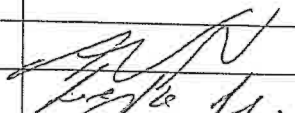







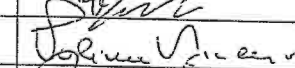
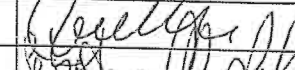

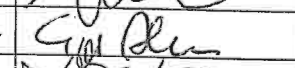


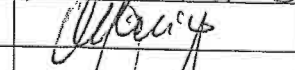

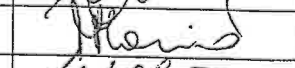
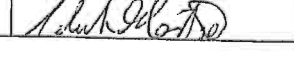

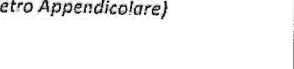





**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
METASTASI OSSEE (Scheletro Appendicolare)**

Ed. 01		
Rev.	00	
Data	19 Ottobre 2021	
Redazione	Dr. Said Al Sayyad	
	Dr. Giuseppe Iati	
	Dr. Pierpaolo Correale	
	Dr. Rocco Giannicola	
	Dr. Nicola Arcadi	
	Dr. ssa Carmela Falcone	
	Dr. Pietro Arciello	
	Dr. Francesco Messina	
	Dr. Domenico Schirripa	
	Dr. Giorgio Restifo	
	Dr. Sebastiano Barreca	
	Dr. Pasquale Furfari	
	Dr. Vincenzo Polimeni	
	Dr. Domenico Quattrone	
	Dr. Sebastiano Macheda	
	Dr. Maurizio Maisano	
	Dr. Giuseppe Albonico	
	Dr.ssa Francesca Plutino	
	Dr. Giuseppe Sceni	
	Dr. Salvatore Pittera	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	



Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria

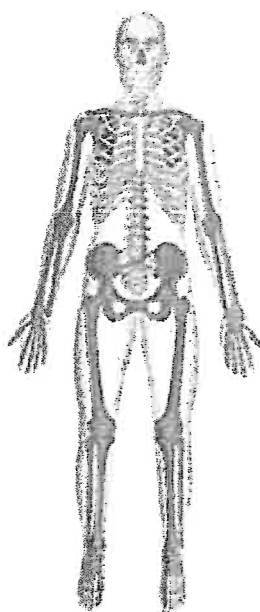


REGIONE CALABRIA

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

Metastasi Ossee

(Scheletro appendicolare)



INDICE

1. Premessa
2. Generalità
3. Obiettivi
4. Attività
 - 4.1. *Individuazione categorie del paziente*
 - 4.2. *Accettazione*
 - 4.3. *Accoglienza*
 - 4.4. *Discussione del caso al GIC*
 - 4.4.1. *Radioterapia*
 - 4.4.2. *Chirurgia +/- RT a fasci esterni*
 - 4.4.3. *Radionuclidi e RT a fasci esterni*
 - 4.4.4. *Bifosfonati e RT a fasci esterni*
 - 4.4.5. *Terapia medica oncologica*
 - 4.4.6. *Terapia antalgica e di supporto*
 - 4.4.7. *Terapia riabilitativa*
 - 4.4.8. *Necessità di organizzare biopsia su lesione sospetta*
5. Follow up
6. Modalità di accesso alle prenotazioni al GIC metastasi ossee
7. Cure palliative
8. Responsabilità
9. Aspetti etici
10. Monitoraggio

Gruppo di lavoro

Nome e cognome	Struttura di appartenenza
Al Sayyad Said	Radioterapia
Iati Giuseppe	Radioterapia
Correale Pierpaolo	Oncologia Medica
Giannicola Rocco	Oncologia Medica
Arcadi Nicola	Radiologia
Falcone Mila	Radiologia
Arcello Pietro	Radiologia
Messina Francesco	Radiologia
Schirripa Domenico	Radiologia
Restifo Giorgio	Medicina Nucleare
Barreca Sebastiano	Ortopedia
Furfari Pasquale	Fisiatria
Polimeni Vincenzo	Fisiatria
Domenico Quattrone	Terapia del Dolore
Macheda Sebastiano	Anestesia e Rianimazione
Maisano Maurizio	Anatomia Patologica
Albonico Giuseppe	Anatomia Patologica
Plutino Francesca	Anatomia Patologica
Sceni Giuseppe	Fisica Sanitaria
Pittera Salvatore	Fisica Sanitaria

1) Premessa

Il PDTA METASTASI OSSEE, con particolare riferimento alle lesioni dello scheletro appendicolare e del bacino, definisce un protocollo aziendale per l'ottimizzazione e razionalizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici atto a migliorare la presa in carico dei pazienti con questo tipo di complicazione di natura oncologica, la riduzione del rischio associato al ritardo diagnostico/interventistico e al miglioramento delle procedure terapeutiche. Il PDTA quindi individua ruoli, tempi e responsabilità cliniche e organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei/delle pazienti oncologici con metastasi ossee. Il PDTA definisce le modalità di interazione multidisciplinare tra le varie figure professionali, i tempi di interazione delle procedure diagnostico/terapeutiche e le verifiche annuali delle procedure che si attivano sin dal primo riscontro di metastasi ossee. La definizione del PDTA in quest'ottica garantisce una corretta allocazione di risorse in una pianificazione di governance clinico aziendale.

Le attività inserite nel presente documento non possono prescindere dall'individuazione, da parte dell'azienda, di adeguati spazi riservati da inserire nell'ambito della routine diagnostico-terapeutica del GOM.

Il presente PDTA verrà periodicamente aggiornato in relazione a sopraggiunti aggiornamenti di letteratura sia nazionale che internazionale, oltreché ad eventuali criticità che dovessero presentarsi in relazioni ad eventuali riorganizzazioni clinico-gestionali aziendali.

2) Generalità

La comparsa di metastasi ossee, cioè, la colonizzazione del tessuto osseo da parte di cellule tumorali è un evento ad alta morbilità che si associa a numerose forme neoplastiche ad alta malignità. Tra questi il carcinoma prostatico, il carcinoma mammario e numerose altre istologie. Le metastasi ossee, a prescindere dall'origine istologica e della terapia oncologica specifica, necessitano di un inquadramento clinico terapeutico *ad hoc*, a causa delle molteplici complicazioni a cui sono associate, definite in letteratura col termine di *Eventi Scheletrici correlati* (SRE) che includono dolore, fratture patologiche, compressione midollare e ipercalcemia alcuni dei quali presentano alta morbilità e rischio di morte se non prontamente riconosciute e controllate.

In questo contesto l'inquadramento clinico diagnostico e la gestione multidisciplinare precoce del paziente con metastasi ossee rappresenta una sfida sanitaria che necessita di una rapida razionalizzazione delle risorse sanitarie in termini professionali ed economici.

L'aumento della sopravvivenza che abbiamo osservato negli ultimi dieci anni nei pazienti oncologici grazie allo sviluppo di terapie ad alta innovazione ha fatto registrare nel prolungato decorso di malattia un aumento paradossale del rischio di metastatizzazione ossea con un aumento dell'incidenza che oggi in Italia è stimata intorno ai 35.000 nuovi casi/anno.

Il riscontro di metastasi ossee può avvenire all'esordio clinico di malattia in corso di stadiazione clinica; tuttavia nella maggior parte dei casi la sua insorgenza si rileva in corso di trattamento oncologico specifico per la malattia di base. La diagnosi di metastasi ossee in genere segue l'insorgenza di sintomatologia algica, compromissione neurologica e/o severa compromissione della crasi ematica non associabile a trattamento chemio-radioterapico. La tipologia radiologica delle lesioni ossee può essere di tipo osteolitico (rarefazione ossea), osteoblastica (neoapposizione inappropriata di tessuto osseo) o mista, mentre per quanto riguarda la localizzazione anatomica le lesioni si riscontrano prevalentemente a carico della colonna vertebrale, delle ossa del bacino e delle estremità prossimali. La diffusione metastatica avviene prevalente per via ematogena e può quindi raggiungere qualunque distretto osseo nel corso della vita del paziente oncologico. Ovviamente quanto più si prolunga la sopravvivenza del paziente maggiore è la probabilità che questo tessuto venga colonizzato a causa dell'alta vascolarizzazione, l'unicità capillari ossei privi di membrana basale e le caratteristiche fisiopatologiche del tessuto osseo che può creare condizioni estremamente favorevoli alla crescita neoplastica.

Il riscontro di lesioni ossee nel paziente neoplastico richiede una rapida gestione specialistica per il controllo della sintomatologia e delle probabili complicazioni.

Il management del paziente oncologico con metastasi ossee richiede quindi una collaborazione multidisciplinare che integri precise procedure diagnostiche e strategie terapeutiche personalizzate che includono:

1) *Trattamento oncologico sistemico specifico per la neoplasia primitiva* che include farmaci chemioterapici, terapie a target molecolare, terapia immuno-oncologica e/o trattamenti combinati.

2) *Terapia con Bifosfonati, o farmaci analoghi* atti a limitare il riassorbimento osseo e la comparsa di ipercalcemia.

3) *Trattamento radioterapico* da solo o in combinazione con trattamenti oncologici sistemici.

4) *Terapia antalgica sistemica e loco regionale* con o senza necessità di farmaci antiedemigeni ed antiinfiammatori (cortisonici ecc.)

5) *Terapie di supporto*, terapia sostitutiva e controllo dell'ipercalcemia.

6) *Fisioterapia*, riabilitazione e dispositivi di sostegno.

7) *Tecniche loco regionali* ad alta specificità che includono la radiologia interventistica, la chemo-embolizzazione, chirurgia ortopedica;

Appare inoltre utile l'integrazione con un farmacologo che controlli e definisca le procedure di integrazione terapeutica che non sempre sono compatibili tra loro. (cisplatino e bisfosfonati; radioterapia e farmaci immuno-oncologici e/o a bersaglio molecolare; antidolorifici e farmaci di altra natura specialistica con molti chemioterapici e farmaci a bersaglio molecolare ecc.

La priorità nel trattamento è stabilita in funzione delle complicazioni, per cui è importante distinguere il paziente con metastasi ossee complicate da quello con metastasi non complicate [1].

Nella maggior parte dei casi il controllo del dolore assume caratteri di urgenza insieme alla preservazione della funzionalità muscolo-scheletrica e al mantenimento dell'integrità ossea e alla riabilitazione.

Gli eventi scheletrici e il dolore possono infatti avere un'influenza drammatica sulla qualità di vita del paziente e pertanto necessitano di risposta immediata da parte della struttura sanitaria basata su un approccio multidisciplinare organizzato che coinvolga figure professionali ad indirizzo diagnostico (radiologo, medico nucleare, patologo e laboratorista), specialisti di patologia (oncologo, radioterapista, internista, terapeuta del dolore e palliativista, fisiatra, ortopedico, radiologo interventista e geriatra).

3) **Obiettivi**

Assicurare una presa in carico di qualità del paziente oncologico con metastasi ossee e la definizione coerente di un algoritmo diagnostico terapeutico che dia una risposta rapida e coordinata all'utente e razionalizzare le risorse professionali ed economiche a disposizione del GOM-BMM di Reggio-Calabria compatibilmente con le migliori cure disponibili. Gli endpoint principali del PDTA delle metastasi ossee sono quindi:

- prevenzione e diagnosi precoce degli eventi scheletrici correlati alle metastasi ossee (SREs);
- ottimizzazione della terapia palliativa e riabilitazione del paziente;
- integrazione con terapie oncologiche specifiche atte ad aumentare la sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti oncologici portatori di neoplasia complicata da metastasi ossee;
- razionalizzazione delle risorse e governance.

4) **Attività**

4.1. Individuazione categorie del paziente

Il PDTA delle metastasi ossee include nel suo algoritmo gestionale, pazienti oncologici a cui sia stata diagnosticata la presenza di lesioni ossee secondo il seguente schema:

A) **Pazienti con anamnesi oncologica in follow-up** o in trattamento oncologico specifico per la malattia di base già provvisti quindi, di codice di esenzione per patologia neoplastica 048.

Qualunque specialista o medico di Medicina generale che ha in cura il paziente con un riscontro iniziale o un forte sospetto di metastasi ossee contattando l'ufficio del case manager il quale inserisce il caso clinico nella discussione multidisciplinare. In tale sede si introducono gli esami diagnostici mirati (es. biopsia, Rx diretta SOTB, TC, RM, medicina nucleare, laboratorio analisi) in maniera coordinata e sequenziale onde evitare ridondanze diagnostiche o esami inutili. Nel corso della discussione multidisciplinare verranno definiti

di volta in volta gli specialisti da introdurre nel percorso terapeutico nella fattispecie (radioterapista, oncologo, ematologo, ortopedico, antalgologo, fisioterapista, geriatra ecc). Le decisioni collegiali saranno prese in considerazione del tipo di neoplasia primitiva, alla storia clinica del paziente, le sue condizioni cliniche (performance status, complicazioni in essere ecc) e fisiopatologiche (Età, sesso, osteoporosi, comorbidità ecc), alla luce di specifici trattamenti precorsi, e infine al quadro clinico/radiologico delle lesioni ossee (numero: singola/multiple; sede: scheletro assile o appendicolare; caratteristiche radiologiche: addensanti o litiche; presenza o meno di dolore e/ o sintomatologia neurologica).

In caso di diagnosi di tumori primitivi dell'osso o in caso di mieloma multiplo, i pazienti verranno indirizzati allo specialista di patologia.

B) Pazienti con recente diagnosi oncologica e presenza all'esordio di metastasi ossee I pazienti accedono al PDTA in oggetto in condizioni previa valutazione specialistica per la malattia oncologica di base; fanno eccezione le condizioni oncologica d'urgenza (frattura patologica, compressione midollare, pancitopenia da sostituzione midollare, ipercalcemia) che richiederà l'attivazione del PDTA per definire il percorso diagnostico terapeutico compatibilmente agli specialisti di patologia. Questo per razionalizzare la procedura diagnostica evitando ridondanze ed esami inutili e stabilire una procedura adeguata di trattamento e compatibilità tra i trattamenti. Stabilendo una gerarchia temporale adeguata al caso specifico.

In questo caso l'accesso al PDTA-MO segue le procedure al punto A o può essere attivato come procedure da pronto soccorso o consulenza in reparto

Gli incontri multidisciplinari saranno eseguiti su base regolare (settimanale). Sono richieste in presenza nei locali della radioterapia o in contatto telematico le varie figure che appartengono al Core e cioè il radioterapista, l'oncologo, il radiologo, il medico nucleare, il fisiatra e terapeuta del dolore con il coinvolgimento su chiamata delle figure specialistiche di supporto (ortopedico, radiologo interventista, geriatra).

4.2 Accettazione

L'accettazione del paziente nel percorso di PDTA avviene tramite Case Manager (CM) e viene eseguito nei locali della direzione sanitaria o altro locale adibito. Lo specialista segnalerà alla ASL di appartenenza la necessità di attribuire il codice di esenzione per patologia neoplastica 048.

Le visite del paziente saranno concordate nella fattispecie dopo discussione multidisciplinare del caso. E' compito dello specialista che lo ha in carico fornire le informazioni relative al consenso informato sulla strategia e le procedure stabilite in maniera collegiale previa lettera firmata dai membri della commissione.

4.3 Accoglienza

La procedura di registrazione e accoglienza nel PDTA-MO è gestita dal CM su richiesta del MMG e dello specialista. La presa in carico assistenziale e clinica del paziente nella fase successiva è gestita come da prassi dal personale infermieristico e medico delle UOC afferenti al PDTA-MO, in base a quanto stabilito nel collegio multidisciplinare.

Sarà compito del personale di ciascuna UOC che segue il percorso terapeutico specialistico del paziente stabilire una relazione continuativa che sarà di volta in volta arricchita dalle decisioni del gruppo multidisciplinare. Resta inteso che è compito di ciascun specialista definire e rinnovare il percorso informativo del paziente e raccogliere il suo consenso che può essere ritirato consapevolmente in qualunque momento come da normativa vigente.

La presa in carico prevede la valutazione e tutoraggio della persona assistita, mediante la compilazione della documentazione adeguata di cui viene mantenuta traccia dal responsabile del PDTA-MO. Viene inoltre richiesta particolare attenzione alla compilazione di:

- 1) Scheda infermieristica
- 2) Scheda valutazione del dolore e parametri vitali
- 3) Scheda QoS per la qualità di vita

Scheda G8 quale strumento di screening per la valutazione geriatrica nei pazienti con più di 75 anni

- 5) minimental e test della senescenza per i pazienti con più di settanta anni.

Tali schede verranno inserite nella cartella clinica per il passaggio delle informazioni al personale del reparto di competenza per il relativo trattamento ed una copia viene conservata dal CM.

Ai pazienti che ne faranno richiesta viene inoltre offerto un supporto psico-oncologico (individuale e/o di supporto ai familiari).

Il personale infermieristico garantisce il supporto all'attività medica durante la visita ed il colloquio e valutazione delle funzioni vitali del paziente

E' invece compito dello specialista fornire informazioni ai pazienti sulle preparazioni e modalità di esecuzione degli esami diagnostici e di stadiazione e registrare adeguatamente il consenso informato.

Dopo la segnalazione del caso, in occasione della prima riunione multidisciplinare collegiale verrà stabilita la programmazione sequenziale degli esami diagnostici (eventuale biopsia, Rx diretta, SCINTIGRAFIA OSSEA, TC, PET-TC, RMN) cui seguirà un secondo incontro per l'inquadramento terapeutico in funzione di tali esami (diagnosi istologica, malattia extraossea, **numero e sede delle lesioni, caratteristiche radiologiche; presenza di sintomatologia algica e/ o sintomatologia neurologica, compromissione metabolica**) con riferimento a figure specialistiche (radioterapista, oncologo, ematologo, chirurgo ortopedico, ecc.).

4.4 Discussione del caso al GIC

Il GIC definisce il piano di trattamento sulla base dei protocolli in vigore verificandone l'aderenza al presente PDTA o eventualmente riportando in chiaro nel verbale finale deviazioni indotte da situazioni particolari.

Le figure professionali che dovrebbero essere sempre presenti al GIC sono rappresentate dall'oncologo medico, dall'oncologo radioterapista, dal radiologo/neuroradiologo, dal medico nucleare, dal chirurgo ortopedico. Gli altri professionisti che compongono il team del GIC vengono invitati a partecipare alla discussione, se ritenuta necessaria la loro presenza in base al quesito clinico posto dall'inviante del caso clinico al GIC. **In ambito GIC METASTASI OSSEE** non vengono discussi tutti i casi di pazienti portatori di metastasi ossee, ma quelli per i quali sia necessaria una discussione collegiale per indirizzare un paziente verso un determinato trattamento terapeutico piuttosto che un altro ad es.:

- Chirurgia vs radioterapia;
- Valutazioni di reirradiazione;
- Vertebroplastica vs radioterapia;
- Terapia radiometabolica o radioterapia mediante fasci esterni;
- Necessità di organizzare biopsia su lesione sospetta.

4.4.1 Radioterapia

La radioterapia è un trattamento che viene proposto frequentemente e deve embricarsi con altri trattamenti secondo tempistiche da concordare con i diversi specialisti. Il trattamento radioterapico consente generalmente una significativa riduzione del dolore nel 50-80% dei casi con risposta completa in un terzo dei pazienti, associato a scarsa tossicità acuta.

I meccanismi che mediano l'effetto antalgico della RT non sono del tutto noti. L'effetto citocida sulle cellule neoplastiche presenti nel focolaio metastatico rappresenta un fattore sicuramente importante; la morte delle cellule neoplastiche riduce gli effetti meccanici di compressione ed infiltrazione del tessuto osseo e la relativa produzione di citochine, che agiscono sui recettori responsabili del dolore; inoltre l'effetto antalgico è correlato con l'azione delle radiazioni ionizzanti sugli osteoclasti e sul sistema regolatore RANK-RANKL. Esistono ancora dubbi sul ruolo della radioterapia nella prevenzione delle fratture patologiche poiché essa produce un tessuto fibroso riparatorio che andrà solo successivamente incontro a mineralizzazione. La ricalcificazione ossea avviene solo con dosi più alte con densità ossea incrementata del 173% dopo 30 Gy in 10 frazioni rispetto a 120% dopo 8 Gy in singola frazione.

La tossicità relativa al trattamento radioterapico comporta un iniziale aumento del dolore, causato dall'edema radio-indotto che comprime i tessuti sani. Questo evento è più frequente per lesioni estese e/o dosi per frazioni molto elevate. I tempi di risposta del dolore alla RT variano dai 2 giorni alle 4 settimane con una durata mediana di sollievo dal dolore da 11 a 29 settimane.

Esistono numerosi studi clinici randomizzati che hanno confrontato diverse schedule di frazionamento con risultati sovrapponibili dal punto di vista del sollievo del dolore e della tossicità. In particolare le recenti linee guida dell'American Society of Radiation Oncology (ASTRO) [2] hanno focalizzato l'attenzione sui più importanti aspetti dell'impiego della radioterapia palliativa nelle metastasi ossee quali le schedule di frazionamento più efficaci nel trattamento del dolore e/o nella prevenzione della morbidità da metastasi ossee, la possibilità di re-irradiazione e la tossicità relativa ai vari frazionamenti.

In particolare sembra ormai consolidato che l'utilizzo di una singola dose di 8 Gy produce un uguale risultato in termini di controllo del dolore con un maggior gradimento del paziente e concomitante riduzione dei costi, con tossicità acuta e tardiva sovrapponibili. Tuttavia, una re-irradiazione si rende necessaria nel 20% dei pazienti trattati con singola frazione rispetto all'8% dei pazienti sottoposti ad altri frazionamenti.

Riguardo le re-irradiazioni, la Task Force dell'ASTRO consiglia, quando possibile, che i pazienti siano inclusi in studi prospettici randomizzati per definire meglio l'iter nel trattamento della recidiva del dolore. La possibilità di effettuare il ritrattamento va valutata in base alle modalità tecniche e alle dosi del precedente trattamento e alla sede ossea, considerando gli organi critici esposti, mentre non vi sono studi randomizzati che consentano di definire la dose ottimale per il ritrattamento. I pazienti con una risposta positiva al primo trattamento presentano maggiori vantaggi dopo reirradiazione.

Altro punto preso in considerazione dalle linee guida ASTRO riguarda i vantaggi della radioterapia altamente conformazionale e le sue indicazioni in un eventuale ritrattamento. La radioterapia stereotassica (SBRT) è una tecnica radioterapica che consente di somministrare alte dosi di radioterapia alla sede di malattia risparmiando le strutture nervose adiacenti, soprattutto nel caso di metastasi vertebrali. Le tecniche stereotassiche dovrebbero essere indicate per pazienti oligometastatici od in oligoprogressione e soprattutto in pazienti selezionati all'interno di trial clinici e trattati in centri con sufficiente esperienza. Inoltre, in caso di reirradiazione, sebbene non siano ancora disponibili dati definitivi sui criteri di selezione dei pazienti e sulle dosi di ritrattamento, è emerso che la SBRT dovrebbe essere fattibile, efficace e sicura, previo inserimento dei pazienti in trials.

clinici [3]. Altre considerazioni riguardano il ruolo della chirurgia, dei radionuclidi, dei bifosfonati nel sostituire il trattamento radioterapico.

La Half body irradiation (HBI) è un trattamento efficace nei pazienti con metastasi ossee diffuse [4, 5, 6, 7], in cui sarebbe indicato un trattamento radiometabolico che però non è accessibile presso il centro di cura di riferimento per il paziente o è controindicato [8, 9].

È possibile trattare lesioni litiche, blastiche, miste con o senza estensione extraossea [10, 11].

Il controllo del dolore si osserva fino al 70-80% dei pazienti con diverse evidenze che mostrano una riduzione della necessità di terapia farmacologica antalgica (oppiacei, FANS).

Si distingue in Superior HBI quando la regione di trattamento è compresa tra la base del cranio e le creste iliache, ed Inferior HBI quando la regione di trattamento è compresa tra le creste iliache e le caviglie.

La dose raccomandata nella Superior HBI è di 6 Gy in seduta singola e di 8 Gy in seduta singola in caso di Inferior HBI [12].

Tale trattamento è ovviamente gravato da tossicità acute gastrointestinali ed ematologica di rilievo, per cui è importante premedicare il paziente con terapia infusionale con liquidi, con antiemetici e corticosteroidi e farmaci analgesici per prevenire il fenomeno del “pain flare”.

È raccomandato far intercorrere, laddove si pone l'indicazione, tra una Superior HBI ed una Inferior HBI almeno 4-6 settimane per il recupero della mielosoppressione.

In conclusione, la radioterapia a fasci esterni (EBRT) continua ad essere la principale metodica nel trattamento del dolore delle metastasi ossee non complicate, utilizzata con diverse schedule di frazionamento (30 Gy in 10 fr, 24 Gy in 6 fr, 20 Gy in 5-4 fr, 8 Gy in singola fr) e consente un eccellente controllo del dolore con minimi effetti collaterali [13, 14, 15, 16].

Un trattamento più protratto e con tecniche altamente conformate (SBRT) è associato ad una minore probabilità di dover reirradiare la medesima sede, e andrebbe riservato ai pazienti con un'aspettativa di vita > 3 mesi, con lesioni solitarie o negli oligometastatici (max 3-5 lesioni) mentre la singola frazione è più vantaggiosa per il paziente con aspettativa di vita < 1 mese e scadute condizioni generali e i caregivers [17].

Tuttavia, è sempre bene valutare per il singolo paziente quale sia l'integrazione ottimale tra le diverse opzioni terapeutiche sopradescritte.

La discussione GIC avverrà senza la presenza del paziente e la decisione finale sarà comunicata da un rappresentante del GIC delegato ad hoc.

4.4.2 Chirurgia +/- RT a fasci esterni

Il ruolo della chirurgia nel trattamento delle metastasi ossee ha lo scopo di ottenere il controllo locale della lesione metastatica, garantire una qualità di vita migliore possibile, preservare o ripristinare la funzionalità articolare e la stabilità segmentaria, il controllo del dolore, la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe, la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale.

Il trattamento chirurgico dei pazienti con lesioni metastatiche allo scheletro sia appendicolare e ai cingoli che assile, deve prendere in considerazione i principali fattori prognostici della malattia metastatica:

- 2) Le caratteristiche biologiche: a. istotipo del tumore primitivo (aspettativa di sopravvivenza); b. estensione della malattia (lesione unica o multipla); c. condizioni generali del paziente; d. intervallo libero da malattia.
- 3) Le caratteristiche biomeccaniche: a. presenza o rischio di frattura patologica nelle ossa lunghe principali; b. sede e dimensioni della lesione; c. tipo di lesione (litica,

addensante o mista); d. sensibilità alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, ecc.)

I pazienti con metastasi singola da tumore con buona prognosi con lungo intervallo di tempo tra la comparsa del tumore primitivo e quello della lesione ossea possono sopravvivere a lungo ed il trattamento chirurgico in questi casi deve comprendere l'asportazione della lesione metastatica e la ricostruzione con metodiche adatte a durare nel tempo. La frattura patologica è un evento avverso di grande impatto su qualità di vita e prognosi del malato oncologico. Il tessuto osseo in questi casi ha scarsa capacità di guarigione, quindi la finalità del trattamento non è la consolidazione della frattura, ma la stabilità del segmento osseo così da essere in grado di resistere alle forze applicate sia in flessione che in torsione in modo da permettere immediatamente il carico e la deambulazione. Gainor et al [18] hanno riportato un tasso medio di guarigione della frattura patologica del 35% in una casistica mista per tipo di tumore primitivo. Si sottolinea l'importanza di eseguire una ricostruzione stabile e resistente nel tempo nel caso sia prevista una lunga sopravvivenza del paziente e nelle sedi anatomiche più sottoposte a stress meccanici (**Livello di evidenza III; Forza di raccomandazione A**).

La lesione a rischio di frattura patologica ("impending fracture") è un altro fattore prognostico di notevole impatto. È stato, infatti, dimostrato che il trattamento chirurgico preventivo, rispetto a quello post-frattura, migliora la prognosi del paziente e riduce l'impatto della lesione metastatica sulla sua qualità di vita. I criteri di Mirels [19] rappresentano il sistema di valutazione del rischio di frattura più noto per lo scheletro appendicolare. Si tratta di un sistema a punteggio che tiene conto della sede anatomica, del grado del dolore, dell'aspetto radiografico (litico, misto, addensante) e della dimensione della lesione rispetto al diametro del segmento osseo. Van der Linden et al [20], hanno dimostrato che i parametri più significativi sono una osteolisi superiore a 50% del diametro osseo o della circonferenza ossea, una sua estensione longitudinale maggiore di 25-30 mm, il dolore (in particolare sotto carico). L'uso nella pratica clinica di questo score può essere raccomandato (**Livello di evidenza IV; Forza di raccomandazione B**). Diversi autori hanno proposto fattori prognostici e sistemi a punteggio per la stadiazione del paziente con metastasi ossee da carcinoma. Di rilievo risulta essere la prognosi del paziente recentemente, a tal proposito, Forsberg et al [21], hanno sviluppato due reti Bayesiane definite "Bayesian-Estimated Tools for Survival (BETS) models" per identificare fattori prognostici che influenzano la sopravvivenza postoperatoria di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per metastasi ossee delle estremità. I parametri risultati significativi per la sopravvivenza a 3 mesi sono stati: la stima preoperatoria di sopravvivenza da parte del chirurgo ortopedico esperto; la concentrazione preoperatoria di emoglobina; la conta preoperatoria dei linfociti; ECOG "performance status"; presenza di frattura patologica completa. I parametri risultati significativi per la sopravvivenza a 12 mesi sono stati: ECOG "performance status"; presenza di frattura patologica completa; il numero di metastasi ossee; la diagnosi del tumore primitivo. Tale modello è stato validato in uno studio multicentrico italiano.

Il trattamento chirurgico è successivo a 2 valutazioni fondamentali:

- la prognosi e l'aspettativa di vita che vanno definite dall'oncologo in base ad istotipo ed esami diagnostici;
- il rischio anestesiologicalo perioperatorio: ASA 4 e 5 sono definiti non operabili.

Capanna e Campanacci nel 2001[22], classificando le metastasi degli arti, hanno diviso i pazienti in 4 classi:

- classe 1, lesioni solitarie in neoplasia a buona prognosi;
- classe 2, fratture patologiche;
- classe 3, lesioni osteolitiche a rischio di frattura (impending fracture);
- classe 4, altre lesioni non altrimenti classificate. (Vedi flowchart allegata)

La stessa classificazione è stata adattata alle metastasi del bacino in:

- classe 1, lesioni solitarie in tumore primitivo a buona prognosi (tiroide follicolare o papillifero, rene, mammella ormonosensibile "long survivor") o con intervallo libero da malattia maggiore di 3 anni dalla diagnosi del tumore primitivo;
- classe 2, fratture patologiche nella regione periacetabolare;
- classe 3, lesioni osteolitiche periacetabolari;
- classe 4, lesioni osteoaddensanti diffuse, lesioni osteolitiche o miste in zona 1 o 3, piccole lesioni osteolitiche periacetabolari. (Vedi flowchart allegata)

Il trattamento chirurgico della lesione metastatica del bacino dipende dalla combinazione di 3 dati: la classe prognostica (classe 1-4), la zona anatomica coinvolta (zona 1-3) e la quantità di perdita ossea periacetabolare.

Secondo la classificazione di Enneking [23] il cingolo pelvico è suddiviso in quattro regioni differenti:

- zona 1 (area iliaca),
- zona 2 (area acetabolare),
- zona 3 (area ischio-pubica ed ileo-pubica)
- zona 4 (sacro). (Vedi algoritmo allegato)

Le zone 1 e 3 sono paragonabili a ossa non soggette a carico ed ossa "spendibili" degli arti e del tronco (clavicola, sterno, perone). Lesioni metastatiche nelle zone 1 e 3, anche se osteolitiche multiple, non compromettono la stabilità meccanica dell'anello pelvico e vengono indirizzate ad un trattamento chemio-radioterapico.

La regione periacetabolare rappresenta invece una importante zona di carico, dove una lesione metastatica è in grado di determinare una notevole limitazione funzionale. Il grado di interessamento e della perdita ossea periacetabolare è determinante per stabilire l'approccio terapeutico ed eventualmente il tipo di intervento chirurgico.

Un valido strumento per indicare la distruzione acetabolare è la classificazione di Harrington in quattro gruppi [24]:

- Harrington I. Interessamento minimo dell'acetabolo in sede subcondrale con integrità delle pareti mediale e superiore;
- Harrington II. Assenza della parete mediale dell'acetabolo, ma conservate la parte superiore (tetto) e la parete laterale;
- Harrington III. Osteolisi estesa che interessa non solo la parete mediale, ma anche il tetto ed il bordo laterale dell'acetabolo. Nella maggior parte dei pazienti anche la parte inferiore è funzionalmente inesistente;
- Harrington IV. Collasso acetabolare. Ricostruzione solo tramite resezione.

Oltre alla classificazione di Harrington in quattro gruppi, un altro sistema classificativo è rappresentato dalla "Metastatic acetabular classification" (MAC) che descrive 4 tipi di interessamento acetabolare [25,26]:

- Tipo 1, tetto acetabolare;
- Tipo 2, parete mediale;
- Tipo 3, singola colonna posteriore o anteriore;
- Tipo 4, entrambe le colonne acetabolari.

Pertanto le opzioni chirurgiche sono varie in base al distretto anatomico coinvolto, all'istotipo, alla presenza di metastasi solitarie o multiple:

- resezione ampia e ricostruzione con protesi tumorali (attualmente non in nostro possesso in attesa di definizione della gara regionale per la chirurgia protesica);

-eventuale curettage della lesione ed osteosintesi con chiodi o placche e viti semplice o con aggiunta di cemento addizionato di antibiotici e/o antiblastici (da valutare la possibilità di ottenere dalla farmacia ospedaliera antiblastici mirati da aggiungere al PMMA);
-curettage e/o cementoplastica percutanea nelle lesioni metastatiche del bacino poco aggredibili e con scarsa prognosi;
-resezione e ricostruzione con protesi acetabolari apposite (attualmente non in nostro possesso in attesa di definizione della gara regionale per la chirurgia protesica) nelle lesioni del bacino che richiedano una chirurgia maggiore (buona prognosi).
Esistono altri trattamenti a minima che richiedono attrezzature dedicate non in nostro possesso (crioterapia con criosonde, alcolizzazione radioguidata, termoablazione con micronele tac guidata, termoablazione con radiofrequenze tac guidata, chirurgia focalizzata ad ultrasuoni RM guidati, elettrochemioterapia) ed alcuni realizzabili solo per determinati istotipi da soli o come neoadiuvanti (embolizzazione).

4.4.3 Radionuclidi e RT a fasci esterni

L'impiego dei radionuclidi, anche se spesso sottoutilizzati, rappresenta una appropriata opzione per la palliazione di multiple secondarietà ossee o lesioni molto estese che non potrebbero essere adeguatamente trattate con la radioterapia a fasci esterni senza importanti tossicità, anche se il loro utilizzo non esclude la possibilità di trattamenti radioterapici mirati [27]. Ulteriori studi prospettici sono necessari per valutare l'impiego dei radionuclidi in associazione a bifosfonati o chemioterapici.

Al GIC Metastasi OSSEE vengono proposti i pazienti eleggibili per inserimento in terapia con Samario-EDTMP (Sm-153) in pazienti con dolore diffuso da metastasi ossee multiple con buona compliance osteomidollare, in II-III linea di terapia medica ed in assenza di fratture patologiche e/o compressione mieloradicolare e malattia sistemica limitata.

4.4.4 Bifosfonati e RT a fasci esterni

Diversi studi hanno dimostrato che l'associazione della radioterapia con i bifosfonati ottiene un risultato di tipo additivo con un'azione antitumorale sinergica e buona tolleranza al trattamento [28, 29]. Importante prima dell'inizio della terapia una adeguata valutazione preliminare del rischio di sviluppare osteonecrosi mandibolare, complicanza molto comune di tali farmaci [30].

4.4.5 Terapia medica oncologica

La comparsa delle metastasi ossee è solo una complicazione più o meno severa di una malattia neoplastica molto più complessa. Appare pertanto logico che il trattamento elettivo delle metastasi ossee e delle sue complicanze al di fuori dell'urgenza, non debba interferire o complicare il trattamento oncologico elettivo e sistemico (chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare, ormonoterapia, terapia antiangiogenica o terapia immunoncologica). Quest'ultimo verrà infatti stabilito ed eseguito secondo linee guida e in buona pratica clinica in funzione del tipo di primitività oncologica, quadro istologico, presenza o assenza di mutazioni driver, fattori di rischio e comorbidità.

Compito dell'oncologo e del gruppo multidisciplinare è quello di verificare che l'intervento loco regionale sia compatibile con il trattamento oncologico prestabilito in termini di eventi avversi, efficacia e costi ed eventualmente stabilire in collegialità

eventuali correttivi terapeutici che non inficino la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente

4.4.6 Terapia antalgica e di supporto

Stime attendibili valutano in oltre 6.000.000 nel mondo il numero dei pazienti che soffrono ogni anno di dolore da cancro avanzato ed in oltre 16.000.000 il numero dei pazienti cancerosi che, in fasi più o meno avanzate della malattia, soffrono di qualche sindrome dolorosa. Il totale di oltre 19.000.000 di pazienti offre un'idea rappresentativa della magnitudine e del carattere "epidemico" del dolore oncologico. Adottando analoghe estrapolazioni, si stima che in Italia ogni anno si ammalino di cancro circa 250.000 persone e, di queste, circa 110.000 ne muoiano: dai 60.000 agli 80.000 necessitano di terapia antalgica.

Il 20-50% dei pazienti già nelle fasi iniziali della malattia neoplastica lamenta un dolore significativo. Il fenomeno interessa non meno del 50% dei soggetti negli stadi intermedi, per salire ad oltre il 70% nei pazienti con cancro avanzato. Il dolore è d'intensità medio-elevata nel 50% dei casi, molto elevata o insopportabile in 1/3 di essi.

Nonostante ciò, ancora troppo frequentemente il dolore da cancro viene trattato in maniera del tutto inadeguata, persino nei paesi più industrializzati ed a più elevata qualità di vita, cosicché un numero inaccettabilmente alto di pazienti si dibatte tra sofferenze intollerabili ed inalleviate.

Da un punto di vista clinico-terapeutico, può essere utile classificare schematicamente i meccanismi del dolore cronico oncologico in 3 categorie : (a) meccanismi periferici; (b) meccanismi centrali; (c) meccanismi misti.

Il dolore da cause periferiche o nocicettivo è generalmente dovuto ad un aumento dell'input sensitivo per stimolazione delle terminazioni nervose periferiche, prodotta da agenti algogeni (chinine, prostaglandine, ecc.) come conseguenza di compressione di strutture algosensibili. Il dolore, che può essere somatico (parietale) o viscerale, viene riferito come sordo e costante, oppure come crampiforme e trafittivo.

Il dolore da cause centrali è il risultato di una lesione a carico del SNC oppure della deafferentazione di grossi tronchi nervosi periferici, con successiva "centralizzazione" del sintomo. Il dolore viene riferito come sensazione di aghi e di spilli, formicolio e bruciori; è inoltre accompagnato da deficit delle funzioni sensorio-motorie nell'area d'innervazione corrispondente.

Il dolore da meccanismi misti (periferici e centrali) rappresenta la forma più frequente nel cancro avanzato ed assume caratteristiche comuni ad entrambi i tipi già descritti. Il sommarsi di fattori centrali e periferici innesca un circolo vizioso autopetruantesi.

Aspetti psicologici del dolore da cancro avanzato

Rilevanti sono i problemi di ordine psicologico (cognitivi ed emozionali) correlati al dolore da cancro. Ogni malattia cronica comporta problemi psicologici che riflettono il distress psicofisico indotto dalla malattia e l'impatto negativo di questa sullo stile di vita del paziente. L'evento neoplastico aggrava e rende ancora più complessa la situazione, poiché il paziente è costretto a confrontarsi con i conflitti che la malattia e l'accettazione-rifiuto della sua "realtà" evocano, con ovvie implicazioni, non ultima quella dell'inguaribilità-morte.

Reazioni d'ansia, aggressività e depressione costituiscono concomitanti molto frequenti ed interessano oltre i 2/3 dei pazienti cancerosi.

La letteratura anglosassone ha introdotto il termine di "Dolore Oncologico Globale" (Total Pain) [31], per indicare quel carico di sofferenze che includono il dolore fisico, ma lo trascendono.

Questo si articola in quattro principali coordinate: a) nocicezione; b) ansia; c) depressione; d) rabbia/aggressività.

La componente nocicettiva è strettamente dipendente dalla neoplasia, da patologie in comorbidità (e.g., herpes zoster), dagli effetti collaterali delle terapie antitumorali e dai sintomi di debilitazione (s. da fatica cronica).

Le fonti dell'ansia sono principalmente la paura di morire, la paura del dolore incontrollato, la perdita della dignità e del controllo somatico, problemi familiari e finanziari, incertezza sul futuro ed inquietudine spirituale.

La depressione è legata al senso di abbandono, alla perdita di stato sociale, lavoro e prestigio, perdita del ruolo familiare, insonnia, mutilazioni somatiche.

Infine, la rabbia/aggressività dipendono da ritardi nella diagnosi, insuccessi terapeutici, irritabilità, ecc.

Strategie Terapeutiche

L'obiettivo primario del processo terapeutico non può essere soltanto la pura e semplice riduzione dei livelli di dolore percepiti dal paziente, ma si deve mirare ad una vera e propria ristrutturazione del sistema del dolore, in tutti i suoi aspetti peculiari.

Sul piano operativo, il controllo del dolore oncologico può essere direttamente perseguito attraverso l'uso singolo o, meglio, combinato, delle seguenti tattiche:

(a) modificazione del processo morboso: chirurgia palliativa, chemio-radioterapia palliativa;

(b) modulazione, periferica o centrale, del dolore: farmacologica, elettrofisiologica, ecc.;

(c) interruzione delle vie nervose nocicettive: metodiche neurolesive anestesio-logiche e neurochirurgiche.

Il trattamento antalgico diretto deve essere, ove possibile, accompagnato da quelle che sono definite "terapie di supporto" o "adiuvanti", come, ad es., il trattamento psicofarmacologico, le psicoterapie, gli interventi psico-sociali.

L'approccio multifasico multimodale

Sul piano operativo, possiamo distinguere schematicamente 3 fasi principali che determinano gli algoritmi decisionali ed il programma di trattamento:

I fase. È basata sulla terapia primaria associata ad una terapia antalgica multimodale, con farmaci analgesici non narcotici, a vari punti d'attacco (periferici e centrali), in modo d'agire contemporaneamente sulle diverse componenti fisiopatogenetiche del dolore. L'approccio farmacologico deve essere integrato da farmaci adiuvanti (ad es. psicotropi), eventuali blocchi anestesio-logici transitori, e, soprattutto, da metodiche psicofisiologiche e psicologiche.

II fase. Il passaggio alla II fase è subordinato soltanto dal fallimento o dalla sostanziale inadeguatezza dei presidi terapeutici di prima linea. L'escalation tattica prevede l'uso di metodiche neurolesive. Spesso queste metodiche richiedono la prosecuzione o l'associazione delle terapie della I fase.

III fase. Questa fase, generalmente, ma non obbligatoriamente, coincide con quella cosiddetta "terminale".

Trattamenti farmacologici

Una corretta strategia d'impiego prevede:

1) Un approccio sequenziale, secondo la cosiddetta scala analgesica suggerita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [32]. Il primo "gradino" della scala prevede l'impiego di farmaci analgesici non-oppiacei (FANS, steroidi). Se con l'uso appropriato di questi farmaci non si ottiene un controllo adeguato del dolore, occorre associare allo schema farmacologico dei narcotici minori: è questo il secondo livello della "scala analgesica". Qualora questo approccio si riveli anch'esso inadeguato al controllo antalgico, è necessario ricorrere ai narcotici maggiori. Questa scelta non preclude la possibilità di associare ai narcotici dei farmaci analgesici periferici (FANS, steroidi), particolarmente nei dolori di origine ossea, ottenendo non di rado un effetto analgesico additivo. I farmaci adiuvanti possono essere associati a qualsiasi livello della scala, laddove se ne ravvisi l'utilità.

2) Una scelta appropriata del farmaco (o dei farmaci) sulla base di un'accurata valutazione delle caratteristiche del dolore, della sua riconosciuta efficacia antalgica, dei suoi potenziali effetti collaterali a breve e a lunga distanza.

3) Dosaggi adeguati di ciascun farmaco o dosi equipotenti se si variano i farmaci.

4) Un ritmo di somministrazione sulla base di orari prefissati e non al bisogno, allo scopo di prevenire il dolore e, sul piano comportamentale, di nullificare il "rinforzo positivo" che tale modalità (la richiesta del paziente) ha nel perpetuare il comportamento del dolore.

5) Una personalizzazione di tipo e dose del farmaco alle individuali esigenze del paziente.

Analgesci narcotici

La principale indicazione per la somministrazione dei narcotici è rappresentata dal dolore di elevata intensità o incoercibile, e non alleviato dagli analgesici non narcotici.

Narcotici minori. La codeina, alcaloide naturale dell'oppio, è il tipico narcotico minore. È dotata di un discreto "potenziale analgesico", che ne limita l'impiego a dolori di livello lieve-medio. In alternativa, possono essere impiegati tramadolo o tapentadolo, farmaci caratterizzati dalla combinazione dell'effetto agonista oppioide con quello di inibizione del re-uptake delle catecolamine. Le informazioni sull'efficacia e la tollerabilità del tapentadolo sono limitate e di bassa qualità. Possono essere utilmente associati a FANS, come il paracetamolo.

Narcotici agonisti-antagonisti. A questo gruppo appartiene la buprenorfina, narcotico di potenza analgesica medio-elevata, intermedia tra quella dei narcotici minori e maggiori.

Narcotici maggiori. La morfina è l'analgesico maggiore di gran lunga più usato e raccomandato dall'OMS come farmaco di prima scelta nel controllo del dolore oncologico di elevata intensità, purché non di tipo neuralgico o da deafferentazione.

La somministrazione della morfina per via orale è preferibile ogniqualvolta ciò sia possibile. Nonostante l'entità delle variazioni interindividuali, la maggior parte dei pazienti risponde a dosi comprese tra i 5 e i 40 mg ogni 4 ore. La dose va dunque titolata individualmente. E' disponibile anche la morfina in compresse "retard" da 10-30-60 e 100 mg. Nei pazienti intolleranti della morfina per os, è preferibile passare alla somministrazione per via intramuscolare, sottocutanea o endovenosa.

Altri oppiacei impiegati per il dolore moderato-severo sono l'ossicodone, l'idromorfone e il metadone. Non sono riscontrabili differenze significative in termini di efficacia/tollerabilità tra questi narcotici, fatta eccezione per la lunga emivita di quest'ultimo, che ne limita l'impiego solo in mano di professionisti esperti. Le formulazioni orali a immediato e a lento rilascio sono da preferirsi nella maggior parte dei casi. I narcotici vanno usati con attenzione nel lungo periodo per i rischi di dipendenza, aggirabili con una opportuna rotazione periodica degli stessi. Gli effetti collaterali (stipsi, prurito, depressione respiratoria, ecc.) vanno riconosciuti tempestivamente ed opportunamente trattati.

Altre modalità di somministrazione dei narcotici. Il fentanyl e la buprenorfina transdermici o il fentanyl transmucosale sono alternativi agli oppioidi per via orale, particolarmente indicati in pazienti con disfagia.

In caso di impossibilità di somministrazione orale, è raccomandato l'uso delle vie sottocutanea ed endovenosa in alternativa alla vie orali nella somministrazione degli oppiacei.

La somministrazione dei farmaci per via rachidea non dovrebbe essere utilizzata come terapia di prima linea, ma essere riservata come terapia per il dolore difficile in casi selezionati.

Cannabinoidi (THC, tetraidrocannabinolo e nabiximols). Evidenze di bassa qualità suggeriscono che il THC e analoghi non siano un analgesico efficace nel dolore da cancro. Da non sottovalutare la frequenza e la severità degli effetti collaterali.

Farmaci adiuvanti. Psicofarmaci (antidepressivi, neurolettici), steroidi, ecc. possono utilmente affiancare i farmaci di primo impiego qualora sia necessario.

Trattamenti Non-Farmacologici

In casi selezionati, in aggiunta o in alternativa alla terapia farmacologica, possono essere impiegate altre terapie non farmacologiche, quali trattamenti neurolesivi anestesiológicos e/o neurochirurgici (e.g. Cordotomia).

4.4.7 Terapia riabilitativa

La Riabilitazione Oncologica in genere ha lo scopo di ottimizzare la qualità della vita del malato di cancro, aiutando il paziente e la sua famiglia ad adattarsi a standard di vita quanto più simili a quelli precedenti la malattia, con l'obiettivo di limitare al minimo la disabilità fisica, il deficit funzionale e psicologico, che spesso si manifestano a seguito del tumore o delle terapie ad esso correlate.

Le disabilità che presentano i pazienti oncologici sono varie e complesse e si manifestano sul piano fisico, relazionale, psicologico e sociale; gli obiettivi sono, quindi, diversi in rapporto al paziente, al tipo di neoplasia, allo stadio, alla fase della malattia, alle comorbidità, al contesto familiare e sociale. La disabilità, gli obiettivi ed i trattamenti devono essere inseriti nel Progetto Riabilitativo Individuale che è unico per ogni Persona servita.

Per la complessità dei quadri patologici, la varietà della storia naturale della malattia e la molteplicità degli esiti che si possono presentare, l'équipe polispecialistica della Riabilitazione strutturerà e modulerà il Progetto Riabilitativo Individuale in base alla fase ed all'evoluzione della malattia, alla tipologia ed alla concomitanza delle complicanze insorte, alle aspettative ed alla motivazione del paziente e della sua famiglia.

La riabilitazione deve essere parte integrante del piano terapeutico di ciascun malato di cancro e/o con metastasi ossee, in tutte le fasi del percorso diagnostico/terapeutico, e ha lo scopo di:

- ✓ prevenire e trattare gli effetti collaterali delle terapie
- ✓ recuperare le funzioni lese

I pazienti possono accedere al programma di riabilitazione oncologica:

- nelle fasi del post intervento (sia esso chirurgico, chemioterapico o radioterapico), quando il Progetto Riabilitativo Individuale ha la finalità di ottimizzare il recupero funzionale, ridurre i tempi di degenza dei ricoveri, permettere una migliore tollerabilità dei trattamenti da attuare, favorire il ripristino del benessere psicologico e il reinserimento del malato nel suo contesto socio-familiare.
- durante tutto il decorso della malattia neoplastica, quando si configurino situazioni che possono beneficiare di un intervento riabilitativo.

Indicatori del trattamento riabilitativo:

- perdita dell'autonomia nell'attività quotidiana
- difficoltà alla deambulazione
- dolore (post-chirurgia, post-radioterapia, post-chemioterapia) non direttamente correlato al danno ma conseguente a posture viziate
- menomazioni neurologiche
- sindrome da inattività/astenia (fatigue syndrome).

I setting utilizzati per il trattamento riabilitativo sono quelli propri della riabilitazione: il ricovero in regime di degenza ordinaria e le prestazioni di tipo ambulatoriale.

Il percorso riabilitativo si basa su 3 pilastri:

1. attività fisica

2. alimentazione
3. equilibrio psichico

L'attività fisica comprende terapia di gruppo e sedute individuali con il Terapista della Riabilitazione. Essa si basa sul rinforzo muscolare e sul graduale recupero della resistenza fisica tramite esercizi calibrati nei vari setting in cui il Paziente si trova. Ad esempio, nelle sedute individuali del post-chirurgico la riabilitazione è mirata al trattamento di eventuali dolori e zone sintomatiche per deficit di mobilità di vario genere.

I deficit possono interessare anche altri sistemi come il sistema cardiorespiratorio, nervoso, linfatico, urinario e digestivo ed in questa fase la riabilitazione deve porre l'attenzione a queste ulteriori disabilità.

1. La riabilitazione respiratoria, per esempio, è indispensabile in tutti i pazienti che debbano o si sono sottoposti ad un intervento chirurgico di stabilizzazione vertebrale od asportazione tumorale. Un paziente che subisce un intervento, infatti, va supportato nella respirazione, perché dolore, limitazione motoria e cicatrici possono ridurre l'espansione del torace e quindi provocare infezioni o ristagno di secrezioni.

La riabilitazione motoria in pazienti oncologici è utile non solo nell'immediato periodo post chirurgico, ma anche durante e dopo le terapie antitumorali. Innanzitutto, riduce la fatigue, cioè quel complesso di sintomi che lamenta il paziente affetto da tumore o in trattamento e cioè:

- ❖ stanchezza
- ❖ astenia
- ❖ debolezza
- ❖ dolori muscolari.

Essa è fondamentale per:

- o la ripresa del tono muscolare
- o il mantenimento dell'equilibrio
- o il recupero di una buona funzionalità statica e della dinamica deambulatoria

Oltre al trattamento delle conseguenze delle metastasi ossee non bisogna tralasciare la localizzazione primitiva del tumore e gli esercizi riabilitativi sono fondamentali per ridurre le complicanze.

Ad esempio, gli esercizi fisioterapici dopo la mastectomia. La donna che subisce un intervento alla mammella per un tumore tende a incurvare le spalle verso l'interno e ad assumere posture malsane per le scapole e la colonna. La riabilitazione del cingolo scapolo omerale è fondamentale per evitare questo genere di complicanze.

Le rigidità e le fibrosi che insorgono dopo la radioterapia o a seguito di cicatrici, in ogni parte del corpo beneficiano dei trattamenti fisici e di scollamento con miglioramento della funzionalità dell'area e dell'eventuale dolore.

Ridurre gli edemi cioè i gonfiori, laddove siano state lese o interrotte le vie linfatiche a seguito di interventi per cancro della mammella e dissezione dei linfonodi del cavo ascellare od allettamento.

Gli operati per neoplasia della prostata o della vescica possono beneficiare dell'inevitabile complicanza dell'incontinenza urinaria grazie a esercizi sul pavimento pelvico.

La terapia riabilitativa è controindicata nel paziente con metastasi ossee non stabilizzate in sedi di maggiore carico, in presenza di dolore non controllato, in presenza di instabilità clinico-internistica.

La metastasi ossea può manifestarsi a livello di qualsiasi osso, le più frequenti compaiono a livello delle vertebre, del bacino e del femore. A seconda del rimaneggiamento del

tessuto osseo possono essere distinte in: osteoaddensanti, litiche o miste. L'inquadramento della malattia mediante la corretta diagnostica radiologica è fondamentale per l'impostazione del percorso di terapia più idoneo. Infatti, le manifestazioni litiche sono quelle che espongono più facilmente l'osso al rischio di frattura. A seconda delle caratteristiche delle metastasi ossee, della sede, del rischio di frattura associato e dell'entità del dolore possono essere prescritti ortesi od ausili per stabilizzare e ridurre le sollecitazioni meccaniche sulle lesioni. Questi possono essere collari o corsetti o ausili per limitare il carico sugli arti inferiori, consentire una corretta e sicura deambulazione e garantire un'autonomia negli spostamenti (per esempio con l'utilizzo di bastoni canadesi, deambulatore, carrozzina). Le indicazioni vengono rivalutate nel corso del tempo a seconda delle terapie eseguite e del loro effetto.

Il progetto riabilitativo, inoltre, può essere integrato mediante programmi di riabilitazione evoluta, sfruttando la tecnologia di sistemi digitali che permettono di analizzare processi motori complessi come la propriocezione, il controllo senso-motorio, la forza e la parte cardio-respiratoria; elementi cardine di qualsiasi funzione motoria. Tali sistemi sono già in dotazione all'U.O.C. di Recupero e Riabilitazione del GOM.

4.4.8 Necessità di organizzare biopsia su lesione sospetta

In alcuni casi, una metastasi ossea viene scoperta prima o nello stesso momento del tumore primitivo. Nel caso di prima metastasi o di incerta correlazione tra primitivo e lesione secondaria, o ancora nel caso in cui tutti gli esami di diagnostica strumentale eseguiti non permettano di arrivare a una diagnosi certa, è raccomandata la biopsia ossea che consiste nel prelievo di una parte di tessuto osseo "sospetto" da sottoporre ad esame istologico.

Il prelievo bioptico deve essere quantitativamente ben rappresentato (prelievi troppo esigui rischiano di non essere rappresentativi e quindi non diagnostici), deve essere inserito in contenitore con formalina tamponata al 10% e inviato tempestivamente al laboratorio di Anatomia Patologica, corredato da richiesta in cui vengano specificati inequivocabilmente, oltre i dati anagrafici del paziente, il tipo di prelievo (agobioptico o da biopsia a cielo aperto), la sede del prelievo e l'aspetto macroscopico della lesione, le notizie clinico-anamnestiche e strumentali e il sospetto diagnostico.

Limiti dell'esame istologico: i prelievi di lesioni ossee, in buona parte dei casi, prima della normale processazione, devono essere pretrattati con soluzioni decalcificanti che prevedono un tempo di posa variabile (dalle 24 h in poi), in relazione alla quantità di tessuto osseo presente. Inoltre, laddove effettuato, il processo di decalcificazione potrebbe danneggiare il tessuto, inficiando la qualità dei relativi preparati istologici e la caratterizzazione immunofenotipica della lesione.

I tempi di esecuzione dell'esame istologico sono in media di 8-10 giorni lavorativi, con variabilità legate al processo di decalcificazione e all'esecuzione di indagini immunoistochimiche.

5) Follow up

I pazienti effettueranno il follow up presso i reparti di riferimento, in particolare oncologia e radioterapia.

6) Modalità di accesso alle prenotazioni al GIC metastasi ossee:

SEDE: Locali della radioterapia e/o incontri per via telematica
GIORNO: Settimanalmente o a richiesta per casi urgenti
PRENOTAZIONI:

7) Cure Palliative

Lo scopo delle cure palliative è il raggiungimento della miglior qualità di vita possibile attraverso il controllo del dolore, degli altri sintomi e la cura degli aspetti psicologici, sociali e spirituali.

Il modello adottato dal servizio di Terapia del Dolore e Cure Palliative si avvale di un approccio multimodale e interdisciplinare che permetta di modulare gli interventi per percorso di cura, tipologia di paziente ed intensità di cura, attivando all'occorrenza altre risorse specialistiche presenti in azienda.

Attivazione dei programmi di cure palliative per tutti i pazienti che presentino i seguenti criteri:

- Diagnosi di neoplasia con metastasi ossee sintomatiche.
- Definire la tipologia e la gravità di sintomi ed il loro eventuale controllo.
- Avvio a trattamenti chemioterapici, radioterapici o chirurgici a scopo palliativo.

Tale attivazione è prevista in tre momenti del percorso di cura del paziente oncologico:

1. al momento della visita in presenza del CM attraverso la compilazione della scheda di segnalazione del paziente alle cure palliative (in allegato)
2. al momento della visita interdisciplinare GIC
3. al momento delle visite specialistiche ambulatoriali ed in regime di ricovero ordinario o diurno.

Il modello tende all'identificazione e valutazione precoce dei bisogni di cure palliative che consenta di avviare programmi specifici e personalizzati in grado di accompagnare il paziente e la sua famiglia lungo il percorso di malattia, garantendo il coordinamento tra i diversi professionisti e la continuità di assistenza mediante l'attivazione delle diverse articolazioni della rete di Cure Palliative (ambulatoriale, Day Hospital, Ricovero, Cure Domiciliari, Hospice). I pazienti presi in carico vengono seguiti per tutto il percorso di cura con garanzia di continuità e di accessibilità, attraverso un costante collegamento con i MMG e i caregiver, assicurando una pronta disponibilità h 24 per i pazienti in carico.

8) Responsabilità

Il GIC coordina il trattamento del paziente affetto da metastasi ossee, definisce la terapia da effettuare in seguito a discussione collegiale, in accordo con il PDTA definito ed il performance status del paziente. La responsabilità dell'attuazione della attività descritte è attribuita a tutte le figure professionali componenti il GIC ad ognuna secondo le proprie competenze professionali specifiche.

9) Aspetti etici

Il presente documento permette di definire un approccio integrato e multidisciplinare al trattamento dei pazienti affetti da metastasi ossee che tenga comunque conto sia delle diverse situazioni cliniche che delle aspettative dei pazienti in termine di guarigione in primis, controllo del dolore senza omettere l'impatto sulla qualità di vita.

In caso di protocolli sperimentali ogni procedura sarà sottoposta al comitato etico interaziendale al fine di garantire la miglior pratica clinica con le migliori garanzie di sicurezza sia in termini di efficienza che di efficacia.

10) Monitoraggio

Periodicamente saranno valutati indicatori indiretti della applicazione del presente PDTA al fine di valutare la corretta applicazione delle attività indicate e le eventuali criticità presenti nel presente percorso diagnostico-terapeutico.

11) Bibliografia

- [1] **Cheon et al.** A definition of “uncomplicated bone metastases” based on previous bone metastases radiation trials comparing single-fraction and multi-fraction radiation therapy . J Bone Oncol 2015 Jan 23;4(1):13-7.
- [2] **Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al.** Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Mar 15;79(4):965-76.
- [3] **Palma DA, Olson R, Harrow S, et al.** Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. Lancet 2019; 393: 2051–58.
- [4] **Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, Urtasun R, Cooper JS, Kuske RR, et al.** A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23(1):207-214.
- [5] **Berg RS, Yilmaz MK, Hoyer M, Keldsen N, Nielsen OS, Ewertz M.** Half body irradiation of patients with multiple bone metastases: a phase II trial. Acta Oncol 2009;48(4):556-561 (23)
- [6] **Miszczyk L, Tukiendorf A, Gaborek A, Wydmanski J.** An evaluation of half-body irradiation in the treatment of widespread, painful metastatic bone disease. Tumori 2008 Nov-Dec;94(6):813-821(24)
- [7] **Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, Escutia MA, Lanzos-Gonzales E, Mouelle-Sone A, et al.** Fractionated halfbody irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 Jul 1;50(3):765- 775.
- [8] **Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, Gadd J, Zivanovic MM, Lewington VJ.** Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89? Clin Oncol (R Coll Radiol) 1992 Mar;4(2):101-107.
- [9] **Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, et al.** A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. Radiother Oncol 1994 Apr;31(1):33-40.
- [10] **Fitzpatrick PF, Rider WD.** Half-body radiotherapy of advanced cancer. J Can Assoc Radiol 1976 Jun;27(2):75- 79.

[11] Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989 Nov;1(2):67-69.

[12] Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986 Jul 1;58(1):29-36.

[13] Dennis K, Makhani L, Zeng L, Lam H, Chow E. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials. *Radiother Oncol* 2013 Jan;106(1):5-14.

[14] Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 Apr 10;25(11):1423-1436.

[15] Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T, et al. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004 Oct 4;4:71.

[16] Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003 Sep;15(6):345-352.

[17] Haley ML, Gerszten PC, Heron DE, Chang YF, Atteberry DS, Burton SA. Efficacy and cost-effectiveness analysis of external beam and stereotactic body radiation therapy in the treatment of spine metastases: a matched-pair analysis. *J Neurosurg Spine* 2011 Apr;14(4):537-542.

[18] Gainor BJ, Buchert P. Fracture healing in metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1983 Sep;(178):297-302.

[19] Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989;256-264.

[20] Van der Linden Y.M, Dijkstra P.D, Kroon H.M, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 4: 566-573.

[21] Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network. *PLoS One.* 2011;6(5):e19956. doi: 10.1371/journal.pone.0019956. Epub 2011 May 13. PMID: 21603644; PMCID: PMC3094405.

[22] Capanna R, Campanacci. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br* 2001 May;83(4):471-81.

[23] Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(6):731-746.

[24] Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:653-64.

[25] Brown HK, Healey JH. Pathologic pelvis fractures and acetabular reconstruction in metastatic disease, in Tile M, Helfet DL, Kellam JF, eds: Fractures of the Pelvis and Acetabulum. Philadelphia, PA, Lippincott Williams and Wilkins, 2003, pp 795-806. 13.

[26] Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, Wunder JS, Siegel JA, Healey JH. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone Joint Surg Am 2000;82(5):642-651.

[27] Smith AW, et al. Radiopharmaceuticals for Bone Metastases. Semin Radiat Oncol. 2021;31(1):45-59.

[28] Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, Lichinitser M, Fujiwara Y, Yardley DA, Viniegra M, Fan M, Jiang Q, Dansey R, Jun S, Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10;28(35):5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21060033.

[29] Groenen KH, Pouw MH, Hannink G, Hosman AJ, van der Linden YM, Verdonschot N, Tanck E. The effect of radiotherapy, and radiotherapy combined with bisphosphonates or RANK ligand inhibitors on bone quality in bone metastases. A systematic review. Radiother Oncol. 2016;119(2):194–201.

[30] Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(17):3309-17. PMID: 26400539.

[31] Ong CK, Forbes D. Embracing Cicely Saunders's concept of total pain. BMJ. 2005 Sep 10;331(7516):576.

[32] Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. Int J Tissue React. 1985;7(1):93-6.

Tabella 1. Iter diagnostico

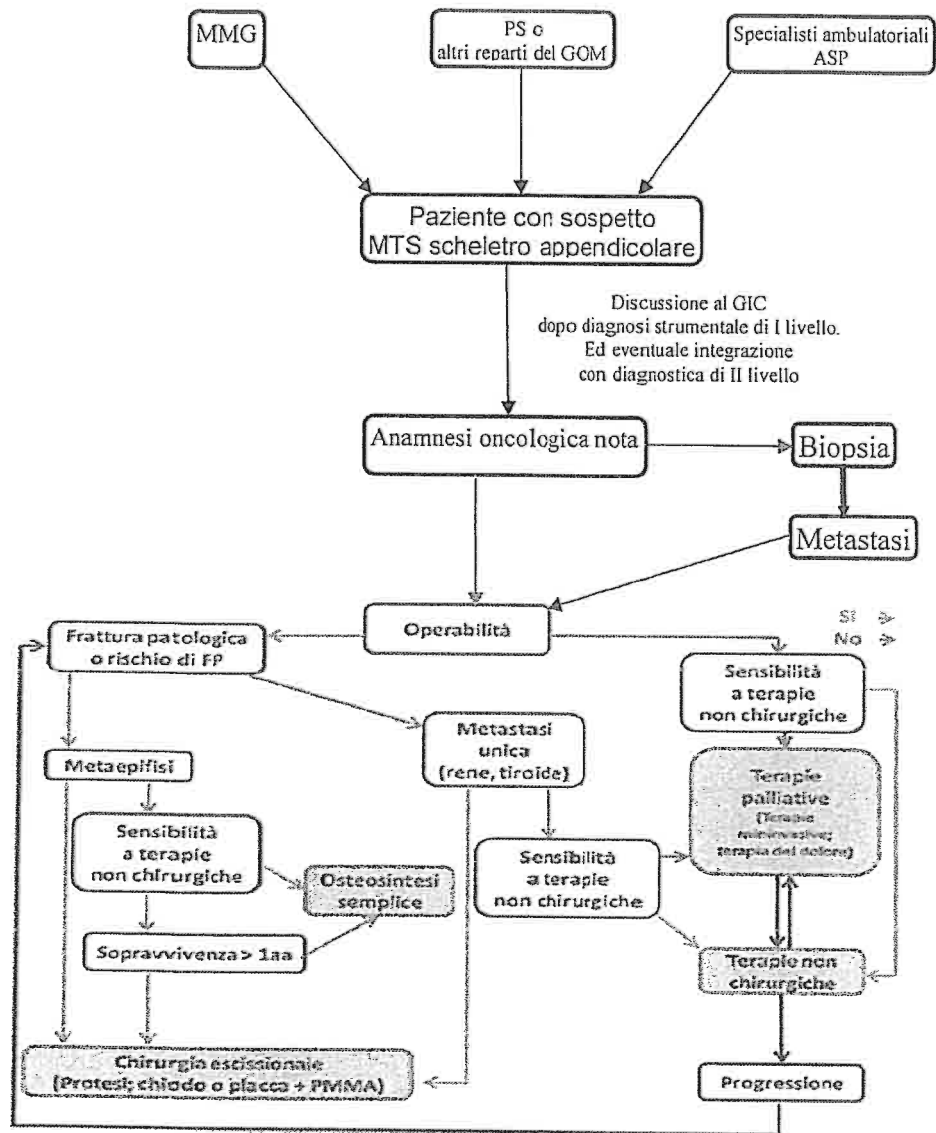
Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
Sospetto di metastasi ossee	Visita ambulatoriale	Medico del PSG	Immediato
		Medico di reparto del GOM	7 gg
		Altro medico specialista/MMG	7 gg
Metastasi ossee accertate	Visita GIC	Prenotazione	7 gg
	RX diretta	Prenotazione	7 gg
	TC	Prenotazione	15-20 gg
	RMN	Prenotazione	20-30 gg
	Scintigrafia ossea	Prenotazione	15-20 gg
	PET	Prenotazione	15-20 gg

	Biopsia	Prenotazione	15-20 gg
--	---------	--------------	----------

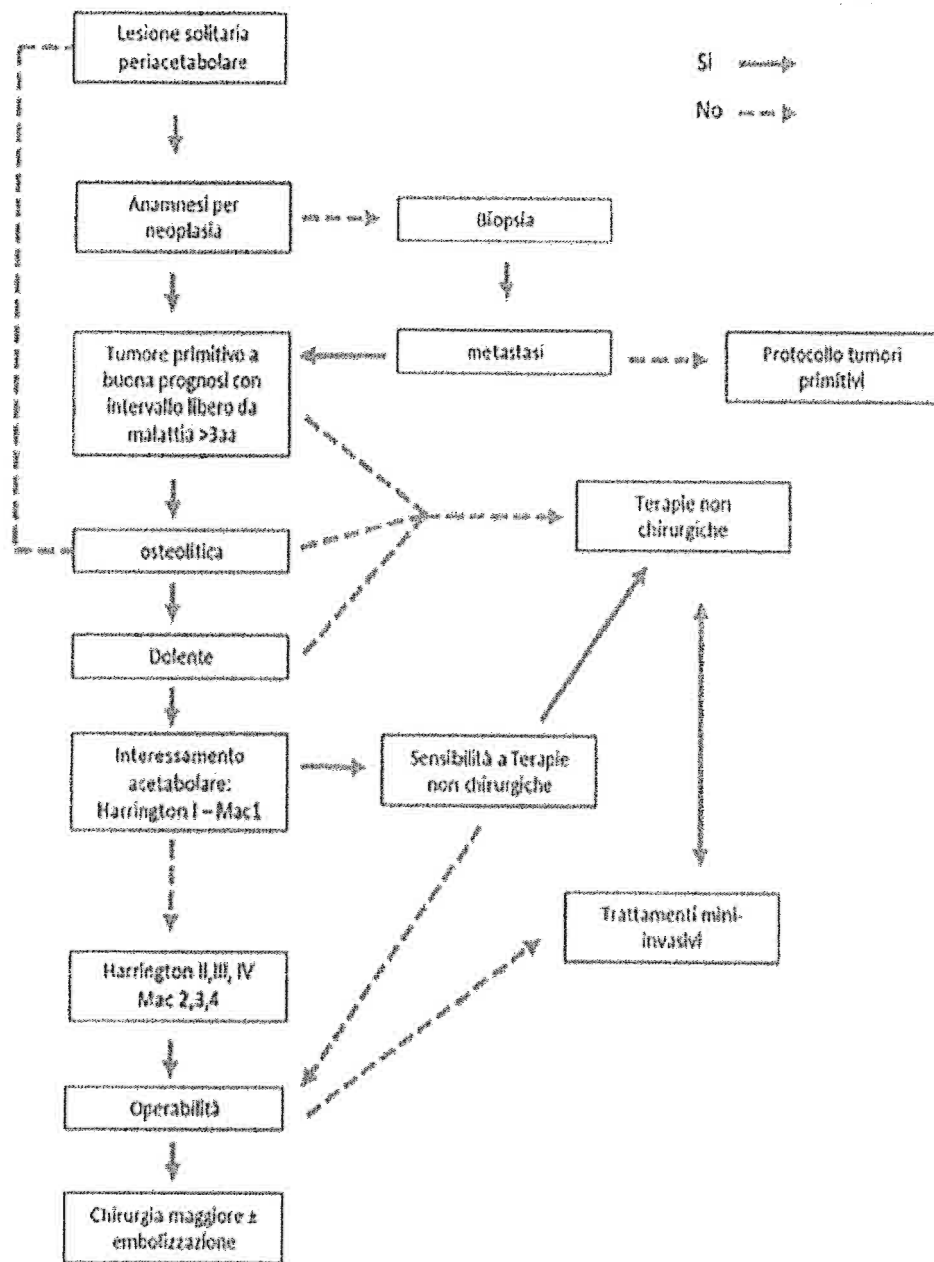
Tabella 2. Iter terapeutico

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
Metastasi ossea	Chirurgia (+- RT)	Il GIC prenota l'intervento presso CTO/NCH	Entro 15 giorni ad eccezione di frattura patologica
	Radioterapia	Il GIC prenota l'intervento tramite presso U.O.C radioterapia	Entro 15 giorni
	Trattamento oncologico elettivo (+/- Radioterapia) (Chemioterapia Terapia immunoncologica Ormonoterapia Terapia a bersaglio molecolare)	Il GIC prenota l'intervento presso U.O.C di oncologia medica	Entro 15 giorni
	Bifosfonati e terapia medica (+/-RT a fasci esterni)	Il GIC prenota l'intervento tramite presso U.O.C Oncologia medica	Entro 15 giorni
	Terapia radiometabolica (+- RT)	Il GIC prenota l'intervento tramite presso U.O.C medicina nucleare	Entro 15 giorni
	Cure palliative	Il GIC prenota l'intervento tramite presso U.O.C Terapia del dolore.	Entro 15 giorni

Flow chart approccio paziente con metastasi allo scheletro appendicolare



Flow chart approccio paziente con metastasi periacetabolare



Flow chart approccio paziente con metastasi bacino

Pazienti	Sede lesione	Chirurgia-ricostruzione
CLASSE 1	Zona 1 e 3	Resezione a margini liberi – no ricostruzione
	Zona 2	Resezione margini liberi + Protesi ICE CREAM CONE Protesi composita Protesi anca
CLASSE 2-3	Zona 1-3	Rt + terapie palliative/chirurgia in rari casi
	Zona 2	Harrington tipo I -> curettage cemento protesi anca standard
		Harrington tipo II -> curettage cotili da revisione e protesi anca
		Harrington tipo III -> curettage/ cotile da revisione/armatura con fili K sec Harrington/protesi anca standard
		Harrington tipo IV -> resezione Protesi Lumic/McMinn Protesi composita
CLASSE 4	Terapie non chirurgiche Tecniche mini-invasive: crioterapia/radiofrequenza/ elettrochemioterapia/acetabolooplastica	

Responsabile Dipartimento onco-ematologico

Il Responsabile Dipartimento Chirurgico

Il Responsabile Dipartimento dei Servizi

Il Responsabile Dipartimento Emergenza - Urgenza

Il Direttore Sanitario Aziendale

Il Direttore Sanitario di Presidio

Componenti del GIC:

Responsabile	
Chirurgo ortopedico	
Fisiatra	
Medico nucleare	
Neuroradiologo	
Oncologo Medico	
Oncologo radioterapista	
Radiologo	
Terapista del dolore	
Anestesista	
Case Manager	