



5. NUOVE PROSPETTIVE NELL'UTILIZZO DEI BISFOSFONATI IN ONCOLOGIA: OLTRE LA METASTASI OSSEA *Up-to-date 2008*

Francesco Bertoldo, Serena Pancheri, Sonia Zenari
Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche,
Università di Verona

Introduzione

L'utilizzo dei bisfosfonati in campo oncologico ha avuto negli ultimi anni uno sviluppo assolutamente straordinario.

Si sono infatti aperte all'applicazione clinica prospettive che fino a pochi anni fa erano insperate. Dopo decenni di utilizzo nel campo delle malattie metaboliche, oggi scopriamo di non conoscere ancora appieno le potenzialità di questi farmaci e i loro complessi meccanismi d'azione.

Tra questi il più classico è sicuramente la riduzione dell'attività osteoclastica mediante l'inibizione della via del mevalonato, attraverso il blocco dell'enzima farnesil-pirofosfato (FPP)-sintasi. Il blocco di questa via metabolica impedisce la prenilazione di proteine fondamentali per la vita della cellula e ne induce la morte per apoptosi. Tuttavia questa azione non sembra essere l'unica via di induzione apoptotica e alcuni metaboliti a monte della FPP-sintasi avrebbero un ruolo in questo processo.

Se il blocco della via del mevalonato appare il meccanismo più noto e associato, sicuramente la tipologia di cellule su cui i bisfosfonati possono agire è molto più ampia dei soli osteoclasti. Vi sono dati sempre più convincenti, *in vitro* e *in vivo*, che essi possono interferire anche con altre cellule dell'osso come gli osteociti e gli osteoblasti. Probabilmente l'azione farmacologica dei bisfosfonati potrebbe svolgersi nell'osso in un contesto più complesso, quello del midollo osseo, a livello delle cellule mesenchimali della linea osteogenica, dove potrebbero svolgere un ruolo nella differenziazione e nel reclutamento sia della linea osteoblastica sia della linea osteoclastica. Si comincia pertanto a delineare un'azione immediata sugli osteoclasti attivi al momento della somministrazione e un'azione più protratta legata appunto a un effetto sul reclutamento di nuove cellule osteoclastiche.

Ma l'aspetto più nuovo è la prova che i bisfosfonati possono interferire anche con altre cellule non del tessuto osseo, come per esempio le cellule neoplastiche. Vi è una mole di lavori *in vitro* che documentano un'attività antineoplastica diretta mediante apoptosi di molte linee cellulari di tumori solidi ed ematologici. L'azione è prevalentemente di tipo apoptotico e con azioni sinergiche e additive a molti farmaci antineoplastici quali, per esempio, i taxani. I lavori *in vivo* nei

modelli animali hanno chiaramente dimostrato un'azione antineoplastica diretta e indiretta dei bisfosfonati. L'azione antineoplastica indiretta si concretizzerebbe nel controllo dell'attività osteoclastica, che indurrebbe un impoverimento, nel microambiente metastatico, dei fattori di crescita che derivano dalla digestione osteoclastica della matrice organica. Vi sono tuttavia anche meccanismi apparentemente svincolati dal blocco dell'attività osteoclastica, come l'attività antiangiogenetica a livello del tessuto neoplastico, che è stata evidenziata anche in sedi extra-scheletriche. Tra le attività antineoplastiche indirette indipendenti dall'azione sull'osso è oggi riconosciuta anche quella immunomodulante, attraverso l'attivazione della sottopopolazione dei linfociti T gamma-delta, attualmente in sperimentazione con promettenti risultati nell'uomo nei tumori immuno-dipendenti, come il carcinoma renale, e nei linfomi.

L'attività antineoplastica diretta è stata ben documentata nel modello animale, utilizzando i bisfosfonati da soli o in associazione come adiuvanti alla chemioterapia. Non è sorprendente che emerga come l'attività sulla componente neoplastica della metastasi ossea sia legata in maniera inversamente proporzionale all'affinità del bisfosfonato per il tessuto osseo, e ancora come questa sia molto più efficace se il farmaco viene somministrato in maniera metronomica anziché con la classica periodicità con cui viene somministrato per le metastasi scheletriche [1]. Dai modelli animali si è giunti del tutto recentemente anche all'evidenza nell'uomo. L'acido zoledronico, in donne in terapia adiuvante con anastrozolo per carcinoma della mammella, in assenza di metastasi ossee, ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di ripresa locale di malattia, carcinoma controlaterale, metastatizzazione a distanza e morte (*disease-free survival*). Questo dato, in parte suggerito dai primi studi con clodronato in fase adiuvante, permette di ipotizzare un superamento della visione del bisfosfonato utilizzato nella palliazione del paziente con metastasi ossee o nella prevenzione dell'osteoporosi indotta dalla terapia antineoplastica, e apre un panorama assolutamente nuovo di applicazioni cliniche e schemi terapeutici [2].

Rassegna bibliografica

■ Effetti dell'acido zoledronico sulla sopravvivenza in pazienti con carcinoma della mammella metastatico ed elevato turnover osseo

Lo studio è un'analisi *post-hoc* di un *trial* randomizzato di fase III nel quale si è confrontata l'efficacia di acido zoledronico (4 mg/mese) con quella di acido pamidronico (90 mg/mese) in una popolazione di pazienti affetti da metastasi ossee da mieloma multiplo e da carcinoma mammario [3]. L'analisi *post-hoc* considera 340 pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee nel braccio in trattamento con acido zoledronico. Di ogni paziente sono stati valutati i livelli di NTX (peptide N-terminale del collagene) e BALP (fosfatasi alcalina ossea) basali, a 1 mese e a 3 mesi dall'inizio della terapia con acido zoledronico.

Lo scopo principale dell'analisi era valutare se le variazioni di NTX fossero

correlate con l'*outcome* clinico, e in particolare con la sopravvivenza globale e con la sopravvivenza libera da malattia.

Le pazienti sono state stratificate in base ai livelli di NTX basali e a 3 mesi, creando 3 gruppi: uno in cui i valori di NTX erano normali sia al basale sia a 3 mesi (gruppo N-N) (NTX <64 nmol/mmol creatinina); uno con elevati valori di NTX (NTX >64 nmol/mmol creatinina) sia al basale sia a 3 mesi (gruppo E-E); e infine un terzo gruppo di pazienti in cui l'NTX elevato al basale si normalizza dopo 3 mesi di terapia (gruppo E-N).

Le pazienti con NTX basale elevato erano 196 (56,7%). Di queste, 149 hanno mostrato un NTX normalizzato dopo 3 mesi di terapia, mentre 31 hanno mantenuto un valore superiore alla norma. Le rimanenti 16 sono decedute prima dei 3 mesi. Tra le 132 pazienti (40,2%) con un NTX basale normale, solo una ha presentato elevati valori del marcatore a 3 mesi di terapia e 7 sono decedute in corso di studio.

La sopravvivenza media è risultata significativamente ridotta nelle pazienti con elevati livelli di NTX al basale (719 vs 901 giorni; $p=0,0068$). Le pazienti nelle quali i livelli di NTX dopo 3 mesi di terapia non si erano normalizzati avevano una sopravvivenza significativamente inferiore rispetto a quelle che raggiungevano valori normali (446 vs 790 giorni; $p=0,0004$) (Figura 1).

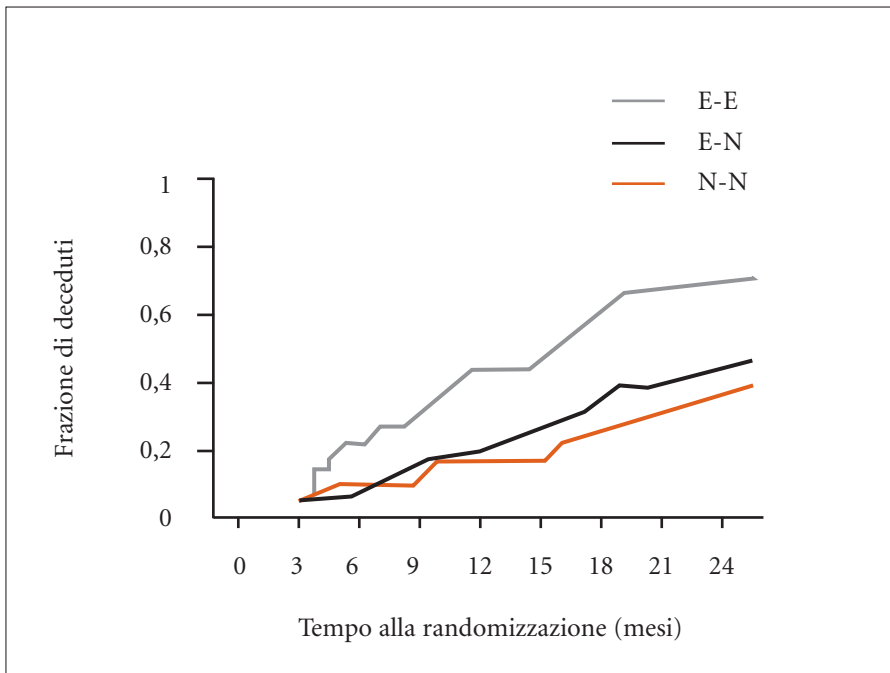


Figura 1. Sopravvivenza in base ai livelli di NTX al basale e dopo 3 mesi di terapia (E-N pazienti con elevati valori di NTX al basale, ma con livelli normalizzati a tre mesi; E-E pazienti con valori persistentemente elevati di NTX; N-N pazienti con valori normali di NTX al basale e a 3 mesi) [3]

La normalizzazione dell'NTX a 3 mesi era associata a una riduzione del 50% del rischio di incorrere in un SRE (complicanza scheletrica) e a una sopravvivenza significativamente più lunga. In particolare, il rischio relativo del gruppo E-N, rispetto al gruppo E-E, era di 0,504 per sviluppare il primo SRE ($p=0,0034$; IC 95% 0,318-0,798) e di 0,454 per la morte ($p=0,0004$; IC 95% 0,293-0,704) (Figura 2). Non si è osservata però una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il tempo alla progressione della malattia ossea ($p=0,636$).

Nonostante la riduzione dei livelli di NTX rappresenti un criterio predittivo di un buon *outcome*, l'entità dei benefici pare comunque maggiormente correlata con la percentuale di decremento. In particolare, per valori di NTX >127 nmol/mmol creatinina (75° percentile), una riduzione del 40% dei valori di NTX è risultata correlata, anche se non significativamente, con una riduzione del 14% del rischio di morte ($p=0,8$) e con una riduzione significativa del 19% del rischio di sviluppare uno SRE ($p < 0,05$).

Commento

L'NTX è un prodotto di degradazione del collagene e la sua misurazione nelle urine permette di esprimere l'entità del *turnover* osseo. Questo *marker* è correlato con la presenza e l'estensione delle metastasi scheletriche [4] e i suoi livelli sono predittivi del rischio di complicanze scheletriche, della comparsa della

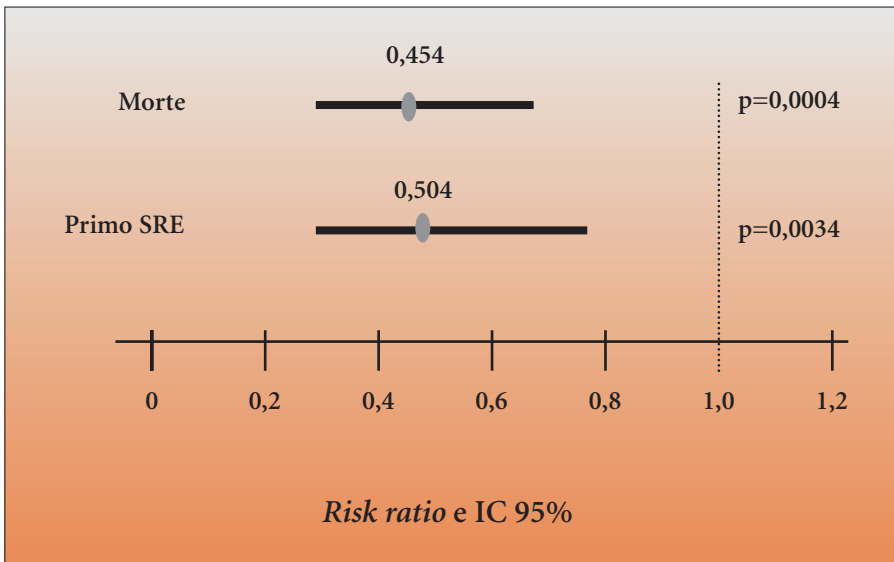


Figura 2. Rischio relativo di morte e di un primo evento correlato allo scheletro (SRE) in pazienti affette da carcinoma mammario con livelli persistentemente elevati di NTX rispetto a pazienti nelle quali i livelli di NTX si sono normalizzati dopo 3 mesi di terapia. La lunghezza delle linee orizzontali rappresenta l'intervallo di confidenza del 95% [3]

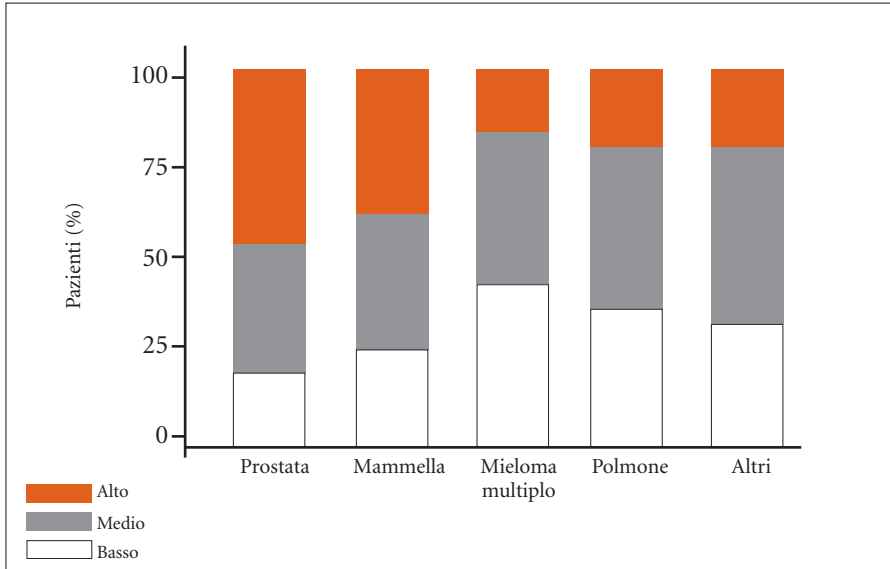


Figura 3. Il turnover osseo espresso come livelli di NTX in diversi tipi di neoplasia [6]

prima complicanza scheletrica e della sopravvivenza in pazienti affetti da metastasi ossee, di tipo sia addensante sia litico, da tumori solidi [5]. Questi dati sono stati confermati, in *trial* randomizzati controllati, sia nel gruppo placebo sia nei gruppi trattati con pamidronato e zoledronato [6]. L'elevazione del turnover osseo è tuttavia una caratteristica comune in molti pazienti neoplastici e non è esclusivamente determinata dalla presenza di metastasi. Elevati livelli dei marker di turnover esprimono anche una concomitante attivazione del rimodellamento scheletrico, legata spesso ai trattamenti antineoplastici stessi (blocco ormonale nel carcinoma della mammella e della prostata, inibitori dell'aromatasi, menopausa precoce da chemioterapia) (Figura 3) [6]. Bisogna infine considerare che le neoplasie che più frequentemente producono metastasi ossee, come il carcinoma della prostata e quello della mammella, in oltre il 50-60% dei casi si sviluppano oltre i 50 anni di età e in soggetti con frequente ipovitaminosi D. L'elevazione del turnover osseo condiziona pertanto in questi pazienti un'alta velocità di perdita, con una riduzione della densità minerale ossea (BMD) del 2-7% all'anno a livello della colonna lombare rispetto alla popolazione sana, e un conseguente aumento del rischio fratturativo (Figura 4) [7]. È verosimile, anche se non specificamente indagato, che una condizione di aumentata fragilità scheletrica predisponga anche a un aumento del rischio di SRE. Infine, in un paziente neoplastico, un elevato livello di NTX, esprimendo la mobilitazione di matrice organica ossea, è indicativo di un microambiente scheletrico particolarmente ricco di altri fattori presenti nella matrice organica, come TGF-beta, chemochine, fattori chemiotattici e di crescita. Ciò costituisce un terreno estremamente predisposto all'attrazione, all'impianto e allo sviluppo di cellule metastatiche [8].

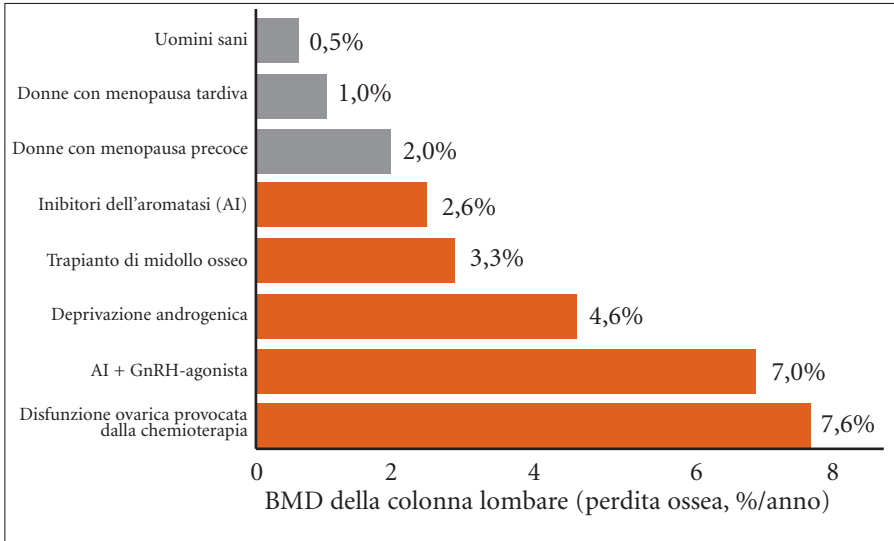


Figura 4. Perdita di massa ossea indotta dai trattamenti antineoplastici (BMD: densità minerale ossea) [7]

Lo studio che abbiamo descritto dimostra per la prima volta un impatto della terapia con bisfosfonati, espressa dalla riduzione dei livelli di NTX, sul prolungamento della sopravvivenza. Infatti la normalizzazione dell'NTX è associata a un significativo aumento della sopravvivenza (da 446 a 790 giorni). Inoltre si è registrata anche una riduzione significativa del 50% del rischio di incorrere in uno SRE nelle pazienti con migliore risposta alla terapia con bisfosfonati.

D'altra parte, da questo studio emerge anche come la mancata normalizzazione dell'NTX possa predire una forma più aggressiva di malattia, una minore responsività al trattamento con bisfosfonati e quindi un *outcome* peggiore. Questi dati confermano il valore predittivo dei *marker* di *turnover* osseo sulla sopravvivenza evidenziati dal gruppo di Cook, che ha dimostrato, in pazienti affetti da carcinoma della prostata, come bassi livelli di NTX e BALP alla diagnosi, indipendentemente dalla terapia, siano predittivi di una significativa riduzione del rischio di mortalità rispetto a quanto si rileva con elevati livelli dei due marcatori [9]. Nell'insieme, questi dati confermano che il controllo del rimodellamento, sia determinato dalla metastasi sia extrametastatico, è un importante *target* terapeutico e, allo stesso tempo, che il monitoraggio dei marcatori è un utile parametro predittivo di risposta terapeutica e probabilmente di sopravvivenza.

■ Linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sul ruolo dei bisfosfonati nel mieloma multiplo: *update 2007*

Questa pubblicazione [10] rappresenta un aggiornamento delle linee guida per l'utilizzo dei bisfosfonati nei pazienti affetti da mieloma multiplo pubblicate

dall'American Society of Clinical Oncology nel 2002 [11]. Nell'attuale pubblicazione non vengono riportati i livelli di evidenza e il grado di raccomandazione.

Le linee guida possono essere così riassunte:

Pazienti con localizzazioni litiche ossee accertate: sulla metodologia di accertamento delle lesioni litiche non vi sono novità rispetto al 2002. È indicata la terapia con zoledronato 4 mg o pamidronato 90 mg ogni 3-4 settimane.

Tipo di farmaco: non viene affermata la superiorità tra bisfosfonati, e in particolare tra quelli approvati per la terapia delle localizzazioni scheletriche.

Durata della terapia: viene consigliata una somministrazione mensile per un periodo di 2 anni, al termine dei quali si consiglia la sospensione, a giudizio clinico, nei pazienti responsivi o comunque con malattia stabile. In caso di ripresa di malattia dopo la sospensione, il trattamento andrà ripristinato. Questo consiglio si basa sullo studio condotto da Attal e coll. [12] in cui 597 pazienti sotto i 65 anni, che avevano subito un trapianto di cellule staminali, sono stati randomizzati a ricevere placebo o pamidronato 90 mg al mese o pamidronato più talidomide. La proporzione di pazienti con SRE a 3 anni era del 24% nel primo gruppo, 21% nel secondo e 18% nel terzo gruppo ($p=0,40$). La sopravvivenza libera da eventi scheletrici non differiva nei tre gruppi ($p=0,20$).

Pazienti affetti da mieloma con riduzione della massa ossea dimostrata radiograficamente o mediante densitometria ossea: viene consigliato di iniziare il trattamento con bisfosfonati per via endovenosa.

Pazienti affetti da plasmocitoma solitario o *smouldering myeloma* senza evidenza di lesioni litiche ossee: non vi è evidenza che il trattamento con bisfosfonati in questi pazienti risulti indicato. Uno studio di Musto e coll. del 2003 evidenzia che l'utilizzo di pamidronato in questi pazienti può ridurre il rischio di sviluppare uno SRE, ma non riduce il rischio o il tempo di progressione della malattia [13].

Pazienti con gammopatia monoclonale o di significato indeterminato: non viene raccomandato l'utilizzo dei bisfosfonati in questi pazienti.

Utilizzo dei marker biochimici di riassorbimento osseo (NTX e BALP): nonostante la presenza di 2 studi [5,6] che evidenziano il potere predittivo dell'NTX per gli SRE, il tempo alla progressione di malattia e la sopravvivenza media, l'utilizzo dell'NTX non viene raccomandato nella pratica clinica quotidiana ma, per ora, solo a scopo di studio.

Ruolo dei bisfosfonati nel controllo del dolore: l'utilizzo di zoledronato o pamidronato è fortemente raccomandato nei pazienti con dolore causato dalla presenza di lesioni osteolitiche. Viene fortemente raccomandato anche nei pazienti che debbano eseguire terapia radiante, terapie analgesiche o interventi chirurgici per la stabilizzazione di fratture patologiche.

Osteonecrosi della mandibola (ONJ): al fine di ridurre l'incidenza di questa rara ma temibile complicanza della terapia con bisfosfonati ad alte dosi, viene raccomandato che tutti i pazienti eseguano una bonifica dentaria prima dell'inizio della terapia. In particolare devono essere trattate le infezioni orali attive e devono essere eliminati i siti ad alto rischio di infezione. Per tutta la durata della terapia i pazienti devono mantenere un'eccellente igiene orale e, se

possibile, evitare procedure dentali invasive. Uno studio di Zervas e coll. [14] evidenzia che l'acido zoledronico nel mieloma è associato a un rischio 9,5 volte maggiore di sviluppo di ONJ rispetto a pamidronato. I pazienti andranno informati delle differenze di efficacia e di rischio di ONJ tra pamidronato e zoledronato affinché possano scegliere, almeno finché non vi saranno più precise evidenze in merito.

Commento

Le linee guida del 2007 confermano l'indicazione a utilizzare i bisfosfonati al momento dell'evidenza di lesioni litiche e di osteopenia nei pazienti affetti da mieloma multiplo. La differenza principale che emerge rispetto al 2002 è nella raccomandazione relativa alla durata della terapia. Infatti nel 2002 si suggeriva che, una volta iniziata la terapia con bisfosfonati, questa doveva venire continuata indefinitamente fino al decadimento del *performance status* del paziente (Tabella 1).

Questa posizione si basava sull'importante effetto palliativo di questa classe farmacologica, che induceva a raccomandarne l'utilizzo anche in stadi molto avanzati di malattia. Le linee guida del 2007 invece, basandosi sullo studio sopracitato del gruppo di Attal, raccomandano di eseguire una valutazione clinica dopo 2 anni di somministrazione mensile dei bisfosfonati e di prendere seriamente in considerazione la possibilità di sospendere il farmaco in tutti i pazienti responsivi o quantomeno stabili. Viene poi raccomandata la ripresa del tratta-

Tabella 1. Confronto tra le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2002 e del 2007

	ASCO 2002	ASCO 2007
Quando iniziare la terapia	Evidenza di lesioni litiche o presenza di osteopenia	Evidenza di lesioni litiche o presenza di osteopenia
Tipo di farmaco	Zoledronato 4 mg o pamidronato 90 mg ogni 3-4 settimane	Zoledronato 4 mg o pamidronato 90 mg ogni 3-4 settimane
Durata della terapia	Terapia protratta fino a scadimento delle condizioni generali del paziente	Terapia per due anni
Ripresa della terapia	Terapia protratta fino a scadimento delle condizioni generali del paziente	Eventuale ripresa della terapia in caso di progressione di malattia

mento in caso di progressione di malattia. Peraltro il periodo di 2 anni di terapia continuativa con bisfosfonati per via endovenosa va rispettato, in quanto rappresenta la durata minima per garantire l'evidenza di efficacia nella prevenzione degli SRE.

Interessante è anche il confronto con le linee guida pubblicate dalla Mayo Clinic nel 2006 [15]. In entrambe viene consigliato di iniziare la terapia se sono presenti lesioni litiche, mentre i due documenti sono discordanti per quanto riguarda il comportamento in caso di riscontro di sola osteoporosi. La Mayo Clinic considera infatti scarse le evidenze a favore dell'inizio della terapia in questo caso. Entrambe confermano che la prosecuzione della terapia dovrebbe essere rivalutata a 2 anni ed eventualmente ripresa in caso di progressione di malattia, con la differenza che la Mayo Clinic propone come schema di trattamento, per la ripresa della terapia, una somministrazione endovenosa di bisfosfonati a cadenza trimestrale.

Un'altra importante novità delle linee guida del 2007 è l'inserimento di un paragrafo sul rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola in corso di terapia con bisfosfonati. Il ruolo di questi farmaci nell'indurre ONJ non è ancora completamente chiarito, vista anche la presenza di altri cofattori di rischio quali la chemioterapia, la radioterapia e l'uso di corticosteroidi nei pazienti che hanno sviluppato tale patologia. I fattori più importanti sembrano essere il tipo e la durata dell'esposizione ai bisfosfonati. Inoltre, nella maggior parte dei casi, la malattia si manifesta dopo un evento scatenante, in genere un'estrazione dentaria o un'altra procedura odontoiatrica invasiva. Numerosi studi osservazionali hanno inoltre dimostrato che l'acido zoledronico è associato a un rischio significativamente maggiore di sviluppare ONJ rispetto al pamidronato [14,16-19]. Le linee guida del 2007 contemperano i rischi e i benefici della terapia con bisfosfonati. In particolare stabiliscono la necessità di eseguire almeno 2 anni di trattamento in modo da garantire l'efficacia terapeutica.

Negli ultimi anni, infatti, la preoccupazione per il rischio di ONJ ha favorito l'instaurarsi di schemi terapeutici non basati sull'evidenza, spesso incongrui e sottodosati, al fine di ridurre l'incidenza di questa patologia diminuendo la dose cumulativa del farmaco. In questo documento viene perciò suggerito un approccio terapeutico più razionale che, da un lato, garantisca l'efficacia farmacologica e, dall'altro, riduca il più possibile i rischi, anche mediante l'introduzione di corrette misure igieniche.

La letteratura internazionale concorda peraltro sul fatto che la prevenzione rappresenti a oggi la migliore contromisura nei confronti del rischio di ONJ e l'efficacia di queste misure comincia ad acquisire evidenza [20]. Viene perciò consigliato che tutti i pazienti subiscano una bonifica dentaria prima dell'inizio del trattamento con bisfosfonati, eseguano un'accurata igiene orale e possibilmente non si sottopongano a procedure odontoiatriche invasive nel corso del trattamento.

A questo proposito le linee guida della Mayo Clinic, a differenza di quelle dell'ASCO, invitano a sospendere i bisfosfonati da un mese prima della procedura odontoiatrica invasiva fino alla completa guarigione.

■ Gestione della perdita di massa ossea indotta dal trattamento nei pazienti affetti da carcinoma della mammella e della prostata secondo le raccomandazioni del Belgian Bone Club

La perdita di massa ossea indotta dai trattamenti antineoplastici può portare allo sviluppo di osteoporosi con diminuita resistenza dell'osso, aumentato rischio di frattura e conseguente peggioramento della qualità di vita e aumento della mortalità. Inoltre la CTIBL (*cancer treatment-induced bone loss*) determina mediamente una perdita di massa ossea più rapida e severa di quella età-correlata (Figura 4). I farmaci implicati sono molteplici. L'insufficienza ovarica, sia chirurgica sia chemioterapica, oppure la soppressione ormonale indotta da GnRH-agonisti causano una perdita di massa ossea del 13% a livello della colonna vertebrale già nel primo anno di terapia (Figura 4). Un ruolo importante svolgono gli inibitori dell'aromatasi (AI), che hanno in pratica sostituito il tamoxifene come trattamento di prima scelta nelle pazienti post-menopausali affette da carcinoma mammario. Questi farmaci inibiscono l'enzima aromatasi che converte gli androgeni in estrogeni, bloccando così la principale fonte di estrogeni nella donna in post-menopausa. Ciò causa una perdita di massa ossea di circa il 4% annuo a livello sia della colonna sia del femore [21]. Lo studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) [22] ha confrontato 5 anni di terapia con AI e 5 anni con tamoxifene. Già dopo i primi 2 anni di terapia con anastrozolo si è registrata una perdita di massa ossea del 4,1% a livello lombare e del 3,9% a livello del collo femorale, rispetto alla terapia con tamoxifene ($p < 0,001$). Inoltre si è rilevato un decremento significativo della BMD anche dopo 5 anni di trattamento, con una perdita di circa l'8% di BMD sia alla colonna sia al femore nel gruppo trattato con AI rispetto al gruppo trattato con tamoxifene ($p < 0,0001$) (Figura 5). L'incidenza fratturativa è risultata significativamente aumentata nel primo gruppo (11% vs 7,7%; $p < 0,0001$).

La terapia androgeno-deprivativa (ADT) per il carcinoma prostatico eseguita mediante orchietomia, somministrazione di GnRH-agonisti o blocco androgenico completo (GnRH-agonisti + antiandrogeni) causa una perdita di massa ossea che va dal 4 al 10% già nel primo anno di terapia [23-25].

L'ASCO nel 2003 ha pubblicato, nell'ambito delle linee guida per il carcinoma della mammella, raccomandazioni per gestire la donna con CTIBL. Nel documento ASCO la soglia di intervento viene stabilita in base ai valori di BMD "classici" per la definizione di osteoporosi ($T\text{-score} < -2,5$ DS) e osteopenia ($T\text{-score}$ tra -1 e $-2,5$ DS). La valutazione dovrebbe essere fatta per le donne al di sopra di 65 anni di età. Nelle donne con meno di 65 anni la valutazione della BMD deve essere eseguita da coloro che hanno un fattore di rischio per riduzione della BMD (anamnesi familiare positiva per fratture, peso inferiore a 70 kg, pregressa frattura non traumatica, uso di inibitori dell'aromatasi, menopausa indotta da trattamenti antineoplastici o GnRH-agonisti).

Per quanto riguarda gli uomini affetti da carcinoma prostatico, non vi sono linee guida specifiche per la rilevazione della massa ossea, ma un gruppo di esperti ha recentemente proposto che tutti gli uomini in terapia androgeno-

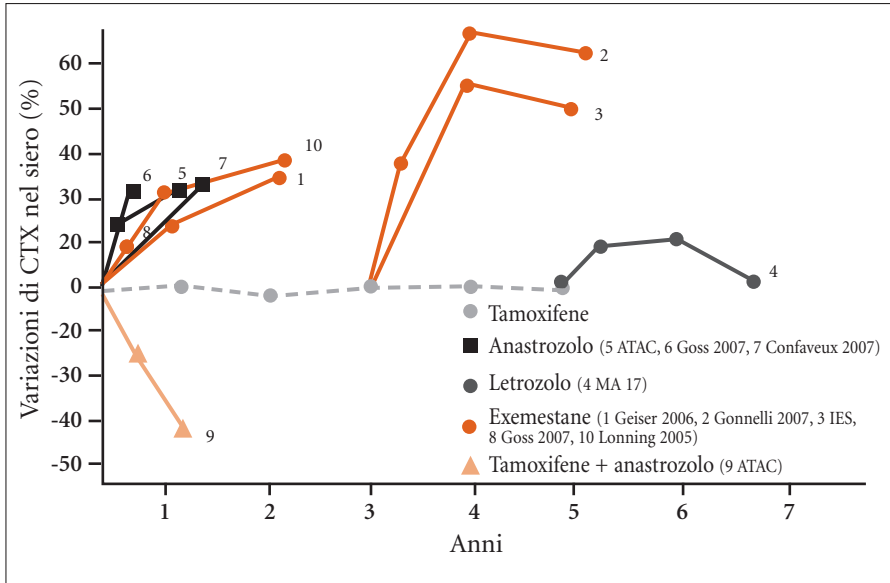


Figura 5. Perdita di massa ossea in corso di trattamento con inibitori dell'aromatasi

deprivativa o con una precedente storia di frattura da fragilità debbano sottoporsi a una misurazione della BMD [26].

Il Belgian Bone Club [27] suggerisce uno schema terapeutico diverso da quello dell'ASCO per i pazienti affetti sia da carcinoma mammario sia da carcinoma prostatico (Figura 6), che può essere così riassunto:

- tutti i pazienti devono avere una adeguata supplementazione di calcio (1200-1500 mg/die) e di vitamina D (400-800 UI/die)
- i pazienti con una BMD, espressa come *T-score*, $< -2,5$ DS o con una storia di pregresse fratture da fragilità devono iniziare la terapia con bisfosfonati
- i pazienti con una BMD, espressa come *T-score*, compresa tra -1 e $-2,5$ DS dovranno iniziare una terapia specifica se presentano ulteriori fattori di rischio quali età, storia di pregresse fratture, anamnesi familiare positiva per frattura di femore, uso di corticosteroidi, basso BMI (*body mass index*), menopausa precoce, poto-tabagismo.

Per quanto riguarda il tipo di farmaco per le pazienti in terapia con AI, Body e coll. rimandano allo studio Z-FAST, in cui è stato dimostrato che la somministrazione di acido zoledronico 4 mg per via endovenosa ogni 6 mesi è in grado di prevenire la perdita di massa ossea indotta da AI [28].

Nei pazienti in terapia androgeno-deprivativa, Michaelson e coll. hanno dimostrato che una somministrazione per via endovenosa di acido zoledronico 4 mg una volta all'anno è in grado di prevenire la perdita di massa ossea e di inibire il *turnover* osseo [29]. Uno studio condotto da Greenspan e coll. ha inoltre rilevato che la terapia con alendronato 70 mg/settimana *per os* è in grado di contrastare gli effetti dell'ADT [30].

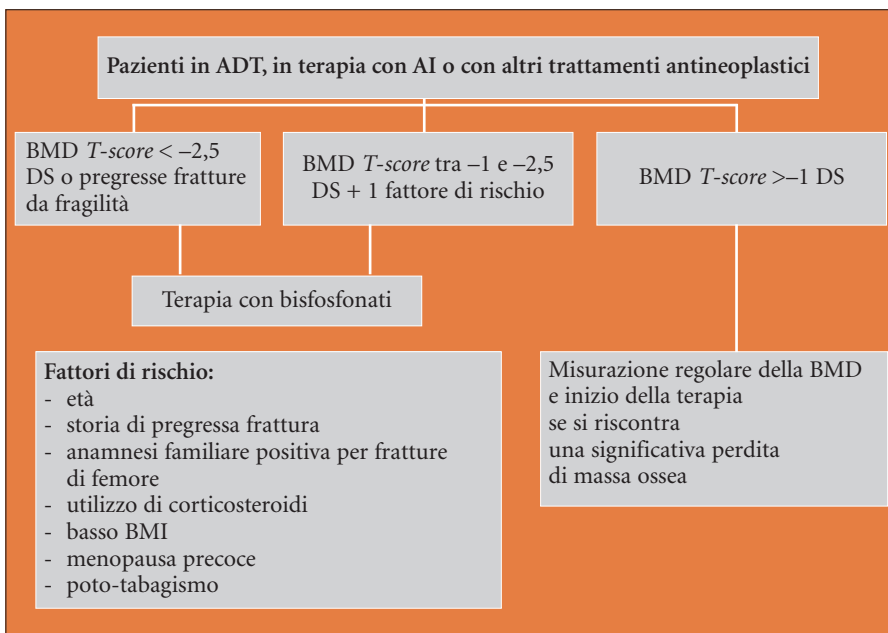


Figura 6. *Flow-chart* della prevenzione della perdita di massa ossea indotta dai trattamenti antineoplastici (ADT: *androgen deprivation therapy*; AI: inibitori dell'aromatasi; BMI: *body mass index*)

La durata ottimale della terapia con bisfosfonati in questi pazienti non è nota, ma l'indicazione più razionale sembra essere quella di proseguire il trattamento per la stessa durata della terapia che causa la CTIBL. A oggi non vi è alcuna terapia specifica approvata per la prevenzione della perdita di massa ossea indotta dai trattamenti antineoplastici.

Commento

Le raccomandazioni circa il *management* della salute dello scheletro (prevenzione della perdita di massa ossea e del rischio fratturativo) nelle donne con carcinoma della mammella, in trattamento o meno con AI, e negli uomini in blocco ormonale per carcinoma della prostata si basano sulle evidenze dei dati in letteratura e sulle linee guida internazionali a disposizione. Poiché la perdita di massa ossea è ampiamente prevenibile e il rischio fratturativo sicuramente controllabile con le possibilità terapeutiche e le conoscenze attuali, il Belgian Bone Club propone correttamente un algoritmo più operativo rispetto a quello pubblicato nelle linee guida ASCO 2003 e sostanzialmente in linea con quello proposto a livello europeo, sia per quanto riguarda strettamente la CTIBL [31] sia per quanto riguarda più semplicemente la gestione dell'osteoporosi [32]. Infatti bisognerà tenere in considerazione che attualmente non vi sono evidenze che indichino che

l'osteoporosi indotta da trattamenti antineoplastici sia biologicamente diversa da quella post-menopausale. Nella definizione della soglia di intervento si ricorda come la frattura vertebrale morfometrica rappresenti spesso la miglior soglia terapeutica e come, da un lato, l'incidenza fratturativa vertebrale nelle donne con carcinoma della mammella sia significativamente più alta rispetto alle coetanee [33] e, dall'altro, negli studi randomizzati controllati con inibitori dell'aromatasi l'incidenza delle fratture vertebrali morfometriche non sia stata mai esplorata, cosa peraltro comune a tutti gli studi nell'ambito dell'osteoporosi post-menopausale e cortisonica.

Gli aminobisfosfonati rappresentano oggi la prima scelta nel trattamento delle situazioni a elevata attività osteoclastica come l'osteoporosi, l'iperparatiroidismo, il morbo di Paget e le metastasi ossee. Essi rappresentano i farmaci che riducono maggiormente il rischio fratturativo nell'osteoporosi (mediamente del 50% il rischio di nuove fratture vertebrali e del 20-30% di fratture non vertebrali, incluse le femorali). Essi presentano un razionale molto forte nei pazienti con perdita di massa ossea indotta dai trattamenti per il carcinoma mammario e prostatico [34].

Infatti sono in grado di normalizzare il *turnover* osseo, tipicamente molto elevato in questo tipo di soggetti, e sia di prevenire sia di ridurre la perdita di massa ossea. Per effetto della combinazione di entrambi gli effetti (sul *turnover* e sulla massa ossea) sono in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture, che rappresenta l'unico evento clinicamente rilevante dell'osteoporosi [32,35,36].

Per quanto riguarda la scelta del bisfosfonato da utilizzare, l'evidenza scientifica maggiore è a favore di acido zoledronico per via endovenosa.

Nel carcinoma mammario i 3 studi Z-Fast, ZO-Fast ed E-ZO-Fast hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con acido zoledronico 4 mg ogni 6 mesi. Inoltre è stato rilevato che l'inizio precoce del trattamento (*upfront*) risulta vantaggioso rispetto al posticipare l'inizio del trattamento a dopo che il *T-score* sia sceso sotto -2 DS o dopo una frattura. In particolare dopo 12 mesi le donne trattate *upfront* con acido zoledronico mostravano un significativo incremento della BMD a livello sia vertebrale sia femorale, mentre quelle trattate in un secondo momento presentavano una perdita di BMD in entrambi i siti di misurazione. Un dato rilevante è che la prosecuzione del trattamento anche dopo 36 mesi determinava un incremento di BMD rispetto a quanto ottenuto a 12 e 18 mesi [37].

Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, acido zoledronico alla dose di 4 mg ogni 3 mesi, somministrato all'inizio del blocco androgenico, ha determinato dopo un anno di terapia un significativo incremento della BMD a livello della colonna (+5,3%) rispetto a una riduzione del 2% nel gruppo placebo [38,39]. L'effetto preventivo sulla perdita di BMD è stato esplorato anche con dosi inferiori di zoledronato (4 mg all'anno): la massa ossea aumentava rispetto al basale nel gruppo trattato, con una significativa differenza rispetto al placebo [29]. L'effetto sulla BMD era sovrapponibile a quello ottenuto con la dose di 4 mg ogni 3 mesi. Anche il pamidronato (60 mg ogni 3 mesi), in un piccolo studio randomizzato controllato (47 soggetti con cancro della prostata non metastatico), si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea in un anno di trattamento [40].

Oltre a zoledronato e a pamidronato, sono stati studiati anche bisfosfonati con somministrazione per via orale. In particolare, per quanto riguarda la prevenzione della CTIBL indotta da inibitori dell'aromatasi, si sono rivelati efficaci sia risedronato 35 mg/settimana [41] sia ibandronato 150 mg/mese [42].

Per la prevenzione della perdita di BMD indotta dal blocco androgenico per carcinoma della prostata, sono stati studiati alendronato (70 mg/settimana) e risedronato (35 mg/settimana). Entrambi si sono dimostrati efficaci nel prevenire il decremento di massa ossea, facendo peraltro registrare addirittura un aumento della BMD a livello della colonna [43,44]. Nonostante le chiare evidenze di efficacia nella prevenzione della CTIBL, attualmente nessun farmaco è registrato con questa indicazione ma, poiché non vi sono ragioni di ritenere che i bisfosfonati attualmente registrati per l'osteoporosi post-menopausale e cortisonica non possano funzionare anche in questi pazienti, in attesa di eventuali registrazioni ministeriali, si potrà attingere al patrimonio farmacologico attualmente disponibile.

Bibliografia

1. Santini D, Galluzzo S, Vincenti B et al (2007) New developments of aminobisphosphonates: the double face of Janus. *Ann Oncol* 18[Suppl. 6]:164-167
2. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al (2008) Adjuvant ovarian suppression combined with tamoxifen or anastrozole, alone or in combination with zoledronic acid, in premenopausal women with hormone-responsive, stage I and II breast cancer: first efficacy results from ABCSG-12. *ASCO 2008 Annual Meeting*, Chicago, Illinois, June 1, 2008:abstract LBA4
3. Lipton A, Cook RJ, Major P et al (2007) Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist* 12:1035-1043
4. Demers LM, Costa L, Chinchilli VM et al (1995) Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 41:1489-1494
5. Brown JE, Cook RJ, Major P et al (2005) Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumours. *J Natl Cancer Inst* 97:59-69
6. Coleman RE, Major P, Lipton A et al (2005) Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol* 23:4925-4935
7. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weibaecher K. (2006) Skeletal complications of breast cancer therapies. *Clin Cancer Res* 12[20 Suppl.]:6309-6314
8. Schneider A, Kalikin LM, Mattos AC et al (2005) Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton. *Endocrinology* 146:1727-1736
9. Cook RJ, Coleman R, Brown J et al (2006) Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 12:3361-3367
10. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR et al (2007) American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 25:2464-2472
11. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al (2002) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20:3719-3736
12. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S et al (2006) Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 108:3289-3294
13. Musto P, Falcone A, Sanpaolo G et al (2003) Pamidronate reduces skeletal events but does not improve progression-free survival in early-stage untreated myeloma: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 44:1545-1548
14. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al (2006) Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 134:620-623
15. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA et al (2006) Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 81:1047-1053
16. Bamias A, Kastiris E, Bamia C et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580-8587

17. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A et al (2006) Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 91:968-971
18. Durie BG, Katz M, Crowley J (2005) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 353:99-102
19. Hoff AO, Toth B, Altundag K et al (2005) Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonates therapy. 27th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Nashville, TN, settembre 22-26
20. Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:826-836
21. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al (2006) Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 21:1215-1223
22. Howell A, Cuzick J, Baum M et al (2005) Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60-62
23. Maillfert JF, Sibilia J, Michel F et al (1999) Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 161:1219-1222
24. Eriksson S, Eriksson A, Stege R, Carlström K (1995) Bone mineral density in patients with prostatic cancer treated with orchidectomy and with estrogens. *Calcif Tissue Int* 57:97-99
25. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW et al (2000) Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 163:181-186
26. Diamond TH, Higano CS, Smith MR et al (2004) Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 100:892-899
27. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al (2007) Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 18:1439-1450
28. Brufsky A, Harker WG, Beck JT et al (2007) Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 25:829-836
29. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H et al (2007) Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 25:1038-1042
30. Greenspan SL, Wagner JM, Nelson JB et al (2005) Alendronate prevents bone loss in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Bone Miner Res* 20[Suppl. 1]:93
31. Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al (2008) Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* Apr 29 [Epub ahead of print]
32. Kanis JA, Burlet N, Cooper C et al (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 19:399-428
33. Chen Z, Maricic M, Bassford TL et al (2005) Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 165:552-558
34. Russell RG, Rogers MJ (1999) Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 25:97-106
35. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al (2008) Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: A consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 34[Suppl. 1]:3-18
36. Coleman R, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008) Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 34[Suppl. 1]:31-42
37. Brufsky A, Bundred N, Coleman R et al; Z-FAST and ZO-FAST Study Groups (2008) Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 13:503-514
38. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL et al (2001) Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345:948-955
39. Ryan CW, Huo D, Demers L et al (2006) Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 176:972-978
40. Smith MR, Eastham J, Gleason DM et al (2003) Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 169:2008-2012
41. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC et al (2008) Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 26:2644-2652
42. Lester JE, Gutcher SA, Ellis SP et al (2007) Effect of monthly oral ibandronate on anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: one-year results from the ARIBON study. *J Clin Oncol* (ASCO Meeting Abstracts) 25:553

43. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL et al (2007) Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Int Med* 146:416-424
44. Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S et al (2007) Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol* 14:1071-1075