

**La salute dell'osso nei pazienti oncologici**

**Edizione 2025**



## Sommario

INTRODUZIONE.....	3
LA SALUTE DELL’OSSO NEI PAZIENTI CON METASTASI OSSEE .....	4
BREVI NOTE EPIDEMIOLOGICHE .....	4
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO.....	5
L’imaging delle metastasi ossee.....	5
L’imaging strutturale.....	5
L’imaging radio-metabolico.....	6
La biopsia ossea.....	7
Biopsia ossea percutanea con ago (needle biopsy): .....	8
Biopsia ossea chirurgica (open biopsy):.....	8
Biopsia ossea a trapano (trephine biopsy):.....	8
Biopsia del midollo osseo: .....	8
Biomarcatori di riassorbimento osseo e prevenzione delle metastasi ossee .....	9
TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE .....	14
La radioterapia.....	14
La terapia radiometabolica .....	16
La chirurgia ortopedica .....	17
La radiologia interventistica.....	19
I BTAs (Bone-Targeted Agents) .....	21
La Riabilitazione .....	25
La VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRTTAMENTO.....	266
LA SALUTE DELL’OSSO NEI PAZIENTI ONCOLOGICI .....	277
La CTIBL (Cancer Treatment-Induced Bone Loss).....	277
Management della CTIBL.....	288

## **INTRODUZIONE**

L'integrità del tessuto osseo ed il suo stato di salute rappresentano un punto fondamentale del percorso diagnostico-terapeutico del paziente oncologico. La maggior parte di essi è a rischio di perdita di tessuto osseo per l'effetto sia dei trattamenti sia del tumore stesso sul metabolismo osseo e per la diffusione metastatica ad esso.

L'attivazione del riassorbimento osseo e la conseguente perdita di tessuto osseo, sono causa di dolore, fratture osteoporotiche, compromissione della motilità e dello scadimento delle condizioni cliniche con impatto detrimentalmente sulla sopravvivenza.

Le metastasi ossee sono causa di complicanze e di disabilità che inducono un significativo peggioramento della qualità di vita del paziente nonché un incremento significativo di mortalità per tumore rispetto ai pazienti senza metastasi ossee. Il 90% circa della mortalità tumore-indotta è causata dalle metastasi ossee.

Uno screening efficace ed interventi tempestivi si rendono necessari per ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti oncologici.

La valutazione della salute dell'osso necessita di un approccio multidisciplinare esteso a varie discipline sia per i pazienti affetti da metastasi ossee sia per i pazienti senza metastasi ossee.

## **LA SALUTE DELL'OSSO NEI PAZIENTI CON METASTASI OSSEE**

L'osso è la terza sede più frequente di metastasi nei tumori solidi. Le metastasi ossee sono una frequente complicanza dei tumori. Poiché i trattamenti oncologici attuali prolungano sempre più la sopravvivenza, è stimato un progressivo incremento del numero di pazienti con metastasi ossee per l'aumento paradossale del rischio di metastatizzazione. (1)

Le metastasi ossee sono causa di dolore, di complicanze come fratture patologiche, compressione midollare o neuronale nonché di disabilità. Questo esita sia in un significativo peggioramento della qualità di vita del paziente che nell'incremento della morbidità e della mortalità per tumore. Il 90% circa della mortalità tumore-indotta è causata dalle metastasi ossee.

Il trattamento delle metastasi ossee dipende principalmente dall'entità e dall'estensione del danno osseo e richiede un team multidisciplinare di esperti il cui obiettivo è quello di ridurre la morbidità della malattia metastatica e minimizzare il danno indotto dalle terapie oncologiche sull'osso sano.

### **BREVI NOTE EPIDEMIOLOGICHE**

Circa 1.5 milioni della popolazione mondiale con tumore è affetta da metastasi ossee. (2)

Circa il 68% dei pazienti con metastasi ossee è affetto da tumore della mammella, del polmone o della prostata. (3)

Esse infatti, sono più frequenti nel tumore mammario (65-75%), nel tumore prostatico (65-90%), nel tumore polmonare (17-64%) e meno frequenti nei tumori tiroidei (65%), nei tumori dell'urotelio (40%), nel melanoma (14.45%), nei tumori renali (20-25%) e nei tumori colo-rettali (10%). (4)

Il decorso clinico delle metastasi ossee varia in relazione al tumore primitivo e alla risposta alla terapia. Nei tumori mammari ed in quelli prostatici, l'aspettativa di vita è attualmente misurata in anni. Questo sottolinea l'importanza del trattamento precoce delle metastasi ossee allo scopo di ridurre le complicanze scheletriche. In altri tumori metastatici dove l'aspettativa di vita è di gran lunga inferiore, ottimizzare ed adeguare i trattamenti non è di inferiore importanza.

La maggior parte delle metastasi ossee è localizzata allo scheletro assiale ed è frequentemente causa degli SREs (Skeletal Related Events). Questa sigla indica una costellazione di complicanze delle metastasi ossee e comprende: il dolore, le fratture patologiche, la radioterapia sull'osso sede di metastasi, la chirurgia sull'osso, la compressione midollare, l'infiltrazione midollare e l'ipercalcemia. Quest'ultima può anche essere di origine paraneoplastica e pertanto verificarsi indipendentemente dalla presenza o assenza di metastasi ossee.

L'incidenza più elevata di SREs è rilevata nei tumori mammari 46%, seguita dai tumori prostatici 44%.

Gli SREs sono associati a maggiore morbidità, riduzione o perdita della funzione sociale, peggioramento della QoL e mortalità più elevata rispetto ai pazienti con metastasi ossee senza SREs.

**(5-6)**

## **INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO**

La diagnosi di metastasi ossea può avvenire contemporaneamente alla diagnosi del tumore primitivo o nella maggioranza dei casi successivamente ad essa. In altri casi, meno frequenti, la lesione ossea rappresenta l'esordio clinico della malattia. In questi casi è d'obbligo la diagnosi differenziale fra tumore primitivo o secondario dell'osso per l'approccio terapeutico completamente diverso.

Il sintomo più frequente di metastasi ossea è il dolore; in altri casi, la presenza di sintomi neurologici o l'alterazione della crasi ematica pone il sospetto. Tuttavia è sempre da considerare la diagnosi differenziale con patologie benigne quali malattie degenerative dell'osso ed osteoporosi, soprattutto nei pazienti anziani.

### ***L'imaging delle metastasi ossee***

Il ruolo dell'imaging nelle metastasi ossee è di centrale importanza sia nella diagnosi che nella programmazione terapeutica nonché nel follow-up. Le tecniche di imaging sono numerose: la scintigrafia ossea, l'esame TAC, la RMN e la PET18FDG, PET-PSMA, SPECT.

L'aspetto radiologico della metastasi ossea è influenzato sia dal meccanismo di metastatizzazione tumore specifico (ancora non ben chiaro), sia e soprattutto dalle complesse e dinamiche interazioni fra cellule neoplasiche metastatizzate e microambiente osseo circostante, responsabili delle proprietà fisiche rilevate dalle tecniche di imaging. La matrice ossea è sottoposta a continui rimodellamenti grazie all'equilibrio fra processi di osteosintesi ed osteodegradazione. La metastatizzazione altera il complesso equilibrio fra osteoclasti ed osteoblasti facendo prevalere una attività sull'altra e perciò influenzando il riassorbimento dei radiotraccianti. Questo si verifica non solo nello stesso paziente da una sede all'altra di metastatizzazione, ma per una stessa sede metastatica nel tempo.

### ***L'imaging strutturale***

L'indagine radiologica risulta poco sensibile per le metastasi ossee, evidenziante solo quando c'è la perdita di più del 50% della componente ossea.

L'esame TAC è particolarmente utile per localizzare lesioni ossee per la biopsia, fornisce eccellenti immagini della distruzione ossea e della sclerosi così come dell'estensione nei tessuti molli circostanti. Il limite è rappresentato dal fatto che l'es. TAC non è in grado di differenziare fra lesioni ossee attive o inattive, limitando così la valutazione della risposta alla terapia.

Analogamente all'es. TAC, l'esame RMN è in grado di valutare lesioni ossee positive alla scintigrafia e negative all'esame RX e di valutare accuratamente le compressioni midollari.

### *L'imaging radio-metabolico*

L'imaging molecolare e la medicina nucleare sono di notevole aiuto sia per la valutazione dello stato dell'osso (osteoporosi) sia soprattutto nell'identificare la malattia metastatica ossea; infatti una corretta diagnosi del coinvolgimento scheletrico nel malato oncologico è fondamentale non solo per una adeguata valutazione prognostica ma anche per il controllo della sintomatologia. Fonti di errore nella diagnostica scintigrafica tradizionale possono essere fratture patologiche o traumatiche, malattie degenerative osteoarticolari, patologie infettive o endocrine, sarcoidosi ossea, pregressa radioterapia o chirurgia.

La malattia metastatica allo scheletro può essere caratterizzata da lesioni: 1) osteolitiche; 2) osteoblastiche; 3) lesioni miste; 4) infiltrazione endomidollare.

La medicina nucleare tradizionale si avvale come metodica della scintigrafia ossea dopo somministrazione e.v. di  $^{99m}\text{Tc}$ tecnezio-bifosfonato (tracciante osteotropo) che permette l'identificazione di lesioni osteoblastiche  $> 1$  cm di diametro massimo oppure la rilevazione di infiltrazione endomidollare diffusa all'intero scheletro (SUPERBONE SCAN) tipica di alcuni tipi di carcinomi come quello prostatico, della mammella e quello gastrico. Quadri di difficile interpretazione sono rappresentati dal Morbo di Paget, patologie artrodegenerative, fratture e processi flogistici. Tale metodica può essere integrata, inoltre, con uno studio tomografico SPECT/TC che permette la correlazione con studio morfostrutturale combinato con il dato scintigrafico e permette di raggiungere una maggiore specificità.

Il tracciante più utilizzato nell'imaging PET è il  $^{18}\text{F}$ -FDG che permette l'identificazione di lesioni anche  $< 5$ mm che siano ad elevata attività proliferativa e per lo più di natura osteolitica oppure nel diagnosticare lesioni endomidollari, pertanto questo tipo di studio non può sostituire la scintigrafia ossea, anzi molte volte è complementare, aiutando in alcuni casi. La PET con FDG è dotata di buona sensibilità ma limitata specificità non permettendo in molti casi la diagnosi differenziale. Particolarmente difficile può risultare la diagnosi differenziale in pazienti condizioni di iperparatiroidismo primario con conseguente abnorme incremento dell'attività osteoclastica (lesioni litiche da Brown Tumor).

Un altro radiofarmaco osteotropo con sensibilità maggiore rispetto al  $^{99m}\text{Tc}$ tecnezio-bifosfonato è il tracciante PET  $^{18}\text{F}$ -NaF, il cui uso è molto limitato perché particolarmente costoso e scarsamente reperibile.

La metodica PET possiede anche per alcune patologie dei traccianti tumore-specifici come il  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 per l'adenocarcinoma prostatico ed il  $^{68}\text{Ga}$ -analoghi della somatostatina per i tumori neuroendocrini. Questi due radiofarmaci hanno una elevatissima sensibilità ed una alta specificità nell'identificare lesioni scheletriche secondarie del tumore correlato con poche fonti di errore; possono essere difficili diagnosi differenziali con osteoangiomi, lesioni secondarie da altri tumori oppure lesioni benigne.

Anche la  $^{18}\text{F}$ -DOPA è un tracciante molto specifico che permette di individuare lesioni scheletriche in tumori in cui si riscontra un incremento del trasporto intracellulare e della decarbossilazione dell'aminoacido diidrossi-fenilalanina come ad esempio il feocromocitoma, paragangliomi, gliomi (grado III e IV) ed il carcinoma midollare della tiroide.

In caso di tumore differenziato della tiroide esiste invece un tracciante scintigrafico molto specifico, lo  $^{131}\text{I}$ iodio che ha caratteristiche molto peculiari, infatti oltre ad identificare lesioni secondarie con la sua emissione di raggi gamma ad alte energie può essere anche potenzialmente terapeutico grazie all'emissione beta meno.

La risposta alla terapia in caso di lesioni osteoblastiche può essere studiata mediante scintigrafia ossea, ma bisogna prestare particolare attenzione al "Flare Fenomenon", per cui si ha anche in caso di risposta alla terapia un incremento della intensità di captazione a carico di alcune lesioni note o la comparsa di nuove lesioni non confermata poi negli studi successivi. Mentre nella PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG è necessario prestare particolare attenzione nei pazienti in corso di trattamento chemioterapico, in quanto si ha un incremento della captazione del radiofarmaco diffuso all'intero compartimento osteomidollare dovuto a fenomeni di attivazione.

### ***La biopsia ossea***

La biopsia ossea è una procedura medica utilizzata per prelevare un piccolo campione di tessuto osseo per l'analisi. Questo esame è spesso indicato per diagnosticare varie condizioni ossee, come infezioni, infiammazioni, tumori o malattie metaboliche delle ossa.

Nelle patologie neoplastiche, la biopsia ossea è fortemente raccomandata nei casi di singola lesione ossea o di indagini strumentali dubbie. Va effettuata sotto guida TAC o CBCT utilizzando sistemi coassiali che consentono più prelievi nell'area neoplastica. La lettura del prelievo viene inviata all'anatomopatologo esperto della patologia neoplastica sospetta.

Il prelievo se adeguato, consente di effettuare indagini molecolari utili per le eventuali terapie mirate.

Le biopsie ossee possono essere eseguite su varie parti dello scheletro, inclusi la colonna vertebrale, il femore, l'anca, le costole e altre ossa. La scelta del sito dipende dalla localizzazione del problema sospetto e dalla facilità di accesso.

Ci sono vari tipi di biopsie ossee, ciascuno adatto a specifiche esigenze diagnostiche. La scelta del tipo di biopsia dipende dalla localizzazione del problema sospetto, dall'accessibilità dell'area, dal tipo di tessuto osseo coinvolto e dalle necessità diagnostiche specifiche.

I principali tipi di biopsia ossea includono:

***Biopsia ossea percutanea con ago (needle biopsy):***

1. **Ago sottile (fine needle aspiration, FNA):** Utilizza un ago molto sottile per aspirare piccole quantità di cellule ossee. È meno invasiva e solitamente viene utilizzata per prelevare campioni per l'analisi citologica.
2. **Ago grosso (core needle biopsy):** Utilizza un ago più grande per prelevare un campione cilindrico di osso. Fornisce un campione più grande rispetto all'ago sottile, permettendo un'analisi istologica più dettagliata.

***Biopsia ossea chirurgica (open biopsy):***

1. **Biopsia a cielo aperto (open surgery biopsy):** Richiede un'incisione chirurgica per esporre l'osso e prelevare un campione. È più invasiva ma può fornire un campione di dimensioni maggiori e di migliore qualità.
2. **Biopsia guidata da imaging:** Questa tecnica può essere combinata con la chirurgia aperta o percutanea. Utilizza tecniche di imaging come raggi X, tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (RM) per guidare con precisione l'ago nella posizione corretta.

***Biopsia ossea a trapano (trephine biopsy):***

1. Utilizza uno strumento simile a un trapano per prelevare un cilindro di tessuto osseo. Questa tecnica è spesso utilizzata per biopsie del midollo osseo o per campioni più profondi e di maggiori dimensioni.

***Biopsia del midollo osseo:***

1. Sebbene tecnicamente diversa dalla biopsia dell'osso solido, la biopsia del midollo osseo viene eseguita per analizzare il midollo osseo, il tessuto all'interno delle ossa. Può includere aspirazione del midollo osseo e biopsia del midollo osseo (prelievo di un piccolo cilindro di osso e midollo).

### ***Biomarcatori di riassorbimento osseo e prevenzione delle metastasi ossee***

Il processo attraverso il quale la cellula tumorale acquisisce la graduale capacità di raggiungere la nicchia ossea attraverso il flusso sanguigno staccandosi dal sito primitivo è definito “osteotropismo”.

(7) Molto frequentemente le patologie tumorali, in particolare alla mammella, prostata, reni e polmoni, tendono a scegliere l’osso come sito di metastasi. I motivi di tale frequenza sono da ricercarsi nella natura molto vascolarizzata del midollo osseo, nella presenza di citochine pro-infiammatorie e nell’azione di numerosi fattori di crescita che rendono l’osso un terreno favorevole alla sopravvivenza delle cellule tumorali in fase premetastatica, le quali possono restare dormienti anche per diverso tempo prima di sviluppare un evidente secondarismo. (8,10,11).

La presenza di metastasi ossee è un fattore prognostico sfavorevole per il paziente e la terapia mirata non sempre risulta efficace. Per tale motivo la possibilità di identificare precocemente la localizzazione secondaria delle cellule tumorali diventa fondamentale in tal senso. (12,13,14).

Nell’ambito della ricerca clinica e preclinica ad oggi sono stati riportati diversi esempi di marcatori con potenziale ruolo predittivo di metastasi ossee. In particolare, diversi profili di espressione genica e proteica delle cellule tumorali, cellule circolanti del tumore primario, DNA tumorale circolante, Micro RNA e marcatori di rimodellamento osseo (BTM) sembrano avere utilità sia nell’identificazione precoce del tumore che nel monitoraggio dell’efficacia della risposta terapeutica.

#### **(15)**

I BTM riflettono il turnover osseo e sono stati correlati all’insorgenza di metastasi ossee e alle complicanze associate; pertanto, la determinazione di tali marcatori nel siero e/o nelle urine potrebbe essere un’utile metodica non invasiva per la previsione, la diagnosi e il monitoraggio della malattia tumorale ossea. In particolare, una variazione dei loro livelli potrebbe essere espressione di quei cambiamenti che avvengono nel microambiente in grado di rendere la nicchia ossea terreno fertile per l’homing delle cellule tumorali. (16,17)

Per una migliore comprensione è bene sapere che i BTM riflettono il lavoro degli osteoblasti e degli osteoclasti. La produzione di osteoidi da parte degli osteoblasti si riflette nella produzione di fosfatasi alcalina ossea (ALP ossea), osteocalcina (OC) e procollagene I N-propeptide (PINP). La rimozione della matrice organica ossea dell’osso in seguito alla digestione enzimatica si riflette nella produzione di frammenti della degradazione del collagene di tipo I (N- e C-telopeptidi del collagene di tipo I, o NTX e CTX e sua variante CTP) e nel rilascio dell’enzima tartrato- fosfatasi acida resistente di tipo 5 b (TRACP5b). (18)

La regolazione dell’attività delle cellule ossee avviene tramite una serie di diversi ormoni e fattori tra cui l’ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D, gli ormoni tiroidei e il fattore di crescita simile all’insulina 1 (IGF-1) (19,20,21) che si lega all’attivatore del recettore del fattore nucleare kappa-B

(RANK) sugli osteoclasti per permetterne la maturazione e attivazione. In risposta ai cambiamenti dell'ambiente ormonale viene prodotto un recettore esca, l'osteoprotegerina (OPG), che si lega anch'essa a RANKL e ne impedisce il legame con RANK. In tal modo si ha un blocco dell'attivazione degli osteoclasti. (19)

I BTM pertanto si inseriscono nell'ambito di tali processi di regolazione del turnover osseo.

In particolare, allo stato, sono stati individuati alcuni BTM che hanno un potenziale ruolo come predittori di metastasi ossee. **(Tabella 1)**

**Tabella 1. Marcatori di turnover osseo predittori di metastasi ossee**

Biomarker	Tipo di Tumore	Ruolo predittivo
P1NP, CTX e 1-CTP	Ca mammella	Aumento livelli sierici
CTX	Ca mammella	Aumento livelli sierici
Vitamina D	Ca mammella	Ipovitaminosi D
P1NP	Ca prostata	Aumento livelli sierici
TRAcP-5b	Ca prostate e mammella	Aumento livelli sierici
OPG/RANKL	Ca prostata	Alterazioni bilancio OPG/RANKL
Osteopontina	Ca renale	Aumento livelli sierici
NTX, P1NP, CTX, 1-CTP, TRAcP-5b	Ca polmone	Aumento livelli sierici

**Adattato da Iuliani M, et al.; Front Oncol. 2020 Jun 3;10:789. doi: 10.3389/fonc.2020.00789**

Per ciò che concerne il carcinoma mammario, è stato dimostrato che in pazienti in cui veniva riscontrato un aumento dei livelli sierici di P1NP, CTX e CTP dopo la diagnosi tumorale, vi era un aumentato rischio di recidiva ossea di malattia. Tale correlazione non si dimostrava per altri siti metastatici; inoltre nessuno di questi marcatori era in grado di predire la risposta al trattamento con acido zoledronico (23). Aumentati livelli sierici di CTX, espressione di aumentato metabolismo osseo che può facilitare lo sviluppo di metastasi scheletriche, sono stati correlati ad un rischio di recidiva esclusivamente ossea anche nello studio *NCIC CTG MA.14* (24). I livelli di ALP, CTX, P1NP e TRAcP-5b ossei erano significativamente più alti nei pazienti con metastasi ossee in un altro studio prospettico condotto in pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce di malattia. L'analisi di regressione logistica ha dimostrato che TRAcP-5b era il marcatore singolo più accurato nella rilevazione precoce delle metastasi ossee, ma la combinazione di ALP ossea + P1NP + TRAcP-5b era la combinazione più accurata. (25). Al contrario, nello studio di Coleman et al., non è stata rilevata

nessuna correlazione tra gli elevati livelli di CTX-I e P1NP e recidiva ossea, ma, sorprendentemente, un minor rischio di metastasi ossea si riscontrava nelle pazienti con normali livelli sierici di vitamina D. (26)

Diversi studi hanno riportato forti correlazioni tra livelli elevati di BTM e presenza di estensione scheletrica di malattia anche nel carcinoma prostatico. (27,28)

Nello studio di Koopmans et coll., è stato visto che livelli aumentati di P1PN sono stati in grado di identificare i pazienti con carcinoma prostatico con metastasi ossee (rispetto alle metastasi linfonodali) prima della positività alla scintigrafia ossea. (29)

In un altro studio che ha valutato ALP, ALP ossea, osteocalcina e CTX (sierico ed urinario), tutti i BTM erano più elevati negli uomini con cancro alla prostata metastatico rispetto ai controlli sani e agli uomini con cancro alla prostata senza metastasi. (30)

Altri studi hanno identificato significative associazioni tra elevati livelli plasmatici di TRAcP-5b, osteoprotegerina e osteopontina e presenza di metastasi ossee nei pazienti affetti da carcinoma prostatico (31, 32, 33, 34)

Nei pazienti con carcinoma renale è stata riscontrata una correlazione tra la presenza di metastasi ossee ed elevati livelli sierici di osteopontina, un inibitore della mineralizzazione ossea in grado di bloccare la formazione e la crescita dei cristalli di idrossiapatite e l'adesione e la migrazione cellulare. (35,36)

Infine, in egual misura nel carcinoma polmonare, elevati livelli sierici di NTX, CTX, TRAcP-5b e P1NP sono stati fortemente associati allo sviluppo e alla progressione della malattia ossea. (37,38,39, 40, 41, 42)

Per ciò che concerne il valore predittivo di risposta al trattamento delle metastasi ossee, lo studio di Wada e coll. ha evidenziato che i livelli di TRAcP-5b erano inferiori nelle pazienti *responders* e nei casi di malattia stabile rispetto alle pazienti con progressione di malattia. In questo studio, i livelli di TRAcP hanno ottenuto risultati migliori rispetto ai livelli urinari di NTX e sierici di ALP per la valutazione clinica delle metastasi ossee. (43)

Anche analisi retrospettive provenienti da studi condotti in pazienti in terapia antiriassorbitiva hanno suggerito che i BTM potrebbero anche avere un ruolo prognostico. Tre ampi studi randomizzati su pazienti con metastasi ossee (mammella, n=490; prostata, n=411; mieloma, n=210; polmone non a piccole cellule, n=183; altro, n=168) che hanno utilizzato zolendronato o pamidronato, hanno dimostrato che sia ALP ossea che NTX urinario erano correlati agli esiti clinici del trattamento. I livelli urinari di NTX erano associati a eventi avversi. I pazienti con livelli di NTX urinario elevati avevano un rischio due volte maggiore di complicanze scheletriche e di progressione della malattia rispetto ai pazienti con livelli bassi. In ciascuna categoria di tumori solidi, livelli elevati di NTX

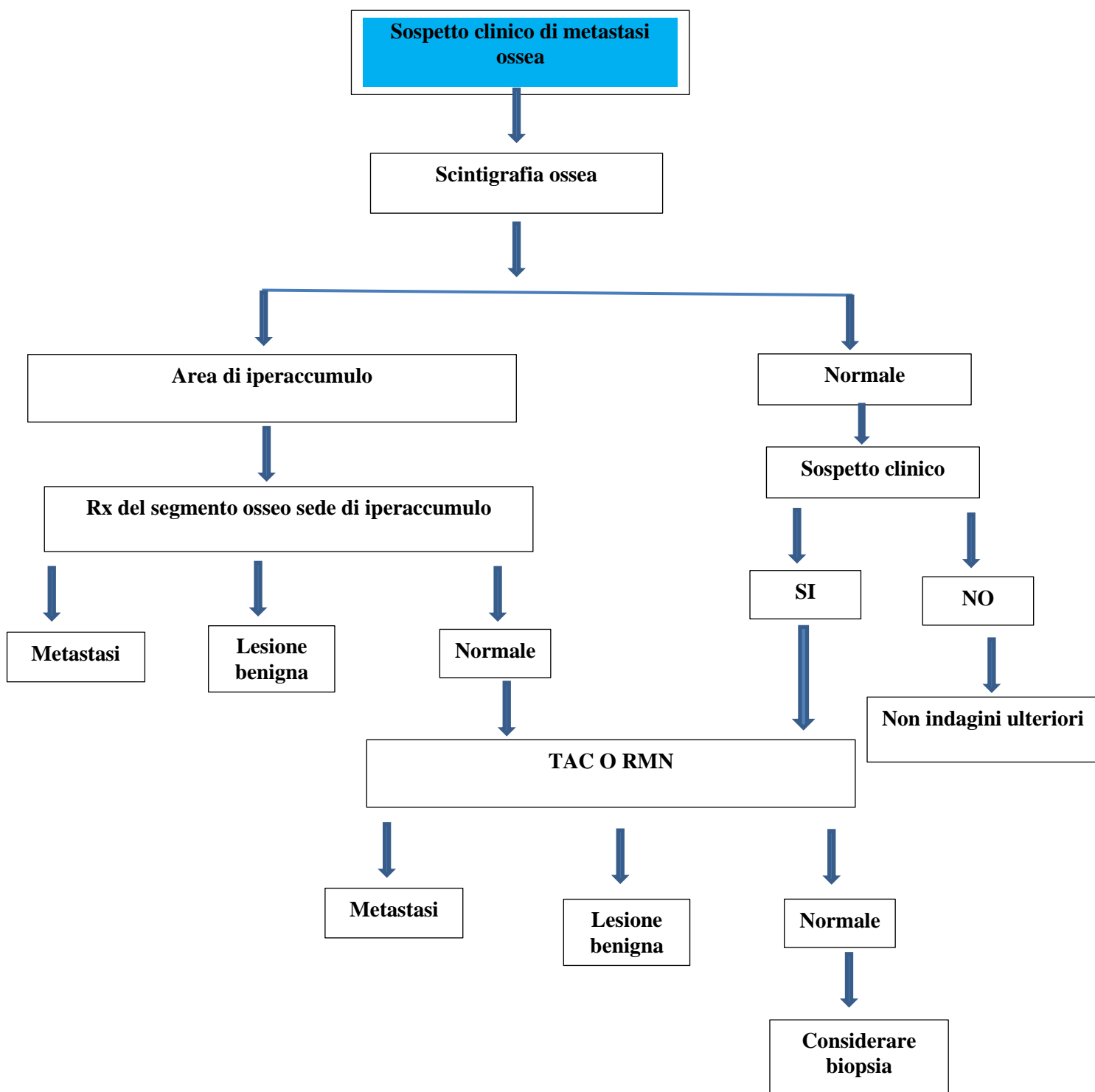
urinario erano associati a un rischio di mortalità aumentato rispetto a livelli bassi di NTX urinario. Inoltre, livelli di NTX urinario normali erano associati ad una riduzione del 40% del rischio di morte e del 52% del rischio di fratture patologiche. (44) Anche elevati livelli di ALP ossea sono stati associati al verificarsi di eventi correlati all'apparato scheletrico. (39,45)

Nei pazienti con metastasi ossee da cancro della prostata resistente al blocco ormonale, cancro del polmone o altri tumori solidi che hanno ricevuto placebo, gli aumenti sia al basale che durante lo studio dei livelli di BTM sono stati associati ad un aumento del rischio di eventi correlati all'apparato scheletrico, progressione della malattia e mortalità.(46) Inoltre, in pazienti con patologia scheletrica aggressiva e livelli elevati di NTX urinario hanno tratto benefici significativi dal trattamento con zoledronato con una riduzione del rischio di morte del 31%, indipendente dalla prevenzione delle complicanze scheletriche. (47)

La risposta dei BTM al trattamento con bifosfonati è associata ad outcomes clinici. I dati degli stessi 3 studi precedentemente descritti hanno dimostrato che dopo 3 mesi di trattamento antiriassorbitivo, la riduzione dei livelli di NTX urinario rispetto ai valori basali era correlate ad beneficio terapeutico. Inoltre, la normalizzazione dei livelli di NTX urinario era correlata alla riduzione del rischio di complicanze scheletriche e di morte, rispetto ai pazienti con livelli persistentemente elevati. (48)

Nel complesso, queste evidenze hanno messo in luce il ruolo potenziale dei BTM come predittori facilmente misurabili della presenza di metastasi ossee in diversi tumori solidi in stadio iniziale. Questo suggerisce il concetto che un aumento del turnover osseo crea un ambiente favorevole all'adesione e alla crescita delle cellule tumorali. Bisogna però tenere in considerazione i limiti presenti in alcuni degli studi considerati, che possono ridurre la specificità, sensibilità e accuratezza diagnostica a livello del singolo paziente e il fatto che i livelli BTM possono essere influenzati da diverse variabili quali l'età, il sesso, l'etnia, la dieta, l'esercizio fisico, il digiuno, la presenza di fratture, alcuni farmaci in generale e farmaci diretti al rimodellamento osseo. (49,50). Ciò limita il valore dell'uso del BTM nella diagnosi e nella prognosi delle metastasi ossee nella pratica clinica.

**Fig. 1** Algoritmo per la diagnosi di sospetta metastasi ossea da tumore solido



Tests for investigation of suspected bone metastases from solid tumours (Coleman et al., 2020).

## TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

L'omeostasi ossea è regolata da fine equilibrio tra attività degradativa degli osteoclasti e quella di osteogenesi/osteosintesi degli osteoblasti. Alla regolazione del turnover osseo fisiologico partecipano numerose popolazioni cellulari locali (come gli osteociti, cellule mesenchimali del microambiente osseo, endotelio) ed a distanza quali tessuto muscolare, neuroendocrino, adiposo tramite una cascata di mediatori ad attività autocrina, paracrina ed endocrina. In base all'aspetto dell'imaging radiologico, le metastasi ossee sono classificate in osteolitiche ed osteoblastiche. Anche se le lesioni osteolitiche sono a più elevato rischio di frattura entrambe sono associate all'alterazione sia della densità che della microarchitettura dell'osso. Entrambi i processi di osteolisi e di osteoaddensamento sono presenti in misura più o meno prevalente in ciascuna sede di metastasi ossea.

Le metastasi osteolitiche sono di più frequente riscontro nei tumori mammari, in quelli polmonari e renali. Le metastasi osteoblastiche di più frequente riscontro nei tumori prostatici.

Le metastasi ossee sono associate a una significativa morbilità scheletrica, poiché possono essere causa di dolore intrattabile, fratture patologiche, sintomi neurologici da compressione midollare o radicolare ed ipercalcemia maligna.

Il trattamento delle metastasi ossee richiede un percorso articolato sia per la loro complessa natura che per i rapporti che le cellule neoplastiche stabiliscono con il microambiente osseo. L'obiettivo è quello di prevenire e ridurre gli SREs, trattare i sintomi e controllare il dolore in maniera tale da preservare la qualità di vita. Gli interventi sono da considerarsi non curativi ad eccezione di pochissimi casi come le metastasi da linfoma.

Il trattamento varia in relazione a diversi elementi come il tumore primitivo, la sede di localizzazione la presenza di lesioni multiple o singole, la presenza o assenza di secondarismi viscerali.

Per tale motivo la decisione terapeutica necessita un team multidisciplinare di esperti in diverse aree: oncologi, radiologi, radioterapisti, chirurghi, fisiatristi, infermieri, fisioterapisti e tecnici ortopedici. È d'obbligo condividere e coinvolgere nel percorso terapeutico il paziente ed il caregiver così che la scelta del percorso terapeutico sia la più adatta non solo al tipo di metastasi ossea ma anche al bisogno di cura del paziente.

### *La radioterapia*

La radioterapia delle metastasi scheletriche, storicamente, ha avuto un ruolo nel trattamento palliativo sintomatico delle lesioni scheletriche.

I recenti progressi nella radioterapia hanno ottenuto un migliore controllo del tumore ed una riduzione

degli effetti collaterali, contribuendo a prolungare la sopravvivenza e a migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da malattia metastatica.

La maggior parte delle linee guida delle società scientifiche indicano che la radioterapia a fasci esterni dovrebbe essere proposta a tutti i pazienti con metastasi ossee dolenti, con l'obiettivo di alleviare la sintomatologia.

Un trial clinico di fase III ha mostrato, utilizzando qualsiasi tipo di frazionamento, una risposta antalgica nel 78% dei casi con una risposta completa nel 57% circa dei casi. (51)

Negli ultimi 40 anni, numerosi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che il trattamento con singola frazione da 8 Gy ottiene un controllo del dolore del tutto sovrapponibile a quello ottenuto con regimi di trattamento di maggiore durata e dosi: sia con dosi di 30 Gy in 10 frazioni che con dosi di 20 Gy in 5 frazioni o di 24 Gy in 8 frazioni. Il tasso di risposte è maggiore quando l'intensità del dolore è più bassa, cioè quando i pazienti sono trattati per il dolore moderato piuttosto che per il dolore grave.

Per i pazienti plurimetastatici, con scaduto PS scaduto la radioterapia con singola frazione con dose da 8Gy trova ampio consenso, viceversa, nei pazienti con sola malattia scheletrica ed un buon PS sono indicati anche trattamenti prolungati.

L'applicazione del concetto di malattia oligometastatica per il trattamento delle lesioni scheletriche trova ampia condivisione attualmente in molti centri di radioterapia.

Hellman e Weichselbaum hanno introdotto nel 1995 il teorema di malattia oligometastatica (OMD), definito come uno stadio intermedio tra la malattia localizzata e quella metastatica estesa, caratterizzato da un basso carico di metastasi.

Il rationale del trattamento della OMD si basa sul concetto che l'utilizzo di trattamenti locali ablativi sui siti metastatici (Metastases Directed Therapy: MDT) sia in grado di ritardare la progressione di malattia o anche evitare la comparsa di nuove localizzazioni di malattia. Le opzioni terapeutiche più frequentemente utilizzate nel trattamento della OMD sono la radioterapia stereotassica ablativa (SABR) e la chirurgia.

Un recente studio pubblicato su Lancet Oncology ha evidenziato, su un campione di 1422 pazienti, un tasso di OS a 1 e 2 anni del 92.3% e 79.2% rispettivamente.

Le linee guida nazionali elaborate da alcune società scientifiche suggeriscono che i pazienti sottoposti a radioterapia stereotassica ad alte dosi dovrebbe essere arruolati in studi clinici prospettici. (52)

La radioterapia trova sempre più spazio nel trattamento della malattia ossea non sintomatica o paucisintomatica.

L'intervento precoce migliora gli esiti clinici e la qualità della vita dei pazienti con metastasi ossee.

Un precedente studio randomizzato ha dimostrato che la radioterapia su metastasi ossee ad alto rischio

di frattura, asintomatiche o pauci-sintomatiche ha ottenuto una riduzione degli SRE (Skeletal Related Events) soprattutto nel sottogruppo di pazienti affetti metastasi della colonna vertebrale ad alto rischio.

Sono definite metastasi spinali ad alto rischio, le lesioni delle dimensioni  $> 2$  cm, dei siti di transizione occipite-C2, di C7-T1, di T12-L2, di L5-S2, quelle con coinvolgimento dei muri posteriori e con deformità dei corpi vertebrali  $> 50\%$ .

Sono attesi i dati del trial PROMISSEd che sta valutando il trattamento radioterapico preventivo della malattia spinale minimamente invasiva che non necessita ancora di trattamento con oppioidi, confrontato con la terapia medica standard.(53) Nelle metastasi endomidollari, localizzate al midollo, frequentemente sintomatiche, la radioterapia a seconda dell'istotipo tumorale può prevedere o un trattamento di 10 sedute da 3 Gy, o un trattamento ipofrazionato in 5 sedute a dosaggi variabili tra 20 e 25 Gy oppure con singola frazione da 8 Gy, in relazione all'aspettativa di vita ed alle condizioni cliniche del paziente.

### ***La terapia radiometabolica***

La medicina nucleare oltre che di radiofarmaci a scopo diagnostico si avvale anche di radiofarmaci a scopo terapeutico (terapia radiometabolica). Un radiofarmaco per estrinsecare un effetto terapeutico deve avere emissione di raggi  $\alpha$  o raggi  $\beta^-$ .

Uno dei radiofarmaci più comunemente adoperati a scopo terapeutico in medicina nucleare è lo  $^{131}\text{I}$ odio ( $\beta^-$ -emittente) per il tumore differenziato della tiroide ed in caso di metastasi scheletriche si possono utilizzare alte dosi (comprese tra 100-200 mCi) calcolate in maniera empirica o dopo studio dosimetrico alla lesione. Lo scopo della terapia in caso di metastasi ossee è raramente curativo, tuttavia, può dare un buon controllo della sintomatologia dolorosa ed ha dimostrato un incremento della sopravvivenza soprattutto nei pazienti con lesioni multiple che non possono giovare di trattamenti locoregionali come radioterapia a fasci esterni, chirurgia o radiologia interventistica.

Il  $^{223}\text{Ra}$ Radio ( $\alpha$ -emittente) è un farmaco calcio-mimetico che forma legami nella matrice ossea a livello delle metastasi. Il suo uso è approvato in caso di pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche ed in assenza di metastasi viscerali. La sua applicazione negli ultimi anni è stata limitata perché in associazione con cortisonico ha incrementato il rischio di fratture e pertanto deve essere somministrato in monoterapia o con analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati dei radioligandi tumore-specifici come il  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 ( $\beta^-$ -emittente) per l'adenocarcinoma prostatico metastatico castrazione resistente in progressione o il  $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide ( $\beta^-$ -emittente) per il tumore neuroendocrino gastroenteropancreatico (GEP-NET)

ben differenziato (G1-G2) progressivo in corso di terapia con analogo della somatostatina “freddo” a lunga durata.

A scopo palliativo, esclusivamente per la riduzione ed il controllo del dolore osseo nei pazienti con metastasi osteoblastiche multiple captanti alla scintigrafia ossea, può essere presa in considerazione la terapia con  $^{153}\text{Sm}$  (β-emittente).

Per quanto la terapia radiometabolica sia un perfetto esempio di “medicina di precisione” in caso di metastasi ossee il discorso è più complesso ed è importante sapere che nonostante i raggi α ed i raggi β abbiano una minima capacità penetrativa nei tessuti limitrofi c'è comunque un alto rischio di soppressione del midollo osseo sano. Inoltre, la terapia radiometabolica è una terapia sistemica e non si possono escludere tossicità renale ed in misura minore ad altri organi oltre che al midollo osseo.

### ***La chirurgia ortopedica***

La terapia chirurgica delle fratture da fragilità in oncologia è una componente critica della gestione complessiva dei pazienti oncologici, poiché le fratture possono significativamente compromettere la qualità della vita e l'autonomia del paziente. Pertanto la gestione chirurgica delle fratture da fragilità nei pazienti oncologici, richiede un approccio personalizzato, che tenga conto delle condizioni specifiche del paziente e delle caratteristiche della frattura.

L'obiettivo primario è migliorare la qualità della vita, alleviando il dolore e ripristinando la funzionalità il più rapidamente possibile.

Le fratture da fragilità, dovute a metastasi ossee o ad osteoporosi indotta dal trattamento, richiedono un approccio multidisciplinare che coinvolge oncologi, ortopedici, radiologi e altri specialisti.

In occasione dell'evento fratturativo è indispensabile conoscerne le cause. Completamente diverso è l'approccio in caso di frattura da fragilità ossea o da metastasi ossea.

Se legate alla fragilità le cause possono essere ascritte alle lunghe terapie ormono-soppressive (cancro della prostata o della mammella) o alle terapie cortisoniche somministrate per periodi lunghi nelle malattie ematologiche. In questo caso risulta indispensabile la biopsia ossea.

Una volta individuata la causa, risulta indispensabile porre l'indicazione per una stabilizzazione del segmento fratturato con l'obiettivo di:

- Alleviare il dolore: La stabilizzazione della frattura può ridurre il dolore e migliorare il comfort del paziente.
- Ripristinare la funzionalità: Consentire al paziente di riprendere le attività quotidiane il più possibile.
- Stabilizzare l'osso: Utilizzare tecniche di fissazione interna (viti, placche) o esterna per garantire la stabilità.

La stabilizzazione può essere raggiunta utilizzando diverse procedure chirurgiche la cui scelta è basata sia sulla valutazione delle condizioni cliniche del paziente: (PS, funzionalità generale, prognosi oncologica e presenza di altre comorbidità) che sulla localizzazione e tipo di frattura (completa, incompleta, patologica), e sulla presenza o meno di metastasi ossee avvalendosi dell'imaging (radiografie, TC e RMN) per una valutazione dettagliata dell'osso e delle strutture circostanti.

#### Tipi di Interventi Chirurgici

- Chiodo endomidollare: Utilizzato per fratture di femore, omero e tibia; offre buona stabilità e permette il carico precoce.
- Placca e viti: Indicate per fratture in regioni difficili da trattare con chiodi endomidollari o dove è richiesta una stabilizzazione supplementare.
- Cementazione ossea: Spesso utilizzata nelle metastasi ossee per rafforzare l'osso e ridurre il rischio di frattura.
- Protesi: Nei casi di gravi fratture patologiche o in presenza di metastasi estese, può essere necessaria la sostituzione articolare (es. protesi d'anca).
- Cifoplastica e vertebroplastica Le fratture vertebrali si manifestano spesso con dolore improvviso e rapidamente ingravescente, non in relazione a traumi efficienti, dapprima continuo, avvertito anche a riposo, e successivamente al carico. Il trattamento della frattura vertebrale in acuto prevede misure conservative quali riposo, utilizzo di busti o corsetti, analgesici minori e maggiori. Il dolore nella frattura vertebrale, di solito, inizia ad attenuarsi dopo 1-3 settimane e scompare del tutto dopo alcuni mesi. In diversi casi, tuttavia, il dolore può protrarsi per mesi in rapporto alla gravità e alla sede della vertebra fratturata, che ne condizionano l'evoluzione o la persistenza di instabilità biomeccanica L'iniezione di materiale sintetico simile al cemento per via trans-peduncolare all'interno del corpo vertebrale fratturato può accompagnarsi ad immediata risoluzione della sintomatologia dolorosa. Le metodiche attualmente proponibili per stabilizzare o ridurre-stabilizzare le fratture vertebrali sono la vertebroplastica, in cui il cemento viene iniettato ad alta pressione con maggior rischio di fuoriuscita e di embolia polmonare, e la cifoplastica, in cui il cemento viene introdotto a bassa pressione con minor rischio di fuoriuscita previa l'introduzione di un palloncino che viene successivamente gonfiato all'interno del corpo vertebrale consentendo spesso una parziale riduzione della deformità.

La vertebroplastica o la cifoplastica possono essere raccomandate solo a pazienti con un dolore intrattabile da settimane, in considerazione dei possibili rischi connessi alle procedure ed agli incerti benefici nel lungo termine. Il ricorso a tali procedure non è pertanto indicato nei pazienti pauci o asintomatici. È comunque indispensabile che a tutti i pazienti con fratture vertebrali da fragilità

trattate con vertebro e/o cifoplastica venga prescritto un idoneo trattamento farmacologico al fine di evitare che la presenza di cemento all'interno del corpo vertebrale, in condizioni di fragilità ossea sistemica, esponga le vertebre adiacenti ad un maggior rischio di frattura.

L'aspettativa di vita del paziente oncologico influenza le decisioni chirurgiche. Gli interventi più invasivi possono essere giustificati solo se si prevede una buona qualità di vita postoperatoria.

La radioterapia e la chemioterapia possono influenzare la guarigione ossea ma anche la scelta del momento dell'intervento.

La prognosi del paziente oncologico influenza anche la gestione post-operatoria. Nei casi a buona prognosi, un programma di fisioterapia/riabilitazione personalizzata è cruciale per il recupero della funzionalità così come la gestione dell'osteoporosi e della malattia metastatica per prevenire ulteriori fratture. Sono inoltre necessari controlli radiologici periodici per valutare la guarigione della frattura e la stabilità dell'impianto.

### ***La radiologia interventistica***

Sebbene il trattamento del paziente affetto da metastasi ossee sia sempre stato principalmente volto alla palliazione del dolore, attualmente il controllo locale della malattia sta diventando un obiettivo fondamentale, soprattutto in una popolazione crescente di pazienti oligometastatici con una lunga aspettativa di vita.

La progressione della malattia neoplastica limitata a un distretto anatomico può compromettere notevolmente la qualità di vita del paziente con gravi complicanze locali.

Quando la chirurgia non trova indicazione, per esempio in caso di metastasi difficilmente accessibili, la radioterapia a dosi frazionate è considerata il trattamento d'elezione con percentuali di successo intorno al 60% per quanto riguarda il controllo del dolore e al 25% per il controllo locale di malattia. (54,55)

La radioterapia adiuvante, quando possibile, viene inoltre eseguita a completamento del trattamento chirurgico.

Alcune metastasi ossee, tuttavia, non possono beneficiare di trattamento radioterapico, in quanto scarsamente radiosensibili (es. metastasi da carcinoma renale), oppure su lesioni già irradiate alla massima dose consentita. In questi casi, soprattutto nel paziente oligometastatico o addirittura con una unica sede si propongono tecniche locoregionali di radiologia interventistica.

Le opzioni terapeutiche di radiologia interventistica si differenziano in tecniche di accesso vascolare come la embolizzazione e la chemoembolizzazione particolarmente efficaci nelle lesioni metastatiche ossee ipervascolarizzate che da sole possono offrire risultati simili alla radioterapia per la progressione locale ed il controllo del dolore locale. (56)

Tali tecniche oggi sono diventate man mano più selettive e sicure grazie all'introduzione di tecnologie di imaging angiografico più dettagliate quali la CBCT, oltre all'uso di microcateri sempre più performanti che consentono di raggiungere il vaso arterioso anche millimetrico per poter eseguire un trattamento mirato con minori o assenti effetti collaterali. Inoltre è possibile l'uso di embolizzanti liquidi come alcool o colle (cianoacrilati) oltre che di particelle e microsferi di dimensioni diverse scelte dopo aver valutato il diametro dei vasi del circolo neoformato.

Le tecniche intravascolari possono essere utilizzate più volte in presenza di progressione locale o a distanza ed essere associate alle tecniche percutanee come la termo-ablazione (RFA e/o MW) e la crioterapia.

Le tecniche di termoablazione a RFA ed a MW, che vengono eseguite nella maggior parte dei casi con TC o CBCT, sono molto diffuse e rappresentano in distretti sicuri, le procedure più rapide ed economiche per il trattamento delle lesioni metastatiche ossee di piccole dimensioni fino a cm 3. Il trattamento in queste condizioni può raggiungere un alto controllo locale della malattia metastatica; alla termoablazione spesso è associata anche la cementoplastica percutanea che viene praticata successivamente alla termoablazione per il riempimento delle cavità ossee con conseguente incremento delle resistenze meccaniche dell'osso coinvolto al fine di ridurre la frequenza di fratture patologiche.

La crioablazione è una tecnica percutanea che prevede l'inserimento di una criosonda nella lesione ossea metastatica ed il trattamento sotto una guida radiologica (preferibilmente TC, ma anche CBCT e RM). Grazie all'utilizzo dell'azoto liquido a temperature intorno a  $-190\text{ C}^\circ$  si ottiene un iceball che contiene il tessuto neoplastico da trattare.

Rispetto alle tecniche termoablative a RFA e MW, la crioablazione ha un maggiore controllo dell'area necrotica con riduzione delle possibilità di danno agli organi sensibili adiacenti; un ulteriore controllo di sicurezza della crioablazione è determinato dal fatto che non è necessario eseguire un'analgosedazione ma solo un'anestesia locale, pertanto è possibile verificare durante i tre cicli di trattamento (freddo, riscaldamento, freddo) la motilità degli arti dal lato interessato.

Tuttavia i trattamenti "termici" minimamente invasivi sono tecnicamente impegnativi se utilizzati in lesioni metastatiche adiacenti al midollo spinale ed ai nervi periferici che possono essere facilmente compromessi se esposti a temperature al di fuori dell'intervallo di sicurezza, con conseguenti alterazioni mielopatiche e parziali/deficit sensomotori completi, (57)

L'elettrochemioterapia (ECT) è un trattamento che si basa sulla combinazione dell'azione di un farmaco citotossico, la bleomicina e l'elettroporazione inserita nelle linee guida AIOM per il trattamento delle lesioni metastatiche ossee non trattabili con radioterapia o con altre tecniche termoablative per estensione e per sede.

In sintesi, attraverso l'applicazione di un campo elettrico breve e intenso applicato con elettrodi multipli posizionati per via percutanea attraverso la guida radiologica TC o CBCT attorno al tumore, si determina l'aumento della permeabilità delle membrane cellulari consentendo così la penetrazione nello spazio intracellulare di molecole che normalmente non riescono a penetrare la membrana cellulare né per diffusione né per trasporto attivo.

Studi preclinici e clinici hanno supportato l'uso dell'ECT in pazienti con malattia ossea metastatica, dimostrando che non danneggia la struttura minerale dell'osso e la sua capacità rigenerativa e al contempo risulta efficace sul controllo della malattia e sul dolore. (58 ,59,60)

È indubbio che la decisione terapeutica richieda una valutazione multidisciplinare che tenga conto di tutte le possibilità terapeutiche e degli obiettivi da raggiungere oltre naturalmente alla valutazione delle condizioni cliniche e delle comorbidità del paziente.

### ***I BTAs (Bone-Targeted Agents)***

Nei pazienti con metastasi ossee i BTAs ovvero gli agenti a bersaglio osseo, sono utilizzati sia per il trattamento dell'ipercalemia maligna che per ridurre l'incidenza degli SREs come dimostrato da numerosi studi clinici. (61 62) In aggiunta, rappresentano un approccio integrativo alla radioterapia nel trattamento del dolore da metastasi ossee con risultati sovrapponibili ad essa ed indipendentemente dal tipo di tumore primitivo.

I Bifosfonati ed il Denosumab sono potenti inibitori del riassorbimento osseo di cui attualmente disponiamo.

I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato che si accumula nelle sedi ad elevato rimaneggiamento osseo. Gli osteoclasti attivati, assorbono per endocitosi il bifosfonato anziché il pirofosfato andando così incontro a morte. I bifosfonati non contenenti azoto come il Clodronato, hanno un effetto citotossico sugli osteoclasti mentre i bifosfonati contenenti azoto (Pamidronato, Ibandronato e ac. Zolendronico) inducono apoptosi.

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale che lega RANKL prevenendo l'interazione con il suo recettore RANK, inducendo così la soppressione del riassorbimento osseo.

A differenza dei bifosfonati somministrati per via orale o i.v., il Denosumab è una valida alternativa per via sottocutanea e un'opzione preferita ove possibile, per il fatto che ha mostrato moderata maggiore efficacia rispetto all'Acido Zolendronico nel ridurre gli eventi scheletrici esclusa l'ipercalemia. Per tale motivo il Denosumab è l'agente di scelta, in aggiunta al fatto che non richiede aggiustamenti di dose in base alla funzionalità renale. I bifosfonati sono indubbiamente più economici e non presentano il rischio di osteolisi da rebound del Denosumab alla sospensione.

I bifosfonati ed il Denosumab si sono dimostrati efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche comprese l'ipercalcemia, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche e nel ridurre il dolore osseo in pazienti affetti da metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario, prostatico e polmonare.

**Tumori mammari:** Il Pamidronato è stato il primo BTAs nel carcinoma mammario a mostrare la riduzione di circa il 30% degli SREs e l'incremento di circa il 50% del tempo alla comparsa del primo SRE nelle donne affette da carcinoma mammario con almeno una metastasi ossea in trattamento chemioterapico antiblastico od ormonale. (62)

Successivamente l'ac. Zoledronico ha mostrato maggiore efficacia nei confronti del Pamidronato in particolare nella riduzione del rischio di SREs maggiore di circa il 20% nei confronti del Pamidronato. (63)

Il Deonsubab è risultato invece superiore all'acido Zoledronico nel ritardare la comparsa sia del primo che dei successivi SREs ma anche nel maggior controllo del dolore da metastasi ossee. (64)

**Tumori prostatici:** nel mCRPC fra tutti i bifosfonati, solo l'acido Zoledronico ha dimostrato di ridurre il rischio di SREs del 36% e di ottenere anche un buon controllo del dolore. Anche qui il Denosumab ha mostrato superiorità all'ac Zoledronico nel ridurre di un ulteriore 18% la comparsa dei SREs. (64)

**Altri tumori:** non sono molti gli studi che hanno valutato l'efficacia dei bifosfonati nelle metastasi ossee diversa dal tumore mammario o prostatico. In questi studi comunque è emerso che anche in altri tumori solidi metastatici l'acido Zoledronico è in grado di ridurre sia la percentuale degli SREs che di incrementare il tempo alla comparsa del primo SRE.

Attualmente non abbiamo dati che indicano se tutti i pazienti debbano iniziare il trattamento con BTAs alla diagnosi di metastasi ossee, né un tool validato per predire quale paziente svilupperà un SRE.

Le linee guida ESMO suggeriscono di iniziare il trattamento con BTAs (Ac. Zoledronico o Denosumab) alla diagnosi di malattia metastatica sintomatica o non sintomatica per le neoplasie mammarie, prostatiche e polmonari. Il trattamento può essere continuato nel tempo e associato alle terapie antitumorali, sospeso per i pazienti in fase terminale, nella malattia oligometastatica o dopo una risposta mantenuta nel tempo al trattamento sistemico antitumorale.

L'uso dell'acido zoledronico o del Denosumab può essere preso in considerazione (forza della raccomandazione positiva debole (Linee Guida AIOM 2021) in pazienti con metastasi ossee da neoplasia diversa dai carcinomi mammario, polmonare e prostatico con l'obiettivo di prevenire o ritardare l'insorgenza delle complicanze scheletriche, ma solo se sintomatici.

L'acido Zolendronico di solito è somministrato ogni 3-4 settimane tuttavia una schedula meno intensiva, ogni 12 settimane è risultata essere non inferiore nei tumori mammari e prostatici. (65, 66,67)

Non ci sono dati attualmente sulla riduzione della frequenza di somministrazione per il Denosumab. La sua interruzione può compromettere l'effetto terapeutico. I bifosfonati hanno una lunga durata d'azione invece il Denosumab ha una breve emivita e la sua sospensione è associata all'osteolisi da rebound che potrebbe indurre una rapida perdita di tessuto osseo aumentando il rischio di SREs. Perciò è raccomandato che alla sospensione del Denosumab faccia seguito l'infusione di un potente bifosfonato per ridurre l'incidenza di questo fenomeno.

Una metanalisi di 6 studi randomizzati per il confronto dei dati di tossicità tra ac. Zolendronico e Denosumab nei pazienti con metastasi ossee non ha mostrato nessuna differenza in termini di tossicità fra i 2 gruppi di pazienti. Nessuna differenza fra i 2 gruppi in termini di incidenza di osteonecrosi della mandibola. Tuttavia l'incidenza di insufficienza renale è risultata maggiore nel gruppo ac. Zolendronico mentre l'incidenza di ipocalcemia più frequente nel gruppo Denosumab. (68)

#### *Indicazioni nel tumore della mammella*

La terapia adiuvante ormonale è strettamente correlata all'incremento del rischio di fratture tale da richiedere la profilassi secondaria o primaria di esse indipendentemente dalla presenza o meno di fattori di rischio fratturativo (BMD, familiarità per fratture da fragilità, terapia corticosteroidica, trattamento inducenti perdita di tessuto osseo, disabilità o elevato rischio di caduta, età, anamnesi per fratture traumatiche).

Nei pazienti con neoplasia prostatica in terapia con ADT e nelle donne con neoplasia mammaria in trattamento con AI (Aromatase Inhibitors) le fratture in particolare quelle vertebrali si verificano entro il primo anno di trattamento e la percentuale di perdita di tessuto osseo varia dal 4 al 4.6% all'anno rispetto al 0.5-2% dei soggetti sani.

Le linee guida raccomandano l'utilizzo dei bifosfonati o dell'acido zolendronico o del Denosumab nelle donne in premenopausa ed in postmenopausa in trattamento con AI o con soppressione della funzionalità ovarica chemioterapia indotta. Fra i bifosfonati orali sono comunemente utilizzati l'Alendronato, il Risendronato e l'Ibandronato. L'ac. Zoledronico è somministrato alla dose di 5 mg e.v ogni 2 anni in profilassi primaria. Per le donne con osteoporosi la dose è di 5 mg all'anno o 4 mg ogni 6 mesi. (69)

Il gruppo di collaborazione ASCO-Cancer Care Ontario raccomanda l'uso in adiuvante di ac. Zolendronico 4 mg ogni 6 mesi o il Clodronato orale alla dose di 1600 mg/die. (70)

I dati a supporto derivano da una metanalisi del EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) di 26 studi clinici con 18.7666 pazienti ricevuti bifosfonati da 2 a 5 anni. La metanalisi ha mostrato una riduzione dell'incidenza di metastasi ossee specie in postmenopausa, di fratture scheletriche e di mortalità. (71)

Nella malattia metastatica è raccomandato il Denosumab 120 mg ogni 4 settimane, il Pamidronato i.v. 90 mg ogni 3 o 4 settimane, o l'Ac. Zolendronico 4 mg ogni 12 settimane o ogni 3-4 settimane.

#### *Indicazioni nel tumore della prostata*

I pazienti con nmHSPC e con mHSPC in terapia con ADT, dovrebbero iniziare la terapia antiriassorbitiva in concomitanza all'ADT e continuare per l'intera durata del trattamento. È consigliato il Denosumab alla dose di 60 mg ogni 6 mesi. In caso di controindicazioni, Alendronato 70mg/settimana, Risendronato 35mg/settimana o ac. Zolendronico 4 mg ogni 6 mesi. (72)

Al termine, dovrebbe essere rivalutato il rischio di fratture per valutare l'eventuale prolungamento della terapia antiriassorbitiva, soprattutto se presenti fattori di rischio aggiuntivi.

Nei pazienti nmCRPC la terapia antiriassorbitiva dovrebbe essere continuata fino alla diagnosi di mCRPC. In caso di comparsa di metastasi ossee il Denosumab dovrebbe essere somministrato alla dose di 120 mg ogni 4 settimane. L'acido Zolendronico alla dose di 4 mg ogni 4 settimane è una valida alternativa. La scelta dipende dalla presenza o meno di controindicazioni (insufficienza renale) o dalle caratteristiche del paziente (accesso vascolare, terapia domiciliare). La durata del trattamento non dovrebbe superare i 12-15 mesi. Nel caso dell'ac- Zoledronico, oltre i 12-15 mesi, si dovrebbe allungare l'intervallo di somministrazione a 12 settimane, valutando il rapporto rischio/beneficio. Nel caso del Denosumab non è consigliabile la sospensione ma la sostituzione con ac. Zolendronico con scheda a 4 o a 12 settimane. (72)

Sono ancora molti gli aspetti da chiarire nell'uso dei BTAs nella pratica clinica. La scelta del farmaco dipende da molti fattori: il rischio reale o supposto di SREs, la prognosi, la presenza di multiple o di oligo-metastasi, le comorbidità, il PS ed il costo diretto od indiretto dello stesso nonché la sua rimborsabilità

Al momento, elemento considerevole rimane senza dubbio, l'impatto che il farmaco ha sulla qualità di vita del paziente. Per esempio, la semplice valutazione della modalità di somministrazione più agevole tale da ottenere l'aderenza al trattamento più elevata è di fondamentale importanza.

Generalmente i BTA sono ben tollerati e raramente sono in grado di causare effetti collaterali rilevanti. I più frequenti comprendono reazioni gastrointestinali, ulcerazioni delle mucose, anemia, dispnea, astenia e sintomi simil-influenzali.

## **La Riabilitazione**

La Riabilitazione svolge un ruolo importante nel paziente con metastasi ossee sia nella prevenzione degli SREs (dolore, fratture, necessità di radioterapia/ radiologia interventistica/ chirurgia ortopedica/neurochirurgia) sia dopo la frattura patologica per migliorare il recupero della funzionalità segmentale e globale durante e dopo i trattamenti sito specifici (radioterapia, radiologia interventistica, chirurgia ortopedica e neurochirurgia). Una valutazione riabilitativa da parte del fisiatra dovrebbe essere effettuata già alla diagnosi di presenza di metastasi ossea (singola o multipla) per attuare un trattamento preventivo della frattura da associare alla terapia con farmaci antiassorbitivi : l'esercizio terapeutico si è infatti dimostrato un intervento sicuro ed efficace (74) per migliorare il tono e la forza e massa muscolare sia distrettuale (sedi delle metastasi) che globale, ridurre il rischio di caduta e migliorare l'autonomia dei pazienti. Inoltre nelle impending fractures del rachide può essere considerata una terapia ortesica per lo scarico del segmento a rischio di frattura in associazione all'esercizio terapeutico e nel caso di localizzazioni al bacino e femori prossimali l'utilizzo di ausili (deambulatore, bastoni canadesi o tripode) per ridurre il carico e ridurre il rischio di caduta. Dopo l'evento fratturativo il fisiatra formulerà il Progetto Riabilitativo Individuale (PRI) (75) che comprenderà i diversi programmi necessari tra cui i più rilevanti saranno quelli fisiokinesiterapico ( motorio e/o neuromotorio) e, se necessario, il programma per ortesi (corsetti, collari) ed ausili in base al tipo di trattamento programmato dal GOM multidisciplinare e con il paziente. Per ciascun programma la definizione di obiettivi e metodologie sarà condivisa con il professionista sanitario di riferimento ed in team riabilitativo, ad esempio il fisioterapista per la fisiokinesiterapia ed il tecnico ortopedico per le ortesi ed ausili, oltre che con il paziente ed il caregiver. Il PRI dovrà prevedere anche una prescrizione di trattamenti per il mantenimento dei risultati dopo le dimissioni dal ricovero per trattamenti acuti, da affidare all'assistenza territoriale e svolgere in setting domiciliare ovvero residenziale o semiresidenziale. Nel caso di fratture complicate e di compromissione sistemica sarà possibile un ricovero in riabilitazione intensiva codice 56 o 56 DH e per le fratture vertebrali con compromissione midollare dopo neurochirurgia il ricovero in riabilitazione intensiva codice 28. Per la valutazione fisiatrica ed il PRI in dettaglio si rimanda al Documento Tecnico La Riabilitazione in Oncologia 2024 sul sito ROC (76).

### ***Qualità della Vita***

Allo scopo di valutare l'impatto delle metastasi ossee e dei trattamenti sulla salute dei pazienti, è auspicabile tener conto dei PROs. I Patients Reported Outcomes sono gli esiti di salute valutati

direttamente dal paziente stesso e basati sulla sua percezione della malattia e del trattamento. Raccogliere i PROs è possibile mediante delle scale e dei questionari, denominati Patient Reported Outcomes Measures (PROMs), in grado di definire il dato oggettivo della valutazione soggettiva del paziente e del suo caregiver.

## **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO**

L'utilizzo della scintigrafia ossea per lo studio delle metastasi scheletriche osteoblastiche è stato ampiamente validato nel follow-up oncologico.

Nell'imaging funzionale, questo tipo di lesioni appaiono ipercaptanti allo studio basale e, in caso di risposta alla terapia, si può osservare una riduzione di intensità di captazione ed estensione fino alla scomparsa nei controlli successivi, mentre le alterazioni morfostrutturali evidenti all'imaging radiologico possono permanere anche in caso di risposta.

Gli effetti della terapia si classificano in: 1) risposta completa, 2) risposta parziale, 3) stabilità di malattia e 4) progressione di malattia.

Per alcuni tipi di tumore esistono gruppi di lavoro specializzati che hanno formulato appositi criteri di valutazione della risposta alla terapia come i PCWG-3 per il tumore della prostata. Questo gruppo di lavoro ha stabilito i tempi di esecuzione dell'esame (studio basale al tempo 0 e rivalutazioni dopo 2 mesi, dopo 4 mesi, dopo 6 mesi e successivamente ogni 3 mesi) ed ha stabilito che i cambiamenti di intensità di captazione del tracciante in un esame immediatamente successivo non sono sufficienti come criterio di risposta o progressione ma devono confermarsi anche negli esami successivi.

Per gli altri tipi di metastasi ossee la risposta alla terapia è valutata con i criteri radiologici RECIST 1.1 per lesioni con diametro misurabile  $>10$  mm, ed in caso non sia possibile apprezzare modificazioni morfologiche della lesione si può valutare l'attività metabolica mediante esame PET/TC con 18F-FDG, seguendo i criteri PERCIST.

La classificazione RECIST 1.1 prevede: 1) risposta completa in caso di scomparsa di tutte le lesioni, 2) risposta parziale in caso di riduzione della somma dei diametri delle lesioni  $\geq 30\%$  rispetto all'esame basale, 3) progressione di malattia in caso di incremento della somma dei diametri delle lesioni  $\geq 20\%$  rispetto all'esame basale o in caso di incremento della lesione target di almeno 5 mm o la comparsa di una o più nuove lesioni e 4) stabilità di malattia in tutti i rimanenti casi.

Le alterazioni funzionali di una metastasi ossea sono spesso più precoci delle alterazioni anatomiche, pertanto la PET/TC con 18F-FDG è uno strumento efficace a disposizione del clinico per anticipare la valutazione della risposta alla terapia e per una migliore gestione della malattia.

I criteri PERCIST per lo studio della risposta metabolica alla terapia sono basati su variazioni del valore standardizzato dell'uptake di radiofarmaco corretti per l'indice di massa magra e sulla TLG

(total lesion glycolysis). I criteri dettati dall'imaging funzionale non escludono comunque quelli anatomici ma spesso può essere vantaggiosa una valutazione combinata per ottimizzare la gestione e la scelta terapeutica nel paziente metastatico.

## LA SALUTE DELL'OSSO NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

### Introduzione

Lo scheletro protegge gli organi interni e coopera con i muscoli per i movimenti del corpo. Funge inoltre da deposito di sali di calcio e di altri minerali come il fosfato ed il magnesio.

La perdita di tessuto osseo aumenta fisiologicamente con l'avanzare dell'età sia negli uomini che nelle donne. Pertanto il rischio di osteoporosi e le sue complicanze incrementa con l'avanzare dell'età. Il rischio di frattura (anca, vertebre e avambraccio) è del 40% e 13% rispettivamente per le donne e per gli uomini al di sopra dei 50 anni nella razza caucasica. (73)

Il paziente oncologico è maggiormente a rischio di osteoporosi e quindi di fratture osteoporotiche. Molti studi hanno dimostrato un incremento di osteoporosi e di fratture nelle pazienti affette da neoplasia mammaria. L'incidenza annuale di fratture vertebrali è risultata di circa il 2.72% per le pazienti alla prima diagnosi di tumore mammario rispetto al 0.53% del gruppo di controllo. (74)

Il 25% dei pazienti con metastasi ossee da neoplasia prostatica va incontro a fratture vertebrali e l'8% a compressione midollare; il 33% necessita di trattamento radioterapico a scopo antalgico.

L'osteoporosi nei pazienti oncologici è indotta sia dagli effetti del tumore stesso che dalle terapie oncologiche sul metabolismo osseo. Ad essi si aggiungono altri importanti fattori: clinici come l'età, precedenti fratture, anamnesi familiari per fratture; stile di vita come il fumo, l'uso di alcool, la sedentarietà e l'assenza di adeguato esercizio fisico, il ridotto introito di Calcio ed il deficit di vit. D frequenti nei pazienti oncologici. Anche l'uso di farmaci non oncologici come gli inibitori di pompa, alcuni antidepressivi e gli anticoagulanti possono contribuire alla perdita di tessuto osseo.

### *La CTIBL (Cancer Treatment-Induced Bone Loss)*

Gli estrogeni e gli androgeni contribuiscono al mantenimento della massa ossea e ne mitigano la perdita. La perdita di tessuto osseo indotta dalle terapie oncologiche è più rapida e severa di quella osservata nelle donne in post menopausa o nell'osteoporosi fisiologica negli uomini. (75) La percentuale di perdita ossea nei pazienti oncologici in trattamento è 7 volte più elevata rispetto alla popolazione di pari età.

L'ipoestrogenismo è la maggiore causa di accelerazione della perdita di massa ossea. Gli inibitori dell'aromatasi, il tamoxifene e gli analoghi del LHRH in donne con carcinoma della mammella,

inducono riduzione della densità ossea (BMD) ed aumento dell'incidenza di fratture del 40-50%. (76)  
Nelle donne in trattamento con inibitori dell'aromatasi, la perdita di BMD è più significativa nelle donne in premenopausa che in postmenopausa.

Analogamente la terapia di deprivazione androgenica (ADT) nei pazienti con neoplasia prostatica, induce perdita di circa il 2% di BMD nell'arco di 2 anni rispetto ai 4 anni di una popolazione non oncologica di pari età. (77)

Nelle donne in pre-menopausa la chemioterapia con la soppressione della funzionalità ovarica o la stessa chirurgia nei tumori ginecologici, può indurre una menopausa precoce.

L'utilizzo di alte dosi di steroidi o l'uso prolungato inducono perdita BMD. Analogamente la radioterapia specie sulla pelvi, può indurre alterazione della complessa omeostasi ossea incrementandone la fragilità.

### ***Management della CTIBL***

Secondo le più importanti linee guida tutti i pazienti con neoplasia non metastatica, ad aumentato rischio di osteoporosi o per terapie oncologiche o per età, dovrebbero essere valutati sia per la presenza o meno di osteoporosi che per il rischio di frattura.

L'osteoporosi è definita come la riduzione della massa ossea in aggiunta all'alterazione della microarchitettura tissutale. Non sempre il rischio di frattura si associa a perdita di massa ossea.

I pazienti oncologici senza metastasi ossee sono a rischio di fratture osteoporotiche se presentano uno dei seguenti criteri:

- Età avanzata
- Fumo
- Eccessivo consumo di alcolici
- Precedente storia di fratture non traumatiche in età adulta
- Ipogonadismo
- Ridotta mobilità
- Aumentato rischio di cadute
- Precedente e prolungata assunzione di corticosteroidi
- Ridotto peso corporeo
- Storia parentale di frattura dell'anca
- Postmenopausa

La gestione della CTIBL prevede la presa in carica della/del paziente da parte di un "bone Specialist". Lo specialista prima di instaurare qualsiasi trattamento farmacologico, dovrà effettuare un'attenta valutazione delle condizioni di partenza di salute ossea.

Sono, infatti, note in letteratura l'elevata prevalenza di fattori di rischio per frattura indipendenti dalla terapia di deprivazione ormonale e l'alta frequenza di fratture vertebrali morfometriche in questo setting di pazienti già alla diagnosi della neoplasia. (78)

Sarà pertanto opportuno valutare attentamente l'anamnesi fisiologica, familiare (casi di osteoporosi severa in famiglia), farmacologica (uso prolungato o cronico di glucocorticoidi, PPI, terapia TSH soppressiva, ciclosporina, diuretici dell'ansa, anticonvulsivanti) personale remota (patologie reumatiche, endocrinopatie, malattie genetiche con fragilità ossea correlata, insufficienza renale e tubulopatie, MICI, celiachia, BPCO, demenze e lunga immobilizzazione) e sottoporre i pazienti ad indagini di screening biochimiche e strumentali come riportato in **Tab n.2**.

Tali procedure consentiranno di definire il rischio fratturativo di partenza dell'assistito mediante l'ausilio di alcuni algoritmi come il Frax o il DeFra. (79,80)

Conoscere le reali condizioni di salute ossea di partenza è necessario per stabilire durata/tipologia del trattamento e successivo follow up.

I trattamenti raccomandati per la CITBL possono essere distinti in trattamenti farmacologici e non farmacologici. I trattamenti non farmacologici includono l'esercizio fisico, una corretta alimentazione, la sospensione di abitudini scorrette come fumo ed alcool. I trattamenti farmacologici sono essenzialmente farmaci antiriassorbitivi di cui i principali sono i bifosfonati ed il Denosumab. (81) e la supplementazione di calcio e vitamina D.

È stato dimostrato come entrambi agiscano significativamente sulla conservazione della densità minerale ossea (BMD), mentre allo stato attuale sono stati studiati e pubblicati solo dati inerenti il denosumab in merito all'efficacia antifratturativa. (82 ,83)

L'appropriatezza prescrittiva differisce nelle diverse linee guida.

L'ESMO (84), ad esempio, considera opportuno prescrivere l'antiriassorbitivo solo nei pazienti con T score <-2,0 oppure in presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio: età > 65 anni, T-score lombare o femorale < -1,5, tabagismo attuale o pregresso, BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>, anamnesi familiare positiva per frattura del femore, storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni, terapia steroidea di durata ≥ 6 mesi, prednisone 5 mg/die o equivalenti.

Diversamente l'AIOM e la SIOMMMS (85,86,87) sottolineano come sia fondamentale introdurre up-front la terapia farmacologica, indipendentemente dai valori densitometrici ossei, come prevenzione primaria per evidenze al momento non contestabili: l'assenza di una soglia di T-score di rischio validata ed universale in questo setting di pazienti; la velocità di perdita di massa ossea particolarmente elevata (specie nei casi di insufficienza ovarica indotta da chemioterapia o in caso di IA+agonisti del GnRh); l'elevata prevalenza di alterazioni strutturali ossee preesistenti, il ricorso alla terapia ormonale; l'evidenza che la terapia con antiriassorbitivi è più efficace se utilizzata up-front anziché dopo una frattura o in seguito a deterioramento della BMD; il riscontro che la riduzione del rischio fratturativo operata dal denosumab è indipendente dal valore di BMD del baseline. (88)

La rimborsabilità di tali farmaci in Italia è regolata dalla Nota 79.

I bifosfonati comunemente usati sono Alendronato, Risedronato e Ibandronato per via orale o acido Zolendronico per via endovenosa (quest'ultimo appartenente alla classe H dei farmaci, ad esclusivo uso ospedaliero), con dosaggio sovrapponibile a quello impiegato per le osteoporosi post menopausali.

Il Denosumab, anticorpo monoclonale Anti-RankL, va somministrato al dosaggio di 60 mg in formulazione SC ogni 6 mesi. La prescrizione è in PHT e necessita di piano terapeutico Saniarp e di compilazione della scheda di monitoraggio AIFA.

Prima ancora di introdurre la terapia anti-riassorbitiva, è necessario ricorrere a supplementazione di vitamina D e calcio.

La vitamina D è presente in commercio in forma idrossilata (calcifediolo, calcitriolo) o non idrossilata (colecalfiferolo) in diverse formulazioni (olio, capsule soft gel e compresse).

Generalmente in questo setting di pazienti è opportuno ricorrere a colecalfiferolo o, in caso di mancato raggiungimento del target terapeutico (almeno 30-40 ng/dl), a calcifediolo.

Il calcitriolo è generalmente riservato ai pazienti con concomitante insufficienza renale di grado moderato-severo o con ipoparatiroidismo.

L'eucalcemia va ricercata in prima battuta assicurando un ottimo intake alimentare di calcio, per evitare overtreatment con rischio litogeno associato. (**Tab 3**) In caso di insuccesso terapeutico, è necessario ricorrere a somministrazione di calcio carbonato o calcio citrato (quest'ultimo specie nei pazienti con problemi gastrici o che tendono all'ipercalcemia).

In media il fabbisogno di calcio è circa 500-1500 mg/die, quello di vitamina D circa 2.000 UI/die. (88)

Oltre al trattamento farmacologico, sono raccomandati interventi non farmacologici per ridurre il rischio fratturativo dei pazienti con CTIBL: abolizione del fumo di sigarette, riduzione delle unità di alcol, l'esercizio fisico (consigliato nelle Linee Guida ESMO) per contrastare la sarcopenia e aumentare il tono e la forza muscolare riducendo il rischio di caduta, seguire un regime alimentare corretto e contrastare l'incremento di peso indotto dal blocco ormonale.

Molto dibattuta è la durata del trattamento dei farmaci anti-riassorbitivi prescritti in prevenzione primaria.

È inopinabile che il trattamento vada almeno perseguito per tutto il periodo di blocco ormonale, effettuando valutazioni semestrali biochimiche del metabolismo calcio/fosforo e densitometriche ogni 18/24 mesi. Il ricorso a RX o RMN colonna in questa fase è da limitare ai pazienti che lamentano dolore acuto o con morfometrie già positive al baseline.

In caso di ricorso a Denosumab, l'interruzione drastica del farmaco potrebbe però causare effetto rebound, con perdita della BMD e possibile insorgenza di fratture da fragilità. (89)

Pertanto, vari centri hanno proposto possibili opzioni terapeutiche di consolidamento, specie in caso

di pazienti a rischio moderato/severo.

Un utile approccio pratico anche da noi adottato, valuta le condizioni al baseline della paziente, la risposta al trattamento, la durata di terapia con Denosumab ed i valori ematici del CTx, marcatore di turnover osseo. (90)

In particolare le indicazioni sono:

-pazienti a basso rischio: sospensione trattamento a fine blocco ormonale, avendo cura di fare coincidere ultima sottocutanea di Denosumab con l'ultima assunzione di inibitore di aromatasi.

- pazienti a rischio intermedio o con osteopenia e assunzione di Denosumab per più di 2,5 anni: 6 mesi dopo l'ultima fiala di Denosumab introdurre Alendronato settimanale per 12-24 mesi (preferibilmente dopo titolazione del Ctx, il cui incremento indica aumentato turnover e opportuno timing di inserimento)

- pazienti a rischio elevato fratturativo: continuate Denosumab o sostituirlo con acido Zolendronico (preferibilmente dopo titolazione Ctx per il medesimo motivo su menzionato)

**Tab 2. Esami da richiedere al baseline e follow up**

Esami	
<b>Ematici</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline:emocromo,qpe,calcio,fosforo,vitaminaD,creatinina,PTH,TSH,acido urico, caliuria e fosfaturia delle urine delle 24 ore, magnesio, ALP</li> <li>• Semestralmente: calcio, albumina, vitamina D, ALP, creatinina e secondo necessità</li> <li>• A fine trattamento antiriassorbitivo: calcio,albumina, vitamina D, ALP, creatinina, CTx</li> </ul>
<b>Strumentali</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline: moc dexa lombare-femorale preferibilmente con TBS, ex o RMN colonna per morfometria</li> <li>• Follow up: moc dexa lombare -femorale preferibilmente con TBS ogni 18-24 mesi, RX o RMN in caso di dolore acuto o dopo 18-25 mesi se morfometria positiva al baseline e poi in caso di dolore.</li> </ul>

**Tab 3. Alimenti ricchi in calcio e intake calorico**

Alimento	Calcio mg/100g	Colesterolo mg/100g	Kcal 100g
Grana	1169	109	406
Pecorino	1162	90	427
Parmigiano	1159	91	387
Asiago	870	90	359
Ricotta	295	50	146
Latte scremato	120	7	46
Latte parz. scremato	120	7	55
Latte intero	120	11	64
Yogurt magro	120	0,9	36
Maggiorana	1990	0	273
Salvia	1650	0	273
Sardine	613	140	198

Gamberi	220	1,72	105
Polipo	144	1,04	82
Soia	257	0	398
Sgombro	185	94	177
Calamaro	144	64	68
Mandorle	240	0	542
Acqua oligominerale	308 mg/L	0	0

## Allegato 1. Scheda di valutazione paziente per il percorso della salute sell'osso



SCHEDA DI VALUTAZIONE PAZIENTE PER IL PERCORSO SALUTE DELL'OSSO

Cognome	Nome
Nato a	il
Tel.	
Email	
Patologia	
Indirizzo	
Quartiere	
Medico di base	

Patologie concomitanti	Terapie in corso

Valutazione

ETA'

SESSO M F

BMI <19

BMI ≥ 19

MENOPAUSA SI NO

- <39 ANNI
- 40-44
- > 45

ASSUNZIONE DI TERAPIE ORMONALI SOSTITUTIVE SI NO

ANAMNESI PERSONALE DI FRATTURE SI NO

ANAMNESI FAMILIARE DI FRATTURE SI NO

ANAMNESI DI

- ARTRITE REUMATOIDE
- ANORESSIA
- SINDROME DI KLINEFELTER
- IPERTIROIDISMO
- IPERPARATIROIDISMO
- MALATTIA DI CRHON O CELIACHIA



SCHEDA DI VALUTAZIONE PAZIENTE PER IL PERCORSO SALUTE DELL'OSSO

- MALATTIE NEUROLOGICHE
- NESSUNA DI QUESTE CONDIZIONI

ASSUNZIONE DI

- GLUCOCORTICOIDI
- ANTIEPLETTICI
- INIBITORI DELL'AROMATASI (TUMORE DELLA MAMMELLA)
- TERAPIE DI DEPRIVAZIONE ANDROGENICA (TUMORE DELLA PROSTATA)
- NESSUNO DI QUESTI

ASSUNZIONE DI VITAMINA D SI NO

ASSUNZIONE DI CALCIO (700 MG/DIE) SI NO

CONSUMO DI ALCOOLICI SI NO

FUMO SI NO

ATTIVITA' FISICA SI NO

DATA

Firma del medico

**Allegato 2. Scheda di valutazione per l'osteonecrosi mascellare/mandibolare**

**Format richiesta di visita odontoiatrica**

Alla cortese attenzione dell'Odontoiatra

Si invia il/la paziente per consulenza specialistica odontostomatologica.

COGNOME	NOME
<b>NATO A</b>	<b>IL</b>
<b>TEL.</b>	
<b>EMAIL</b>	

**PATOLOGIE CONCOMITANTI**

**TERAPIE IN CORSO**

**DIAGNOSI**

INDICAZIONE DELLA MOLECOLA \_\_\_\_\_

PATOLOGIA ONCOLOGICA \_\_\_\_\_

HA INIZIATO TERAPIA CON BIFOSFONATO

Data inizio: \_\_\_\_\_ terapia in atto?  SI  NO

||  
DEVE INIZIARE TERAPIA CON BIFOSFONATO \_\_\_\_\_

PATOLOGIA OSTEOMETABOLICA \_\_\_\_\_

HA SOSPESO LA TERAPIA IN DATA \_\_\_\_\_

Cordiali saluti

**DATA**

**Firma del medico**

## BIBLIOGRAFIA

1. Li, S.; Peng, Y.; Weinhandl, E.D.; Blaes, A.H.; Cetin, K.; Chia, V.M.; Stryker, S.; Pinzone, J.J.; Acquavella, J.F.; Arneson, T.J. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin. Epidemiol.* 2012, 4, 87–93).
2. Ibaecher KN , Guise TA , McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. *Nat Rev Cancer* 11: 411–425, 2011. doi:10.1038/nrc3055).
3. Li S, Peng Y, Weinhandl ED, et al. Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population. *Clin Epidemiol* 2012;4:87–93).
4. Sousa, S.; Clézardin, P. Bone-targeted therapies in cancer-induced bone disease. *Calcif. Tissue Int.* 2018, 102, 227–250).
5. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:231–238.
6. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:177–18).
7. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer.* (2002) 2:563– 72. doi: 10.1038/nrc865
8. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer.* (1997) 80(8Suppl.):1588–94; Meads MB, Hazlehurst LA, Dalton WS. The bone marrow microenvironment as a tumor sanctuary and contributor to drug resistance. *Clin Cancer Res.* (2008) 14:2519–26. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-2223;
9. Shiozawa Y, Havens AM, Pienta KJ, Taichman RS. The bone marrow niche: habitat to hematopoietic and mesenchymal stem cells, and unwitting host to molecular parasites. *Leukemia.* (2008) 22:941–50. doi: 10.1038/leu.2008.48
10. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer.* (2002) 2:563– 72. doi: 10.1038/nrc865
11. Bellahcene A, Bachelier R, Detry C, Lidereau R, Clezardin P, Castronovo V. Transcriptome analysis reveals an osteoblastlike phenotype for human osteotropic breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* (2007) 101:135–48. doi: 10.1007/s10549-006-9 279-8).
12. Bidard FC, Vincent-Salomon A, Gomme S, Nos C, de Rycke Y, Thiery JP, et al. Disseminated tumor cells of breast cancer patients: a strong prognostic factor for distant and local relapse. *Clin Cancer Res.* (2008) 14:3306–11. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4749
13. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A pooled analysis of

- bone marrow micrometastasis in breast cancer. *N Engl J Med.* (2005) 353:793–802. doi: 10.1056/NEJMoa050434;
14. Cristofanilli M, Hayes DF, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Reuben JM, et al. Circulating tumor cells: a novel prognostic factor for newly diagnosed metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* (2005) 23:1420–30. doi: 10.1200/JCO.2005.08.140).
  15. Current and Emerging Biomarkers Predicting Bone Metastasis Development. Iuliani M, Simonetti S, Ribelli G, Napolitano A, Pantano F, Vincenzi B, Tonini G, Santini D. *Front Oncol.* 2020 Jun 3;10:789. doi: 10.3389/fonc.2020.00789).
  16. Jung K, Lein M. Bone turnover markers in serum and urine as diagnostic, prognostic and monitoring biomarkers of bone metastasis. *Biochim Biophys Acta.* (2014) 1846:425–38. doi: 10.1016/j.bbcan.2014;
  17. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Clin Pract Oncol.* (2005) 2:504–17. doi: 10.1038/ncponc0320).
  18. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11): 908-923.)
  19. John Martin T. Aspects of intercellular communication in bone and implications in therapy. *Bone.* 2021;153:116148.).
  20. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8(1):455-498;
  21. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20(3):345-357
  22. Iuliani M, Simonetti S, Ribelli G, Napolitano A, Pantano F, Vincenzi B, Tonini G, Santini D Current and Emerging Biomarkers Predicting Bone Metastasis Development.. *Front Oncol.* 2020 Jun 3;10:789. doi: 10.3389/fonc.2020.00789
  23. Brown J, Rathbone E, Hinsley S, Gregory W, Gossiel F, Marshall H, et al. Associations between serum bone biomarkers in early breast cancer and development of bone metastasis: results from the AZURE (BIG01/04) trial. *J Natl Cancer Inst.* (2018) 110:871–9. doi: 10.1093/jnci/djx280
  24. Lipton A, Chapman JA, Demers L, Shepherd LE, Han L, Wilson CF, et al. Elevated bone turnover predicts for bone metastasis in postmenopausal breast cancer: results of NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol.* (2011) 29:3605– 10. doi: 10.1200/JCO.2010.31.5069).
  25. Lumachi F, Basso SM, Camozzi V, Tozzoli R, Spaziante R, Ermani M. Bone turnover markers in women with early stage breast cancer who developed bone metastases. A prospective study

- with multivariate logistic regression analysis of accuracy. *Clin Chim Acta*. 2016;460:227-230
26. Coleman R, Rathbone E, Marshall H, Wilson C, Brown J, Gossiel F, et al. Vitamin D, but not bone turnover markers, predict relapse in women with early breast cancer: an AZURE translational study. *Cancer Res.* (2012) 72:S6– 4. doi: 10.1158/0008-5472.SABCS12-S6-4)
  27. Koizumi M, Yonese J, Fukui I, Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int.* (2001) 87:348–51. doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x;
  28. Zafeirakis AG, Papatheodorou GA, Limouris GS. Clinical and imaging correlations of bone turnover markers in prostate cancer patients with bone only metastases. *Nucl Med Commun.* (2010) 31:249–53. doi: 10.1097/MNM.0b013e328335a5ed).
  29. Koopmans N, de Jong IJ, Breeuwsma AJ, van der Veer E. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol.* (2007) 178:849–53. doi: 10.1016/j.juro.2007.05.029).
  30. Garnero P, Buchs N, Zekri J, Rizzoli R, Coleman RE, Delmas PD. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(4): 858-864)
  31. Lyubimova NV, Pashkov MV, Tyulyandin SA, Gol'dberg VE, Kushlinskii NE. Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone metastases in patients with breast cancer and prostate cancer. *Bull Exp Biol Med.* (2004) 138:77–9. doi: 10.1007/BF02694481;
  32. Salminen E, Ala-Houhala M, Korpela J, Varpula M, Tiitinen SL, Halleen JM, et al. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) as a marker of skeletal changes in prostate cancer. *Acta Oncol.* (2005) 44:742– 7. doi: 10.1080/02841860500327586;
  33. Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha P, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer.* (2004) 111:783–91. doi: 10.1002/ijc.20314;
  34. Jung K, Lein M, von Hosslin K, Brux B, Schnorr D, Loening SA, et al. Osteoprotegerin in serum as a novel marker of bone metastatic spread in prostate cancer. *Clin Chem.* (2001) 47:2061–3. doi: 10.1093/clinchem/47.11.2061)
  35. Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, Loening SA, Jung K. Plasma osteopontin in comparison with bone markers as indicator of bone metastasis and survival outcome in patients with prostate cancer. *Prostate.* (2007) 67:330–40. doi: 10.1002/pros.20540;
  36. Ramankulov A, Lein M, Kristiansen G, Meyer HA, Loening SA, Jung K. Elevated plasma osteopontin as marker for distant metastases and poor survival in patients with renal cell

- carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* (2007) 133:643–52. doi: 10.1007/s00432-007-0215-z).
37. Tamiya M, Tokunaga S, Okada H, Suzuki H, Kobayashi M, Sasada S, et al. Prospective study of urinary and serum cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx) for diagnosis of bone metastasis in patients with lung cancer. *Clin Lung Cancer.* (2013) 14:364–9. doi: 10.1016/j.clcc.2012.11.006;
  38. Brown JE, Cook RJ, Major P, Lipton A, Saad F, Smith M, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* (2005) 97:59–69. doi: 10.1093/jnci/dji002;
  39. Coleman RE, Major P, Lipton A, Brown JE, Lee KA, Smith M, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol.* (2005) 23:4925–35. doi: 10.1200/JCO.2005.06.091;
  40. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, Schaller J, Costa EB, de Moura MC, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol.* (2002) 20:850–6. doi: 10.1200/JCO.2002.20.3.850;
  41. Yao NS, Wu YY, Janckila AJ, Ku CH, Hsieh AT, Ho CL, et al. Serum tartrateresistant acid phosphatase 5b (TRACP5b) activity as a biomarker for bone metastasis in non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta.* (2011) 412:181–5. doi: 10.1016/j.cca.2010.09.038;
  42. Mountzios G, Ramfidis V, Terpos E, Syrigos KN. Prognostic significance of bone markers in patients with lung cancer metastatic to the skeleton: a review of published data. *Clin Lung Cancer.* (2011) 12:341–9. doi: 10.1016/j.clcc.2011.03.032).
  43. Wada N, Fujisaki M, Ishii S, Ikeda T, Kitajima M. Evaluation of bone metabolic markers in breast cancer with bone metastasis. *Breast Cancer.* 2001;8(2):131-137).
  44. Lipton A, Cook R, Brown J, Body JJ, Smith M, Coleman R. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):217-22).
  45. Brown JE, Cook RJ, Lipton A, Costa L, Coleman RE. Prognostic factors for skeletal complications from metastatic bone disease in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):767-779).
  46. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):59-69
  47. Coleman RE, Lipton A, Costa L, et al. Possible survival benefits from zoledronic acid

- treatment in patients with bone metastases from solid tumours and poor prognostic features- an exploratory analysis of placebo-controlled trials. *J Bone Oncol.* 2013;2(2):70-76.).
48. Lipton A, Cook R, Saad F, 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.).
  49. D’Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol.*2017;9:1-9;
  50. Marian Schini, Tatiane Vilaca, Fatma Gossiel, Syazrah Salam, and Richard Eastell, Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications *Endocrine Reviews*, 2023, 44, 417–473 <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031>).
  51. Paulien G. Westhoff et al. Dutch Bone Metastasis Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*2015 Vov 1; 93(3): 694-701]
  52. AIOM trattamento delle metastasi ossee 2021 – AIRO position paper 2021
  53. Robert J. Rothrock et al. Prophylactic Radiotherapy Of Minimally Symptomatic Spinal Disease (PROMISSED): study protocol for a randomized controlled trial *BMC* (2024) 25:41 <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07850-8>]
  54. Culleton S, Kwok S, Chow E. Radiotherapy for pain. *Clin Oncol* 2010;23:399-406
  55. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy a systemic review of randomized trial. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD004721
  56. Manoso MW, Healey JH. Cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Principles and*
  57. Biermann JS, Holt GE, Lewis VO, Schwartz HS, Yaszemski MJ. Metastatic bone disease: diagnosis, evaluation, and treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(6):1518-1530
  58. Fini, M.; Tschon, M.; Ronchetti, M.; Cavani, F.; Bianchi, G.; Mercuri, M.; Alberghini, M.; Cadossi, R.J. Ablation of bone cells by electroporation. *Bone Joint. Surg. Br.* 2010, 1614–1620
  59. .Bianchi, G.; Campanacci, L.; Ronchetti, M.; Donati, D. Electrochemotherapy in the Treatment of Bone Metastases: A Phase II Trial. *World J. Surg.* 2016, 40, 3088–3094.
  60. 2021\_LGAIOM\_Metastasi\_Ossee
  61. von Moos R Costa L.nGonzalez-Suarez E et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev.* 2019; 76: 57-67; D’Oronzo S. Coleman R Brown J. Silvestris F. Metastatic bone disease: pathogenesis and therapeutic options:

62. D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F. Metastatic bone disease pathogenesis and therapeutic options: up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol.* 2019;15:004).
63. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer.* 2003;98:173 5e1744.)
64. Von Moos R, Costa L, Gonzalez-Suarez E, et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev.* 2019;76:57e67
65. Hutton B., Addison C.L., Campbell K., Fergusson D., Mazarello S., Clemons M. A systematic review of dosing frequency with bone-targeted agents for patients with bone metastases from breast cancer. *J. Bone Oncol.*2013;2:123–131.
66. Hortobagyi G.N., Van Poznak C., Harker W.G., Gradishar W.J., Chew H., Dakhil S.R., Haley B.B., Sauter N., Mohanlal R., Zheng M., et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3:906–912.
67. Himelstein A.L., Foster J.C., Khatcheressian J.L., Roberts J.D., Seisler D.K., Novotny P.J., Qin R., Go R.S., Grubbs S.S., O'Connor T., et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317:48–58. doi: 10.1001/jama.2016.19425
68. Chen F. et al. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastasis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Onc. Res. Treat* 2016 39,453-459 ).
69. Shapiro CI et al.; Management of osteoporosis in survivors of adult cancer with non metastatic disease; ASCO Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2019; 37(31);2916-2946).
70. Dhesy Thond et al., Use of adjuvant bisphosphonates and other bone modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2017;35(18).2062-2081
71. Coleman R. et al. Adjuvant bisphosphonates treatment in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015;386(10001);1353-1361),
72. M.C. Cusano et al. Bone Health and body composition in prostate cancer: Meet –URO and AIOM consensus about prevention and management strategies. *ESMO Open* 9(7):103484 June 2024 9(7):103484)

73. Duong H, Walker M, Maugham-Macan M. Exercise Intervention for Bone Metastasis: Safety, Efficacy and Method of Delivery. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 15;15(6):1786. doi: 10.3390/cancers15061786. PMID: 36980672; PMCID: PMC10046160.
74. Piano di Indirizzo per La Riabilitazione - Accordo Stato-Regioni del 10 febbraio 2011, Rep.
75. Atti n. 30/CSR ; G.U. Serie Generale n. 50 del 2 marzo 2011
76. DT La Riabilitazione in Oncologia [https://www.reteoncologicacampana.it/?page\\_id=25559](https://www.reteoncologicacampana.it/?page_id=25559)
77. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16069).
78. I Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999;79:1179–1181
79. Guise TA: Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. *Oncologist* 11:1121-1131, 2006
80. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017;7:1e12
81. M.D. Michaelson, D.S. Kaufman ,H. Lee, 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*, 25 (2007), pp. 1038-1042).
82. Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al (2016) Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 68(1):1–39)
83. J A Kanis et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women *Osteoporos Int*. 2019
84. Jan.; A systematic review on the performance of fracture risk assessment tools: FRAX, DeFRA, FRA-HSnG Adami et al. *J Endocrinol Invest*. 2023 Nov.)
85. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* (2017). Serie generale n. 75 del 30.03.2017
86. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al (2015) Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 386(9992):433–443 26.
87. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al (2009) Denosumab)
88. Coleman R, Hadji P, Body J-J et al (2020) Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 31(12):1650–1663
89. AIOM (2021) Linee guida neoplasie della mammella.,
90. AIOM (2021) Linee guida carcinoma della prostata,
91. Rossini M, Adami S, Bertoldo F et al (2016) Guidelines for the diagnosis, prevention and

- management of osteoporosis. Reumatismo 68(1):1–39
92. Pisarro M,Conto F. Salute ossea in corso di trattamento adiuvante anti-ormonale nella patologia oncologica: rischio fratturativo e temporizzazione della terapia Endocrinologo, Apr 22)
93. Felicia Cosman et al Multiple Vertebral Fractures after Denosumab Discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension Trials Additional Post Hoc Analyses. J Bone Miner Res. 2022 Nov.)
94. Elena Tsourdi et al.Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a syatematic review and position statement by ECTS,Endocrine 2020 Oct)

## Piano di revisione del DT

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata, IRCCS Pascale
Primi estensori	R. Tambaro, L. Barba, M. Pinto, F. Fazioli, F. Di Rella, F. Fiore, E. Scarano, M. Raddi, G. Silvestro, B. Daniele, F. Ciardiello, S. Pepe, F. Riccardi, F. Scavuzzo, D. Di Lorenzo
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL Sandro Pignata, IRCCS Fondazione G Pascale Ferdinando Riccardi, A.O.R.N. Cardarelli Vincenzo Montesarchio A.O.R.N. Dei Colli Cesare Gridelli, A.O.R.N. Moscati Antonio Grimaldi, A.O.R.N. Rummo San Pio Michele Orditura, A.O.R.N. S. Anna S. Sebastiano Fortunato Ciardiello, A.O.U. Luigi Vanvitelli Stefano Pepe, A.O.U. Ruggi Bruno Daniele, Ospedale del Mare Roberto Bianco, A.O.U. Federico II Gaetano Facchini, Ospedale Santa Maria delle Grazie Pozzuoli Bruno Marra e Rodolfo Cangiano, ASL Caserta Filomena Sibilio, ASL Napoli 2 Nord Gino Leo, ASL Napoli 3 Sud Annarita Roscigno, ASL Salerno Rosanna Ortolani, ASL Napoli 1 Centro Elena Fossi, ASL Benevento Tania Losanno, ASL Avellino
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche	M. Fusco: Registro Tumori Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM (R.Bianco), CIPOMO (C. Savastano), SIMG (G.Piccinocchi)