

LINEE GUIDA SIU 2011

LA BONE HEALTH NEL PAZIENTE CON CARCINOMA DELLA PROSTATA

COORDINATORE

Bertoldo Francesco

ESTENSORI

Bertoldo Francesco

Calipari Nicola

Ripamonti Carla

Santini Daniele

REVISORI

Conti Giario

Berruti Alfredo

Valdagni Riccardo

Mandoliti

La stesura delle presenti linee guida è stata basata sull'ausilio:

- delle linee guida e raccomandazioni già pubblicate da parte di altre organizzazioni scientifiche internazionali (American Society of Clinical Oncology; Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations international expert panel by M Aapro et al.; Chocrane network reviews; EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing and castration resistant prostate cancer. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer).
- di una estesa ed aggiornata valutazione critica della letteratura pubblicata sull'argomento mediante una ricerca bibliografica sui più comuni motori di ricerca medica per i full Paper e sui siti online dei meeting internazionali per gli abstract

Ogni affermazione è stata supportata da almeno una referenza bibliografica, aggiornata a Gennaio 2011 e, quando possibile e necessario, è stato formulato il livello di prove di efficacia e di forza delle raccomandazioni, secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia assistenza Sanitaria (CeVEAS), coordinato dall' Istituto superiore di Sanità e dall' Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

Livelli di prova

I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.

II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.

III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.

IV Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi.

V Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo.

VI Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Forza delle raccomandazioni

A L’esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buone qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.

B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.

C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento.

D La procedura non è raccomandata.

E Si sconsiglia fortemente l’esecuzione della procedura.

INDICE DELLE LINEE GUIDA

Parte 1

Metastasi ossee da tumore della prostata e cenni sul setting di prevenzione delle metastasi ossee
Santini Daniele, Carla Ripamonti

1.Introduzione	pag 4
2. I Bisofosfonati	pag 4
2.1 Introduzione	pag 4
2.2 Gli eventi scheletrici avversi	pag 5
2.3 Il dolore osseo	pag 5
2.4 Progressione della malattia e sopravvivenza globale	pag 5
2.5 Sopravvivenza in sottogruppi di pazienti	pag 6
2.6 Il Setting adiuvante	pag 6
2.7 Quando iniziare i bisfosfonati	pag 7
2.8 Durata ottimale del trattamento	pag 7
2.9 Sinossi delle evidenze e raccomandazioni	pag 8
3.Il denosumab	pag 9
3.1 Introduzione	pag 9
3.2 Setting metasatico	pag 10
3.3 Setting adiuvante	pag 11
3.4 Sinossi delle evidenze e raccomandazioni	pag 11
Bibliografia	pag 12

Parte 2

La perdita di massa ossea indotta dalla terapia ormonale (CTIBL)

Bertoldo Francesco, Pancheri Serena

1.Introduzione	pag 16
1.1 Definizione di CTIBL	pag 16
1.2 Rischio fratturativo in maschi in blocco androgenico	pag 16
1.3 Valutazione della perdita di massa ossea del rischio di frattura e soglia di intervento	pag 17
1.4 Algoritmo decisionale per la valutazione della soglia di intervento	pag 18
2. Il trattamento per la riduzione del rischio di frattura e la prevenzione della CTIBL	pag 20
2.1 Trattamento per la riduzione del rischio di frattura	pag 20
2.2 Prevenzione della CTIBL	pag 21
2.3 Quanto proseguire con la terapia per la CTIBL	pag 23
3. La supplementazione con calcio e vitamina D	pag 24
3.1 Quale vitamina D utilizzare	pag 24
3.2 Quale dose di vitamina D utilizzare	pag 25
3.3 Come somministrare la vitamina D	pag 25
4. SINOSI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI	pag 26
Bibliografia	pag 28
fig 1 Algoritmo decisionale per la prevenzione delle	

PARTE 3

Il trattamento radioterapico

Nicola Calipari,

1. Introduzione

pag 35

1.1 Radioterapia a fasci esterni

pag 35

1.2 Frazionamento della dose

pag 36

1.3 La radioterapia preventiva

pag 38

1.4 Il ritrattamento

pag 38

2. La Radioterapia della compressione midollare metastatica

pag 39

2.1 I regimi radioterapici

pag 39

2.2 La reirradiazione

pag 39

3. Radioterapia e bisfosfonati

pag 40

4 . La terapia radiometabolica

pag 42

4.1 Stronziocloruro-

pag 42

4.2 Samario-EDTMP

pag 43

4.3 Renio-HEDP

pag 44

5. Sinossi delle evidenze e raccomandazioni

pag 44

BIBLIOGRAFIA

pag 47

Parte 1

Metastasi ossee da tumore della prostata e cenni sul setting di prevenzione delle metastasi ossee

Introduzione

Ogni anno in Italia fra i 40.000 e i 45.000 uomini sono colpiti dal tumore prostatico e 7.000 muoiono a causa di questo tumore. Tale neoplasia è caratterizzata da una particolare propensione a metastatizzare a livello scheletrico. Più dell'80% dei pazienti con malattia metastatica presenta lesioni secondarie scheletriche [1]. Le metastasi ossee da tumore della prostata causano importanti complicanze (SRE: Skeletal Related Events), con conseguente peggioramento della qualità di vita e incremento della mortalità [2]. Gli SREs sono, per definizione, i seguenti: necessità di radioterapia su un segmento osseo, necessità di chirurgia ortopedica su segmento osseo, frattura patologica, compressione midollare spinale, ipercalcemia maligna. Gli SREs peggiorano la qualità di vita dei pazienti e aumentano significativamente il rischio di morte.

L'efficacia della terapia delle metastasi ossee viene misurata in base alla capacità di ridurre l'incidenza e/o ritardare la comparsa degli SRE, come dimostrato mediante obiettivi specifici di efficacia in ambito di studi randomizzati di fase III [3]. La qualità di vita deve comunque essere sempre considerato un end point prioritario nel misurare l'efficacia di qualunque terapia, in particolare per i trattamenti palliativi.

Le Linee Guida di seguito riportate danno indicazioni riguardanti la gestione del paziente con carcinoma della prostata e metastasi ossee

2. I Bisfosfonati

2.1 Premessa

Il carcinoma prostatico è la neoplasia maligna più frequente nel maschio adulto nei paesi occidentali. Tale neoplasia è caratterizzata da una particolare propensione a metastatizzare a livello scheletrico. Più dell'80% dei pazienti con malattia metastatica presenta lesioni secondarie scheletriche di tipo addensante [4]. Circa il 50% dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico va incontro durante la sua storia naturale ad un qualunque evento scheletrico [5]. Tale eventi avversi sono meno frequenti nel periodo dell'ormonosensibilità della malattia mentre diventano molto più frequenti nel paziente con malattia ormonorefrattaria. Numerose sono le evidenze biologiche e cliniche che dimostrano come le metastasi addensanti da tumore della prostata presentino comunque una componente di riassorbimento osseo molto elevata che le rende ad alto rischio di eventi scheletrici. Sulla base di queste premesse si evince un forte

razionale all'impiego di bisfosfonati ed altri farmaci inibenti l'attività osteoclastica. Tali farmaci nel paziente con carcinoma prostatico metastatico all'osso hanno l'obiettivo di prevenire le complicanze scheletriche, ritardare la progressione ossea di malattia e controllare il dolore osseo. 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 recentemente riassunti in una metanalisi [6]. Complessivamente 10 studi sono stati analizzati. L'obiettivo primario era il controllo del dolore in 7 studi, l'effetto sui marcatori di turnover osseo in 1 studio, la proporzione di complicanze scheletriche negli altri 2 studi.

2.2 Gli eventi scheletrici avversi

Tre studi randomizzati hanno valutato l'incidenza delle complicanze scheletriche [7,8,9], in 2 tali eventi costituivano l'obiettivo primario [7,9]. Complessivamente la proporzione di eventi scheletrici avversi è stata 37.8% nei pazienti trattati con bisfosfonati e 43.0% nel gruppo di controllo, con una differenza in termini di rischio assoluto del 2% a favore dei pazienti trattati con bisfosfonati. Gli odd ratio (OR) di tali studi presi singolarmente andavano da 0.71 a 0.98 con un test di eterogeneità non significativo ($p=0.55$) a sottolineare la non difformità dei risultati raggiunti. L'OR globale è stato 0.79 (95% Intervallo di confidenza (IC): 0.62-1, $p=0.05$). Analizzando però l'efficacia dei singoli bisfosfonati, solo l'acido zoledronico ha dimostrato, quando comparato con il placebo nei pazienti con carcinoma della prostata ormonorefrattario e metastasi ossee, di ridurre significativamente l'incidenza del primo e dei successivi SRE e di migliorare la sintomatologia dolorosa [9].

2.3 Dolore osseo

Cinque studi [9,10,11,12,13] hanno dimostrato una percentuale di pazienti con riduzione del dolore osseo dopo trattamento con bisfosfonati. Globalmente la proporzione di risposte in termini di dolore osseo è stata 27.9% nel gruppo di pazienti trattati con bisfosfonati e 21.1% nel gruppo di controllo con una differenza in termini di rischio assoluto del 6.8%. L'OR individuale variava tra 1.32 e 2.13 mentre l'OR globale a favore del trattamento con bisfosfonati era 1.54 (95% CI 0.97-2.44, $p=0.07$). Non è stata riscontrata differenza in termini di riduzione del consumo dei farmaci antidolorifici fra i gruppi di trattamento.

2.4 Progressione di malattia e Sopravvivenza globale

Nessuno degli studi di fase III che hanno confrontato un aminobisfosfonato con il placebo, avendo come obiettivi secondari, la progressione di malattia e/o la sopravvivenza globale, ha messo in evidenza un

incremento significativo in nessuno dei due. In particolare lo studio con l'acido zoledronico [9] ha evidenziato un incremento di sopravvivenza a favore del bisfosfonato pari a 2.75 mesi, ma statisticamente non significativo ($p=0.103$). I limiti di questi dati derivano dalla natura esplorativa di quest'analisi e dalla mancanza di un disegno statistico adatto allo scopo di valutare la sopravvivenza dei pazienti.

2.5 Sopravvivenza in sottogruppi di pazienti

Cook RJ et al. [14] hanno presentato all'ASCO 2008 la prima metanalisi della letteratura che ha incluso 1345 pazienti affetti da differenti tipi di tumori solidi metastatici allo scheletro (di questi 608 affetti da tumore prostatico resistente alla castrazione) in 3 studi di fase III randomizzati. La metanalisi ha evidenziato come l'acido zoledronico sia in grado di aumentare in maniera statisticamente significativa e soprattutto clinicamente rilevante la sopravvivenza rispetto al placebo nel sottogruppo di pazienti con elevati livelli basali di NTX, (cioè proprio in quei pazienti, che per l'elevato turnover osseo, presentano un maggiore rischio di SRE ed una peggiore sopravvivenza). Inoltre, Lipton e colleghi [15] hanno condotto un'analisi retrospettiva di 3 studi clinici randomizzati di Fase III per valutare se la riduzione dei livelli di N-Telopeptide urinario dopo infusione di acido zoledronico corrispondesse a un diminuito rischio di eventi scheletrici e morte. In questo studio sono stati valutati retrospettivamente i livelli di N-Telopeptide urinario basali e quelli dopo 3 mesi di trattamento di pazienti con metastasi ossee da tumore mammario ($N = 379$), da tumore della prostata resistente alla castrazione ($n = 314$) o da tumore del polmone o altri tumori solidi ($n = 204$) che avevano ricevuto acido zoledronico per 24 mesi totali. Considerando tutti i pazienti, la normalizzazione dell' N-Telopeptide Urinario è risultata correlata con un rischio ridotto di morte e di un primo evento scheletrico rispetto a coloro il cui N-Telopeptide non si normalizzava. Infatti, nel sottogruppo con normalizzazione dell'N-Telopeptide, il rischio di morte era ridotto del del 59% nei pazienti con tumore prostatico ($P < 0.001$).

2.6 Setting adiuvante

Tre sono gli studi in corso nel setting adiuvante disegnati allo scopo di ridurre l'incidenza di metastasi scheletriche. Lo studio EAU-ZEUS è stato disegnato per valutare se la precoce somministrazione di acido zoledronico in pazienti ad alto rischio (Gleason Score > 8 e/o presenza di linfonodi positivi e/o $PSA > 20$ alla diagnosi) è in grado di prevenire o ritardare la comparsa di metastasi ossee. Sono stati reclutati 1433 pazienti e randomizzati a ricevere acido zoledronico ogni 3 mesi per 48 mesi totali o nessun trattamento (gruppo di controllo). Anche lo studio RADAR ha incluso 1071 pazienti con tumore prostatico a rischio intermedio e alto (T2b - 4 o T2a con Gleason score ≥ 7 e $PSA \geq 10$) candidati a radioterapia esterna. Questo

studio fattoriale a quattro bracci è stato disegnato per valutare se la terapia androgenosoppressiva adiuvante della durata di 12 mesi, in associazione a radioterapia e terapia androgenosoppressiva neoadiuvante e concomitante della durata complessiva di 6 mesi, fosse superiore al trattamento radioterapico associato al solo trattamento ormonale adiuvante e concomitante (considerato come braccio di controllo). Questo studio valuta inoltre l'efficacia della terapia con acido zoledronico per 18 mesi, nella prevenzione delle metastasi ossee e della riduzione di massa ossea indotta dalla terapia ormonale. Infine lo studio STAMPEDE ha reclutato ad oggi 1469 pazienti (accrual previsto di 3300) allo scopo di confrontare, in pazienti ad alto rischio, la sola deprivazione androgenica versus la medesima terapia in associazione all'acido zoledronico. Ad oggi i risultati di nessuno dei tre studi sono stati presentati, nemmeno in termini di interim analysis.

2.7 Quando iniziare i bisfosfonati

I dati della letteratura, riguardanti il quesito su quando iniziare la terapia con acido zoledronico nel paziente affetto da carcinoma prostatico con metastasi ossee, derivano da analisi per sottopopolazioni di pazienti inclusi nello studio di fase III randomizzato già citato e pubblicato da F. Saad. In questo studio viene dimostrato come il vantaggio in termini di riduzione di incidenza di SRE con l'acido zoledronico sia presente sia nella popolazione con precedente SRE (40%; p: 0.028) che nella popolazione con nessun SRE in anamnesi (33%; p: 0.027) [16]. Viene inoltre evidenziato come il vantaggio in termini di riduzione dell'incidenza degli SRE (39%; p:0.051) sia presente anche nei pazienti senza dolore osseo al momento della diagnosi di metastasi [16]. Per queste ragioni si raccomanda di iniziare la terapia con acido zoledronico al momento della diagnosi di metastasi ossee.

2.8 Durata ottimale del trattamento

La durata ottimale del trattamento non è stata oggetto di alcuno studio randomizzato. Per questo motivo non è ancora stata definita con certezza. Anche per questo quesito abbiamo delle risposte derivanti da studi condotti su differenti neoplasie e da analisi per sottopopolazioni di pazienti inseriti nel noto studio di fase III randomizzato[16]. In particolare, questa analisi eseguita su sottopopolazioni di pazienti ha evidenziato come durante il secondo anno di terapia con acido zoledronico l'incidenza degli SRE continuava a essere ridotta rispetto al controllo (placebo) (53%; p: 0.022). Per questo motivo si raccomanda di continuare il trattamento con acido zoledronico per almeno due anni e, comunque, di proseguirlo anche in caso di insorgenza di uno o più SRE successivi, di peggioramento del dolore o di progressione della malattia

a livello scheletrico o extrascheletrico. Oltre i due anni, il proseguimento del trattamento è da considerare, tenendo conto dei rischi di sviluppo di eventi scheletrici, della tollerabilità e delle condizioni generali.

2.9 .Sinossi delle Evidenze e delle Raccomandazioni sull'uso dei bisfosfonati

L'acido zoledronico alla dose di 4 mg/mese ha dimostrato di essere efficace nel prevenire gli eventi scheletrici avversi nel carcinoma della prostata resistente alla castrazione e metastatico all'osso ed è da considerarsi il bisfosfonato di scelta in questa patologia.

LIVELLO DI EVIDENZA: I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A.

Ancorché vi sia un chiaro razionale, i dati disponibili non consentono di raccomandare fortemente l'uso dei bisfosfonati nel paziente con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonosensibile (L'uso di questi farmaci in questo contesto deve essere valutato caso per caso).

Livello evidenza VI;

grado di raccomandazione B.

Si raccomanda di iniziare la terapia con acido zoledronico al momento della diagnosi di metastasi ossee.

Livello di evidenza III;

Forza di raccomandazione A

Si raccomanda di continuare il trattamento con acido zoledronico per almeno due anni, di proseguirlo anche in caso si verifichi uno o più SRE successivi, in caso di peggioramento del dolore o di progressione della malattia a livello scheletrico o extrascheletrico.

Livello di evidenza III;

forza di raccomandazione B.

Attualmente l'utilizzazione dei bisfosfonati allo scopo di aumentare la sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma della prostata in fase metastatica non è raccomandato, anche se esiste qualche evidenza derivante da analisi per sottogruppi che dimostra come l'acido zoledronico potrebbe incrementare la sopravvivenza dei pazienti con elevati livelli basali di marker di turnover osseo (come l'NTX urinario).

Livello di evidenza III;

forza raccomandazione: C

I bisfosfonati possono essere efficaci nel controllo del dolore osseo. L'efficacia di questi farmaci relativamente a questo end point è tuttavia complessivamente modesta non conducendo ad una riduzione significativa del consumo di farmaci analgesici, ma solo ad un trend verso la significatività statistica di riduzione dell'intensità del dolore. L'unico bisfosfonato che ha dimostrato di ridurre in maniera significativa l'intensità del dolore (obiettivo secondario) in uno studio randomizzato di fase III [6] è stato l'acido zoledronico ($p < 0.05$)

Livello evidenza II;

grado raccomandazione B.

3. Il Denosumab

3.1 Introduzione

Il Pathway RANK/RANKL/OPG svolge un ruolo chiave nella modulazione dell'osteoclastogenesi. In particolare, il ligando RANK (receptor activator of NF kappa B), appartenente alla superfamiglia del TNF, è il mediatore essenziale della formazione, funzione e sopravvivenza dell'osteoclasto. RANKL è espresso sia in una forma di membrana sulla superficie di cellule stromali/osteoblastiche sia in una forma solubile, che legandosi al suo recettore RANK, espresso sulle cellule della linea osteoclastica, stimola l'attivazione e la differenziazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi. l'osteoprotegerina (OPG) è invece in grado di legare RANK-L e di inibirne la funzione, portando così ad una inibizione del riassorbimento osseo. L'incremento del rapporto RANK-ligand/OPG è alla base dell'incremento del riassorbimento osseo, fenomeno che si verifica nell'osteoporosi indotta da trattamenti antineoplastici, ma che costituisce anche un fenomeno importante nella formazione delle metastasi ossee e nel loro mantenimento [17]. Inoltre, esistono delle prime evidenze che mostrano come, in alcuni istotipi tumorali nell'uomo, l'espressione di RANK/RANKL sia presente anche sulle cellule tumorali e sia incrementata a livello delle metastasi ossee rispetto alla corrispondente neoplasia primitiva [18]. E' stato dimostrato inoltre che RANKL dirige la migrazione delle cellule tumorali epiteliali a organi distanti (le ossa) se le cellule in questione sono dotate dello specifico recettore RANK [19].

Recentemente è stato sintetizzato un anticorpo monoclonale interamente umanizzato, il Denosumab, noto anche come AMG 162, che ha la capacità di legarsi a RANKL con alta affinità e specificità, e di inibire conseguentemente l'azione di RANKL. Recentemente sono stati pubblicati e presentati, alcuni in forma di abstract a congressi altri in formato full paper in riviste scientifiche internazionali, diversi trial clinici randomizzati disegnati con l'obiettivo di valutare l'efficacia della molecola in oncologia. In particolare lo sviluppo attuale di denosumab nel tumore della prostata prevede lo studio della stessa nella prevenzione degli eventi scheletrici dei pazienti in fase metastatica, la prevenzione della perdita di densità minerale ossea in pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici potenzialmente in grado di indurre osteopenia/osteoporosi (CTIBL) e la prevenzione della comparsa di metastasi scheletriche ed extrascheletriche quando utilizzata nel setting della terapia adiuvante.

3.2 Setting Metastatico

Nel setting dei pazienti con malattia ossea metastatica sono stati pubblicati tre trial clinici, tutti di fase III. Un trial che ha incluso pazienti affette da neoplasia mammaria metastatica a livello scheletrico, un trial che ha incluso diversi tumori solidi ad eccezione del tumore della mammella e della prostata + una percentuale

di pazienti con mieloma multiplo ed, infine, un trial che è stato disegnato esclusivamente per pazienti affetti da neoplasia prostatica con metastasi ossee.

Il primo studio pubblicato nel setting metastatico del tumore della prostata è stato uno studio di fase II randomizzato [20,21]. In questo studio sono stati inclusi 111 pazienti, di cui 50 affetti da tumore della prostata con metastasi scheletriche che presentavano livelli urinari di NTX elevati nonostante l'uso di bifosfonati per via endovenosa (in particolare acido zoledronico). Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere denosumab alla dose di 180 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per un totale di 12 settimane oppure alla continuazione dell'aminobisfosfonato con la medesima schedula con cui veniva eseguito prima dell'inclusione nello studio. Alla tredicesima settimana il 69% dei pazienti in trattamento con denosumab contro il 19% dei pazienti in terapia con acido zoledronico presentavano valori urinari di NTX normalizzati. Così come alla venticinquesima settimana il 69% dei pazienti con denosumab continuava ad avere livelli di NTX normalizzati contro il 31% dei pazienti in trattamento con il bisfosfonato. Lo studio fase III è stato presentato per la prima volta presentato durante il meeting ASCO del 2010 [22] e successivamente pubblicato per esteso nel mese di febbraio 2011 su Lancet [23], ha incluso pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonorefrattaria in fase metastatica a livello scheletrico, mai pretrattati con aminobisfosfonati per via endovenosa. Lo studio ha randomizzato 1901 pazienti a ricevere denosumab alla dose di 120 mg sc ogni 28 giorni + placebo per via ev oppure acido zoledronico alla dose di 4 mg ogni 28 giorni per via ev + placebo per via sc. Per tutti i pazienti era prevista la supplementazione con vitamina D e calcio. Obiettivo primario dello studio è stato la non inferiorità del denosumab rispetto all'acido zoledronico in termini di tempo al primo evento scheletrico e obiettivi secondari sono stati la superiorità del denosumab in termini di tempo al primo SRE e in termini di tempo al primo e ai successivi eventi scheletrici. L'obiettivo primario è stato raggiunto: il denosumab si è dimostrato non inferiore rispetto all'acido zoledronico per quanto riguarda il tempo al primo SRE (HR: 0.82; 95% CI:0.71-0.95; p = 0.0002). Anche gli obiettivi secondari sono stati a favore del denosumab, sia in termini di superiorità del tempo al primo SRE (p = 0.008) che in termini di superiorità del tempo al primo e ai successivi SRE (HR: 0.82; 95% CI: 0.71, 0.94; P = 0.008) [22]. Per ciò che riguarda la safety, il denosumab ha mostrato un profilo di tollerabilità comparabile con quello dell'acido zoledronico. L'incidenza dell'osteonecrosi della mandibola non è risultata significativamente differente rispetto a quella riscontrata nei pazienti trattati con acido zoledronico, anche se si è osservato un trend di incremento di incidenza nel braccio di trattamento con denosumab (2.3% versus 0.8% a 2 anni di follow up). Infine questo studio non ha evidenziato differenze in termini di sopravvivenza globale tra pazienti trattati con denosumab e pazienti trattati con acido zoledronico (23).

3.3 Setting adiuvante

Nel setting della potenziale prevenzione della comparsa di metastasi ossee in pazienti affetti da neoplasia della prostata non esistono, al momento attuale, dati pubblicati o presentati a congressi scientifici. Lo studio di fase III randomizzato AMG 147 ha incluso 1435 pazienti affetti da neoplasia prostatica non metastatica in fase di ormonorefrattarietà, ad alto rischio di ricaduta di malattia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 120 mg sottocute di denosumab ogni 28 giorni oppure placebo. I risultati sono attesi nei primi 3 mesi del 2011, anche se il 13 dicembre 2011 Amgen press release (http://www.amgen.com/media_pr_detail.jsp?releaseID=1507379) ha comunicato che lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando come il denosumab sia stato capace di incrementare la sopravvivenza libera da metastasi ossee di 4.2 mesi rispetto al placebo (HR HR = 0.85; P = .03)(24). Nessun effetto invece sulla sopravvivenza globale.

3.4 Sinossi e Raccomandazioni sull'uso del denosumab

(NB: i livelli di evidenza sono state stilati, in assenza di articoli pubblicati per esteso, sulla base dei dati presentati a congressi. La forza delle raccomandazioni non viene formulata in assenza al momento della registrazione del farmaco con queste indicazioni)

Malattia metastatica ossea nel carcinoma prostatico ormonoresistente:

Efficacia :

Denosumab 120 mg/4 settimane non è inferiore all'acido zoledronico in termini di tempo al primo SRE **(Livello di evidenza I)**

Il denosumab è superiore all'acido zoledronico in termini di tempo al primo SRE e di tempo al primo e ai successivi SRE **(Livello di evidenza II)**

Safety:

L'incidenza di ONJ durante il trattamento con denosumab è almeno pari a quella riscontrata durante il trattamento con acido zoledronico **(Livello di evidenza I)**

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. Aapro M, Abrahmson A, Body JJ, Coleman R, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagay GN, Jonat W, Lipton A, Saad F, Thurliman B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an International Expert Panel. *Ann Oncol* 2008; 19; 420-432
4. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2: 584–593, 2002.
5. Saad F, et al. *JNCI*. 2002;94(19):1458-1468; Saad F, et al. *Eur Urol Suppl*. 2007;6(11):683-688.
6. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer (Review). *The Cochrane collaboration* 2008.

7. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson ACR, Thompson PM, Moffat LE, Naylor SL, Parmar MKB. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PRO5 Trial). *J Natl Cancer Inst*, 95: 1300-1311, 2003.
8. Ernst DS, Tannock IF, Winkler EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, Chik, Ding K, Elliot C, Parulekar W. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantron/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/ prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 21:3335–3342, 2003.
9. Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 94: 1458-1468, 2002.
10. Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*;141: 85–87, 1989.
11. Elomaa I, Kylmälä T, Tammela T, Vitanen J, Ottelin M, Ruutu K, Jauhiainen M, Ala-Opas M, Roos L, Seppänen J, Alfthan O. Effect of oral clodronate on bone pain: A controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Int J Urol and Nephrol* 24: 159–166, 1992.
12. Kylmälä T, Tammela T, Risteli L, Risteli J, Taube T, Elomaa I. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *Eur J Cancer* 29A: 821–825, 1993.
13. Kylmälä T, Taube T, Tammela TL. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain: A double-blind placebo-controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 76:939–942, 1997.

14. R. J. Cook, V. Hirsh, P. P. Major et al. Meta-analysis of effects of zoledronic acid (ZOL) on survival in metastatic bone disease (MBD): Survival in patients with high bone turnover. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 20562)
15. Lipton A, Cook R, Saad F, Major P, Garnero P, Terpos E, Brown JE, Coleman RE., et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008;113(1):193-201;
16. Saad F, Chen YM, Gleason DM, Chin J., et al. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*. 2007;5(6):390-396.
17. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Dec;92(12):4514-21
18. Chen G, Sircar K, Aprikian A, et al. Expression of RANKL/RANK/OPG in primary and metastatic human prostate cancer as markers of disease stage and functional regulation *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):289-98.
19. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, et al: Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature* 440:692-696, 2006.
20. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol*. 2009 Aug;182(2):509-15; discussion 515-6.

21. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1564-71.
22. Fizazi K et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Joint ASCO 2010 J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr LBA4507).
23. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing and castration resistant prostate cancer. *European Urology* 2011; 59:572-583
24. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Feb 24. [Epub ahead of print]

Parte 2

La perdita di massa ossea indotta dalla terapia ormonale

1. INTRODUZIONE

1.1 Definizione della CTIBL

L'osteoporosi è una condizione di malattia dello scheletro che ne determina la fragilità attraverso la compromissione sia della quantità di massa ossea che per alterazioni qualitative della struttura, che riguardano modificazioni sia a carico della struttura corticale (come riduzione dello spessore e aumento della porosità), che di quella trabecolare (come la perdita delle trabecole e della loro connessione). In una condizione di elevata velocità di perdita si accompagna una proporzionale alterazione del grado di mineralizzazione scheletrica. La CTIBL è una forma particolare di osteoporosi caratterizzata da un turnover osseo particolarmente elevato (maggiore di quello rilevato in postmenopausa o nell'invecchiamento). Nella CTIBL per l'intenso turnover, sulla elevata velocità di perdita prevale la compromissione qualitativa, precoce ed in gran parte irreversibile. La perdita di massa ossea e le alterazioni qualitative avvengono in maniera totalmente asintomatica. Solo la frattura può essere una manifestazione clinica evidente. Le fratture avvengono per traumi anche minimi (cosiddetti *non efficienti*, ad esempio per la caduta dalla stazione eretta) o per attività quotidiane (non configurabili come veri traumi). Le fratture più comuni sono quelle vertebrali; nel 60% dei casi sono asintomatiche o paucisintomatiche e quindi misconosciute (vengono definite *morfometriche* in quanto identificabile solo mediante valutazione semiquantitativa della radiografia della colonna). Le fratture osteoporotiche, anche quelle asintomatiche sono la più precisa espressione diagnostica di fragilità, sono il miglior predittore di rischio fratturativo successivo (una frattura raddoppia rapidamente il rischio di subirne altre), producono un impatto negativo sulla qualità della vita e soprattutto hanno un significativo impatto sulla mortalità (1-4).

1.2 Rischio fratturativo nei maschi in blocco androgenico

La terapia ormonale soppressiva include l'orchietomia, la somministrazione di un GnRH analogo o la somministrazione di GnRH associato ad un antiandrogeno (non steroideo). Il blocco ormonale determina una marcata soppressione dei livelli circolanti di testosterone (circa dell'80%) ma soprattutto in marcato ipoestrogenismo tissutale (con inibizione fino al circa 90%) (5). La terapia,

combinata con l'età (deficit di GH, DHEAS, vit D) ed altri fattori come la sarcopenia, contribuiscono ad instaurare e mantenere, per tutta la durata della terapia, una condizione di elevato turnover osseo. La velocità di perdita di massa ossea è molto elevata (tra il 3 ed il 7% /anno a livello della colonna) (6) ed è circa il quattro volte quella di una donna in menopausa e circa due volte quella indotta da inibitori dell'aromatasi. Va inoltre considerato che l'età media dei pazienti che vengono posti in terapia con androgeno-soppressione coincide con il picco di prevalenza dell'osteoporosi maschile. Circa 1.5 milioni di Americani maschi soffrono di osteoporosi dai 65 anni in poi [7]. Non sorprende che una elevata percentuale di soggetti presenti già una ridotta massa ossea alla diagnosi di carcinoma della prostata (8,9).

Il blocco androgenico aumenta il rischio di frattura ad un livello simile a quello registrato per le donne in terapia con inibitori dell'aromatasi. In studi retrospettivi la prevalenza di fratture da fragilità era del 6-13% in due anni di osservazione (10,11). Il rischio relativo di frattura osteoporotica aggiustato per i fattori confondenti, in pazienti maschi trattati con blocco-ormonale è circa 4 volte maggiore dei soggetti sani (risk ratio 3.6, CI 1.6-7.7) (12). Il rischio di frattura sembra legato all'esposizione per almeno un anno alla terapia con GnRH (13) e, con un trattamento di circa nove o più dosi di GnRH, il rischio fratturativo è sovrapponibile a quello rilevato in soggetti castrati (14). Le fratture osteoporotiche, soprattutto quelle vertebrali sono spesso asintomatiche o paucisintomatiche e pertanto oltre a rimanere misconosciute, vengono considerate prive di una valenza clinica e prognostica. In realtà le fratture, non solo quelle femorali ma anche quelle vertebrali, determinano un aumento della morbilità e della mortalità in maniera molto più significativa nel maschio che nella femmina [15,16]. Nel paziente con carcinoma della prostata sottoposto ad ormono-soppressione la presenza di una frattura osteoporotica condiziona la sopravvivenza (RR 7.4; IC:6.1-8.7) quasi come la presenza di una metastasi ossea (RR 9.5; IC 95%: 8.-10.5) e più del livello di PSA (2.8; IC 95%: 0.8-4.8) (17). La coscienza dell'impatto della *bone health* in questo setting di pazienti ed il corretto e tempestivo riconoscimento del rischio fratturativo sono oggi elementi irrinunciabili per l'impostazione della prevenzione della perdita di massa ossea e soprattutto della riduzione del rischio di frattura.

1.3 Valutazione della perdita della massa ossea, del rischio di frattura e soglia di intervento

In considerazione del fatto che molti soggetti presentano già prima dell'inizio della terapia ormonosoppressiva un quadro osteometabolico compromesso e delle possibilità di utilizzare inibitori del riassorbimento scheletrico in prevenzione si ritiene utile che la valutazione della situazione

osteometabolica venga fatta entro alcuni mesi dall'inizio del blocco ormonale e periodicamente ogni anno in corso di trattamento [18].

Le attuali linee guida della International Society of Clinical Densitometry [19] e quelle della SIOMMMS (20) indicano come prioritaria l'esecuzione di un esame DXA (Dual X Ray Absorptiometry) o la QUS (Quantitative Ultrasound Absorptiometry) nei soggetti sottoposti a terapie che inducono perdita di massa ossea, soggetti sotto i 70 anni con almeno un fattore di rischio per frattura e tutti i soggetti sopra i 70. Queste indicazioni sono recepite dai criteri LEA nazionali per la prescrizione della DXA (Criteri LEA applicabili in questo setting: ipogonadismo, sia spontaneo che iatrogeno, età sopra i 65 anni).

La densitometria ossea mediante DXA rappresenta il gold standard per la valutazione ed il monitoraggio della massa ossea (20). La QUS rappresenta una seconda scelta. Tuttavia, come nell'osteoporosi postmenopausale, la massa ossea non è l'unico determinante del rischio di frattura (20). I recenti dati emersi dallo studio con denosumab (anticorpo anti RANK-L) (21) per la prevenzione della perdita di massa ossea e riduzione del rischio fratturativo vertebrale nel carcinoma della prostata in terapia ormonale soppressiva, hanno messo in particolare evidenza questo aspetto. La popolazione studiata al momento dell'arruolamento aveva un livello basale di massa ossea medio sostanzialmente normale sia alla colonna che al femore (rispettivamente -0.3 ± 1.8 T-score e -0.9 ± 1.0 T-score). Solo il 15% circa della popolazione studiata aveva un valore di T-score inferiore a -2.5 . Circa il 20% dei pazienti reclutati presentava già all'inizio dello studio una frattura da fragilità. Nel braccio placebo dello studio (734 maschi trattati solo con supplementi di calcio e vitamina D) si verificava una riduzione del 1% a livello della massa ossea alla colonna vertebrale e del 2.5% a livello del femore a 24 mesi. A fronte di una massa ossea normale al basale ed una perdita piuttosto modesta, già al primo anno il rischio cumulativo di nuove fratture vertebrali era del +1.9%, del +3.3% al secondo e del +3.9% al terzo anno di follow up. Questo chiaramente mostra come la BMD eseguita con DXA non "catturi" tutti gli elementi di rischio fratturativo e possa indurre ad una importante sottostima del problema (e quindi un sottotrattamento).

Come conseguenza la sola valutazione della BMD non può essere considerata l'unico elemento di valutazione per decidere il rischio fratturativo e la decisione di instaurare un trattamento specifico per la salute dello scheletro.

1.4 Algoritmo decisionale per la valutazione della soglia di intervento

Viene pertanto proposto un **algoritmo decisionale** per la definizione della soglia di intervento (FIG. 1). Poiché il riscontro anamnestico di frattura da fragilità (omero, radio, femore, colonna) o il

riscontro radiografico di una frattura vertebrale anche asintomatica è il più potente predittore del rischio di ulteriori fratture in qualunque altro sito scheletrico, ciò indica la necessità di valutare prioritariamente questo elemento (15,16,22).

- **La presenza di una frattura da fragilità**

Il rilevamento di una frattura da fragilità prevede la rilevazione anamnestica di una frattura non traumatica o per trauma non efficiente (caduta dalla stazione eretta). Le fratture da fragilità maggiori includono omero, bacino, radio, vertebre e femore. Sono escluse quelle del cranio o massiccio facciale, dita, clavicola e caviglia. Le fratture in assoluto più comuni sono quelle vertebrali che nel 60% dei casi sono asintomatiche o paucisintomatiche e quindi misconosciute. (vengono definite *morfometriche* in quanto identificabili solo mediante valutazione semiquantitativa della radiografia della colonna). Le fratture osteoporotiche, anche quelle asintomatiche, sono la più precisa espressione diagnostica di fragilità, sono il miglior predittore di rischio fratturativo successivo (una frattura raddoppia rapidamente il rischio di subirne altre), producono un impatto negativo sulla qualità della vita e soprattutto hanno un significativo impatto sulla mortalità. La loro identificazione costituisce la migliore soglia terapeutica (23-29).

- **In assenza di una frattura da fragilità** andranno considerati in una valutazione integrata, i livelli di massa ossea (BMD) e alcuni fattori di rischio indipendenti dalla BMD, quali l'età, la terapia steroidea pregressa o attuale, il BMI, la storia familiare di frattura da fragilità ed il fumo.

A) Nel soggetto **prima dei 60 anni** se il valore della BMD è inferiore a - 2 T-score, in assenza di altri fattori di rischio indipendenti, si raccomanda di iniziare il trattamento. In presenza di fattori di rischio indipendenti si potrà considerare un trattamento con valori inferiori a -1 T score.

B) Nel soggetto di età compresa **tra 60 e 70 anni** la soglia di intervento viene posta con BMD T-score inferiore a -1 anche in assenza di fattori di rischio indipendenti. In presenza di fattori di rischio indipendenti si potrà considerare un trattamento con valori pari o inferiori a 0.

C) Nel soggetto di età **superiore a 70 anni** è consigliato il trattamento preventivo a prescindere dal valore di BMD e da ulteriori fattori di rischio.

D) Se il paziente non rientra in alcuna delle categorie dell'algoritmo ovvero non rientra nella soglia di intervento andrà garantita comunque una adeguata supplementazione di calcio e vitamina D ed eseguita una rivalutazione dell'algoritmo ogni 12 mesi, almeno per la durata della terapia.

2. IL TRATTAMENTO PER LA RIDUZIONE DEL RISCHIO FRATTURATIVO E LA PREVENZIONE DELLA CTIBL

2.1 Trattamento per la riduzione del rischio fratturativo

Si intende per trattamento del rischio fratturativo il trattamento con *end-point* la riduzione di nuove fratture da fragilità.

- **Denosumab.**

Attualmente l'unico farmaco con evidenza di riduzione del rischio fratturativo in questo specifico setting di pazienti è il denosumab. Il farmaco è stato recentemente registrato da FDA e EMEA con questa specifica indicazione. Al momento della stesura di queste linee guida denosumab è sotto valutazione registrativa di AIFA. I risultati derivano da uno studio controllato randomizzato di fase III in cui 1468 soggetti affetti da carcinoma della prostata non metastatici in trattamento ormonale soppressivo sono stati randomizzati ad assumere placebo (734 pazienti) o denosumab 60 mg/sc/ogni 6 mesi. L'end point primario dello studio era la variazione della BMD alla colonna a 24 mesi, tra gli end point secondari vi erano le variazioni di BMD al femore e radio e riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali. Lo studio si è protratto per 36 mesi. A 24 mesi (end point primario) il gruppo trattato con denosumab presentava un incremento significativo della BMD del 6.7% alla colonna, del 4.8% a livello del femore, e del 5.5% a livello del radio rispetto al gruppo placebo. È stata registrata una riduzione significativa dell'incidenza cumulativa delle fratture vertebrali (*end-point* secondario) già entro 12 mesi di trattamento (0.3% gruppo denosumab vs 1.9% gruppo placebo). A 36 mesi vi era una riduzione del 62% del rischio fratturativo nel gruppo denosumab vs placebo (RR 0.38; 95% IC 0.19-0.78, p 0.006). Per le fratture non-vertebrali vi era solo un trend di riduzione dell'incidenza nel gruppo denosumab vs placebo. Il farmaco è stato ben tollerato senza significative differenze nell'incidenza di effetti collaterali. (21).

- **I Bisfosfonati**

Per i bisfosfonati non vi sono studi che abbiano valutato la riduzione del rischio fratturativo specificatamente nel maschio con carcinoma della prostata sottoposto a blocco ormonale, per cui tutte le evidenze sull'efficacia antifratturativa dei bisfosfonati nel maschio derivano da studi fatti nell'osteoporosi maschile senile o da cortisone.

L'alendronato è in grado di ridurre significativamente il rischio fratturativo tra il 60% e l'80% circa (fratture vertebrali) nel maschio con osteoporosi età correlata e nell'osteoporosi cortisonica. Il

risultato è sostanzialmente indipendente dai livelli di testosterone (30,31). Il risedronato (alla dose di 35 mg /settimana) è stato studiato in maschio con osteoporosi ed ha dimostrato di poter ridurre del 60% dopo un anno di trattamento il rischio di nuove fratture vertebrali (32,33). L'acido zoledronico (5 mg/anno per via infusiva) ha attualmente l'indicazione per la prevenzione delle fratture nel maschio sulla base di uno studio randomizzato controllato di fase III con *end-point* primario le fratture da fragilità in popolazione con recente frattura di femore (34). I livelli di evidenza per l'efficacia antifratturativa riportata per questi farmaci è quella relativa al loro utilizzo per l'indicazione osteoporosi maschile. Attualmente, in attesa della registrazione del denosumab in Italia, questi bisfosfonati rappresentano la scelta terapeutica nel paziente con carcinoma della prostata a rischio di frattura .

- **Il Toremifene**

Il toremifene è un modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni (SERM) che esercita un'azione agonista a livello scheletrico e antagonista negli altri tessuti. In un recente studio randomizzato e controllato di fase III 1389 maschi in blocco ormonale e ad alto rischio fratturativo sono stati randomizzati a ricevere 80 mg/die di toremifene o placebo. Oltre a determinare un significativo incremento della BMD il toremifene riduceva significativamente le fratture vertebrali del 2,5% (35). Il farmaco al momento della stesura di queste linee guida non è ancora stato sottoposto a registrazione con questa indicazione.

2.2 Prevenzione della perdita di massa ossea

La prevenzione della CTIBL (da blocco ormonale) ha come end-point la preservazione della massa ossea precedente al trattamento ormonale. In considerazione delle evidenze relative alla precocità, velocità ed altissima prevalenza della perdita di massa ossea in corso di terapia ormonale soppressiva un atteggiamento terapeutico preventivo è assolutamente consigliabile.

- **Calcio e vitamina D**

Sebbene i supplementi di calcio e vitamina D siano una condizione indispensabile per molti pazienti, vista l'ampia prevalenza di ipovitaminosi D, e siano inoltre fondamentali per una adeguata risposta terapeutica all'uso dei bisfosfonati e del denosumab, da soli non rappresentano uno strumento sufficiente alla prevenzione della perdita di massa ossea nei pazienti in terapia ormonale adiuvante (vedi sezione specifica).

- **I bisfosfonati**

Ci sono pochi studi randomizzati con dimostrazione che i bisfosfonati sono in grado di prevenire la perdita di massa ossea nei pazienti che iniziano o sono già in blocco ormonale androgenico. In uno studio randomizzato controllato, 112 uomini in blocco androgenico per carcinoma della prostata, sono stati trattati con alendronato (70 mg 1 cp/settimana). Dopo un anno la BMD era aumentata del 3.7% a livello della colonna e del 1.6% a livello del collo femorale nel gruppo trattato rispetto ad un calo del -1.4% e del 0.7% a livello della colonna e femore rispettivamente, nel gruppo placebo (36). L'aumento della massa ossea era sovrapponibile a quanto riscontrato in altri studi con nei maschi eugonadici. Anche il risedronato 35 mg/settimana somministrato dopo circa 42 mesi di blocco ormonale era in grado di mantenere la massa ossea femorale e anzi di determinare un significativo incremento di quella vertebrale (37). Il pamidronato (60 mg/e.v./ogni 3 mesi), in un piccolo studio randomizzato controllato (47 soggetti con cancro della prostata non metastatico) si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea in un anno di trattamento (38). L'acido zoledronico alla dose di 4mg/e.v./ ogni 3 mesi, somministrato all'inizio del blocco androgenico, ha determinato dopo un anno di terapia un significativo incremento della BMD a livello della colonna (+5.3%) rispetto ad un calo del -2% nel gruppo placebo in 106 maschi affetti da neoplasia prostatica e blocco ormonale (39,40). L'effetto preventivo sulla perdita di BMD è stato esplorato anche con dosi inferiori di ac.zoledronato (4mg/e.v. all'anno). I pazienti erano in blocco androgenico in media da un anno. Tutti i pazienti studiati avevano una BMD superiore a -2.5 T score. La massa ossea aumentava rispetto al basale nel gruppo trattato, con una significativa differenza rispetto al placebo, pari al +7.1% a livello della colonna e del 2.6% a livello del femore (41). L'effetto sulla BMD era sovrapponibile a quello ottenuto con la dose di 4mg7e.v. ogni 3 mesi. I dati nel complesso indicano la possibilità di intervenire utilizzando i bisfosfonati (apparentemente alle medesime dosi utilizzate per l'osteoporosi idiomatica o legata all'invecchiamento) per prevenire la perdita e recuperare almeno in parte la BMD eventualmente persa dopo l'inizio che il blocco ormonale. Non c'è attualmente evidenza per definire quale sia il miglior bisfosfonato da utilizzare. L'uso dei bisfosfonati attualmente è *off label*, in quanto nessun bisfosfonato in Italia (e all'estero) ha l'indicazione per la prevenzione dell'osteoporosi da blocco ormonale nel carcinoma della prostata.

- **Il Denosumab**

Sono stati recentemente presentati gli effetti del denosumab (60mg/s.c/ 6 mesi) sulla perdita di BMD indotta da blocco ormonale. In un grande trial di fase III l'*end-point* primario dello studio era

la variazione della BMD alla colonna a 24 mesi, tra gli end point secondari vi erano le variazioni di BMD a femore e radio e la riduzione delle fratture vertebrali. Lo studio si è protratto per 36 mesi. Il 25% circa dei pazienti trattati era in terapia con blocco androgenico da meno di 6 mesi. Già a 1, 3, e 6 mesi la BMD alla colonna, femore e polso era significativamente aumentata rispetto al gruppo di controllo (placebo). A 24 mesi il gruppo trattato con denosumab presentava un incremento significativo della BMD alla colonna del 6.7%, a livello del femore del 4.8%, a livello del radio del 5.5% verso il gruppo placebo(21). Il farmaco è registrato in Europa e Stati Uniti ed è in fase di registrazione in Italia

2.3 Quanto proseguire con la terapia per la CTIBL

La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati o denosumab in questo settino clinico non è definita. Gli studi con entrambi i farmaci in questi pazienti si sono protratti per 1-3 anni. L'efficacia antifratturativa con aminobisfosfonati (dati derivati dall'osteoporsi maschile idiopatica) e denosumab si ottiene molto precocemente e comunque entro il primo anno di terapia. L'efficacia antifratturativa inoltre si mantiene per tutta la durata della terapia (studi a 5, 7 e 10 anni) (42,43). In linea generale si può suggerire di protrarre il trattamento per la durata della terapia ormonale antiandrogenica (44), Va comunque considerato che la durata dell'effetto antifratturativo dei bisfosfonati si estende oltre il periodo di reale assunzione del farmaco, per un periodo grossolanamente proporzionale al periodo di terapia e ciò permette di garantire una copertura del rischio piuttosto protratta (45). Per denosumab i dati riportati in letteratura descrivono un trattamento di 24 mesi. Non vi sono dati sulla sicurezza del farmaco per periodi più protratti. Per il denosumab va considerato inoltre che al momento della sospensione vi è un *rebound* del turnover osseo che induce ad una relativamente rapida perdita della massa ossea. È possibile che si debba pianificare uno *shift* ad altri farmaci (ad esempio bisfosfonati) per mantenere il guadagno clinico (46). Il profilo di rischio fratturativo, definito dalla presenza di altri fattori di rischio e/o fratture, al termine del trattamento adiuvante potrebbe indicare la prosecuzione della terapia con bisfosfonati o denosumab (43).

3. LA SUPPLEMENTAZIONE CON CALCIO E VITAMINA D

L'ipovitaminosi D è largamente diffusa nella popolazione generale. Essa è definita come la presenza di livelli sierici di 25(OH)D inferiori a 30 ng/ml. Questo è infatti il valore di vitamina D al di sotto del quale si inizia a rilevare un aumento del PTH. Pertanto i soggetti con 25(OH)D inferiore a 30 ng/ml (o 75 nmol/l) verranno definiti con insufficienza, con livelli inferiori a 20 ng/ml con severo deficit. L'ipovitaminosi D è presente in un'elevata percentuale di soggetti (>60% della popolazione) del modo occidentale e in territori considerati meno a rischio perché geograficamente più esposti al sole come il Medio Oriente e l'America Latina. Il 60% della popolazione Europea presenta livelli sierici di vitamina D inadeguati (47).. Inoltre l'ipovitaminosi D non è appannaggio solo delle fasce di età più avanzate. (48,49). Non sorprende che la gran parte dei maschi affetti da carcinoma prostatico (considerando anche la mediana d'insorgenza di questo tumore) abbia alla diagnosi della neoplasia bassi livelli di vitamina D (50-53). L'ipogonadismo indotto dalla terapia aumenta la sensibilità dello scheletro al PTH, e questi pazienti con iperparatiriodismo secondario al deficit di vitamina D subiscono un'amplificazione della perdita di massa ossea (54).

3.1 Quale vitamina D utilizzare

Esistono diverse formulazioni di vitamina D: quelle non attive come il colecalciferolo e l'ergocalciferolo e quelle attivate come il calcitriolo e l'1-alfa-idrossi calcidiolo. Nella supplementazione va utilizzata esclusivamente la forma non attiva, generalmente il colecalciferolo. Il colecalciferolo presenta un alto profilo di sicurezza anche utilizzando dosi estremamente elevate in quanto viene attivata a 1,25(OH)₂D solo la quota che realmente serve all'organismo, attraverso un preciso meccanismo di feed back regolato dal PTH, dalla calcemia e dal fosforo. Le forme già attive al contrario non sono suscettibili di ulteriori trasformazioni e quindi presentano il rischio di ipercalcemia e la necessità di monitoraggio. Inoltre solo il colecalciferolo con attivazione autocrina può essere utilizzato perifericamente dai tessuti (come quello neoplastico, il sistema immunitario, il tessuto muscolare etc) e pertanto molte azioni favorevoli extrascheletriche possono essere ottenute solo con questo farmaco. La lunga emivita del colecalciferolo depositato nel tessuto adiposo ne permette formulazioni favorevoli ad una ottimale compliance con "carichi" a tempi refratti, mentre le forme attive, per la loro breve emivita, richiedono almeno due somministrazioni quotidiane (55). Infine il costo del colecalciferolo

è estremamente basso rispetto alle forme attive. La forma attiva, calcitriolo ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), è indicata esclusivamente in caso di insufficienza renale, alla dose di 0,5 mcg due volte al giorno.

3.2 Che dose di vitamina D utilizzare

Il livello di normalità da raggiungere per la $25(\text{OH})\text{D}$ circolante è di almeno 30 ng/ml (75 nmol/L). Molti effetti extrascheletrici si raggiungono con livelli circolanti di $25(\text{OH})\text{D}$ anche superiori, tra i 90 ed i 100 nmol/L (56). Negli anziani, in condizioni di scarso introito o ridotto assorbimento di calcio, possono essere necessari fino a 120 nmol/L di vitamina D circolante per correggere l'iperparatiroidismo secondario. Si ritiene potenzialmente tossico un livello circolante di $25(\text{OH})\text{D}$ superiore a 375 nmol/L. Il dosaggio di 400-800 UI/die riportato negli studi e nelle schede tecniche dei bisfosfonati sia in campo oncologico che nell'osteoporosi, è in grado di normalizzare solo una piccola percentuale della popolazione e in corso di trattamento espongono il paziente a rischi di ipocalcemia (57). Il fabbisogno giornaliero raccomandato è oggi di circa 1000 UI/die anche se vi sono studi che tenderebbero a suggerire un dosaggio ancora superiore (23). In corso di trattamento con bisfosfonati viene consigliato una supplementazione fino a 1500-1600 UI/die di colecalciferolo (44). Per dosaggi fino a 10.000 UI/die non sono mai stati registrati effetti indesiderati (in particolare ipercalcemia). Per prudenza si raccomanda di non superare le 2000 UI/die di colecalciferolo. La prescrizione a questo dosaggio può essere effettuata anche senza un preventivo dosaggio dei livelli circolanti di vitamina D. Per garantire il fabbisogno di vitamina D il colecalciferolo si può somministrare per bocca o per via intramuscolare.

3.3 Come somministrare la vitamina D

Per garantire il fabbisogno di vitamina D il colecalciferolo si può somministrare per bocca o per via intramuscolare. Si consiglia la via per os in quanto la velocità di elevazione dei livelli di $25(\text{OH})\text{D}$ è significativamente migliore (58). La farmacocinetica del colecalciferolo consente la somministrazione di boli settimanali (5000 UI), mensili (25000-50000 UI), trimestrali (100000 UI) o addirittura annuali (300000-600000 UI). Nel caso di un deficit di vitamina D (livelli circolanti < 20 ng/ml) è consigliabile la somministrazione di un bolo (da 300.000 UI a 600.000 UI) all'inizio, al fine di ripristinare rapidamente il "pieno" di vitamina D per proseguire poi con una dose che garantisca il fabbisogno giornaliero. Una somministrazione di 600.000 UI in pazienti con deficit di vitamina D normalizza il 90% della popolazione con deficit di vitamina D (55). Data la rapidità d'azione dell'acido zoledronico o del denosumab (sia se utilizzati per il trattamento delle metastasi ossee

che per la CTIBL) la normalizzazione dello stato vitaminico D deve essere ottenuta prima di iniziare le infusioni. Ciò ad esempio è stato sufficiente ad evitare oltre all'ipocalcemia, anche gran parte delle reazioni di fase acuta, favorite appunto dallo stato di ipovitaminosi D (57). Pertanto questo schema è particolarmente consigliato 10-15 giorni prima di iniziare la somministrazione di bisfosfonati per via infusiva o denosumab .

4. SINOSI DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

IL CARCINOMA DELLA PROSTATA E LA CTIBL

Il marcato ipogonadismo indotto dal blocco androgenico in maschi con carcinoma della prostata induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed una alterazione della microrarchitettura scheletrica che aumenta rapidamente e significativamente il rischio fratturativo

LIVELLO DI EVIDENZA: I.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

SOGLIA DI INTERVENTO

I maschi con carcinoma della prostata in blocco androgenico vanno indagati prima di iniziare il trattamento antiandrogenico, e quindi annualmente, circa il loro profilo di rischio fratturativo, non solo in base ai valori di massa ossea (BMD), ma alla presenza o meno di una frattura da fragilità , all'età ed alla presenza di altri fattori di rischio indipendenti. E' fondamentale ricercare la presenza di fratture vertebrali spesso asintomatiche che possono avvenire anche con livelli non particolarmente compromessi di BMD. Viene proposto, un algoritmo decisionale per definire la soglia terapeutica .

LIVELLO DI EVIDENZA: VI.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

IL TRATTAMENTO DEL RISCHIO DI FRATTURA NELLA CTIBL

Gli aminobisfosfonati, orali o per via infusiva (ac zoledronico), e il denosumab, una volta registrato in Italia, rappresentano la categoria di farmaci di prima scelta nella gestione della *bone health* nel maschio con carcinoma della prostata.

La riduzione del rischio di frattura (in un paziente con ridotti livelli di BMD e/o una frattura osteoporotica prevalente) è una condizione di assoluta priorità. Per tale obbiettivo il farmaco con miglior evidenza di efficacia è il denosumab alla dose di 60 mg/s.c. ogni 6 mesi.

LIVELLO DI EVIDENZA: I.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

I bisfosfonati (alendronato, risedronato per os e ac zoledronico e.v.) possono essere valide alternative in quanto si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di frattura nell'osteoporosi maschile legata all'età.

LIVELLO DI EVIDENZA: II.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

LA PREVENZIONE DELLA CTIBL

Per la prevenzione della CTIBL, sebbene nessun farmaco oggi abbia l'indicazione specifica, i bisfosfonati (in particolare acido zoledronico, alendronato e risedronato) sono efficaci nel prevenire la CTIBL. Tra i bisfosfonati l'acido zoledronato (4mg ogni 6 mesi o 4 mg/anno) rappresenta quello con evidenze più forti.. Il loro uso è attualmente *off label*.

LIVELLO DI EVIDENZA: I.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B

Il denosumab (60 mg/s.c./6 mesi) è altamente efficace nel prevenire la CTIBL nel maschio con carcinoma della prostata in blocco ormonale.

LIVELLO: I

GRADO DI RACCOMANDAZIONE: A.

LA DURATA DELLA TERAPIA

La durata della terapia con bisfosfonati o denosumab non è definita . I dati della letteratura in questo specifico setting si sono estesi fino a 3 anni circa. Considerata le caratteristiche della condizione e la cinetica dei farmaci, sia per la prevenzione della CTIBL sia per il trattamento del rischio fratturativo si consiglia di mantenere la terapia fintanto che venga mantenuto il blocco ormonale. Se ad una rivalutazione del profilo di rischio non fossero subentrati altri fattori di rischio per frattura la terapia potrà essere sospesa

LIVELLO DI EVIDENZA: VI

GRADO DI RACCOMANDAZIONE: B

LA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D e CALCIO

In considerazione della diffusa ipovitaminosi D (< 30 ng/ml o 75 nmol/l) i pazienti vanno supplementati con una dose giornaliera di almeno 1000 UI/die di colecalciferolo.

La supplementazione di calcio in assenza di vitamina D può risultare inutile. La supplementazione con colecalciferolo (e calcio) non è sufficiente a prevenire o curare la CTIBL, ma è un presupposto irrinunciabile per il buon esito del trattamento con bisfosfonati o denosumab. È indicata la normalizzazione (eventualmente con boli di carico) dei livelli di vitamina D prima di iniziare il trattamento con inibitori del riassorbimento osseo.

LIVELLO DI EVIDENZA: IV.

GRADO DI RACCOMANDAZIONE : A

BIBLIOGRAFIA

1. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement. 2000; 17: 1-45.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008 ;19(4):399-428
3. Lindsay R, Silvermann SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320-3.
4. Melton III LJ. Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Miner Res* 2003; 18: 1139-41.
5. Moul JW Contemporary hormonal management of advanced prostate cancer. *Oncology* 1998; 12:499-505
6. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin North Am* 2004; 31: 331–352.
7. Siddiqui NA, Shetty KR, Duthie EH. Osteoporosis in older men: discerning when and how to treat it. *Geriatrics* 199; 54 :20-2)
8. Hussain SA, Weston R, Stephenson RN et al Immediate dual energy Xray absorptiometry reveals a high incidence of osteoporosis in patients with advanced prostate cancer before hormonal manipulation *BJU* 2003; 92:690-4)

9. Diamond TH, Higano CS, Smith MR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 100:892-899
10. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int.* 2000;86:449-52
11. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol.* 2001 Nov;166:1724-8
12. Lopez A, Pena M, Heranadez R et al. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* 2005. 16:707-711).
13. Smith MR, Boyce SP, Moyneur E et al. Risk of clinical fracture after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136–139.
14. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–164.
15. Jalava T, Sarna S, Pylkkanene L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1254-60
16. Hasserijs R, Karlossn MK, Nilsson BE, European Vertebral Osteoporosis Study. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003 14:61-68
17. Oefelin MG, Ricchiutti V, Conrad W et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:1005-1007).
18. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostatic cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1439–1450.
19. ISCD Official Position UPDATE 2007. www.ISCD.org)
20. A dami S, Bertoldo F, Braga V et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone.* 2009 Sep;45(3):423-6
21. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH et al. Denosumab in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *N Eng J Med* 2010; 361: 745-755)
22. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-382.
23. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological interventions to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-1112.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989-995.

25. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9.
26. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008 ;19(4):385-97)
27. Lindsey R, Christiansen C, Einhorn TA et al. Consensus development statement: who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997; 7: 1-6.
28. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E et al. Independent predictors of all osteoporosis related fractures in healthy postmenopausal women : the OFELY study. *Bone* 2003; 32: 78-85.
29. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-382.
30. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
31. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2 year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5252-5255.
32. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006 26:427-3
33. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2008 Feb 5;148(3):197-213
34. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture *N Eng J Med* 2007;357:1799-1809)
35. Smith MR, Malkowitz SB, Chu F et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study *J Urol* 2008; 179: 152-5
36. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DI et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial *Ann Int Med* 2007; 146:416-24
37. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DI et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial *Ann Int Med* 2007; 146:416-24
38. Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, et al. Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 2007 Dec;14(12):1071-5.
39. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non metastatic prostate cancer *J Urol* 2003; 169: 2008-20012

40. Ryan CW, Huo D, Demers L et al Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer J Urol 2006; 176: 972-978.
41. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H et al Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1038-1042
42. Miller PD. Non vertebral fracture risk reduction with oral bisphosphonates: challenges with interpreting clinical trial data. Curr Med Res Opin 2008; 24: 107-19
43. Adami S. Bisphosphonate anti-fracture efficacy. Bone 2007; 41: S8-S15
44. Body JJ. Prevention and treatment of side effects of systemic treatment : bone loss. Ann Oncol 2010; 21 suppl vii180-vii185
45. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006 Dec 27;296(24):2927-38.
46. Bone H, et al. *J Bone Miner Res.* 2009;24(Suppl 1).
47. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. J Intern Med. 2006 Sep;260(3):245-54)
48. Isaia G, Giorgino R, Rini GB et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. Osteoporos Int. 2003 Jul;14(7):577-82.
49. Adami S, Bertoldo F, Braga V et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. Bone. 2009 Sep;45(3):423-6.)
50. Wang-Gillam A, Miles DA, Hutchins LF Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates. Oncologist. 2008 Jul;13(7):821-7
51. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. PLoS Med. 2007 Mar;4(3):e103.
52. Crew KD, Shane E, Cremers S et al. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. J Clin Oncol. 2009 May 1;27(13):2151-6.
53. Ahn J, Peters U, Albanes D, et al. Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial Project Team. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk:
54. Leder BZ, Smith MR, Fallon MA, Lee ML, Finkelstein JS. Effects of gonadal steroid suppression on skeletal sensitivity to parathyroid hormone in men. J Clin Endocrinol Metab. 2001 ;86:511-6
55. Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A, Chiodini I, Clerico R, Carnevale V, Mascia ML Effects of a single oral dose of 600.000 lu of cholecalciferol on serum calciotropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: a prospective intervention study J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4771-7
56. Bishoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson Hughes B

Estimation of optimal serum concentration of 25(OH)D for multiple health outcomes Am J Clin Nutr 2006; 84:18-28

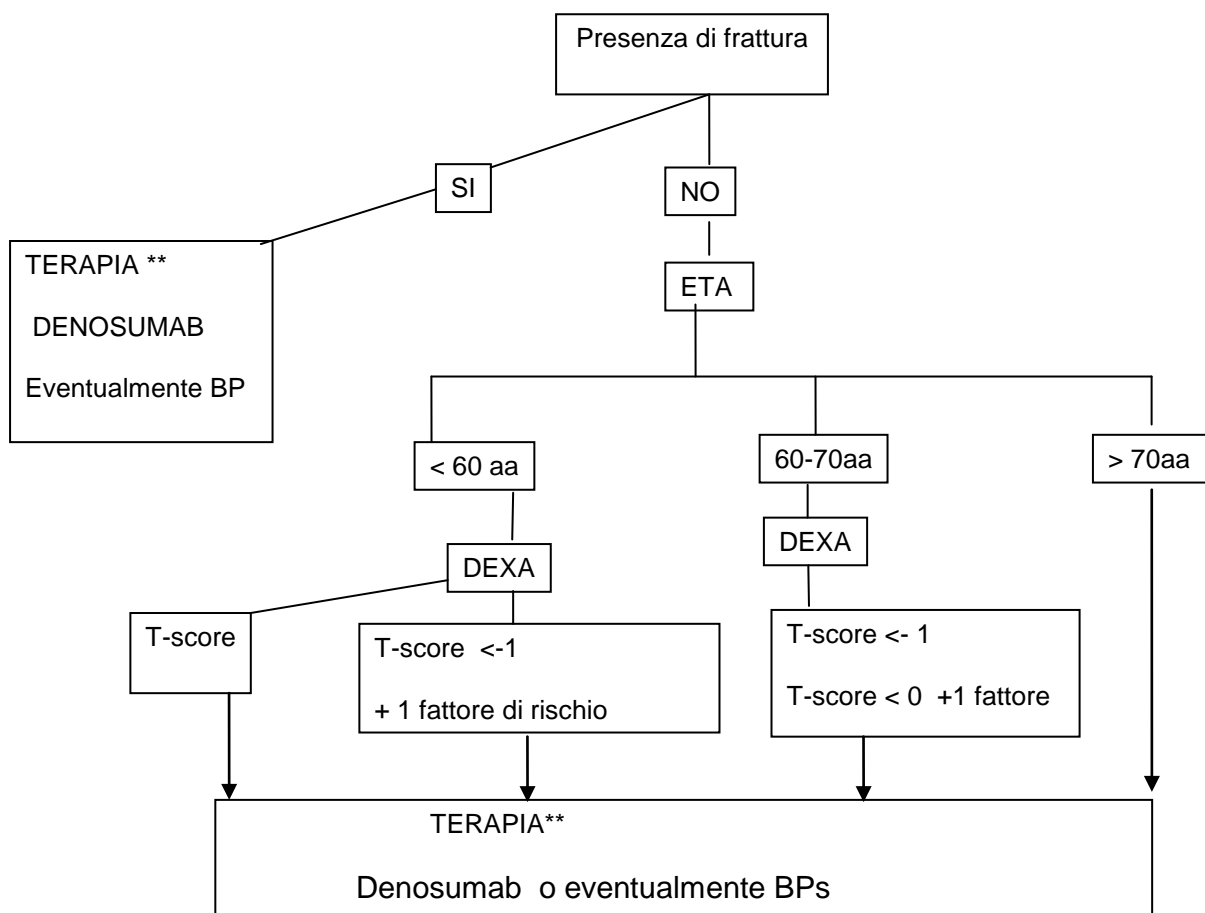
57. Crew KD, Shane E, Cremers S et al. High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing 58. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93:3015-20.

59. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S et al. Serum 25(OH)D levels modulate the acute phase response associated to the first nitrogen containing bisphosphonate infusion. J Bone Miner Res 2010; 25:447-54

FIG.1

ALGORITMO DECISIONALE NELLA CTIBL IN MASCHI CON CR DELLA PROSTATA IN TRATTAMENTO ORMONALE SOPPRESSIVO*

LIVELLO DI EVIDENZA: VI. GRADO DI RACCOMANDAZIONE : B



* Il paziente va rivalutato utilizzando l'algoritmo annualmente

** Per i livelli di evidenza e le condizioni per la prescrizioni di farmaci vedi testo e sinossi

PARTE 3

1. INTRODUZIONE

L'eziologia del dolore dovuto alla localizzazione ossea della malattia neoplastica non è ancora stata chiarita, perché probabilmente i fattori coinvolti sono molteplici. Un ruolo importante spetta sicuramente all'aumento degli impulsi nocicettivi trasmessi alle fibre del dolore: tale aumento può essere correlato ad una stimolazione indotta dalla presenza di tessuto neoplastico sulle terminazioni nervose sensitive (meccanocettori, pressocettori periosteali) attraverso la distensione e la distruzione endossea perivascolare o per aumento della pressione vascolare intraossea. La presenza di focolai infiammatori peritumorali produce inoltre l'attivazione e la liberazione di mediatori chimici ad azione edemigena (prostaglandine E2, prostachinine, bradichinine ad attivazione nocicettiva cutanea). Infine, è stata ipotizzata la produzione da parte delle stesse cellule tumorali di mediatori chimici anch'essi ad azione nocicettiva e di attivazione osteoclastica. I risultati di recenti studi, suggeriscono che il riassorbimento osseo e la regolazione dell'attività osteoclastica sono sotto l'influenza del sistema RANKL-RANK-OPG e di sostanze quali PTH, PTHrP, 1,25(OH)2D3, citochine e fattori di crescita (M-CSF, TNF- α).

Le cellule neoplastiche sarebbero in grado di attivare le cellule osteoclastiche determinando da una parte il riassorbimento osseo e dall'altra la liberazione di sostanze chimiche responsabili della sintomatologia dolorosa. Anche l'esatto meccanismo della palliazione del dolore dopo radioterapia a fasci esterni, non è ancora del tutto chiarito, ma la precoce palliazione dopo irradiazione non sembrerebbe essere correlata tanto alla morte delle cellule tumorali, e quindi alla diminuzione della massa neoplastica, quanto piuttosto al suo impatto sugli osteoclasti e sul RANK.

1.1 LA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI

Obiettivi della radioterapia nel paziente con metastasi ossee sono il controllo del dolore, la riduzione dell'assunzione di analgesici, la preservazione della mobilità e della funzione, la prevenzione delle fratture patologiche, la prevenzione della compressione midollare ed il controllo della progressione di malattia(1).

La radioterapia induce un effetto antalgico nel 75-85% dei casi, con una risposta completa, totale abbandono degli analgesici e recupero della funzionalità, del 30-50%. In alcuni casi all'inizio del trattamento può comparire un iniziale aumento del dolore, causato dall'edema radioindotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Questo evento è più frequente per lesioni estese e/o per dosi per frazione più elevate. Il tempo di risposta del dolore alla radioterapia è variabile: nel 25% dei casi entro 2 giorni dall'inizio della radioterapia (risposta precoce), nel 50% entro le 4

settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente. La durata mediana della risposta varia da 11 a 29 settimane(1).

1.2 Frazionamento della dose

Anche se la radioterapia è ormai riconosciuta quale efficace modalità terapeutica di palliazione nei pazienti affetti da metastasi ossee, non esiste attualmente consenso unanime sulla scelta dell'appropriato schema di frazionamento. Numerosi studi sono stati condotti al riguardo ed in letteratura sono riportati più di 40 tipi di frazionamento diversi. Già il trial RTOG 7402 del 1982, dimostrò che lo schema di radioterapia palliativa "short-course" con l'impiego di una frazione di 8 Gy è efficace quanto lo schema ipofrazionato nell'ottenere la remissione del dolore. Successivamente numerosi studi sono stati condotti per valutare l'efficacia e la tollerabilità della singola dose di 8 Gy rispetto agli schemi ipofrazionati. I risultati di questi studi si sono dimostrati però difficilmente confrontabili fra loro a causa dell'eterogeneità dei gruppi esaminati e non hanno pertanto consentito di trarre conclusioni definitive. Pertanto la scelta del frazionamento viene definita con l'obiettivo di rispondere alle varie esigenze cliniche e logistiche dei pazienti soprattutto in funzione della qualità e speranza di vita(2-4).

Nel Dutch Bone Metastasis Study (5) è stato condotto uno studio randomizzato su una popolazione di 1171 pazienti con metastasi ossee sottoposti a radioterapia palliativa valutando i risultati ottenuti con l'impiego o di una singola frazione di 8 Gy oppure di 6 frazioni di 4 Gy fino a una dose complessiva di 24 Gy. L'innovazione di questo lavoro consiste nella distinzione all'interno della popolazione in esame di sottogruppi prognostici individuati attraverso: a) la valutazione del numero e della localizzazione delle metastasi; b) le caratteristiche del tumore primitivo; c) il Performance Status; d) la somministrazione di questionari sulla qualità della vita validati dalla EORTC quali il Rotterdam Symptom Checklist (RSCL). Tutti questi elementi consentono di identificare dei gruppi di pazienti con maggiore aspettativa di vita e per i quali vengono valutati i diversi schemi di frazionamento. I risultati di questo studio hanno dimostrato che non c'è una differenza nella palliazione del dolore, nella qualità di vita e negli effetti collaterali tra il monofrazionamento ed il trattamento ipofrazionato. Anche prendendo in considerazione il gruppo di 92 pazienti a prognosi più favorevole, si è osservata una uguale efficacia dei due trattamenti. Per tale motivo, sempre maggiore attenzione viene posta nei confronti del trattamento monofrazionato.

Recentemente Hartsell et al. hanno riportato i risultati emersi dal RTOG trial 9701, che comparava l'efficacia della singola frazione di 8 Gy rispetto a 30 Gy in 10 frazioni. Nello studio erano inclusi solo i pazienti con metastasi ossee da neoplasie della mammella e della prostata e con un'aspettativa di vita superiore ai tre mesi, per mantenere un'uniformità della popolazione in esame e per consentire una valutazione della remissione del dolore relativamente a lungo termine. I risultati ottenuti non hanno mostrato differenze statisticamente significative nella remissione completa del dolore (17% nel gruppo dei 30 Gy vs 15% nel gruppo degli 8 Gy), e nella remissione

parziale (49 e 50% rispettivamente). La tossicità acuta di grado 2-4 registrata è stata significativamente più bassa nel gruppo sottoposto ad una singola frazione di 8 Gy rispetto ai regimi ipofrazionati (7% vs 17% rispettivamente; $p = 0.002$). La tossicità tardiva (es. incidenza di fratture patologiche) è stata equivalente (5% nel gruppo degli 8 Gy e 4% nel gruppo dei 30 Gy). Nei due gruppi, la percentuale di ritrattamento è stata significativamente più alta nei pazienti sottoposti a trattamento monofrazionato (18% versus 9%)(6). Dati simili sulla necessità di un ritrattamento radioterapico per persistenza o aumento del dolore, sono stati riportati anche nel trial del Dutch Bone Metastasis Study.

Questi risultati sono stati confermati anche da uno studio di fase III pubblicato nel 2006 da Kaasa (7) e da Arnalot PF et al (8) nel 2008.

Nello studio di Kaasa si confrontano le due modalità di trattamento in termini di controllo del dolore, tasso di fratture patologiche e compressione midollare. I pazienti sono stati osservati dall'inizio del trattamento al decesso. La percentuale di ritrattamento per il controllo del dolore è stata maggiore nei pazienti che avevano ricevuto un'unica seduta di radioterapia rispetto al gruppo di controllo (27% vs 9% $p = 0.02$); tuttavia non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due schemi di radioterapia né in termini di efficacia né in termini di fratture patologiche o compressioni midollari, anche a lungo termine). (7)

Jackson Sai-Yiu ha pubblicato nel 2003 una metanalisi (9) in cui 16 trials presi in esame sono stati suddivisi in 3 categorie: 1) studi di confronto tra frazioni singole di dose differente, 2) studi di confronto tra frazionamenti singoli vs. multipli, 3) confronto tra frazionamenti multipli di diversa durata.

I due trial di confronto tra frazione singola di 4 Gy vs 8 Gy hanno dimostrato che la risposta palliativa globale è significativamente più bassa con 4 Gy per frazione, sebbene non ci siano differenze in termini di risposta completa. Dall'analisi dei trials di confronto tra singola frazione e regimi multifrazionati non è emersa nessuna differenza in termini di risposta completa (39.2 vs 40%) e globale (62.1% vs. 58,7). Nessuna differenza significativa è risultata in termini di tossicità acuta tra i diversi schemi di radioterapia.

Si evince pertanto che lo schema di irradiazione è strettamente correlato all'obiettivo terapeutico. La riduzione del dolore è un evento rapido, ottenibile a basse dosi e legato alla risposta intracellulare mediata dal rilascio di enzimi lisosomiali ad azione antiedemigena ed antinfiammatoria. Per contro, a dosi elevate la radioterapia produce degenerazione e necrosi delle cellule tumorali con successiva proliferazione di collagene, formazione di stroma ricco di capillari fino alla calcificazione, all'attivazione osteoplastica, alla riparazione dell'osso lamellare e alla formazione di tessuto osseo sano.

1.3. La radioterapia preventiva

Il rischio di frattura dopo radioterapia è stato stimato essere dell'8%; solo le dosi più alte sono in grado di attivare la ricalcificazione ossea(2-10). La remineralizzazione ossea dopo radioterapia è stata studiata da Koswig e Budach(11) misurando la densità dell'osso mediante TAC. A sei mesi di follow-up la densità dell'osso era incrementata del 173% dopo 30 Gy in 10 frazioni confrontato con il 120% dopo 8 Gy in singola frazione ($p < 0.001$). In questo studio non è stato tuttavia riportato il rischio di frattura pretrattamento o il tasso di fratture patologiche dopo radioterapia.

Una meta-analisi del 2003 (12) ha valutato 11 trials per un totale di 3435 pazienti:

i pazienti sottoposti a RT in singola frazione hanno presentato una più alta percentuale di ritrattamenti con il 21,5% vs il 7,4% dei pazienti nel braccio di radioterapia multifrazionata.

L'incidenza di fratture patologiche è stata più alta nei pazienti sottoposti a radioterapia con frazione singola di 8 Gy (3%) versus quelli trattati con trattamento multifrazionato, 20 Gy in 5 frazioni o 30 Gy in 10 frazioni, (1.6%). La differenza tuttavia non è risultata statisticamente significativa ($p=0.3$).

1.4 Il ritrattamento

La possibilità di effettuare un ritrattamento va valutata in base alle modalità tecniche del precedente trattamento e del distretto osseo. In funzione degli organi a rischio .

Non ci sono studi randomizzati che consentano di definire quale sia la dose ottimale per il ritrattamento.

Rose e coll., in un report relativo al trattamento radiante delle metastasi ossee, suggerisce che una dose addizionale di 20 Gy con frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy per frazione) dopo una dose totale di 30 Gy in 10 frazioni è appropriato per le lesioni dolenti della colonna vertebrale del tratto toracico e lombare (13)

Hayashi et al (14) hanno valutato 30 pazienti sottoposti a reirradiazioni con dose totale variabile tra 10 Gy in 5 frazioni e 26Gy in 13 frazioni ottenendo una risposta nel 50% dei casi. In particolare per le metastasi vertebrali hanno adottato i 20 Gy in 10 frazioni dopo un trattamento iniziale di 30 Gy.

Jeremic et al (15), hanno dimostrato l'efficacia del ritrattamento con una singola frazione di 4 Gy in 135 pazienti sottoposti precedentemente a un trattamento monofrazionato. Senza significativa tossicità, il ritrattamento ha consentito di ottenere una risposta globale nel 73% dei pazienti, completa nel 28%. In particolare i pazienti che avevano avuto una risposta positiva al primo trattamento presentavano maggiori vantaggi dopo reirradiazione.

2. LA RADIOTERAPIA DELLA COMPRESSIONE MIDOLLARE METASTATICA.

2.1 I regimi radioterapici

I regimi radioterapici con frazionamenti convenzionali (2 Gy per frazione fino alla dose totale di 30-40 Gy) oggi sono per lo più abbandonati in favore di trattamenti più brevi ("short-course") con la somministrazione di dosi singole più elevate(16-21). Le analisi dei dati della letteratura hanno mostrato la pari efficacia terapeutica nel controllo del dolore degli ipofrazionamenti rispetto a quelli convenzionali (20-21).

Pur non esistendo studi randomizzati a riguardo, in genere nei pazienti con CMM e aspettativa di vita superiore a 6 mesi (istologia favorevole – linfoma, mieloma, seminoma e carcinoma di mammella e prostata – , buon performance status, assenza di deficit neurologico e malattia primitiva controllata) si tende ad utilizzare ipofrazionamenti del tipo 3 Gy per 10 frazioni fino a 30 Gy in 2 settimane ovvero 4 Gy per 5 frazioni consecutive fino a 20 Gy. Nei pazienti a prognosi sfavorevole che rappresentano la maggioranza dei casi (aspettativa di vita \leq 6 mesi), uno studio Italiano multicentrico ha evidenziato come il bifrazionamento della dose (8 Gy x 2 in una settimana) sia parimenti efficace e scevro da danno midollare iatrogeno quanto frazionamenti più prolungati(17). Sulla base di questi dati è stato condotto un secondo studio multicentrico randomizzato che ha confrontato il bifrazionamento (8 Gy x 2) con una singola dose di RT (8 Gy). I risultati pubblicati recentemente hanno dimostrato l'equivalenza dei due regimi sia in termini di efficacia che di tossicità(18). In conclusione quindi la somministrazione unica di RT (8 Gy) può essere considerata il trattamento di riferimento nella maggioranza dei pazienti con CMM e aspettativa di vita \leq 6 mesi.

La RM è l'esame diagnostico ottimale per l'esecuzione di un migliore trattamento radiante, in quanto è in grado di identificare sia il danno osseo vertebrale sia quello dei tessuti molli circostanti causa della CMM. Dopo la radioterapia può presentarsi una recidiva nel 16-25% dei casi, recidiva che spesso (64%) si verifica nei due corpi vertebrali sopra o sotto la sede della compressione midollare metastatica, mentre in una percentuale minore (4-7%) si presenta in una sede diversa dalla prima compressione (22,23). Al momento della pianificazione della radioterapia bisogna comprendere nel campo di irradiazione la lesione ossea e/o paravertebrale con un' estensione caudale e craniale di due vertebre.

2.2 La reirradiazione

Considerando il potenziale danno iatrogeno midollare di una reirradiazione è fondamentale selezionare accuratamente i pazienti che possono giovarsene. La mielopatia indotta da radiazioni ionizzanti può comparire nel giro di mesi o anni (6 mesi – 7 anni) dopo il primo trattamento (24). Gli

studi sperimentali hanno mostrato come questo danno iatrogeno sia strettamente correlato alla dose totale erogata nella prima e nella seconda irradiazione, ed all'intervallo di tempo intercorso tra i due trattamenti (22,24,25). E' preferibile eseguire una reirradiazione nei pazienti senza deficit neurologici motori e con neoplasie primitive a prognosi favorevole (tumori della mammella, della prostata, mielomi, seminomi e linfomi) impiegando schemi terapeutici con frazionamenti convenzionali (2 Gy frazione fino alla dose totale di 20-24 Gy). Nel caso di pazienti con deficit neurologici (paresi o paraplegia) e neoplasie primitive favorevoli ovvero in quelli ancora deambulanti ma con istologie primitive sfavorevoli (tumore del polmone, del rene, della sfera otologica, gastrointestinali, melanomi, sarcomi) può essere ancora proponibile una reirradiazione utilizzando però regimi di ipofrazionamento (8 Gy per 2 fino a 16 Gy in una settimana ovvero 8 Gy in dose unica) (26).

3. RADIOTERAPIA E I BISFOSFONATI

La radioterapia e i bifosfonati sono entrambi efficaci nel trattamento delle metastasi ossee.

In letteratura, vi sono dati che sembrerebbero supportare l'uso combinato di queste due modalità terapeutiche finalizzato al miglioramento dei risultati ottenuti dai trattamenti somministrati singolarmente.

L'interazione tra radioterapia e bifosfonati, si esplicherebbe attraverso un effetto additivo/ super-additivo e di cooperazione spaziale.

L'effetto additivo/superadditivo è dovuto all'azione non selettiva della radioterapia che determina un danno sulle cellule tumorali e osteoclastiche a livello loco-regionale, a cui si aggiunge l'azione "selettiva" sull'attività degli osteoclasti espletata dai bifosfonati, con conseguente inibizione del riassorbimento osseo, stimolazione del processo di ricalcificazione e controllo del dolore.

Il meccanismo della *cooperazione spaziale* giustifica la maggior parte dei trattamenti integrati in ambito oncologico.

Nel caso delle metastasi ossee, la radioterapia viene impiegata per il controllo locale di una lesione mediante palliazione del dolore e prevenzione della morbidità scheletrica, mentre i bifosfonati, che agiscono a livello sistemico, riducono la progressione ossea a distanza.

Studi in vitro hanno inoltre dimostrato un'azione antitumorale sinergica e non semplicemente additiva della radioterapia e dell'acido zoledronico su cellule di carcinoma prostatico e su cellule di mieloma (27).

I meccanismi che spiegherebbero tale sinergia non sono completamente conosciuti.

L'effetto radio-sensibilizzante dei bifosfonati potrebbe inoltre derivare dall'inibizione degli enzimi coinvolti nella pathway del mevalonato, la cui attività porta alla modifica post-traduzionale (prenilazione) di alcune proteine GTP dipendenti, quali Ras, Rho e Rac .

In questo senso l'uso concomitante di radioterapia e bifosfonati potrebbe migliorare l'outcome dei pazienti con metastasi ossee.

L'efficacia dell'applicazione concomitante di radioterapia e bifosfonati è stata valutata su modelli animali.

Da un'analisi della letteratura solo pochi studi hanno analizzato l'eventuale beneficio clinico della combinazione fra radioterapia e bifosfonati.

Uno studio(28) di fase II ha valutato, su 52 pazienti con metastasi ossee osteolitiche da vari tipi di tumori, l'associazione di radioterapia a fasci esterni (36-40 Gy) e ibandronato 4 mg somministrato in maniera concomitante e sequenziale.

In questi pazienti è stata ottenuta una significativa riduzione del dolore, valutato mediante scala analogica visiva (VAS), da 8 a 1, nelle successive 8 settimane dal termine del trattamento combinato con conseguente riduzione del consumo di analgesici, valutato secondo la scala WHO (Analgesic Intake Scale, 0= non analgesici; 1= antiinfiammatori non steroidei; 2= oppioidi settimanali; 3 morfina) da 3 a 1.

Vassiliou e coll. ha valutato la risposta clinica e radiologica su 45 pazienti sottoposti a radioterapia (30-40 Gy) e a ibandronato (6 mg) somministrato mensilmente per 10 mesi. Già dopo 3 mesi lo score medio del dolore, valutato secondo la VAS, era ridotto da 6.3 a 0.8 punti ($p < 0.001$) con il 68.9% dei pazienti con risposta completa e il 31.1% con risposta parziale (con un tasso di risposta globale al dolore del 100%). A 10 mesi di follow-up, lo score medio si riduceva ulteriormente a 0.5 punti con l'80% dei pazienti in risposta completa e conseguente miglioramento della qualità di vita e del performance status. Non vi è stato nessun *re-treatment* e la rivalutazione radiologica mediante TC evidenziava, nella sede delle metastasi, un incremento della densità del 20 % a 3 mesi e del 73% a 10 mesi rispetto alla valutazione basale, segno evidente di ricalcificazione (29).

Questi risultati sono stati confermati in uno studio condotto dagli stessi autori su 52 pazienti suddivisi in base al tipo di metastasi osteolitiche, osteoaddensanti e miste (litiche e addensanti).

Il beneficio clinico in termini di risposta antalgica, qualità di vita e performance status, era riscontrato in tutti i pazienti indipendentemente dalle caratteristiche delle metastasi.(30)

Uno studio randomizzato su un totale di 139 pazienti ha confrontato i risultati ottenuti con l'impiego di una singola frazione di 8 Gy versus 6 Gy associando in entrambi i casi la somministrazione di acido zoledronico (4 mg ev in 15 min di infusione). Non sono state riscontrate differenze tra i due gruppi in termini di controllo del dolore, consumo di analgesici e qualità di vita, sebbene la somministrazione di dosi maggiori (8Gy) si associava ad una maggiore sopravvivenza libera da eventi scheletrici(31).

In tutti gli studi precedentemente citati la combinazione è stata ben tollerata.

In generale la radioterapia non determina tossicità severe e, inoltre, gli effetti collaterali dei bifosfonati, rappresentati da astenia, mialgie, febbre e disturbi gastroenterici, sono in genere di lieve entità, che non si sovrappongono a quelli della radioterapia stessa.

4.LA TERAPIA RADIOMETABOLICA

La radioterapia metabolica si basa sull'utilizzo di radionuclidi somministrati per via orale o parenterale in grado di localizzarsi specificatamente nel sito delle metastasi e di emettere radiazioni ionizzanti in un percorso molto limitato. In pazienti con malattia metastatica estesa la radioterapia metabolica, data la sua distribuzione sistemica, rappresenta quindi una valida opzione terapeutica.

I radiofarmaci possono essere distinti in oncotropi e osteotropi.

I primi hanno un'affinità specifica per le cellule neoplastiche, come ad esempio lo Iodio 131, utilizzato a fini diagnostici e terapeutici nei tumori differenziati della tiroide, e la meta-iodio-benzilguanidina (MIBG), precursore delle catecolamine, impiegata nei tumori neuroendocrini e nei feocromocitomi.

I secondi non hanno affinità con il tessuto neoplastico, ma si localizzano nelle sedi di rimaneggiamento osseo dove possono espletare l'effetto antalgico e un'azione diretta antitumorale. Per eseguire la terapia metabolica, è necessario effettuare una scintigrafia ossea con difosfonati che

permette di evidenziare le sedi di rimaneggiamento osseo.

I requisiti essenziali del radiofarmaco ideale per la cura delle metastasi ossee sono: selettiva captazione da parte delle metastasi;- rapida clearance dai tessuti molli e dall'osso sano;- emissione di energia compresa tra 0.8 e 2 MeV;- biodistribuzione simile a quella dei difosfonati;- limitato irraggiamento del midollo osseo;- emivita fisica maggiore o uguale all'emivita biologica;- pronta disponibilità e costi ragionevoli.

I radiofarmaci più comunemente utilizzati sono lo Stronzio-89 (Sr-89), il Samario-EDTMP (Sm-153) e il Renio-HEDP (Re-186).

4.1 Stronzio cloruro (Sr-89)

È un isotopo analogo del calcio che somministrato per via parenterale, viene rapidamente incorporato nei cristalli di idrossiapatite della matrice inorganica dell'osso. Decade con emissione β di energia media di 0.583, possiede un'emivita fisica di 50,5 giorni.

La radioterapia con SR-89 è indicata principalmente nella terapia delle metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonorefrattario. L'up-take delle lesioni metastatiche è circa 10 volte superiore a quella dell'osso sano.

Gli effetti collaterali da terapia con Stronzio sono prevalentemente di tipo ematologico con una riduzione dei leucociti e delle piastrine che si manifesta a 5-7 settimane dal trattamento

In letteratura sono stati pubblicati due studi randomizzati di fase III che hanno messo a confronto la terapia con Sr-89 e la radioterapia a fasci esterni.

Anche Oosterhof ha confrontato la radioterapia a fasci esterni con la somministrazione di Sr-89, in 203 pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica ormonorefrattaria. La percentuale di risposta

al dolore è stata simile nei due gruppi così come il tempo alla progressione.

Nessuna differenza è stata riscontrata i termini di tossicità (32) .

Alcuni studi hanno dimostrato una maggiore efficacia della radioterapia metabolica associata a farmaci antitumorali.

In uno studio randomizzato in doppio cieco di fase III condotto su 70 pazienti affetti da metastasi ossee da neoplasia prostatica ormono-refrattaria l'associazione della radioterapia con Sr-89 al cisplatino ha ottenuto una percentuale maggiore di risposte rispetto al trattamento con Sr-89 e placebo(33). La risposta globale al dolore (completa, parziale, e minima) è stata rispettivamente del 91% vs il 63% ($p < 0.01$) dei pazienti. La durata mediana dell'effetto antalgico è stata inoltre significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con il cis-platino (120 giorni vs 60; $P = 0.002$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra i due gruppi in termini di sopravvivenza globale e di tossicità.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con il carboplatino in pazienti con neoplasia prostatica e mammaria(34).

Tu et al, in uno studio randomizzato condotto su 72 pazienti con neoplasia prostatica, ha dimostrato

un incremento del *time to progression* (13.9 vs 7.0 mesi) e della sopravvivenza globale (28 mesi vs 17) con Sr-89 associato alla doxorubicina rispetto alla sola doxorubicina(35).

Non sono riportate tuttavia valutazioni riguardo alla qualità di vita dei pazienti. Neutropenia e anemia sono state più comuni nei pazienti sottoposti a terapia combinata (Sr-89 + doxorubicina). Due studi randomizzati hanno valutato l'associazione della terapia radiometabolica alla radioterapia

a fasci esterni. Porter et al(36), hanno ottenuto una risposta completa del dolore a 3 mesi pari al 40% nei pazienti sottoposti a radioterapia a fasci esterni e somministrazione di Sr-89 (68 pazienti), ed al 23% in quelli trattati con la sola radioterapia esterna (58 pazienti).

Inoltre la terapia combinata ha comportato una riduzione del consumo di analgesici e una minore incidenza di dolore in altre sedi. Tuttavia in un altro studio, condotto da Smeland et al, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di risposta antidolorifica tra il gruppo sottoposto a radioterapia a fasci esterni e Sr-89 (46 pazienti) rispetto a quelli trattati con sola radioterapia a fasci esterni (49 pazienti)(37).

4.2 Samario-EDTMP (Sm-153)

Il samario 153 è un lantanide prodotto a partire dal samario 152 per irradiazione neutronica.

Non possiede proprietà osteotrope intrinseche per cui per consentire la sua penetrazione nel tessuto osseo deve essere coniugato a farmaci con tropismo osseo, quali i difosfonati (etilene-diamino-tetra-metilen-difosfonato EDTMP).

Può essere utilizzato per il trattamento di metastasi ossee osteoblastiche di diversi tumori.

Il controllo del dolore si raggiunge in 7-28 giorni con percentuali di risposte che variano nelle diverse casistiche dal 60 al 75% con un intervallo che va da 4 a 36 settimane dalla singola somministrazione. Presenta una discreta tossicità midollare tale da limitare la ripetizione di cicli nel 60% dei pazienti. Il vantaggio dell'impiego del Sm-153 rispetto al Sr-89 è legata alla più breve emivita del primo composto con conseguente minore tossicità. Entrambi i radiocomposti sono efficaci nel controllo del dolore, sebbene non esistono studi randomizzati che ne confrontano l'impiego clinico(38).

Non ci sono esperienze in letteratura che confrontano l'efficacia della somministrazione del Sm-153 con la radioterapia a fasci esterni.

4.3 Renio-HEDP (Re-186)

Il Re-186 è un radionuclide β -emittente con energia media di 0.349 MeV. Decade con emivita fisica

di 89,3 ore emettendo il 9% di radiazioni γ con energia di 137 KeV.

Come il Samario con possiede proprietà osteotrope, per cui è necessaria la combinazione con l'etidronato (HEDP). Uno studio randomizzato in doppio cieco ha valutato l'efficacia del Re-186 rispetto al placebo in pazienti con metastasi ossee da neoplasia prostatica(39).

La tossicità è prevalentemente ematologica. Il nadir piastrinopenico si ha tra la IV e la VI settimana e quello leucopenico alla V settimana.

5. SINOSI DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

IL FRAZIONAMENTO DELLA DOSE E CONTROLLO DEL DOLORE

Non vi è differenza statisticamente significativa nel controllo del dolore tra ipofrazionamenti di durata più protratta e quelli più brevi.

LIVELLO DI EVIDENZA: I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: A.

Non vi è differenza significativa nel controllo del dolore tra trattamenti multifrazionati (1-2 settimane) e quelli in singola frazione.

LIVELLO DI EVIDENZA: I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: A.

Il trattamento antalgico effettuato in fase iniziale della comparsa del dolore consente di ottenere una maggiore percentuale di risposta completa.

LIVELLO DI EVIDENZA: II

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: B.

Per i pazienti con metastasi ossee dolenti è indicato un trattamento radiante in seduta unica di 8 Gy

LIVELLO DI EVIDENZA: I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: A

IL RITRATTAMENTO

La reirradiazione delle metastasi ossee è possibile e consente di ottenere una palliazione efficace, specie per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo ciclo di radioterapia (seduta unica di 4 Gy).

LIVELLO DI EVIDENZA: III

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: B

LA RADIOTERAPIA DELLA COMPRESSIONE MIDOLLARE METASTATICA.

Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi favorevole è indicato un trattamento radiante con un ipofrazionato prolungato del tipo 3-30 Gy .

LIVELLO DI EVIDENZA: III

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: C

Per i pazienti con compressione midollare metastatica e prognosi sfavorevole è indicato un trattamento radiante in dose unica (8 Gy).

LIVELLO DI EVIDENZA: I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: A

Nel caso di compressione midollare metastatica recidivante dopo radioterapia è possibile la reirradiazione in pazienti adeguatamente selezionati. Se è presente un'istologia associata a prognosi favorevole si preferisce un trattamento radiante di 2 Gy frazione fino alla dose totale di 20-24 Gy.

Se l'istologia è a prognosi sfavorevole possono essere utilizzati regimi di radioterapia quali 8 Gy frazione fino alla dose totale di 16 Gy ovvero 8 Gy in dose unica.

LIVELLO DI EVIDENZA: VI

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: C

LA RADIOTERAPIA E BISFOSFONATI

I dati in letteratura riguardo all'integrazione fra radioterapia e bifosfonati sono molto promettenti e incoraggianti e offrono nuove prospettive per il trattamento dei pazienti con metastasi ossee.

Tuttavia sono necessari ulteriori valutazioni riguardo ai meccanismi di interazione tra bifosfonati e radioterapia e soprattutto studi randomizzati di fase III ed esperienze cliniche controllate, che possano confermare l'efficacia di tale combinazione e consentano di definire frazionamenti e tipi di somministrazione adeguati per una migliore integrazione.

LIVELLO DI EVIDENZA: III

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: B.

LA TERAPIA RADIOMETABOLICA

La terapia radiometabolica con Sr-89 è efficace nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee con intensità pari alla radioterapia a fasci esterni e trova la massima indicazione nel carcinoma prostatico ormono-refrattario plurimetastatizzato.

LIVELLO DI EVIDENZA: I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE: A

La terapia radiometabolica con somministrazione di Sr-89 associata alla chemioterapia ottiene un maggiore controllo del dolore rispetto alla sola radioterapia, ma con un potenziale incremento della tossicità ematologica.

LIVELLO DI EVIDENZA: I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE B

L'aggiunta della terapia radiometabolica alla radioterapia a fasci esterni non aumenta la probabilità di controllo del dolore.

LIVELLO DI EVIDENZA I

FORZA DI RACCOMANDAZIONE B

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson PR, Coia LR. Fractionation and outcomes with palliative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10 (3): 191-9.
2. Tong D, Gillik L, Hendrickson Fr. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG. *Cancer* 1982; 50:893-899
3. K.S.Clifford Chao, Carlos A.Perez and Luther W.Brady. *Radiation Oncology Management Decisions*. 2002
4. Niewald M, Tkocz HJ, Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases
5. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastases Study. *Radiotherapy Oncology* 1999;52:101-109.
6. Hartsell WF, Scott CB, Watkins Bruner D. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 97:798-804, 2005
7. Kaasa S, Brenne E, Lund J, et al: Prospective randomized multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy X 1) versus multiple fractions (3 Gy X10) in the treatment of painful bone metastases: Phase III randomized trial. *Radiother Oncol* 79:278- 284, 2006.
8. Sande TA, Kaasa S et al: Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: Result from a randomized multicentre trial. *Radiother Oncol* 91: 261-66, 2009.
9. Jackson Sai-Yiu Wu, Rebeca Wong. Metanalysis of dose-fraction radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int. J. Radiation Oncol Biol. Phys* .vol. 55 N° 3 pp 594-605,2003
10. Uppelschoten JM, Wanders SL, de Jong JM. Single-dose radiotherapy (6 Gy): palliation in painful bone metastases. *Radiother Oncol*. 1995 Sep;36(3):198-20.
11. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]. *Strahlenther Onkol*. 1999 Oct;175(10):500-8. German
12. Sze WM, Shelley: Palliation of metastatic bone pain; Single fraction versus multifraction radiotherapy: a systemic review of randomized trials. *Clinical Oncol* 2003;15:pp345-352
13. Rose CM, Kagan AR. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the american college of radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 40:1117-1124, 1998

14. Hayashi Shinya, Hiroaki Hoshi, and Takayoshi Lida. Reirradiation with Local-field Radiotherapy for Painful Bone Metastases. *Radiation Medicine: Vol.20 N0.5*, 231-236 p.p.2002
15. Jeremic, Shibamoto; Single 4 Gy re-irradiation for painful bone metastases following single fraction radiotherapy. *Radiotherapy and oncology* 52 (1999) 123-127.
16. Rades D, Kukas JA, Veniga T, et al: Evaluation of five schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3366-3375.
17. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al: Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression. Results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3358-3365.
18. 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.
19. Maranzano E, Latini P, Perrucci E, et al. Short-course radiotherapy (8 Gy x 2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 1037-1044.
20. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003; 15: 354-352.
21. Kachnic L, Lawrence B. Palliative single-fraction radiation therapy: how much more evidence is needed? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 786-788.
22. Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, et al. Radiation-induced myelopathy in long-term metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiother Oncol* 2001; 60: 281-288.
23. Helweg-Larsen S, Hansen SW, Sorensen PS. Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 595-598.
24. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, et al. Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1288-1292.
25. Macbeth F, Wheldom TE, Girling DJ, et al. Radiation myelopathy: estimates of risk in 1048 patients in three randomised trials of palliative radiotherapy for non-small cell lung cancer. The Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Clin Oncol* 1996; 8: 176-181.

26. Maranzano E, Trippa F, Pacchiarini D, et al. Re-irradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions. *Tumori* 2005; 4: 325-330.
27. Algur E, et al. Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61(29) 535-42.
28. Micke O. Combination of Ibandronate and radiotherapy in metastatic bone disease-result of a randomized study. *J Clin Oncol* 2003, 22 (Suppl) 759.
29. Vassiliou, V. Combined radiotherapy-chemotherapy: Lessons from the management of bone metastases or inoperable lung carcinoma. *Rev. Clin. Pharmacol. Pharmacokinet Intern. Ed.*, 2006, 20(2), 120- 121.
30. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Giannopoulou E, Leotsinidis M, Tsota I, Kardamakis D. A novel study investigating the therapeutic outcome of patients with lytic, mixed and sclerotic bone metastases treated with combined radiotherapy and ibandronate. *Clin Exp Metastasis.* 2007;24(3):169-78.
31. Mañas A, Casas F, Ciria JP, López C, Sáez J, Palacios A, de las Heras M, Porto C, Sánchez E, Martín C, Esco R, Veiras C, Martínez JC, Márquez M, Ramos A, Calvo F, Fuertes J, Andreu FJ, Contreras J, Pérez L, Romero J, Vayreda J, Victoria C. Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases. *Clin Transl Oncol.* 2008 May;10(5):281-7.
32. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, Neymark N, Debois M, Collette L. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003 Nov;44(5):519-26.
33. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186- Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101–9
34. Sciuto R. Radiosensitization with low-dose carboplatin enhances pain palliation in radioisotopes therapy with strontium-89. *Nucl Med Commun* 1996;17:799-804).
35. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy advanced androgenindependent carcinoma of the prostate: randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357:336–41.
36. Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol* 1993;20:38–43.

37. Smeland S, Erikstein B, Aas M, et al. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1397–404
38. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med*. 1992;33:1451-1458.
39. Han SH, De Klerk JMH. The placorhen study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with Re-186 etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases.