

**I BIFOSFONATI**  
NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ED EMATOLOGICO  
*Effetto Antalgico*

Dr Fabrizio Cassini  
Terapia del Dolore e Cure Palliative

Dipartimento di Anestesia e Rianimazione  
Az Ospedaliera Alessandria

# Epidemiologia

- Le MTS ossee rappresentano il 3° sito + comune di metastasi dopo il polmone e il fegato

- Mieloma

- Neo polmonare

- Neo prostata

- Neo mammella

} 85% dei casi MTS ossee

# Metastasi Ossee

- Peggioramento prognosi
- ***Dolore***
- Diminuzione della QoL
- Fratture Patologiche ( 8-30 %)
- Ipercalcemia
- Colonna, Pelvi, Coste, Femore, Cranio

# EPIDEMIOLOGIA - cenni

(Coleman '01)

|          | (Incidence of Bone Metastases) |
|----------|--------------------------------|
| Myeloma  | (70–95%)                       |
| Renal    | (20–25%)                       |
| Melanoma | (14–45%)                       |
| Bladder  | (40%)                          |
| Thyroid  | (60%)                          |
| Lung     | (30–40%)                       |
| Breast   | (65–75%)                       |
| Prostate | (65–75%)                       |

## TIPOLOGIA

LITICHE

→ eventi avversi (BUNTING '01)

SCLEROTICHE

80%

**TABLE I** Incidence, prevalence and prognosis of common solid tumours associated with metastatic bone disease—UK data (52).

| Carcinoma | Annual incidence | Prevalence per annum | Deaths per annum | 5-year survival (%) |
|-----------|------------------|----------------------|------------------|---------------------|
| Breast    | 26 000           | 105 000              | 16 000           | 64                  |
| Prostate  | 14 000           | 28 000               | 10 000           | 46                  |
| Lung      | 42 000           | 30 000               | 37 000           | <10                 |

# Patofisiologia

Le MTS scheletriche producono effetti diversi sul metabolismo osseo a seconda del tipo di tumore che le determina

- OSTEOLITICHE  
attivazione degli osteoclasti:  
MM, Rene
- OSTEOSCLEROTICHE  
attivazione osteoblasti  
direttamente sulla matrice  
trabecolare: Prostata
- OSTEOLITICHE/BLASTICHE  
attività osteoclastica e  
alterazione attività  
osteoblastica:  
Ca mammella

# DECORSO CLINICO

## COMPLICANZE delle METASTASI OSSEE

**TABLE 6**  
Frequency of Major Complications of Skeletal Involvement<sup>a</sup>

| Complication                                   | No. (%) of patients |
|--|---------------------|
| Hypercalcemia of malignancy                    | 70 (19%)            |
| Pathologic fracture of a long bone             | 68 (19%)            |
| Spinal cord compression                        | 36 (10%)            |
| Bone marrow failure/leukoerythroblastic anemia | 33 (9%)             |

<sup>a</sup>Data from Coleman et al.<sup>10</sup> (Ca mammario)

### + DOLORE

(10% DELLE INSTABILITÀ SPINALI  
SONO CAUSA DI DOLORE ALLA  
SCHIENA)

**Table 2.** Number of skeletal-related events (SREs) among patients with prostate cancer, non-small-cell lung cancer (NSCLC), or other solid tumors enrolled in the placebo arms of two randomized trials of zoledronic acid to treat bone metastases\*

| Category                         | Prostate cancer | NSCLC and other solid tumors |       |                    | Total patient population | (100%) |
|----------------------------------|-----------------|------------------------------|-------|--------------------|--------------------------|--------|
|                                  |                 | Overall                      | NSCLC | Other solid tumors |                          |        |
| All pathologic fractures         | 73              | 70                           | 30    | 40                 | 143                      | 32%    |
| Vertebral fractures              | 24              | 34                           | 19    | 15                 | 58                       | 13%    |
| Nonvertebral fractures           | 49              | 36                           | 11    | 25                 | 85                       | 19%    |
| Radiotherapy to bone             | 110             | 130                          | 69    | 61                 | 240                      | 54%    |
| Surgery to bone                  | 11              | 13                           | 4     | 9                  | 24                       | 5.4%   |
| Spinal cord compression          | 19              | 10                           | 7     | 3                  | 29                       | 6.5%   |
| Change in antineoplastic therapy | 18              | —                            | —     | —                  | 18                       | 4%     |
| Total No. of SREs                | 231             | 223                          | 110   | 113                | 454                      | 103%   |

(Brown et al, '05)

# Fisiopatologia

- Il meccanismo fisiopatologico del dolore nei pazienti con metastasi ossee, in assenza di fratture non è ancora ben noto
- La presenza del dolore non è correlata con il tipo di tumore, con il numero, la localizzazione, le dimensioni delle metastasi

# Fisiopatologia

## Dolore somatico nocicettivo

- *Distorsione struttura ossea e fratture con stimolazione dei nocicettori del periostio/endostio*
- *Produzione di sostanze chimiche pro infiammatorie (sost P, K, PG; Ac grassi, Amine, Peptidi)*
- *Edema perilesionale*
- *Spasmo muscolare associato*

*Lesione Tissutale*



*Liberazione Mediatori Chimici*



*Liberazione di Sost P*



*Liberazione di NO*



*“Ongoing Stimulation” dei nocicettori*

# Fisiopatologia

## Dolore Neuropatico

- *Compressione/invasione di strutture nervose*
- *Invasione Midollare*
- *Fenomeni di sensibilizzazione periferica con ridotta soglia di stimolazione*
- *Fenomeni di sensibilizzazione centrale a livello delle corna midollari con facilitazione della conduzione algica*

*Aumento attività afferente*



*Eccessiva depolarizzazione*



*Attivazione Canali del Ca*



*Neurotossicità indotta da AA  
eccitatori*



*Ipereccitabilità e perdita dei controlli  
inibitori*



**DOLORE PERSISTENTE**

# Fisiopatologia

## Modello di dolore “UNICO”

S. Mercadante & F. Fulfaro Curr Opin Onc 2007

Parallelamente alla osteolisi le corna dorsali ipsilaterali del midollo che ricevono lo stimolo dal tessuto osseo tumorale mostrano importanti modificazioni neurochimiche, un aumento di peptidi iperalgesizzanti, massiva reazione astrocitica, neoespressione recettoriale, internalizzazione dei recettori di sost P

Il dolore incidente viene considerato come uno stimolo normale che provoca nei neuroni spinali ad un comportamento patologico (Allodinia)

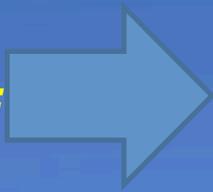
# Caratteristiche

- Il dolore si presenta gradualmente nel corso di settimane o mesi aumentando progressivamente di intensità
- Il dolore viene descritto come profondo, esacerbato dalla pressione della zona colpita, moderato con il riposo ed esacerbato dal movimento o da particolari posture
- Il dolore può provocare gran varietà di sintomi: dolore acuto, spasmo muscolare, parossismi dolorosi, disestesi, allodinie

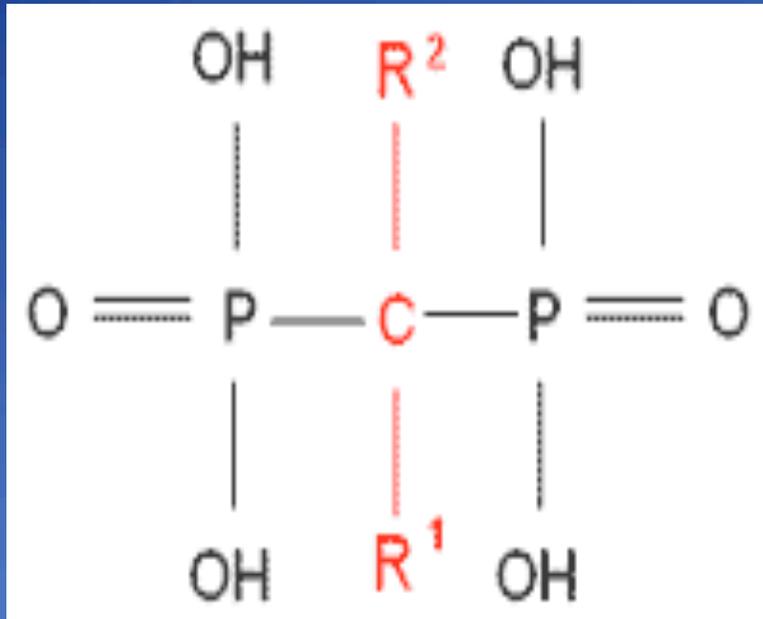
# Caratteristiche

- La caratteristica principale e difficile da controllare è il “dolore incident” o associato al movimento
- E' un fenomeno spesso imprevedibile, acutissimo
- Obbliga il paziente ad una progressiva ridotta autonomia con grave peggioramento della QoL
- Richiede un supplemento di analgesici potenti che hanno pesanti effetti collaterali
- Spesso è associato un coinvolgimento nervoso con dolore neuropatico e deficit neurologici
- La continua stimolazione dei nocicettori periferici stimola i recettori midollari spinali ad un comportamento patologico (Allodinia)

# Terapia Antalgica

- ✓ Chemioterapia
  - ✓ OrmonoTerapia
  - ✓ Radioterapia
  - ✓ Radioisotopi
  - *Farmaci Analgesici*
  - ✓ Terapia chirurgica
  - ✓ **Bifosfonati**
  - ✓ Tecniche invasive
- 
- *Scala OMS*
  - *Oppioidi Forti*
  - *Associazioni Farmacologiche*
  - *Terapia per Os*
  - *Rotazione Oppioidi*
  - *Farmaci adiuvanti*
  - *Rescue dose per il dolore incident*

# BIFOSFONATI



- ❖ Analoghi del Pirofosfato caratterizzati da un legame P-C-P che li rende resistenti all'azione delle Fosfatasi
- ❖ Emivita che dipende dal tasso di turn over osseo
- ❖ La dose fissata dall'osso va dal 20 al

# Bifosfonati

Da C. Ripamonti & F. Fulfarò Malignant Bone Pain: Pathophysiology and Treatments Curr Rew of Pain, 2000

- Il meccanismo d'azione dei Bifosfonati coinvolge prevalentemente gli Osteoclasti inibendone il reclutamento, l'adesività, l'attività e favorendone l'apoptosi
  - Modificazioni biochimiche ed enzimatiche: riduzione produzione di acidi, riduzione prenilazione, stimolazione di fattori inibenti, riduzione reclutamento linea osteoblastica
- I Bifosfonati agiscono sull'osso metastatico:
- ✓ Legandosi alla superficie ossea e rendendola meno suscettibile al riassorbimento osteoclastico
  - ✓ Modificandone la morfologia
  - ✓ Prevenendo la migrazione osteoclastica verso l'osso
  - ✓ Inibendo la produzione di PG, IL-2, ed enzimi proteolitici
  - ✓ Inibendo l'adesione di cellule tumorali

# Bifosfonati

A systematic review of the role of biphosphonates in metastatic disease

JR Ross et al Health technology assesment

2004

Biphosphonates for breast cancer

Cochrane Database Syst. Rev 2005

Managing Metastatic Bone Pain : The role of Biphosphonates

J. Pain and symptom Management 2007

Effectiveness of Biphosphonates on bone pain and quality of life in breast cancer patients with metastatic bone disease: a review

Ingo J. Diel Supportive Care in Cancer 2007

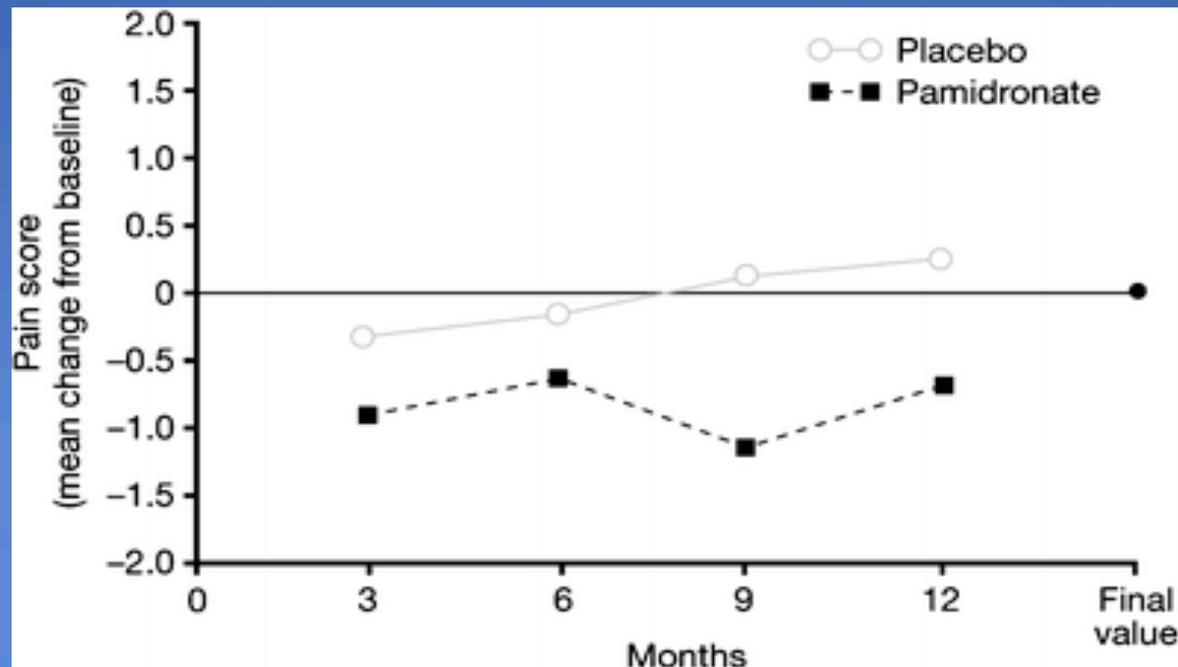
## Pamidronate

The pivotal study for pamidronate, using 90 mg every 4 weeks, measured pain and analgesic consumption (Tong score), performance status (ECOG), and quality of life (Spitzer index) over 12 months [1]. All patients had breast cancer with bone metastases and were receiving cytotoxic chemotherapy; 185 received pamidronate 90 mg and 197 placebo.

The pamidronate group showed striking pain relief, as opposed to increasing pain intensity in the placebo group (Fig. 1). Similar significant improvement was observed for analgesic consumption and performance status.

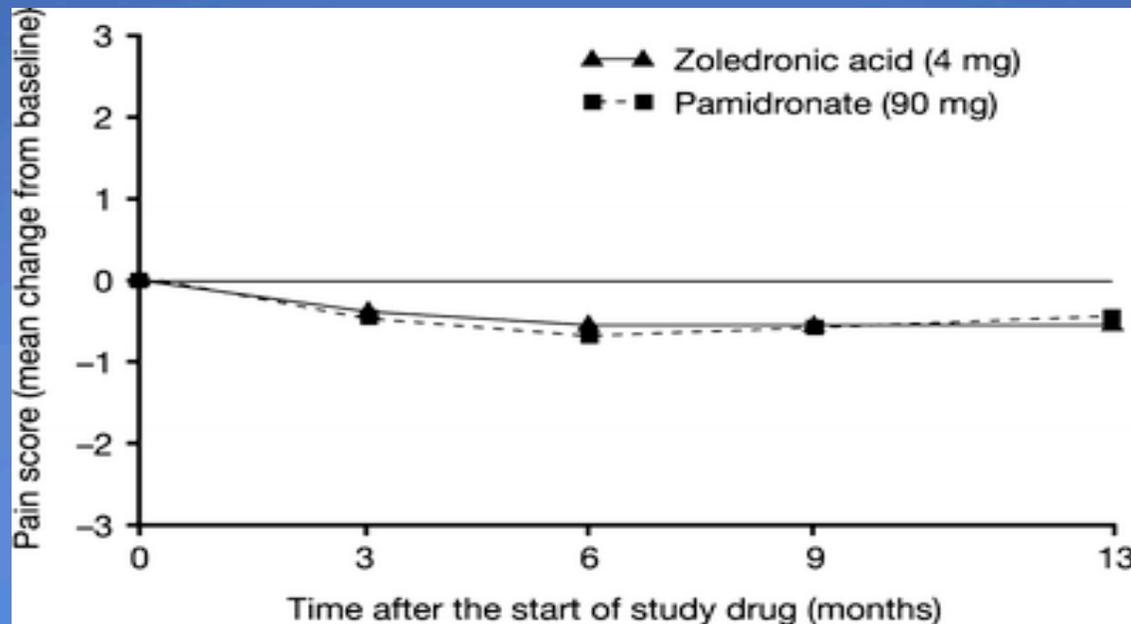
Quality of life deteriorated in both groups, with no significant difference. Extending pamidronate therapy for a further 12 months had no major effect on pain relief or quality of life [12].

Measured pain intensity increased in both groups, but significantly more so in the placebo group than in the pamidronate group.



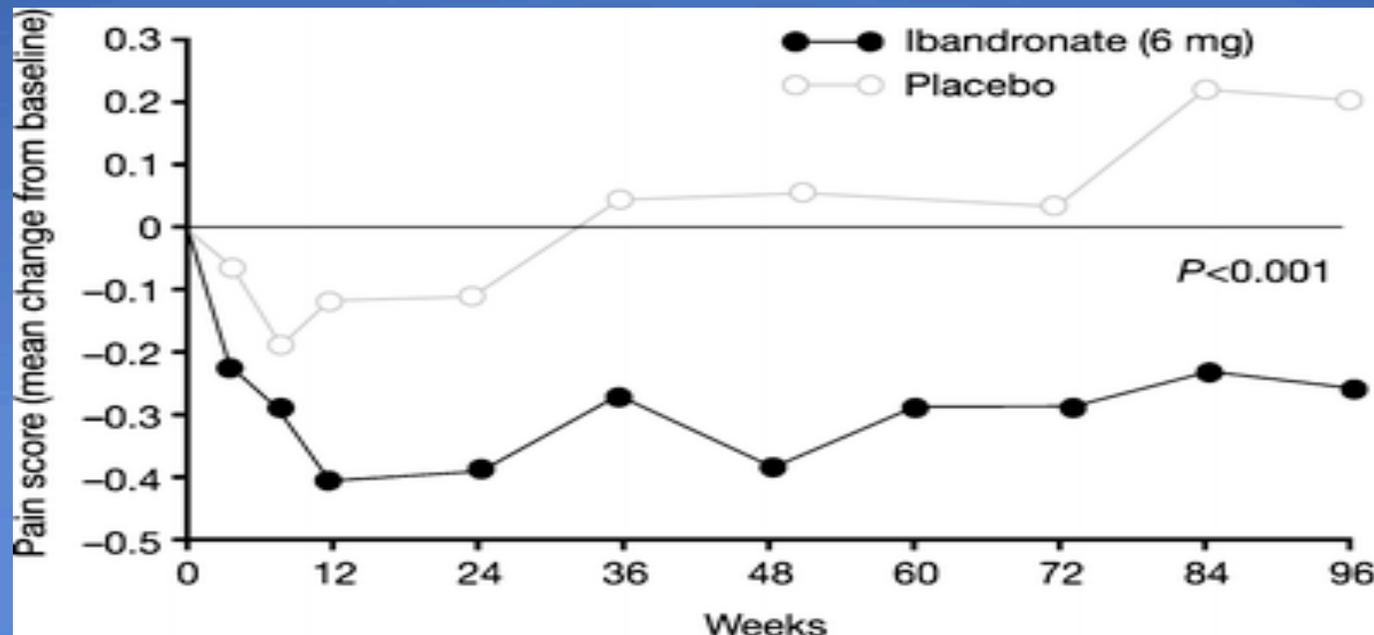
## Zoledronic acid

The pivotal study of zoledronic acid in breast cancer recruited the largest patient population to date ( $n = 1,130$ ). Its design differed from other pivotal studies in being the first study vs a comparator bisphosphonate (pamidronate 90 mg) rather than placebo. The aim of the study was to show that treatment with zoledronic acid was not inferior to that with pamidronate [24]. The measurement instruments for the secondary study endpoints were the Brief Pain Inventory (BPI) scores from 0 to 10, an analgesic score, and ECOG status. The results showed a sustained and similar decline in pain intensity in both groups (Fig. 2). Analgesic consumption scores showed no statistically significant changes. ECOG status deteriorated to a similar extent in both groups. Later publications reporting data from a 25-month follow-up period referred to improved ECOG status between months 15 and 25 (vs baseline) but contained no further pain relief data [22, 23]. Interestingly, however, the extended follow-up showed zoledronic acid to be superior to pamidronate in the reduced requirement for radiotherapy and surgery. This was confirmed by the results of a Japanese placebo-controlled study [13]. Pain was measured by BPI score and analgesic consumption on a scale from 0 (no analgesics) to 4 (opiates). Impressive and sustained pain relief was shown with 4 mg zoledronic acid, whereas pain intensity continued to increase significantly in the placebo group ( $P < 0.05$ ; Fig. 3). As in other previous studies, no significant difference was found in analgesic consumption between the two groups.



## Ibandronate

Ibandronate is available in both oral and intravenous formulations for patients with metastatic breast cancer. No previous studies of bisphosphonates evaluated quality of life and pain relief as thoroughly as the ibandronate registration trials. All three (one intravenous and two oral trials) used the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire, a patient-rated pain scale from 0 to 4, and an analgesic consumption questionnaire (0–5). In the trial of intravenous ibandronate 6 mg, there was a significant and sustained reduction in pain scores with ibandronate. In the placebo group, pain intensity rose markedly above baseline after a few weeks (Fig. 4) [1]. Almost all components of the EORTC QLQ-C30 questionnaire showed significant improvement in quality of life in patients receiving ibandronate (Fig. 5). Analgesic consumption in the placebo arm did not exceed that in the bisphosphonate arm [6].



# Conclusioni

- **CLODRONATO:** Il Clodronato orale è il più vecchio Bifosfonato impiegato in oncologia. Alcuni studi confermano un effetto antalgico
- **PAMIDRONATO:** La maggioranza degli studi conferma che la somministrazione di 90 mg/4 settimane consente un miglior controllo del dolore
- **ACIDO ZOLEDRONICO:** Gli studi sul farmaco somministrato a dosi di 4 mg confermano un risultato simile al Pamidronato sul controllo del dolore ma più duraturo
- **IBADRONATO:** Il farmaco è disponibile sia per e.v. alla dose di 4-6 mg che per via orale alla dose di 50 mg. Gli studi ne hanno confermato l'efficacia per entrambe le vie di somministrazione con un effetto più rapido, soprattutto se somministrato con alte dosi da carico

# Conclusioni

- La somministrazione di Bifosfonati, somministrati per via parenterale o enterale **riduce in modo significativo e duraturo il dolore osseo** insieme all'incidenza di complicazioni scheletriche
- Il consumo degli analgesici non viene comunque ridotto, quindi i **Bifosfonati non sostituiscono la terapia convenzionale** ma la integrano in maniera importante
- Solo pochissimi studi hanno dimostrato che la terapia con i bifosfonati migliora in modo significativo la QoL