, nonché evita una sottovalutazione della frequenza dei casi.	Positiva forte

4.2. Stadiazione dei casi di MRONJ

P: pazienti trattati con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi

I: stadiazione mediante utilizzo di staging system clinico-radiologico

C: versus staging system basato su dolore e secrezione purulenta (stadio I vs II)

O: stratificazione dei pazienti in base al quadro clinico-radiologico

4.2.1. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare uno staging system della MRONJ basato sull'utilizzo di imaging adeguato (Tomografia Computerizzata) integrato alla clinica, rispetto ad uno basato solo sulla clinica, a scopo prognostico / terapeutico?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 35 voci bibliografiche, con uno studio rispondente al quesito in termini numerici.

La Tomografia Computerizzata (CT, Computed Tomography) è il mezzo fondamentale per ottenere una stadiazione basata sulla reale estensione di malattia ossea (26,27) per superare i limiti della stadiazione puramente clinica (15,16,17,18, 27, 39). Utilizzando i dati ottenuti per lo studio MISSION, 799 casi sono stati stratificati sulla base del sistema AAOMS e di quello proposto da Bedogni et al (16), con una netta sottostima da parte del sistema AAOMS (27).

Studio : Bedogni et al "Staging of Osteonecrosis..." BJOMS 2014. Descrizione..... (799 casi)

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: la integrazione alla valutazione clinica (e radiografica) dello studio con imaging adeguato (Tomografia Computerizzata) permette di riconoscere la reale estensione di malattia. Non vi è apparente danno (se si fa eccezione per la esecuzione di TC mascellare in genere a bassa dose di radiazione, in pazienti peraltro con malattia estesa e già sottoposti a numerose indagini di imaging per lo studio della malattia neoplastica metastatica

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certezza globale delle prove	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 o già note e sospette per MRONJ, così come in pazienti con evidente esposizione ossea o fistola. E' auspicabile la refertazione da parte di radiologo esperto e allertato alla MRONJ o di altro specialista orale per la valutazione della estensione della patologia ossea (regione alveolare versus extra-alveolare per stadio I versus II; presenza di complicanze per lo stadio III) .	Positiva forte

Tabella 1.7 Stadiazione clinico-radiologica di ONJ farmaco-relata (SICMF-SIPMO)

Stadiazione clinico-radiologica di ONJ	
Stadio 1	<p>ONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare*</i> della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.</p> <p>Segni clinici minori: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.</p> <p>Segni TC: <i>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</i>, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>
	<p>ONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale</i> della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.</p> <p>Segni clinici minori: come per stadio 1.</p> <p>Segni TC: <i>osteosclerosi diffusa</i>, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>
Stadio 3	<p>ONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:</p> <p>Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.</p> <p>Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>

* si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari

Tabella riportata (con permesso) da Campisi G., Bedogni A., Fusco V. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione" Unipapress 2020, doi 10.19229/9788855091480/01062020 (open access)

4.3. Prevenzione della MRONJ

P: pazienti trattati con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi

I: valutazione della salute orale basale, prima di iniziare la terapia con antiriassorbitivi

C: versus trattamento senza valutazione pre-terapia

O: riduzione del numero di casi di MRONJ durante e dopo il trattamento

4.3.1. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione della salute del cavo orale prima di iniziare la terapia, al fine di ridurre il rischio di successiva MRONJ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 180 voci bibliografiche, con uno studio rilevante rispondente al quesito in termini numerici.

La difficoltà nel curare la MRONJ rendono la sua prevenzione un obiettivo primario.

Tra i fattori di rischio di insorgenza di MRONJ in pazienti trattati con bisfosfonati/denosumab (5,23) 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 bifosfonato, 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).

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 MRONJ di sette volte, così come concomitanti squilibri della salute orale (es. flogosi dentali e ascessi dentali/ periodontali). Inoltre, la MRONJ 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" (5), 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 MRONJ sottostante e misconosciuta (che si caratterizza spesso con mobilità dentaria, infezioni ripetute, ecc)(23). Inoltre paradossalmente anche le estrazioni eseguite prima dell'inizio del trattamento possono indurre raramente ONJ (per mancata guarigione dell'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) (5,23).

Il primo studio a dimostrare un vantaggio derivante dalle visite odontoiatriche e dalla eventuale bonifica di patologia del cavo orale (40) 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 iniziare il trattamento con BP (41-43). Oltre alle misure preventive da adottare prima dell'inizio del trattamento con BP o con denosumab è *assolutamente necessario rivalutare periodicamente* la salute orale dei pazienti in trattamento con antiriassorbitivi *durante il corso della terapia*. È 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 (prima e durante il trattamento) 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 (44, 45).

Analoghe misure possono essere adottate precauzionalmente anche in pazienti potenzialmente osteopenici ed osteoporotici trattati con BP (orali ed endovena) e denosumab (60 mg q 6 mesi), per la prevenzione della CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss), anche se il rischio individuale risulta nettamente più basso.

Studio : Ripamonti et al "Decreased occurrence ..." Ann Oncol 2009 Descrizione..... (966 pazienti)

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: una valutazione basale (possibilmente comprensiva di visita odontoiatrica e radiografia OPT) prima di iniziare il trattamento con farmaci antiriassorbitivi sembra ridurre significativamente il rischio di MRONJ nelle varie casistiche raccolte. Non vi è apparente danno (se si fa eccezione per la necessità di organizzare Rx OPT e visita specialistica, in pazienti con malattia estesa e già sottoposti a numerosi esami diagnostici e trattamenti per la malattia neoplastica metastatica).

La qualità dell'evidenza è: bassa, per assenza di studi randomizzati (si tratta di studi osservazionali, in parte retrospettivi ed in parte prospettici)

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Una valutazione basale delle condizioni di salute del cavo orale è raccomandabile – ogni volta che le condizioni cliniche lo permettano – <i>prima</i> dell'inizio del trattamento con antiriassorbitivi (BP, denosumab), al fine di evitare la successiva comparsa o evoluzione di infezioni oro-dento-parodontali con coinvolgimento delle ossa mascellari durante il trattamento stesso, che sembrano aumentare (direttamente o attraverso la necessità di procedure invasive) il rischio di MRONJ.	Positiva forte

P: pazienti trattati con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi

I: misure di "prevenzione" (miglioramento della salute orale) prima di iniziare il trattamento

C: versus trattamento senza misure "preventive"

O: riduzione del rischio di MRONJ

4.3.2. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, sono raccomandabili prima dell'inizio della terapia misure finalizzate a ridurre l'emergenza di patologie odontoiatriche durante il trattamento, al fine di ridurre infine il rischio di successiva MRONJ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 180 voci bibliografiche, con tre studi rispondenti al quesito in termini numerici (41-43).

Come riportato in precedenza, alla valutazione pre-terapia potranno seguire (*tutte le volte che le condizioni cliniche lo permettano*) misure atte a ridurre il rischio di foci infettivi o traumi durante il trattamento, quali: estrazioni dentarie di elementi non più recuperabili; bonifica di foci infettivi; adeguamento di protesi incongrue e traumatizzanti; rimozione di impianti con problematiche severe; ecc.

Studio : Vandone et al "Impact of dental care ..." Ann Oncol 2012. Descrizione..... (211 patients followed by Interdisciplinary Care Group versus 200 in a retrospective analysis).

Studio : Dimopoulos et al "Reduction of osteonecrosis ..." Ann Oncol 2009 Descrizione..... (128 pazienti, 38 senza valutazione e 90 dopo implementazione di misure preventive)

Studio : Bramati et al "Prospective Mono-Institutional Study of ... Prevention Program..." J Bone Miner Metab 2015. Descrizione..... (254 patients enrolled by Prevention Program versus 186 in a previous cohort).

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: una bonifica di tutte le situazioni patologiche e l'avvio di programmi di igiene dentale prima di iniziare il trattamento con farmaci antiriassorbitivi sembra ridurre contribuire a ridurre il rischio di MRONJ nelle varie casistiche raccolte. Il possibile danno al paziente deriva dal ritardo nell'inizio del trattamento con riassorbitivi, in caso di necessità di estrazioni dentarie o altra chirurgia dentoalveolare.

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Misure precauzionali contro infezioni oro-dento-parodontali o altre lesioni al cavo orale (quali estrazioni dentarie e bonifiche di eventuali foci infettivi; adeguamento delle protesi; ecc) vanno adottate – ogni volta che le condizioni cliniche lo permettano – <i>prima</i> dell'inizio del trattamento con farmaci antiriassorbitivi. L'eventuale ritardo dell'inizio dei trattamenti con antiriassorbitivi va discusso tra prescrittore e specialista del cavo orale, sulla base della specificità del singolo caso.	Positiva forte

P: pazienti già in corso di trattamento con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, che presentano segni o sintomi che possono indurre interventi odontoiatrici

I: esecuzione di interventi odontoiatrici curativi e di ripristino dell'igiene orale (potenzialmente inducenti MRONJ)

C: versus astensione da interventi odontoiatrici

O: assenza di aumento significativo di indurre MRONJ

4.3.3. Nei pazienti già in corso di trattamento con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, qualora si rendano necessari interventi odontoiatrici curativi e di ripristino dell'igiene orale, sono possibili interventi odontoiatrici, senza aumentare il rischio di indurre successiva MRONJ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezioni di 106 voci bibliografiche, con 4 studi rispondenti al quesito in termini numerici.

Nonostante sia stato ripetutamente riportato il possibile ruolo di “trigger” della estrazione dentaria (o comunque della chirurgia dentoalveolare) nei confronti della comparsa di esposizione ossea (o comunque di segni e sintomi della MRONJ), 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) (46-49). Si rinvia alle recenti raccomandazioni SIPMO-SICMF per il dettaglio della letteratura specifica, nonché per gli aspetti inerenti i protocolli odontoiatrici, l'antibioticoterapia, la eventuale sospensione temporanea del farmaco antiriassorbitivo (1).

Studio : Matsumoto et al "Primary wound closure after tooth extraction ..." Clin Oral Invest 2017. Descrizione..... (40 denti in 19 pazienti)

Studio : Bodem et al "Incidence...undergoing ...tooth extraction ..." J Craniomax Surg 2015. Descrizione..... (184 denti in 61 pazienti)

Studio : Vescovi et al "Tooth extraction in high-risk patients..." J Craniomax Surg 2015. Descrizione..... (82 denti in 36 pazienti)

Studio : Saia et al "Occurrence of BRONJ after surgical tooth extraction..." JOMS 2010 (... denti in 60 pazienti)

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: l'intervento di estrazione dentaria, in pazienti già trattati con antiriassorbitivi, è possibile, purché con protocolli adeguati, con rischio relativamente

basso (non nullo) di comparsa di successiva MRONJ nel sito di estrazione. Il danno potenziale è dato dalla possibile insorgenza di MRONJ, specie se sopraggiungesse ritardo nella chiusura dell'alveolo o infezione post-estrattiva.

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In pazienti in corso di trattamento con bifosfonati o denosumab, nel caso si rendano necessari interventi curativi e di ripristino dell'igiene orale, si dovrebbero considerare (previo adeguato studio di imaging) interventi conservativi, adottando tecniche adeguate e protocolli specifici (terapia antibiotica / antisettica; estrazione atraumatica; controllo fino a guarigione clinico-radiologica), realizzabili con buoni risultati obiettivi e minimo rischio di indurre MRONJ.	Positiva forte

P: pazienti già in trattamento con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi che presentino infezioni o patologie che rendano uno o più denti "non salvabili"

I: interventi odontoiatrici (con protocolli specifici)

C: versus astensione da interventi odontoiatrici

O: riduzione del rischio successivo di MRONJ

4.3.4. Nei pazienti già in corso di trattamento con farmaci antiriassorbitivi (Bifosfonati, Denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, qualora comparissero infezioni o patologie che rendano alcuni denti “non salvabili”, sono raccomandabili interventi odontoiatrici (con protocolli specifici), per ridurre il rischio di successiva MRONJ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 106 voci bibliografiche, con uno studio rispondente al quesito in termini numerici.

Interventi odontoiatrici in corso di trattamento non sono solo possibili, ma perfino consigliabili (1) se finalizzati al controllo di infezioni che di per sé pongono il paziente a rischio di MRONJ. Anche per questo quesito si rinvia alle recenti raccomandazioni SIPMO-SICMF per il dettaglio della letteratura specifica, nonché per gli aspetti inerenti i protocolli odontoiatrici, l'antibioticoterapia, la eventuale sospensione temporanea del farmaco antiriassorbitivo (1).

Studio:

Studio : Saia et al “Occurrence of BRONJ after surgical tooth extraction...” JOMS 2010
(risultati a distanza di estrazioni in 60 pazienti)

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: *l'intervento di estrazione dentaria, in pazienti già trattati con antiriassorbitivi, può ridurre il rischio di comparsa di successiva MRONJ in caso di infezioni dento-parodontali già presenti. Il danno potenziale è dato dalla possibile insorgenza di MRONJ, specie se sopraggiungesse ritardo nella chiusura dell'alveolo o infezione post-estrattiva.*

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	In pazienti in trattamento con bifosfonati e denosumab, in caso di infezioni dento-parodontali e perimplantari, nonché di denti “a prognosi incerta”, estrazioni dentarie sono consigliate al fine di ridurre l'insorgenza di successiva MRONJ, previo adeguato imaging e con protocolli specifici. Tuttavia il rischio di MRONJ per patologia odontogena potrebbe essere già presente al momento della valutazione negativa della prognosi dell'elemento dentario, oppure essere successiva ad estrazione dentaria, e pertanto i pazienti vanno attentamente monitorati (prevenzione primaria e secondaria).	Positiva forte

P: pazienti affetti da MRONJ dopo trattamento con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, in buone condizioni generali e a prognosi non severa a breve termine

I: trattamento combinato medico e chirurgico

C: versus solo trattamento medico (cosiddetto "conservativo")

O: maggiori probabilità di "guarigione" (risoluzione di MRONJ nel sito operato); miglioramento della qualità di vita

4.3.5. Nei pazienti affetti da MRONJ in buone condizioni generali e a prognosi non severa a breve termine, è raccomandabile un trattamento combinato medico-chirurgico (anziché un trattamento conservativo) per il raggiungimento di una completa risoluzione della patologia in quel sito ?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 903 voci bibliografiche, con selezione di 11 studi rispondenti al quesito in termini numerici (50-60) .

In linea generale, due sono gli approcci possibili nel trattamento di ONJ farmaco-relata: "non chirurgico" e chirurgico. Il primo, detto anche "conservativo" è basato sull'utilizzo quasi esclusivo di farmaci per il controllo dell'infezione e del dolore allo scopo di stabilizzare il quadro clinico, rallentando la progressione di malattia (5); trattasi della prima forma di terapia storicamente proposta per BRONJ e ancora oggi la più suggerita nelle fasi iniziali di malattia. Il secondo approccio, chirurgico, è stato riservato, nel recente passato, alle forme avanzate di ONJ farmaco-relata o a quelle refrattarie al trattamento conservativo (5). Da una revisione approfondita della letteratura (1) si evince che un atteggiamento conservativo può portare alla risoluzione del problema solo negli stadi iniziali di BRONJ e in un numero comunque limitato di casi secondo l'attuale schema classificativo della AAOMS, mentre sarebbe scarsamente efficace negli stadi più avanzati di malattia (1). Di recente, l'approccio chirurgico è stato tenuto in considerazione anche nelle fasi iniziali di malattia, con l'intento principale di arrestare la progressione di malattia il più precocemente ed efficacemente possibile (1). La letteratura ha sempre considerato la chirurgia più adeguata negli stadi avanzati (5), ma negli ultimi anni essa si è tenuta positivamente in considerazione anche negli stadi iniziali di BRONJ (1,). Ancora incerto è invece il possibile ruolo della terapia chirurgica nelle forme di malattia non- BRONJ (1, 24).

Si rinvia alle Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2020 (1) per la dettagliata analisi delle possibilità terapeutiche (specie multimodali), per il loro campo di applicazione e per i risultati riportati in letteratura.

Studi selezionati:

Studio : Bedogni et al " Long-term outcomes of surgical resection extraction ..." *Oral Oncol* 2011. Descrizione.....

Studio : Graziani et al " Resective surgical approach shows..." *J Oral Maxillofac Surg* 2012. Descrizione.....

Studio : Carlson ERI " Management of antiresorptive osteonecrosis..." *J Oral Maxillofac Surg* 2014. Descrizione.....

Studio : Assaf et al " Intraoperative efficiency of fluorescence imaging..." *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2014. Descrizione.....

Studio : Ristow et al " Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis..." *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015. Descrizione.....

Studio : Yoshiga et al ". Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging..." *Osteoporos Int* 2015. Descrizione.....

Studio : Reich et al " Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis..." *J Craniomax Surg* 2015. Descrizione.....

Studio : Otto et al " Fluorescence-guided surgery for the treatment of..." *J Craniomax Surg* 2016 Descrizione.....

Studio : Ristow et al " Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery..." *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017. Descrizione.....

Studio : Hoefert et al " Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients..." *J Craniomaxillofac Surg.* 2017. Descrizione.....

Studio : Matsuda et al " Risk factors and treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw..." *JOMS* 2018. Descrizione.....

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: *la integrazione della chirurgia maggiore ai trattamenti medici, dopo adeguato studio di imaging, permette di arrestare la malattia più precocemente ed efficacemente, specie se il follow-up è adeguato (>2 anni). Il rischio di complicanze maggiori derivante dall'intervento chirurgico è generalmente riportato come "basso" o "accettabile".*

La qualità dell'evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	<p>In caso di diagnosi di MRONJ, è raccomandato un consulto tra oncologo, odontoiatra e chirurgo maxillofaciale, poiché la stretta combinazione delle cure del cavo orale ed oncologiche è critica per ottenere il trattamento ottimale della MRONJ e della patologia neoplastica di base.</p> <p>I pazienti con segni e sintomi di MRONJ sono da trattare precocemente, con trattamento combinato medico (antibiotici/antisettici) e chirurgico maggiore (sequestrectomia; resezioni ossee parziali; resezioni maggiori) ogni volta sia possibile, dopo decisione multidisciplinare e discussione con il paziente, tenendo conto delle condizioni generali, del rischio di complicanze severe della MRONJ e dell'aspettativa di vita.</p>	Positiva forte

P: pazienti affetti da MRONJ dopo trattamento con farmaci riassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, non suscettibili di un intervento chirurgico maggiore

I: trattamento medico (antibiotici e antisettici, con/senza chirurgia minore)

C: versus solo trattamento sintomatico

O: maggiore controllo della patologia; miglioramento della qualità di vita

4.3.6. Nei pazienti affetti da MRONJ non suscettibili di un intervento chirurgico maggiore, è raccomandabile un trattamento conservativo?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 70 voci bibliografiche, con uno studio (59) rispondente al quesito in termini numerici.

Come riportato per il quesito 8, un trattamento “conservativo”, consistente in trattamenti medici ed eventualmente integrati con chirurgia “minore” (1), può risultare efficace nel rallentare la malattia ed ottenere anche remissioni momentanee in pazienti non suscettibili di terapia chirurgica “maggiore”. Si rinvia alle Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2020 (1) per la dettagliata analisi delle possibilità terapeutiche (specie multimodali), per il loro campo di applicazione e per i risultati riportati in letteratura.

Studio: Hoefert et al “Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients”. J Craniomaxillofac Surg. 2017

Sintesi complessiva dei benefici rispetto ai danni: *trattamenti “conservativi” possono risultare efficacemente palliativi, senza effetti collaterali rilevanti, se non effettuabile chirurgia “maggiore”.*

La qualità dell’evidenza è: molto bassa, per assenza di studi formali di confronto

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione e clinica
MOLTO BASSA	<p>In caso di diagnosi di MRONJ, 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 MRONJ e della patologia neoplastica di base.</p> <p>I pazienti con segni e sintomi di MRONJ e non suscettibili di trattamento chirurgico maggiore per ragioni mediche sono da trattare con terapia sintomatica e antibiotici/antisettici (con/senza chirurgia minore).</p> <p>La scelta tra trattamento combinato medico-chirurgico e solo trattamento conservativo andrà condivisa in maniera collegiale e con il paziente, tenendo conto delle condizioni generali, del rischio di complicanze severe della MRONJ e dell’aspettativa di vita.</p>	Positiva forte

Tabella 3.3: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a bisfosfonati (BRONJ)

	Protocollo standard	Protocollo alternativo
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA	TERAPIA MEDICA NON CHIRURGICA
Stadio 1 (BRONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia dento-alveolare*:#: <ol style="list-style-type: none"> 1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia 2. Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica al bisogno <p>con/senza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biostimolazione (Ozonoterapia, laser) ▪ Ossigenoterapia iperbarica ▪ Teriparatide (paziente osteoporotico)
Stadio 2 (BRONJ diffusa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva*:#: <ol style="list-style-type: none"> 1. Marginale: consigliabile solo per BRONJ in pazienti osteometabolici 2. Segmentale: in pazienti oncologici o in caso di recidiva dopo resezione marginale ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<p>Finalità:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. controllo della sintomatologia (palliazione); 2. autosequstrazione 3. remissione
Stadio 3 (BRONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgia resettiva segmentale*:# (con o senza ricostruzione) ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione NBP sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane) 	<p>Consigliabile quando controindicato l'utilizzo del protocollo standard o dopo rifiuto della chirurgia da parte del paziente</p>

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della BRONJ

Tabella 3.4: trattamenti raccomandati per la cura dell'osteonecrosi dei mascellari associata a denosumab e farmaci a prevalente azione anti-angiogenetica (non-BRONJ)

	Protocollo standard
	TERAPIA MEDICO-CHIRURGICA COMBINATA
Stadio 1 (ONJ focale)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia dento-alveolare*:#: <ol style="list-style-type: none"> 1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia ▪ Terapia antisettica topica ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 2 (ONJ diffusa)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia dento-alveolare*:#: <ol style="list-style-type: none"> 1. Curettage dento-alveolare, con/senza sequestrectomia e fistolectomia 2. Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva dopo curettage ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)
Stadio 3 (ONJ complicata)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sospensione del/i farmaci (secondo emivita) ▪ Chirurgia resettiva*:#: <ol style="list-style-type: none"> 1. Chirurgia resettiva marginale 2. Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva dopo curettage (con o senza ricostruzione) ▪ Terapia antibiotica sistemica perioperatoria ▪ Terapia antisettica topica ▪ Sospensione farmaco ONJ-relato sino a guarigione biologica dei tessuti (4-6 settimane)

* Possibile l'impiego di piezochirurgia, APC e chirurgia laser-assistita per ridurre il traumatismo osseo e favorire i processi riparativi

Monitoraggio post-operatorio: visita di controllo a 1-3-6-12 mesi. Esame TC di controllo a 6 e 12 mesi. In caso di guarigione a 12 mesi dal trattamento, il paziente rientra nel follow-up di prevenzione della ONJ farmaco-relata.

Tabelle riportate (con permesso) da Campisi G., Bedogni A., Fusco V. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione" Unipapress 2020, doi 10.19229/9788855091480/01062020 (open access)

Bibliografia

1. Campisi G., Bedogni A., Fusco V. "Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione"
Unipapress 2020, doi 10.19229 /9788855091480/01062020 (open access da luglio 2020 su sito SIPMO www.sipmo.it)
2. 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/>
3. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Roma, gennaio 2014. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf
4. Campisi G, Mauzeri R,, and Bedogni A. "Medication- Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ): Italian Consensus Update 2020". Intern J Envir Res and Public Health 2020 (in press) doi: *in progress* (open access)
- 5 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
- 6 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
- 7 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
- 8 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
- 9 Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2019 Jul 22;JCO1901186. doi: 10.1200/JCO.19.01186. [Epub ahead of print]
- 10 . Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(7):1516–7
11. 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.

- 12 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.
13. 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.
- 14 . 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
15. Patel S, Choyee S, Uyanne J, et al. Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis.* 2012;18(7): 625–32
16. 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.
17. 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. *Int J Maxillofac Surg* 2011; 22:103-24.
18. 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.
19. 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.
20. 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
21. 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.
22. 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

23 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.

24. Schiodt M, Otto S, Fedele S, Bedogni A, Nicolatou-Galitis O, Guggenberger R, Herlofson BB, Ristow O, Kofod. TWorkshop of European Task Force on Medication-Related Osteonecrosis of the jaw-Current Challenges. *Oral Dis.* 2019 Jul 20. doi: 10.1111/odi.13160. [Epub ahead of print]

25. Fusco V, Santini D, Campisi G, Bertoldo F, Lanzetta G, Ibrahim T, Bertetto O, Numico G, Addeo A, Berruti A, Bettini G, Saia G, Bedogni A. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary . *JCO Oncol Pract.* 2020 Mar;16(3):142-145. doi: 10.1200/JOP.19.00645. Epub 2020 Jan 24.

26. 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

27 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.

28 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? *Dentomaxillofac Radiol.* 2016;45(5):20160065. doi: 10.1259/dmfr.20160065. Epub 2016 May 23.

29 .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

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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. PMID: PMC4377671

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

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. 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

41. Bramati A, Girelli S, Farina G, Dazzani MC, Torri V, Moretti A, Piva S, Dimaiuta M, La Verde N. Prospective, Mono-Institutional Study of the Impact of a Systematic Prevention Program on Incidence and Outcome of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated With Bisphosphonates for Bone Metastases. *J Bone Miner Metab.* 2015 Jan;33(1):119-24. doi: 10.1007/s00774-014-0566-x. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24553860

42. 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. *Ann Oncol.* 23(1):193-200.

- 43 Boye K, Jebesen 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.
44. 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.
45. Saia G., Blandamura S., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Occurrence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Surgical Tooth Extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68(4):797-804. Doi: 10.1016/j.joms.2009.10.026.
- 46 Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Tooth Extractions in High-Risk Patients Under Bisphosphonate Therapy and Previously Affected With Osteonecrosis of the Jaws: Surgical Protocol Supported by Low-Level Laser Therapy. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):696-9. doi: 10.1097/SCS.0000000000001665. PMID: 25915674
- 47 Bodem JP., Kargus S., Eckstein S., Saure D., Engel M., Hoffmann J., et al. Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;43(4):510-4. Doi: 10.1016/j.jcms.2015.02.018.
48. Matsumoto A, Sasaki M, Schmelzeisen R, Oyama Y, Mori Y, Voss PJ. Primary Wound Closure After Tooth Extraction for Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Under Denosumab. *Clin Oral Investig*. 2017 Jan;21(1):127-134. doi: 10.1007/s00784-016-1762-y. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26924135
49. Bedogni A., Saia G., Bettini G., Tronchet A., Totola A., Bedogni G., et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol* 2011;47(5):420-4. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.024.
50. Graziani F., Vescovi P., Campisi G., Favia G., Gabriele M., Gaeta GM., et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(11):2501-7. Doi: 10.1016/j.joms.2012.05.019.
51. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(4):655-7. Doi: 10.1016/j.joms.2013.12.007.
52. Assaf AT., Zrnc TA., Riecke B., Wikner J., Zustin J., Friedrich RE., et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Cranio- Maxillofacial Surg* 2014;42(5):e157-64. Doi: 10.1016/j.jcms.2013.07.014.

53. Ristow O., Otto S., Troeltzsch M., Hohlweg-Majert B., Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2015;290□3. Doi: 10.1016/j.jcms.2014.11.014.
54. Yoshiga D., Sasaguri M., Matsuo K., Kokuryou S., Habu M., Oda M., et al. Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int* 2015;26(7):1997□2006. Doi: 10.1007/s00198-015-3096-z.
55. 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.
56. Otto S., Ristow O., Pache C., Troeltzsch M., Fliefel R., Ehrenfeld M., et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2016;44(8):1073□80. Doi: 10.1016/j.jcms.2016.05.018
57. Ristow O., Otto S., Gei C., Kehl V., Berger M., Troeltzsch M., et al. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017;46(2):157□66. Doi: 10.1016/j.ijom.2016.10.008.
58. 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.
59. Matsuda S., Yoshimura H., Sano K. Risk factors and treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A 10-year single-institution experience. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* 2018;30(1):10□6. Doi: 10.1016/j.ajoms.2017.08.004.

5. Il Management della CITBL

PREMESSA

Il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante (con inibitori dell'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 della 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).

5.1. Tra i pazienti in terapia ormonale adiuvante quali sono quelli a rischio fratturativo?

1. Lo studio pubblicato da

Gnant M, Pfeiler G, Dubsy 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, Sevela 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 Group.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3 (11-6)

Condotta in termini di

- Studio randomizzato doppio cieco di fase III

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra placebo (calcio e vitamin D) e denosumab 60 mg /ogni 6 mesi con calcio e vitaminac

Su un campione di

3425 donne in postmenopausa con cr della mammella che iniziavano o erano già in terapia con inibitori dell'aromatasi da 6 mesi

Con criteri di selezione

- Incluse donne in postmenopausa con diagnosi istologica di carcinoma della mammella non metastatico con recettori positivi per estrogeni e progestinici in terapia con inibitori non-steriodei dell'aromatasi
- Escluse pazienti con terapia con inibitori dell'aromatasi da più di 24 mesi, terapia con bisfosfonati o SERM in corso o negli ultimi 6 mesi, e altre patologie metaboliche fragilizzanti dell'osso

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: tempo alla prima frattura clinica dalla randomizzazione confermata radiologicamente

Ha evidenziato: Il numero di fratture nel gruppo denosumab (92) e nel gruppo placebo erano simili nel sottogruppo di pazienti con massa ossea normale (BMD T-score uguale o migliore di -1) (n=1872, HR 0.44 [95% CI 0.31-0.64], p<0.0001) e in quelle con BMD T-score inferiore a -1 al basale (n=1548, HR 0.57 [95% CI 0.40-0.82], p=0.002. Ciò suggerisce che il rischio di frattura è indipendente dalla BMD e che l'effetto antifratturativo di densosumb prescinde dalla BMD

Limitazioni:

Analisi di sottogruppo preplanificata

2. Lo studio pubblicato da

William D Leslie, Suzanne N Morin, Lisa M Lix, Saroj Niraula, Eugene V McCloskey, Helena Johansson, Nicholas C Harvey, John A Kanis
Performance of FRAX in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study
J Bone Miner Res. 2019 Aug;34(8):1428-1435.doi: 10.1002/jbmr.3726. (7)

Condotta in termini di

Studio di coorte su registro

Con disegno

Osservazionale retrospettivo

Su un campione di

Utilizzando il Manitoba Density Program sono state selezionate donne di età superiore a 40 anni con carcinoma della mammella in terapia con inibitori dell'aromatasi (n = 1775), donne con carcinoma della mamella non in terapia con inibitori di aromatasi (n = 1016), e donne non affette da carcinoma della mammella (n = 34,205).

Con criteri di selezione

Terapia con inibitori dell'aromatasi da almeno 12 mesi

Avente come obiettivo di valutazione:

Valutazione mediante algoritmo FRAX del rischio assoluto di frattura per fratture di femore e per fratture maggiori imputando la terapia con inibitori dell'aromatasi (causa secondaria) senza BMD o con BMD

Ha evidenziato: Tra le donne in terapia con inibitori dell'aromatasi la probabilità di frattura stimata eccedeva significativamente rispetto ai controlli rischio a 10anni per fratture maggiori ratio osservato / predetto ratio 0.56, 95% IC 0.45–0.68; rischio a 10 anni pr fratture di femore 0.33, 95%

CI 0.18–0.49). Con l'inclusione di BMD nel calcolo del rischio non c'erano differenza di rischio fratturativo tra osservati/predetti

Limitazioni:

osservazionale retrospettivo

Dati da registro

3.Lo studio pubblicato da

Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, Perera S, Britton C, Resnick NM

Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy.. J Bone Miner Res. 2013 Feb;28(2):325-32. doi: 10.1002/jbmr.1771.(8)

Condotto in termini di

- Studio osservazionale trasversale

Su un campione di

137 uomini con carcinoma della prostata non metastatico

Con criteri di selezione

- - età media di più i 60 anni in terapia antiandrogenica (orchiectomia, GNRH analoghi o antagonisti associati o meno a terapia ad antiandrogeni) da più di 6 mesi.
- Escluse pazienti con malattia metastatica o non metastatica ma PSA > 4, terapia con bisfosfonati in corso o negli ultimi 6 mesi, e altre patologie metaboliche fragilizzanti dell'osso

Avente come obiettivo di valutazione:

Valutazione dell'associazione tra microarchitettura trabecolare studiata con RMN, fratture vertebrali e BMD T-score.

Ha evidenziato:

il 37% dei soggetti senza osteoporosi (BMD T score > -1) presenta fratture vertebrali. Il 7 % dei soggetti studiati ha una BMD T-score <-2.5, suggerendo che il 90% dei soggetti con fratture cliniche viene non riconosciuto come a rischio di frattura in base alla BMD.

Limitazioni:

Studio osservazionale trasversale

Studio monocentrico

4.Lo studio pubblicato da

Herbert James 3rd, Ilija Aleksic, Marc Nicolas Bienz, Christopher Pieczonka, Peter Iannotta, David Albala, Neil Mariados, Vladimir Mouraviev, Fred Saad.

Comparison of fracture risk assessment tool score to bone mineral density for estimating fracture risk in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Urology*

. 2014 Jul;84(1):164-8.doi: 10.1016/j.urology.2013.12.071.(9.)

Condotta in termini di

Studio osservazionale trasversale

Su un campione di

613 uomini con carcinoma della prostata non metastatico

Con criteri di selezione

Maschi on carcinoma della prostata non metastatico in blocco androgenico

Avente come obiettivo di valutazione:

Comparazione del rischio di frattura osteoporotica tra la valutazione con algoritmo FRAX con e senza BMD T –score e la sola BMD T-score.

Ha evidenziato:

L'algoritmo FRAX ha identificato 61% pazienti con rischio di frattura nella soglia di terapia se il calcolo viene fatto senza BMD T-score, 46.8% con l'uso dell'algoritmo FRAX calcolato con BMD – Tscore e 19.14% solo con la BMD T-score.

Limitazioni:

Studio osservazionale trasversale

Studio monocentrico

Commento

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. Innanzitutto perché 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 (5,10). 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) (11,12) ma in realtà una “soglia” densitometrica non è mai stata valida in questo setting di patologia. In pratica la terapia ormonale adiuvante è di per sé un rischio di frattura sufficiente da giustificare la terapia antifratturativa (5,13). 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, 14).

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Per pazienti con carcinoma della mammella e della prostata in terapia ormonale adiuvante un valore normale di densitometria non esclude il rischio di frattura e pertanto anche i pazienti con BMD nella norma dovrebbero essere trattati con farmaci antirassorbitivi	Positiva debole

5.2. Il paziente con carcinoma della mammella e prostata che inizia terapia ormonale adiuvante quando deve iniziare la terapia con anti-riassorbitivi ?

1. Lo studio pubblicato da

Adam Brufsky, Nigel Bundred, Robert Coleman, Rosemary Lambert-Falls, Raul Mena, Peyman Hadji, Lixian Jin, Nora Schenk, Solveig Ericson, Edith A Perez, Z-FAST and ZO-FAST Study Groups

Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole
Oncologist. 2008 May;13(5):503-14. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0206.(15)

Condotto in termini di

Analisi integrata di due studi gemelli (Z-FAST e ZO-FAST), randomizzati di fase IIIB open-label

Con disegno

Studio randomizzato controllato open-label con un braccio UPFRONT (ac zoledronico 4 mg / 6 mesi esupplementi di calcio e vitamina D) all'inizio della terapia con letrozolo e un braccio di controllo "delayed" in cui ac zoledronico 4 mg/6 mesi veniva iniziato se BMD T-score < -2, se calo della BMD > 3% o in caso di frattura non traumatica.

Avente come obiettivo di valutazione

L'obiettivo primario era il confronto delle variazioni di BMD a 12 mesi tra il braccio UP FRONT e il braccio DELAYED

Su un campione di

1667 donne con cr della mammella non metastatico con recettori positivi per estrogeni e progestinico che iniziavano letrozolo

Con criteri di selezione

CR della mammella operato stadio I,II e III con DEXA alla colonna e al femore ≥ -2 .

Venivano escluse dallo studio se malattia metastatica, storia di fratture non traumatiche, se assunzione di terapia ormonale adiuvante o bisfosfonati o altra terapia endocrina o cortisone nei 12 mesi precedenti, pazienti con patologie endocrine o altre patologie fragilizzanti

Ha evidenziato:

Tra i due gruppi vi era una significativa differenza di termini di variazioni percentuali dopo 12 mesi rispetto al basale a favore del gruppo "UPFRONT" (alla colonna Lombare +5.2%; 95% CI, 4.8–5.6; al femore totale +3.5%; 95% CI, 3.2–3.8; $p < .0001$ per entrambi). Una maggior percentuale di pazienti del gruppo "delayed" con valori normali di massa ossea ha sviluppato osteopenia rispetto al gruppo "Up-Front" a 12 mesi (17% versus 1.8%; $p < .0001$). Il 17% dei soggetti del gruppo "delayed" con osteopenia è divenuto osteoporotico contro 1% del gruppo "Up-Front" ($p < .0001$).

Limitazioni:

studio open-label

Relativa breve durata

Non adeguato potere statistico per valutare l'effetto sulle fratture nei due gruppi

2. Lo studio pubblicato da

C L Shapiro, S Halabi, V Hars, L Archer, D Weckstein, J Kirshner, W Sikov, E Winer, H J Burstein, C Hudis, C Isaacs, R Schilsky, E Paskett. 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. doi: 10.1016/j.ejca.2010.11.024. (16)

Condotta in termini di

Studio randomizzato controllato in doppio cieco

Con disegno

Le pazienti con carcinoma della prostata venivano randomizzate a ricevere in up-front alla diagnosi di menopausa indotta da chemioterapia ac zoledronico 4 mg/ 3 mesi, il gruppo di controllo riceveva la medesima dose di ac zoledronico ma dopo 12 mesi dalla diagnosi di menopausa indotta da chemioterapia

come obiettivo di valutazione

Obiettivo primario è la variazione percentuale di BMD alla colonna lombosacrale dopo 12 mesi dalla randomizzazione in donne con menopausa indotta da chemioterapia

Su un campione di

439 donne in premenopausa con carcinoma della mammella con menopausa secondaria alla chemioterapia adiuvante

Con criteri di selezione

Donne con diagnosi di carcinoma della mammella stadio I-III in premenopausa di età superiore a 40 anni con menopausa indotta da chemioterapia. La menopausa da chemioterapia (CIOF) viene definita come amenorrea, FSH > 60 mUI/l, e esclusione di gravidanza

Ha evidenziato:

Nelle donne che andavano incontro a menopausa indotta da chemioterapia nel gruppo di trattamento "upfront" la massa ossea a 12 mesi era (n= 150)+ 1.2 (0.5 -2.8), mentre nel gruppo "delayed" la variazione di BMD era - 6.7 (2.9 -9.7)p<0.001.

Limitazioni: Non disponibili evidenze su incidenza di frattura nei due bracci

3.Lo studio pubblicato da

Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Wagner JM, Miller ME, Perera S, Resnick NM. J Clin Oncol. 2008 Sep 20;26(27):4426-34. doi: 10.1200/JCO.2007.15.1233.Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy.(17)

Condotto in termini di

Studio randomizzato controllato doppio cieco con placebo (cross-over parziale)

Con disegno

Maschi con carcinoma della prostata non metastatico in terapia con blocco androgenico sono stati randomizzati a ricevere alendronato 70 mg /settimana o placebo per 12 mesi. Il gruppo placebo dopo 12 mesi iniziava ad assumere alendronato e il gruppo alendronato in parte proseguiva per altre 12 mesi in parte sospendeva la terapia per altri 12 mesi.

Avente come obiettivo di valutazione

Variazione di BMD a livello della colonna e femore rispetto al basale dopo 24 mesi dalla randomizzazione

Su un campione di

112 uomini con carcinoma della prostata non metastatico di età inferiore agli 85 anni

Con criteri di selezione

Carcinoma della prostata in terapia con blocco ormonale.

Criteri di esclusione n PSA elevato, terapia pregressa con bisfosfonati o malattie del metabolismo osseo

Ha evidenziato:

Nel gruppo di trattamento alendronato-alendronato a livello della colonna si assisteva ad un incremento della massa ossea (significativamente maggiore rispetto al gruppo alendronato-placebo (+3.79%± 1.22%; p= 0.002) e del gruppo placebo-alendronato (+4.66%± 1.07%,p<0.001)

L'incremento di massa ossea era maggiore per i pazienti che iniziavano subito la terapia con alendronato (gruppo alendronato-alendronato) rispetto a chi la iniziava dopo un anno (p< 0.05) (gruppo placebo-alendronato). Dopo 12 mesi di trattamento con alendronato i pazienti con un blocco ormonale più breve (< 36 mesi) prima della randomizzazione avevano un incremento di BMD di 0.101 g/cm² maggiore rispetto ai soggetti con un blocco ormonale superiore a 36 mesi prima della randomizzazione (p=0.008) a tutti i livelli scheletrici.

Limitazioni

Numerosità del campione

Non disponibili evidenze su incidenza di frattura nei due bracci

Grado di raccomandazione	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante per carcinoma della prostata e della mammella la terapia con inibitori del riassorbimento osseo dovrebbe essere presa in considerazione dall' inizio della terapia ormonale stessa (prevenzione primaria)	Positiva Forte

COMMENTO

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 (11,12,18,19). Tuttavia in considerazione la rapidità di insorgenza delle fratture rispetto all'inizio della terapia ormonale. (5,20-22), la mancanza di una soglia densitometrica validata in questo setting di pazienti (Il T-score -2.5 è validato solo per l'osteoporosi postmenopausale), L'evidenza che un trattamento per la prevenzione della CTIBL effettuato in upfront è più efficace che uno iniziato successivamente(16,17,23) e infine che 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) (6,22)

5.3. Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?

1. Lo studio pubblicato da

Gnant M, Pfeiler G, Dubsy 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, Sevela 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 Group.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3. (6)

Condotta in termini di

- Studio randomizzato doppio cieco di fase III

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra placebo (calcio e colecalciferolo) e denosumab 60 mg /sc/ogni 6 mesi con calcio e colecalciferolo

Su un campione di

3425 donne in postmenopausa con cr della mammella che iniziavano o erano già in terapia con inibitori dell'aromatasi da 6 mesi (braccio denosumab 60 mg/6 mesi:1711 donne; braccio placebo :1709)

Con criteri di selezione

- Incluse donne in postmenopausa con diagnosi istologica di carcinoma della mammella non metastatico con recettori positivi per estrogeni e progestinici in terapia con inibitori non-steroidi dell'aromatasi
- Escluse pazienti con terapia con inibitori dell'aromatasi da più di 24 mesi, terapia con bisfosfonati o SERM in corso o negli ultimi 6 mesi, e altre patologie metaboliche fragilizzanti dell'osso

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: tempo alla prima frattura clinica dalla randomizzazione confermata radiologicamente

Ha evidenziato

Il tempo alla prima frattura clinica era significativamente ritardato nel braccio denosumab vs braccio placebo (HR 0.50 IC 95% 0.39-0.65; p< 0.0001). A 36 mesi dopo la randomizzazione 5% (CI 95% 3.8-6.2) dei pazienti in denosumab aveva una frattura vs 9.6% (CI 95% 8.0-11.2) delle pazienti in placebo (65 pazienti in denosumab vs 129 in placebo). A 84 mesi di studio l'incidenza di prime fratture cliniche era 11.1% (CI 95% .8.1-14.4) nel braccio denosumab e 26.2% (CI 95% .15.5-36.8) nel braccio placebo. L'effetto antifratturativo è risultato indipendente dall'età, dalla durata della terapia ormonale e dal valore della BMD iniziale

Safety

Non vi è stato uno sbilanciamento tra braccio denosumab e placebo in termini di avversi avversi totali (1366 eventi, 80% dei pazienti denosumab, vs placebo (1334 eventi, 79% dei pazienti placebo) nei severi (521 vs 511 eventi severi (30% di ciascun gruppo)). Non sono state registrate fratture atipiche né osteonecrosi della mandibola.

2. Lo studio pubblicato da

Omar Abdel-Rahman . Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2016 Aug;16(8):885-91 (24)

Condotta in termini di

Metanalisi di studi RCT fino al 2015

Con disegno

Network metanalisi. Analisi con cut-off a 12 e 36 mesi di studio

Su un campione di

5545 pazienti compresi in 5 RCT fase III di cui due con denosumab e tre con ac zoledronico

Con criteri di selezione

Sono stati selezionati studi randomizzati in lingua inglese che valutavano l'effetto sulla BMD in donne con carcinoma della mammella non metastatico trattate con denosumab 60 mg/ 6 mesi o ac zoledronico 4 mg/6 mesi in "upfront" rispetto all'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi o "delayed" rispetto all'inizio della terapia con inibitori dell'aromatasi. Erano inclusi solo gli studi che avessero riportato dati sull'incidenza di fratture da fragilità

Avente come obiettivo di valutazione:

Confrontare l'effetto di denosumab vs ac zoledronico nella prevenzione delle fratture da CTIBL da inibitori dell'aromatasi in donne con carcinoma della mammella in caso di utilizzo in upfront e delayed.

Ha evidenziato

Al cut off di 12 mesi, il rischio di fratture non è diverso tra il trattamento immediato (denosumab o acido zoledronico) rispetto al trattamento ritardato [OR: 0,78 (95% CrI 0,48 - 1,38) e 0,88 (95% CrI 0,46 - 1,58); rispettivamente]. D'altra parte, al cut-off di 36 mesi, il rischio di fratture è ridotto per denosumab upfront rispetto al trattamento delayed mentre non si è ridotto per l'acido zoledronico upfront rispetto al trattamento delayed [0,50 (95% CrI 0,33-0,75) e 0,91 (95% CrI 0,56-1,44) rispettivamente]. Per il denosumab upfront rispetto all'acido zoledronico, c'è stata una differenza significativa [OR: 0,55 (95% CrI 0,33-0,89)].

Limitazioni

Confronto indiretto mediante network metanalisi

Un solo studio (con denosumab 60 mg / 6 mesi) ha come end point primario le fratture da fragilità, nessuno studio con ac zoledronico ha come end point le fratture da fragilità

3. Lo studio pubblicato da

Antonis Valachis 1, Nikolaos P Polyzos, Robert E Coleman, Michael Gnant, Holger Eidtmann, Adam M Brufsky, Rebecca Aft, Amye J Tevaarwerk, Karen Swenson, Pehr Lind, Davide Mauri
Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis

Oncologist. 2013;18(4):353-61.doi: 10.1634/theoncologist.2012-0261 (25)

Condotta in termini di

Revisione sistematica e metanalisi

Su un campione di

Sono stati considerati 15 studi per un totale di 6414 pazienti

Con criteri di selezione

Sono stati considerati tutti gli studi clinici randomizzati controllati condotti fino al 2013 su pazienti randomizzati con carcinoma mammario primario sottoposti a trattamento adiuvante con acido zoledronico.

Avente come obiettivo di valutazione:

Lo scopo dello studio è la stima dell'effetto dell'uso di ac zoledronico (4 mg/ ogni 6 mesi) sulla sopravvivenza e sul rischio di fratture da fragilità rispetto a non uso, placebo o "delayed" di acido zoledronico per il trattamento o prevenzione della CTIBL in pazienti con tumore della mammella non metastatico (stadio I-III)

Ha evidenziato

Il trattamento con acido zoledronico ha portato a un tasso di frattura complessivo significativamente più basso (OR, 0,78; IC al 95%, 0,63-0,96) rispetto al non uso, placebo o uso "delayed".

Limitazioni

Nessuno studio esaminato ha come end point primario o secondario le fratture.

Nessuno studio è disegnato come potere statistico per valutare un eventuale effetto sulle fratture

L'unico studio incluso nella metanalisi che riporta un effetto sulle fratture include le fratture patologiche da metastasi ossee (26)

COMMENTO

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 antirassorbitivi, soprattutto se si sceglie di utilizzare ac zoledronico o denosumab. Mancano per i tutti gli aminobisfosfonati dati diretti (studi con end point primario) sull'efficacia antifratturativa in questo setting di pazienti. In generale nella pratica clinica e nella nota AIFA 79 per la rimoborsibilità si considera un teorico bridging dei dati sull'efficacia antifratturativa degli aminobisfosfonati nell'osteoporosi postmenopausale. Per i bisfosfonati sono stati utilizzati nella donna in postmenopausa con cr della mammella alendronato, risedronato ed ibandronato alle stesse dosi utilizzate nell'osteoporosi postmenopausale per la riduzione del rischio di frattura (11,13,19). 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 (11,12.). 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, Nota AIFA 79) .

Grado di raccomandazione	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante sarebbe indicato denosumab 60 mg/ogni 6 mesi per la prevenzione delle fratture da CTIBL	Positiva Forte

5.4. Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivativa quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?

1. Lo studio pubblicato da

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. doi: 10.1056/NEJMoa0809003.(27)

Condotta in termini di

- Studio randomizzato doppio cieco di fase III, multicentrico

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra placebo (calcio e colecalciferolo; 734 pazienti) e denosumab 60 mg /sc/ogni 6 mesi con calcio e colecalciferolo (734 pazienti)

Su un campione di

1486 pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico in terapia antiandrogenica adiuvante.

Con criteri di selezione

Maschi con carcinoma della prostata non metastatico che potvano mantenere la terapia antiandrogenica (GnRH agonisti o castrazione) per almeno 12 mesi durante lo studio, con BMD T-score < -1 o una frattura osteoporotica,

Erano esclusi pazienti con PSA > 5 ng/ml in corso di terapia antiandrogenica, che fossero in terapia radiante o antineoplastica, in terapia per osteoporosi o che avessero fatto terapia con bisfosfonati da almeno 5 anni.

Avente come obiettivo di valutazione:

- L'end point primario era la variazione percentuale della densità minerale ossea nella colonna lombare a 24 mesi.
- Gli endpoint secondari erano: la variazione percentuale della BMD al collo femorale e all'anca totale a 24 mesi e in tutti e tre i siti a 36 mesi
- L'incidenza di nuove fratture vertebrali

Ha evidenziato

A 24 mesi, la BMD della colonna lombare era aumentata del 5,6% nel gruppo denosumab rispetto a una perdita dell'1,0% nel gruppo placebo (P <0,001); differenze significative tra i due gruppi sono state osservate già da 1 mese e sostenute per 36 mesi. La terapia con Denosumab è stata anche associata a significativi aumenti della densità minerale ossea a livello dell'anca, del collo femorale e del terzo distale del raggio in tutti i punti. I pazienti che hanno ricevuto denosumab hanno avuto una riduzione cumulativa dell'incidenza di nuove fratture vertebrali a 36 mesi (1,5%, rispetto al 3,9% con placebo) (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)

Limitazioni

L'efficacia di denosumab sul rischio fratturativo è un end point secondario dello studio
Le fratture come end-point sono le fratture morfometriche vertebrali e non cliniche

Safety

Le percentuali di eventi avversi erano simili tra i due gruppi.

2.Lo studio pubblicato da

Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS, Papadimitropoulos E, Hogan ME, Krahn M. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int.* 2018 Jan;121(1):17-28. doi: 10.1111/bju.14015 (28)

Condotta in termini di

Metanalisi di studi randomizzati

Con disegno

Network metanalisi

Su un campione di

Sono stati inclusi 11 RCT per la BMD femorale (1618 pazienti nel braccio di trattamento; 1649 pazienti nel braccio di placebo, 13 RCT per la BMD della colonna lombare (1671 pazienti nel braccio di trattamento; 1699 nel braccio placebo)

Con criteri di selezione

Criteri di inclusione comprendevano RCT nei pazienti con carcinoma prostatico di età ≥ 18 anni che hanno ricevuto ADT ininterrottamente per ≥ 6 mesi. I pazienti devono essere stati randomizzati a un trattamento attivo o placebo e la BMD deve essere misurata al basale e alla fine dello studio. Sono stati esclusi studi trasversali e studi su pazienti con malattia metastatica. Tutti gli RCT che soddisfano i criteri di ammissibilità sono stati inclusi in questa analisi.

Avente come obiettivo di valutazione:

Per confrontare l'efficacia di diversi trattamenti (bisfosfonati, denosumab, toremifene e raloxifene) sulla BMD in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico in terapia antiandrogenica adiuvante.

Ha evidenziato

I risultati della network metanalisi hanno mostrato che i due maggiori miglioramenti della BMD rispetto al placebo per il sito femorale sono stati raggiunti con: raloxifene al 3,70% (95% CrI 1,48-5,92%), seguito da ac zoledronico al 3,33% (95% CrI 2,49-4,26%). Per il sito colonna lombare: ac zoledronico 6,96% (95% CrI 5,34-8,52%), seguito da denosumab al 6,60% (95% CrI 3,04-10,15%); Nella comparazione tra terapie nel sito Femorale solo il raloxifene ha mostrato un miglioramento percentuale della BMD rispetto a tutti gli altri trattamenti attivi. Nel sito colonna lombare, tutti i trattamenti rispetto allo ZA hanno mostrato una riduzione della variazione di BMD, incluso denosumab allo 0,06% (da 95% CrI da -4,23 a 3,56%).

Per quanto riguarda il rischio di frattura, la network metanalisi è stata eseguita con solo due studi sui rischi di fratture vertebrali, denosumab (679 pazienti) e toremifene (477 pazienti). Denosumab è risultato superiore al toremifene (non disponibile in Italia). Altri studi hanno riportato fratture come eventi avversi in cui i dati non sono stati raccolti sistematicamente. Il numero di eventi era piccolo e non è stato possibile determinare la significatività statistica.

Limitazioni

Confronto indiretto tra farmaci

I dosaggi utilizzati nei diversi studi per ac zoledronico sono eterogenei: 4mg/ 3 mesi, 4 mg/6 mesi e 4 mg/anno.

Commento

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). Nessuno di questi studi ha come end point la riduzione del rischio di frattura. Solo il denosumb 60mg/ ogni 6 mesi ha il dato (end point secondario dello studio) (22).

Grado di raccomandazione	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei maschi con carcinoma della prostata in corso di terapia antiandrogenica per la prevenzione del rischio di frattura secondaria alla CTIBL è consigliabile denosumab 60 mg/ogni 6 mesi	Positiva Forte

5.5. La/Il paziente in terapia ormonale adiuvante per quanto tempo deve essere trattato con farmaci antiriassorbitivi per la prevenzione delle fratture da CTIBL?

Lo studio pubblicato da

Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsy 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 (ABCSCG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 2008 Sep;9(9):840-9. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70204-3 (29)

Condotto in termini di

Studio randomizzato controllato, in aperto, fase III, con 4 bracci ,multicentrico

Con disegno

ABCSCG-12 è uno studio randomizzato, in aperto, di fase III, a 4 bracci che confronta tamoxifene (20 mg / die per via orale) e goserelin (3,6 mg per via sottocutanea ogni 28 giorni) rispetto ad anastrozolo (1 mg / die per via orale) e goserelin (3,6 mg per via sottocutanea ogni 28 giorni), con o senza acido zoledronico (4 mg per via endovenosa ogni 6 mesi) per 3 anni in donne in premenopausa con carcinoma mammario endocrino-sensibile. La BMD veniva valutata a 0, 6, 12, 36, and 60 mesi dalla randomizzazione.

Su un campione di

Dei 1803 pazienti assegnati ai quattro gruppi di trattamento nello studio ABCSCG-12, 404 sono stati inclusi in modo prospettico nel sottostudio osseo

Con criteri di selezione

Donne in premenopausa con un intervento chirurgico per carcinoma mammario allo stadio I / II ER-positivo o recettore del progesterone, con un indice Karnofsky di 70 o superiore, meno di dieci linfonodi positivi e era programmato di ricevere goserelin per 3 anni. I criteri di esclusione includevano il carcinoma mammario T1a (tranne yT1a), T4d o yT4; una storia di altri tumori o chemioterapia citotossica (era consentita la chemioterapia preoperatoria); radioterapia preoperatoria; gravidanza o allattamento (o entrambi); contraccezione orale; concentrazione sierica di creatinina di 265 µmol / L o più; concentrazione sierica di calcio inferiore a 2 mmol / L o superiore a 3 mmol / L; bisfosfonato o terapia anticonvulsiva a lungo termine entro 1 anno dall'ingresso nello studio; malattia ossea attuale o precedente; terapia a lungo termine con corticosteroidi; precedente chemioterapia adiuvante; osteomalacia o osteogenesi imperfetta. I pazienti con preesistente osteoporosi sono stati esclusi.

Avente come obiettivo di valutazione:

L'endpoint endpoint secondario nella sperimentazione principale (sottostudio) era la variazione della BMD a 12 mesi

Ha evidenziato

Dopo 3 anni di trattamento, la sola terapia endocrina ha causato una perdita significativa di BMD alla colonna lombare (-11,3%, differenza media da -0,119 g / cm²) [IC 95% da -0,146 a -0,091], p <0,0001) e trocantere (-7,3%, differenza media -0,053 g / cm²) [da -0,076 a -0,030], p <0,0001). Nei pazienti che non hanno ricevuto acido zoledronico, l'anastrozolo ha causato una perdita di BMD maggiore rispetto al tamoxifene a 36 mesi alla colonna lombare (-13,6%, differenza media da -0,141 g / cm²) [da -0,179 a -0,102] vs -9,0%, differenza media da -0,095 g / cm²) [da -0,134 a -0,057], p <0,0001 per entrambi). 2 anni dopo il completamento del trattamento (follow-up mediano 60 mesi [range 15,5-96,6]), i pazienti che non assumevano acido zoledronico avevano ancora una BMD ridotta in entrambi i siti rispetto al basale (colonna lombare -6,3%, differenza media -0,067 g / cm²) [da -0,106 a -0,027], p = 0,001; trocantere -4,1%, differenza media -0,03 g / cm²) [da -0,062 a 0,001], p = 0,058). Nonostante il recupero parziale della BMD della colonna lombare e del trocantere a 60 mesi, 2 anni dopo l'interruzione della terapia endocrina, la BMD è rimasta al di sotto dei livelli basali in questi pazienti (da -6 a 3%, da -0 a 0,067 g / cm²) [da -0 a 0,106 a -0,027], p = 0,001 e -4,1%, -0,030 g / cm²) [da -0,062 a 0,001], p = 0,058, rispettivamente).

Limiti

Lo studio non valuta l'effetto sul rischio di frattura

La BMD come surrogato del rischio di frattura, è un end point secondario dello studio

COMMENTO

La BMD continua a calare nel gruppo non trattato con ac zoledronico per tutta la durata della terapia ormonale (goserelin con tamoxifene o letrozolo) e solo dopo la sua sospensione la BMD ha un parziale recupero nei due anni successivi.

2. Lo studio pubblicato da

Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group,. Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):45-53. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70385-6.(30)

Condotto in termini di

RCT fase III

Su un campione di

Popolazione totale dello studio 6241; braccio anastrozolo, n = 3125; tamoxifene, n = 3116;

Con criteri di selezione

Donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase precoce positivo al recettore ormonale.

Avente come obiettivo di valutazione:

Lo studio Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) è stato intrapreso per confrontare i dati di efficacia e sicurezza dell'anastrozolo di terza generazione, orale, non steroideo, inibitore dell'anastrozolo e tamoxifen per 5 anni come trattamento ormonale adiuvante iniziale nelle donne in postmenopausa con carcinoma mammario in fase precoce positivo al recettore ormonale. L'end point primario dello studio è la sopravvivenza libera da malattia (DFS).

Gli endpoint secondari sono tempo alla recidiva, incidenza di nuovo carcinoma mammario controlaterale, tempo alla recidiva a distanza, sopravvivenza globale e morte dopo recidiva. Dopo il completamento del trattamento, le fratture e gli eventi avversi gravi hanno continuato a essere raccolti in cieco

Ha evidenziato

I tassi di frattura erano più alti nelle pazienti trattate con anastrozolo rispetto a quelli trattati con tamoxifene durante il trattamento attivo (n. [tasso annuale]: 375 [2,93%] vs 234 [1,90%]; rapporto tasso di incidenza [IRR] 1,55 [1,31-1,83], $p < 0,0001$), ma non erano diversi dopo il completamento del trattamento (fuori trattamento: 146 [1,56%] contro 143 [1,51%]; IRR 1,03 [0,81-1,31], $p = 0,79$).

Limiti

La rilevazione delle fratture non era un end point dello studio ma erano rilevate come avventi avversi.

Commento

Il tasso fratturativo si mantiene elevato per tutta la durata della terapia ormonale e vi è una significativa riduzione del tasso di frattura solo dopo la sospensione sia di tamoxifene e che di anastrozolo

3. Lo studio pubblicato da

C Koopal, M L Janssen-Heijnen, A J van de Wouw, J P van den Bergh

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 (31)

Condotta in termini di

Studio retrospettivo osservazionale, singolo centro

Su un campione di

289 le donne con diagnosi di carcinoma mammario con recettori positivi per estrogeni e progesterone

Con criteri di selezione

Sono state incluse tutte le donne (pre- e postmenopausa) con diagnosi di carcinoma mammario in un singolo centro (VieCuri Medical Center) tra il 1998 e il 2005 a cui veniva prescritta terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi o tamoxifene

Avente come obiettivo di valutazione:

Valutazione dei tassi di frattura dopo il completamento di terapia ormonale adiuvante nelle donne in pre- e post-menopausa con carcinoma mammario.

Ha evidenziato

Il tasso di frattura complessivo era rispettivamente del 12% nel pre- e del 15% nelle donne in postmenopausa durante un follow-up medio di $3,1 \pm 2,9$ anni dopo la sospensione della terapia ormonale adiuvante. Il numero di pazienti con almeno una frattura era 41 (14%). Non c'era differenza nei tassi di frattura tra i diversi tipi di terapia ormonale adiuvante ($P = 0,15$). Il tempo mediano alla prima frattura era più breve nelle donne in premenopausa (1,4 anni, IQR 0,2-3,5) rispetto alle donne in postmenopausa (2,4 anni, IQR 0,7-5,1, $P = 0,01$). Una storia di frattura precedente era un fattore di rischio significativo per la frattura nelle donne in postmenopausa (HR 3,9, IC 95% 1,3-11,7)

Limiti

Studio retrospettivo, singolo centro

Casistica numericamente modesta

COMMENTO

Lo studio con i suoi limiti indica come in realtà il rischio di frattura possa mantenersi anche dopo la sospensione della terapia ormonale adiuvante, e come la presenza di una frattura in corso di terapia ormonale possa costituire un ulteriore rischio per altre fratture anche dopo la sospensione della terapia stessa.

COMMENTO

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 della 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 (29, 30). 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 denosumab questo non avviene e per un rebound del turnover, la perdita di BMD è piuttosto rapido. Nel setting clinico dell'osteoporosi postmenopausale è stato dimostrato che alla sospensione del denosumab, a seguito dell'elevazione del turnover si verificavano nuove fratture in genere solo vertebrali soprattutto nei soggetti con già fratture multiple all'inizio della terapia o in corso di terapia con denosumab. (32). Nel setting delle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi l'osservazione delle pazienti che terminavano il trattamento nello studio ABCSG-18, evidenziava che le donne che in cui la sospensione dell'inibitore dell'aromatasi si verificava entro i sei mesi dall'ultima dose di denosumab avevano un rebound fratturativo mentre se la sospensione degli inibitori dell'aromatasi era effettuata prima dei 6 mesi dall'ultima dose di denosumab non vi era il rebound fratturativo, (33).

VA comunque consigliato dopo la fine della terapia ormonale adiuvante di rivalutare il rischio fratturativo del paziente. ed un follow up (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 la terapia con farmaci antiassorbitivi andrebbe protratta per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante stessa	Positiva debole

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 dalle donne che passano da tamoxifene a inibitori dell'aromatasi e dalle donne più giovani con inibitori dell'aromatasi.
- La terapia per prevenire le fratture da CTIBL va iniziata all'inizio della terapia ormonale adiuvante e protratta almeno per la durata della terapia adiuvante. 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.
- Il trattamento con bisfosfonati orali o acido zoledronico alle dosi raccomandate per l'osteoporosi postmenopausale o maschile ha evidenza di efficacia solo nel prevenire la perdita di BMD, non evidenza diretta di prevenzione delle fratture.

BIBLIOGRAFIA

1. Vanderschueren D, Laurent MR, Claessens F, Gielen E, Lagerquist MK, Vandendput 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, Gnani 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 BJ¹, Gradishar WJ^{2,3}, Smith ME⁴, Pacheco JA⁴, Holbrook J⁵, McKoy JM^{2,3,6}, Nardone B⁵, Tica S³, Godinez-Puig V⁵, Rademaker AW⁶, Helenowski IB⁶, Bunta AD⁷, Stern PH⁸, Rosen ST^{2,3}, West DP^{2,5}, Guise TA⁹. Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer *Osteoporos Int*. 2016 Feb;27(2):499-507..
6. Gnani M, Pfeiler G, Dubsy 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, Sevela 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 (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; S0140-6736(15)60995-3. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3.
7. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Niraula S, McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, Kanis JA. Performance of FRAX in Women with Breast Cancer Initiating Aromatase Inhibitor Therapy: A Registry-Based Cohort Study *J Bone Miner Res*. 2019 Aug;34(8):1428-1435. doi: 10.1002/jbmr.3726
8. Greenspan SL, Wagner J, Nelson JB, Perera S, Britton C, Resnick NM. Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Bone Miner Res*. 2013 Feb;28(2):325-32. doi: 10.1002/jbmr.1771

9. James 3rd H, Aleksic I, Bienz MN, Pieczonka C, Iannotta P, Abala D, Mariados N, Mouraviev V, Saad F.

Comparison of fracture risk assessment tool score to bone mineral density for estimating fracture risk in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Urology*. 2014 Jul;84(1):164-8. doi: 10.1016/j.urology.2013.12.071

10 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

11. 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

12. 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

13. 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.

14. 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.

15. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, Jin L, Schenk N, Ericson S, Perez E, Z-FAST and ZO-FAST Study Groups. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*. 2008 May;13(5):503-14. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0206

16. 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

17. 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
18. 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
19. 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.
20. 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.
21. Beebe-Dimmer JL¹, 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).
22. 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
23. Coleman R¹, 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.
24. Abdel-Rahman O. Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Aug;16(8):885-91
25. Valachis A, Polyzos N, Coleman R, Gnant M, Eidtmann H, Brufsky Adam M, Aft R, Tevaarwerk A J, Swenson K, Lind P, Mauri D. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist.* 2013;18(4):353-61. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0261

26. Wilson C, Bell R, Hinsley S, Marshall H, Brown J, Cameron D, Dodwell D, Coleman R. Eur J Cancer. 2018 May;94:70-78. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.004 Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study.
27. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0809003
28. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS, Papadimitropoulos E, Hogan ME, Krahn M. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. BJU Int. 2018 Jan;121(1):17-28. doi: 10.1111/bju.14015
29. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsy 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 (ABCSCG). Adjuvant endocrine therapy plus **zoledronic acid** in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. Lancet Oncol. 2008 Sep;9(9):840-9. doi:10.1016/S1470-2045(08)70204
30. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias JS, Baum M, ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-months analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45-53
31. 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.)
32. Tsourdi E1, Langdahl B2, Cohen-Solal M3, Aubry-Rozier B4, Eriksen EF5, Guañabens N6, Obermayer-Pietsch B7, Ralston SH8, Eastell R9, Zillikens MC10. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. Bone. 2017 Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
33. Pfeiler G, Steger GG, Egle D, Greil R, Fitzal F et al. Fracture Risk after Stopping Adjuvant Denosumab in Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients on Aromatase Inhibitor Therapy – an Analysis of 3,425 Postmenopausal Patients in the Phase III ABCSCG-18 trial. Abst . 363 ASBMR 28sept-1 oct 2018

6. Paziente con Metastasi Ossee: Il Trattamento Radiante

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

1. Lo studio pubblicato da: J.Ryarnold.

8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up *Radiotherapy and Oncology* 52 (1999).

Condotta in termini di

Studio prospettico randomizzato

Con disegno

1:1 (8Gy in monofrazione vs multifrazione (20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10)

Su un campione di

765 pazienti con lesioni secondarie ossee

Con criteri di selezione.

Pazienti adulti con metastasi ossee dolenti non complicate

Avente come obiettivo di valutazione:

Risposta antalgica (End point primario)

Ha evidenziato:

Risposta antalgica in 274/351 (78%) dopo monofrazione e in 257/330 (78%) dopo frazionamento multipli [95% IC $\hat{=}$ -6% to 6%]. Il 57% dei pazienti ha riportato una risposta completa: 199/351 (57%) dopo monofrazione, 192/330 (58%) dopo multifrazione; 95% CI $\hat{=}$ - 9% + 6% p=0.8

- Nessuna differenza in termini di effetti collaterali

Limitazioni:

Piccola percentuale di pazienti che hanno inviato questionari sul dolore a 12 settimane dopo l'inizio del follow-up (31%) e di conseguenza il basso potere statistico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La radioterapia a fasci esterni dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti con metastasi ossee dolenti al fine di alleviare la sintomatologia dolorosa, essendo stata riscontrata in trial di fase III una risposta antalgica nel 78% circa dei casi, con risposta antalgica completa del 57% circa dei casi, a prescindere dal tipo di frazionamento adottato.	Positiva Forte

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

Descrizione delle evidenze:

Lo studio pubblicato da:

Paulien G Westhoff, Alexander de Graeff, et al., Dutch Bone Metastasis Study Group *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2015 Nov 1;93(3):694-701

Condotto in termini di

Studio multicentrico randomizzato

Con disegno

1:1 (8 Gy vs 24 Gy in 6 frazioni)

Su un campione di

956 pazienti

Con criteri di selezione.

Pazienti con metastasi ossee dolenti da neoplasia mammaria, prostatica e polmonare

Avente come obiettivo di valutazione:

la qualità di vita nei pazienti con risposta antalgica dopo RT

Ha evidenziato:

la QoL migliora in maniera significativi ($p < 0.001$) nei pazienti con risposta antalgica rispetto ai non responsivi per tutti gli aspetti della qualità di vita presi in esame indagati nei 3 mesi successivi al trattamento.

Limitazioni:

- Limitato ai tumori mammari prostatici e polmonari peraltro senza tener conto dei fattori prognostici e predittivi delle patologie e dell'istotipo
- Limitato alla valutazione di ipofrazionamenti

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La radioterapia dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti con metastasi ossee dolenti al fine di migliorare la Qualità di Vita	Positiva Forte

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

Descrizione delle evidenze:

1. *Lo studio pubblicato da: J.Ryarnold.*

8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up Radiotherapy and Oncology 52 (1999).

Condotto in termini di

Studio prospettico randomizzato

Con disegno

1:1 (8Gy in monofrazionamento vs multifrazione (20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10)

Su un campione di

765 pazienti con lesioni secondarie ossee

Con criteri di selezione.

Pazienti adulti con metastasi ossee dolenti non complicate

Avente come obiettivo di valutazione:

Risposta antalgica (End point primario)

Ha evidenziato:

Risposta antalgica in 274/351 (78%) dopo monofrazionamento e in 257/330 (78%) dopo frazionamento multipli [95% IC $\hat{=}$ -6% to 6%]. Il 57% dei pazienti ha riportato una risposta completa: 199/351 (57%) dopo monofrazione, 192/330 (58%) dopo multifrazione; 95% CI $\hat{=}$ - 9% + 6% p=0.8 Nessuna differenza in termini di effetti collaterali

Limitazioni:

Piccola percentuale di pazienti che hanno inviato questionari sul dolore a 12 settimane dopo l'inizio del follow-up (31%) e di conseguenza il basso potere statistico.

2. Lo studio pubblicato da:

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

Condotta in termini di

-Metanalisi

Con disegno

Non valutabile

Su un campione di

N .pazienti 5455 (4486 randomizzati)

Osservati in

-16 Studi randomizzati

Con criteri di selezione.

Studi randomizzati che hanno confrontato diverse dosi e frazioni (singola vs singola; singola vs multiple ; diversi regimi multifrazionati)

Avente come obiettivo di valutazione:

- risposta antalgica (competa/parziale)
- ritrattamenti
- eventi scheletrici avversi

Ha evidenziato:

- nessuna differenza nella risposta al dolore sia in termini di risposta completa (39.2 vs 40%) (RR 0.98; 95% CI 0.89–1.07; p = 0.6)
- Tasso di risposta globale maggiore nel monofrazionamento (62.1% vs. 58,7). (RR 1.05; 95% CI 1.00–1.11; p = 0.04)
- Nessuna differenza significativa è stata riscontrata in termini di tossicità acuta tra i diversi schemi di trattamento né in percentuale di frattura patologica né compressione midollare [solo lo studio di Stendal et al ha riportato una differenza statisticamente nella percentuale di fratture patologiche [maggiore nel braccio monofrazione (4% vs 2% p=0.04)]
- Maggior tasso di ritrattamenti in caso di RT in singola frazione

Limitazioni:

-Bias di selezione intrinseci ai singoli studi analizzati

3. Lo studio pubblicato da:

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.

Su un campione di

N .pazienti 6099

Osservati in

-29 Studi randomizzati

Con criteri di selezione.

Studi randomizzati che hanno comparato frazionamento singolo vs regimi multifrazionati

Avente come obiettivo di valutazione:

risposta antalgica (competa/parziale), Eventi scheletrici avversi

Ha evidenziato:

- Il tasso di risposta globale al dolore del 61% (1867/3059) nei pazienti sottoposti alla singola seduta da 8 Gy e del 61% (11890/3040) in quelli sottoposti a frazionamenti multipli OR 0.84-1.08 pooled odds ratio of 0.98 (95% CI 0.95–1.01). $I^2=0\%$

-Nessuna differenza significativa in termini di rischio di frattura patologica ($I^2=38\%$), compressione del midollo ($I^2=0\%$), tossicità

-ritrattamenti: 20% frazionamento singolo (497/2482) and 8% dei pazienti sottoposti a schemi multifrazione (192/2468). Odds ratio 2.42 (95% IC 1.87–3.12). $I^2=43\%$

Limitazioni:

-Bias di selezione intrinseci ai singoli studi analizzati

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Nei pazienti affetti da metastasi ossee sintomatiche, la radioterapia in monofrazione (preferibilmente da 8 Gy) può essere presa in considerazione al fine di controllare la sintomatologia dolorosa.	Positiva forte

4. Lo studio pubblicato da

Daniel E. Roos, Sandra L. Turner, Peter C. O'Brien; 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

Condotta in termini di

- Studio multicentrico randomizzato

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra singola frazione da 8 Gy vs 20 Gy in 5 frazioni da 4 Gy (braccio di controllo)

Su un campione di

- 272 pazienti

Con criteri di selezione

Pazienti con aspettativa di vita > 6 settimane con dolore neuropatico causato da lesioni secondarie ossee da primitivo polmonare (31%), prostatico (29%), e mammario (8%).

Assenza di metastasi nelle aree del dolore neuropatico

Esclusi pazienti con compressione midollare/sindrome cauda equina

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: risposta al dolore entro 2 mesi dall'inizio della radioterapia
- Durata della risposta clinica

Ha evidenziato:

- La risposta globale è stata maggiore dell'11% nei pazienti sottoposti a 20 Gy rispetto al monofrazionamento (53% vs 64%), sebbene la differenza non sia risultata statisticamente significativa ($p = 0.092$)

- Durata della risposta clinica 2.4 vs 3.7
- Nessuna differenza statisticamente significative nel tasso di ritrattamento, compressione midollare o fratture patologiche.

Limitazioni:

- Mancanza di valutazione della qualità di vita
- Deviazioni del protocollo (tecniche obsolete) nel 21 % dei pazienti simili tra i due gruppi.
- braccio standard 20 Gy in 5 frazioni ; non considera frazionamenti più protratti

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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

6.4. Le tecniche di Radiochirurgia e Radioterapia Stereotassica hanno un ruolo nel trattamento del paziente con metastasi ossee?

1. Lo studio pubblicato da

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 Aug;128(2):274-2

Condotto in termini di

- Studio randomizzato di fase II

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra singola frazione con tecnica stereotassica da 24 Gy vs 30 Gy in 10 frazioni con tecnica 3DCRT (braccio standard)

Su un campione di

55 pazienti

Con criteri di selezione

- Pazienti adulti in buone condizioni cliniche generali (Karnofsky performance score 70), massimo 2 vertebre irradiate per regione, massimo due regioni vertebrali interessate, con lesione distante >3 mm dal midollo spinale.
- Esclusi pazienti con mieloma e linfoma e interessamento vertebre cervicali, pregressa RT, e mancanza di RM.

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: risposta al dolore a 3 mesi dal termine della radioterapia

Ha evidenziato:

- nessuna differenza statisticamente rilevante nel VAS registrato dai pazienti a 3 mesi ($p = 0.13$), dal trattamento radiante,
- Riduzione il dolore più rapida nel braccio dei pazienti sottoposti a trattamento stereotassico ($p=0.01$)
- Maggior controllo del dolore a 6 mesi dal termine del trattamento nei pazienti sottoposti a SBRT ($p=0.002$).
- Nessuna differenza statisticamente significativa nel consumo di oppiacei a 3 mesi ($p = 0.174$).
- Nessuna tossicità ≥ 3 (CTC v4.03) nel gruppo sottoposto a SBRT.
- Incidenza di nuove fratture patologiche a 3 e 6 mesi è stata del 8.7% e del 27.8% rispettivamente per pazienti sottoposti a SBRT

Limitazioni:

Studio monocentrico

Dimensione del campione

Non valutato l'uso di corticosteroidi che può controllare il flare up del dolore alla RT

Manca una valutazione dei costi

Alto tasso di fratture patologiche

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Per pazienti, sintomatici, a buona prognosi con unica lesione rachidea o quadro oligometastatico di malattia, l'impiego di moderne tecnologie radioterapiche dovrebbe essere preso in considerazione in casi selezionati o all'interno di trial clinici	Positiva Debole

6.5. La Radioterapia ha un ruolo nel paziente con metastasi ossee già irradiato e con una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?

1. Lo studio pubblicato da

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

Condotta in termini di

- Studio randomizzato di fase III multicentrico

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra singola frazione da 8 Gy vs 20 Gy in 5 frazioni Su un campione di 850 pazienti

Con criteri di selezione

- Pazienti adulti in discrete/buone condizioni cliniche generali (Karnofsky performance score ≥ 50), con recrudescenza di dolore in aree precedentemente irradiate.

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: dimostrare la non inferiorità del regime monofrazionato rispetto ai 20 Gy erogati in 5 frazioni [risposta al dolore (parziale e completa) a due mesi dall'inizio della radioterapia]

Ha evidenziato:

- nessuna 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

- Minore tossicità acuta nel monofrazionamento (inappetenza (201/358) [56%] per pazienti sottoposti a 8 Gy vs 229/349 [66%] di chi ha ricevuto 20 Gy; $p=0.011$) e diarrea (81/357 [23%] vs 108/349; $p=0.018$).

Limitazioni:

Ridotto potere statistico dello studio in cui non è stato raggiunto l'end point primario nell'analisi intenzionale (mancata rilevazione del dolore in un'alta percentuale di pazienti in cui non è stata effettuata una valutazione al termine della radioterapia) [il limite superiore del 95% del IC (2-13) ha superato la soglia del 10% prefissata]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La reirradiazione delle metastasi ossee può essere presa in considerazione. Per questi pazienti può essere considerato un trattamento in singola frazione da 8 Gy o in alternativa ipofrazionato (20 Gy erogati in 5 frazioni).	Positiva Forte

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

1. Lo studio pubblicato da

Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomised, multicenter trial. J Clin Oncol 2005;23:3358–65

Condotta in termini di

- Studio randomizzato di fase III multicentrico

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra due schemi di RT ipofrazionata (16 Gy in due frazioni da 8 Gy a settimana) o Split course RT 5 Gy x 3, 4 giorni di pausa e successivi 3 Gy x 5 frazioni

Con criteri di selezione

- pazienti adulti con compressione midollare a prognosi sfavorevole

Su un campione di

di 300 pazienti

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: risposta antalgica, recupero funzionale (sfinterico e motorio)
- Tossicità

Ha evidenziato:

- nessuna differenza significativa tra la Short course e split course in termini di risposta al dolore (56% e 59% dei pazienti), recupero della deambulazione (68% e 71%) e recupero degli sfinteri (90% e 89%)
- nessuna differenza significativa in termini di tossicità e recidiva in campo d'irradiazione (comunque maggiore in pazienti sottoposti a 8 Gy)

2. Lo studio pubblicato da

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

Condotto in termini di

- Studio randomizzato di fase III multicentrico

Su un campione:

- 327 paz

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra due schemi di RT ipofrazionata (16 Gy in due frazioni da 8 Gy a settimana) vs 8 Gy in singola frazione

Con criteri di selezione

- Pazienti adulti con compressione midollare a prognosi sfavorevole

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: controllo del dolore e funzione sfinterica e motoria, durata della risposta e sopravvivenza

Ha evidenziato:

- L'equivalenza dei due regimi sia in termini di efficacia che di tossicità

3. Lo studio pubblicato da

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.

Condotto in termini di

- Studio randomizzato di fase III multicentrico di non inferiorità

Con disegno

- due bracci di confronto 20 Gy in 5 frazioni vs 30 Gy in 10 frazioni

Su un campione di:

- 203 pazienti

Con criteri di selezione

- Pazienti adulti con compressione midollare o cauda equina a prognosi intermedia scarsa

Avente come obiettivo di valutazione:

- miglioramento delle capacità motorie o non ulteriore progressione a 1 mese dopo RT (End point primario)

Ha evidenziato:

Nessuna differenza statisticamente significativa in termine di:

- Miglioramento delle funzioni motorie a 1 mese: 87.2% (68/78 pts) dopo 20 Gy e 89.6% (69/77 pts) dopo 30 Gy (P = .73).
- Rischio di PD: 48.7% and 45.5%, rispettivamente (P = .44)
- Peggioramento della sintomatologia: 12.8% and 10.4%, rispettivamente (P = .44).
- LPFS a 3 e a 6 mesi: 77.1% e 75.2%, dopo 4 Gy x5, and 83.9% e 81.8%, dopo 300x10 P = .51).
- Tossicità accettabile (nessun grado > 2) in entrambi i bracci

Conclusioni

Short-course RT 4Gy x 5 frazioni non è significativamente inferiore a 30 Gy in 10 frazioni in pazienti con prognosi scarsa e non candidati a trattamento chirurgico.

Limitazioni

ndr

4. Lo studio pubblicato da

Hoskin, BSc JAMA. 2019;322(21):2084-2094

Condotto in termini di

- Studio randomizzato di fase III multicentrico di non inferiorità

Con disegno

- due bracci di confronto (1-1) tra 8 Gy vs 20 Gy in 5 frazioni

Con criteri di selezione

- Pazienti adulti con compressione midollare o cauda equina a prognosi > a 8 settimane

Avente come obiettivo di valutazione:

- End point primario: recupero capacità deambulare a 8 settimane (differenza minima fissata all' 11%)
- End point secondario capacità a deambulare a 1, 4 e 12 settimane e OS
-

Ha evidenziato:

- recupero funzionale a 8 settimane è stato ottenuto in 115/166 (69.3%) pazienti nella singola frazione vs 128/176 (72.7%) nel gruppo multifrazione (differenza, -3.5% [1-sided 95% CI, -11.5% to ∞]; P value per non inferiorità .06).

Differenza dello -0.4% a 1 settimana (63.9% vs 64.3%; [1-sided 95% CI, -6.9 to ∞]; P value non inferiorità = .004) -0.7% (66.8% vs 67.6%; [1-sided 95% CI, -8.1 to ∞]; P value per non inferiorità =

.01) a 4 settimane e 4.1% (71.8% vs 67.7%; [1-sided 95% CI, -4.6 to]; P value per non inferiorità = .002) a 12 settimane.

OS a 12 settimane è stata del 50% nel gruppo a singola frazione vs 55% nel gruppo multifrazione [hazard ratio, 1.02 [95% CI, 0.74-1.41]].

CONCLUSIONI

La singola frazione non ha consentito di raggiungere l'end point primario ma resta sovrapponibile al multifrazionamento per tutti gli altri end point.

Limitazioni

- Valutazione degli outcome telefonica per molti pazienti.
- Solo la metà dei pazienti sono stati valutati a 8 settimane (per decessi prima delle 8 settimane sebbene l'aspettativa minima fosse in partenza di almeno 8 settimane)
- Bias di selezione (Solo il 12% dei pazienti avevano un tumore mammario suggerendo un potenziale bias di selezione (ipotesi: pazienti giovani e a buona prognosi sono state sottoposte a chirurgia o a frazionamenti più protratti)
- il Braccio standard è stato considerato 20 Gy .

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Per i pazienti con compressione midollare da metastasi non dovrebbe essere preso in considerazione come prima ipotesi un trattamento radiante con ipofrazionamento prolungato (di 30Gy in 10 frazioni), salvo casi selezionati.	Negativa Debole
MODERATA	Per i pazienti con compressione midollare da metastasi dovrebbe essere preso in considerazione come prima ipotesi un trattamento radiante in dose unica (8 Gy) o ipofrazionato (4 Gy in 5 frazioni).	Positiva Forte

6.7. È possibile procedere alla reirradiazione in pazienti con recidiva di compressione midollare?

1. Lo studio pubblicato da

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

Condotto in termini di

-Studio retrospettivo

Con criteri di selezione

- 60 Pazienti di età superiore ≥ 65 anni già irradiati con recidiva in aree già precedentemente irradiate

Avente come obiettivo di valutazione:

- Tossicità ed efficacia del ritrattamento

Ha evidenziato:

- Il tempo mediano a recidiva in campo è stato di 6 mesi (2-45). Dopo re-irradiazione, 25 pazienti (42%) hanno presentato un miglioramento delle funzioni motorie, 28 (47%) stabilità, and 7 (12%) peggioramento. Non sono state osservate seconde recidive. Non associazione con il regime di radioterapia adottato . Nessun caso di mielopatia post-attinica (per dose cumulativa erogata che deve essere $< 137 \text{ Gy}_2$)

Conclusioni:

- la re-irradiazione è possibile anche per pazienti anziani; il rischio di mielopatia è trascurabile se dose cumulativa è inferiore a 137 Gy_2 indipendentemente dal tipo di frazionamento

Limitazioni

- Studio retrospettivo, Numerosità del campione

2. Lo studio pubblicato da

Rades et al. [Effectiveness and Toxicity of Reirradiation (Re-RT) for Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC) *Strahlenther Onkol* . 2005 Sep;181(9):595-600.

Condotta in termini di

-Studio retrospettivo

Con criteri di selezione

- su 74 pazienti adulti con compressione midollare recidiva dopo una prima RT;
- Regimi adottati nel primo trattamento 1 x 8 Gy (n = 34), 5 x 4 Gy (n = 28), 10 x 3 Gy (n = 4), 15 x 2.5 Gy (n = 4), or 20 x 2 Gy (n = 4).
- Recidive dopo una prima radioterapia si è verificata dopo un tempo mediano di 6 mesi (2-40 mesi). I regimi per la re irradiazione sono stati: 1 x 8 Gy (n = 35), 5 x 3 Gy (n = 16), 5 x 4 Gy (n = 13), 10 x 2 Gy (n = 4), 12 x 2 Gy (n = 3), or 17 x 1.8 Gy (n = 3). Cumulative EQD2 (alpha/beta = 2 Gy) 39-40 Gy (n = 21), 49-50 Gy (n = 41), 56-60 Gy (n = 6), or > 60 Gy (n = 6). Follow-up dopo Re-RT è stato di 9 mesi (2-52 mesi).

Avente come obiettivo di valutazione:

- Tossicità ed efficacia del ritrattamento

Ha evidenziato:

- RT comporta un miglioramento nelle funzioni motorie in 29/74 pazienti (39%).

outcome è stato influenzato dal tipo tumore primitivo ($p = 0.013$) e del tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi e il momento della RT ($p = 0.037$), ma non dalla schedula di RT ($p = 0.560$), dalla EQD2 ($p = 0.795$), né dall'intervallo tra la prime RT e il ritrattamento ($p = 0.420$); Nessuna mielopatia registrata.

Conclusioni:

La reirradiazione è efficace e non comporta un aumento rischio di mielopatia se EQD2 < or = 50 Gy.

Limitazioni

- Studio retrospettivo, Numerosità del campione, bias di selezione

Grado di raccomandazione e 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

6.8. 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 giovare di tecniche radioterapiche più sofisticate e complesse che possano prevenire le complicanze a lungo termine del trattamento stesso e consentire un controllo prolungato 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 precedenza¹⁸⁻²⁰.

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 analgica 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.

In uno studio prospettico randomizzato di fase II su 160 pazienti, Nguyen QN et al. hanno confrontato la singola dose di radioterapia in SBRT (12 Gy per lesioni di dimensioni > 4 cm o 16 Gy per quelle < di 4 cm) con la radioterapia convenzionale in 10 frazioni da 300 cGy.

La risposta analgica è stata maggiore nei pazienti sottoposti alla singola seduta di radioterapia a 2 settimane [62% vs 36% ($p=0.01$)], a 3 mesi [72% vs 49% ($p=0.03$)] e a 9 mesi [77% vs 46% ($p=0.03$)].

La SBRT ha consentito inoltre un miglior controllo locale a 1 (100% vs 90.5%) e a 2 anni (100% vs 75.6), con un ridotto tasso di re-irradiazione.

Una documento pubblicato da una 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 midollare²⁴. Uno scenario particolare

sono invece i ritrattamenti in cui questa tecnica può certamente fornire dei riscontri vantaggiosi (vedi paragrafo dedicato).

Pielkenrood et al., in uno studio di fase II su 110 pazienti randomizzati a ricevere SBRT (prevalentemente 30 Gy in tre frazioni) o radioterapia convenzionale (prevalentemente 8Gy in singola frazione), non hanno riscontrato differenze nella riposte al dolore a 3 mesi (32% nei pazienti sottoposti a radioterapia convenzionale vs il 40% sottoposti a RT stereotassica; $P=0.42$) (1).

All'ASTRO 2019 sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di fase III NRG Oncology/RTOG 0631, su pazienti con un numero limitato di metastasi ossee del rachide, randomizzati a ricevere 8Gy in singola frazione o SRS/SBRT per una dose totale di 16 o 18 Gy in singola frazione. L'end point primario era il controllo del dolore definito come un miglioramento di 3 punti sulla scala NRPS (Numerical Rating Pain Scale) a 3 mesi dal termine del trattamento. Anche in questo studio, non è stata riscontrata differenza significativa fra le due metodiche di trattamento (40.3% vs. 57.9%, $p=0.99$) (2).

Lo studio di fase II/III recentemente pubblicato su Lancet Oncology da Sahgal et al., condotto su 229 pazienti, ha dimostrato un beneficio della radioterapia stereotassica nel trattamento delle lesioni del rachide dolenti rispetto alla tecnica convenzionale con un tasso di risposte complete a 3 mesi del 35 % vs del 14% rispettivamente ($p=0.0002$) suggerendo che la SBRT dovrebbe essere considerata il trattamento standard per la palliazione delle lesioni secondarie ossee del rachide

Alla luce di quanto riportato negli studi precedentemente citati, la SBRT rappresenta un'importante opzione terapeutica per pazienti con metastasi ossee dolenti, soprattutto per il prossimo futuro. Considerando anche i risultati contrastanti degli studi randomizzati attualmente pubblicati, la relativa disomogeneità delle popolazioni analizzata, l'uso di frazionamenti diversi, rimangono da chiarire alcuni punti cruciali quali l'ottimale selezione dei pazienti da applicare, il frazionamento ottimale da scegliere così come dettagli tecnici quali la definizione dei volumi bersaglio e il planning prima di considerarlo come nuovo standard terapeutico in questo setting e preferirlo su ampia scala ai tradizionali approcci e frazionamenti con finalità palliativa. (3).

La SBRT dovrebbe attualmente essere limitata all'interno di studi clinici prospettici e non essere considerata come il trattamento da prediligere per la palliazione. Potrebbe cionondimeno essere considerata per casi selezionati, ad esempio per pazienti con ottima prognosi, buon performance status, numero limitato di metastasi, discreto controllo del dolore (per limitare i rischi di spostamento intrafrazione), ed applicata secondo i criteri di inclusione, le valutazioni preliminari (ad esempio studio di RMN della sede da trattare), e le specifiche tecniche indicate da Shagal et al., preferibilmente in Centri ad alto volume ed esperienza di erogazione per trattamenti stereotassici guidati dalle immagini (SBRT IGRT) . (4-5).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Per pazienti, sintomatici, a buona prognosi con coinvolgimento del rachide, l'impiego di moderne tecnologie radioterapiche dovrebbe essere preso in considerazione preferibilmente all'interno di studi clinici, oppure per casi selezionati, applicando l'approccio riportato da Shagal et al., preferibilmente in Centri ad alto volume per SBRT IGRT.	Positiva Debole

- 1) Pielkenrood BJ; Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2021 Jun 1;110(2):358-367. doi: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.060. Epub 2020 Dec 14. ; Pain Response After Stereotactic Body Radiation Therapy Versus Conventional Radiation Therapy in Patients With Bone Metastases- A Phase 2 Randomized Controlled Trial Within a Prospective Cohort
- 2) Ryu S Radiosurgery Compared To External Beam Radiotherapy for Localized Spine Metastasis: Phase III Results of NRG Oncology/RTOG 0631; IJROBP ORAL SCIENTIFIC SESSION| VOLUME 105, ISSUE 1, SUPPLEMENT, S2-S3, SEPTEMBER 01, 2019; available at ([https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(19\)31217-9/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)31217-9/fulltext))
- 3) Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial.Lancet Oncol 2021; 22: 1023–33.
- 4) Cellini et al ; Stereotactic body radiotherapy for painful spinal metastases; Lancet Oncol 2021 Sep;22(9):e384. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00421-6.
- 5) van der Velden JM et al; Spinal stereotactic radiotherapy for painful spinal metastasis; Comment in Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):901-903. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00268-0. Epub 2021 Jun 11

7. La Terapia Radio-Metabolica

7-1 Nei pazienti con metastasi ossee la terapia radio-metabolica è efficace nel controllo sintomatologico e di malattia?

1. Studio pubblicato da:

- C. Parker et al, N ENGL J MED 2013 (ALSYMPCA ClinicalTrials.gov number, NCT00699751)

Disegno:

- studio interventistico, randomizzato, di fase III, in doppio cieco, parallelo, con controllo in placebo

Campione:

- 921 pazienti, arruolamento 2:1 nel braccio attivo

Osservati in:

- singolo studio multicentrico

Criteri di selezione:

- diagnosi istologica
- presenza di solo metastasi scheletriche sintomatiche
- resistenza alla castrazione
- non eleggibili per o che hanno rifiutato docetaxel
- ECOG \leq 2

Con l'obiettivo di valutare:

- sei somministrazioni ev/ 4 settimane al dosaggio di 50 kBq/Kg
- placebo
- tutti i pazienti hanno ricevuto il best standard of care

Da condurre sugli out come:

- obiettivo primario OS
- obiettivo secondario efficacia
- end points primo evento sintomatico scheletrico, tossicità, parametri biochimici.

Interim analysis predefinita:

-

Ha evidenziato:

- l'analisi dei 921 pazienti ha confermato un beneficio intermini di sopravvivenza con radium-223 verso placebo (mediana, 14.9 mesi vs. 11.1 mesi; hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.58-0.83; P<0.001). il raggiungimento degli obiettivi secondari di efficacia e degli end points. Il Radium-223 ha dimostrato minor frequenza di mielosoppressione e eventi avversi

Sono state riportate le seguenti limitazioni:

- i pazienti in fase molto avanzata di malattia
- l'esclusione dei pazienti con metastasi linfonodali,
- gli esami morfologici richiesti sono migliorabili
- non era prevista dosimetria

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	La radioterapia metabolica associata alla chemioterapia ottiene un maggiore controllo del dolore rispetto alla sola chemioterapia, con un potenziale incremento della tossicità ematologica.	Positiva Forte
MODERATA	L'aggiunta della terapia radiometabolica alla radioterapia a fasci esterni non 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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	L'uso del radio 223 può essere preso in considerazione in II/III linea ed in monoterapia o associato a LHRH in pazienti con metastasi ossee multiple sintomatiche e senza metastasi viscerali 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. E' consigliabile valutare lo stato dell'osso e associare bifosfonati o denosumab	Positiva forte

8. La Chirurgia Ortopedica delle Metastasi Scheletriche

8.1. Quali sono gli obiettivi del Trattamento delle Metastasi Scheletriche?

Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono [1-12]:

- 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.

8.2. Quali sono i Fattori Prognostici?

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
MOLTO BASSA	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

8.3. Lesioni Metastatiche dello Scheletro Appendicolare

QUESITO CLINICO N° 3 :

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	Utilizzare score di valutazione, clinica e radiografica, delle lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare permette una classificazione delle lesioni e correla con il rischio di frattura. La localizzazione delle lesioni (arto superiore, inferiore, zone critiche di carico), l'estensione locale di malattia, le caratteristiche biologiche della metastasi ed il tipo di dolore percepito dal paziente sono caratteristiche chiave per un adeguato inquadramento della lesione metastatica.	Positiva forte

È possibile classificare una lesione metastatica in base a diversi fattori locali e sistemici [22-34]. Prima di tutto va considerata la localizzazione della lesione, arti superiori o inferiori, ed in quest'ultimo caso regioni particolarmente fragili come il collo del femore e la zona petrocanterica. Altri fattori da analizzare sono l'interessamento litico o blastico dell'osso e l'estensione locale di malattia. Infine, la lesione va caratterizzata in funzione del tipo di dolore che genera [15-20]. Esistono a tale proposito diversi score di valutazione clinica e radiologica, come ad esempio il Mirel Score [82] che garantisce anche una valutazione prognostica del rischio di frattura.

I pazienti con metastasi ossee da carcinoma degli arti e dei cingoli possono essere suddivisi inoltre 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)
Classe III	<p>• Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico. Le regioni più a rischio in tale segmento sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovra condiloidea. Il rischio imminente di frattura è valutato in base ai parametri proposti in letteratura: a) lesione litica della corticale $\geq 2,5$ cm; b) distruzione della corticale $\geq 50\%$ del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia [13]. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono >30mm di coinvolgimento corticale assiale e >50% di estensione corticale circonferenziale [14].</p>
Classe IV	<ul style="list-style-type: none"> • Lesioni metastatiche osteoblastiche • Lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola) • Lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura • Lesioni dell'ala iliaca, dell'arco pelvico anteriore o della scapola (eccetto classe 1) • Pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto

8.4. Il Paziente con Lesione Metastatica dello Scheletro, può essere trattato Chirurgicamente?

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 e non + eventuali terapie adiuvanti. In caso di scarsa prognosi del paziente si possono valutare interventi meno invasivi, quali ad esempio l'osteosintesi rinforzata con cemento.	Positiva forte
MOLTO BASSA	In pazienti di Classe II e III con interessamento della metaepifisi di gomito, ginocchio e tibiotarsica si dovrebbe considerare: <ul style="list-style-type: none"> • asportazione intralasionale 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 e non 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 essere di volta in volta presi in considerazione: <ul style="list-style-type: none"> • 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 • sistemi di cementazione endomidollare 	Positiva forte

<p>MOLTO BASSA</p>	<p>In pazienti di Classe II, III e IV con “acrometastasi” andrebbe valutata la sintomatologia, la prognosi e le caratteristiche biologiche del tumore primitivo. Gli approcci in questa categoria di pazienti sono estremamente eterogenei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • non chirurgico, con valutazione radioterapica e di terapia del dolore • chirurgico nel caso di metastasi isolate con primitivo a prognosi favorevole (finalità terapeutica) o in caso di inadeguato controllo del dolore (finalità palliativo-antalgica) <ul style="list-style-type: none"> ○ curettage e borraggio con cemento ± adiuvanti locali (ad es crioterapia o fenolo) ± radioterapia postoperatoria ○ artrodesi ○ amputazione 	<p>Positiva forte</p>
<p>MOLTO BASSA</p>	<p>In pazienti di classe IV andrebbe valutata la sintomatologia, la prognosi e le caratteristiche biologiche del tumore primitivo. Il primo approccio a questi pazienti è di tipo non chirurgico, in collaborazione con l'oncologo ed il radioterapista. In caso di dolore scarsamente controllato, di impending fracture o di fratture patologiche in pazienti a prognosi superiore ai 3 mesi si procederà al trattamento chirurgico come nelle Classi II e III.</p>	<p>Positiva Forte</p>

8.5. Le Lesioni Metastatiche del Bacino

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Valutare una lesione metastatica del bacino in base alla sua localizzazione, all'estensione di malattia locale e sistemica, al tumore primitivo ed a fattori laboratoristici, permette di classificare e stratificare i rischi collegati ad un eventuale intervento chirurgico.	Positiva forte

Similmente alle lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare è possibile classificare le lesioni del bacino in base alla loro localizzazione anatomica ed in relazione alle zone di carico. I fattori che sembrano influenzare maggiormente la prognosi di queste lesioni riguardano solo marginalmente fattori locali, come ad esempio la presenza di localizzazioni multiple, e sono per lo più correlata a fattori sistemici, quali ad esempio: presenza di lesioni viscerali, livelli di albumina, istotipi favorevoli (rene, mammella, tiroide, forme linfoproliferative). [83]

8.5.2. Classi di pazienti con metastasi pelviche secondo la classificazione di Capanna

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

8.5.3. Regioni della pelvi secondo la classificazione di Enneking

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 rischio 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 [35-39, 45-47].

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. In pazienti con lesioni acetabolari è possibile procedere ad interventi di riempimento anche percutaneo della lesione con cemento "acetaboloplastica" [40].

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 [41-42]. In pazienti con lesioni acetabolari è possibile procedere ad interventi di acetaboloplastica [43].

Nella localizzazione del sacro, ove trattamenti chirurgici convenzionali e/o la cementoplastica locale sono ad elevato rischio di complicanze, può essere presa in considerazione l'utilizzo dell'elettrochemioterapia [44].

8.5.4. il paziente con lesione metastatica del bacino, può essere trattato chirurgicamente?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	Lesioni osteolitiche isolate dell'ala iliaca, con o senza frattura patologica, in pazienti con prognosi di almeno 6 mesi possono essere trattati con resezione tangenziale dell'ala iliaca ed eventuale ricostruzione (cemento e fili, protesi custom-made, allograft).	Positiva forte
BASSA	Lesioni della colonna anteriore o posteriore del bacino senza coinvolgimento articolare, in pazienti con prognosi di almeno 6 mesi possono essere trattati con interventi mininvasivi di acetaboloplastica e rinforzo con fili metallici. In caso di prognosi superiore a 12 mesi è possibile valutare interventi più invasivi di resezione e ricostruzione con protesi tumorale o custom-made cementate.	Positiva forte
BASSA	Lesioni della regione acetabolare con coinvolgimento articolare, in pazienti con prognosi di almeno 6 mesi, possono essere trattati con intervento di resezione e sostituzione con protesi tumorale o custom-made cementate.	Positiva forte
BASSA	Lesioni delle branche ileo-ischio-pubiche senza coinvolgimento articolare possono essere trattate con metodiche non-chirurgiche a scopo palliativo-antalgico come radioterapia. In caso di persistenza del dolore, in pazienti con prognosi discreta, utile rivalutazione per eventuale intervento chirurgico di resezione.	Positiva forte
BASSA	Lesioni del sacro andrebbero unicamente trattate con metodiche non chirurgiche a scopo palliativo-antalgico, quali ad esempio elettrochemioterapia e/o cementoplastica.	Positiva forte
BASSA	Lesioni sintomatiche del bacino in pazienti con prognosi inferiore a 6 mesi andrebbero trattate con metodiche non chirurgiche a scopo palliativo-antalgico (elettrochemioterapia, radioterapia, terapie sistemiche)	Positiva forte

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 [35].

8.6. Lesioni Metastatiche Vertebrali

8.6.1. Quali sono i parametri da considerare nella scelta terapeutica del paziente con Lesioni Metastatiche al Rachide?

I parametri che devono essere considerati includono [48-62]:

- 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, 50].

÷

- Paziente non operabile: 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.
- Paziente operabile: 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”.

8.6.2. 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 [56]. La chirurgia delle metastasi vertebrali può essere classificata come terapia palliativa, adiuvante o escissionale [57] e può essere eseguita con accesso anteriore, posteriore o combinato [58-62; 73-81].

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

Lo studio[84] pubblicato da:

Lee, C.-H., Kwon, J.-W., Lee, J., Hyun, S.-J., Kim, K.-J., Jahng, T.-A., & Kim, H.-J. (2014). *Direct Decompressive Surgery Followed by Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression*. *Spine*, 39(9), E587–E592. doi:10.1097/brs.0000000000000258

Condotta in termini di:

Metanalisi

con disegno: N/A

su un campione di:

1375 pazienti da 5 studi, con 238 pazienti sottoposti a decompressione diretta e radioterapia e 1137 sottoposti alla sola radioterapia.

con criteri di selezione:

Studi randomizzati (dal 2005) effettuati su adulti con diagnosi di compressione epidurale metastatica, e che hanno posto a confronto la chirurgia decompressiva diretta seguita da radioterapia VS la sola radioterapia.

avente come obiettivo la valutazione di:

Recupero della deambulazione e sopravvivenza

ha evidenziato:

La chirurgia decompressiva diretta seguita da RT permette un miglioramento nella capacità deambulatoria ed un aumento della sopravvivenza maggiore rispetto alla sola radioterapia in pazienti con compressione epidurale da metastasi spinali.

Limitazioni:

bias di selezione dei singoli studi analizzati

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

8.6.4. In pazienti affetti da Compressione del Midollo Spinale da Metastasi Vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di corticosteroidi prima del trattamento definitivo (RT o Chirurgia), con quale dosaggio, ed a rischio di quali complicanze?

Lo studio [85] pubblicato da:

Kumar, A., Weber, M. H., Gokaslan, Z., Wolinsky, J.-P., Schmidt, M., Rhines, L., et al (2017). Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment. *Clinical Spine Surgery*, 30(4), 156–163. doi:10.1097/bsd.0000000000000528

Condotto in termini di:

Metanalisi

con disegno: N/A

su un campione di:

6 studi

con criteri di selezione:

- RCT che esaminano il ruolo di steroidi vs altri regimi terapeutici
- RCT che valutano protocolli ad alto o basso dosaggio di CCS.
- Studi di coorte e case series che analizzano regimi terapeutici, effetti collaterali e complicanze.

avente come obiettivo la valutazione di:

- effetto degli steroidi prima del trattamento definitivo su stato deambulatorio, funzione sfinterica e vescicale e sopravvivenza?
- Dosaggio associato con i migliori risultati in termini di sintomi neurologici e prevenzione delle complicanze

ha evidenziato che:

- La terapia steroidea è più efficace se somministrata precocemente rispetto alla diagnosi di compressione spinale metastatica (<12h dall'inizio dei sintomi).
- Il dosaggio più sicuro appare essere un bolo iniziale di 10mg EV di desametasone seguito da 16mg al giorno diviso in 4 dosi da 4 mg (xos o IV).
- Al trattamento con steroidi dovrebbe seguire non appena possibile il trattamento definitivo di radioterapia o chirurgia.
- I rischi principali sono stati di emorragia e perforazione gastrointestinale.

Limitazioni:

bias di selezione dei singoli studi analizzati

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di desametasone a basso dosaggio prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia), con rischio noto di complicanze gastrointestinali	Positiva debole

8.6.5. In Pazienti con Fratture Patologiche in Compressione in assenza di Deficit Neurologici, il Trattamento con Vertebroplastica o Cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?

Lo studio [86] pubblicato da:

Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(11):1-202. Published 2016 May 1.

Condotta in termini di:

Systematic Review

con disegno: N/A

su un campione di:

111 studi clinici (4.235 pazienti):

- Vertebroplastica (78 studi, 2.545 pazienti)
- Cifoplastica (33 studi, 1.690 pazienti)
- Patologie trattate: lesioni spinali metastatiche, mieloma multiplo, o emangiomi

con criteri di selezione:

- Studi pubblicati in lingua inglese fra gennaio 2000 ed ottobre 2014
- RCTs, systematic reviews, meta-analisi, e studi osservazionali
- Studi riguardo alle procedure di vertebroplastica e cifoplastica per fratture vertebrali patologiche in compressione

avente come obiettivo la valutazione di:

Soddisfazione del paziente, riduzione del dolore, depressione ed ansia, sintomi neurologici, sicurezza, correzione della deformità, qualità della vita, uso di analgesici, disabilità, qualità della vita

ha evidenziato che:

Sia la vertebroplastica che la cifoplastica sono efficaci nel ridurre il dolore nei pazienti con fratture in compressione da patologia neoplastica, come testimoniato da una diminuzione nell'assunzione di oppioidi ed analgesici maggiore che nei pazienti con trattamento conservativo (riposo a letto e farmaci), e si associano ad un rischio genericamente basso di complicanze

Limitazioni:

bias di selezione dei singoli studi analizzati, che includono anche pazienti con mieloma multiplo ed emangiomi

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
BASSA	In pazienti operabili con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica può essere più efficace del trattamento conservativo nel controllo del dolore	Positiva debole

8.6.6. In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita?

1. Lo studio [87] pubblicato da:

María Paniagua-Collado, Omar Cauli Non-pharmacological Interventions in Patients With Spinal Cord Compression: A Systematic Review. J Neurooncol 2018 Feb;136(3):423-434. doi: 10.1007/s11060-017-2684-5. Epub 2017 Nov 20.

Condotta in termini di:

Systematic Review

con disegno: N/A

su un campione di:

- 11 studio clinici che esplorano i trattamenti conservativi nel paziente con patologia spinale oncologica e non oncologica.
- Patologie trattate: lesioni spinali metastatiche, da mieloma multiplo, o esiti di trauma vertebrale

con criteri di selezione:

- Studi pubblicati in lingua inglese fra gennaio 2000 ed ottobre 2014
- RCTs, systematic reviews, meta-analisi, e studi osservazionali
- Studi riguardo alle procedure di vertebroplastica e cifoplastica per fratture vertebrali patologiche in compressione

avente come obiettivo la valutazione di:

Soddisfazione del paziente, riduzione del dolore, depressione ed ansia, sintomi neurologici, sicurezza, correzione della deformità, qualità della vita, uso di analgesici, disabilità, qualità della vita

ha evidenziato che:

Uno studio di coorte suggerisce che l'utilizzo di una ortesi TLSO precoce migliora il controllo del dolore e della funzionalità in pazienti affetti da mieloma; tale dato è tuttavia inferiore per quanto riguarda il dolore, rispetto a pazienti trattati con cifoplastica, mentre è maggiore rispetto ai pazienti trattati con cifoplastica per quanto riguarda la funzionalità globale del paziente.

Limitazioni:

solo uno studio fra quelli analizzati prende in considerazione pazienti con mieloma multiplo

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

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. Gausepohl T, Pennig D, Heck S, Gick S, Vegt PA, Block JE. Effective Management of Bone Fractures with the Illuminoss® Photodynamic Bone Stabilization System: Initial Clinical Experience from the European Union Registry. *Orthop Rev (Pavia)*. 2017 Feb 20;9(1):6988.
33. Machado V, San-Julian M. Prognosis and treatment of acrometastases: Observational study of 35 cases treated in a single institution. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2019 Feb;63(1):49–55.
34. Stomeo D, Tulli A, Ziranu A, Perisano C, De Santis V, Maccauro G. Acrometastasis: a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(15):2906–15.
35. Muller DA, Capanna R: The surgical treatment of pelvic bone metastases. *Adv Orthop* 2015, 2015:525363.
36. 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.
37. Patterson FR, Peabody TD: Operative management of metastases to the pelvis and acetabulum. *Orthop Clin North Am* 2000, 31(4):623-631.
38. 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.
39. Rove KO, Crawford ED: Metastatic cancer in solid tumors and clinical outcome: skeletal-related events. *Oncology* 2009, 23(14 Suppl 5):21-27

- 40: Maccauro G, Liuzza F, Scaramuzza L, Milani A, Muratori F, Rossi B, et al. Percutaneous acetabuloplasty for metastatic acetabular lesions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 May 5;9:66.
41. 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.
42. 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.
- 43: Maccauro G, Liuzza F, Scaramuzza L, Milani A, Muratori F, Rossi B, et al. Percutaneous acetabuloplasty for metastatic acetabular lesions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 May 5;9:66.
- 44: Bianchi G, Campanacci L, Ronchetti M, Donati D. Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Phase II Trial. *World Journal of Surgery*. 2016 Dec;40(12):3088–94.
45. 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.
46. Harrington KD: Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. *Clin Orthop Relat Res* 1995(312):136-147.
47. 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.
48. Drew M, Dickinson RB: Osseus complication of malignancy. In: JJ L, ed *Clinical cancer medicine: treatment tactics* Boston: MTP Press; 1980:pp97-124.
49. Adams M SV: Surgical treatment of metastatic cervical spine disease. *Contemp Neurosurg* 2001, 23:1-5.
50. 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.
51. Fisher CG, Andersson GB, Weinstein JN: Spine focus issue. Summary of management recommendations in spine oncology. *Spine* 2009, 34(22 Suppl):S2-6.
52. Vrionis FD, Small J: Surgical management of metastatic spinal neoplasms. *Neurosurg Focus* 2003, 15(5):E12.

53. 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.
54. Gilbert RW, Kim JH, Posner JB: Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978, 3(1):40-51.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. Denaro V: Treatment of Metastases and Systemic Tumors of the Cervical Spine. *Neuro-Orthopedics* 1988, 6:101-110.
61. Denaro V, Gulino G, Papapietro N, Denaro L: Treatment of Metastasis Of The Cervical Spine. *Chir Organi Mov* 1998, 83:127-137.
62. 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.
63. 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.
64. 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.

65. Cole JS, Patchell RA: Metastatic epidural spinal cord compression. *Lancet neurology* 2008, 7(5):459-466.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Axelsen M, Thomassen LD, Bungler 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.
73. Klimo P, Jr., Schmidt MH: Surgical management of spinal metastases. *The oncologist* 2004, 9(2):188-196.
74. Roy-Camille R JT, Saillant G, Mamoudy P, Denaro V.: Tumeurs du Rachis. *Encicl Med-Chir Techniquee Chirurgicales, Orthopedie* 1982:44-165.
75. 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.
76. 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.

77. Kostuik JP, Errico TJ, Gleason TF, Errico CC: Spinal stabilization of vertebral column tumors. *Spine* 1988, 13(3):250-256.
78. McLain R WJ: Tumors of the spine. *Semin Spine Surg* 1990, 2:157.
79. Denaro V: Stenosis of the cervical spine causes, diagnosis and treatment. Heidelberg-Berlin: Springer 1991.
80. Di Martino A, Caldaria A, De Vivo V, Denaro V. Metastatic epidural spinal cord compression. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Nov;16(11):1189-1198.
81. 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.
82. Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: Mirels' classification: metastatic disease in long bones and impending pathologic fracture. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(10):2825-2827. doi:10.1007/s11999-010-1326-4
83. Krishnan CK, Han I, Kim HS. Outcome after Surgery for Metastases to the Pelvic Bone: A Single Institutional Experience. *Clin Orthop Surg.* 2017;9(1):116-125. doi:10.4055/cios.2017.9.1.116
84. Lee, C.-H., Kwon, J.-W., Lee, J., Hyun, S.-J., Kim, K.-J., Jahng, T.-A., & Kim, H.-J. (2014). Direct Decompressive Surgery Followed by Radiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression. *Spine*, 39(9), E587–E592. doi:10.1097/brs.0000000000000258
85. Kumar, A., Weber, M. H., Gokaslan, Z., Wolinsky, J.-P., Schmidt, M., Rhines, L., ... Fisher, C. G. (2017). Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment. *Clinical Spine Surgery*, 30(4), 156–163. doi:10.1097/bsd.0000000000000528
86. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016;16(11):1-202. Published 2016 May 1.
87. María Paniagua-Collado, Omar Cauli Non-pharmacological Interventions in Patients With Spinal Cord Compression: A Systematic Review. *J Neurooncol* 2018 Feb;136(3):423-434. doi: 10.1007/s11060-017-2684-5. Epub 2017 Nov 20.

9. Ruolo della Radiologia Interventistica

Premessa

Negli ultimi due decenni, il rapido avvento della radiologia interventistica ha ampliato le opzioni di trattamento delle metastasi ossee, tradizionalmente basato sul paradigma chirurgia/radioterapia/terapie oncologiche sistemiche. Le attuali tecniche interventistiche quali la termo-ablazione ed il consolidamento osseo eseguiti per via percutanea hanno integrato l'armamentario terapeutico a disposizione dell'equipe multidisciplinare incaricata della gestione di queste neoplasie (1), permettendo: *a*) l'accesso ad ulteriori possibilità terapeutiche per i pazienti non più candidabili a trattamenti chirurgici o radianti (1,2); il miglioramento dei risultati oncologici dei trattamenti tradizionali grazie a nuovi schemi terapeutici combinati (es. radioterapia + termoablazione) (3,4).

La scelta delle terapie interventistiche viene effettuata in maniera multidisciplinare in base allo schema terapeutico "trattamento curativo vs trattamento palliativo" (5,6) (Fig. 1). Nel primo caso, lo scopo è quello di ottenere una distruzione tumorale completa della metastasi ossea attraverso terapie termo-ablative. Nel secondo caso, lo scopo del trattamento è la gestione di uno o più eventi scheletrici, ed in particolare del dolore (attraverso termo-ablazione o consolidazione ossea percutanea), o frattura (attraverso tecniche di consolidazione ossea percutanea).

La termo-ablazione permette la distruzione dei tumori attraverso l'applicazione diretta di energie basate sul calore o sul freddo (7–9), erogate attraverso uno o più aghi inseriti all'interno dell'area tumorale sotto controllo radiologico. Tutte le tecniche ablative producono una necrosi tumorale/ossea, la cui estensione dipende dalla quantità di energia erogata e dalle caratteristiche locali del tessuto come la vascolarizzazione (10).

Dall'altro lato, la consolidazione ossea percutanea viene eseguita con cementoplastica (i.e. iniezione percutanea di poli-metil-metacrilato) in ossa sottoposte a stress bio-meccanico preponderante sul piano assiale (e.g. corpo vertebrale, tetto acetabolare); o con osteosintesi percutanea con viti filettate in ossa sottoposte a stress bio-meccanico non-assiale (e.g. stress torsionale), come ad esempio a livello dell'ala iliaca o del collo femorale.

Le controindicazioni assolute a qualsiasi tipo di trattamento interventistico includono le compromissioni irreversibili della coagulazione e gli stati infettivi locali o sistemici.

Come descritto precedentemente, l'ablazione tumorale può avere uno scopo "curativo" o "palliativo" a seconda del contesto clinico in cui è proposta. Tuttavia, in entrambi i casi, la necrosi tumorale che ne risulta contribuisce ad aumentare il rischio di frattura secondaria, in maniera del tutto simile a quanto succede dopo radioterapia (11). Per tale ragione, la termo-ablazione è spesso eseguita contestualmente con la consolidazione ossea percutanea, specialmente se il trattamento ablativo è eseguito in zone di carico.

Alla luce delle ampie possibilità di combinazione delle differenti tecniche interventistiche tra di loro così come con altre terapie non interventistiche (e.g. radioterapia), e del recente avvento della radiologia interventistica in questo ambito oncologico, non stupisce l'assenza di robuste evidenze derivate da studi prospettici randomizzati. Per tale motivo, in queste linee guida, l'analisi delle raccomandazioni sarà limitata alle tecniche (termo-ablazione; cementoplastica vertebrale) ed allo scenario clinico (metastasi ossea dolorosa) più frequenti, e per i quali attualmente si dispone delle maggiori evidenze cliniche.

9.1. In Pazienti con Dolore focale da Metastasi Ossea è possibile proporre le tecniche di Termoablazione Percutanea a scopo antalgico?

Diverse tecniche di termoablazione percutanea sono attualmente utilizzate, sebbene la radiofrequenza (RFA) e la crioablazione (CA) siano le due tecniche per le quali si dispone di dati relativamente robusti in termini di efficacia (5) e sicurezza (12–14).

Uno studio prospettivo multicentrico a braccio unico ha valutato l'effetto antalgico della RFA in caso di dolore focale da metastasi ossea (15). Lo studio ha arruolato 52 pazienti con dolore focale da metastasi ossea (>50/100 punti su scala analogico visuale) nonostante gli analgesici. I criteri d'esclusione erano: pazienti con lesioni ossee da malattie ematologiche, lesioni metastatiche con dimensioni uguali o superiori a 9 cm, metastasi ossee localizzate in zone di carico o a livello degli arti inferiori, o con invasione del canale midollare o di altre strutture nervose. I trattamenti associati ammessi erano: precedente trattamento con bifosfonati, radionuclidi o radioterapia interrotta almeno un mese prima della termo-ablazione; chemioterapia interrotta almeno 2 settimane prima della termo-ablazione e ricominciata almeno due settimane dopo il termine della stessa. Tre complicanze maggiori (grado 3 secondo la classificazione CTCAE v4.0) sono state riportate (i.e. dolore refrattario e lesione neurologica focale). I risultati relativi agli eventi "pain relief", "patients' mood" e "pain intensity" sono stati analizzati a 1 e 3 mesi sulla base di una scala 0-100. Inoltre, l'intensità del dolore è stata valutata agli stessi intervalli di tempo attraverso un'apposita scala da 1-8 punti (1

punto = nessun dolore; 8 punti = dolore lancinante). Rispetto alla fase pre-ablativa, l'incremento medio del "pain relief" è stato rispettivamente di 26.3 ($p < 0,0001$) e 16.4 ($p = 0,02$) punti a 1 e 3 mesi. Agli stessi intervalli, l'incremento medio del "patients' mood" è stato rispettivamente di 19.9 ($p < 0,0001$) e 14.9 ($p = 0,005$) punti; e la riduzione media dell'intensità del dolore di 26.9 ($p < 0,0001$) e 14.2 ($p = 0.02$) punti.

Callstrom et al (7) hanno condotto uno studio simile al precedente applicando la CA. Questi autori hanno incluso 61 pazienti con 1 o 2 metastasi ossee dolorose (dolore uguale o superiore a 4 punti nelle 24 ore valutato su una scala 0-10). La chemioterapia o la radioterapia sono state interrotte almeno 3 settimane prima dell'arruolamento nello studio. I pazienti con tumori in prossimità (0.5 cm) del midollo spinale o dell'encefalo, ed i pazienti con fratture non erano eleggibili per l'arruolamento nello studio. La risposta palliativa all'ablazione è stata valutata con il questionario "Brief Pain Inventory (short form)", ed attraverso la valutazione del consumo di analgesici. Complessivamente, sono state trattate 69 metastasi. Rispetto al baseline (7.1/10) il punteggio medio per l'evento "peggior dolore nelle 24 ore" si è ridotto rispettivamente a 5.1/10, 4.0/10, 3.6/10 e 1.4/10 a 1, 4, 8 e 24 settimane. L'83% dei pazienti che utilizzavano oppioidi prima della CA ha potuto ridurre il loro consumo durante il follow-up. Una sola complicanza maggiore (grado 3 secondo il NCI CTC-AE V4) e di carattere infettivo è stata segnalata.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La termoablazione percutanea permette un effetto antalgico quando applicata al trattamento di una metastasi ossea dolorosa.	Positiva debole

9.2. In Pazienti Oncologici con Lesioni Osteolitiche Dolorose del Corpo Vertebrale, con o senza Frattura da Compressione (A1 secondo Magerl) associata, è possibile proporre la Cementoplastica Percutanea (i.e. vertebroplastica) a scopo antalgico?

Una revisione sistematica della letteratura eseguita dall' "Health Quality Ontario" (ente consultivo predisposto alla valutazione della qualità dell'assistenza sanitaria in Ontario) ha valutato l'efficacia e la sicurezza della vertebroplastica nel trattamento di fratture da compressione vertebrale in contesto oncologico (16). Quasi tutti gli studi clinici inclusi hanno riportato valori medi per l'intensità del dolore secondo la scala VAS sia al tempo 0 sia dopo vertebroplastica (spesso entro 24 o 48 ore). In tutti gli studi clinici, i valori medi VAS al tempo 0 erano $\geq 7.0/10$ vs $< 4.0/10$ dopo vertebroplastica. La riduzione dell'intensità del dolore dopo la vertebroplastica è stata anche accompagnata da un cambiamento nell'uso degli analgesici.

Il tasso di complicazioni maggiori riportato era del 2.8%, e la maggior parte di tali eventi era consistente con embolie polmonari, ematomi, perdite di cemento nel midollo spinale con conseguente compressione dei nervi e deficit neurologici. La mortalità complessiva da vertebroplastica era dello 0.6%.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	La vertebroplastica percutanea permette un effetto antalgico rapido quando applicata al trattamento di metastasi vertebrali osteolitiche con o senza frattura (Magerl A1) associata	Positiva debole

BIBLIOGRAFIA

1. Cazzato RL, Buy X, Grasso RF, et al. Interventional Radiologist's perspective on the management of bone metastatic disease. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(8):967–74.
2. Cazzato RL, Bonichon F, Buy X, et al. Over ten years of single-institution experience in percutaneous image-guided treatment of bone metastases from differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(9):1247–55.
3. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, et al. A feasibility study of percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. *Eur Radiol*. 2011;21(9):2004–10.
4. Di Staso M, Gravina GL, Zugaro L, et al. Treatment of Solitary Painful Osseous Metastases with Radiotherapy, Cryoablation or Combined Therapy: Propensity Matching Analysis in 175 Patients. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129021.
5. Cazzato RL, Arrigoni F, Boatta E, et al. Percutaneous management of bone metastases: state of the art, interventional strategies and joint position statement of the Italian College of MSK Radiology (ICoMSKR) and the Italian College of Interventional Radiology (ICIR). *Radiol Med*. 2018;1–16.
6. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, et al. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33(4):706–13.
7. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer*. 2013;119(5):1033–41.
8. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22:300–306.
9. Jennings JW, Prologo JD, Garnon J, et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: the MOTION multicenter study. *Radiol Imaging Cancer*. 2021;3(2):e200101.
10. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*. 2014;273(1):241–60.
11. Mantel F, Sweeney RA, Klement RJ, et al. Risk factors for vertebral compression fracture after spine stereotactic body radiation therapy: Long-term results of a prospective phase 2 study. *Radiother Oncol*. 2019;141:62–6.
12. Cazzato RL, Palussière J, Auloge P, et al. Complications Following Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation of Bone Tumors: A 10-year Dual-Center Experience. *Radiology*. 2020;296(1):227–35.
13. Auloge P, Cazzato RL, Rousseau C, et al. Complications of Percutaneous Bone Tumor Cryoablation: A 10-year Experience. *Radiology*. 2019;291(2):521–8.
14. Cazzato RL, de Rubeis G, de Marini P, et al. Percutaneous microwave ablation of bone tumors: a systematic review. *Eur Radiol*. 2021;31(5):3530-3541.
15. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer*. 2010;116(4):989–97.
16. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(11):1–202.