
Gruppo di Studio SIOT sulle Metastasi Ossee

**LINEE GUIDA:
TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE
NELLO SCHELETRO APPENDICOLARE**

**Coordinatore Scientifico ed Editor:
Andrea Piccioli**



**ORGANO UFFICIALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**

Per la stesura e la pubblicazione di queste Linee Guida SIOT non si è avuto alcun finanziamento esterno.

LINEE GUIDA: TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE NELLO SCHELETRO APPENDICOLARE

EDITORIAL BOARD

Coordinatore scientifico:

A. Piccioli

Estensori del documento:

D.A. Campanacci

P. Daolio

A. Gasbarrini

V. Ippolito

G. Maccauro

R. Piana

P. Ruggieri

M.S. Spinelli

Revisione del documento

R. Capanna

T. Ibrahim

Redazione scientifica

ed editoriale

A.C. Di Martino

Membri del Gruppo di Lavoro sulle metastasi ossee che hanno collaborato alla progettazione e stesura del documento

D. Aucone, M. Berlusconi, R. Biagini,

E. Brach del Prever, F. Camnasio,

M. Cappuccio, R. Casadei,

V. Denaro, F. Fazioli, F. Gherlinzoni,

G. Gino, O. Gonzato, A. Luzzati,

S. Mapelli, O. Moreschini,

F. Nicolosi, A. Olmeda, N. Pace,

N. Papapietro, M.A. Rosa, E. Valenti

INTRODUZIONE

Nel 2008 abbiamo pubblicato le Linee Guida SIOT per il trattamento delle metastasi ossee da carcinoma allo scopo di identificare i pazienti che dovevano essere sottoposti ad intervento chirurgico e definire quale intervento fosse indicato nel caso specifico ¹. La presente revisione sul trattamento delle metastasi degli arti ha l'obiettivo di aggiornare tale protocollo alla luce delle nuove acquisizioni, e di stilare un algoritmo riassuntivo allo scopo di fornire al chirurgo ortopedico un valido supporto nella pratica clinica ed un utile orientamento nella scelta terapeutica e chirurgica più appropriata. Vengono inoltre descritte, nel contesto delle terapie palliative, le attuali terapie mini-invasive, alcune ancora in corso di studio, finalizzate alla terapia del dolore ed al controllo locale delle lesioni metastatiche dell'osso nel paziente non candidabile a trattamenti chirurgici convenzionali. In accordo con gli attuali standard di estensione delle Linee Guida, quando possibile e necessario, è stato formulato il livello di prove di efficacia e di forza delle raccomandazioni, secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni (Tab. I) messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS), coordinato dall'Istituto superiore di Sanità e dall'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali ^{2,3}.

EPIDEMIOLOGIA

Secondo i dati forniti dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dall'Associazione Italiana Registro Tumori (AIRTUM), nel 2011 in Italia sono stati registrati circa 360.000 nuovi casi di tumore, con un numero di decessi equivalente a 174.000 casi. Per quanto riguarda le metastasi ossee, si stima per l'anno 2010 una prevalenza in Italia in un range fra i 65.000 ed i 75.000 casi circa a livello nazionale ⁴.

L'American Cancer Society (ACS) stima negli Stati Uniti nel 2013 una incidenza di 1,6 milioni di nuovi casi di tumori maligni di cui, circa la metà sono neoplasie con tendenza a dare metastasi ossee ⁵; a questi, devono essere aggiunti il mieloma ed il linfoma osseo che, pur non essendo carcinomi, danno localizzazioni ossee simili alle metastasi. L'ACS informa inoltre che la sopravvivenza relativa a 5 anni dei pazienti oncologici (tutte le diagnosi) è passata dal 49%, nei pazienti osservati nel 1975-1977, al 68% nei pazienti osservati nel 2002-2008 ⁵. Il miglioramento delle terapie integrate delle neoplasie primitive e la maggiore sopravvivenza dei pazienti oncologici induce però un progressivo aumento del numero di pazienti metastatici. In una recente ricerca sulla prevalenza della malattia metastatica ossea nella popolazione americana, è stato stimato che il 31 dicembre 2008 circa 280.000 adulti statunitensi erano vivi con presenza di malattia metastatica scheletrica e gli autori sottolineavano che tale cifra sottostimava la reale incidenza della patologia non considerando i casi non diagnosticati ⁶.

TABELLA I.
Livelli di Evidenza e Forza delle Raccomandazioni secondo CeVEAS².

Livelli di evidenza
I: Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II: Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III: Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV: Prove ottenute da studi retrospettivi caso-controllo o loro metanalisi.
V: Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
VI: Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o Consensus Conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
Forza delle raccomandazioni
A: L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buone qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B: Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba essere sempre raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C: Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D: La procedura non è raccomandata.
E: Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

La diagnosi di metastasi modifica profondamente la prognosi del paziente affetto da carcinoma: secondo i dati dell'ACS, la sopravvivenza a 5 anni dei carcinomi non metastatici ed a basso rischio di recidiva trattati dal 2002 al 2008 era del 100% nel carcinoma della prostata e della tiroide, del 98% nella mammella, del 91% nel rene e del 52% nel polmone. Nello stesso periodo, nei tumori metastatici all'esordio la sopravvivenza a 5 anni era del 54% nel tumore della tiroide, 28% nel carcinoma prostatico, 24% nel carcinoma mammario, 12% nel tumore renale e 4% nel tumore polmonare⁵. Questi dati dimostrano che, anche se l'evento metastatico influenza negativamente la prognosi in maniera significativa, il paziente metastatico può sopravvivere a lungo nonostante la disseminazione della malattia.

Sebbene in alcuni casi la patologia metastatica dell'osso può essere considerata come asintomatica, i secondarismi ossei possono presentarsi con dolore e complicarsi con i cosiddetti "Eventi Scheletrici Avversi" (*Skeletal Related Events - SRE*) come fratture patologiche/"impending fractures",

compressioni midollari ed ipercalcemia. La comparsa di una metastasi scheletrica rappresenta un evento grave con influenza negativa sulla prognosi del malato oncologico, specialmente nel caso che la lesione richieda un trattamento chirurgico⁷. Da uno studio multicentrico dello "Scandinavian Sarcoma Group" su 460 lesioni metastatiche non vertebrali trattate chirurgicamente, risultava che il 44% dei pazienti era deceduto entro i primi sei mesi dall'intervento e si osservava una sopravvivenza ad un anno del 39% ed a 3 anni del 18%⁸. In due casistiche miste, che comprendevano lesioni metastatiche degli arti, cingoli e colonna vertebrale, è stata riportata una sopravvivenza ad un anno del 48% e 54% ed a 3 anni del 23% e 27%^{9 10}.

FATTORI PROGNOSTICI

Nel corso degli ultimi vent'anni, dalla revisione delle maggiori casistiche sono stati identificati dei fattori prognostici (Tab. II) ed in alcuni casi sono stati proposti dei sistemi a punteggio per la stadiazione del paziente con metastasi ossee da carcinoma.

Nell'esperienza di Bohm et al. su 94 pazienti, i fattori prognostici significativi per la sopravvivenza sono stati il tipo di tumore primitivo, la presenza di metastasi viscerali, la frattura patologica e l'intervallo libero tra il tumore primitivo e la metastasi (> 3 anni)⁹. Katagiri et al., su una casistica di 350 pazienti, hanno identificato 5 fattori prognostici: tipo di tumore primitivo; condizioni generali del paziente (secondo la *Eastern Cooperative Oncology Group*) (Tab. II)^{11 12}; metastasi viscerali e/o cerebrali; lesione scheletrica solitaria o multipla; precedente chemioterapia. Nella loro casistica, gli Autori hanno messo a punto un sistema a punteggio che ha dimostrato una valida correlazione statistica con la prognosi. Con un punteggio ≤ 2 la sopravvivenza ad un anno era dell'89% mentre con un punteggio ≥ 6 era dell'11%¹⁰.

Nello studio dello "Scandinavian Sarcoma Group"⁸, all'analisi multivariata sono risultati fattori prognostici significativi per la sopravvivenza: tipo di tumore primitivo; frattura patologica; metastasi viscerali; valore di emoglobina preoperatorio < 7g/dl; condizioni generali del paziente (secondo Karnovsky)¹³.

Da un'analisi prospettica su 191 pazienti trattati chirurgicamente per una frattura patologica su metastasi ossee, nel 2005 Nathan et al. hanno identificato i seguenti fattori prognostici indipendentemente significativi per la sopravvivenza: diagnosi del tumore primitivo, ECOG "performance status", numero di metastasi ossee, presenza di metastasi viscerali, valore di emoglobina, e la stima preoperatoria di sopravvivenza da parte del chirurgo¹⁴.

Nel 2011, Forsberg et al. hanno proposto l'utilizzo di una classificazione Bayesiana per stimare la sopravvivenza di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per metastasi ossee¹⁵. Sono state sviluppate due reti Bayesiane definite "Bayesian-Estimated Tools for Survival (BETS) models", in grado di stimare la probabilità di sopravvivenza a 3 e 12 mesi dopo la chirurgia in pazienti con metastasi ossee operabili, validando poi il modello su di una casistica dello "Scandinavian Skeletal Metastasis Registry" su 815 pazienti con metastasi ossee degli arti trattate chirurgicamente in 8 Centri di riferimento Scandinavi tra il 1999 e il 2009. I modelli BETS a 3 e 12 mesi sono stati entrambi validati da questo studio, sembrano funzionare anche in caso di dati mancanti o incompleti, e rappresentano un utile strumento per una stima accurata della sopravvivenza postoperatoria nel paziente con metastasi ossee delle estremità. I 5 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 4 parametri risultati significativi per la sopravvivenza a 12 mesi sono stati: la stima preoperatoria di sopravvivenza da parte del chirurgo; la concentrazione preoperatoria di emoglobina; il numero di metastasi ossee; la diagno-

TABELLA II.

Fattori prognostici nelle metastasi scheletriche da carcinoma

Autore	Fattori prognostici
Bohm et al. ⁹	Tipo di tumore primitivo Presenza di metastasi viscerali Presenza di frattura patologica Intervallo libero (tumore prim.-metastasi) > 3 anni
Katagiri et al. ¹⁰	Tipo di tumore primitivo Performance status (E.O.C.G.) Presenza di metastasi viscerali e/o cerebrali Lesione scheletrica isolata o multipla Precedente chemioterapia
Hansen et al. ⁸	Tipo di tumore primitivo Presenza di frattura patologica Presenza di metastasi viscerali Valore di emoglobina preoperatorio ≤ 7g/dl Performance status (Karnofsky)
Forsberg et al. ¹⁵⁻¹⁷	Stima preoperatoria di sopravvivenza da parte del chirurgo (3 mesi) Concentrazione preop. di emoglobina (3 mesi) Conta preoperatoria dei linfociti (3 mesi) ECOG "performance status" (3 mesi e 12 mesi) Frattura patologica completa (3 mesi e 12 mesi) Numero di metastasi ossee (12 mesi) Tipo di tumore primitivo (12 mesi)

si del tumore primitivo (Tab. II)¹⁶⁻¹⁷. La tipologia del tumore primitivo in termini prognostici necessita di una ulteriore caratterizzazione in termini di istotipo, sensibilità alle terapie adiuvanti e numero di lesioni scheletriche.

1) Istotipo

Il tipo di tumore primitivo è certamente il fattore prognostico più importante perché determina l'aggressività biologica della malattia. Tra i tumori a prognosi favorevole vengono solitamente inclusi il tumore della mammella, della prostata e della tiroide; a questi si aggiungono il mieloma e il linfoma che, pur non essendo carcinomi, vengono inclusi nelle casistiche e nei protocolli di trattamento delle metastasi ossee per il loro comportamento analogo. Il tumore renale viene incluso da alcuni Autori nei tumori a prognosi favorevole e da altri in quelli a prognosi intermedia: in realtà quando si parla di tumore renale è opportuno distin-

guere tra carcinoma a cellule chiare (l'istotipo più frequente) che, se trattato in maniera adeguata e tempestiva, spesso ha una prognosi favorevole, e tumore della pelvi renale, di aspetto transizionale, a comportamento ben più aggressivo e prognosi peggiore¹⁸. Inoltre nelle metastasi da carcinoma a cellule chiare è importante se esse sono sincrone (sfavorevole) o metacrone (favorevole) rispetto al tumore primitivo. Il tumore polmonare nei suoi diversi istotipi ed il tumore di origine sconosciuta, che esordisce con la metastasi e non è individuabile con la TAC *total body*, sono sempre considerati a prognosi sfavorevole⁸⁻⁹⁻¹⁹. Katagiri et al. distinguono i tumori a crescita lenta (mammella, prostata, tiroide, mieloma, linfoma), moderata (altri carcinomi e sarcomi) e rapida (fegato, pancreas, stomaco e polmone)¹⁰. Di recente, Forsberg et al. hanno riproposto questa classificazione con alcune modifiche: crescita lenta (mammella, prostata, rene,

TABELLA III.
Tipo di tumore primitivo sec. (da Forsberg et al., 2012¹⁶, mod.).

Crescita lenta	mammella prostata rene tiroide mieloma linfoma
Crescita moderata	sarcomi altri carcinomi
Crescita rapida	polmone stomaco fegato melanoma pancreas

tiroide, mieloma e linfoma); crescita intermedia (sarcomi e altri carcinomi); crescita rapida (polmone, stomaco, fegato e melanoma). La differenza di sopravvivenza a 3 e 12 mesi è risultata statisticamente significativa per i tre gruppi di pazienti (Tab. III)¹⁶.

2) Sensibilità alle terapie non chirurgiche

Come "risposta prevista alle terapie non chirurgiche" deve essere considerata la potenzialità della lesione ossea a riparare e a ossificare dopo trattamento locale (radioterapia) o sistemico (chemioterapia, terapie biologiche a bersaglio molecolare, terapia ormonale, bifosfonati e denosumab, terapia radiorecettoriale, ecc.). In generale, si prevede una buona risposta alle terapie adiuvanti nelle localizzazioni scheletriche dai seguenti istotipi: mammella; prostata; tiroide; mieloma; linfoma. Al contrario, la risposta prevista è scarsa per il carcinoma renale e il carcinoma polmonare¹⁸. (Livello di evidenza III; Forza di raccomandazione A) In caso di lesione non sensibile alle terapie adiuvanti, quando la sopravvivenza sia superiore ad un anno, bisognerà prendere in considerazione la terapia chirurgica escissionale; al contrario, in caso di lesioni con buona risposta attesa alle terapie adiuvanti, la chirurgia ortopedica può essere

indicata come trattamento di una frattura patologica o a scopo preventivo in lesioni a rischio di frattura, senza necessariamente procedere all'asportazione della lesione.

3) La metastasi unica

In generale si può affermare che nelle metastasi scheletriche solitarie ci sono evidenze che la chirurgia escissionale può portare ad un vantaggio prognostico nel carcinoma renale^{13 20-25} e tiroideo (istotipi a prognosi favorevole)²⁶⁻³¹ mentre non è stato dimostrato un miglioramento prognostico per il carcinoma mammario³²⁻³⁵ e prostatico^{36 37}. Non è stata osservata una differenza in termini prognostici tra la chirurgia ablattiva con margini ampi o marginali ed il curettage intralesionale^{20 25 30 31}. I pazienti di questo gruppo selezionato 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. Le metastasi solitarie hanno una miglior prognosi se comparse dopo un lungo intervallo di tempo dalla ablazione del tumore primitivo: in questi casi si raccomanda una radicalità chirurgica (margini adeguati) (Livello di evidenza IV; Forza di raccomandazione A).

EVENTI SCHELETRICI AVVERSI (SRE):

Tutti gli eventi scheletrici avversi (SRE), sin dalla loro comparsa, anche se asintomatici, sono di competenza dell'oncologo medico e del chirurgo ortopedico esperto in oncologia del sistema muscoloscheletrico. A loro spetta la valutazione e l'indirizzo in accordo con lo specialista di radioterapia, verso un trattamento incruento, medico e/o radioterapico, o chirurgico⁴. All'interno del panorama degli eventi scheletrici prendiamo in considerazione di seguito il trattamento della frattura patologica e delle lesioni a rischio di frattura.

1) La frattura patologica

La frattura patologica delle ossa lun-

ghe rappresenta un evento drammatico per il paziente metastatico. Nelle fratture su metastasi, pur essendo possibile in alcuni casi ottenere una consolidazione, la finalità del trattamento non è la guarigione della frattura, ma convertire un difetto osseo a 'segmento aperto' in un difetto a 'segmento chiuso', ristabilire la resistenza del segmento sia in flessione che in torsione, permettere immediatamente il carico e la deambulazione³⁸. La consolidazione di una frattura patologica è tuttavia possibile, ma i dati a questo riguardo sono limitati perché nella maggior parte degli studi pubblicati vengono presentati i risultati della sopravvivenza del paziente e dell'impianto (sintesi o sostituzione protesica) senza considerare la consolidazione della frattura. Poutout et al.³⁹ indicano una percentuale di guarigione complessiva delle fratture patologiche compresa fra il 5 e il 20% dei casi. Gainor et al.⁴⁰ in uno studio su 129 fratture patologiche hanno rilevato una guarigione media delle fratture del 35%, variabile sulla base della diagnosi istologica dal 67% per il mieloma, al 44% per il carcinoma renale, al 37% per il carcinoma mammario, fino allo 0% del tumore polmonare. A parità di condizioni, l'osteosintesi rispetto alla immobilizzazione in gesso favorirebbe una più alta percentuale di consolidazioni della frattura in quanto verrebbe saltata la fase di callo cartilagineo su cui maggiori sono gli effetti negativi di una eventuale radioterapia. In questo studio si evidenziava che la radioterapia, fino ad una dose totale di 30 Gy, non sembrava influenzare negativamente la guarigione della frattura. Gli autori concludevano che vi era un alto rischio di fallimento dell'osteosintesi dopo 6-9 mesi dall'intervento. In accordo con questo studio, anche Sim indica in mammella e mieloma gli istotipi con maggiore possibilità di consolidazione di una frattura patologica⁴¹.

Guarigione della frattura patologica

Fratture patologiche da carcinoma della mammella e mieloma hanno la maggiore possibilità di consolidazione. La bassa percentuale di guarigione delle fratture su metastasi nonostante le terapie non chirurgiche mette in evidenza 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).

2) Lesioni a rischio di frattura patologica (Impending fractures)

Il femore è il segmento osseo più a rischio per frattura patologica per le notevoli sollecitazioni meccaniche in flessione e torsione. Le regioni più a rischio in tale segmento sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovracondiloidea. La frattura patologica è una grave complicanza per il paziente oncologico incidendo negativamente sulla qualità di vita e sulla prognosi, oltre che aumentare i costi socio-sanitari. È stato dimostrato come il trattamento chirurgico preventivo, rispetto a quello post-frattura, non solo riduca l'impatto della lesione metastatica sulla qualità di vita del paziente, ma ne migliori anche la prognosi^{8 42}. I parametri tradizionalmente proposti come indicatori di rischio di frattura degli arti sono una lesione peritrocanterica di dimensioni maggiori di 25 mm, una lesione interessante più del 50% della circonferenza o del diametro dell'osso, l'aspetto osteolitico e il dolore ingravescente⁴³, in particolare se successivo anche al trattamento radioterapico. Il sistema di valutazione del rischio di frattura più noto per lo scheletro appendicolare è quello

proposto da Mirels nel 1989⁴⁴, con 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 osseo⁴⁵. Altri Autori hanno proposto l'aggiunta di ulteriori parametri al sistema proposto da Mirels, in particolare suggerendo come criteri di rischio aggiuntivo la localizzazione al femore sopra il piccolo trocantere e sulla metà prossimale dell'omero, l'istotipo mammella, il fatto che il paziente non sia in trattamento con difosfonati, la presenza di osteoporosi primaria o secondaria⁴⁶. Van Der Linden et al nel 2004 hanno presentato uno studio in cui in 102 pazienti è stata valutata la correlazione tra frattura e presenza della maggior parte tra i fattori di rischio indicati negli anni dagli autori precedenti. In particolare non sono risultati significativi i seguenti parametri: dolore ingravescente dopo radioterapia; dimensioni > 2,5cm; aspetto litico. L'unico criterio risultato statisticamente significativo era l'estensione della lesione corticale (assiale > 30 mm e circonferenziale > 50%). Gli autori concludevano osservando che il sistema di Mirels sovrastimava il rischio di frattura patologica⁴⁷. Interessanti sviluppi per il futuro possono venire dall'impiego della TC quantitativa e da modelli di elementi finiti basati sulla TC tridimensionale⁴⁸⁻⁵¹.

STRATEGIA CHIRURGICA: CONSIDERAZIONI GENERALI

L'aspettativa di sopravvivenza del paziente viene tenuta anch'essa in considerazione per la scelta del tipo di trattamento chirurgico delle metastasi ossee degli arti. Quando l'aspettativa di vita in relazione all'istotipo, alla stadiazione ed alle condizioni del paziente è limitata, il trattamento può essere di tipo puramente palliativo, rivolto al controllo del dolore e alla prevenzione o trattamento delle complicanze meccaniche. Quando

Rischio di Frattura

Ad oggi non abbiamo elementi di valutazione oggettiva del rischio di frattura di una singola lesione. 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). (Livello di evidenza IV; Forza di raccomandazione B)

invece l'aspettativa di sopravvivenza del paziente è buona, il trattamento della metastasi deve essere più aggressivo e soprattutto adatto a durare nel tempo (chirurgia escissionale). Alla luce di queste considerazioni, risulta evidente l'importanza di valutare i fattori prognostici in grado di indicare quali siano i pazienti metastatici che potrebbero sopravvivere più a lungo e che richiedono un trattamento chirurgico più aggressivo e complesso^{52 53}.

Oltre alla sopravvivenza prevista, vi sono altre proprietà di carattere biologico e meccanico che vanno considerate nella scelta terapeutica e chirurgica delle metastasi ossee: la presenza di una lesione metastatica unica; la sede anatomica (metaepifisi o diafisi); la stabilità meccanica (presenza o rischio di frattura patologica); la sensibilità della lesione metastatica alle terapie non chirurgiche⁵⁴.

Nelle sedi meta-epifisarie, soprattutto a livello del femore prossimale, la sostituzione protesica quando possibile risultata essere la soluzione chirurgica più appropriata perché permette un rapido recupero funzionale con un minor rischio di reinterventi dovuti al fallimento della ricostruzione ed alla progressione di malattia⁵⁵. Nelle lesioni metastatiche fratturative o a rischio di frattura del femore prossimale

le, Steensma et al. hanno confrontato i risultati del trattamento con sostituzione protesica e osteosintesi, dimostrando il minor rischio di complicazioni e la migliore durata a lungo termine della ricostruzione protesica. Gli autori concludono che in questa specifica sede anatomica l'osteosintesi con placca risulta fallimentare, e che la ricostruzione protesica è decisamente consigliata perché associata al minor numero di reinterventi e di revisioni con sostituzioni dell'impianto⁵⁶.

La sede anatomica della lesione costituisce dunque un elemento importante per la scelta del trattamento di una frattura patologica. Nelle fratture metaepifisarie dell'arto inferiore è suggerita quando possibile la ricostruzione protesica⁵⁷, per il minor rischio di complicazioni e di fallimenti dell'impianto e la possibilità di ottenere un rapido recupero funzionale ed una precoce concessione del carico e della ripresa della deambulazione. Nelle fratture metaepifisarie dell'arto superiore, a livello dell'omero prossimale, la ricostruzione protesica è sicuramente più affidabile a lungo termine, considerate le elevate sollecitazioni meccaniche in torsione di questa sede anatomica, mentre nell'omero distale la sostituzione protesica è preferibile alla luce delle difficoltà di ottenere un'osteosintesi stabile della paletta omerale.

La scelta del trattamento chirurgico delle lesioni diafisarie deve tener conto della previsione di sopravvivenza del paziente e della possibile risposta alle terapie non chirurgiche. Se la sopravvivenza prevista del paziente è buona e la risposta prevista alle terapie non chirurgiche è scarsa, deve essere considerata l'osteosintesi rinforzata con cemento acrilico. La lesione metastatica può essere asportata mediante curettage a cielo aperto, utilizzando tecniche adiuvanti locali per aumentare i margini di escissione (fenolo; crioterapia, ecc.), e la cavità riempita con cemento acrilico che può essere introdotto all'interno del

canale midollare per rinforzare l'osteosintesi. A livello dell'arto inferiore (femore e tibia) i chiodi bloccati sono da preferire alle placche e viti per la loro miglior resistenza meccanica in flessione e torsione e per l'affidabilità anche in caso di progressione locale della malattia⁵⁶. Nell'omero a livello diafisario possono essere utilizzati chiodi bloccati, utilizzando un secondo accesso chirurgico per eseguire il curettage ed il riempimento con cemento, o può essere usato lo stesso accesso del curettage per eseguire una osteosintesi con placca. A livello di radio e ulna deve essere utilizzata l'osteosintesi con placca. Se la sopravvivenza prevista del paziente è buona e la risposta prevista alle terapie adiuvanti è buona, può essere considerata l'osteosintesi semplice con chiodo bloccato. Questo criterio è valido soprattutto per le lesioni metastatiche a carattere misto o addensante, come quelle da carcinoma mammario e prostatico, forme che solitamente hanno una buona risposta alle terapie mediche, radioterapiche, ai bifosfonati ed al denosumab. Se la sopravvivenza prevista del paziente è scarsa, la frattura patologica diafisaria può essere stabilizzata con la semplice osteosintesi con chiodo bloccato, nel femore, tibia e omero, o placca e viti nelle lesioni dell'avambraccio¹⁸.

1) Chirurgia escissionale

A) Resezione e protesi: Le indicazioni alla chirurgia di resezione e sostituzione con protesi sono le fratture patologiche o lesioni a rischio di frattura in sede metaepifisaria, le metastasi uniche metaepifisarie da carcinoma renale e tiroideo e le lesioni metaepifisarie con scarsa risposta alle terapie non chirurgiche. L'indicazione alla ricostruzione protesica è preferibile quando possibile a livello dell'omero e del femore prossimale, in considerazione degli elevati stress meccanici di queste sedi anatomiche^{55 56 58 59}. Potter et al hanno osservato un decorso

Strategia chirurgica

- Nelle lesioni metaepifisarie il trattamento chirurgico si orienta verso una chirurgia escissionale e ricostruzione con protesi articolari o placca e cemento (in casi selezionati; cfr testo), ottenendo l'asportazione della lesione metastatica con margini possibilmente ampi (ma non necessariamente, vedi frattura patologica), e la ricostruzione stabile del segmento operato. (Livello di evidenza; III; Forza raccomandazione: A).
- Nelle lesioni diafisarie, quando la prognosi è buona e la risposta prevista alle terapie adiuvanti è scarsa, il trattamento chirurgico si orienta verso una chirurgia escissionale e ricostruzione con osteosintesi e cemento o spaziatori intercalari (Livello di evidenza; IV; Forza raccomandazione: A).
- Nelle lesioni diafisarie, quando la prognosi è buona e la risposta prevista alle terapie non chirurgiche è buona, o quando la sopravvivenza prevista del paziente è scarsa, la frattura patologica diafisaria può essere stabilizzata con la semplice osteosintesi con chiodo bloccato, nel femore, tibia e omero, o placca nelle lesioni dell'avambraccio. (Livello di evidenza: III; Forza raccomandazione: A).
- In pazienti non candidabili ad intervento chirurgico, l'utilizzo di terapie mini-invasive può contribuire al controllo del dolore che non risponde ad altri trattamenti convenzionali (terapia del dolore e trattamenti non chirurgici). (Livello di evidenza: V; Forza raccomandazione: B).

spesso sfavorevole nelle metastasi del femore prossimale trattate con osteosintesi, con una scarsa probabilità di guarigione delle fratture patologiche (<35%), una progressione di malattia nel 48% dei casi ed un fallimento dell'impianto nel 44% dei pazienti con lunga sopravvivenza⁵⁹.

Nelle altre sedi metaepifisarie, quando l'aspettativa di sopravvivenza è scarsa e in pazienti con basso Performance Status, il curettage e la ricostruzione con placca e cemento possono essere presi in considerazione (estensione < 50%). Gli attuali sistemi protesici modulari permettono di eseguire anche ricostruzioni intercalari, che trovano le stesse indicazioni delle ricostruzioni con chiodo e cemento pur risultando più affidabili a lungo termine. Le protesi intercalari rappresentano una valida alternativa agli interventi di stabilizzazione con placche o chiodo endomidollare delle lesioni francamente diafisarie. Trovano indicazione specialmente nell'omero, ma possono essere utilizzate anche nei segmenti sottoposti a carico; tuttavia, i costi maggiori e la tecnica chirurgica più complessa rispetto all'osteosintesi con cemento hanno fino ad ora limitato l'uso di questi impianti⁶⁰. In generale è considerato appropriato un intervento di ricostruzione protesica maggiore quando l'aspettativa prognostica è superiore ai 6-12 mesi^{56,58}. Le metastasi da carcinoma renale e tiroideo, che sono in genere supportate da un'ampia vascolarizzazione neoformata, vanno sottoposte ad embolizzazione arteriosa selettiva preoperatoria, quando la sede anatomica non permetta di utilizzare un laccio emostatico intraoperatorio. È inoltre importante acquisire un'immagine dell'intero segmento da operare tramite RMN con mdc, per escludere la presenza di malattia distalmente alla resezione. Gli steli protesici devono essere sempre cementati perché impiantati in osso spesso già irradiato o che dovrà ricevere radioterapia. Il cemento deve riempire completa-

mente tutto il canale midollare anche distalmente all'apice dello stelo protesico sia per ulteriore rinforzo meccanico sia per cauterizzare eventuali microlocalizzazioni distali.

B) Osteosintesi e cemento: L'osteosintesi rinforzata con cemento acrilico è indicata nelle seguenti situazioni cliniche: frattura patologica o lesione a rischio di frattura patologica diafisaria con buona prognosi e scarsa risposta alle terapie non chirurgiche; metastasi solitaria diafisaria da carcinoma renale o tiroideo; metastasi diafisaria con scarsa risposta alle terapie non chirurgiche in paziente con buona aspettativa di sopravvivenza. Il razionale della metodica consiste nell'asportazione del tessuto tumorale non sensibile alle terapie non chirurgiche, nella stabilizzazione del segmento con chiodo endomidollare bloccato o placca, e nel riempimento della perdita di sostanza con cemento acrilico. I chiodi endomidollari sono indicati nell'arto inferiore (femore e tibia) per la miglior resistenza meccanica ed affidabilità in caso di progressione di malattia. Nell'omero, quando è indicata una chirurgia a cielo aperto con rimozione della lesione metastatica, spesso è preferita l'osteosintesi con placca, eseguita attraverso lo stesso accesso chirurgico. Tuttavia, anche in questo caso, il chiodo bloccato garantisce una miglior affidabilità a lungo termine in caso di progressione locale di malattia⁶¹. L'osteosintesi con placca è indicata nelle lesioni dell'avambraccio (radio e ulna) e può essere considerata in caso di metastasi metaepifisarie del ginocchio, dell'omero distale e della tibia distale con estensione della lesione inferiore al 50%. Inoltre, la placca è indicata in caso di presenza di preesistenti mezzi di sintesi o protesi che impediscano l'utilizzo di un chiodo endomidollare. Il tessuto tumorale può essere asportato con resezione ampia o marginale o con curettage intralesionale. In quest'ultimo caso si possono utilizza-

re sostanze adjuvanti locali come il fenolo^{62,63} o tecniche adjuvanti come la crioterapia con azoto liquido⁶⁴⁻⁶⁶ o criosonde (*cryoprobes*)⁶⁷, che permette di diminuire il sanguinamento intraoperatorio e di estendere i margini chirurgici sterilizzando il tessuto osseo residuo.

Il riempimento della cavità con cemento acrilico permette di migliorare la resistenza meccanica dell'impianto e di ottenere un ulteriore effetto adjuvante sulle cellule tumorali. Inoltre, il cemento può essere caricato con antibiotici, bifosfonati o agenti chemioterapici che vengono rilasciati localmente nel tempo. È stato dimostrato che il cemento acrilico antibiotato addizionato di Doxorubicina e Pamidronato, mantiene le proprie caratteristiche meccaniche e riduce il rischio di infezione, progressione di malattia e mobilitazione protesica nella chirurgia delle metastasi ossee⁶⁸. I farmaci antiblastici più comunemente utilizzati sono il metotrexate, il cisplatino per i tumori polmonari e la doxorubicina per il tumore della mammella. In un recente studio italiano, è stato dimostrato che con questa tecnica i farmaci antitumorali vengono rilasciati nel tempo in forma attiva dal cemento e che ciascun farmaco conserva le proprie specificità citotossiche con un effetto differente sulla vitalità della coltura cellulare di riferimento⁶⁹. Il problema tuttavia è la biodisponibilità nel tempo degli antiblastici; la doxorubicina che è il farmaco chiave nel tumore mammario, ha un'emivita di meno di 24 ore ed è cardi tossico; il metotrexate che è l'antiblastico più stabile nel tempo non è specifico ed è gravemente nefrotossico e tossico sulla crisi ematica, e spesso i pazienti anziani non possono tollerare rapide dismissioni di elevate concentrazioni di questo farmaco^{70,71}.

2) Chirurgia palliativa nelle metastasi degli arti: l'osteosintesi semplice

L'osteosintesi semplice è indicata nelle seguenti situazioni cliniche: frattura

patologica o rischio di frattura patologica diafisaria, in lesione sensibile alle terapie non chirurgiche; metastasi diafisaria, non solitaria, non sensibile alle terapie non chirurgiche, in paziente con scarsa sopravvivenza; lesione diafisaria in progressione locale nonostante le terapie non chirurgiche, in paziente con scarsa sopravvivenza. L'osteosintesi semplice deve essere eseguita sempre con chiodi endomidollari bloccati con montaggi di tipo statico, mentre quando si esegue un'osteosintesi con placca è sempre indicato eseguire il curettage della lesione ed il riempimento del difetto con cemento acrilico. L'uso del cemento fornisce sostegno e continuità meccanica al segmento osseo, aumentando la tenuta delle viti e migliorando la stabilità della sintesi⁷². È importante sottolineare che l'osteosintesi endomidollare deve essere la più lunga possibile e, nel caso del femore, deve interessare anche il segmento cervico-cefalico, utilizzando vite o viti cervicocefaliche^{55 56 73 74}. I chiodi femorali retrogradi sono generalmente controindicati nei casi di fratture patologiche perché non permettono di rinforzare anche il collo femorale e la regione intertrocanterica con viti cervico-cefaliche. Inoltre, l'inserimento dall'interno dell'articolazione del ginocchio determina una possibile contaminazione tumorale di quest'ultima, richiedendo un trattamento radioterapico aggiuntivo dell'intera articolazione del ginocchio⁵⁵. Recentemente sono stati sviluppati dei mezzi di sintesi in fibre di carbonio e peek che stanno mostrando risultati promettenti in termini di resistenza meccanica⁷⁵ e vantaggi nel trattamento radioterapico adiuvante postoperatorio⁷⁶.

L'alesaggio del canale è preferito nelle lesioni metastatiche in quanto permette di utilizzare un chiodo di diametro maggiore con una migliore stabilità del sistema, pur non influenzando sul rischio di rilascio di microemboli tumorali nel circolo venoso⁷⁷, mentre un montaggio non alesato in un

osso patologico può portare spesso a sottodimensionare il chiodo. Prima di eseguire l'alesaggio, e tra un alesaggio e l'altro, si consiglia di aspirare ripetutamente il canale midollare.

3) Terapie mininvasive

Un dolore localizzato persistente nonostante le terapie non chirurgiche, in pazienti in cui sono sconsigliabili trattamenti di maggiore entità, rappresenta la principale indicazione di tutte le metodiche mini-invasive finora in uso comune. Le metodiche mini-invasive percutanee hanno come finalità la distruzione con mezzi fisici della lesione tumorale, allo scopo di diminuirne la sintomatologia e di rallentarne la progressione⁷⁸. Si tratta di metodiche inizialmente sviluppate per il trattamento di lesioni benigne, ma che hanno dimostrato la loro efficacia anche nella malattia metastatica ossea per il controllo palliativo della sintomatologia algica in aggiunta ai trattamenti principali medici, radioterapici e chirurgici⁷⁹⁻⁸². Queste tecniche possono essere associate alle terapie sistemiche (chemioterapia, terapie ormonali e biologiche), all'uso dei difosfonati, del denosumab, alla radioterapia ed alla terapia del dolore, per il controllo del dolore osseo metastatico⁷⁹⁻⁸². Tutte queste metodiche presentano controindicazioni simili, in particolare la vicinanza (< 1cm) delle lesioni da trattare a strutture vascolari-nervose o viscerali e la scarsa efficacia sulle lesioni osteoaddensanti (ad eccezione della crioablazione). L'effetto antalgico è probabilmente frutto della sinergia di diversi fenomeni: la distruzione delle terminazioni nervose ossee e periostee; la diminuzione del volume tumorale; la necrosi delle cellule secernenti citochine; l'inibizione dell'attività degli osteoclasti.

A) Termoablazione con Radiofrequenze (RF): È la metodica di ablazione mini-invasiva più diffusa ed utilizza l'effetto termico legato al passaggio di onde radio attraverso i tessuti⁸³. La

procedura, che avviene in sedazione, prevede il posizionamento sotto guida radiologica (solitamente TC) di uno o più elettrodi (mono o bipolari) a livello dell'area da trattare. Le onde radio trasmesse attraverso l'elettrodo generano calore elevato in un'area sferica nella zona circostante la punta dell'elettrodo. La dispersione del calore avviene in modo differente in base alla conduttività dei tessuti ed alla loro vascolarizzazione, così come l'effettiva estensione della necrosi causata dal trattamento. È possibile l'utilizzo di elettrodi bipolari per concentrare l'emissione delle radiofrequenze e dunque del calore a livello dei due elettrodi della sonda, in caso di necessità di trattamenti mirati⁸⁴.

B) Termoablazione con Microonde

(MW): L'emissione di onde elettromagnetiche a frequenza minore rispetto alle radiofrequenze (microonde) comporta comunque un effetto termico, grazie alla generazione di oscillazioni delle molecole di acqua contenute nei tessuti. La ablazione con microonde permette di ottenere temperature maggiori in minore tempo e con minore dispersione del calore da parte delle strutture vascolari⁸⁵.

C) Crioablazione: Il trattamento di crioablazione utilizza l'effetto necrotizzante delle basse temperature sui tessuti: sia per la citolisi diretta causata dal congelamento del citoplasma con rottura delle membrane cellulari, sia per l'effetto ischemico, necrotico e disidratante che si sviluppa nei tessuti circostanti l'area congelata. Si utilizzano sonde isolate caricate con argon: il gas, espandendosi, causa un rapido abbassamento focale della temperatura, fino a -100°C in pochi secondi. All'apice della sonda si forma una sfera di ghiaccio di circa 3-4 cm di diametro. Successivamente viene immerso nel sistema l'elio che permette il distacco della sfera di ghiaccio dalla sonda e la sua estrazione. La crioablazione permette di

coprire con più sonde anche volumi molto grandi per l'unione delle diverse aree congelate, ed è efficace anche su lesioni osteoaddensanti. La sfera di ghiaccio è visibile alla TC, per cui è possibile evidenziare in tempo reale la morfologia esatta dell'area di necrosi ottenuta, e può essere seguita da una cementoplastica. Lo svantaggio della metodica è il maggiore diametro delle sonde utilizzate rispetto a quelle richieste dalle RF e MW, oltre che il costo maggiore^{18 85}.

D) Chirurgia Focalizzata ad Ultrasuoni RM guidati (MRI guided Focused Ultrasound Surgery - MRlgFUS): è una metodica ablativa di recente sviluppo che utilizza il calore generato nel punto di concentrazione di un fascio di ultrasuoni ad alta intensità. La RM è utilizzata sia per la pianificazione del trattamento che per il suo monitoraggio in tempo reale. Si tratta di una metodica non invasiva, in quanto non viene causata alcuna soluzione di continuità della cute del paziente. La sua efficacia è stata dimostrata nel trattamento dei fibromi uterini e, recenti studi ne hanno valutato l'efficacia nel trattamento delle metastasi ossee^{86 87}. I vantaggi della metodica comprendono la non invasività e l'efficacia sia su lesioni litiche che addensanti. Il trattamento inoltre è ripetibile. Tuttavia la metodica necessita di una linea diretta tra la lesione da trattare ed il trasduttore di ultrasuoni, senza che vi siano interposte aria o strutture vitali; non è applicabile ad oggi sulla colonna vertebrale, in presenza di mezzi di sintesi metallici o in pazienti portatori di elettrostimolatori e pacemakers. Inoltre, va considerato il rischio di fratture patologiche post-trattamento nelle ossa lunghe degli arti.

E) Embolizzazione: sebbene sia utilizzata come procedura neoadiuvante prima di interventi chirurgici, può essere usata come unica procedura di trattamento palliativo nel caso di le-

sioni metastatiche molto vascolarizzate e radioresistenti (carcinoma renale a cellule chiare, carcinoma tiroideo) non trattabili diversamente^{88 89}.

F) Alcolizzazione: L'iniezione di alcool puro all'interno di una lesione metastatica porta alla necrosi cellulare per disidratazione. Sotto controllo radiologico è possibile iniettare del mezzo di contrasto iodato all'interno di una lesione e quindi procedere alla sua alcolizzazione una volta escluso il rischio di dispersione del liquido iniettato⁹⁰. Rispetto alle metodiche di termo/crioablazione è una metodica meno efficace, ma indubbiamente più economica.

G) Elettrochemioterapia (ECT): consiste nel potenziamento locale per mezzo di impulsi elettrici permeabilizzanti applicati localmente, dell'attività antitumorale di un farmaco non permeante ad alta tossicità intrinseca (Bleomicina). La metodica è risultata efficace nel trattamento delle metastasi da tumori solidi (mammella, melanoma) a livello del tessuto cutaneo e sottocutaneo. Recentemente, la metodica è stata utilizzata in pazienti con metastasi ossee con finalità di terapia antalgica e per migliorare il controllo locale in lesioni non sensibili alla radioterapia. I risultati ad oggi promettenti in termini di riduzione del dolore e di miglioramento di qualità della vita devono essere confermati su casistiche più numerose e con maggiore follow-up^{91 92}.

ALGORITMO DI TRATTAMENTO

In letteratura troviamo diversi tentativi di standardizzazione del trattamento delle metastasi ossee. In particolare, sottolineiamo il contributo di Capanna⁹³ e Capanna e Campanacci¹⁸, che suddividevano schematicamente le lesioni metastatiche dell'osso in quattro classi, allo scopo di definire quali pazienti richiedessero un trattamento chirurgico e che tipo di chirurgia fosse più indicata nelle diverse si-

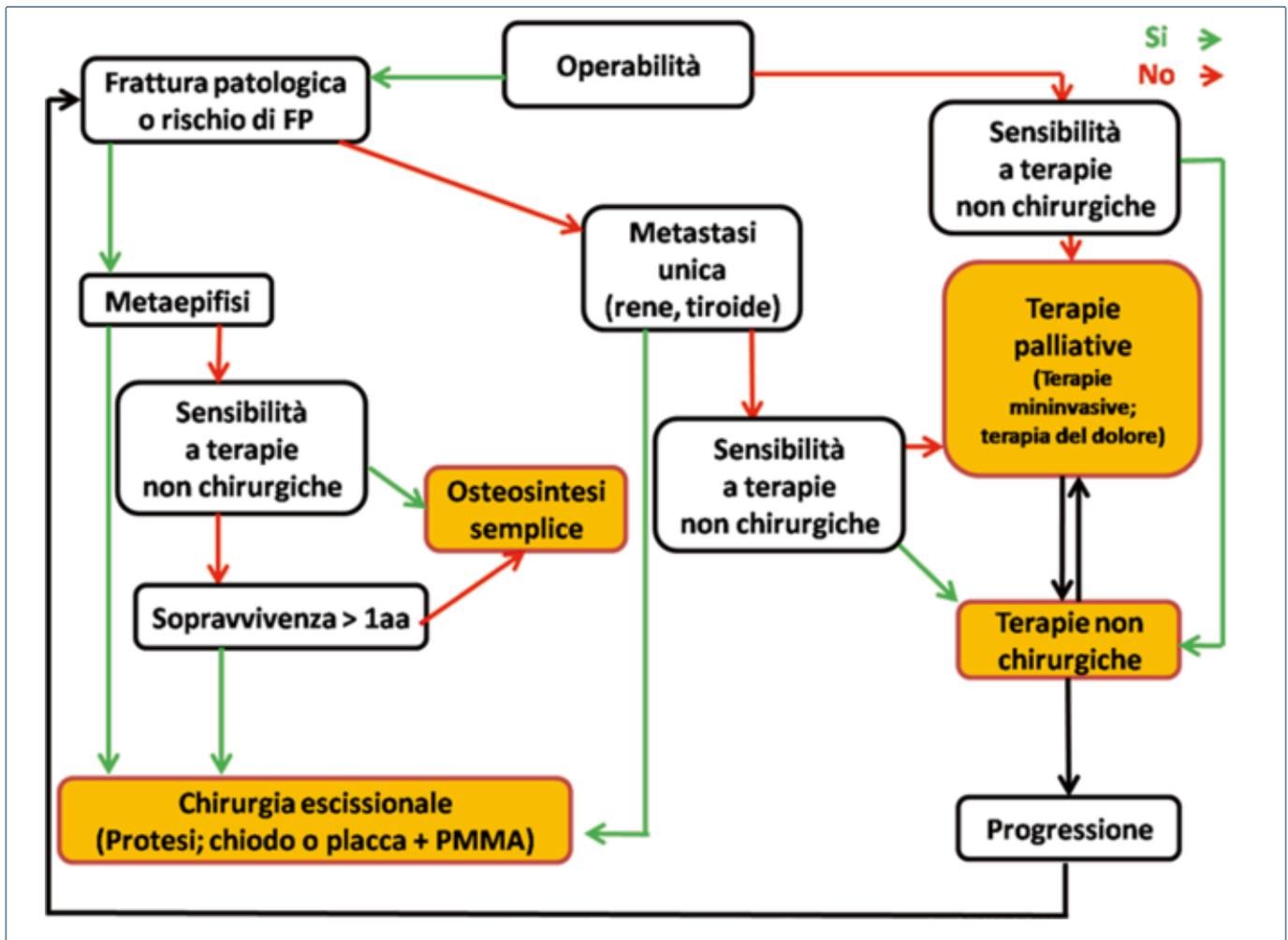
tuazioni cliniche. La chirurgia veniva differenziata assegnando punteggi a 4 parametri: 1) aspettativa di vita calcolata in base al tipo di tumore; 2) sede/localizzazione (epifisaria, metafisaria o diafisaria) della lesione; 3) estensione della lesione stessa; 4) risposta ripartiva attesa in seguito alle terapie non chirurgiche. In base al punteggio totale ottenuto il paziente veniva indirizzato verso l'osteosintesi semplice, verso l'osteosintesi rinforzata con cemento, o verso la sostituzione protesica^{18 93}.

In seguito, in uno studio multicentrico sul trattamento delle metastasi degli arti inferiori, Weber et al.⁹⁴ hanno riconosciuto la mancanza di linee guida univoche riguardo al trattamento della patologia metastatica degli arti. Questi autori hanno presentato una casistica congiunta di tre centri di riferimento statunitensi, ed hanno realizzato un algoritmo terapeutico pensato per l'ortopedico generalista che opera in comunità. In questo protocollo, il paziente doveva innanzitutto essere sottoposto ad una valutazione sull'operabilità. In seguito, l'algoritmo identificava la presenza di una frattura patologica o di una "impending fracture" (ad alto o basso rischio), e stabiliva il trattamento in base alla localizzazione della metastasi nel segmento osseo considerato.

Sulla base del protocollo di trattamento delle metastasi ossee di Capanna e Campanacci ed alla luce delle evidenze tratte dalla recente letteratura^{1 18 95-101}, il Gruppo di studio SIOT sulle Metastasi Ossee ha disegnato il corrente algoritmo di trattamento delle metastasi delle ossa lunghe (Fig. 1). I parametri presi in considerazione sono: la presenza di una frattura patologica o di una lesione a rischio di frattura, la metastasi solitaria da carcinoma renale o tiroideo, la sede della lesione (metaepifisi o diafisi), e la sensibilità alle terapie non chirurgiche, e l'aspettativa di sopravvivenza. In analogia al contributo di Weber et al.⁹⁴, anche qui la va-

FIGURA 1.

Algoritmo di trattamento delle metastasi osteolitiche o miste delle ossa lunghe sottoposte a carico. Non si applica nel caso di: (1) Metastasi solitarie di tumori a buona prognosi (mammella, rene, tiroide, etc) che compaiono a distanza di tempo (>3anni) dall'asportazione del tumore primitivo le quali meritano una exeresi la più radicale possibile, indipendentemente dalla loro sede, estensione e/o rischio di frattura patologica; (2) Metastasi osteolitiche con frattura o a rischio di frattura patologica di ossa lunghe o corte non portanti; (3) Metastasi osteoaddensanti pure.



lutazione sull'operabilità rappresenta il primo fattore determinante e discriminante sul tipo di trattamento da eseguire. La valutazione viene eseguita dall'anestesista con assegnazione dell'ASA score con un punteggio che va da 1 a 5. Solitamente un paziente è operabile quando l'ASA score è minore o uguale a 3. Pazienti con ASA score di 4 o 5, generalmente non sono candidabili all'intervento chirurgico.

Gli "output" di trattamento dell'algoritmo sono: la chirurgia escissionale, intesa come resezione e protesi o osteosintesi rinforzata con cemento, l'osteosintesi semplice, le terapie adiuvanti, le terapie mininvasive, e/o la terapia del dolore. Sebbene possa sembrare un'eccessiva semplificazione di concetti ad elevata complessità, l'algoritmo del gruppo di studio SIOT sulle metastasi ossee è pensato per guidare e consi-

gliare l'ortopedico nel percorso decisionale del trattamento del paziente con metastasi ossee.

Tale algoritmo è pensato prevalentemente per le metastasi osteolitiche o miste delle ossa lunghe portanti, e quindi non si applica in alcune situazioni:

1. Metastasi solitarie di tumori a buona prognosi (mammella, rene, tiroide, etc) che compaiono a distanza di tempo (> 3 anni) dall'a-

- sportazione del tumore primitivo le quali meritano una exeresi la più radicale possibile, indipendentemente dalla loro sede, estensione e/o rischio di frattura patologica.
2. Metastasi osteolitiche con frattura o a rischio di frattura patologica di ossa lunghe o corte non portanti.
 3. Metastasi osteoaddensanti pure in qualsiasi distretto osseo. Tali meta-

stasi, se dolenti, vengono trattate con terapie non chirurgiche, mentre sono avviate alla chirurgia solo in caso di insuccesso.

È necessario sottolineare che tale percorso richiede l'integrazione con un team multidisciplinare che comprenda l'oncologo medico, il radioterapista ed il chirurgo ortopedico¹⁰². Considerato l'aumento dell'incidenza della patologia sul territorio nazionale, nei

prossimi anni ci si attende che sempre un maggior numero di chirurghi ortopedici dovrà affrontare gli eventi scheletrici del paziente con metastasi ossee¹⁰³. In questo senso va inteso l'obiettivo della SIOT di proporre linee guida e creare gruppi di lavoro, come il gruppo SIOT sulle metastasi ossee, con la finalità di fornire dei validi riferimenti per il chirurgo ortopedico che opera sul territorio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gruppo di Studio SIOT sulle Metastasi Ossee. *Linee Guida SIOT. Il trattamento delle metastasi ossee*. 2008.
- 2 CeVEAS. *Linee guida per il trattamento del tumore della mammella in provincia di Modena*. 2000.
- 3 Santini D. *Linee Guida AIOM 2010. Trattamento delle metastasi ossee*. 2010.
- 4 Gruppo di Studio SIOT sulle Metastasi Ossee. *Metastasi ossee: strategie di trattamento*. GIOT 2012;38:177-87.
- 5 American Cancer Society. *Cancer facts and figures*. Atlanta 2013.
- 6 Li S, Peng Y, Weinhandl ED, et al. *Estimated number of prevalent cases of metastatic bone disease in the US adult population*. Clin Epidemiol 2012;4:87-93
- 7 Saad F, Lipton A, Cook R, et al. *Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease*. Cancer 2007;110:1860-7.
- 8 Hansen BH, Keller J, Laitinen M, et al. *The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities*. Acta Orthop Scand 2004;75:11-5.
- 9 Bohm P, Huber J. *The surgical treatment of bony metastases of the spine and limb*. J Bone Joint Surg Br 2002;84B:521-529
- 10 Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, et al. *Prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis*. J Bone Joint Surg Br 2005;87-B:698-703.
- 11 Conill C, Verger E, Salamero M. *Performance status assessment in cancer patients*. Cancer 1990;65:1864-6.
- 12 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol 1982;5:649-55.
- 13 Karnofsky DA, Burchenal JH. *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents*. In: MacLeod CM, ed. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: Columbia University Press 1949, pp. 191-205.
- 14 Nathan SS, Healey JH, Mellano D, et al. *Survival in patients operated on for pathologic fracture: implications for end-of-life orthopedic care*. J Clin Oncol 2005;23:6072-82.
- 15 Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, et al. *Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a bayesian belief network*. PLoS ONE 2011;6:e19956.
- 16 Forsberg JA, Wedin R, Bauer H, et al. *External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases*. BMC Cancer 2012;12:493.
- 17 Forsberg JA, Sjoberg D, Chen QR, et al. *Treating metastatic disease. which survival model is best suited for the clinic?* Clin Orthop Relat Res 2013;471:843-50.
- 18 Capanna R, Campanacci DA. *The treatment of metastasis in appendicular skeleton*. J Bone and Joint Surg Br 2001;83:471-81.
- 19 Rougraff BT. *Diagnosis of bone metastases evaluation of the patient with carcinoma of unknown origin metastatic to bone*. Clin Orthop Relat Res 2003;415S:S105-S109.
- 20 Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. *Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma. Significance of surgical treatment*. Clin Orthop Rel Res 2005;431:187-92.
- 21 Althausen P, Althausen A, Jennings LC, et al. *Prognostic factors and surgical treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma*. Cancer 1997;80:1103-9
- 22 Durr HR, Maier M, Pfahler M, et al. *Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma*. Clin Orthop Rel Res 1999;367:283-90
- 23 Jung ST, Ghert MA, Harrelson JM, et al. *Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma*. Clin Orthop Rel Res 2003;409:223-31.
- 24 Balock KG, Grimer RJ, Carter SR, et al. *Radical surgery for the solitary bony metastasis from renal-cell carcinoma*. J Bone Joint Surg Br 2000;82-B:62-7.
- 25 Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, et al. *Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:1794-801.
- 26 Casara D, Rubello D, Saladini G, et al. *Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients*. Tumori 1991;77:432-6.
- 27 Sampson E, Brierley JD, Le LW, et al. *Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis*. Cancer 2007;110:1451-6.
- 28 Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, et al. *Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine?* World J Surg 1992;16:640-5.
- 29 Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. *Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma*. J Nucl Med 1996;37:598-605.
- 30 Niederle B, Roka R, Schemper M, et al. *Surgical treatment of distant metastases in differentiated thyroid cancer: indication and results*. Surgery 1986;100:1088-97.
- 31 Boyle MJ, Hornicek FJ, Robinson DS, et al. *Internal hemipelvectomy for solitary pelvic thyroid cancer metastases*. J Surg Oncol 2000;75:3-10.
- 32 Durr HR, Muller PE, Lenz T, et al. *Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer*. Clin Orthop Rel Res 2002;396:191-6.
- 33 Jimeno A, Amador ML, Gonzalez-Cortijo L, et al. *Initially metastatic breast carcinoma has a distinct disease pattern but an equivalent outcome compared with recurrent metastatic breast carcinoma*. Cancer 2004;100:1833-42.
- 34 Oka H, Kondoh T, Seichi A, et al. *Incidence and prognostic factors of Japanese breast cancer patients with bone metastasis*. J Orthop Sci 2006;11:13-9.
- 35 Koizumi M, Yoshimoto M, Kasumi F, et al. *Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients*. Ann Oncol 2003;14:1234-40.

- ³⁶ Weiss RJ, Forsberg JA, Wedin R. *Surgery of skeletal metastases in 306 patients with prostate cancer. Indications, complications, and survival.* Acta Orthopaedica 2012;83:74-9.
- ³⁷ Chevillat JC, Tindall D, Boelter C, et al. *Metastatic prostate carcinoma to bone. Clinical and pathologic features associated with cancer-specific survival.* Cancer 2002;95:1028-36.
- ³⁸ Healey JH, Brown HK. *Complications of bone metastases - Surgical management.* Cancer 2000;88:2940-51.
- ³⁹ Poitout DG, Tropiano P, Clouet D'Orval B, et al. *Surgery for bone metastasis of the limbs.* In: Poitout DG, ed. *Bone metastases - Medical, surgical and radiological treatment.* London: Springer-Verlag 2002, pp. 97-100.
- ⁴⁰ Gainer BJ, Buchert P. *Fracture healing in metastatic bone disease.* Clin Orthop 1983;178:297-302.
- ⁴¹ Sim FH. *Operative treatment - General considerations.* In: Sim FH, ed. *Diagnosis and management of metastatic bone disease - A multidisciplinary approach.* New York: Raven Press 1987, pp. 161-170.
- ⁴² Ward WG, Holsenbeck S, Dorey FJ, et al. *Metastatic disease of the femur: surgical treatment.* Clin Orthop Relat Res 2003;415 Suppl:S230-44.
- ⁴³ Harrington KD. *The role of surgery in the management of pathologic fractures.* Orth Clin North Am 1977;8:841.
- ⁴⁴ Mirels M. *Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosis impending pathologic fractures.* Clin Orthop 1989;249:256-64.
- ⁴⁵ Damron TA, Morgan H, Prakash D, et al. *Critical evaluation of Mirels' rating system for impending pathologic fractures.* Clin Orthop Rel Res 2003;415 Suppl:S201-7.
- ⁴⁶ Patel B, DeGroot Hr. *Evaluation of the risk of pathologic fractures secondary to metastatic bone disease.* Orthopedics 2001;24:612-7.
- ⁴⁷ Van der Linden YM, Dijkstra PDS, Kroon HM, et al. *Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. Results based on a randomized trial of radiotherapy.* J Bone Joint Surg Br 2004;86B:566-73.
- ⁴⁸ Tanck E, van Aken JB, van der Linden YM, et al. *Pathological fracture prediction in patients with metastatic lesions can be improved with quantitative computed tomography based computer models.* Bone 2009;45:777-83.
- ⁴⁹ Keyak JH, Kaneko TS, Rossi SA, et al. *Predicting the strength of femoral shafts with and without metastatic lesions.* Clin Orthop Rel Res 2005;439:161-70.
- ⁵⁰ Keyak JH, Kaneko TS, Tehranzadeh J, et al. *Predicting proximal femoral strength using structural engineering models.* Clin Orthop Relat Res 2005;437:219-28.
- ⁵¹ Derikx LC, van Aken JB, Janssen D, et al. *The assessment of the risk of fracture in femora with metastatic lesions: comparing case-specific finite element analyses with predictions by clinical experts.* J Bone Joint Surg Br 2012;94:1135-42.
- ⁵² Piccioli A, Maccauro G, Rossi B, et al. *Surgical treatment of pathologic fractures of humerus.* Injury 2010;41:1112-6.
- ⁵³ Piccioli A, Maccauro G, Scaramuzzo L, et al. *Surgical treatment of impending and pathological fractures of tibia.* Injury 2013;44:1092-6.
- ⁵⁴ Piccioli A, Ventura A, Maccauro G, et al. *Local adjuvants in surgical management of bone metastases.* Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:129-32.
- ⁵⁵ Jacofsky DJ, Haidukewych JH. *Management of pathologic fractures of the proximal femur. state of the art.* J Orthop Trauma 2004;18:459-69.
- ⁵⁶ Steensma M, Boland PJ, Morris CD, et al. *Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures.* Clin Orthop Relat Res 2012;470:920-6.
- ⁵⁷ Capanna R, Scoccianti G, Campanacci DA, et al. *Surgical technique: extraarticular knee resection with prosthesis-proximal tibia-extensor apparatus allograft for tumors invading the knee.* Clin Orthop Relat Res 2011;469:2905-14.
- ⁵⁸ Harvey N, Ahlmann ER, Allison DC, et al. *Endoprostheses last longer than intramedullary devices in proximal femur metastases.* Clin Orthop Rel Res 2012;470:684-91.
- ⁵⁹ Potter BK, Chow VE, Adams SC, et al. *Endoprosthetic proximal femur replacement: Metastatic versus primary tumors.* Surgical Oncology 2009;18:343-9.
- ⁶⁰ Capanna R, Campanacci DA, Belot N, et al. *A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques.* Orthop Clin North Am 2007;38:51-60.
- ⁶¹ Dijkstra S, Stapert J, Boxma H, et al. *Treatment of pathological fractures of the humeral shaft due to bone metastases - A comparison of intramedullary locking nail and plate osteosynthesis with adjunctive bone cement.* Eur J Surg Oncol 1996;22:621-6.
- ⁶² Lackman RD, Hosalkar HS, Ogilvie CM, et al. *Intralesional curettage for grades II and III Giant cell tumors of bone.* Clin Orthop 2005;438:123-7.
- ⁶³ Quint U, Muller RT, Muller G. *Characteristics of phenol.* Arch Orthop Trauma Surg 1998;117:43-6.
- ⁶⁴ Gage AA, Baust JG. *Mechanisms of tissue injury in cryosurgery.* Cryobiology 1998;37:171-86.
- ⁶⁵ Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, et al. *Giant cell tumors treated by cryosurgery. A report of twenty-five cases.* J Bone Joint Surg Am 1973;55A:1633
- ⁶⁶ Baust JG, Gage AA. *The molecular basis of cryosurgery.* BJU International 2005;95:1187-91.
- ⁶⁷ Robinson D, Halperin N, Nevo Z. *Two freezing cycles ensure interface sterilization by cryosurgery during bone tumor resection.* Cryobiology 2001;43:4-10.
- ⁶⁸ Healey JH, Shannon F, Boland P, et al. *PMMA to stabilize bone and deliver anti-neoplastic and antiresorptive agents.* Clin Orthop 2003;415S:S263-S275.
- ⁶⁹ Rosa MA, Maccauro G, Sgambato A, et al. *Acrylic cement added with antiplastics in the treatment of bone metastases. Ultrastructural and in vitro analysis.* J Bone Joint Surg Br 2003;85:712-6.
- ⁷⁰ Greco F, de Palma L, Specchia N, et al. *Polymethylmethacrylate-antiblastic drug compounds: an in vitro study assessing the cytotoxic effect in cancer cell lines: a new method for local chemotherapy of bone metastasis.* Orthopaedics 1992;15:189-194
- ⁷¹ Maccauro G, Cittadini A, Casarci M, et al. *Methotrexate-added acrylic cement: biological and physical properties.* J Mater Sci Mater Med 2007;18:839-44.
- ⁷² Dijkstra S, Wiggers T, Van Geel BN, et al. *Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones - A retrospective study of 233 surgically treated fractures.* Eur J Surg 1994;160:535-42.
- ⁷³ Maccauro G, Muratori F, Liuzza F, et al. *Anterograde Femoral Nail for the treatment of femoral metastases.* Eur J Orthop Surg Traumatol 2008;18:509-13.
- ⁷⁴ Piccioli A, Rossi B, Scaramuzzo L, et al. *Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases.* Injury 2014;45:412-7.
- ⁷⁵ Kurtz SM, Devine JN. *PEEK biomaterials in trauma, orthopedic and spinal implants.* Biomaterials 2007;28:4845-69.
- ⁷⁶ Zoccali C, Soriani A, Pinnarò P, et al. *The use of carbon fiber-reinforced PEEK orthopaedic devices and implants in cancer patients who undergo radiotherapy.* Bologna: ISOLS 2013.
- ⁷⁷ Cole AS, Hill GA, Theologis CLMH, et al. *Femoral nailing for metastatic disease of the femur: a comparison of reamed and unreamed femoral nailing.* Injury 2000;31:25-31.
- ⁷⁸ Capanna R, De Biase P, Sensi L. *Minimally invasive techniques for treatment of metastatic cancer.* Orthopade 2009;38:343-7.
- ⁷⁹ Carratiello G, Laganà D, Pellegrino C, et al. *Ablation of painful metastatic bone tumors: a systematic review.* Int J Surg 2008;6:S47-52.

- ⁸⁰ Choi J, Raghavan M. *Diagnostic imaging and image-guided therapy of skeletal metastases*. *Cancer Control* 2012;19:102-12.
- ⁸¹ Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al. *Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem*. *Skeletal Radiol* 2006;35:1-15.
- ⁸² Lee JH, Stein M, Roychowdhury S. *Percutaneous treatment of a sacral metastasis with combined embolization, cryoablation, alcohol ablation and sacroplasty for local tumor and pain control*. *Interv Neuroradiol* 2013;19:250-3.
- ⁸³ Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. *Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study*. *J Clin Oncol* 2004;22:300-306.
- ⁸⁴ Rosenthal DI. *Radiofrequency treatment*. *Orthop Clin North Am* 2006;37:475-484.
- ⁸⁵ Simon CJ, Dupuy DE. *Percutaneous minimally invasive therapies in the treatment of bone tumors: thermal ablation*. *Semin Musculoskelet Radiol* 2006;10:137-44.
- ⁸⁶ Catane R, Beck A, Inbar Y, et al. *MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases: preliminary clinical experience*. *Ann Oncol* 2007;18:163-7.
- ⁸⁷ Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, et al. *Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study*. *Ann Surg Oncol* 2009;16:140-6.
- ⁸⁸ Rossi G, Mavrogenis AF, Rimondi E, et al. *Selective embolization with N-butyl cyanoacrylate for metastatic bone disease*. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:462-70.
- ⁸⁹ Barton PP, Waneck RE, Karnel FJ, et al. *Embolization of bone metastases*. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7:81-8.
- ⁹⁰ Nakada K, Kasai K, Watanabe Y, et al. *Treatment of radioiodine-negative bone metastasis from papillary thyroid carcinoma with percutaneous ethanol injection therapy*. *Ann Nucl Med* 1996;10:441-4.
- ⁹¹ Bianchi G, Campanacci L, Rimondi E, et al. *Palliative treatments: electrochemotherapy and thermoablation*. In: Picci P, Ruggeri P, eds. *Advances in Bone Metastasis management*. London: Future Medicine UK 2012, pp. 115-122.
- ⁹² Fini M, Tschon M, Ronchetti M, et al. *Ablation of bone cells by electroporation*. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:1614-20.
- ⁹³ Capanna R. *A new system for classification and treatment of long bone metastases*. In: *Instructional Course Lecture - EFORT* 1998.
- ⁹⁴ Weber KL, Randall L, Grossman S, et al. *Management of lower extremity bone metastasis*. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88A:11-9.
- ⁹⁵ Attar S, Steffner RJ, Avedian R, et al. *Surgical intervention of nonvertebral osseous metastasis*. *Cancer Control* 2012;19:113-21.
- ⁹⁶ Theriault RL, Theriault RL. *Biology of bone metastases*. *Cancer Control* 2012;19:92-101.
- ⁹⁷ Zou X, Zou L, He Y, et al. *Molecular treatment strategies and surgical reconstruction for metastatic bone diseases*. *Cancer Treat Rev* 2008;34:527-538.
- ⁹⁸ Eastley N, Newey M, Ashford RU. *Skeletal metastases and the role of the orthopaedic and spinal surgeon*. *Surg Oncol* 2012;21:216-22.
- ⁹⁹ Malviya A, Gerrand C. *Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities. A review article*. *Palliative Medicine* 2012;26:788-96.
- ¹⁰⁰ Yu HM, Tsai Y, Hoffe SE. *Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone*. *Cancer Control* 2012;19:84-91.
- ¹⁰¹ Capanna R, De Biase P, Campanacci DA. *A new protocol of surgical treatment of long bone metastases*. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5:271-275.
- ¹⁰² Ibrahim T, Flamini E, Fabbri L, et al. *Multi-disciplinary approach to the treatment of bone metastases: Osteo-Oncology Center, a new organizational model*. *Tumori* 2009;95:291-7.
- ¹⁰³ Ibrahim T, Farolfi A, Mercatali L, et al. *Metastatic bone disease in the era of bone-targeted therapy: clinical impact*. *Tumori* 2013;99:1-9.