

15. Bisfosfonati e metastasi ossee *Up-to-date 2005*

Francesco Bertoldo, Luca Dalle Carbonare
*Medicina Interna D, Dipartimento Scienze Biomediche
e Chirurgiche, Università di Verona. Policlinico GB Rossi (VR)*

Introduzione

Il coinvolgimento metastatico dello scheletro è responsabile di un sostanziale aumento della morbilità e mortalità tra i pazienti neoplastici.

Responsabili ultime del peggioramento della prognosi sono le complicanze delle metastasi ossee stesse come le fratture patologiche, l'ipercalcemia, la compressione midollare e delle radici nervose, l'infiltrazione del midollo osseo, il dolore e l'immobilizzazione. Per molto tempo l'unico obiettivo terapeutico è stato la palliazione del dolore. Negli ultimi dieci anni si sono accumulate evidenze che i bisfosfonati (BF), soprattutto gli amino-bisfosfonati, sono in grado di modificare la storia clinica delle metastasi ossee riducendo in media del 30-40% il rischio di complicanze a esse correlate [1].

Il meccanismo di azione dei BF s'inserisce nella complessa interazione tra cellula neoplastica e tessuto osseo interferendo a vari livelli con lo sviluppo della metastasi. Oltre alla nota inibizione dell'attività osteoclastica, i BF sono in grado di interferire con la metastasi sia indirettamente, impoverendo il microambiente metastatico di importanti fattori di crescita liberati dalla matrice organica, sia direttamente (*in vitro*) mediante un effetto apoptotico sulla cellula neoplastica. Il controllo del turnover e della perdita di massa ossea, correlato alle terapie adiuvanti o neoadiuvanti del tumore primitivo stesso, rappresenta un ulteriore contributo all'effetto terapeutico dei BF.

I BF sono il più studiato, efficace e sicuro trattamento per l'ipercalcemia e le metastasi ossee. Una recente metanalisi di 33 RCT, che includeva pazienti con metastasi ossee causate da vari tipi di tumore solido e mieloma, indica che complessivamente i BF riducono del 35% il rischio di una frattura non vertebrale, del 31% quello di una frattura vertebrale, del 33% il ricorso alla radioterapia e del 46% il rischio di ipercalcemia, ritardando significativamente il tempo di comparsa della prima complicanza [1].

Recenti linee guida e metanalisi sostengono l'utilità della somministrazione dei BF al primo riscontro di metastasi scheletrica, a prescindere dalla presenza di dolore [1-3]. Una significativa riduzione degli eventi scheletrici si raggiunge dopo almeno sei mesi di terapia e il trattamento va protratto il più possibile. In realtà nessun trial con BF ha documentato, a oggi, un impatto positivo sulla sopravvivenza.

Non è attualmente possibile esprimere un giudizio di sicura superiorità di un bisfosfonato rispetto ad altri in base a studi di confronto, anche se per entità di evidenze gli amino-bisfosfonati di seconda e terza generazione sembrano preferibili. Le linee guida consigliano la via parenterale (ev), ma non sono stati inclusi i più recenti dati su iban-

dronato per os [1-4]. Zoledronato è risultato preferibile a pamidronato in sub-analisi in uno studio di confronto. Per tipologia dei tumori, zoledronato ha dimostrato la propria efficacia su tutte le complicanze nel più ampio spettro di tumori sia solidi (con metastasi litiche e addensanti), sia ematologici.

Rassegna bibliografica

■ Valutazione di ibandronato per os nel ridurre il rischio di complicanza scheletrica in pazienti con Ca mammario e metastasi ossea

Lo studio di Body e coll. [5] – un trial randomizzato, controllato verso placebo, fase III; pool di due RCT multicentrici paralleli – aveva come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di ibandronato 50 mg/die per os nel ridurre il rischio di complicanze scheletriche nel carcinoma della mammella.

Metodi. Sono state trattate 564 donne con metastasi ossee da carcinoma della mammella per circa 18 mesi. Come end point primario è stato considerato l'effetto composito sugli eventi scheletrici avvenuti dopo i primi 3 mesi di osservazione, escluse l'ipercalemia e la compressione del midollo spinale. Come end point secondari venivano valutati il numero di eventi per paziente, la percentuale di soggetti con eventi scheletrici e il tempo di comparsa della prima complicanza scheletrica.

Risultati. Il gruppo trattato con ibandronato 50 mg/die per os presentava un numero di eventi scheletrici complessivo significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo con una riduzione del rischio del 38% rispetto a placebo. La significatività era sostenuta dalla riduzione del numero di ricorsi alla radioterapia e alla necessità d'interventi ortopedici, mentre non vi era differenza sull'incidenza di eventi fratturativi vertebrali e non vertebrali. Il numero assoluto di eventi era significativamente inferiore nei soggetti trattati con ibandronato, ma non vi era differenza col placebo per gli altri end point. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza e tollerabilità, da segnalare una sostanziale sovrapposibilità di eventi avversi col placebo, in particolare per quanto riguarda la funzione renale. Vi era una leggera prevalenza di eventi avversi di modesta entità a carico del tratto digerente (nausea, dolore addominale, dispepsia, esofagite) nel gruppo ibandronato con soli due eventi avversi gravi (sanguinamento da ulcera duodenale e nausea) in un unico paziente.

Commento

L'aspetto particolarmente interessante dello studio è la dimostrazione dell'efficacia di una formulazione orale di un BF, in questo caso ibandronato, nella prevenzione delle complicanze scheletriche da metastasi ossea. Le linee guida e le recenti metanalisi sull'utilizzo dei BF nelle metastasi da carcinoma della mammella indicano come standard l'uso endovenoso di pamidronato e zoledronato. L'unico tra i BF a essere stato studiato nella formulazione per os è il clodronato (1600 mg/die) i cui risultati, però, sono inferiori a quelli di pamidronato e zoledronato ed è gravato da una bassa tollerabilità. Ibandronato è un potente amino-bisfosfonato di dimostrata efficacia nel ridurre il rischio di complicanze

scheletriche nel carcinoma della mammella per via ev (6 mg ogni 3-4 settimane) [6]. Con i limiti della comparazione tra studi diversi, l'efficacia di 50 mg per os sembra simile a quella di 6 mg ev, con una riduzione del rischio di complicanze scheletriche del 38% e 40%, rispettivamente. In realtà la formulazione per os non riduce le complicanze fratturative, al contrario di quanto dimostrato per gli altri BF, ibandronato ev compreso. Inoltre, anche per altri end point, come la percentuale di soggetti con nuove complicanze e il tempo di comparsa della prima complicanza, la formulazione per os non raggiunge le performance delle formulazioni ev. Va peraltro precisato che attualmente non sono disponibili in letteratura studi di comparazione testa a testa con gli altri BF (è in corso un trial di confronto tra ibandronato 50 mg per os e zoledronato 4 mg ev). La dimostrazione che la formulazione di ibandronato per os è comunque efficace e ben tollerata espande le possibilità terapeutiche e offre un trattamento potenzialmente conveniente per i pazienti con metastasi da carcinoma della mammella.

■ Valutazione di zoledronato in pazienti con metastasi da Ca prostatico in fase di ormonoresistenza

Nel trial randomizzato controllato verso placebo, fase III, condotto da Saad e coll. [7] è stato valutato se la prosecuzione del trattamento con zoledronato per 24 mesi permette di mantenere efficacia sull'incidenza, tempo di comparsa e riduzione del rischio di nuove complicanze da metastasi scheletriche in pazienti con carcinoma della prostata in fase di ormonoresistenza. Lo studio ha esplorato, inoltre, la tollerabilità e sicurezza del trattamento con zoledronato.

Metodi. Il trial è l'estensione a 24 mesi dello studio originale. Dei 208 soggetti trattati per 15 mesi con zoledronato (4 mg ev ogni 21 giorni) nello studio originale, 186 hanno proseguito lo studio e 122 hanno completato i 24 mesi di trattamento/placebo.

Risultati. Nel corso dei 24 mesi, il rischio di eventi scheletrici era significativamente inferiore tra i soggetti trattati con zoledronato rispetto a quelli in placebo (RR 0,64). L'incidenza annuale delle complicanze era anch'essa significativamente ridotta nel gruppo zoledronato rispetto al placebo (0,77 e 1,41; $p < 0,005$, rispettivamente) con un tempo di comparsa della prima complicanza di 6 mesi superiore nel gruppo zoledronato. Analizzando i dati tra il 15° e il 24° mese di trattamento (estensione), permanevano i vantaggi per i soggetti trattati con zoledronato: un numero inferiore di soggetti con complicanze, un intervallo di tempo libero da complicanze più lungo di 3 mesi e una significativa persistenza della palliazione del dolore scheletrico. La presenza di complicanze scheletriche prima dell'inizio dello studio, fattore di maggior rischio per ulteriori complicanze, non precludeva l'efficacia di zoledronato su tutti gli end point. L'incidenza di effetti collaterali nella fase di estensione non è stata diversa tra placebo e zoledronato, così come il numero di abbandoni dello studio per effetti collaterali.

Conclusione. Zoledronato 4 mg ev è efficace nella prevenzione delle complicanze scheletriche da carcinoma della prostata e la prosecuzione della terapia per 24 mesi permette di mantenere una significativa riduzione del rischio di nuove complicanze, oltre a una persistente palliazione del dolore scheletrico.

Commento

Zoledronato è il primo e attualmente l'unico bisfosfonato che ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il rischio (del 36% circa) di complicanze scheletriche da metastasi di carcinoma della prostata. Il dato è originalmente emerso nello studio di Saad e coll. [8] i quali, per la prima volta, hanno dimostrato che un inibitore dell'attività osteoclastica come zoledronato è in grado di controllare lesioni ossee metastatiche "osteoblastiche". Il razionale risiede nelle recenti acquisizioni fisiopatologiche delle metastasi addensanti, dalle quali emerge come in realtà sia fondamentale l'attivazione di un fronte osteoclastico per lo sviluppo della metastasi stessa [9]. In considerazione del fatto che non vi è evidenza sulla durata ottimale del trattamento con zoledronato, i dati emersi dallo studio indicano che i pazienti continuano ad avere benefici fintanto che sono trattati, suggerendo un atteggiamento analogo per i pazienti con cancro prostatico a quello indicato dall'ASCO per il carcinoma della mammella. Lo studio, infine, contribuisce a definire il profilo di sicurezza soprattutto renale del trattamento a lungo termine con zoledronato in questa patologia, in accordo con i dati emersi con questo farmaco anche in altre neoplasie solide [10].

■ Trattamento medico dell'ipercalcemia

Nel lavoro di Ralston e coll. [11] viene proposta una revisione aggiornata delle più frequenti cause di ipercalcemia e dei meccanismi fisiopatologici che le sottendono; inoltre, gli Autori si sono soffermati sulle più aggiornate evidenze riguardanti il trattamento con bisfosfonati nelle forme secondarie a neoplasia.

Punto cardine del trattamento dell'ipercalcemia è l'idratazione con soluzione salina 0,9% (in media 3-4 litri nelle prime 24 ore, in base ai livelli di calcemia e funzione cardiaca). Tutti i pazienti andrebbero idratati prima di qualsiasi altro trattamento. I bisfosfonati per via endovenosa sono oggi il trattamento di scelta per l'ipercalcemia neoplastica (sia da osteolisi, sia paraneoplastica indotta da PTHrp). La terapia andrà iniziata quanto prima poiché l'effetto si ottiene tra il secondo e quarto giorno, con un nadir tra il quarto e il settimo giorno. La scelta del bisfosfonato è influenzata da numerosi fattori (efficacia, sicurezza, costo). Gli Autori riportano le evidenze di efficacia nel trattamento dell'ipercalcemia e il testa-testa tra diversi bisfosfonati quali etidronato, clodronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato. Etidronato (non disponibile in Italia nella formulazione ev) riduce la calcemia (nadir a 6 giorni) solo nel 15-40% dei soggetti trattati. Con il clodronato la calcemia comincia a decrescere dopo 2-3 giorni, con nadir intorno a 6 giorni e durata media 12 giorni nel 40-80% di pazienti. Pamidronato riduce la calcemia dopo 2 giorni con nadir a 6 e l'effetto ipocalcemizzante permane in media 28-30 giorni nel 60-100% dei soggetti trattati. Ibandronato (ancora non disponibile in Italia) somministrato alla dose di 4-6 mg ha una rapidità di effetto simile a pamidronato ed è efficace nel 75-77% dei soggetti. Zoledronato ottiene la normalizzazione della calcemia nel tempo più breve (circa 1-4 giorni), l'effetto persiste per 30-35 giorni nel 93% dei soggetti. Esistono studi di comparazione diretta tra i diversi bisfosfonati. Clodronato 600 mg è risultato meno efficace di pamidronato 30 mg in termini di numero di casi risolti e persistenza di effetto, mentre alla dose di

1500 mg clodronato normalizza la calcemia in un numero di casi simile a pamidronato 90 mg, anche se l'effetto persiste per un tempo significativamente minore. Ibandronato risulta simile a pamidronato per rapidità, nadir e durata d'effetto anche se la percentuale di soggetti resi normocalcemicici è leggermente inferiore. Zoledronato risulta significativamente superiore a pamidronato (90 mg) nella rapidità e durata dell'effetto e nella percentuale di soggetti normocalcemicici. Nella Tabella 1 sono riportati gli schemi posologici utilizzati.

Tabella 1. Posologia per via ev e parametri di efficacia dei bisfosfonati utilizzati nell'ipercalcemia associata a neoplasia

Farmaco	Dose (mg)	Nadir calcemia (giorni)	Durata effetto (giorni)	Normalità (%)
Etidronato*	7,5 (mg/kg)	6	10-12	15-45
Clodronato	1500	6	12-14	40-80
Pamidronato	90	4-6	15-30	40-100
Ibandronato*	2-6	4-6	25-30	50-90
Zoledronato	4	1-4	30-80	86-93

*attualmente non registrati in Italia

Commento

Gli Autori dell'articolo sottolineano come l'idratazione (eventualmente associata al diuretico dell'ansa) sia il cardine per il trattamento di qualunque forma di ipercalcemia e i BF siano la prima scelta terapeutica solo per le forme associate a neoplasia. Questo evidenzia la necessità di un'accurata diagnosi differenziale (anche in pazienti neoplastici) tra le varie possibili cause di ipercalcemia. Inoltre, tra le forme associate a neoplasia è fondamentale distinguere quelle legate alla lisi ossea rispetto a quella da PTHrp. Poiché l'azione dei BF si esplica esclusivamente sulla componente legata all'attività osteoclastica, mentre essi non hanno alcun ruolo sull'*handling* renale del calcio, il loro effetto sarà più completo, rapido e persistente nelle ipercalcemie da lisi ossea che nelle forme indotte da PTHrp. Ciò dovrà guidare la scelta del farmaco, lo schema terapeutico, il follow-up e il giudizio di efficacia. Un aspetto rilevante nel trattamento dell'ipercalcemia è l'insufficienza renale, che da un lato è spesso associata all'ipercalcemia, dall'altro può potenzialmente essere indotta dai BF. L'ASCO non raccomanda riduzione di dosaggio di pamidronato o zoledronato per valori di creatinina sierica inferiori a 3 mg/dl. Per valori superiori si potrà aggiustare la posologia, aumentare la diluizione e allungare il tempo di infusione. Il bilancio rischi/benefici relativo alla funzione renale è in genere altamente favorevole all'utilizzo dei bisfosfonati.

Bibliografia

1. Ross JR et al (2003) Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. Br Med J 327:1-7
2. Hillner BE et al (2003) ASCO 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 21:4042-4057
3. Pavlakis N et al (2002) Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 1:CD003474
4. Stewart AF (2005) Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med 4:373-379

5. Body JJ et al (2004) Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: Results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90(6):1133-1137
6. Body JJ et al (2003) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastase. *Ann Oncol* 14:1399-1405
7. Saad F et al (2004) Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 96: 879-882
8. F Saad et al (2002) A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Nat Canc Institute* 94: 1458-1468
9. GD Roodman (2004) Mechanism of bone metastasis. *N Engl J Med* 16: 1655-1662
10. JR Berenson (2005) Recommendations for Zoledronic Acid treatment of patients with bone metastasis. *The Oncologist* 10:52-62
11. Ralston SH et al (2004) Medical management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 74: 1-11