

# LG AIOM 2024: Metastasi ossee e salute dell'osso

Daniele Santini  
La sapienza Università di Roma



CORSO SOCIETÀ ITALIANA DI OSTEONCOLOGIA - ISO

**23 APRILE 2024 ROMA ISTITUTO DI STORIA DELLA MEDICINA  
QUALI STRATEGIE TERAPEUTICHE E QUALI NOVITÀ  
NELLA GESTIONE DELLE METASTASI OSSEE**

RESPONSABILI SCIENTIFICI: G. LANZETTA - T. IBRAHIM - D. SANTINI





## Linee guida METASTASI OSSEE E SALUTE DELL'OSSO

**Edizione 2024**

Aggiornata al 5/4/2024

In collaborazione con



Associazione Italiana di Medicina Nucleare  
e Imaging Molecolare



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



Società Italiana di  
Osteoncologia



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana  
della International Academy of Pathology



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica



SOCIETÀ ITALIANA  
DI ORTOPIEDIA  
E TRAUMATOLOGIA



<b>Coordinatore</b>	Daniele Santini		Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma
<b>Segretario</b>	Gaetano Lanzetta		Oncologia Medica, Casa di Cura I.N.I., Grottaferrata (Roma)
<b>Membri del panel di esperti</b>	Alfredo Berruti		Oncologia Medica, Università di Brescia
	Francesco Bertoldo		Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", Università di Verona
	Vincenzo Denaro		Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
	Alberto Corrado Di Martino		Clinica Ortopedica e Traumatologica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli e Università di Bologna
	Giulio Maccauro	SIOT	Ortopedia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
	Vittorio Fusco	ISO	SC Oncologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria
	Toni Ibrahim	ISO	SC Osteoncologia, Sarcomi dell'Osso e dei Tessuti Molli e Terapie Innovative, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
	Carlo Greco	AIRO	Radioterapia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
	Giulia De Feo		SSD Oncologia - Cure di Supporto al Paziente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Stefano Severi	AIMN, ISO	Medicina Nucleare Terapia, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola (FC)
	Francesco Cellini	AIRO	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
	Roberto Luigi Cazzato	SIRM	Service d'Imagerie Interventionnelle, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France

# Carcinoma della mammella metastatico

**Quesito 1.** I bifosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Moderata</b>	I bifosfonati dovrebbero essere presi in considerazione nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario [1-3]	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Carcinoma della mammella metastatico

**Quesito 2.** Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico [4]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione

**Quesito 3.** I bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici con malattia resistente alla castrazione?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	L'uso dei bifosfonati e di denosumab dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, in quanto in grado di ritardare la comparsa di eventi scheletrici [3, 31]	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione

**Quesito 5.** Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la progressione di malattia?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	L'uso degli inibitori del riassorbimento osseo non deve essere preso in considerazione allo scopo di ritardare la progressione di malattia [5-6, 11, 14, 19, 23-28, 31-32]	<b>Forte a sfavore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Carcinoma della prostata metastatico ormonosensibile (quesito GRADE)

**Quesito 4 GRADE.** Dovrebbe un trattamento con bifosfonati o denosumab rispetto a nessun trattamento essere utilizzato in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa?

**RACCOMANDAZIONE:** Un trattamento con bifosfonati o denosumab alla dose utilizzata nella malattia metastatica (4 mg/120 mg q28, rispettivamente), rispetto a nessun trattamento, in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa non deve essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica.

**Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE**

# CTIBL

**Quesito 13.** I pazienti con carcinoma della mammella o tumore della prostata che iniziano una terapia ormonale adiuvante quando devono iniziare la terapia con antiriassorbitivi?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Moderata</b>	Per le pazienti con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante o in menopausa indotta da chemioterapia e per i maschi in blocco androgenico gli inibitori del riassorbimento osseo dovrebbero essere presi in considerazione dall'inizio della terapia ormonale stessa (prevenzione primaria della CTIBL) [1-8]	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# CTIBL

**Quesito 14.** Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivativa quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Bassa</b>	Nei maschi con carcinoma della prostata non metastatici in fase ormonosensibile in corso di terapia antiandrogenica per la prevenzione del rischio di frattura secondaria alla CTIBL può essere presa in considerazione la somministrazione di denosumab 60 mg/ogni 6 mesi [10-14]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# CTIBL

**Quesito 15.** Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Moderata</b>	Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante denosumab 60 mg/ogni 6 mesi dovrebbe essere preso in considerazione per la prevenzione delle fratture da CTIBL [8, 15-17]	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# CTIBL

**Quesito 16.** La/Il paziente in terapia ormonale adiuvante per quanto tempo deve essere trattata/o con farmaci antiriassorbitivi per la prevenzione delle fratture da CTIBL?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Moderata</b>	Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante la terapia con farmaci antiriassorbitivi può essere presa in considerazione per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante stessa [18-21]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Bone health in prostate cancer (M0 HSPC)

**Quesito 14.** Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivativa quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Bassa</b>	Nei maschi con carcinoma della prostata non metastatici in fase ormonosensibile in corso di terapia antiandrogenica per la prevenzione del rischio di frattura secondaria alla CTIBL può essere presa in considerazione la somministrazione di denosumab 60 mg/ogni 6 mesi [10-14]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Bone health in prostate cancer (M0 HSPC)

<b>1. Among patients receiving ADT, which are those at risk of fracture?<sup>9,16</sup></b>	1.1 Adjuvant hormone therapy alone implies sufficient fracture risk to warrant antifracture therapy as primary or secondary prevention, independently from the presence of other fracture risk factors.	79.4%	11.1%	9.5%
	1.2 All patients receiving short term ADT (3-6 months) should be treated with antifracture prevention therapy	48%	37%	15%
	1.3 All patients receiving long term ADT (> 6 months) should be treated with antifracture prevention therapy.	88%	2%	10%

# Bone health in prostate cancer (M1 HSPC)

<p><b>When antiresorptive therapy should be started in males given systemic treatment for mHSPC?<sup>26</sup></b></p>	<p>3.1 In mHSPC patients a therapy with antiresorptive drugs at the doses and schedule for Skeletal-Related Events (SREs) prevention should not be started.</p>
<p><b>4. In males in treatment for mHSPC , when should antiresorptive therapy be started and which drugs and schedules to be used for the prevention of CTIBL and the reduction of the risk of fracture?</b></p>	<p>4.1 BTAs should be considered from the start of ADT itself for primary prevention of CTIBL.</p> <p>4.2 In patients with mHSPC on ADT +/- chemotherapy +/- androgen receptor signalling inhibitor (ARSI) for the prevention of risk of fracture is advisable denosumab 60 mg/every 6 months. In case of prescriptive ineligibility to therapy with denosumab and lack of reimbursement, the choice of another BTA (alendronate 70 mg/weekly, risedronate 35 mg/weekly or clodronate acid/weekly or zoledronate acid 4 mg every 6 months) might be a choice.</p>

# Bone health in prostate cancer (nmCRPC)

<b>males affected by nmCRPC on ADT +/- ARSI, which are drugs to be used for the reduction of the risk of fracture?</b>	2.1 Patients with nmHSPC treated for bone health and become nmCRPC, should continue treatment for bone health
	2.2 In patients with nmCRPC on ADT +/- ARSI for the prevention of risk of fracture denosumab 60 mg/every 6 months is advisable. In case of prescriptive ineligibility to therapy with denosumab and/or lack of reimbursement, the choice of another BTA (alendronate 70 mg/weekly, risedronate 35 mg/weekly or ZA 4 mg every 6 months) might be a choice
	2.3 Before starting and during any hormonal therapy, the levels of vitamin D ( $\geq 30$ ng/mL) should be evaluated and normalized, regardless of the bone-modifying agent.
	2.4 The administration of calcium and daily dose of Vitamin D 1500–2000IU, to reach and maintain the value between 30ng/ mL and 50 ng/ml(75nmol/L), during antiresorptive therapy is mandatory.

# Bone health in prostate cancer (nmCRPC)

**How long patients in ADT +/- ARSI for nmCRPC should be treated with denosumab or BTAs for the prevention of the risk of fractures?**

7.1 Treatment with BPs or denosumab should be performed until the development of mCRPC, then shift to the doses and schedules of bone metastatic CRPC.

# Dilazionamento della somministrazione

**Quesito 8.** Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico ogni 12 settimane (q12w) può essere una valida alternativa allo schema standard ogni 4 settimane?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico si caratterizza per simile efficacia e profilo di safety e può essere preso in considerazione come valida alternativa allo schema standard, in particolare nei pazienti a maggior rischio di insufficienza renale o ipocalcemia [1-4]	<b>Condizionata a favore</b>
Bassa	Il dilazionamento delle somministrazioni di pamidronato e denosumab non dovrebbe essere preso in considerazione [5]	<b>Condizionata a sfavore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Radioterapia

**Quesito 17.** Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di radiochirurgia e radioterapia stereotassica?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Molto bassa</b>	Per pazienti, sintomatici, a buona prognosi con coinvolgimento del rachide, l'impiego di moderne tecnologie radioterapiche può essere preso in considerazione preferibilmente all'interno di studi clinici, oppure per casi selezionati, applicando l'approccio riportato da Sahgal et al., preferibilmente in Centri ad alto volume per SBRT IGRT [11, 13-15]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Radioterapia

**Quesito 18.** Il paziente con metastasi ossee già trattato con radioterapia può essere sottoposto a ritrattamento per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	La reirradiazione delle metastasi ossee può essere presa in considerazione in special modo per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo trattamento di radioterapia. Per questi pazienti è indicato un trattamento in singola frazione da 8 Gy [18]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Compressione spinale

**Quesito 20.** In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di corticosteroidi prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia), con quale dosaggio ed a rischio di quali complicanze?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, la somministrazione neoadiuvante di desametasone a basso dosaggio prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia) può essere presa in considerazione, con rischio noto di complicanze gastrointestinali [5-6]	<b>Condizionata a favore</b>
□	Il trattamento definitivo (RT o chirurgia) dovrebbe essere quanto più precoce possibile	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Chirurgia ortopedica

**Quesito 23.** Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?

Classi di pazienti con metastasi ossee degli arti e dei cingoli	
Classe I	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Metastasi ossee solitarie</li><li><input type="checkbox"/> Tumore primitivo a buona prognosi: mammella (casi selezionati), prostata (casi selezionati), rene, tiroide diff.</li><li><input type="checkbox"/> Intervallo libero da malattia &gt;3 anni</li></ul>
Classe II	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)</li></ul>
Classe III	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico. Le regioni più a rischio in tale segmento sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovracondiloidea. Il rischio imminente di frattura è valutato in base ai parametri  dopo radioterapia e/o chemioterapia. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono &gt;30 mm di coinvolgimento corticale assiale e &gt;50% di estensione corticale circonferenziale.</li></ul>
Classe IV	<ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Lesioni metastatiche osteoblastiche</li><li><input type="checkbox"/> Lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola)</li><li><input type="checkbox"/> Lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura</li><li><input type="checkbox"/>  Classe 1)</li><li><input type="checkbox"/> </li></ul>

# Chirurgia ortopedica

**Quesito 23.** Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con localizzazione secondaria allo scheletro delle ossa lunghe, lo score di Mirels può essere preso in considerazione [4-8]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Per l'indicazione chirurgica si dovrebbe prestare attenzione per l'elevato rischio di frattura alle localizzazioni agli arti superiori, al dolore severo, all'età avanzata e alla perdita dello stato funzionale	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Ortesi spinali

**Quesito 21.** In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Moderata</b>	Per i pazienti con metastasi al rachide l'uso delle ortesi può essere raccomandato allo scopo di ridurre il dolore e migliorare la funzionalità della colonna vertebrale [8]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Radiologia interventistica

**Quesito 25.** In pazienti con dolore focale da metastasi ossea è possibile proporre le tecniche di termoablazione percutanea (crioablazione/radiofrequenza) a scopo antalgico?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Molto bassa</b>	Le tecniche di termoablazione percutanea a scopo antalgico in pazienti con dolore focale da metastasi ossea possono essere prese in considerazione [3-7]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Radiologia interventistica

**Quesito 26.** In pazienti oncologici con lesioni osteolitiche dolorose del corpo vertebrale, con o senza frattura da compressione (A1 secondo Magerl) associata, è possibile proporre la cementoplastica percutanea (i.e. vertebroplastica)?

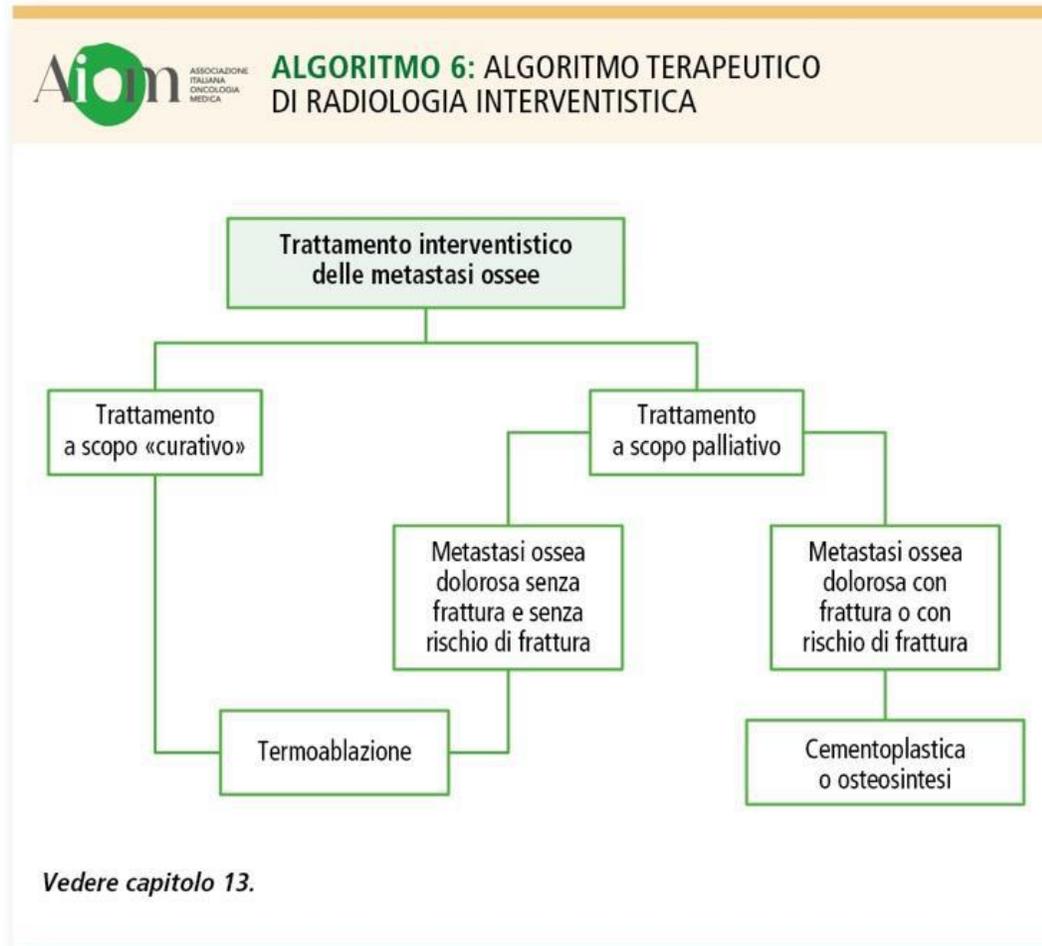
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	In pazienti oncologici con lesioni osteolitiche dolorose del corpo vertebrale, con o senza frattura da compressione (A1 secondo Magerl) associata, la cementoplastica percutanea (i.e. vertebroplastica) può essere presa in considerazione [13-15]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Radiologia interventistica

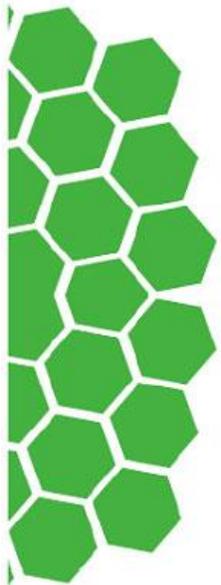
**Quesito 27.** In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?

<b>Qualità globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>Bassa</b>	In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica può essere preso in considerazione	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

# Radiologia interventistica



Un grazie di cuore a tutti gli estensori



**LINEE GUIDA**

