

CONFERENZA STAMPA

TUMORI:NASCE A TORINO IL PRIMO GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE

**Torino – Ospedale Molinette – sala medici Coes
Corso Bramante 88/90
Mercoledì 5 febbraio 2003 – ore 11,30**

Relatori

Libero Ciuffreda

Oncologo presso l’Azienda ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

Riccardo Ferracini

Ortopedico presso l’Azienda ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

Ilaria Roato

Biotechnologa presso l’Azienda ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

Intervengono

Oscar Bertetto

Direttore di oncologia medica
coordinatore operativo della Rete Oncologica Piemontese (R.O.P.)

Antonio Solini

Primario di ortopedia all’ospedale Le Molinette di Torino

Umberto Riccardi

Professore ordinario di ortopedia

Giosuè Gargiulo

Dirigente medico di ortopedia

Giovanni Carlo Isaia

Professore ordinario di medicina interna

Antonio Mussa

Direttore della scuola di specializzazione di oncologia clinica

Giorgio Palestro

Capo dipartimento di oncologia

Guido Forni

Professore ordinario di immunologia e direttore del C.E.R.M.S.

Anna De Luca

Primario di terapia del dolore all'ospedale Le Molinette di Torino

Maria Pia Schieronì

Primario di rieducazione funzionale all'ospedale Le Molinette di Torino

Fabrizio Fabris

Primario di geriatria all'ospedale Le Molinette di Torino

COMUNICATO STAMPA

TUMORI: NASCE A TORINO IL PRIMO GRUPPO INTERDISCIPLINARE CURE

Torino, 5 febbraio 2003 – Il capoluogo piemontese si conferma leader nella lotta ai tumori e alle loro complicanze. Dopo la Rete Oncologica Piemontese (R.O.P.), avviata nel 1999 con strutture capillari su tutto il territorio regionale, nasce oggi alle Molinette il Gruppo Interdisciplinare Cure (G.I.C.) con l'ambizioso obiettivo di ottimizzare il percorso di cura del paziente con metastasi ossee.

“L'interdisciplinarietà – afferma il dr. Libero Ciuffreda, oncologo all'ospedale S. Giovanni Battista di Torino – è alla base della strategia dell'approccio clinico. E per quanto riguarda il trattamento delle lesioni metastatiche ossee il gruppo di esperti deve includere diverse specialità medico infermieristiche tra le quali l'ortopedia, con uno speciale interesse per la patologia oncologica degli arti e del rachide.

Che questi pazienti non possano e non debbano essere considerati persi lo confermano non solo i protocolli internazionali, ma anche i più recenti studi epidemiologici. Se fino agli anni Ottanta si poteva dimostrare che il tumore dava metastasi ossee nel 13% dei casi, secondo i dati più recenti, con l'aumento del tasso di sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma e a seguito di un più accurato esame delle metastasi, lo scheletro risulta coinvolto in circa il 70% di tutti i carcinomi. I carcinomi che più frequentemente metastatizzano allo scheletro nell'adulto sono il carcinoma mammario, prostatico, polmonare, renale e tiroideo. I siti più frequenti di metastasi sono il cranio, le vertebre e le ossa piatte del bacino. Talvolta vengono colpite le ossa lunghe dello scheletro. Il coinvolgimento può variare da piccoli focolai formati da poche cellule ad ampie lesioni con conseguente deformità, fratture patologiche e grave danno scheletrico.

Un progetto di ricerca sulle metastasi e sui meccanismi molecolari che le scatenano è in corso all'ospedale S. Giovanni Battista di Torino. “Il nostro studio – spiega il dr. Riccardo Ferracini, ortopedico all'ospedale S. Giovanni Battista di Torino e membro del gruppo di lavoro – si propone lo studio delle metastasi osteolitiche, che rappresentano un serio problema per i pazienti oncologici dati i loro esiti gravemente invalidanti. Ogni anno infatti, in Italia 150.000 persone muoiono di cancro e gran parte di essi ha forti dolori dovuti proprio alle metastasi ossee. La ricerca punterà all'identificazione delle interazioni biologiche e dei meccanismi molecolari responsabili delle metastasi scheletriche. L'identificazione di questi meccanismi può portare alla scoperta di specifici bersagli per terapie innovative. Da un punto di vista farmacologico, lo studio prevede una valutazione *in vitro* degli inibitori del riassorbimento osseo, tra i quali le

osteoprotegerine, i bisfosfonati e gli inibitori delle tirosina-chinasi, coinvolti nei meccanismi che regolano la migrazione degli osteoclasti verso i siti di riassorbimento osseo. In particolare il nostro gruppo è interessato anche al ruolo che può avere un bisfosfonato di nuova generazione come Zometa nel trattamento di questi pazienti, nelle fasi precoci successive alla frattura patologica”.

“Scopo dello studio – conclude la dr.ssa Ilaria Roato, biotecnologa – è l’applicazione delle informazioni ottenute alla produzione di terapie innovative per il trattamento e il controllo delle metastasi ossee e di strumenti diagnostici per la valutazione dei pazienti con neoplasie ossee primitive o secondarie sulla base del potenziale rischio di metastatizzazione dei tumori presi in esame. Il progetto si svolgerà attraverso una serie di obiettivi da svolgere nei quattro anni previsti”. I bisfosfonati costituiscono, quindi, un presidio terapeutico di grande interesse per i risultati che hanno dimostrato nel ridurre il numero di eventi scheletrici, quali le fratture patologiche e in secondo luogo perché sembrano in grado di bloccare il progredire della malattia. L'acido zoledronico, bisfosfonato di ultima generazione, viene somministrato in soli 15 minuti contro le due ore richieste in precedenza e ciò migliora ulteriormente la qualità di vita del paziente che non è costretto a trascorrere intere giornate in ospedale. Dal punto di vista farmaco economico, la riduzione dei tempi di ospedalizzazione coincide con un risparmio sia in termini di denaro sia di risorse umane che si possono dedicare ad un maggior numero di pazienti.

Ufficio Stampa
Intermedia
030226105
Maria Vascon
3475976356

SINTESI DELL'INTERVENTO DEL DR. LIBERO CIUFFREDA

Le patologie tumorali costituiscono uno dei carichi assistenziali più gravosi che il servizio Sanitario si trova a dover affrontare, sia in termini diagnostici-terapeutici sia sotto il profilo preventivo e riabilitativo.

La Regione Piemonte, a partire dal 1999, ha avviato un processo di riorganizzazione di tutta l'attività oncologica attraverso la creazione di una struttura reticolare che pone il paziente al centro dell'intero sistema di cura e assistenza: la Rete Oncologica Piemontese (R.O.P.).

La R.O.P. si irradia sul territorio attraverso l'attivazione di 9 Poli Oncologici. Presso ciascun Polo, nonché presso i servizi oncologici delle ASL ad esso afferenti, viene istituito il Centro Accoglienza e Servizi che, a sua volta, attiva il Gruppo Interdisciplinare Cure.

L'interdisciplinarietà è alla base della strategia dell'approccio clinico. Il G.I.C. si propone di ottenere una visione complessiva del paziente e della sua patologia con il concorso delle varie specialità cliniche, evitando la frammentazione del percorso diagnostico-terapeutico, assicurandone la continuità e ottimizzando il processo di cura.

Nell'ambito della ricerca e della cura dei tumori, alle Molinette, sede del Polo Oncologico della Cittadella e dell'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica Piemontese, abbiamo voluto creare il primo GIC che si prefigge di ottimizzare i risultati nel trattamento e nella ricerca sulle metastasi ossee.

Gli studi epidemiologici fino agli anni '80 riportano che nel 13% dei casi i tumori danno metastasi ossee. Tuttavia, secondo i dati più recenti, **con l'aumento del tasso di sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma e con un più accurato esame delle metastasi lo scheletro risulta coinvolto in circa il 70% di tutti i carcinomi metastatici** (probabilmente è coinvolto con la stessa frequenza dei polmoni e del fegato). In ordine di frequenza, i più comuni carcinomi che danno origine a metastasi allo scheletro nell'adulto e rappresentano l'85% di tutte le localizzazioni secondarie sono il carcinoma mammario, prostatico, polmonare, renale e tiroideo. I siti più frequenti di metastasi sono il cranio, i corpi vertebrali e le ossa piatte della pelvi. Occasionalmente sono colpite le ossa lunghe dello scheletro. Il coinvolgimento può variare da piccoli focolai formati da poche cellule ad ampie lesioni con conseguente deformità, fratture patologiche e grave danno scheletrico.

Il gruppo di specialisti per il trattamento delle lesioni metastatiche ossee deve includere varie professionalità medico-infermieristiche specifiche per queste patologie, tra le quali ortopedici con uno speciale interesse per la patologia oncologica degli arti e del rachide.

Il nostro gruppo è rappresentato da oncologi medici dell'équipe del Dr. Oscar Bertetto, (Dr. Libero Ciuffreda e Dr. Gianfranco Ferrero), radioterapisti del Prof. Umberto Ricardi,

il gruppo di ricerca di base (che speriamo presto di potenziare e in cui sono già attive la Dr.ssa Ilaria Roato e Dr.ssa Nadia Coltella) e la Divisione di ortopedia diretta dal Prof. Antonio Solini il quale ha sempre dimostrato entusiasmo per il progetto. Il Dr. Giosuè Gargiulo, anch'egli della divisione di Ortopedia si occuperà della parte della chirurgia oncologica che riguarda il rachide, mentre il Dr. Riccardo Ferracini coordinerà la ricerca, le valutazioni ambulatoriali collegiali e la chirurgia oncologica degli arti. Il gruppo si affianca al pre-esistente G.I.C. di Cure Palliative e Terapia Antalgica che è attivo nell'ambito di questa patologia fin dal 1998 e che fa capo alla Dr.ssa Anna De Luca. Lo sforzo organizzativo per creare questo gruppo multidisciplinare si è giovato del massimo supporto del Prof. Antonio Mussa, responsabile dei G.I.C. del Polo Oncologico della Cittadella, Prof. Giorgio Palestro, Direttore del Dipartimento di Oncologia delle Molinette, del Dr. Oscar Bertetto, Coordinatore operativo della R.O.P. e del Prof. Guido Forni, responsabile della ricerca del C.E.R.M.S. e trova dunque la sua sede naturale presso il C.O.E.S.

Il valore aggiunto di questo gruppo è la presenza di un laboratorio che metterà a disposizione della clinica i dati biologici per un' applicazione puntuale delle terapie più innovative su questi pazienti.

IL DR. LIBERO CIUFFREDA È ONCOLOGO PRESSO L'OSPEDALE SAN GIOVANNI BATTISTA DI TORINO

SINTESI DELL'INTERVENTO DEL DR. RICCARDO FERRACINI

Nessuno studio epidemiologico ha fin'ora descritto quanti pazienti metastatici debbano essere trattati dall'ortopedico per la stabilizzazione di fratture o la prevenzione di successivi episodi di fratture patologiche, ma l'esperienza di centri specialistici oncologici ortopedici annovera almeno il 30% dei trattamenti totali rivolti verso questi pazienti. Tali pazienti non possono più essere considerati dei pazienti "a perdere" e, quando le condizioni generali lo consentono, devono essere trattati per migliorare la loro qualità di vita, per preservare la funzionalità scheletrica e per controllare il dolore. L'oncologo e l'ortopedico sono coinvolti nella valutazione di queste lesioni secondarie e nella scelta del trattamento chirurgico o conservativo. I protocolli internazionalmente riconosciuti per il trattamento delle lesioni ossee metastatiche devono essere alla base della pratica clinica dei medici che le trattano. Diverse domande sorgono di fronte ad un paziente con metastasi ossea: quale specialista deve trattarlo per primo? È indicata e di quale tipo deve essere la chirurgia? Quale mezzo di sintesi o protesi è necessario utilizzare? Per rispondere a tali quesiti bisogna seguire delle linee guida sulle necessità o meno di un trattamento chirurgico e sul tipo di chirurgia indicata. I protocolli che contengono queste linee guida prendono in esame i principali fattori prognostici di malattia: aspettativa di vita; tipo di tumore primitivo (polmone, tiroide etc.); stadiazione (quanto è diffusa la malattia); stato funzionale del malato (condizioni generali, capacità di sopportare un intervento chirurgico etc.); intervallo libero da malattia (se e da quanto tempo la malattia è controllata dal trattamento oncologico – chirurgia sulla localizzazione primitiva, radioterapia o chemioterapia), presenza o rischio di frattura patologica (indotta dalla lesione metastatica dell'osso) e qualità della lesione (litica o addensante); sensibilità e tipo di risposta a terapie non chirurgiche. Nel tentativo di definire i protocolli di trattamento, la sopravvivenza attesa del paziente da trattare è stata una delle principali varianti. Pazienti con buona aspettativa di vita e buone capacità funzionali devono essere trattati con protesi o con osteosintesi altamente resistenti in maniera tale da permettere una normale attività quotidiana. L'impiego del cemento acrilico per rendere più stabili le osteo-sintesi e l'uso sistematico di terapie adiuvanti post-operatorie (radioterapia e terapia medica-oncologica) assicura una bassa incidenza di fallimenti meccanici. I follow up attuali dei protocolli in uso sono ancora troppo brevi per renderli definitivi, pertanto tali protocolli necessitano di essere riconfermati nel tempo sulla base dei dati che progressivamente si rendono disponibili nei nostri studi. Solo una centralizzazione della patologia può permettere d'accumulare esperienze cliniche che consentano un miglioramento di questi risultati. Inoltre, la letteratura recente ha dimostrato che la "morbidity" delle lesioni metastatiche è ridotta mediante il loro trattamento in centri specialistici e, in ultima analisi, migliora la qualità di vita dei

pazienti. Sempre nel tentativo di migliorare le terapie attualmente in uso, il nostro gruppo è particolarmente interessato al ruolo che può avere un bifosfonato di nuova generazione come l'acido zoledronico nel trattamento di pazienti oncologici, nelle fasi precoci successive alla frattura patologica. È credenza comune ritenere che i bifosfonati interferiscano negativamente con la produzione del callo osseo, ma lavori recenti su modelli sperimentali controllati hanno dimostrato un effetto favorevole dell'acido zoledronico nella produzione e nel rimaneggiamento del focolaio di frattura, pertanto sussiste il razionale per questo tipo di studio.

IL DR. RICCARDO FERRACINI È ORTOPEDICO PRESSO L'OSPEDALE SAN GIOVANNI BATTISTA DI TORINO

SINTESI DELL'INTERVENTO DELLA DR.SSA ILARIA ROATO

Le prospettive di ricerca nel campo della “osteoncologia” sono molteplici dato che vari sono ancora i punti da chiarire sui meccanismi biologici che causano le metastasi. È ormai consolidata l’idea secondo la quale la formazione delle metastasi ossee può essere ricondotta ad un processo basato su tre momenti principali: la colonizzazione e la crescita nel compartimento osseo, il riassorbimento dell’osso da parte degli osteoclasti attivati e talvolta, la diretta demolizione dell’osso da parte delle cellule metastatiche. In linea generale le metastasi sono classificate in due tipi, quelle osteolitiche (caratterizzate dal riassorbimento osseo) e quelle osteoaddensanti (caratterizzate da neoformazione ossea). Il nostro progetto di ricerca si propone lo studio delle metastasi osteolitiche, che rappresentano un serio problema per i pazienti oncologici dati i loro esiti gravemente invalidanti. Ogni anno infatti, in Italia 150.000 pazienti muoiono di cancro (Verdecchia *et al.*, 2001), e gran parte di essi ha dolore causato dalla osteolisi (Banning *et al.*, 1991). Pertanto la diagnosi ed il trattamento delle metastasi ossee rappresentano un enorme problema clinico e terapeutico. Gli studi finora condotti hanno dimostrato che le cellule neoplastiche, per poter produrre una metastasi osteolitica, devono possedere una serie di caratteristiche: la capacità intrinseca di migrare, di sopravvivere, di proliferare e d’indurre il riassorbimento del tessuto osseo. Queste capacità dipendono dalla produzione di enzimi proteolitici, dall’espressione o dalla perdita di molecole d’adesione, dalla capacità di migrare attraverso la matrice extracellulare e dall’abilità di sfuggire al controllo immunologico. La ricerca punterà all’identificazione delle interazioni biologiche e dei meccanismi molecolari ancora oscuri, che sono responsabili delle metastasi scheletriche. L’identificazione di tali meccanismi può portare alla scoperta di specifici bersagli per terapie innovative e traslazionali basate sul controllo del riassorbimento dell’osso e sull’interferenza con la vascolarizzazione e la proliferazione delle cellule tumorali metastatiche. Gli osteoclasti sono le cellule effettrici del processo di riassorbimento osseo e pertanto cercheremo di chiarire meglio come gli osteoclasti siano attivati dalle cellule tumorali. Recenti dati hanno evidenziato che un vasto gruppo di molecole, quali fattori di crescita, ormoni e citochine sono rilasciati dal microambiente osseo e dalle cellule tumorali stesse, tuttavia risulta assai complesso riuscire a bloccare i processi metastatici, ad esempio inibendo il rilascio di alcuni di questi fattori, proprio perché molte sono le molecole e le vie di segnalazione intracellulare coinvolte. Attualmente, tra le terapie più efficaci per il blocco della lesione ossea da metastasi ed il controllo del dolore, oltre alla radioterapia ed alla chirurgia, gli oncologi medici hanno a disposizione una classe di farmaci (i bifosfonati) che inibiscono genericamente il riassorbimento osseo. Questi farmaci, usati anche nell’osteoporosi, fanno ormai parte del trattamento standard dei pazienti affetti da metastasi ossee. Al fine di migliorare tali trattamenti e per trovare nuove terapie che

inibiscano il riassorbimento osseo, il progetto prevede anche una valutazione *in vitro* degli inibitori delle tirosina-chinasi, molecole coinvolte nei meccanismi che regolano la migrazione degli osteoclasti verso i siti di riassorbimento osseo e che pertanto potrebbero rappresentare un nuovo campo d'azione terapeutica. Dal punto di vista clinico, i dati ottenuti sui tumori analizzati verranno interpretati in rapporto alla loro stadiazione, alla clinica delle lesioni metastatiche ed alla risposta alle terapie anti-osteolitiche già in uso. A questo studio si potrà affiancare una fase pre-clinica di valutazione dell'efficacia terapeutica di nuovi composti attivi nel bloccare il rimaneggiamento osseo metastatico.

LA DOTTORESSA ROATO È BIOTECNOLOGA MEDICA PRESSO I LABORATORI DI RICERCA DEL CERMS (CENTRO RICERCHE MEDICHE SPERIMENTALI) DI TORINO

IL PROCESSO DI RIGENERAZIONE OSSEA

Le ossa del nostro sistema scheletrico subiscono un ricambio continuo nel corso degli anni: l'intera impalcatura del corpo viene completamente sostituita nel giro di 8 anni. Questo processo di rigenerazione si deve all'attività delle cellule ossee (*osteoblasti*, *osteoclasti* e *osteociti*) che assicurano l'adattamento alle influenze esterne (attività fisica, stress meccanici) o interne (variazioni ormonali). L'alterazione della prima fase di questo processo (la rimozione del tessuto 'vecchio') può portare alla comparsa della metastasi ossea.

Come si rigenerano le ossa

Il meccanismo della rigenerazione ossea avviene in tre fasi principali, paragonabili al rifacimento del manto stradale: prima di posizionare il nuovo catrame è necessario rimuovere il fondo vecchio.

1. Gli *osteoclasti*, cellule deputate al lavoro di pulizia, riassorbono il tessuto "vecchio", asportando una strato della parte mineralizzata dell'osso
2. Gli *osteoblasti* depositano sulla sezione assorbita nella fase precedente una nuova matrice ossea 'morbida' che si indurisce progressivamente
3. Durante il processo di 'indurimento osseo' gli osteoblasti rimangono intrappolati e si trasformano in *osteociti*. Queste cellule rimangono vitali all'interno del tessuto osseo rigenerato e sono responsabili della risposta agli stimoli esterni e interni.

LA METASTASI OSSEA

La metastasi è una parte di tessuto canceroso che si posiziona e cresce in una zona distante dalla sede di origine del tumore. Le cellule tumorali sono infatti in grado di raggiungere altri organi viaggiando attraverso la circolazione sanguigna e linfatica.

La presenza delle cellule neoplastiche non è di per sé un fatto patogeno significativo, ma lo diventa quando la dimensione della massa tumorale compromette le funzioni dell'organo colpito.

La tendenza a dare metastasi è uno dei fattori più importanti che definiscono la "malignità" di un tumore e la loro presenza resta il problema clinico centrale di tutta l'oncologia moderna.

Le ossa rappresentano un terreno particolarmente fertile per le cellule tumorali che vengono attratte da un microambiente favorevole al loro attecchimento. L'osso, infatti, è ricco di fattori in grado di favorire la crescita e la diffusione del tumore.

Come inizia. Secondo le ultime evidenze sperimentali le metastasi ossee sono dovute alla liberazione di una serie di sostanze, i *mediatori*, che richiamano le *cellule tumorali metastatiche*. Queste, a differenza di quanto si credeva un tempo, non erodono direttamente l'osso ma stimolano gli *osteoclasti*, le cellule coinvolte nella fase del riassorbimento. E' con questa stimolazione mediata che il tumore inizia l'erosione, aprendo un varco alla 'colonizzazione metastatica', cioè alla moltiplicazione delle cellule tumorali.

Le cause. In un tessuto osseo che si rigenera normalmente è raro che si sviluppi una metastasi. Quando questo processo si inceppa si creano nell'osso alcune zone rarefatte, cioè povere di minerale, che costituiscono il segnale di start, cioè la liberazione dei mediatori.

Le cause dell'inceppamento possono essere:

- L'osteoporosi
- Alcuni trattamenti antitumorali (chemioantiblastici)
- Le disfunzioni ormonali

I sintomi. Il *dolore osseo* costituisce spesso il primo sintomo che solleva il sospetto di invasione dello scheletro; costante o intermittente, si riconosce perché praticamente impossibile da trattare. Fenomeno comune è l'*ipercalcemia* (aumento dei livelli di calcio nel sangue, rilasciato durante la distruzione della matrice ossea).

Le complicanze. Anche le *fratture patologiche* (non legate a trauma ma alla distruzione dell'osso da parte del tumore) rappresentano una complicanza seria delle metastasi

ossee, in quanto causano un forte dolore e una prolungata immobilità. In questi casi è necessario il ricovero ospedaliero e un trattamento immediato, quando possibile, chirurgico. Altre complicanze, come ad esempio disturbi legati alla compressione del midollo spinale, dipendono dal tipo di tumore, dalla sede e dal trattamento.

Prognosi. La presenza di metastasi ossee influenza molto il decorso della malattia tumorale. Sebbene la sopravvivenza dopo le fratture patologiche (legate alla distruzione dell'osso da parte del tumore) possa essere migliorata trattando il paziente con chirurgia, radioterapia e/o trattamento sistemico, la sopravvivenza media dopo la frattura di un osso lungo è di circa 12 mesi.

Le donne con tumore al seno e metastasi a livello dell'osso, se trattate con farmaci specifici, hanno in media un'aspettativa di vita di 2-3 anni.

Anche in questi casi, l'obiettivo principale nella gestione delle metastasi ossee è quello di prevenire le complicanze maggiori (dolore severo, immobilità, paralisi da compressione del midollo, fratture patologiche) che influenzano pesantemente l'aspettativa e la qualità di vita.

EPIDEMIOLOGIA DELLE METASTASI OSSEE

I pazienti affetti da mieloma multiplo, carcinoma della mammella e carcinoma della prostata sono destinati a sviluppare più frequentemente lesioni ossee neoplastiche nel corso della storia naturale della malattia (vedi tabella) e vanno frequentemente incontro a complicanze scheletriche. Lo scheletro è la terza sede più comune di metastasi, preceduta da polmone e fegato. Si stima che nel mondo vi siano più di 1,5 milioni di pazienti neoplastici portatori di metastasi ossee. Sebbene qualsiasi osso possa essere sede di metastasi, il cranio, il rachide, le coste e il bacino sono più coinvolti rispetto alle estremità. Le sedi più comuni sono le coste, la colonna vertebrale, la pelvi, il cranio e la porzione prossimale degli arti inferiori.

Frequenza di localizzazioni scheletriche in pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato.

NEOPLASIA PRIMITIVA	FREQUENZA LESIONI SCHELETRICHE (valori in %)
Mieloma	95-100
Mammella	65-75
Prostata	65-75
Tiroide	60
Vescica	40
Polmone	30-40
Rene	20-25
Melanoma	14-45

Più del 90% dei pazienti affetti da mieloma multiplo in stadio III ha malattia scheletrica conclamata, l'80% manifesta dolore osseo. Il carcinoma della mammella e della prostata sono responsabili di circa l'80% delle lesioni scheletriche secondarie. Si calcola che nel mondo 800.000 donne siano colpite da cancro della mammella ogni anno (300.000 in Europa, 90 su 100.000 negli USA) e almeno l'80 % andrà incontro ad un interessamento osseo nel corso della storia clinica della malattia. Le fratture patologiche si verificano nel 60% circa delle pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella, con una mediana di comparsa dalla diagnosi di interessamento scheletrico di 11 mesi.

Il carcinoma prostatico costituisce la sesta neoplasia più comune al mondo; l'incidenza globale è approssimativamente di 400.000 nuovi casi all'anno. Colpisce prevalentemente gli uomini al di sopra dei 55 anni di età. Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico, lo scheletro è la sede metastatica più frequente. Circa il 70% dei pazienti con carcinoma prostatico è destinato infatti a sviluppare metastasi ossee, che interessano soprattutto la colonna vertebrale, la pelvi e la gabbia toracica.

TECNICHE DI DIAGNOSI

Le metastasi ossee compaiono nella storia naturale di vari tumori. In circa il 25% dei pazienti la diagnosi viene fatta prima dell'insorgenza dei sintomi con esami eseguiti per determinare il grado di diffusione del tumore primitivo. Nel restante 75 % dei casi la diffusione della malattia alle ossa viene rilevata quando si verificano una serie di complicanze costituite da:

- Dolore
- Diminuzione della mobilità
- Ipercalcemia
- Fratture patologiche
- Compressione del midollo spinale o di radici nervose
- Infiltrazione del midollo osseo
- Decadimento generale

Le complicanze ossee sono responsabili dell'alto tasso di ospedalizzazione dei pazienti con tutte le conseguenze socio-economiche e sulla qualità di vita che possono derivarne. Una diagnosi precoce ed un trattamento immediato delle metastasi ossee è fondamentale per prevenire queste complicanze e migliorare la qualità di vita del paziente.

La radiografia e la scintigrafia ossea sono le metodiche standard per la diagnosi di metastasi ossee, in particolare la radiografia è l'esame strumentale di scelta sia per la valutazione della risposta al trattamento sia della progressione di malattia.

La tomografia computerizzata (TAC) costituisce un'utile tecnica strumentale in grado di confermare la diagnosi di metastasi ossee, ma risulta meno sensibile della risonanza magnetica o della PET.

La risonanza magnetica è dotata di un'elevata sensibilità e può rilevare in modo accurato le modificazioni della struttura ossea associate alla risposta al trattamento, alla progressione di malattia o alle fratture patologiche. Questa metodica strumentale è inoltre la più accurata per la diagnosi di metastasi ossee a sede vertebrale.

Un recente studio sulla sensibilità della tomografia ad emissione di positroni (PET) con fluoro-18 (**F-18-PET**) ha dimostrato che l'esame può rilevare precocemente piccole metastasi ossee da carcinoma della mammella che possono non essere visualizzate dalla tomografia computerizzata.

L'IPERCALCEMIA NEOPLASTICA

L'ipercalcemia (aumento dei livelli di calcio nel sangue) è un fenomeno nella maggior parte dei casi legato alla distruzione dell'osso da parte delle metastasi scheletriche ed al conseguente rilascio di calcio nella circolazione sanguigna. Può però insorgere anche in assenza di localizzazioni ossee (ipercalcemia umorale). Quest'ultima riguarda il 15-20% dei casi ed è dovuta all'attività di sostanze circolanti che accelerano il metabolismo osseo, prodotte sia dalle cellule tumorali sia dal sistema immunitario in risposta alla neoplasia (citochine).

L'ipercalcemia riguarda il 5-10% dei pazienti con metastasi ossee: pur non essendo tra le complicanze più frequenti la sua insorgenza costituisce un difficile problema clinico. Non vi sono studi prospettici in tal senso, ma pare che il disturbo compaia tardivamente nel corso della malattia e che il suo trattamento sia più difficile che in passato. Quando si manifesta, di solito in fase avanzata di malattia, l'aspettativa di vita per il paziente non supera, in genere, i 6 mesi.

I sintomi dell'ipercalcemia

Le manifestazioni cliniche dell'ipercalcemia possono presentare un'ampia varietà di segni e sintomi come affaticamento, letargia, stipsi e nausea fino ad arrivare a stupore e coma.

- **Ipercalcemia di grado lieve:** Sintomi sfumati tra cui anoressia, nausea, perdita di peso, stipsi ed alterazione dello stato mentale possono comparire a livelli corretti di calcio nel sangue (≥ 3 mmol/L (12 mg/dL)). Questi sintomi possono essere difficilmente distinguibili da quelli indotti dalla malattia neoplastica e/o dagli effetti collaterali del trattamento antitumorale.
- **Ipercalcemia di grado moderato:** Quando i livelli di calcio nel sangue superano i 3,2 mmol/L (12,8 mg/dL), può comparire insufficienza renale e verificarsi deposizione di calcio in vari organi e tessuti.
- **Ipercalcemia di grado severo:** Livelli elevati di calcio ($> 3,4$ mmol/L (13,5 mg/dL)) rappresentano un'emergenza medica e richiedono un trattamento aggressivo immediato. I pazienti che sviluppano tale disturbo possono presentare sintomi drammatici, correlati alla crisi ipercalcemica, quali nausea severa, vomito, disidratazione, insufficienza renale, obnubilamento e perdita di coscienza.
- **Ipercalcemia molto grave con pericolo di vita imminente:** Livelli sierici di calcio $> 3,7$ mmol/L (14,8 mg/dL) possono causare coma ed arresto cardiaco.

IL TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE SCHELETRICHE

La strategia terapeutica da adottare nella gestione delle complicanze scheletriche viene disegnata in base alle condizioni cliniche e all'aspettativa di vita dei singoli pazienti.

Le attuali opzioni terapeutiche includono: i bisfosfonati, la radioterapia, la chirurgia e gli analgesici. L'obiettivo primario del trattamento è di tipo palliativo, in particolare ridurre il dolore, aumentare la mobilità del paziente e migliorarne la qualità di vita.

La **radioterapia**, indicata soprattutto in caso di lesioni ossee localizzate, allevia il dolore nel 60-70% dei casi; quando i pazienti presentano multiple aree di dolore osseo la necessità di irradiare un gran volume di tessuto normale espone ad un elevato rischio di effetti collaterali.

La **chirurgia ortopedica** può essere indicata al fine di stabilizzare lesioni ossee a rischio, prevenendo così le fratture e riducendo il dolore.

Gli **analgesici** sono alla base del trattamento di tutti i dolori in pazienti con tumore. L'approccio generalmente adottato è l'uso di combinazioni di farmaci analgesici non oppioidi e oppioidi.

I **bisfosfonati** occupano un ruolo fondamentale dell'attuale terapia delle metastasi ossee, in quanto riducono l'incidenza di complicanze scheletriche e ne ritardano la comparsa. Sono in grado, inoltre, di ridurre la necessità di radioterapia e di chirurgia a scopo palliativo e hanno dimostrato di ostacolare la diffusione tumorale a livello scheletrico.

ACIDO ZOLEDRONICO: GLI STUDI CLINICI

- **IPERCALCEMIA**

L'acido zoledronico è stato inizialmente sperimentato in pazienti con ipercalcemia. I risultati complessivi di 2 studi multicentrici randomizzati condotti parallelamente e che hanno arruolato complessivamente 287 pazienti in Nord-America, Europa e Australia, hanno chiaramente dimostrato la superiorità della molecola alla dose di 4 mg rispetto al pamidronato, somministrato alla dose di 90 mg. Il profilo di tollerabilità è risultato simile per i due farmaci.

- **TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE**

L'impiego di acido zoledronico nei pazienti con metastasi ossee derivanti da vari tipi di tumori solidi frequentemente complicati da metastasi ossee è stato testato in tre ampi studi clinici multicentrici randomizzati di fase III, che hanno arruolato un totale di oltre 3000 pazienti. Gli "end points" primari e secondari comprendevano: l'incidenza di complicanze scheletriche, tra cui le fratture patologiche, la necessità di ricorrere a trattamento radiante o chirurgico, le variazioni nella terapia antineoplastica per controllare dolore osseo, qualità di vita, tollerabilità e sicurezza del farmaco.

- **Carcinoma della mammella e mieloma multiplo**

L'attività di acido zoledronico è stata confrontata con quella del pamidronato (90 mg) nel trattamento di 1648 pazienti con metastasi osteolitiche da cancro della mammella e mieloma multiplo.

L'acido zoledronico ha dimostrato di ridurre la percentuale di complicanze scheletriche, ha prolungato il tempo alla comparsa del primo evento e ha ottenuto una riduzione del punteggio del dolore e dell'utilizzo di analgesici.

L'efficacia e la tollerabilità sono risultati simili per i due farmaci anche se la somministrazione in 15 minuti dell'acido zoledronico offre notevoli vantaggi rispetto alle 2 ore di pamidronato.

- **Carcinoma del polmone e altre neoplasie**

L'attività del farmaco è stata confrontata con quella del placebo nel trattamento di 773 pazienti con metastasi ossee secondarie a carcinoma polmonare non a piccole cellule e ad altre neoplasie solide. In base ai risultati dello studio l'acido zoledronico appare l'unico bifosfonato efficace nel ridurre e ritardare le complicanze scheletriche in pazienti con questo tipo di tumori (dove gli altri bifosfonati si sono dimostrati efficaci limitatamente alle metastasi derivanti da mieloma multiplo e carcinoma della mammella).

- Carcinoma della prostata

Un confronto tra acido zoledronico e placebo è stato condotto in 643 pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico che, durante trattamento ormonale, presentavano un aumento dei livelli sierici di PSA (Antigene Specifico Prostatico). La peculiarità delle metastasi ossee da carcinoma della prostata è la prevalenza della componente osteoaddensante, che rende poco efficaci i bisfosfonati di vecchia generazione.

Lo studio ha dimostrato l'efficacia di acido zoledronico nel ridurre le percentuali di complicanze scheletriche, nel ritardare significativamente il tempo alla comparsa del primo evento e della prima frattura patologica, nell'alleviare il dolore osseo e nel sopprimere i livelli dei marker di riassorbimento e formazione ossei. L'acido zoledronico è il primo bisfosfonato a dimostrarsi efficace per il trattamento di metastasi ossee da carcinoma prostatico.

• PREVENZIONE DELLE METASTASI OSSEE

I promettenti risultati ottenuti con acido zoledronico nel trattamento delle metastasi ossee da tumori di diversa origine (mammella, prostata, mieloma multiplo, polmone) hanno dato l'avvio ad un programma di sviluppo clinico per l'applicazione del farmaco nella prevenzione delle metastasi ossee.

Questo effetto sembra riconducibile non solo alla potente inibizione del riassorbimento osseo, che priva le cellule tumorali di fattori di crescita e citochine indispensabili per la loro proliferazione a livello osseo, ma anche ad un'azione antitumorale diretta, che si esplica con induzione di apoptosi (morte cellulare programmata) nelle cellule tumorali e inibizione dei processi di metastatizzazione e di angiogenesi.

L'ACIDO ZOLEDRONICO

Acido zoledronico è un nuovo bisfosfonato recentemente commercializzato con due indicazioni terapeutiche: il trattamento dell'ipercalcemia neoplastica e la prevenzione delle complicanze scheletriche da tumori in stadio avanzato che coinvolgono l'osso. Ciò che differenzia l'acido zoledronico dagli altri bisfosfonati è la capacità di interferire direttamente con il processo di maturazione e con l'attività degli osteoclasti, le cellule ossee fisiologicamente deputate al riassorbimento di tessuto osseo che consente il normale processo di rinnovamento dello scheletro.

Dati sperimentali. L'acido zoledronico è un composto dotato di elevata potenza nell'inibire il processo di riassorbimento osseo. In base ai dati pre-clinici in *vitro* ed in *vivo*, la molecola è anche dotata di una potente attività antitumorale ed antiangiogenetica (capace di bloccare la formazione di vasi sanguigni fondamentali per la crescita e la diffusione del tumore). Queste proprietà fanno ipotizzare una possibile efficacia non solo nel trattamento delle metastasi e la prevenzione delle complicanze scheletriche, ma anche nell'aumentare la sopravvivenza di pazienti con neoplasia avanzata.

Dati clinici

L'acido zoledronico è attualmente inserito in un esteso programma di sviluppo clinico per la valutazione di efficacia e tollerabilità del farmaco nella prevenzione delle complicanze scheletriche in corso di tumore. Numerosi trial clinici randomizzati sono stati recentemente conclusi. Complessivamente, i dati disponibili relativi ad oltre 3mila pazienti dimostrano la superiorità dell'acido zoledronico rispetto ad un bisfosfonato di vecchia generazione (pamidronato) nei pazienti con metastasi da mieloma multiplo o tumore al seno. Inoltre, gli studi effettuati hanno indicato che l'efficacia della nuova molecola non è limitata (come per gli altri bisfosfonati) a questi due gruppi di pazienti, poichè il farmaco ottiene una riduzione ed un ritardo delle complicanze scheletriche anche in pazienti con carcinoma del polmone, altri tumori solidi e carcinoma della prostata (quest'ultimo particolarmente difficile da trattare con bisfosfonati per la natura "osteoaddensante" delle lesioni ossee).

Meccanismi d'azione

I possibili meccanismi d'azione antitumorale dell'acido zoledronico comprendono:

- inibizione della maturazione degli osteoclasti
- inibizione del reclutamento degli osteoclasti nelle sedi di riassorbimento osseo
- soppressione funzionale degli osteoclasti maturi
- ridotta produzione di citochine (sostanze prodotte dal sistema immunitario in risposta al tumore che favoriscono il riassorbimento osseo)
- attività antitumorale diretta (azione citostatica e citolitica)
- inibizione della disseminazione, dell'invasione e dell'adesione alla matrice ossea delle cellule neoplastiche
- effetti antiangiogenetici (blocco della formazione di nuovi vasi sanguigni necessari a nutrire il tumore)