

Utilizzo clinico dell'acido Zoledronico nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico.

Esperienza Clinica pratica.

Andrea Fandella – Luca De Zorzi *.

Unità Operativa di Urologia Ospedale Regionale di Treviso, * Ospedale San Antonio Di Padova.

Introduzione

Nell'ambito dei bisfosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido Zoledronico è il più potente. Inibisce il riassorbimento osseo, osteoclastico mediato, nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma della prostata (oltre che da Carcinoma mammario e mieloma multiplo), e già negli studi preclinici si rivelò 100 volte più potente degli altri bifosfonati Clodronato e Pamidronato, e 1000 volte più potente dell'Etidronato. In fase clinica, Lo studio Zometa 039 [1,2], che arruolò 643 paz. con carcinoma prostatico metastatico osseo e androgeno indipendente, ha dimostrato come l'aggiunta di acido Zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione statisticamente significativa della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche (25% in meno rispetto al placebo) ed ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo di insorgenza del primo evento scheletrico (Livello di evidenza IA).

Questo studio, unitamente ad altri due studi randomizzati, per un totale di 3000 Pazienti [1,3,4], ha condotto alla deliberazione in Italia e in Europa dell'acido Zoledronico nella prevenzione di complicanze scheletriche in pazienti con lesioni secondarie ossee da carcinoma prostatico ormono refrattario.

Sulla base della positività di questi risultati, è in fase di studio la valutazione dell'efficacia della sua somministrazione in una fase più precoce della malattia, quando cioè essa sia ancora nella fase di ormonosensibilità, in associazione alla terapia ormonale, al fine di valutare la potenziale capacità di prevenire le complicanze (eventi scheletrici) legate all'androgeno deprivazione, nonché di ritardare la comparsa o la progressione delle metastasi ossee.

Riportiamo la nostra esperienza clinica circa l'utilizzo dell'Acido Zoledronico in Pazienti affetti da carcinoma prostatico ormono refrattario e con metastasi ossee.

Materiali e metodi.

Tra il 2005 e il 2007, presso l'Urologia dell'Ospedale di Treviso, sono stati trattati 14 pazienti affetti da carcinoma prostatico con metastasi ossee sintomatiche. L'età media dei pazienti era di 71 anni (range 61-78).

5 paz. presentavano, oltre alla diagnosi di tumore prostatico ormono refrattario, uno scadimento delle condizioni generali e necessitavano di terapia antalgica con analgesici oppioidi. La scintigrafia ossea mostrava localizzazioni scheletriche multiple (più di 5).

Di questi, 4 hanno completato il ciclo di 1 somministrazione di acido Zoledronico ogni 4 settimane per 6 mesi con ottima tolleranza del farmaco e pressoché assenza di effetti collaterali. 1 paziente ha dovuto interrompere il trattamento alla IV somministrazione per peggioramento delle condizioni generali e, nonostante una terapia sistemica con Mitoxantrone e.v., è deceduto a 6 mesi dall'inizio della prima infusione.

Come da protocollo era previsto il monitoraggio di calcemia, di creatininemia, emocromo e veniva somministrato calcio e vitamina D3 per via enterale. Tutti i pazienti dopo il ciclo erano in grado di ridurre l'assunzione di terapia antalgica. La sopravvivenza media di questo primo gruppo è stata di 12,6 (6-20) mesi dal momento della diagnosi di refrattarietà ormonale.

Gli altri 9 pazienti sono stati trattati dopo diagnosi di localizzazione ossea dolorosa prima di qualsiasi terapia ormonale. La scintigrafia ossea dimostrava più di 5 localizzazioni, ed il PSA era superiore a 40 (range 40-120). Anche in questo gruppo non sono stati osservati eventi avversi. L'acido Zoledronico è stato somministrato con lo schema di 1 somministrazione ogni 4 settimane per 6 mesi. 5 pazienti hanno ripetuto la somministrazione dopo 1 anno dalla prima. Tutti i pazienti sono vivi, in terapia con LHRH analoghi, il PSA in tutti è sotto 1 ng/ml e la scintigrafia ossea a 1 anno di distanza dalla precedente ha dimostrato una regressione delle localizzazioni ossee.

Discussione

I bifosfonati sono degli analoghi sintetici del Pirofosfato. Il meccanismo di azione prevede l'inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico mediato, sia quello normale che quello patologico, principalmente attraverso l'inibizione diretta dell'attività osteoclastica [5].

L'acido Zoledronico, aminobifosfonato di ultima generazione, ha una potenza in vitro più di 16.000 volte superiore a quella della molecola capostipite.

Nel primo e più importante studio di confronto tra acido Zoledronico e placebo, sono stati valutati 643 pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattario e metastasi ossee asintomatiche, o minimamente sintomatiche, e sono stati messi a confronto ac. Zoledronico (4 o 8 mg ogni 3 settimane) vs placebo. L'endpoint primario era la valutazione dell'insorgenza di complicanze scheletriche legate alla presenza di metastasi (fratture patologiche, principalmente vertebrali, sindromi da compressione spinale o delle radici nervose, necessità di terapia antidolorifica specifica per metastasi ossee) per un periodo di 15 mesi di terapia. Dopo 15 mesi si osservò una significativa riduzione delle complicanze scheletriche nel gruppo trattato con acido Zoledronico rispetto al

placebo (33% vs 44% $p=0,002$), e un aumentato tempo di insorgenza della complicanza (488 giorni vs 321 $p=0,01$).

La riduzione globale degli eventi scheletrici è stata associata a una altrettanto significativa riduzione del dolore osseo. Infine, pur non essendo stato lo studio disegnato per valutare l'impatto sulla sopravvivenza, quest'ultima è risultata migliore nel gruppo trattato con il farmaco rispetto al placebo (546 vs 464 giorni $p=0,09$) [1].

La bontà dei risultati di questo studio ha fatto sì che l'acido zoledronico sia stato approvato come farmaco per il trattamento del carcinoma prostatico ormonorefrattario e metastatico

Da notare inoltre come solo l'acido zoledronico, rispetto agli altri bifosfonati studiati, ha dimostrato una riduzione delle suddette complicanze legate a metastasi ossee da carcinoma prostatico (Tabella 1).

La dose raccomandata è di 4 mg come soluzione somministrata per infusione endovenosa in almeno 15 minuti ogni 3 o 4 settimane.

IL farmaco non viene metabolizzato ed è escreto immodificato per via renale. Dopo le prime 24 ore il $39 \pm 16\%$ della dose somministrata è presente nelle urine, mentre la parte restante è legata principalmente al tessuto osseo. Dal tessuto osseo viene rilasciato molto lentamente nella circolazione sistemica ed eliminato poi per via renale.

Gli effetti collaterali più comuni comprendono una sindrome simil influenzale caratterizzata da febbre, artralgie, mialgie che iniziano circa 24 ore dalla somministrazione [6]. L'ipocalcemia è comune ma raramente è associata a sintomi, ed è comunque consigliabile la somministrazione di 500 – 1000 mg/die di Calcio, nonché di 400 UI/die di Vitamina D al fine di ridurre la possibile complicanza da ipocalcemia.

Il farmaco è anche dotato di una potenziale tossicità renale tanto che il farmaco andrebbe sospeso nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min e ridotto nel dosaggio per clearance compresa tra 30 e 60 ml/min. [7]

Infine, l'ac.zoledronico, così come gli altri bifosfonati, è associato ad un aumentato rischio di osteonecrosi della mandibola. Va detto che la maggior parte dei soggetti che sviluppano la complicanza hanno pre esistenti problemi dentali o sono contemporaneamente in trattamento chemioterapico o con corticosteroidi. E comunque, durante il trattamento si raccomanda una scrupolosa igiene del cavo orale, una periodica valutazione odontoiatrica per i soggetti a rischio e l'astensione da importanti interventi odontoiatrici [8].

Per quanto attiene la durata della terapia vi sono studi limitati e i lavori più cospicui interessano il cancro della mammella e il mieloma.

In base ai risultati dei trial clinici, l'ASCO suggerisce di iniziare il trattamento in presenza di alterazioni scintigrafiche, anche se non accompagnate da anomalie del quadro radiografico standard, purché la TC o la RMN mostrino segni di distruzione ossea. Il solo rilievo di alterazioni scintigrafiche, non accompagnate da altre anomalie, non è considerato sufficiente ad iniziare la terapia.

Sempre in base a queste evidenze cliniche si raccomanda di continuare il trattamento fino alla eventuale comparsa di effetti collaterali non dominabili o fino alla riduzione del performance status del Paziente [9,10].

Sulla base della bontà di questi risultati, è in fase di studio la valutazione dell'efficacia della somministrazione di acido Zoledronico in una fase più precoce della malattia, quando cioè essa sia ancora nella fase di ormonosensibilità, in associazione alla terapia ormonale, al fine di valutare la potenziale capacità di prevenire le complicanze (eventi scheletrici) legate all'androgeno deprivazione, oppure di ritardare la comparsa o la progressione delle metastasi ossee.

Nel primo caso (pazienti con carcinoma prostatico ormonosensibile e presenza di metastasi ossee), gli studi eseguiti con Clodronato non hanno evidenziato significativi vantaggi nella somministrazione in questa fase di malattia [11] mentre uno studio con Acido Zoledronico (CALGB/CTSU902002) che ha arruolato 680 pazienti con Carcinoma prostatico ormono sensibile e metastasi ossee non ha ancora fornito risultati valutabili.

Stesse considerazioni possono essere fatte nella valutazione del ruolo preventivo sulla comparsa di metastasi ossee (pazienti con carcinoma prostatico ormono refrattario ma assenza di metastasi ossee). Anche in questo caso lo studio Zometa 504, che ha arruolato 398 pazienti su 991 previsti dallo studio, non ha ancora fornito risultati valutabili.

La nostra esperienza clinica seppur limitata, i pazienti infatti vengono attualmente trattati presso l'Oncologia Medica e non più direttamente in Urologia, è caratterizzata dalla pressoché totale assenza di effetti collaterali, dall'ottima tollerabilità del farmaco e dalla riduzione della somministrazione di terapia antalgica. Questo ha portato ad un anticipo dell'uso dell'acido Zoledronico, non più da utilizzarsi tardivamente quando le condizioni cliniche tendano ad aggravarsi ma alla prima diagnosi di metastasi ossee. La scomparsa più rapida della sintomatologia dolorosa e la prevenzione degli eventi avversi legati alle metastasi sono costanti del trattamento più facilmente ottenibili.

Conclusioni.

Attualmente l'acido Zoledronico è l'unico bifosfonato con l'indicazione nel trattamento delle metastasi ossee da carcinoma prostatico.

La facilità di somministrazione, la scarsa incidenza di effetti collaterali, ottenibile seguendo le precauzioni illustrate nella nostra breve trattazione, ne fanno un farmaco maneggevole ed efficace che deve far parte della terapia dei pazienti con metastasi ossee, secondo noi ad un momento più precoce della loro storia naturale, ancor prima dunque che compaiano i dolori da metastasi, secondo quanto suggerito dall'ASCO.

Bibliografia

1. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo controlled trial of Zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468
2. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882
3. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid vs Pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a Phase III, double blind comparative trial.. *Cancer* 2001; 7: 377-387
4. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S et al. Zoledronic acid vs placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer et other solid tumors: a Phase III, double blind, randomized trial-Zoledronic Acid Lung Cancer and Others Solid Tumor Study Group. *J.Clin.Oncol* 2003;21:3150-3157
5. Rogers MJ, Watts DJ, Russel RG. Overview of biphosphonates. *Cancer* 1997;80:1652-1660
6. Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcemia of malignancy. *Drug Saf* 1999;21:389-406

7. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of Zoledronic acid. *N. Engl J Med* 2003; 1676-1679
8. Marx RE Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillo-fac Surg* 2003; 61:1115-1117
9. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3719-3736
10. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4042-4057
11. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1300-1311.

TABELLA 1

STUDIO	Nr. PAZ.	POPOLAZIONE	TIPO DI TRATTAMENTO	RISULTATI
Zometa 039	643	Asintomatica	Ac Zoledronico vs. placebo	Riduzione significativa di complicanze scheletriche
Study 032/INT	350	Sintomatica	Pamidronato vs. placebo	Nessuna differenza nell'insorgenza di complicanze scheletriche, dolore o uso di analgesici
NCIC Pr 06	204	Sintomatica	Mitoxantrone ± Clodronato	Nessuna differenza nell'insorgenza di complicanze scheletriche, dolore o uso di analgesici

Valutazione del ruolo dei bifosfonati nel Carcinoma prostatico ormono refrattario metastatico osseo: trials prospettici randomizzati.