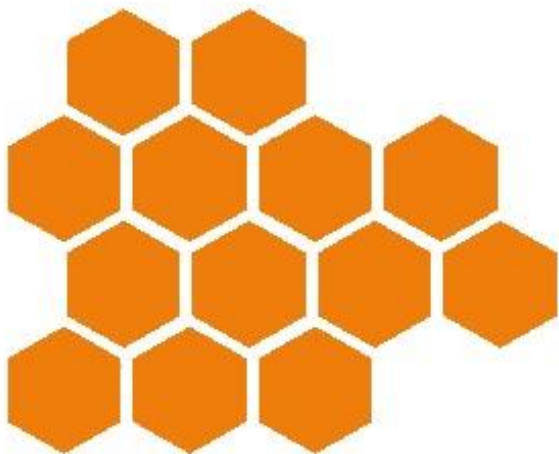


LE METASTASI OSSEE

Informazioni per i pazienti

A cura di: *Daniele Santini e Gaetano Lanzetta*

1 settembre 2015



Gruppo di lavoro Linea Guida AIOM 2015

“TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE”

Coordinatore: *Daniele Santini*

Oncologia Medica - Università Campus Bio-Medico - Roma

Segretario scientifico: *Gaetano Lanzetta*

Casa di Cura I.N.I. Grottaferrata - Roma

Estensori:

Alfredo Berruti

Oncologia Medica - Univ. A.O. S. Luigi - Orbassano (TO)

Francesco Bertoldo

Scuola di Medicina e di Chirurgia - Università degli studi - Verona

Vincenzo Denaro

Ortopedia e Traumatologia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Roma

Toni Ibrahim

Osteoncologia - Ist. Tumori della Romagna - Meldola (FC)

Sara Ramella

Radioterapia Oncologica - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico - Roma

Carla Ripamonti

Cure di Supporto al Paziente Oncologico - Fondazione Istituto Nazionale Tumori - Milano

Revisori

AIOM: *Sandro Barni, Roberto Sabbatini*

ISO: *Rossana Berardi*

SIOT: *Rodolfo Capanna*

AIRO: *Ernesto Maranzano*

SIOT: *Andrea Piccioli*

Indice

Introduzione	4
Le complicanze scheletriche.....	4
Percorsi diagnostico-terapeutici in Italia.....	6
Diagnosi	6
La terapia delle metastasi ossee.....	8
La terapia medica.....	8
La terapia chirurgica delle metastasi ossee	9
La radioterapia delle metastasi ossee.....	11
La terapia radiometabolica delle metastasi ossee.....	12
Le nuove terapie locoregionali: cementoplastica, termoablazione, crioablazione	12
Le ortesi spinali.....	13
Messaggi conclusivi	13

Introduzione

L'osso rappresenta la terza sede più comune di metastasi, preceduto solo da polmone e fegato. In Italia è possibile stimare un'incidenza annuale di metastasi ossee di circa 35.000 nuovi casi /anno. Circa l'80% delle metastasi scheletriche è sostenuto dai tumori della mammella, della prostata, del polmone, del rene e della tiroide. Si sta osservando inoltre un progressivo aumento di incidenza delle metastasi ossee correlato al fatto che il malato oncologico grazie a terapie più efficaci vive più a lungo.

La sedi più coinvolte dalle metastasi ossee sono:

- Colonna vertebrale
- Bacino
- Ossa del cranio
- Femori
- Omero

Circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico, la diagnosi viene fatta con esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo. Nel restante 75% le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (SRE).

Le complicanze scheletriche

Gli SRE sono, secondo le linee guida internazionali, la frattura patologica, la radioterapia su un segmento osseo, la chirurgia ortopedica, la compressione midollare e l'ipercalcemia. La frequenza degli eventi scheletrici dipende dalla natura osteolitica od osteoaddensante delle lesioni ossee, dalla loro sede e numero, dalla gestione e dal trattamento delle complicanze stesse. Il dolore è il sintomo più frequente. Le fratture patologiche, causando un dolore di grado severo e una prolungata immobilità, rappresentano una complicanza seria nelle metastasi ossee. Le fratture delle ossa lunghe si verificano nel 10% circa dei pazienti con metastasi ossee. Se si considerano anche le fratture di altre sedi, in particolare delle coste e delle vertebre, la percentuale aumenta al 50% circa. Sebbene la sopravvivenza dopo le fratture patologiche possa essere migliorata trattando il paziente con chirurgia, radioterapia e/o trattamento sistemico, la sopravvivenza mediana dopo una frattura di un osso lungo è all'incirca di 12 mesi. La frattura patologica, al contrario di quella benigna, può avvenire senza nessun trauma o per minime sollecitazioni meccaniche (movimenti bruschi o colpi di tosse).

La compressione del midollo spinale o della cauda equina, in pazienti con malattia metastatica alla colonna vertebrale, è un'emergenza medica, che richiede un'immediata diagnosi e trattamento. Essa è dovuta alla pressione meccanica esercitata da masse tumorali che, in base alla loro ubicazione, sono classificate come extra e intradurali. Il tratto di midollo più frequentemente colpito è quello dorsale, seguito dal lombare e dal cervicale. Di solito, successivamente al dolore compaiono i segni neurologici, quali deficit sensitivi (parestesia), disturbi motori (dall'astenia alla paraplegia, alla paralisi) e alterazioni del sistema nervoso autonomo (ritenzione urinaria, stipsi, impotenza). La prognosi dei pazienti con compressione midollare è generalmente infausta

L'ipercalcemia è la più comune emergenza metabolica associata ad un tumore, ed è potenzialmente fatale. Sebbene essa sia rara come sintomo d'esordio di malattia, la sua prevalenza nei pazienti neoplastici è circa di 15-20 ogni 100.000 pazienti. Circa il 75% dei pazienti neoplastici con ipercalcemia ha malattia metastatica; l'85% di questi pazienti ha metastasi ossee. Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia si possono presentare in un'ampia varietà di segni e sintomi. La gravità dei sintomi è legata più alla velocità di aumento del calcio ionizzato che al grado di elevazione, ma anche alle condizioni generali del paziente, alle malattie intercorrenti, alla gestione e al trattamento.

Il dolore delle metastasi ossee rappresenta circa la metà dei casi con dolore neoplastico ed è il sintomo più frequente nelle metastasi ossee, non di facile gestione per la genesi multifattoriale.

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

Oggi a nostra disposizione, grazie allo studio del processo di metastatizzazione ossea, oltre al trattamento multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali e le terapie antitumorali, vi sono i farmaci a bersaglio molecolare per l'osso. Queste conoscenze hanno permesso inoltre di comprendere meglio dal punto di vista molecolare il processo di metastatizzazione a partire dal tumore primitivo fino alla metastasi e il possibile ruolo del tessuto osseo come terreno che richiama le cellule tumorali. La ricerca attuale sta studiando il ruolo delle molecole che favoriscono questo processo allo scopo di prevenire la formazione delle metastasi, una delle cause principali di morte del paziente oncologico.

Messaggi importanti: L'incidenza delle metastasi ossee secondarie a tumori solidi è in costante aumento. Le metastasi ossee causano importanti complicanze (SREs), con conseguente peggioramento della qualità di vita e incremento della mortalità.

Percorsi diagnostico-terapeutici in Italia

Grazie ad un processo educativo iniziato nel lontano 2000 e che è tuttora in corso, rappresentando in Italia e nel mondo una vera e propria rivoluzione culturale, formativa e assistenziale nell'ambito della patologia ossea oncologica, è nata una nuova disciplina in oncologia che è l'Osteoncologia. Questa si occupa dei tumori primitivi e secondari dell'osso, oltre che della salute dell'osso in corso dei trattamenti antitumorali. L'obiettivo principale è quello di creare delle strutture (Centri di Osteoncologia), nelle quali l'interdisciplinarietà degli interventi di ricerca, diagnostico-terapeutici e riabilitativi trovi una concretezza operativa e di attivare percorsi formativi, che favoriscano la crescita culturale e scientifica di nuove figure professionali particolarmente qualificati in osteoncologia (Osteoncologi).

Diagnosi

Il più frequente sintomo di esordio in pazienti con metastasi è il dolore osseo. Il dolore può precedere anche di molto la comparsa di alterazioni fisiche obiettivabili, sierologiche o radiografiche. Nella maggior parte dei pazienti il dolore non si allevia con il riposo, anzi spesso è esacerbato nelle ore notturne. L'improvvisa comparsa di dolore dopo traumi di lieve entità può indicare la comparsa di una frattura patologica; le lesioni metastatiche che interessano la colonna vertebrale possono manifestarsi con dolore e deficit neurologici. L'approccio diagnostico, nel caso in cui si sospetti la presenza di metastasi ossee, prevede un accurato esame obiettivo, che può rilevare la presenza di un segmento osseo dolorabile o un'alterazione funzionale. Gli esami diagnostici strumentali prevedono l'uso della radiologia convenzionale, della tomografia computerizzata (TC) (*Figura 1*), della risonanza magnetica (RM) (*Figura 2*) e delle indagini di medicina nucleare. La scintigrafia ossea e la tomografia ad emissione di positroni (PET) (*Figura 3*) consentono una valutazione aggiuntiva che ha lo scopo di identificare lesioni asintomatiche o radiologicamente non dimostrabili. Lo studio TC o RM consentono una più corretta valutazione dell'esatta localizzazione e dell'estensione della lesione metastatica nel caso in cui sia poco evidente all'indagine radiologica convenzionale (eventualità frequente soprattutto per metastasi della colonna o del bacino). La RM, in particolare, può essere utile per meglio definire la sede e l'interessamento del midollo osseo o dei tessuti molli circostanti la lesione ossea.

Figura 1. Lesione osteoaddensante del femore sinistro

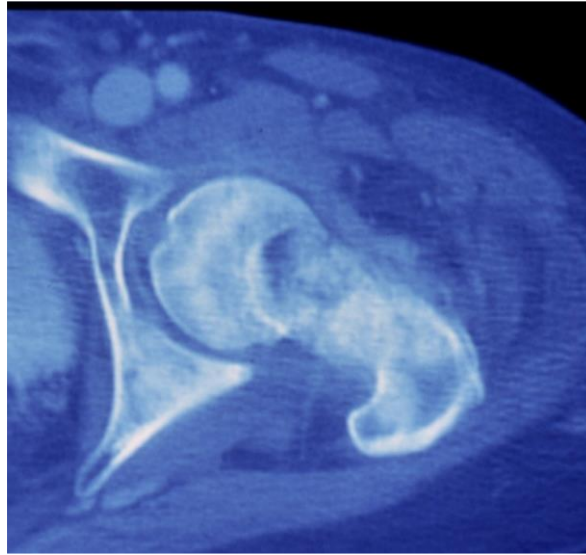


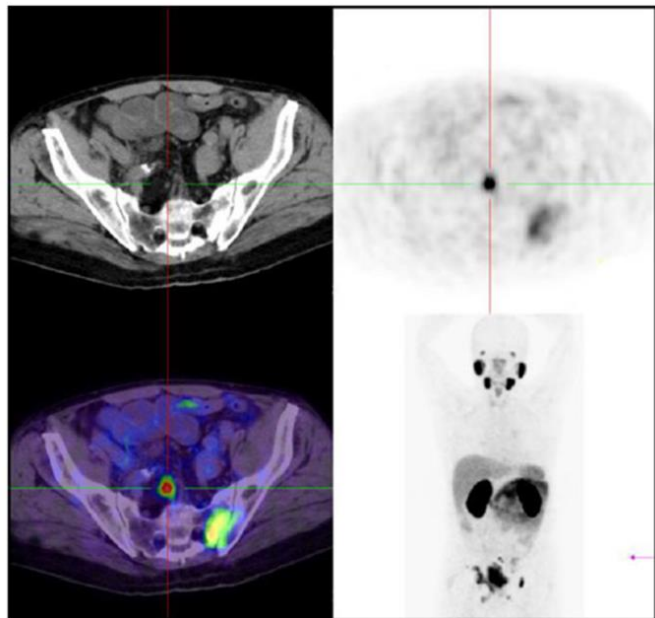
Figura 2.

RMN: multiple lesioni addensanti a carico di diversi segmenti ossei con impronta del sacco durale a livello dei metameri dorsali



Figura 3.

PET con Gallio: paziente con metastasi scheletriche e ossee da tumore prostatico



La terapia delle metastasi ossee

La terapia medica

I Bisfosfonati (come il pamidronato e l'acido zoledronico) sono dei farmaci che si localizzano prevalentemente nell'osso dove hanno la capacità di provocare la morte delle cellule chiamate osteoclasti determinando una potente inibizione del riassorbimento osseo. A livello delle metastasi scheletriche questi farmaci sono capaci di determinare un'interruzione del processo riassorbitivo alla base della fragilità dell'osso e, di conseguenza, una riduzione del rischio fratturativo dello stesso. L'efficacia dei bisfosfonati è stata dimostrata in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee, in uomini con metastasi ossee da carcinoma della prostata, in pazienti con metastasi ossee da altri tumori solidi come il tumore del polmone, del rene, e da altre neoplasie. In queste patologie questi farmaci hanno dimostrato di ritardare la comparsa e ridurre l'incidenza delle complicanze scheletriche come la frattura patologica, la compressione spinale, l'ipercalcemia e il dolore osseo. Recentemente è stato sintetizzato un anticorpo monoclonale interamente umanizzato, il Denosumab, che ha la capacità di legarsi con alta affinità e specificità a RANKL, una proteina presente sulla superficie degli osteoclasti e di inibire conseguentemente la funzione di tali cellule implicate nel riassorbimento dell'osso. L'effetto finale è quello di inibire in maniera molto potente il riassorbimento osseo. A livello della metastasi ossea il denosumab è capace di inibire in maniera significativa la perdita di tessuto osseo e di favorire invece l'apposizione di matrice ossea e di conseguenza il consolidamento della lesione metastatica. La dose prevista per il trattamento delle metastasi ossee è di 120 mg sottocute ogni 28 giorni. Sono stati pubblicati tre studi clinici che avevano l'obiettivo di confrontare l'efficacia del denosumab con quella dell'acido zoledronico nel trattamento delle metastasi ossee rispettivamente da tumore della mammella, da tumore della prostata e da altri tumori solidi (eccetto mammella e prostata). Nel tumore della mammella e della prostata gli studi hanno evidenziato come il denosumab sia superiore rispetto all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa della prima e delle successive complicanze scheletriche. Negli altri tumori solidi vi è evidenza almeno di una equivalenza di efficacia tra denosumab e acido zoledronico. Sia i bisfosfonati per via endovenosa che il denosumab possono causare l'insorgenza di una complicanza chiamata osteonecrosi della mandibola. Questa complicanza negli ultimi anni ha presentato una notevole riduzione di incidenza grazie all'attuazione da parte dei medici di una prevenzione odontoiatrica costante applicata a tutti i pazienti che iniziano e poi continuano a ricevere per diverso tempo questi farmaci. La prevenzione odontoiatrica consiste nella bonifica del cavo orale prima di iniziare la terapia con bisfosfonati o denosumab e in controlli periodici durante il trattamento. Tutti i pazienti che iniziano una terapia con bisfosfonati o con denosumab devono ricevere contemporaneamente un'adeguata supplementazione con vitamina D e calcio per bocca. La vitamina D e il calcio ha il ruolo di ridurre l'incidenza di ipocalcemia ma anche di aumentare l'efficacia di questi farmaci nel ridurre le complicanze scheletriche.

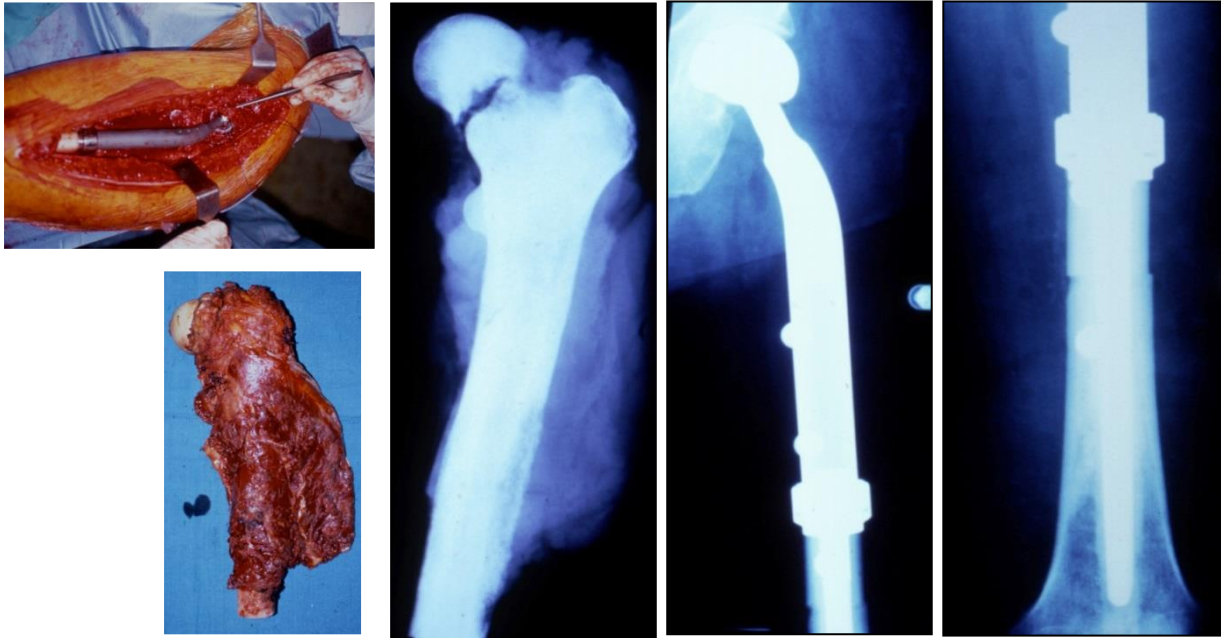
Messaggi importanti: I bisfosfonati sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche e nel ridurre il dolore osseo in pazienti con metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario, prostatico e in altre neoplasie solide. Il Denosumab è una valida alternativa all'uso dei bisfosfonati per quanto riguarda la prevenzione delle complicanze scheletriche. Il Denosumab è superiore all'acido zoledronico in termini di ritardo della comparsa del primo e dei successivi SRE.

Nelle pazienti in post-menopausa operate per carcinoma mammario senza metastasi ossee in trattamento con inibitori dell'aromatasi il trattamento con bisfosfonati o con denosumab può essere utilizzato allo scopo di prevenire la perdita di tessuto osseo indotto dall'ormonoterapia.

La terapia chirurgica delle metastasi ossee

Il trattamento delle lesioni metastatiche all'osso necessita di un approccio multidisciplinare integrato, che vede il chirurgo ortopedico al fianco dell'oncologo, del radiologo, dell'anatomopatologo e del radioterapista, per la determinazione della strategia terapeutica corretta e del giusto timing chirurgico. L'indicazione ad un approccio chirurgico deve tenere in considerazione la prognosi e la qualità di vita residua. Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono: la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe; la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale; il controllo del dolore; garantire una qualità di vita il più possibile adeguata, il preservare o il ripristinare la funzione articolare e la stabilità dell'osso, ed il controllo locale della lesione metastatica. La colonna vertebrale rappresenta la localizzazione più frequente di metastasi allo scheletro. Obiettivi del trattamento chirurgico sono il trattamento di dolore, dell'instabilità segmentaria e/o delle compressioni sulle strutture neurologiche. La chirurgia deve esser "curativa" nei pazienti ad ottima prognosi e stato generale e con lesione metastatica isolata (*Figura 4*). In questi casi la lesione viene trattata con asportazione completa. Nei casi in cui non sia possibile un'exeresi radicale, la finalità deve essere rivolta alla riduzione del rischio di frattura o di instabilità della colonna.

Figura 4. Resezione chirurgica radicale e posizionamento di protesi



Messaggi importanti: Il trattamento chirurgico delle lesioni metastatiche spinali (dolore, instabilità segmentaria e/o compressioni sulle strutture neurologiche) dovrebbe essere riservato a pazienti con deficit neurologico (o lesione singola a buona prognosi, anche in assenza di deficit neurologico).

La radioterapia delle metastasi ossee

La radioterapia riduce in maniera importante il dolore osseo nel 75-85% dei casi, con una scomparsa completa del dolore e recupero della funzionalità nel 30-50%. In alcuni casi all'inizio del trattamento può comparire un iniziale aumento del dolore, causato dall'edema radioindotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Il dolore si riduce dopo la radioterapia: nel 25% dei casi entro 2 giorni dall'inizio della radioterapia (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente.

Il trattamento radioterapico a scopo antalgico effettuato in fase iniziale della comparsa del dolore consente di ottenere una maggiore percentuale di risposta completa che non impegnato più tardivamente. Non vi è differenza nel controllo del dolore tra trattamenti di diversi giorni (1-2 settimane) e quelli in singola frazione (un solo giorno). E' possibile, in caso di ricomparsa del dolore, in base alla dose già erogata ed alla sede della lesione, ritrattare lo stesso segmento osseo precedentemente irradiato. La percentuale di ritrattamento è significativamente più alta quando la prima radioterapia è stata erogata in seduta unica.

Nel caso invece in cui la radioterapia venga erogata allo scopo di prevenire le fratture patologiche, il trattamento multifrazionato (della durata di diversi giorni) sembra essere più efficace del trattamento in un solo giorno, così come nel caso di un dolore neuropatico.

Nei pazienti con metastasi vertebrali con scarsa prognosi una singola frazione di radioterapia è fortemente raccomandata. Per pazienti a buona prognosi, affetti da singole o limitate lesioni del rachide potrebbe essere indicato l'impiego delle moderne tecnologie radioterapiche anche dopo fallimento di trattamenti eseguiti con tecniche convenzionali..

Nel caso di eventi come la compressione midollare è sicuramente la prognosi che condiziona la scelta della durata del trattamento radioterapico e la sua integrazione con la chirurgia e la terapia medica.

La radioterapia può essere eseguita in combinazione con la terapia medica in modo sicuro. Per quanto riguarda i bisfosfonati esistono dati che confermano l'efficacia e la fattibilità; per il denosumab non è stato riportato al momento nessun incremento degli effetti collaterali in corso di combinazione tra terapia medica e radioterapica.

Messaggi importanti: Nei pazienti con metastasi vertebrali con scarsa prognosi una singola frazione di radioterapia è fortemente raccomandata; nei pazienti a buona prognosi (buona aspettativa di vita) e con metastasi ossee, può essere indicato un trattamento frazionato più protratto allo scopo di ridurre il rischio di frattura e di esercitare anche un effetto di riduzione della massa tumorale.

La terapia radiometabolica delle metastasi ossee

La maggior parte dei pazienti con metastasi ossee presenta lesioni multiple. In presenza di metastasi ossee diffuse la radioterapia deve essere erogata su campi ampi. Ciò incrementa notevolmente il rischio di effetti collaterali sistemici, in particolare gastroenterici ed ematologici che ne limitano le indicazioni. La radioterapia metabolica si basa sull'utilizzo di radionuclidi (sostanze che emettono radiazioni) somministrati per via orale o endovenosa in grado di localizzarsi specificatamente nel sito delle metastasi e di emettere radiazioni ionizzanti in un percorso molto limitato. Queste radiazioni che vengono emesse nella sede della metastasi ossea sono capaci di distruggere il tessuto tumorale e ridurre in maniera significativa il dolore osseo. In pazienti con malattia metastatica estesa la radioterapia metabolica, data la sua distribuzione sistemica, rappresenta quindi una valida opzione terapeutica. I radionuclidi più utilizzati per il trattamento antalgico delle metastasi ossee sono: lo Stronzio cloruro (Sr-89), il samario-EDTMP (Sm-153) e, recentemente, il radio-223.

Recentemente, il radio-223 ha dimostrato nel carcinoma prostatico ormono-refrattario pretrattato con chemioterapia, di incrementare la sopravvivenza dei pazienti e di ritardare la comparsa delle complicanze scheletriche, oltre che di esercitare un effetto antalgico importante e duraturo, senza provocare effetti tossici importanti.

Messaggi importanti: La radioterapia metabolica è efficace nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee al pari della radioterapia a fasci esterni, con indicazione specifica nel carcinoma prostatico ormono-refrattario plurimetastatizzato.

Le nuove terapie locoregionali: cementoplastica, termoablazione, crioablazione

La vertebroplastica è una procedura con la quale vengono trattate le metastasi ossee attraverso l'iniezione di un "cemento" biocompatibile nel corpo della vertebra. Viene utilizzata per trattare le fratture vertebrali dovute a tumore primitivo o metastatico, a osteoporosi o ad angiomi. Le principali indicazioni alla vertebroplastica sono: dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale metastatica, o fratture patologiche nei casi in cui le condizioni generali del paziente non permettono di eseguire interventi chirurgici tradizionali. Questa procedura è in grado di determinare in tempi rapidi la scomparsa del dolore e la stabilizzazione della vertebra fratturata. L'utilizzo della termoablazione a radiofrequenza (RF) per via percutanea si è dimostrata essere sicura ed efficace nel trattamento delle metastasi ossee non passibili di asportazione chirurgica. La tecnica viene praticata utilizzando un elettrodo percorso da corrente elettrica alternata in grado di generare alte temperature a livello della metastasi ossea e di provocare di conseguenza distruzione del

tessuto tumorale. Se l'intervento viene condotto in maniera corretta, il sollievo dal dolore è piuttosto rapido e duraturo, con la raggiunta dell'apice del risultato entro la settimana successiva al trattamento. La Crioablazione Percutanea è una procedura mininvasiva di radiologia interventistica che ha una finalità palliativa quando utilizzata per trattare le metastasi ossee. Particolari aghi inseriti all'interno delle lesioni, sotto guida strumentale (ecografica, TC, RMN), sono capaci di sviluppare temperature bassissime (-180°C) che determinano un rapido congelamento e morte del tessuto tumorale. Tale procedura permette di determinare una distruzione parziale della lesione ossea, ma soprattutto un'importante riduzione della sintomatologia dolorosa. Tutte queste procedure vengono eseguite in anestesia locale.

Le ortesi spinali

Le ortesi spinali rappresentano un importante presidio sanitario nel trattamento dei pazienti affetti da lesioni spinali metastatiche, sia nel perioperatorio, che nel supporto in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico a causa delle condizioni generali scadute o per controindicazioni legate all'estensione della malattia. Le ortesi si distinguono in cervicali e dorsali alte ed in dorsali basse e lombari. In particolare, le ortesi hanno il compito di stabilizzare, ridurre il carico e il dolore sul segmento scheletrico interessato e devono essere prescritte nei rischi di collasso vertebrale o frattura o in presenza di dolore ed, infine, nei casi di instabilità della colonna.

Messaggi conclusivi

Le metastasi ossee sono la causa maggiore di morbilità nei pazienti con cancro. Le complicanze principali sono il dolore, fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia, e soppressione midollare. L'insieme di questi problemi è responsabile del peggioramento della qualità di vita e della prognosi e dell'alto tasso di ospedalizzazione di questi pazienti con tutte le conseguenze socio-economiche che possono derivare. Per questo è utile conoscere la storia naturale di questa sede complessa di metastasi proponendo ai pazienti un percorso interdisciplinare complesso ma altrettanto semplice che si basa sulla collaborazione, il confronto, la preparazione e la disponibilità dei professionisti coinvolti in tutto l'iter diagnostico, terapeutico e assistenziale. In Italia sono sempre più numerose le esperienze di ambulatori multidisciplinari che si prendono carico dei pazienti affetti da metastasi ossee o da problemi che riguardano la salute dell'osso dopo una diagnosi di neoplasia



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
I piano

Telefono: +39 02 26 68 33 35

Email: fondazioneaiom@fondazioneaiom.it



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Enrico Nöe, 23 - 20133 Milano
IV piano

Telefono: +39 02 70 63 02 79

Fax: +39 02 23 60 018

Email: aiom.segretario@aiom.it

