



CORSO SIFO: "IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE DA TUMORI SOLIDI"

Catania 13 Novembre 2015

GLI EVENTI SCHELETRICI CORRELATI ALLE METASTASI OSSEE

Daniela Sambataro
Dirigente Medico
UOC Oncologia Medica
ARNAS Garibaldi



APPARATO SCHELETRICO

FUNZIONE
strutturale



APPARATO SCHELETRICO

Permette movimento



APPARATO SCHELETRICO

Protegge gli organi interni

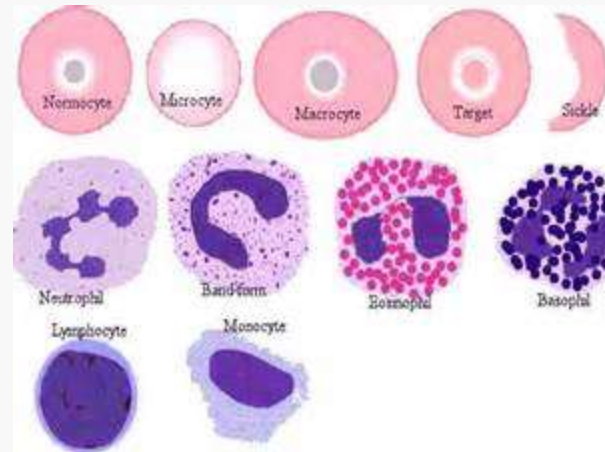
Mantiene l'omeostasi minerale

Reservoir di fattori di crescita e citochine

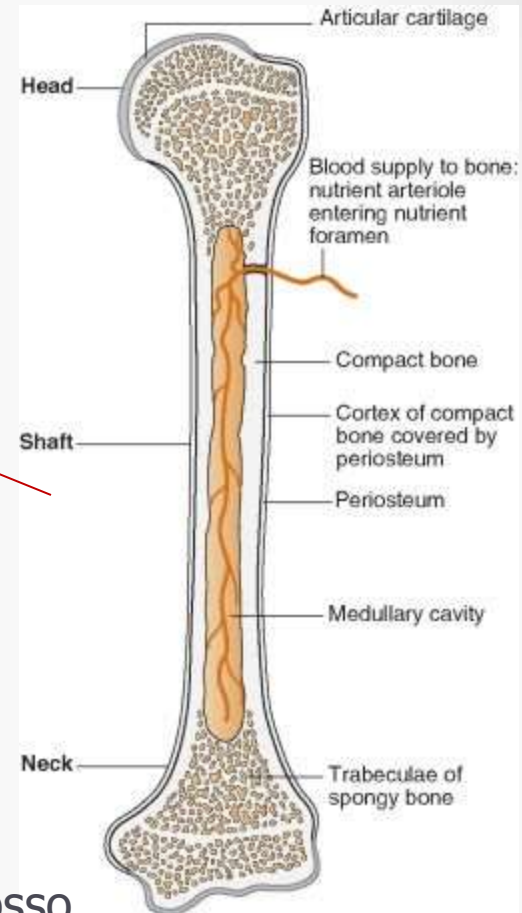
APPARATO SCHELETRICO



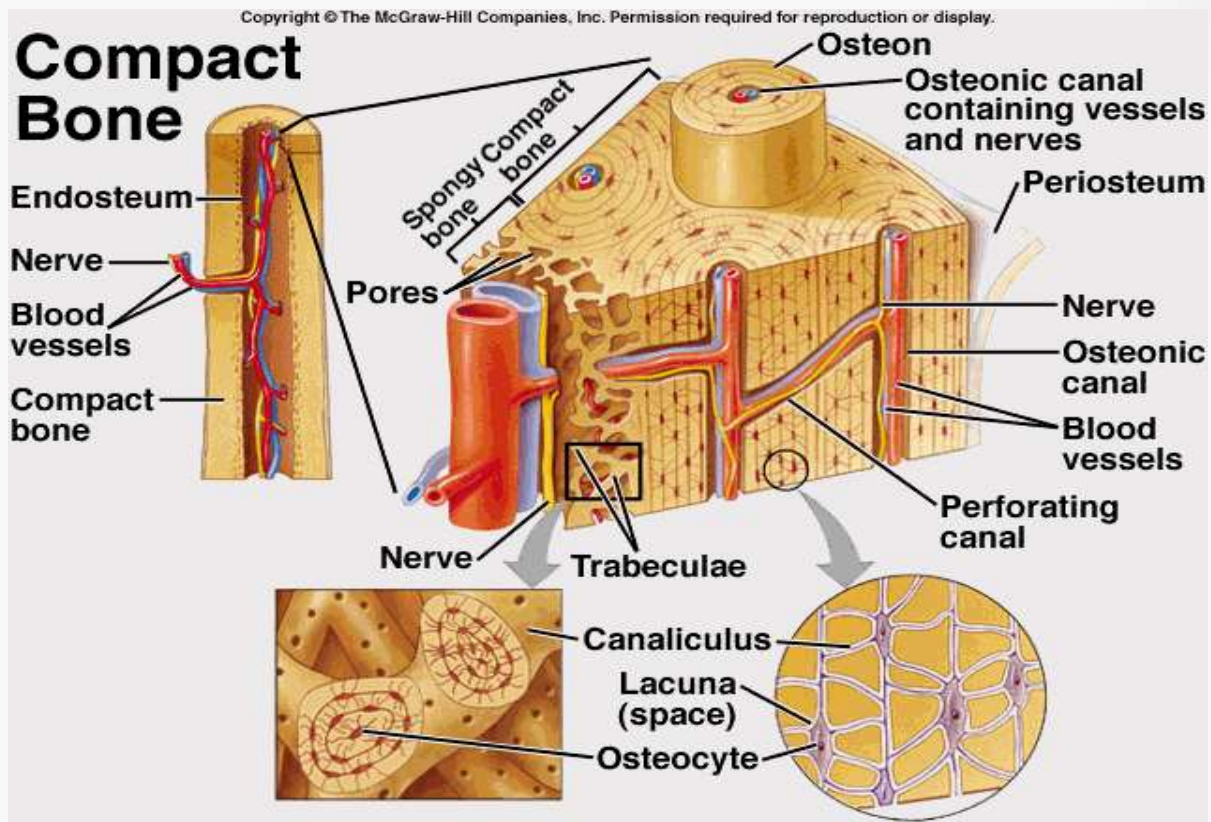
ematopoiesi



Corticale e trabecolare



PERIOSTIO tessuto connettivo circonda l'osso
vasi sanguigni
nervi
osteoclasti e osteoblasti
crescita e la riparazione delle fratture



ENDOSTIO

struttura membranosa superficie interna dell'osso

è in contatto con il midollo osseo

contiene vasi sanguigni, osteoblasti, osteoclasti

50-70%	minerale
20-40%	matrice organica
5-10%	acqua
< 3%	lipidi

COMPONENTE MINERALE

Hydroxyapatite

Carbonato

Magnesio

Fosfato



MATRICE EXTRACELLULARE

85-90% da proteine collagene

10-15% proteine non collagene

albumina

α 2-HS-glycoprotein

(lega hydrossiapatite e regola la proliferazione cellulare ossea)

fattori di crescita



RIMODELLAMENTO DELL'OSSO DURANTE LA VITA

Crescita durante la fanciullezza e l'adolescenza

in risposta ad eventi fisiologici o forze meccaniche

può aumentare

ipoparatiroidismo

osteodistrofia renale

anabolizzanti

RECLUTAMENTO E ATTIVAZIONE DEI PRECURSORI DEGLI OSTEOCLASTI DAL CIRCOLO

receptor activator of NK-kB ligand (RANKL) /osteoprotegerin (OPG)

IL-1 e IL-6

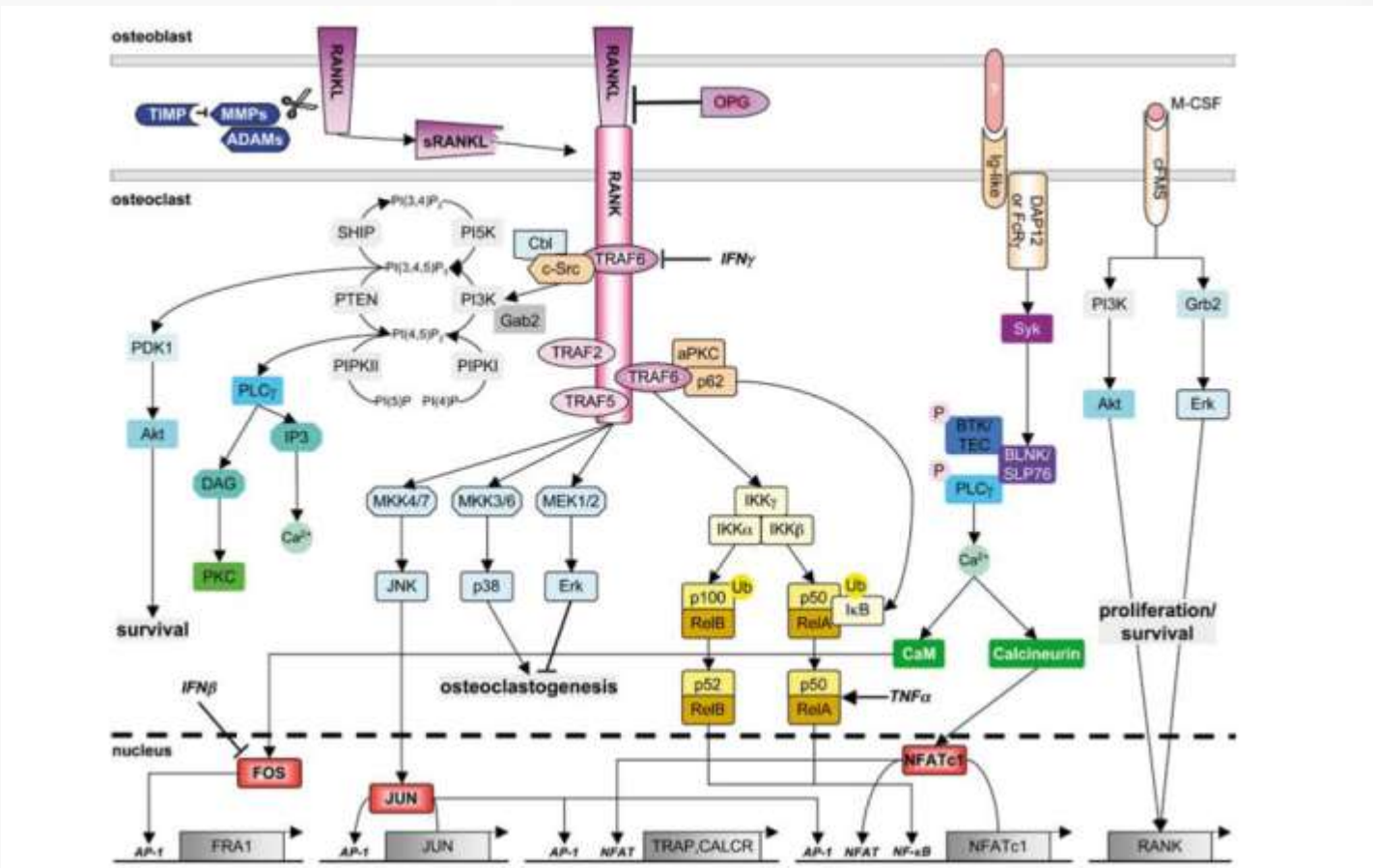
CSF

patormone

calcitonina

1,25 -dihydroxyvitamin D

SEGNALE RANK \square RANK LIGAND CONTROLLA L'ATTIVAZIONE DEGLI OSTEOCLASTI



RANK stimulation activates different signalling pathways, including the canonical and alternative NF-kappaB pathways, to control osteoclastogenesis

Leibbrandt A & Penniger JM. *Ann New York Acad Sci* 2008;1143:123-50.

Segnale RANK□RANK LIGAND è associato a vari processi fisiologici

Location	Function
Immune system ^{†1-3}	Lymph node organogenesis Lymphocyte development Thymocyte development
Central nervous system ^{‡4}	Central thermo-regulation
Mammary epithelial cells ^{†5}	Mammary gland development during pregnancy
Heart tissue ^{†6}	Inducer of myocardial inflammation
Cancer cells ^{‡7-10}	Mammary and prostate tumourigenesis
Bone ^{‡11,12}	Bone remodelling and bone density



[†]Mouse model; [‡]Mouse and human models

1. Kong YY, et al. *Nature* 1999;397:315□23;
2. Dougall WC, et al. *Genes Dev* 1999;13:2412□24;
3. Rossi SW, et al. *J Exp Med* 2007;204:1267□72;
4. Hanada R, et al. *Nature* 2009;462:505□9;
5. Fata JE, et al. *Cell* 2000;103:41□50;
6. Ock S, et al. *Cardiovasc Res* 2012;94:105□14;
7. Schramek D, et al. *Nature* 2010;468:98□102;
8. González-Suárez E, et al. *Nature* 2010;468:103□7;
9. Chen G, et al. *Cancer* 2006;107:289□98;
10. Brown JM, et al. *Urology* 2001;57:611-6;
11. Boyle WJ, et al. *Nature* 2003;423:337-42;
12. Lewiecki EM. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1041-50.

fattori che derivano dalla matrice ossea probabilmente inducono un segnale di fine del riassorbimento ed inizio della formazione ossea

TGF- β

IGF-1

IGF -2

bone morfogenic proteins

PDGF

fibroblast growth factor

OSTEOBLASTI

sintetizzano nuova matrice organica

regolano la mineralizzazione rilasciando piccole vescicole concentrano calcio e fosfato

enzimaticamente distruggono gli inibitori della mineralizzazione come pirofosfato o proteoglicani

circondati e sepolti dentro una matrice diventano osteociti

apoptosi

Vitamina D

ruolo indiretto stimolando la mineralizzazione

responsabile del mantenimento dei livelli di calcio e fosforo ematico

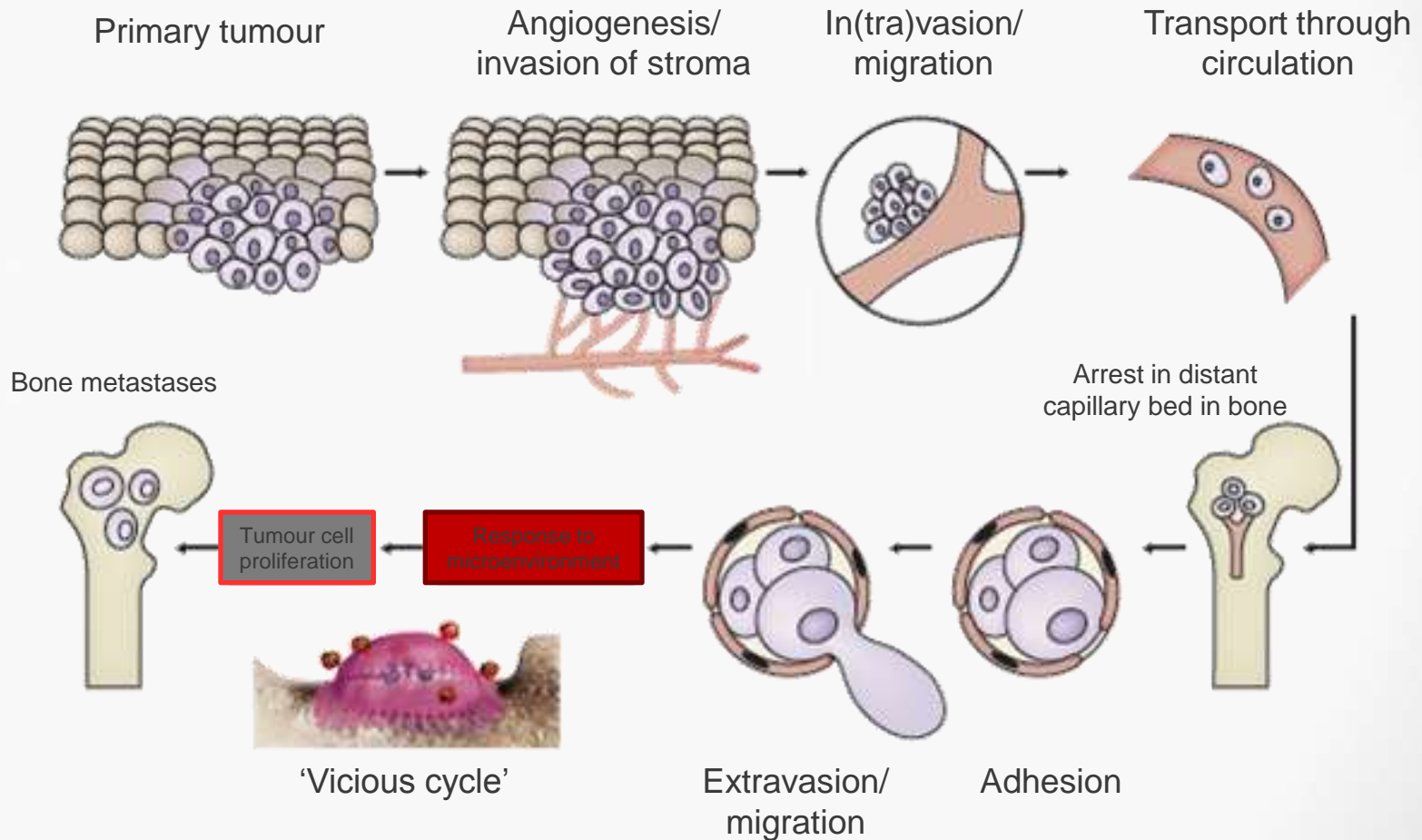
stimola l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo

promuove la differenziazione degli osteoblasti

stimola l'espressione di fosfatasi alcalina osso specifica, osteoclastina, osteonectina, osteoprotegerina (OPG), e altre citochine

influenza la proliferazione e l'apoptosi delle altre cellule, inclusi i condrociti

METASTASI: PROCESSO MULTISTEP



Adapted from Mundy GR. Nat Rev Cancer 2002;2:584-93.

IL MICROAMBIENTE

The seed and soil hypothesis:

“When a plant goes to seed, its seeds are carried in all directions; but they can only grow in congenial soil”¹

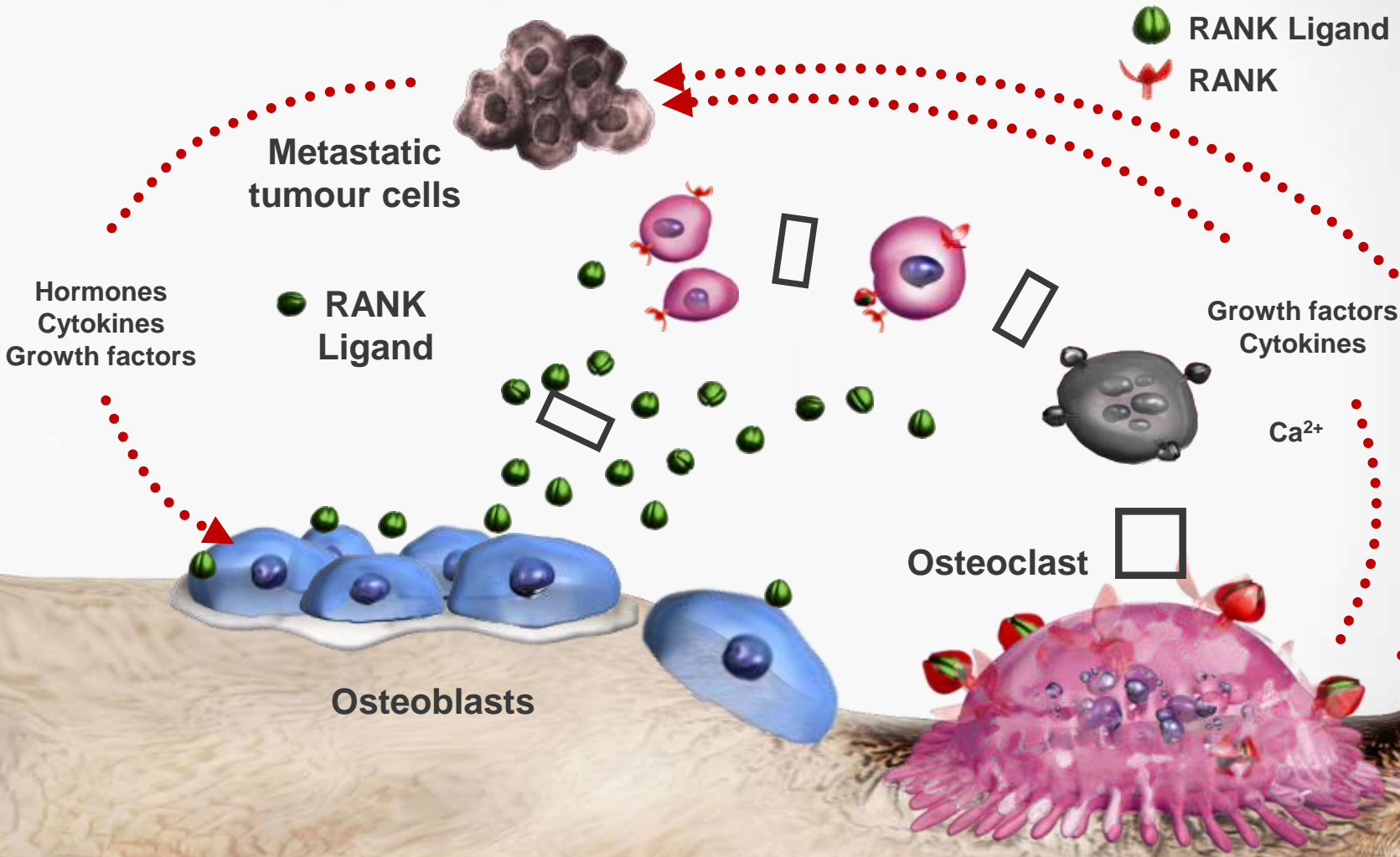


Bone is thought to provide an especially fertile ‘soil’ for tumour cells²

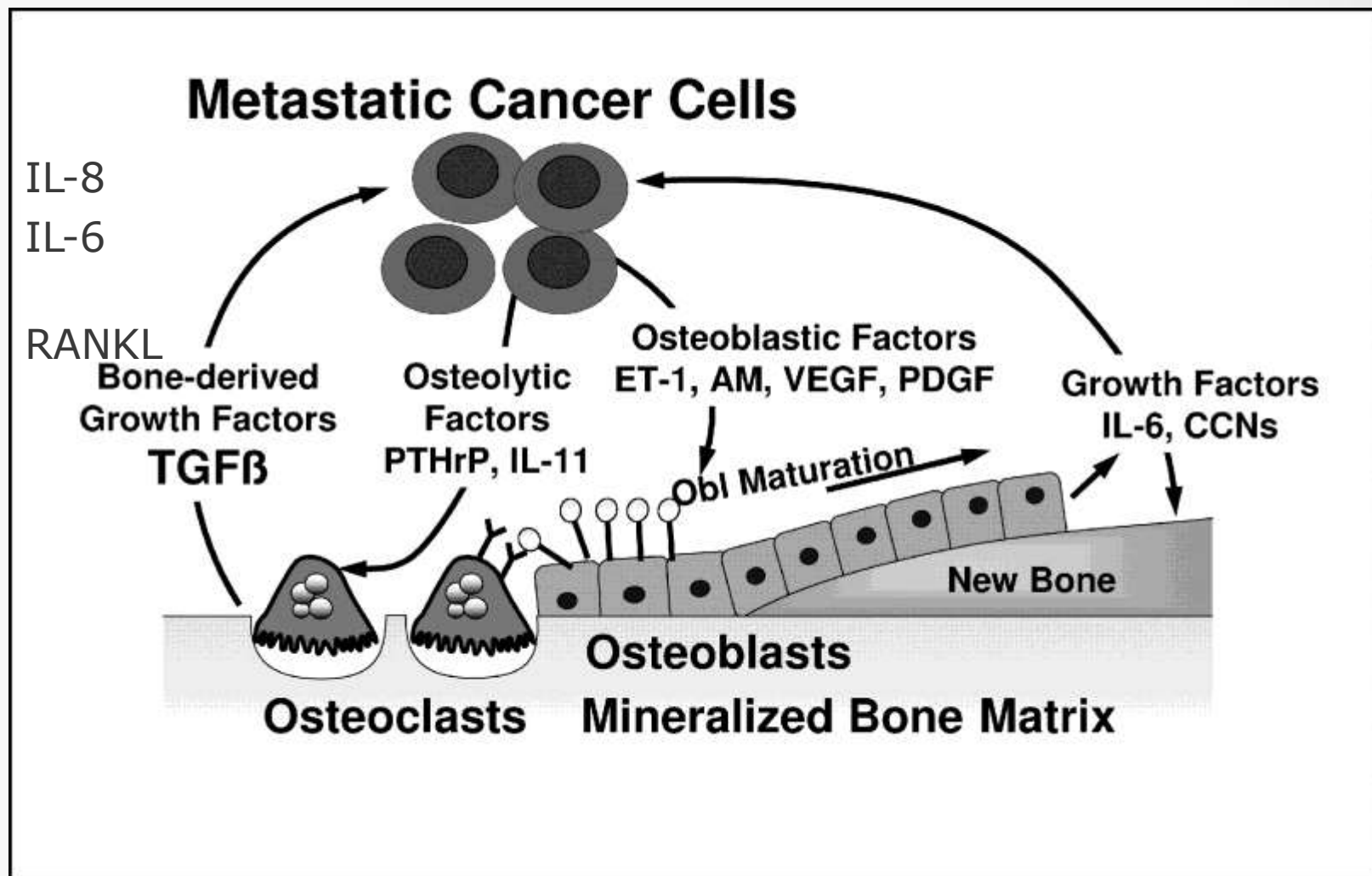
1. Paget S. *Lancet* 1889;133:571–2;

2. Jones DH, et al. *Nature* 2006;440:692–6.

IL CIRCOLO VIZIOSO CREA UN AMBIENTE FAVOREVOLE PER LA CRESCITA METASTATICA E LA DISTRUZIONE OSSEA



Adapted from Boyle WJ, et al. Nature 2003;423:337-42;
Roodman GD. N Engl J Med 2004;350:1655-64.



METASTASI OSTEOLITICHE

Il carcinoma della mammella

Le cellule neoplastiche producono fattori che stimolano l'osteolisi
parathyroid hormone-related protein (PTHrP)

IL-11

IL-8

IL-6

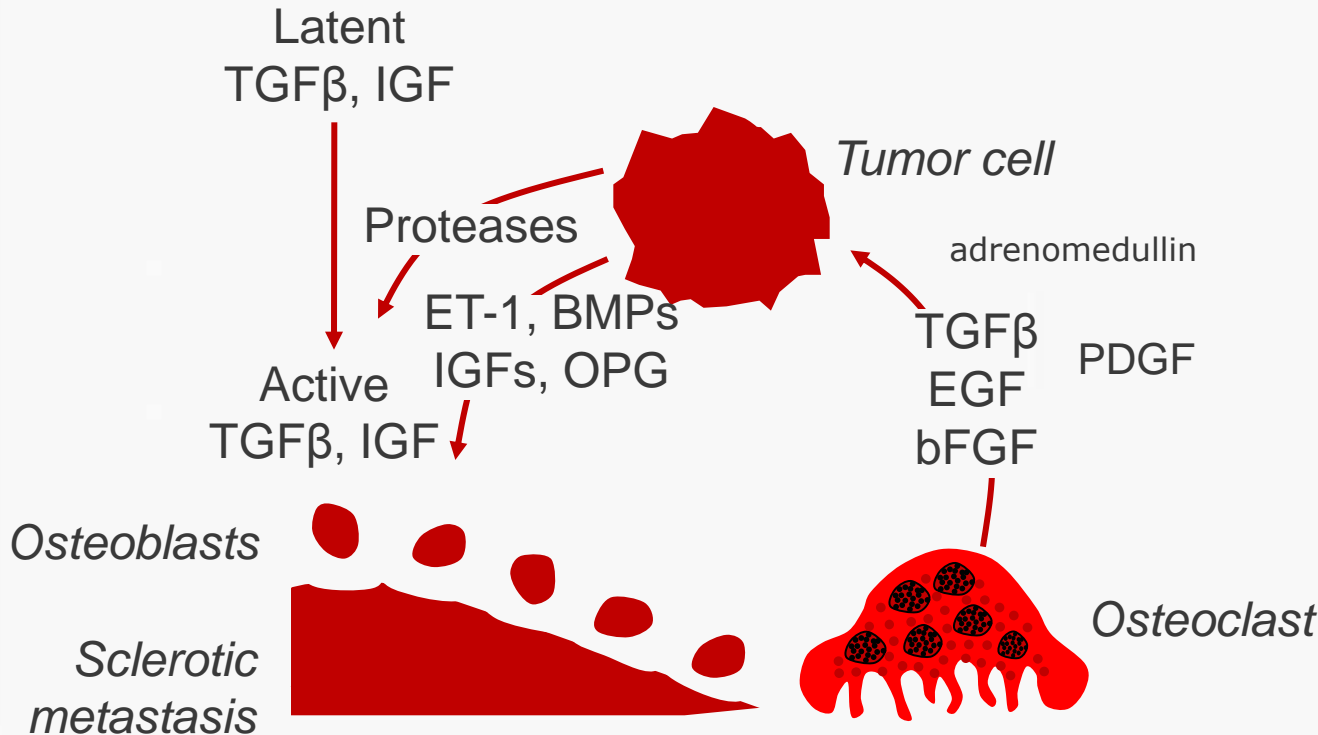
RANKL

TGF- β

Target terapeutici

Guise TA et al Clinical Cancer Research 2006

PATOGENESI DELLE METASTASI OSTEOLASTICHE

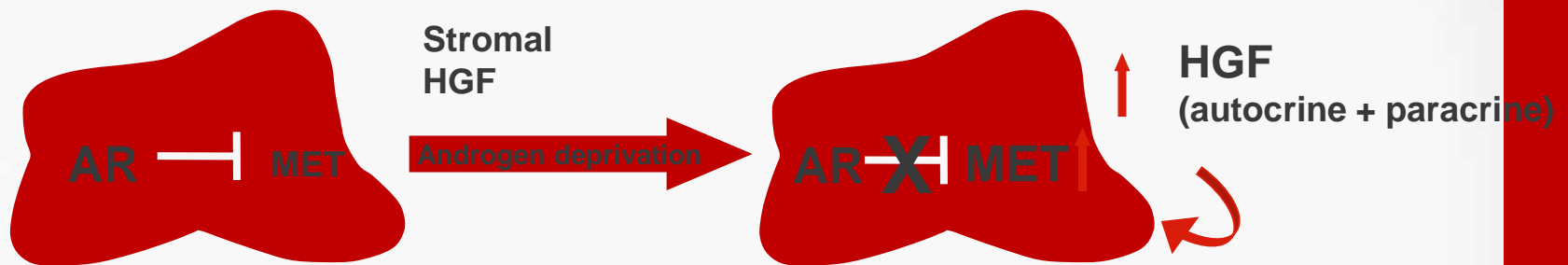


Peptide vasoactive ET-1 via endotelin A receptor ET_AR)

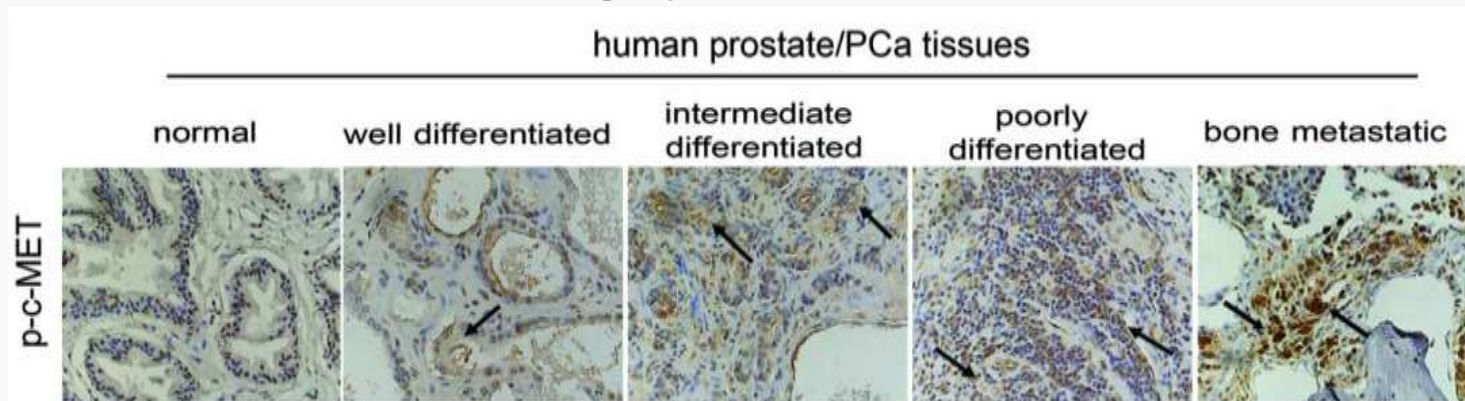
PTHrP (frammento NH² terminali che stimolano la formazione di osso attivando ET_AR)

RUOLO DI MET CARCINOMA PROSTATICO E METASTASI OSSEE

Androgen Deprivation Activates MET Signaling



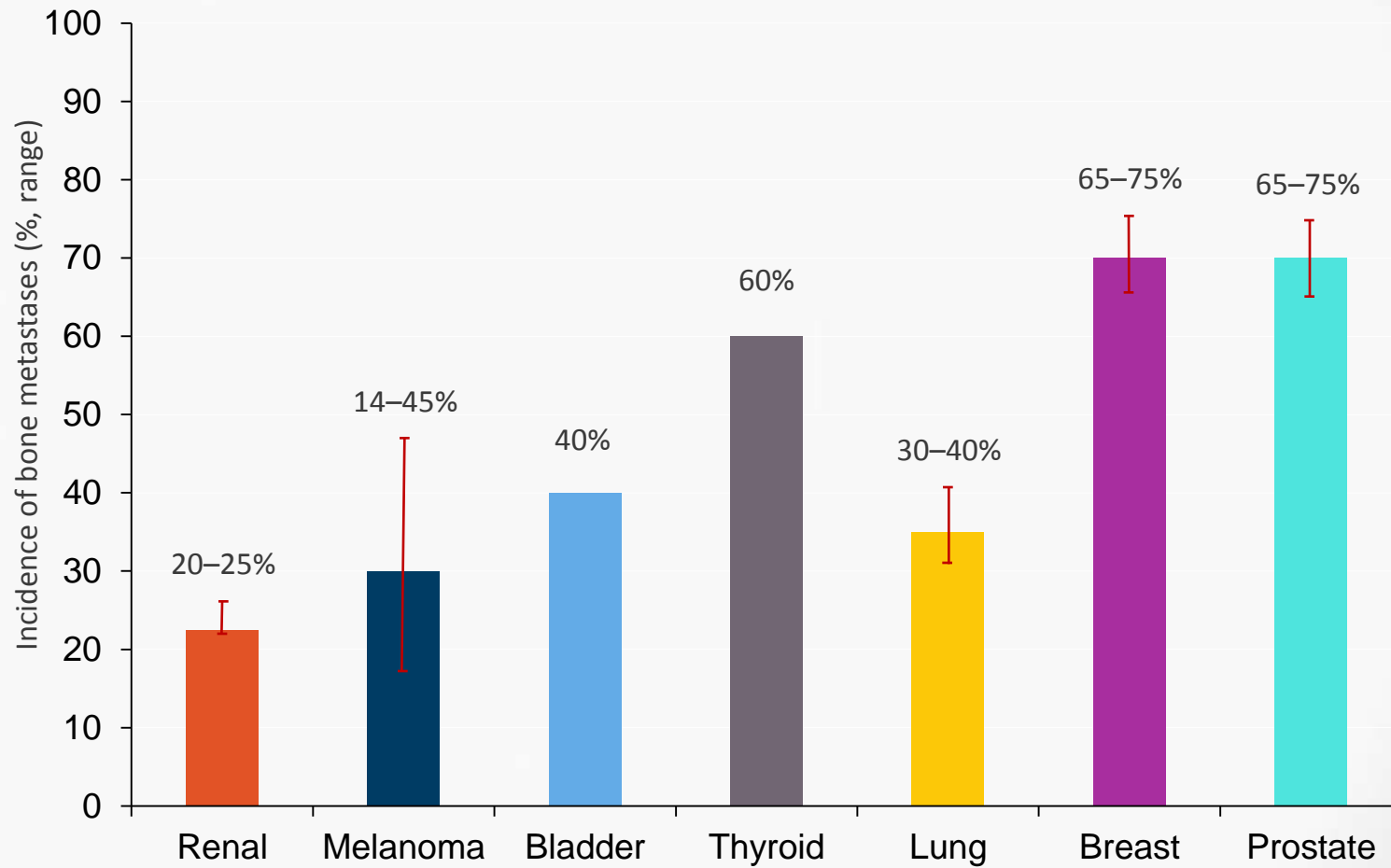
Activated MET Is Highly Expressed in Bone Metastases



Incidenza annuale in Italia 35000 nuovi casi/anno

Tubiana-Hulin M, Bone 1991

METASTASI OSSEE IN PAZIENTI CON TUMORE SOLIDO AVANZATO



DIAGNOSI

Radiografia

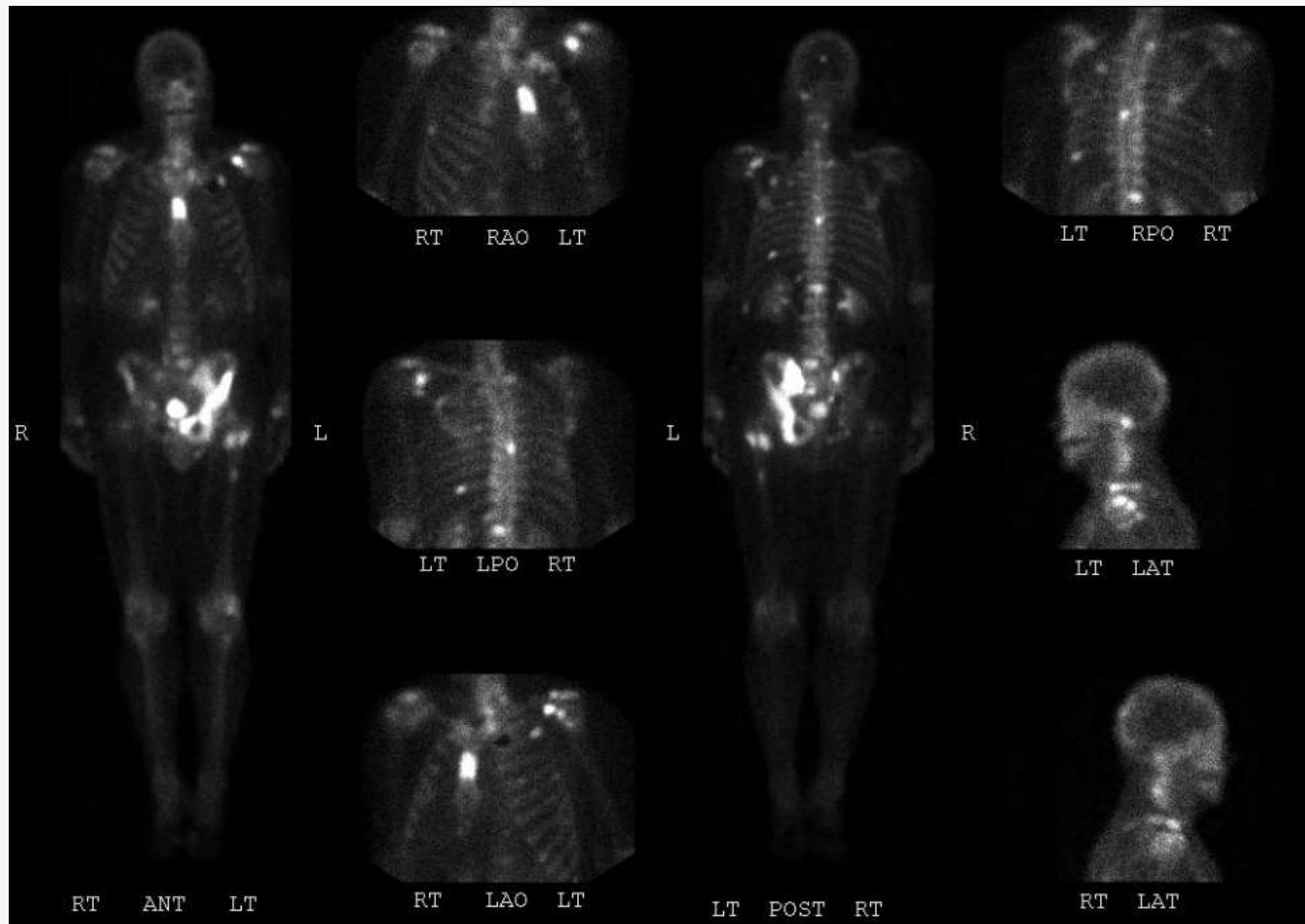
le lesioni destruenti le trabecole ossee > 1 cm,
perdita del contenuto minerale di circa il 50%

QuickTime™ e un
decompressore
sono necessari per visualizzare quest'immagine.

DIAGNOSI

Scintigrafia ossea t.b.

l'attività osteoblastica e la vascolarizzazione scheletrica
la reazione dell'osso al processo di malattia
(neoplastico traumatico o infiammatorio)
Più sensibile dell Rx ma la specificità è bassa



QuickTime™ e un
decompressore
sono necessari per visualizzare quest'immagine.



TC

sia la distruzione dell'osso che i depositi sclerotici
è utile nelle metastasi spinali ed è utile per le biopsie

DIAGNOSI



RNM

È eccellente per dimostrare l'infiltrazione del midollo osseo più utile della scintigrafia per la diagnosi mts vertebrali

PET

Visualizza aspetti funzionali
l'uso nella routine non è chiaro

25% sintomatiche

75% responsabili di eventi scheletrici

Tubiana-Hulin M, Bone 1991

FATTORI DI RISCHIO FRATTURE

Trattamento con inibitori aromatasi o deprivazione androgenica

BMD T-score ≤ 2.5

Uso di corticosteroidi > 6 mesi

Basso indice di massa corporea ($< 20 \text{ kg/m}^2$)

Storia familiare o personale di fratture o fragilità osse

Fumo

METASTASI OSSEE POSSONO AVERE CONSEGUENZE DEBILITANTI- SREs

- Skeletal-related events (SREs) sono definite come:



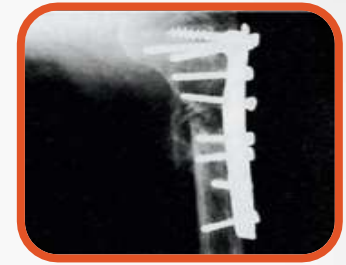
Radioterapia



Fratture patologiche



Compressione midollare



chirurgia

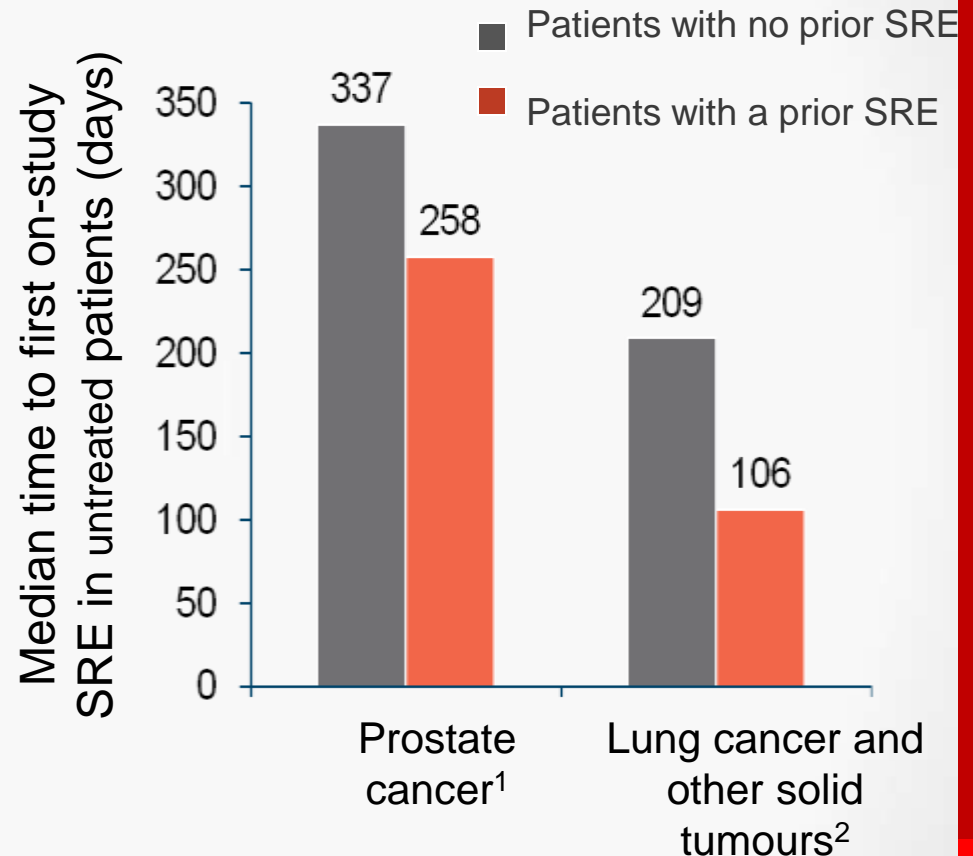
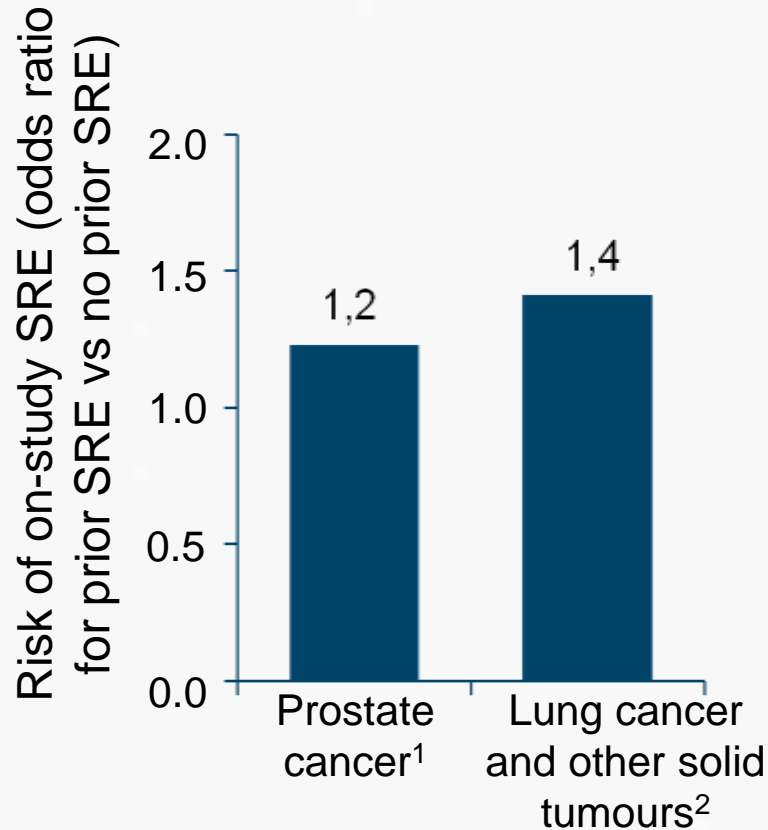
- ipercalcemia rappresenta un' ulteriore complicanza
- SRE sono utilizzati nei clinical trials per valutare l'efficacia dei trattamenti

INCIDENZA DI SREs

Outcome	Placebo Arms			
	Pamidronate Trials		ZA Trials	
Disease	Breast ^[1]	Myeloma ^[2]	Prostate ^[3]	Lung/ Other ^[4]
Mesi osservazione	24	21	24	21
Total SREs, %	64	51	49	46
Radioterapia %	43	34	33	34
Fratture %	52	37	25	22
ipercalcemia %	13	9	1	4
chirurgia %	11	5	4	5
Compressione spinale %	3	3	8	4

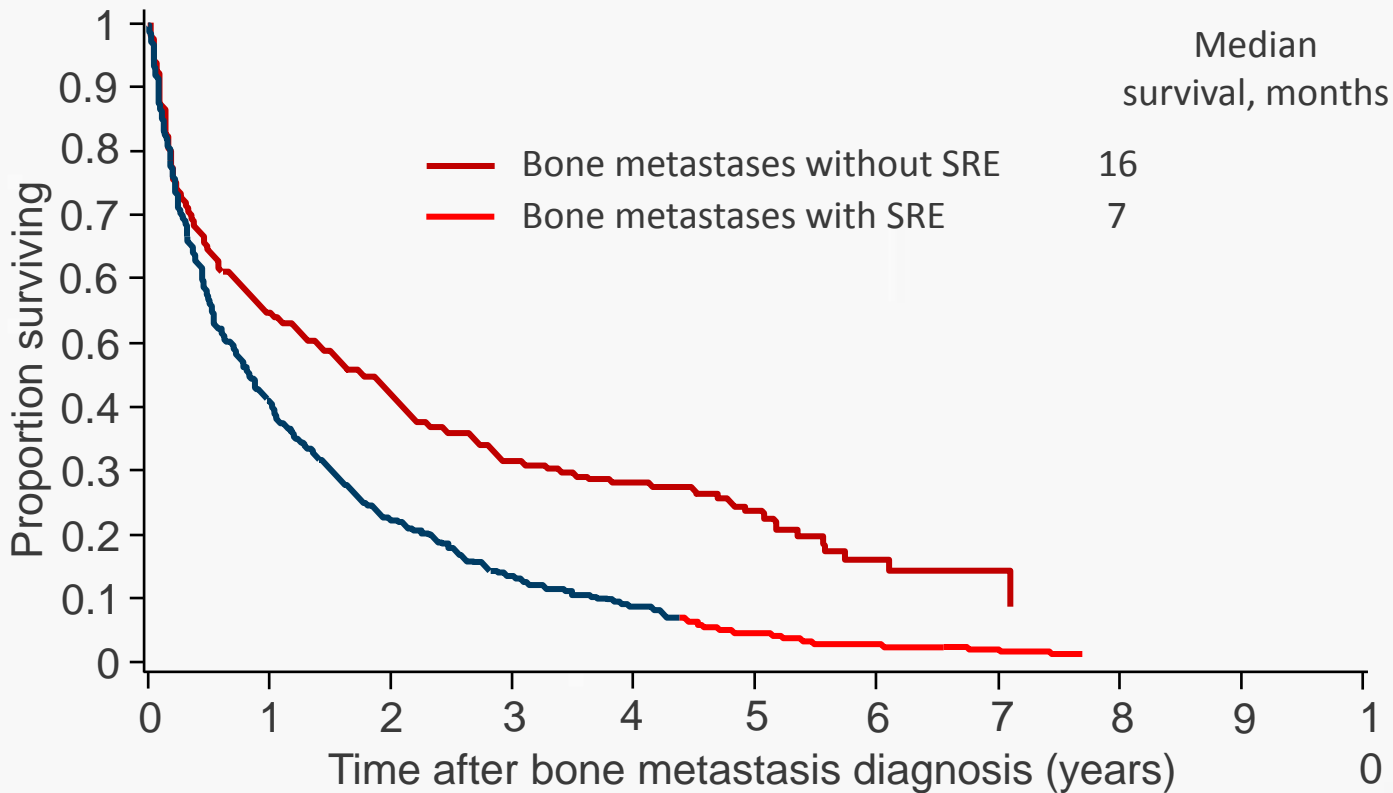
1. Lipton A. *Cancer*. 2000;88:1082. 2. Berenson JR, et al. *J Clin Oncol*. 1998;16:593. 3. Saad F, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:879. 4. Rosen LS, et al. *Cancer*. 2004;100:2613.

SREs PREDISPOSE A SUCCESSIVI SREs



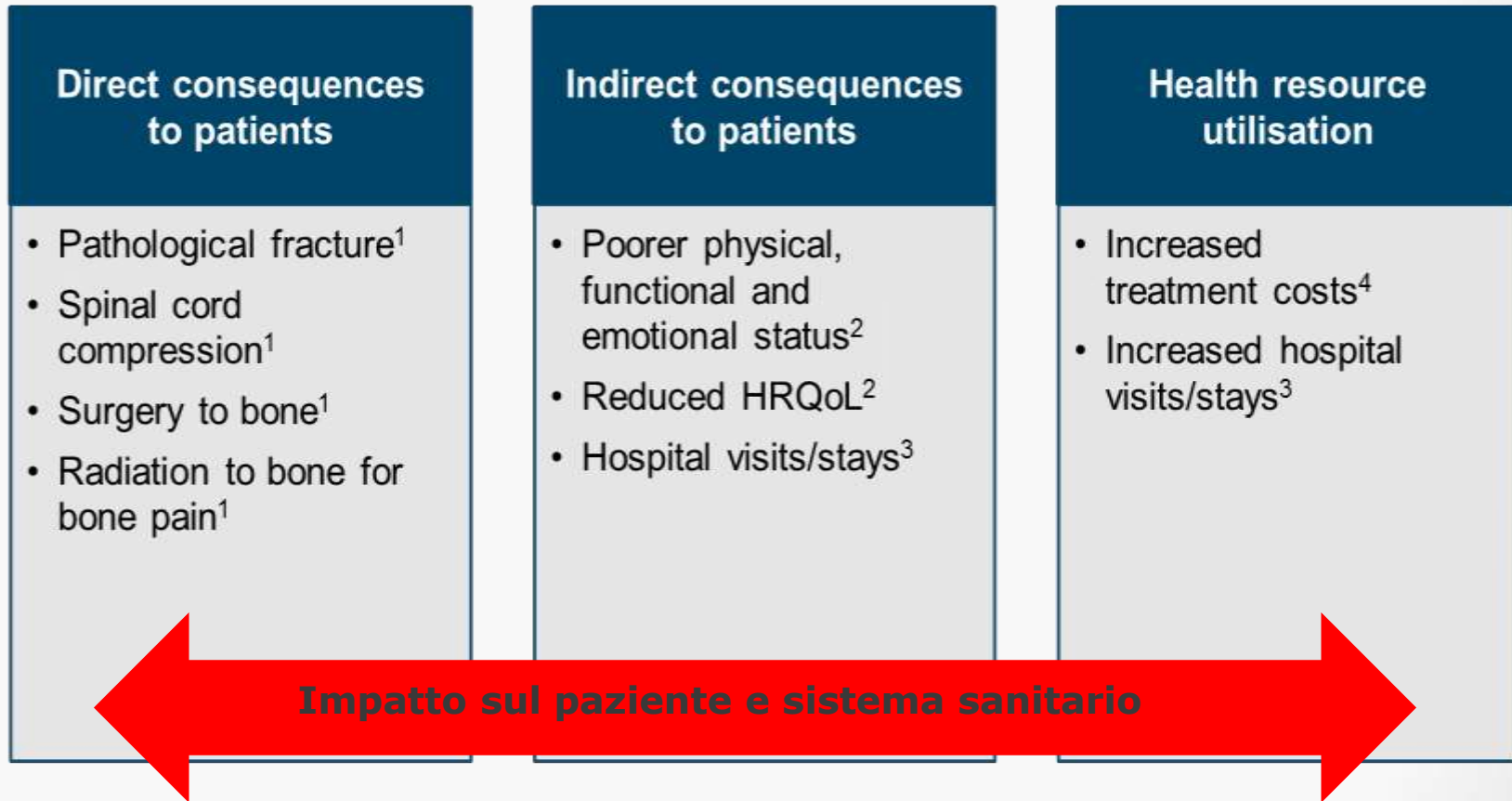
PROGNOSI PAZIENTI CON METASTASI OSSEE CON O SENZA SRES

Survival curves for breast cancer patients with bone metastases (n = 2216) with and without SREs



Yong M, et al. Breast Cancer Res Treat 2011

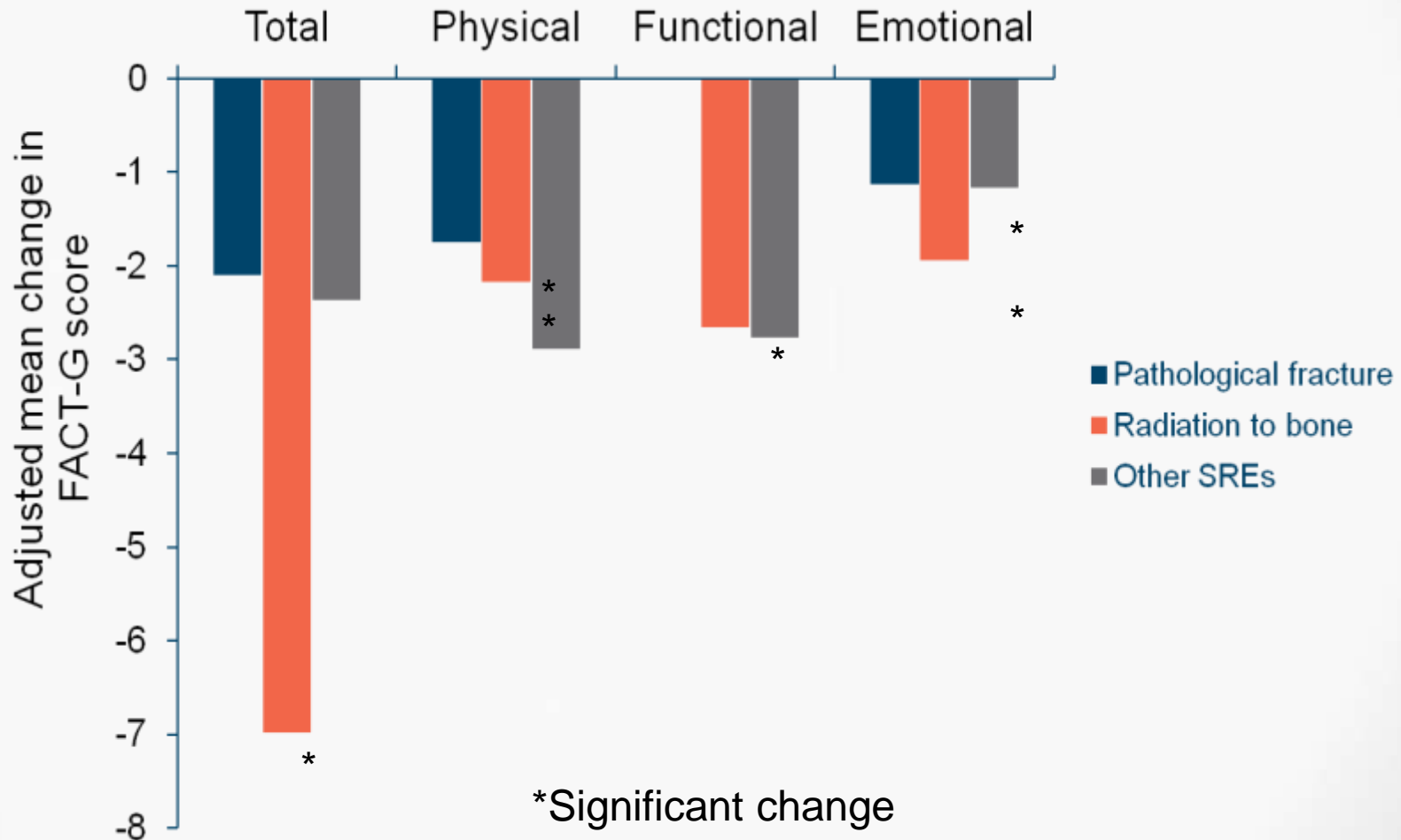
CONSEGUENZE



1. Costa L and Major PP. *Nat Clin Prac Oncol* 2009;6:163–74;
2. De Puy V, et al. *Support Care Cancer* 2007;15:869–76;
3. Pocket RD, et al. *Eur J Cancer Care* 2010;19:755–60;
4. Delea T, et al. *J Support Oncol* 2006;4:341–7.

HRQoL, health-related quality of life.

SREs RIDUCONO LA QUALITA' DI VITA DEI PAZIENTI (QOL)



UTILIZZO DI RISORSE SANITARIE E SRE

studio retrospettivo multinazionale osservazionale in Europa

~ un terzo SREs richiede ospedalizzazione

La durata media dell'ospedalizzazione varia da 8.4 a 41.1 giorni

La chirurgia è associata a maggiore durata dell'ospedalizzazione

~ due terzi SREs richiede visite ambulatoriali

Media delle visite è 2.6-6.7

La radioterapia richiede il maggior numero di visite ambulatoriali, con l'eccezione della compressione spinale

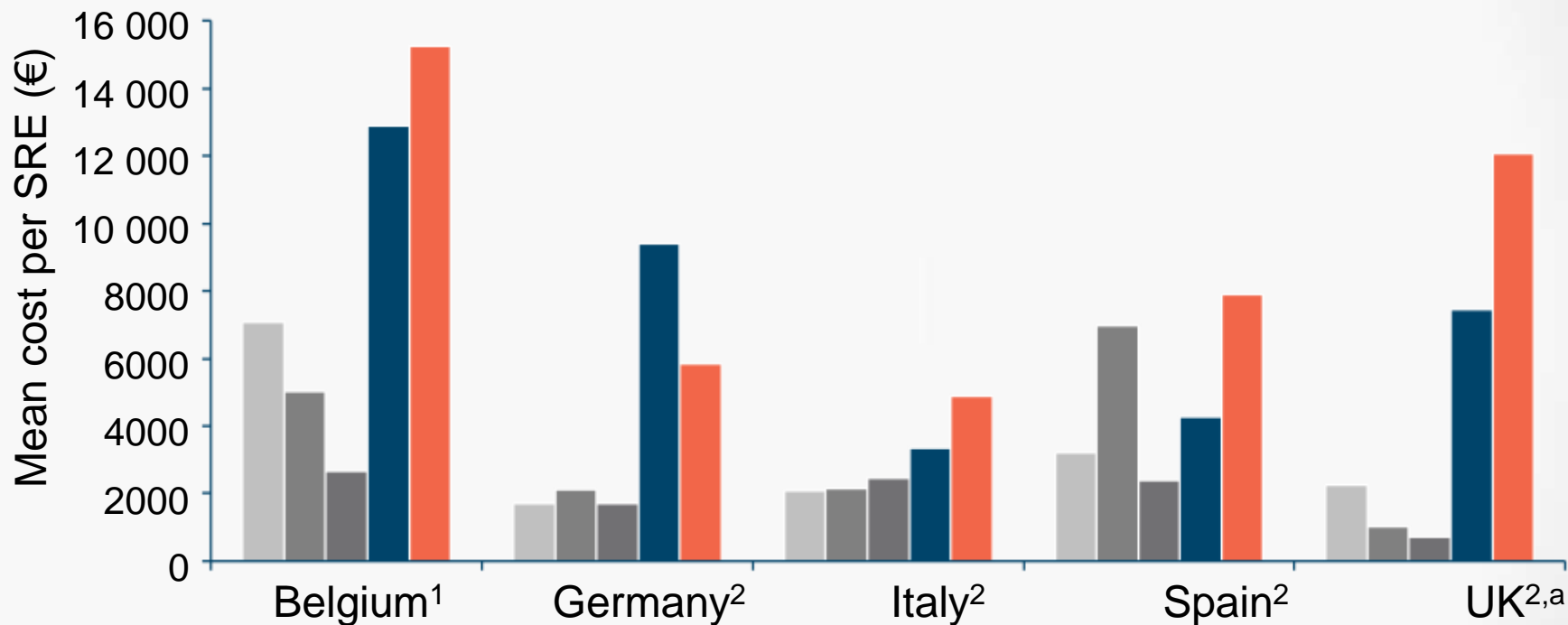
La maggior parte SREs (> 90%) richiede almeno una procedura

Hoefeler et al. J Bone Oncol 2014;3:40-8



COSTO SREs IN EUROPA

■ Non-vertebral fracture
 ■ Vertebral fracture
 ■ Radiation to bone
 ■ Surgery to bone
 ■ Spinal cord compression



- Spinal cord compression and surgery to bone were the most costly types of SREs
- Despite radiation to bone being the lowest-cost SRE, it is often the SRE most frequently reported in bone metastatic patients, thus its contribution to the overall economic burden of SRE is large

^aConversion of currency to €: 0.886 GBP/€

1. Body *et al.* *J Med Econ* 2013;16:539–46; 2. Hoefeler *et al.* *J Med Econ* 2013;16:691–700

COSTO SREs

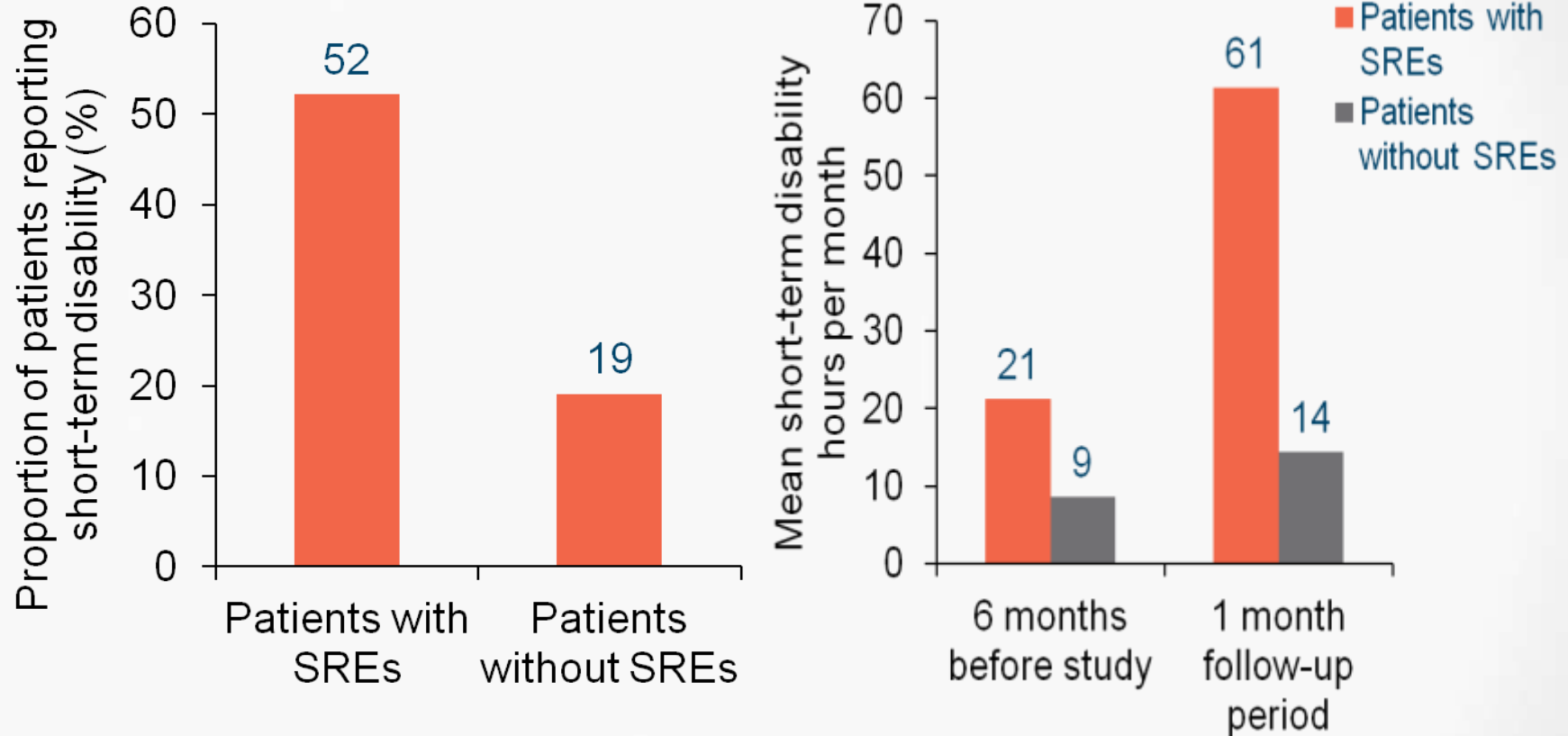
Costo per SRE varia da €704 per la radioterapia sull'osso in the UK a €51 188 per la compressione spinale in Svizzera¹⁻⁴

Il maggior costo è rappresentato dall'ospedalizzazione e contribuisce per il 90% dei costi SRE-related¹

I dati Europei mostrano che il 50% dei costi di gestione dei pazienti con metastasi ossee possono essere attribuiti al trattamento di SREs^{5,6}

1. Body et al. *J Med Econ* 2013;16:539-46;
2. Hoefeler et al. *J Med Econ* 2013;16:691-700;
3. Gunther et al. 2012. MASCC 2012 (oral presentation);
4. Lothgren et al. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:227-31;
5. Groot et al. *Eur Urol* 2003;43:226-32; 6. Decroisette et al. *J Thorac Oncol* 2011; 6:576-82.

ORE DI LAVORO PERSE



- The number of lost work hours due to short-term disability are significantly higher in patients with SREs than in those without

CONCLUSIONI

L'osso fornisce un microambiente adatto alla crescita tumorale

Numerosi possono essere i bersagli terapeutici che potrebbero contrastare la crescita tumorale e gli effetti di questa

L'incidenza di nuovi casi di metastasi ossee è elevata

Gli SREs hanno conseguenze dirette e indirette sul paziente, sul sistema sanitario, sui costi.



CORSO SIFO: "IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE DA TUMORI SOLIDI"

Catania 13 Novembre

GLI EVENTI

grazie

RELATI ALLE

OSSEE

Daniela Sambataro
Dirigente Medico
UOC Oncologia Medica
ARNAS Garibaldi

