

---

# DOCUMENTO SIOT SUL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

---

## REVISIONE LINEE GUIDA SIOT SULLE METASTASI VERTEBRALI

---

**Coordinatore Scientifico ed Editor:  
Andrea Piccioli**



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

## PREFAZIONE

Il tumultuoso sviluppo della ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia in campo oncologico, ha raggiunto obiettivi di miglioramento davvero inimmaginabili sino a pochi anni fa.

La stesura di questo documento programmatico vuole proporsi come una guida per tutti gli ortopedici in generale che, anche se non specialisti nel campo dell'oncologia del sistema muscolo scheletrico, si possono trovare a gestire un paziente con tale problematica. Nello specifico vuole anche essere uno stimolo a chi si occupa di programmazione e formazione sanitaria ad allinearsi, per ciò che riguarda l'inquadramento ed il trattamento del paziente affetto da metastasi ossee, agli standard dei Paesi più evoluti in campo oncologico.

La Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ha predisposto un Gruppo di lavoro composto da alcuni dei migliori chirurghi ortopedici che si occupano di oncologia del sistema muscolo-scheletrico per l'elaborazione di un documento che metta chiarezza a livello scientifico e metodologico nel trattamento della malattia metastatica ossea. Ancora una volta la scuola italiana di ortopedia oncologica ha dimostrato quanta capacità abbia non solo nel trattare questa patologia, ma anche in ambito di programmazione sanitaria e tecnologica.

Siamo lieti quindi di offrire ai soci uno strumento agile e scientificamente valido per l'orientamento a trattare una patologia in costante aumento, complessa, in un paziente fragile, ma che, grazie a nuove metodologie di approccio clinico e chirurgico, deve avere sempre più prospettive nell'aumento della sua prognosi intesa soprattutto come qualità di vita.

Ringrazio i colleghi del Gruppo di lavoro che si sono così intensamente impegnati per ottenere un documento di altissima qualità in linea con i migliori standard internazionali.

Un particolare ringraziamento all'Associazione dei pazienti "Paola", che per la prima volta compare all'interno di una collaborazione con la SIOT nella stesura di un documento di tale valenza. È stata un'esperienza felice e proficua che ci auguriamo continui nel tempo, per migliorare sempre più il rapporto medico-paziente che nel campo oncologico rappresenta più che mai un'alleanza strategica.

Ringrazio infine, con particolare calore e stima, Andrea Piccioli, segretario della SIOT e Coordinatore del Gruppo di lavoro, il suo entusiasmo, dedizione, capacità di indirizzare la comunità di scientifica verso direzioni condivise internazionalmente, sono state un valore aggiunto e un punto cardine della qualità di questo documento.

*Marco d'Imporzano*  
Presidente SIOT

# METASTASI OSSEE: STRATEGIE DI TRATTAMENTO

*Indicazioni al trattamento, criteri di complessità e Centri di cura per i pazienti affetti da metastasi ossee sul territorio nazionale*

ANNO 2012

## EDITORIAL BOARD

*Coordinatore scientifico:*  
A. Piccioli

*Estensori del documento:*

R. Biagini  
E. Brach del Prever  
R. Capanna  
V. Denaro  
F. Fazioli  
F. Gherlinzoni  
O. Gonzato  
G. Maccauro  
R. Piana  
M.A. Rosa  
P. Ruggieri

*Redazione scientifica e revisione del documento:*  
M.S. Spinelli

*Membri del Gruppo di lavoro sulle metastasi ossee:*

D. Aucone, R. Biagini,  
E. Brach del Prever,  
D.A. Campanacci, R. Capanna,  
R. Casadei, P. Daolio,  
V. Denaro, F. Fazioli,  
A. Gasbarrini, F. Gherlinzoni,  
G. Gino, O. Gonzato,  
V. Ippolito, G. Maccauro,  
S. Mapelli, O. Moreschini,  
N. Pace, N. Papapietro,  
R. Piana, A. Piccioli,  
M.A. Rosa, P. Ruggieri,  
M.S. Spinelli, E. Valenti

*"Quelli che non possono vincere devono resistere; quelli che possono vincere, devono attaccare".*

Sun-Tzu, *L'arte della guerra*

## INTRODUZIONE

La malattia metastatica ossea sta sempre più assumendo la fisionomia di "entità a sé stante", pur nell'eterogeneità dei pazienti che ne sono affetti, ponendo un insieme di quesiti sia in merito alla risposta appropriata per il singolo malato sia in termini di problema sociale e sanitario, sempre più rilevante per la collettività, come suggeriscono i dati d'incidenza e di prevalenza stimata.

L'evoluzione delle conoscenze mediche e delle possibilità terapeutiche negli ultimi anni, ha permesso un miglioramento della prognosi aumentando la sopravvivenza media di questi pazienti, divenuti dei "long survivor", con precisi bisogni assistenziali. Tale nuovo scenario richiede conseguentemente un adeguamento culturale e scientifico da parte di chi si pone come fine ultimo il garantire a questi pazienti una sempre maggior qualità della vita.

L'affinamento delle conoscenze scientifiche dell' "ambiente osseo" in cui si sviluppa la metastasi, con riferimento in particolare alle nuove discipline ad indirizzo osteo-oncologico, sta dimostrando ricadute significative sia in termini di capacità terapeutiche che d'innovazione dell'approccio clinico. L'assenza di formazione specifica in oncologia del sistema muscolo-scheletrico rischia allora sempre più di essere causa di severe complicanze, se non di fallimenti, con successivi costosi reinterventi. Tutto questo crea sofferenze, altrimenti evitabili, a pazienti già "fragili" oltre a generare evidenti diseconomie.

È quindi compito di una società prestigiosa e attenta come la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) raccogliere queste istanze e tradurle in modelli organizzativi e formativi per i suoi soci.

Già nell'ottobre 2008, la SIOT aveva pubblicato le linee guida per "Il trattamento delle metastasi ossee", con la precisa volontà di "prospettare al paziente un trattamento adeguato e condiviso tra le diverse specialità e discipline, con la speranza che il paziente neoplastico possa trarre beneficio da un miglior inquadramento...", evitandone un inadeguato trattamento.

La società ha quindi istituito un Gruppo di lavoro sulle metastasi ossee composto da specialisti riconosciuti in ambito nazionale ed internazionale, che si è posto tra i principali obiettivi:

- la definizione del quadro epidemiologico a livello nazionale;
- l'individuazione dei criteri di complessità del trattamento delle metastasi ossee;
- la definizione del bisogno formativo dello specialista ortopedico;
- l'individuazione dei criteri di identificazione dei Centri di riferimento per

il trattamento del paziente metastatico stratificandoli in base alla complessità chirurgica;

- la valutazione dell'efficacia della chirurgia delle metastasi ossee sulla qualità di vita del paziente.

In tale prospettiva la figura del chirurgo ortopedico con una formazione in oncologia del sistema muscolo-scheletrico diviene essenziale nell'approccio e nel trattamento di questi pazienti sia in una fase iniziale e d'inquadramento, sia in quella più tardiva del trattamento, eventualmente chirurgico, della malattia e delle sue localizzazioni e complicanze.

Un trattamento chirurgico appropriato, nei tempi e nelle tecniche, può allora offrire, in seno ad un approccio interdisciplinare, una valida opportunità per il mantenimento dell'autonomia e della qualità di vita della persona malata.

Per la prima volta in tale ambito la SIOT ha coinvolto le associazioni dei pazienti, rappresentate dall'Associazione "Paola", questo, sia per venire incontro alle direttive europee che prevedono queste collaborazioni come imprescindibili, sia per la ferma convinzione che il dialogo con tali organizzazioni sia alla base di un proficuo rapporto medico-paziente sempre necessario, ma che in ambito oncologico ricopre un ruolo fondamentale.

Il feedback derivante da queste associazioni ha permesso di sensibilizzare maggiormente lo specialista sul suo ruolo nel contesto del trattamento della malattia metastatica che nel corso degli anni si sta modificando, evolvendo verso una richiesta sempre maggiore rispetto alla qualità della vita, obiettivo nel quale l'ortopedico oncologo può giocare un ruolo fondamentale all'interno della collaborazione con lo specialista oncologo, a cui resta in carico la gestione clinica del paziente.

## EPIDEMIOLOGIA

Le neoplasie rappresentano la seconda causa di morte nel nostro Paese.

**Metastasi ossea:** trasferimento di una neoplasia da un focolaio primitivo all'osso.

**Quality of life** (correlato alla salute): concetto ampio, descrivibile in termini di percezione soggettiva del paziente dell'impatto della propria malattia e dei relativi trattamenti sulla qualità di vita quotidiana.

**Impending fracture:** condizione patologica che indebolisce il segmento osseo fino al punto che questo rischia di fratturarsi sotto carichi fisiologici.

**Frattura patologica:** frattura che si verifica a livello di una lesione ossea preesistente, spesso di natura oncologica, spontaneamente o in seguito ad un trauma a bassissima energia.

**Formazione medica specialistica:** percorso formativo finalizzato all'acquisizione di competenze professionali specifiche con una progressiva assunzione di responsabilità personale nell'esplicazione delle attività professionalizzanti fino a raggiungere la piena autonomia.

**Sopravvivenza:** espressa in percentuale, è il rapporto tra il numero totale dei sopravvissuti nell'unità di tempo/numero totale dei soggetti.

**Mortalità:** espressa in percentuale, è il rapporto tra il numero totale dei morti nell'unità di tempo/numero totale dei soggetti.

Secondo i "Numeri del cancro in Italia" promosso da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori), nel 2011 in Italia si sono registrati un numero complessivo di circa 360.000 nuovi casi di tumore e un numero di decessi pari a 174.000 casi. Circa 2.250.000 sono state le persone che avevano avuto una precedente diagnosi di tumore maligno.

[www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)

## Prevalenza

I casi prevalenti annui di metastasi ossee in Piemonte ed Italia sono stati dapprima stimati a partire dai tassi di prevalenza derivati da due coorti di pazienti americani, come descritto nell'articolo di Li et

al. I tassi riportati nell'articolo, per sesso e fasce di età, sono stati applicati alla popolazione residente in Piemonte e in Italia, anno 2010. Da tale calcolo sono stati stimati 6424 casi per il Piemonte e 76.268 casi a livello nazionale.

Tale stima risente ovviamente dell'errore dovuto alle diverse caratteristiche nell'epidemiologia dei tumori tra Stati Uniti e Italia (incidenza dei singoli tipi di tumore e sopravvivenza).

Una seconda analisi si è basata sull'uso dei dati del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), in particolare le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e l'archivio dei farmaci a distribuzione diretta, con l'obiettivo di osservare i soggetti residenti in Piemonte con metastasi ossee sottoposti a trattamento.

Dalle SDO relative ai cittadini residenti, sono stati identificati tutti i ricoveri

Numero totale di pazienti con diagnosi metastasi (SDO):

**4157**

con una diagnosi principale o secondaria di metastasi ossee (codice IC-D9CM: 198.5).

Dall'archivio dei farmaci sono stati identificati i residenti cui è stato prescritto pamidronato, acido zolendronico e/o clodronato.

Dall'insieme di questi record, sono stati identificati i soggetti che hanno avuto almeno un ricovero o almeno una prescrizione o entrambe le prestazioni assistenziali. In totale sono stati osservati 5210 soggetti con metastasi ossee. Tale numero deve essere considerato una sottostima dei casi prevalenti in quanto include i soli

oggetti trattati (e non coloro che benché prevalenti non vengono nell'anno osservato sottoposti ai trattamenti in analisi), ed esclude quanti ricevono esclusivamente un trattamento di radioterapia (che in quanto trattamento ambulatoriale sfugge alla possibilità di monitoraggio rispetto ad una specifica diagnosi).

Per i soggetti identificati attraverso le SDO (n = 4157) si è cercato di descrivere il tumore primitivo, in base alle codifiche riportate nei campi di diagnosi. Dalle frequenze osservate per i residenti in Piemonte, sono stati calcolati i tassi di prevalenza e successivamente

te applicati alla popolazione Italiana (per sesso e classe d'età). Il risultato è di 64.293 casi stimati.

#### Attività di ricovero

L'analisi delle SDO Piemontesi ha identificato un totale di 6590 ricoveri, riferiti a 4157 pazienti. Il numero maggiore dei ricoveri rispetto a quello dei pazienti deriva dal fatto che lo stesso paziente per patologia metastatica ossea spesso esegue ricoveri multipli, sia per trattamento medico, sia per trattamento chirurgico.

L'8,7% (n = 573) è rappresentato da un ricovero per trattamenti chirurgici. Di questi, 345 sono ricoveri per prestazioni di chirurgia specialistica relativa all'apparato muscolo-scheletrico e 31 per procedure relative al sistema nervoso centrale (17 riportano procedure relative ad entrambi i raggruppamenti). Per i 228 ricoveri in cui risultano trattamenti chirurgici non relativi a queste due aggregazioni specialistiche, si rileva che nel 95% dei casi la diagnosi principale non è di metastasi ossee (diagnosi secondarie).

Il gruppo dei ricoveri medici interessa per più della metà dei casi trattamenti di chemio e/o radioterapia. Solo una piccola parte (n = 330) è rappresentata da ricoveri con diagnosi principale di metastasi e trattamenti medici non curativi.

#### Stima dei casi prevalenti di metastasi ossee in Piemonte e Italia, per sesso e fascia di età, a partire dai tassi stimati sulla popolazione americana. Anno 2010.

		Prevalenza US* (per 10.000)	Popolazione US	N. casi	Popolazione Piemonte 2010	N. casi	Popolazione Italia 2010	N. casi
<b>Uomini</b>	18-44	0,64	57.522.000	3681	758.127	49	11.006.833	704
	45-64	6,96	38.104.000	26.520	618.270	430	7.882.496	5486
	65-74	41,99	9.265.000	38.904	238.536	1002	2.876.332	12.078
	75-84	73,41	5.336.000	39.172	152.676	1121	1.784.233	13.098
	≥ 85	90,74	1.864.000	16.914	38.990	354	477.970	4337
<b>Donne</b>	18-44	1,41	55.666.000	7849	741.368	105	10.806.963	1524
	45-64	12,4	39.956.000	49.545	636.152	789	8.209.941	10.180
	65-74	40,39	10.858.000	43.855	270.264	1092	3.322.161	13.418
	75-84	50,63	7.689.000	38.929	222.760	1128	2.628.789	13.310
	≥ 85	37	3.858.000	14.275	96.351	356	1.116.985	4133
<b>Totale</b>			<b>230.118.000</b>	<b>279.645</b>	<b>3.773.494</b>	<b>6424</b>	<b>50.112.703</b>	<b>78.268</b>

\* Li et al. (Clinical Epidemiology 2012;4:87-93).

## Stima dei casi prevalenti di metastasi ossee in Piemonte, attraverso le SDO e il trattamento farmacologico. Anno 2010.

		N. casi stimati Piemonte	N. casi osservati Piemonte - totale	N. casi osservati solo SDO	N. casi osservati SDO + farmaci*	N. casi osservati solo farmaci**	Prevalenza osservata Piemonte (per 10.000)	N. casi Italia stimati da prevalenza osservata (per 10.000)
Uomini	18-44	49	44	34	4	6	0,58	639
	45-64	430	612	467	66	79	9,90	7803
	65-74	1002	868	664	105	99	36,39	10.467
	75-84	1121	780	582	71	127	51,09	9115
	≥ 85	354	146	110	12	24	37,45	1790
Donne	18-44	105	168	119	31	18	2,27	2449
	45-64	789	986	637	131	218	15,50	12.725
	65-74	1092	789	510	73	206	29,19	9699
	75-84	1128	655	386	50	219	29,40	7730
	≥ 85	356	162	97	8	57	16,81	1878
<b>Totale</b>		<b>6424</b>	<b>5210</b>	<b>3606</b>	<b>551</b>	<b>1053</b>		<b>64.293</b>

\* Distribuzione diretta pamidronato, acido zolendronico e clodronato. Dati forniti dal Gruppo Piemonte Sarcomi Muscolo-scheletrici.

## RICOVERI CON DIAGNOSI PRINCIPALE O SECONDARIA DI METASTASI OSSEE (CODICE ICD9CM 198.5).

### Residenti in Piemonte, anno 2010

Note:

1. I ricoveri sono classificati come medici o chirurgici in base al gruppo DRG (*Diagnosis Related Groups*) cui sono attribuiti per la loro remunerazione.
2. Sono classificate come chirurgia dell'apparato muscolo-scheletrico le procedure con codice ICD9CM 76-84; sono classificate come chirurgia del sistema nervoso centrale le procedure con codice ICD9CM 01-05.

Dall'analisi delle schede SDO della Regione Piemonte risulta che circa il 5,3% dei pazienti con metastasi ossee richiedono chirurgia specialistica (345 ricoveri su 6424 casi prevalenti di metastasi ossee). Rapportando la stessa percentuale sul territorio nazionale e includendo sia pazienti con metastasi ossee sia quelli con mieloma multiplo risulta una stima di circa 4527 pazienti che necessitano di chirurgia specialistica per questo tipo di patologia.

## MIELOMA MULTIPLO

Il mieloma multiplo è un tumore primitivo del sistema ematolinfopoietico, che non condivide con le metastasi le stesse caratteristiche biologiche, tuttavia è stato deciso di includerlo nei dati epidemiologici, anche se a parte, poiché la localizzazione delle sue lesioni è simile a quella delle metastasi e le complicanze biomeccaniche sull'osso hanno spesso la medesima indicazione chirurgica.

### Incidenza

Secondo il Servizio di Epidemiologia e Biostatistica del Centro di riferimento oncologico della regione Friuli Venezia-Giulia si registrano ogni anno 110 casi di mieloma multiplo (1,22% di tutti i casi di tumore).

La stima rapportata alla popolazione nazionale comporta circa 5042 nuovi casi di mieloma multiplo in Italia ogni anno.

### Prevalenza

In Italia, al 1° gennaio 2006 ("I tumori in Italia", banca dati AIRTUM): 21.126 persone hanno avuto una diagnosi di mieloma multiplo nel corso della vita:

di queste:	6948	l'hanno avuta da meno di 2 anni	(33%)
	5873	da 2-5 anni	(28%)
	4952	da 5-10 anni	(23%)
	2246	da 10-15 anni	(11%)
	792	da 15-20 anni	(4%)
	314	da > 20 anni	(1%)

**Distribuzione per tipo di tumore primitivo dei 4157 pazienti con metastasi ossee identificati attraverso le SDO. Anno 2010.**

Tipo tumore	N.	%
Cavità orale-faringe-cavità nasali (140-149, 160, V1001, V1002, V1022)	57	1,37
Esofago (150, V1003)	26	0,63
Stomaco (151, V1004)	42	1,01
Colon (153, V1005)	80	1,92
Retto (154, V1006)	55	1,32
Fegato (155, V1007)	49	1,18
Vie biliari (156)	8	0,19
Pancreas (157)	30	0,72
Intestino tenue, peritoneo e retroperitoneo (152, 158, 159, V1000, V1009)	21	0,51
Laringe (161, V1021)	8	0,19
Polmone (162, V1011, V1012)	897	21,58
Pleura (163)	29	0,70
Organi intratoracici e altre sedi apparato respiratorio (164, 165, V1020, V1029)	8	0,19
Osso e cartilagini (170, V1081)	17	0,41
Tessuti molli-sarcomi kaposi (171, 176)	22	0,53
Cute-melanomi (172, V1082)	35	0,84
Cute (173, V1083)	4	0,10
Mammella (174, 175, V103)	1329	31,97
Utero-collo (180, V1041)	19	0,46
Utero-corpo (182, V1042)	22	0,53
Ovaio (183, V1043)	26	0,63
Prostata (185, V1046)	653	15,71
Testicolo (186, V1047, V1048)	3	0,07
Altre sedi apparato genitale (179, 181, 184, 187, V1040, V1044, V1045, V1049)	15	0,36
Vescica (188, V1051)	96	2,31
Rene e pelvi renale (1890, 1891, V1052, V1053)	100	2,41
Vie urinarie (1892-1899, V1050, V1059)	12	0,29
Sistema nervoso centrale (190, 191, 192, V1084, V1085, V1086)	8	0,19
Tiroide (193, V1087)	31	0,75
Altre ghiandole endocrine (194, V1088)	9	0,22
Localizzazioni secondarie (196-198, 1990)	282	6,78
Linfomi (200-202, v1071, V1072)	17	0,41
Mieloma multiplo (203)	66	1,59
Leucemie (204-208, V1060-V1069)	2	0,05
Altre sedi o non specificate (195, 199, V1079, V1089, V109)	50	1,20
Carcinomi <i>in situ</i> (230-234)	10	0,24
Tumori di comportamento incerto e di natura non specificata (235-239)	19	0,46
<b>Totale</b>	<b>4157</b>	

Dati forniti dal Gruppo Piemonte Sarcomi Muscolo-scheletrici.

**CRITERI DI COMPLESSITÀ NEL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE****Criteri di complessità clinici e chirurgici**

La "complessità" del paziente affetto da metastasi ossee, cioè un mix tra aggressività biologica (locale/sistemica) della malattia (istotipo e storia naturale), e quadro clinico locale e generale con l'eventuale concomitanza di patologie sistemiche, rappresenta uno dei principali fattori che indirizzeranno le scelte terapeutiche, mediche e/o chirurgiche.

Il paziente metastatico è il paziente "fragile" per eccellenza. I motivi della fragilità derivano da condizioni legate alla malattia di base e alla sua diffusione sistemica fino al coinvolgimento osseo.

Considerando l'aumento della prognosi che è stato offerto negli ultimi anni a questi pazienti, grazie all'evoluzione delle conoscenze biologiche, genetiche e delle innovazioni tecnologiche nel campo della diagnosi, caratterizzazione e trattamento dei tumori, al chirurgo ortopedico viene chiesto di provvedere ad una risoluzione della sintomatologia dolorosa, ad una ripresa funzionale compatibile con il quadro clinico espresso dalla malattia di base, alla ripresa ove possibile di una autonomia, elementi che mirano insieme a migliorare ed aumentare la qualità della vita (*Quality of Life [QoL]*).

L'interesse crescente per questo concetto anche in pazienti che in passato sembravano drammaticamente esclusi da tale prospettiva, rappresenta uno degli obiettivi più ambiziosi della scienza medica e il campo di maggiore interesse verso il quale devono mirare gli sforzi dei medici specialisti. Tale complessità condiziona la scelta del centro di riferimento al quale indirizzare il paziente per avere un percorso terapeutico integrato.

All'interno di tale percorso bisognerà tendere a ottenere una "stratificazio-

Di seguito un elenco dei fattori di criticità sistemici e locali più frequenti:

FATTORI DI CRITICITÀ	
Sistemici	Locali
Diabete Malattie metaboliche Malattie cardiovascolari Tromboembolismo Immunodepressione post-chemioterapia Politrasfusioni Ipercalcemia Insufficienza epatica per lesioni epatiche secondarie Insufficienza respiratoria per lesioni sec. polmonari Malattia ossea diffusa	Linfedema Distrofia cute da aumento di volume della lesione o RT Deformità Frattura patologica

ne" dell'intensità terapeutica in rapporto alla gravità della quadro clinico ed all'attesa di vita dei pazienti. Per gli aspetti di "complessità" strettamente chirurgici e ortopedici, rimandiamo alle linee guida AIOM e SIOT.

[www.aiom.it](http://www.aiom.it)

[www.siot.it](http://www.siot.it)

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

- 1) *Le caratteristiche biologiche:*
  - a. istotipo del tumore primitivo (aspettativa di sopravvivenza);
  - b. estensione della malattia (lesione unica o multipla);
  - c. condizioni generali del paziente;
  - d. intervallo libero da malattia.
2. *Le caratteristiche biomeccaniche:*
  - a. presenza o rischio di frattura patologica nelle ossa lunghe principali;
  - b. sede e dimensioni della lesione;
  - c. tipo di lesione (litica, addensante o mista);
  - d. sensibilità alle terapie non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia, ormonoterapia, ecc.).

Seguendo la classificazione di Capanna e Campanacci i pazienti con me-

tastasi ossee da carcinoma degli arti e dei cingoli possono essere suddivisi con questi criteri in quattro classi (i due prospetti sono tratti da linee guida SIOT 2008):

<b>CLASSE 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasi solitarie</li> <li>• Tumore primitivo a buona prognosi (mammella, prostata, rene, tiroide diff.)</li> <li>• Intervallo libero da malattia &gt; 3 anni</li> </ul>
<b>CLASSE 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frattura patologica nelle ossa lunghe</li> </ul>
<b>CLASSE 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico</li> </ul>
<b>CLASSE 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesioni addensanti</li> <li>• Lesioni litiche o miste in ossa non portanti (perone, coste, sterno, clavicola)</li> <li>• Lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura</li> <li>• Lesioni dell'ala iliaca, dell'arco pelvico anteriore o della scapola (eccetto classe 1)</li> <li>• Pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto</li> </ul>

In base alla complessità chirurgica si può disegnare una diversificazione dei pazienti e una stratificazione dei Centri ortopedici deputati al trattamento delle metastasi ossee.

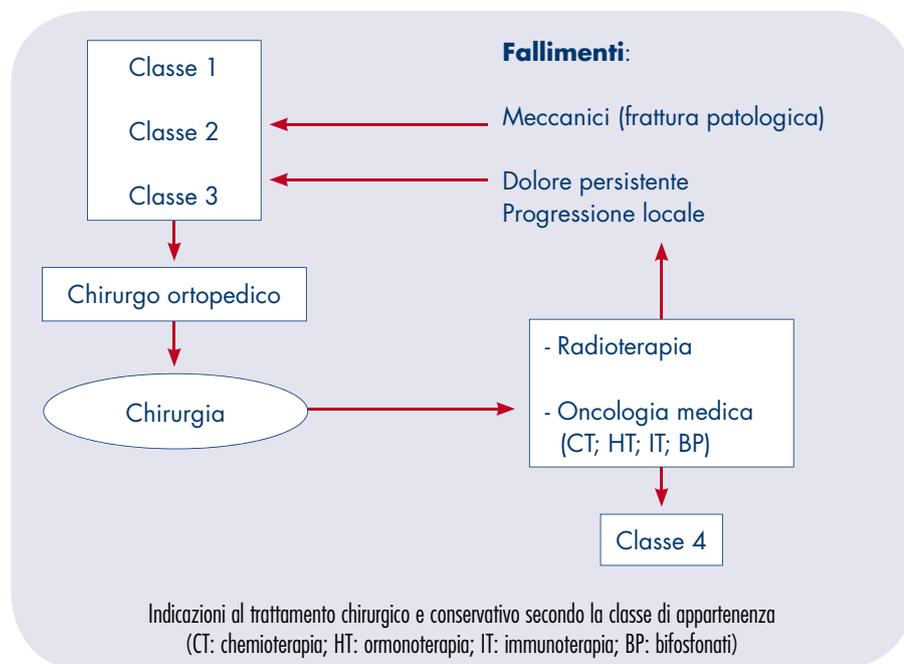
Possono essere distinte 3 categorie di complessità chirurgica crescente:

- A) pazienti che richiedono una sintesi semplice o rinforzata per frattura patologica o "impending";
- B) pazienti che richiedono una resezione ossea e sostituzione con una protesi tumorale o uno spaziatore intercalare;
- C) pazienti con buona prognosi che necessitano di interventi complessi (bacino, rachide, ecc.).

Nonostante la chirurgia di tipo A sia assimilabile per molti versi alla consueta traumatologia, pur non richiedendo nella sua esecuzione alcuna "specificità" preparazione in ortopedia oncologica, è auspicabile da parte dello specialista una formazione nel campo dell'oncologia del sistema muscolo-scheletrico, per la scelta dell'intervento e dell'impianto più corretto e adeguato alla malattia e al paziente. È quindi un paziente che può essere trattato in tutti i reparti di ortopedia, e dove ci siano dubbi sull'indicazione al trattamento è auspicabile un consulto con il Centro di riferimento nel campo della patologia oncologica del sistema muscolo-scheletrico.

La chirurgia di tipo B è più complessa e richiede invece una formazione specifica sia per quel che riguarda la definizione delle indicazioni che per la parte tecnica delle procedure. Si tratta nella maggior parte dei casi di resezioni oncologiche seguite da ricostruzioni con protesi, solitamente modulari o altri impianti. Data la complessità maggiore di tale chirurgia è auspicabile che essa venga eseguita in reparti in cui sia presente un chirurgo ortopedico con esperienza in oncologia del sistema muscolo-scheletrico che si possa avvalere di un team multidisciplinare.

La chirurgia di tipo C, essendo quella più complessa, deve essere eseguita in centri di riferimento per l'ortopedia oncologica, nei quali equipe con esperienza elettiva nella chirurgia delle neoplasie muscolo-scheletriche possano avvalersi di professionalità e strutture logistiche specificamente dedicate.



### Criteri di complessità logistico-organizzativi

La centralizzazione delle cure del paziente rappresenta un obiettivo importante da conseguire per un soggetto così fragile, sia da un punto di vista fisico che psichico.

La limitazione dell'autonomia ha gravi ripercussioni all'interno della rete familiare o di cura che ha in carico il paziente. È evidente come la mancanza di tale rete rappresenti un limite oggettivo all'accesso alle cure, siano esse terapeutiche sia palliative. A rendere più complesso il quadro organizzativo è la necessità del paziente metastatico di consulenze multispecialistiche e di complessi e ripetuti esami di *imaging*. La qualità dell'assistenza al malato va intesa quindi non solo come eccellenza medico-chirurgica, ma anche come la possibilità di accedere nello stesso luogo di cura ai servizi sanitari di cui necessita (consulenze specialistiche, indagini radiologiche, servizi di fisioterapia, sale operatorie dedicate). Tale cura deve prevedere la possibilità di eseguire interventi chirurgici, in urgenza e/o elezione, e deve prevedere strutture logistiche atte a soddisfare tale esigenza.

L'impegno del sistema sanitario deve essere volto ad identificare le diverse necessità assistenziali del paziente oncologico e creare centri dedicati, su base regionale, e su input epidemiologici, che prevedano all'interno di una rete assistenziale integrata, il trattamento dei pazienti in un'unica struttura evitando scomodi percorsi itineranti.

Il ruolo dei Centri per la cura delle metastasi a livello regionale, in una prospettiva di semplificazione e di snellimento del percorso diagnostico-terapeutico, è da considerarsi come importante momento valutativo e di presa in carico del paziente. La struttura presso la quale afferisce il centro, deve essere dotata di tutte le unità indispensabili per la completa valutazione e trattamento del paziente con metastasi ossee. Una volta che team multidisciplinari abbiano deciso il percorso diagnostico-terapeutico, il paziente può essere avviato presso sub-strutture a lui logisticamente più comode.

La gestione del paziente con metastasi ossea, richiede multiple competenze specialistiche e strutture adeguate e altamente qualificate. Le figure di riferimento che non posso-

no venire meno in questa gestione sono: l'ortopedico esperto in oncologia del sistema muscolo-scheletrico, il patologo, il radiologo, il radiologo interventista, il radioterapista, l'oncologo, il palliativista, il riabilitatore. Per quanto riguarda il trattamento del paziente con metastasi ossea sarà l'ortopedico, insieme all'oncologo, a guidare il team sull'indirizzo terapeutico e sulle priorità di trattamento.

### Criteri di complessità della formazione del chirurgo ortopedico

*"L'educazione sanitaria è l'oggetto primo dell'educazione." Encyclopédie, XVIII sec.*

È impensabile nel futuro di una patologia epidemiologicamente così in ascesa che non si consideri di preparare una classe specialistica con una formazione in oncologia del sistema muscolo-scheletrico condivisa a livello nazionale e internazionale e che possa rispondere in maniera compiuta alla richieste di questi pazienti.

I concetti base della biologia e della chirurgia oncologica del sistema muscolo-scheletrico differiscono dall'ortopedia e della traumatologia generale, e devono essere integrati nella formazione dello specialista che si confronta con la patologia metastatica anche operando in centri non di riferimento per l'oncologia del sistema muscolo-scheletrico.

La mancanza di tale formazione, come ben evidenziato dalla bibliografia internazionale, porta ad elevati tassi di fallimento del trattamento chirurgico del paziente oncologico che si ripercuotono in maniera drammatica sulla prognosi e sulla qualità della vita. Non trascurabile è l'impatto economico sullo spreco delle risorse determinato da un errato trattamento, o una continua ed inutile centralizzazione del paziente a centri specialistici anche per patologie gestibili in strutture non di riferimento.

## LE ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI E LA "QUALITÀ DELLA VITA"

di O. Gonzato

Quando un anno fa la SIOT invitò l'Associazione Paola, che rappresento, a partecipare al Gruppo di lavoro nazionale sui Centri per la cura delle metastasi ossee, assieme ai clinici dei più importanti Centri di ortopedia oncologica, fui da un lato sorpresa e dall'altro compiaciuta per la volontà di Andrea Piccioli, coordinatore del Gruppo, di coinvolgere attivamente ed a pieno titolo un'associazione di pazienti, attuando concretamente un passo nella direzione raccomandata dalla legislazione europea, nell'area delle politiche sanitarie, riassumibile in "Nothing about us, without us", propria dell'European Cancer Patient Coalition.

[www.ecpc-online.org](http://www.ecpc-online.org)

Dar voce ai pazienti, ai loro bisogni, alle loro attese, condividendo, fin dall'inizio, con i professionisti percorsi complessi, tesi a migliorare la qualità di vita dei malati, significa operare assieme per rafforzare il patto di fiducia medico-paziente, più che mai indispensabile in questo tipo di patologie. Riconoscere l'unitarietà della persona malata, attorno alla quale deve essere organizzata la risposta assistenziale più idonea, evita frammentazioni del trattamento e soprattutto sofferenza al paziente.

L'"Associazione Paola per i tumori muscolo scheletrici. Onlus", è stata costituita nel 2008 con la finalità di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti da patologia tumorale, sia di tipo primitivo che secondario, a carico dell'apparato muscolo-scheletrico.

[www.associazionepaola.it](http://www.associazionepaola.it)

Le metastasi ossee, e in particolare le loro complicanze, le fratture patologiche, possono essere severa causa di riduzione, irreversibile, dell'autonomia del malato. Esse costituiscono sempre

un evento drammatico per il paziente, associato a intenso dolore e disabilità. Un trattamento chirurgico appropriato, nei tempi e nelle tecniche, può allora offrire, in seno ad un approccio multidisciplinare, una valida opportunità per il mantenimento dell'autonomia e della qualità di vita della persona.

Le linee guida SIOT 2008 sulle metastasi definiscono il trattamento più idoneo di ciascuna delle 4 classi di pazienti individuate, con la finalità di garantire una qualità di vita il più possibile adeguata, attraverso il controllo del dolore, la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe principali, la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale.

La decisione di intervenire chirurgicamente è solitamente complessa; richiede un'attenta valutazione multidisciplinare di un insieme di fattori quali: la natura del tumore primitivo, lo stadio di malattia, i possibili trattamenti oncologici, le possibilità ricostruttive così come lo status del paziente (condizioni generali, aspettativa di vita, aspettative e bisogni del paziente).

Particolare difficoltà sorge soprattutto in relazione alla decisione d'intervenire a scopo preventivo, dato che, nonostante la disponibilità di vari sistemi per valutare il rischio di frattura, l'incertezza rimane elevata. Trattare chirurgicamente un paziente a severo rischio di frattura, prima che l'evento accada, consente di migliorare il beneficio atteso, riducendo la sofferenza del malato. Tuttavia deve essere evitato un intervento inappropriato: per questo, pur esistendo differenti ed utili sistemi per predire la possibilità di frattura, solo una valutazione clinica multidisciplinare delle condizioni complessive del singolo paziente può consentire una corretta decisione in tal senso.

Quando e con quali tecniche allora intervenire chirurgicamente o quando invece non farlo, evitando inutile sofferenza al malato? Ed ancora, dove trattare chirurgicamente questi pazienti, ferma restando la necessità di una

valutazione da parte di un team multidisciplinare? E soprattutto quale la reale efficacia della chirurgia ortopedica delle metastasi ossee sulla qualità di vita del paziente?

Mentre il primo quesito richiede risposte strettamente specialistiche, condizionando in parte il secondo, nella sua valenza organizzativa, l'ultimo è di più immediata comprensione ed interesse per le associazioni di pazienti. Innanzitutto cosa s'intende per "qualità della vita" e quali sono i fattori che la influenzano?

La Food and Drug Administration (FDA) nel 2006 ha definito "qualità della vita" (QoL) un concetto generale che, implicando una valutazione dell'effetto di tutti gli elementi che concorrono allo stato di benessere generale di un individuo, compresi quelli non strettamente correlati allo stato di salute, risulta troppo ampio per essere appropriato in ambito medico. Più corretto introdurre il concetto di Health Related Quality of Life (HRQoL), che pur rimanendo multidimensionale, esprime la percezione generale del paziente rispetto all'effetto della malattia e del suo trattamento sugli aspetti della propria vita.

In maniera analoga l'EMA (European Medicine Agency) ha definito nel 2005 l'HRQoL "un concetto ampio, descrivibile in termini di percezione soggettiva del paziente dell'impatto della propria malattia e dei relativi trattamenti sulla qualità di vita quotidiana" evidenziando che l'HRQoL rappresenta uno specifico tipo di Patient Related Outcomes (PROs). Ed ha aggiunto che "in generale, la metodologia per la valutazione dell'effetto sul HRQoL è simile a quella utilizzata in qualsiasi trial di valutazione di efficacia".

La valutazione della qualità di vita (HRQoL) costituisce un importante ed appropriato endpoint nei trial clinici che reclutano pazienti metastatici, dove la complessa gestione della sintomatologia impatta direttamente sulla vita quotidiana del paziente.

Molteplici sono tuttavia le difficoltà correlate agli strumenti per la valu-

tazione: non esiste una tecnica di analisi ottimale; il metodo dipende dall'obiettivo finale. Sono disponibili diversi strumenti validati, di portata generale, applicabili a pazienti con qualsiasi tipo di tumore, tra cui il questionario EORTC QLQ-C30 (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire*), il FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*), il BPI (*Brief Pain Inventory*). Questi strumenti, tuttavia, non sono specifici per singole patologie o sottogruppi di pazienti e non sono in grado di indagare aspetti strettamente collegati alla malattia o al suo trattamento. Ad esempio, non riescono a focalizzare, come nel caso di pazienti metastatici, alcuni elementi importanti, comuni alla malattia metastatica, quali le caratteristiche del dolore osseo ed il loro impatto sulla funzionalità. Per indagare questi aspetti, è stato recentemente sviluppato il questionario EORTC QLQ-BM22, focalizzato sui pazienti con malattia metastatica ed utilizzato congiuntamente al questionario EORTC QLQ-C30. I campi d'analisi e misurazione compresi dal QLQ-BM22 includono le sedi del dolore, le caratteristiche del dolore, le interferenze funzionali, gli aspetti psico-sociali correlati alla malattia metastatica.

La relazione tra dolore e HRQoL rimane comunque sempre complessa, a causa del numero e della diversità dei fattori che vi possono influire, tra cui la severità, la durata, la sede, la percezione del dolore e del relativo peggioramento/sollievo, ma anche lo stress psicologico (depressione), la limitazione funzionale e di conduzione di una buona vita sociale.

Le metastasi ossee, indebolendo l'integrità della struttura ossea, causano un incremento del rischio di complicanze, *skeletal-related events* (SREs), tra cui compressioni spinali e fratture patologiche che possono essere severa causa di riduzione, irreversibile, dell'autonomia del malato. Esse costituiscono sempre un evento drammatico per il paziente, associato ad intenso dolore e disabilità. I dati disponibili in letteratura indicano un peggioramento della qualità di vita quotidiana del paziente in relazione ad SREs.

Diversi sono, ad oggi, gli studi effettuati sul ruolo della chirurgia ortopedica nella gestione della malattia metastatica ossea; tuttavia la maggior parte di essi è incentrata su aspetti essenzialmente di tecnica operatoria e solo pochi valutano l'impatto della chirurgia sulla qualità di vita del paziente metastatico, utilizzando strumenti validati. Tra questi, i principali sono la Scala di Karnofsky, il MSTS (*Musculoskeletal Tumor Society*) System e il TESS (*Toronto Extremity Salvage Score*).

Dai dati disponibili, emerge in ogni caso un diffuso consenso sul ruolo della chirurgia ortopedica nel miglior controllo del dolore nella maggioranza dei pazienti trattati, rispetto a quelli sottoposti a trattamenti di tipo conservativo. Il sollievo dal dolore risulta inoltre maggiore nei pazienti trattati "preventivamente" rispetto a quelli con frattura patologica (100% vs. 70%). In presenza di frattura patologica l'indicazione chirurgica deve essere assoluta, a meno che il paziente non sia in fase terminale; negli altri casi le tecniche ricostruttive vanno modulate rispetto alle condizioni cliniche ed all'aspettativa di vita del paziente.

In merito all'impatto della chirurgia sulla ripresa funzionale e/o livello di disabilità, in particolare per le metastasi ossee agli arti, i dati in letteratura suggeriscono un miglioramento della funzionalità e quindi dell'autonomia del paziente nel condurre le attività quotidiane, assicurandone un'adeguata qualità di vita. È prassi auspicabile che buona parte di questi interventi chirurgici possano essere eseguiti in centri ortopedici non specialistici; i casi di maggior complessità devono essere riferiti a Centri specialistici.

Un sincero ringraziamento alla SIOT ed a tutti i clinici che hanno partecipato al Gruppo di lavoro, valorizzando in modo del tutto "innovativo" nel nostro Paese il ruolo e l'apporto delle Associazioni pazienti, condividendo problematiche e fornendo proposte operative concrete, nell'interesse comune di garantire il più possibile un'assistenza appropriata, nel rispetto della dignità della persona malata.

L'Associazione Paola, che già all'inizio di quest'anno ha pubblicato una brochure informativa per i pazienti dal titolo "La salute delle ossa in oncologia: conoscere per proteggere", inquadrando il tema delle metastasi ossee, sia dal punto di vista medico che chirurgico, metterà a disposizione dei malati l'esperienza condivisa in questo Gruppo di lavoro SIOT, con un prossimo documento, capace di illustrare, con terminologia chiara e comprensibile ai pazienti, il ruolo e l'efficacia della chirurgia ortopedica nel trattamento delle metastasi ossee in relazione alla qualità di vita.

# KEY POINTS

- La prognosi dei pazienti con malattia metastatica ossea è migliorata sensibilmente negli ultimi anni.
- L'obiettivo principale nel trattamento del paziente con metastasi ossee è quello di migliorare la qualità della vita (QoL).
- Una lesione osteolitica, soprattutto se solitaria, può non essere una metastasi.
- Le fratture patologiche raramente consolidano, anche se stabilizzate.
- L'osteosintesi preventiva, è più semplice per il chirurgo, meno traumatica per il paziente e migliora la qualità di vita.
- La valutazione del paziente con metastasi ossee dovrebbe essere condotta da un chirurgo ortopedico con formazione in oncologia del sistema muscolo-scheletrico e nei casi più complessi da un team multidisciplinare.
- Nelle metastasi vertebrali con segni di compressione midollare la decompressione deve essere associata a stabilizzazione.
- Gli impianti scelti devono consentire un carico immediato in modo da ridurre l'allettamento e prolungare l'aspettativa di vita.
- Nei reparti di ortopedia e traumatologia in cui vengono trattate metastasi ossee è auspicabile la presenza di un chirurgo ortopedico che abbia una formazione in oncologia del sistema muscolo-scheletrico.
- Trattamenti chirurgici di media complessità (resezioni, protesi tumorali, ecc.) dovrebbero essere riferiti a centri che trattano questi pazienti all'interno di un team multidisciplinare (Centri metastasi).
- Interventi chirurgici di grande complessità sul paziente metastatico è bene siano eseguiti in centri di riferimento regionali e/o nazionali per la patologia oncologica del sistema muscolo-scheletrico.

## Bibliografia di riferimento

- Adrover E, Allepuz J. *Development of a questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) in patients with bone metastases (BOMET-QoL)*. J Outcomes Res 2005;9:15-27.
- Bashore CJ, MD, Temple HT. *Management of metastatic Lesions of the Humerus*. Orthop Clin North Am 2000;31:597-609.
- Burke NG, Moran CJ, Hurson B, et al. *Musculo-skeletal oncology training during residency*. J Orthop Surg (Hong Kong) 2011;19:350-3.
- Capanna R, Campanacci DA. *The treatment of metastasis in appendicular skeleton*. JBJS Br 2001;83:471-81.
- Chow E, Nguyen J, Zhang L, et al.; European Organization for Research Treatment of Cancer Quality of Life Group. *International field testing of the reliability and validity of the EORTC QLQ-BM22 module to assess health-related quality of life in patients with bone metastases*. Cancer 2012;118:1457-65.
- Coleman R. *Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity*. Clin Cancer Res 2006;12(20Pt2):S6243-9.
- Costa L, Badia X, Chow E, et al. *Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence*. Support Care Cancer 2008;16:879-89.
- Cumming D, Cumming J, Vince A, et al. *Metastatic bone disease: the requirement for improvement in a multidisciplinary approach*. Int Orthop 2009;33:493-6.
- Davis AM, Bell RS, Badley EM, et al. *Evaluating functional outcome in patients with lower extremity sarcoma*. Clin Orthop Relat Res 1999;358:90-100.
- Eastley N, Newey M, Ashford R. *Skeletal metastases. The role of the orthopaedic and spinal surgeon*. Surg Oncol 2012;21:216-22.
- EMA Reflection Paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQoL) measures in the evaluation of medicinal products. July 2005.
- Favorito PJ, McGrath BE. *Impending or completed pathologic femur fractures treated with intramedullary hip screws*. Orthopedics 2001;24:359-63.
- Hao Y. *Patient-reported outcomes in support of oncology product labeling claims: regulatory context and challenger*. Export Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2010;10:407-20.
- Harris K, Chow E. *Bone metastases module (2006)*. www.eortc.be/home/qol/
- Healey JH, Brown HK. *Complications of bone metastases. Surgical management*. Cancer 2000;88(Suppl.12):2940-51.
- Katzer A, Meenem NM, Grabbe F, et al. *Surgery of skeletal metastases*. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122:251-8.
- 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.
- Lipton A, Uzzo R, Amato RJ, et al. *The science and practice of bone health in oncology: managing bone loss and metastasis in patients with solid tumors*. J NCCN 2009;7(Suppl.7).
- Maccauro G, Liuzza F, Scaramuzza L, et al. *Percutaneous acetabuloplasty for metastatic acetabular lesions*. BMC Musculoskelet Disord 2008;9:66.
- Malviya A, Gerrand C. *Evidence for orthopaedic surgery in the treatment of metastatic bone disease of the extremities: a review article*. Palliat Med 2012;26:788-96.
- Marco RA, Sitheth DS, Boland PJ, et al. *Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease*. J Bone Joint Surg Am 2000;82:642-51.
- Mercuri M. *Le fratture patologiche*. Corso d'istruzione. 90° Congresso SIOT, Firenze 2005.
- Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, et al. *The use of massive endoprostheses for the treatment of bone metastases*. Sarcoma 2007;2007:62151.
- Patterson FR, Peabody TD. *Operative management of metastases to the pelvis and acetabulum*. Orthop Clin North Am 2000;31:623-31.
- Piccioli A, Capanna R. *Linee guida SIOT 2008. Il trattamento delle metastasi ossee*.
- Piccioli A, Ventura A, Maccauro G, et al. *Local adjuvants in surgical management of bone metastases*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24(Suppl.2):129-32.
- Rosa MA, Maccauro G, Sgambato A, et al. *Acrylic cement added with antitubercles in the treatment of bone metastases*. JBJS Br 2003;85:712-6.
- Rougraff B. *Orthopaedic management of metastatic disease: indications for operative treatment*. Orthop Clin North Am 2000;31:567-75.
- Rustoen T, Moum T, Padilla G. *Predictors of quality of life in oncology outpatients with pain from metastasis*. J Pain Symptom Manage 2005;30:234-42.
- Salmon JM, Kilpatrick SE. *Pathology of skeletal metastases*. Orthop Clin North Am 2000;31:537-44.
- Talbot M, Turcotte RE, Isler M, et al. *Function and health status in surgically treated bone metastases*. Clin Orthop Relat Res 2005;438:215-20.
- Tan JL, Lo NN, Tan SK. *Surgical treatment of metastatic long bone disease*. Singapore Med J 1992;33:355-8.
- Ward WG, Spang J, Howe D, et al. *Femoral recon nails for metastatic disease: indications, technique, and results*. Am J Orthop 2000;29(Suppl.9):34-42.
- Ward WG, Spang J, Howe D. *Metastatic disease of the femur. Surgical Management*. Orthop Clin North Am 2000;31:633-45.
- White J, Toy P, Gibbs P, et al. *The current practice of orthopaedic oncology in North America*. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2840-53.
- Yu HH, Tsai YY, Hoffer SE. *Overview of diagnosis and management of metastatic disease of bone*. Cancer Control 2012;19:84-91.
- Zeng L, Chow E, Zhang L, et al. *An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases*. Support Care Cancer 2012 [Epub ahead of print].

# IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI VERTEBRALI

*Revisione delle Linee Guida SIOT del 2008*

**Aggiornamento ottobre 2012**

## IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI VERTEBRALI

Lo scheletro è la terza sede di localizzazione delle metastasi da carcinoma dopo il polmone e il fegato<sup>1</sup>. In particolare, il segmento scheletrico interessato con maggiore frequenza è il rachide: infatti, oltre il 10% dei pazienti affetti da neoplasia sviluppa una metastasi vertebrale sintomatica<sup>1-13</sup>. I corpi vertebrali vengono raggiunti prevalentemente per via ematogena e la sostituzione neoplastica del tessuto osseo causa un progressivo sovvertimento strutturale che comporta la perdita di stabilità nel segmento interessato e la compressione delle strutture nervose intracanalari.

L'affinarsi dei protocolli terapeutici per i pazienti neoplastici ha determinato un progressivo miglioramento della prognosi per molti istotipi tumorali con aumento quindi della sopravvivenza media dal momento della diagnosi. Parallelamente si è assistito all'aumento dell'incidenza di metastasi vertebrali sintomatiche e dell'importanza che esse assumono nel deterioramento della qualità della vita del paziente<sup>10</sup>.

La scelta del trattamento più idoneo assume un'importanza cruciale per il paziente che può essere gravemente limitato dalla presenza di una metastasi vertebrale non trattata.

Le metastasi vertebrali possono non solo determinare un deterioramento della qualità di vita, ma anche, direttamente o indirettamente, causare il decesso di questi pazienti. D'altra parte, pur esistendo un accordo diffuso in letteratura circa la necessità di curare la metastasi sintomatica, non è altrettanto chiaro quale sia il miglior protocollo di trattamento<sup>9</sup>.

Oggi, le metastasi ossee non possono più essere trattate con approcci monodisciplinari che non sono in grado di fornire al paziente una visione globale e condivisa della propria malattia. È per questo che un approccio multidisciplinare, in cui almeno l'oncologo, il radioterapista, il chirurgo e il palliativista siano presenti, diventa indispensabile per avere una visione omnicomprensiva della malattia e proporre al paziente il miglior percorso terapeutico possibile<sup>11-14</sup>. La grande maggioranza di queste lesioni possono essere trattate incruentamente ben rispondendo a trattamenti conservativi ortopedici e radioterapia.

Le indicazioni comunemente accettate a trattare chirurgicamente una metastasi vertebrale, sono: il dolore intrattabile, la comparsa di deficit neurologici (causati dalla compressione delle strutture mielo-radicali da parte della massa neoplastica oppure dalla frattura patologica della vertebra), l'instabilità del tratto spinale interessato che causa un dolore meccanico ingravescente e/o un deficit neurologico e il fallimento di precedenti trattamenti<sup>2-15</sup>.

Il disturbo più importante e precoce dei pazienti affetti da neoplasia vertebrale è, infatti, il dolore, sintomo estremamente comune, non specifico e facilmente sottovalutato.

## EDITORIAL BOARD

*Coordinatore scientifico:*  
A. Piccioli

*Estensori del documento:*  
A. Gasbarrini  
R. Casadei  
N. Papapietro

*Revisione del documento:*  
S. Boriani

*Redazione scientifica  
del documento:*  
M.S. Spinelli

### *Membri del Gruppo di lavoro sulle metastasi ossee:*

D. Aucone, R. Biagini,  
E. Brach del Prever,  
D.A. Campanacci, R. Capanna,  
R. Casadei, P. Daolio, V. Denaro,  
F. Fazioli, A. Gasbarrini,  
F. Gherlinzoni, G. Gino,  
O. Gonzato, V. Ippolito,  
G. Maccauro, S. Mapelli,  
O. Moreschini, N. Pace,  
N. Papapietro, R. Piana, A. Piccioli,  
M.A. Rosa, P. Ruggieri,  
M.S. Spinelli, E. Valenti

Molti tumori della colonna possono rimanere asintomatici per lungo tempo; la manifestazione del dolore può dipendere da diversi motivi:

- la massa tumorale che occupa il corpo vertebrale, espandendosi può rompere la corticale con stiramento del periostio, stimolando i nocicettori presenti ed invadere i tessuti paravertebrali;
- il tessuto tumorale può invadere lo spazio epidurale e comprimere le strutture neurologiche contenute nel canale (midollo spinale, cauda equina, radici nervose), determinando sintomi di tipo mielo-radicolare;
- l'osteolisi vertebrale può indebolire la vertebra fino alla frattura patologica che determina sintomi dolorosi acuti, del tutto simili a quelli provocati da una frattura traumatica. La conseguente alterazione strutturale, può determinare un'instabilità vertebrale e/o una compressione midollare.

Le metastasi ossee si comportano diversamente in base al diverso istotipo del tumore primitivo e possono avere un accrescimento rapido o lento a seconda dei casi.

Oggi, l'evoluzione delle tecniche anestesologiche consente l'esecuzione di interventi chirurgici ritenuti in passato proibitivi.

Controversie esistono su quale possa essere il trattamento più appropriato in pazienti con metastasi vertebrali<sup>16 17</sup>. Il problema è individuare il trattamento più appropriato attraverso un processo sequenziale che tenga conto delle condizioni generali del paziente e dei vari parametri della malattia metastatica<sup>18</sup>. Il numero delle opzioni terapeutiche possibili è in forte crescita e questo fa sì che il trattamento delle metastasi vertebrali debba essere multidisciplinare.

Gli scopi della chirurgia sono la remissione della sintomatologia dolorosa, il miglioramento delle funzioni neurologiche e la stabilizzazione della colonna. L'asportazione della massa tumo-

rale è un altro importante scopo della chirurgia, finalizzato al controllo locale della malattia, sia in associazione ad altri trattamenti<sup>12</sup> sia come unico trattamento in caso di lesioni resistenti a trattamenti oncologici.

Le procedure chirurgiche impiegate nel trattamento delle metastasi vertebrali possono essere classificate come segue<sup>3</sup>:

- *Trattamento palliativo*, indirizzato ai pazienti a prognosi peggiore. L'obiettivo è il trattamento dei sintomi del paziente e la prevenzione delle eventuali complicazioni. Si avvale di diverse tecniche come: l'embolizzazione, la vertebroplastica, la termoablazione, la sola stabilizzazione, la decompressione con stabilizzazione (con metodo classico o mini invasivo).
- *Trattamento adiuvante*: indicato nei pazienti con prognosi intermedia in cui lo scopo è il trattamento della metastasi come tale. Si esplica nella asportazione intraliesionale, parziale o completa, della metastasi con stabilizzazione e ricostruzione vertebrale.
- *Trattamento "curativo"*: indicato solo nei pazienti con prognosi ottima, assenza di malattia sistemica e metastasi non sensibile o scarsamente sensibile a trattamenti oncologici medici o radioterapici. L'obiettivo è l'eradicazione locale della malattia metastatica. Si realizza con una resezione in blocco, ampia o marginale, della lesione con stabilizzazione e ricostruzione della vertebra asportata.

Queste tecniche chirurgiche possono essere eseguite con accesso anteriore, posteriore o combinato<sup>1 2 19 20</sup>.

### Vertebroplastica

La vertebroplastica (VP) è una procedura percutanea, quindi con minima invasività chirurgica. La tecnica viene eseguita con il paziente in posizione prona ed in anestesia locale e consiste nell'iniezione mediante un trocar attraverso i peduncoli vertebrali di cemento

acrilico all'interno del corpo vertebrale. L'intervento viene eseguito sotto controllo radiologico (amplificatore di brillantezza o TAC).

La cifoplastica (KP) è una variante rappresentata dalla preventiva preparazione di uno spazio nel quale iniettare poi il cemento grazie all'espansione di una struttura gonfiabile o espandibile con mezzi meccanici.

L'indicazione principale di VP e di KP è il trattamento del dolore refrattario alle terapie mediche e delle fratture dei corpi vertebrali senza complicanze neurologiche, siano queste fratture traumatiche, osteoporotiche o da tumore<sup>21</sup>.

I vantaggi di VP e di KP sono la risoluzione immediata del dolore, il miglioramento delle capacità funzionali e della qualità della vita, la minimizzazione dei tempi di ricovero e la riduzione delle complicazioni dovute all'allettamento.

L'obiettivo di VP e di KP è solo meccanico e non oncologico.

Prima di eseguire tali tecniche bisogna accertarsi della diagnosi e l'indicazione deve essere riservata a casi estremamente selezionati.

Le principali controindicazioni all'esecuzione di VP e di KP sono la non integrità del muro posteriore della vertebra, per il rischio di fuoriuscita del cemento o di tumore nel canale spinale, e la presenza di deficit neurologici da compressione (in questo caso occorre eseguire una decompressione con successiva stabilizzazione con viti e barre).

Le principali complicazioni di VP e di KP sono lo stravasamento di cemento nel canale spinale e l'embolizzazione di un vaso ematico.

Uno studio sperimentale ha dimostrato che sia la VP che la KP possono dar luogo ad una embolia neoplastica polmonare e per questo ne viene raccomandato l'uso solo in casi con breve attesa di vita<sup>22</sup>.

### Decompressione e stabilizzazione

È la più breve e meno aggressiva tecnica di chirurgia "aperta".

Non include necessariamente un approccio diretto al tumore.

Si propone di decomprimere circonferenzialmente il midollo spinale e stabilizzare la colonna vertebrale.

È indicata anche nei casi di danno neurologico subentrante a frattura patologica in atto, ma anche in condizioni in cui la metastasi risulti sensibile alla radioterapia o responsiva alla chemioterapia e/o alla terapia ormonale.

Una embolizzazione preoperatoria delle afferenze vascolari alla lesione, rende la procedura più semplice, più sicura e più completa consentendo di lavorare con minore rischio di emorragia.

È la procedura chirurgica di scelta nei casi che devono essere operati in urgenza.

La stabilizzazione chirurgica (che rappresenta il trattamento della frattura patologica e che va sempre associata alla laminectomia decompressiva) può essere eseguita per via mini-invasiva (*Minimal Invasive Stabilization Surgery* [MISS]). La stabilizzazione mininvasiva ha il vantaggio di essere meno aggressiva nei confronti dei tessuti molli; implica una minor perdita ematica; riduce i tempi di ricovero e permette al paziente neoplastico di sottoporsi in tempi brevi alle terapie oncologiche mediche e radioterapiche. Inoltre, permette un'immediata mobilitazione senza l'uso di busti ortopedici. La tecnica prevede l'impianto di viti peduncolari e barre attraverso dei piccoli accessi sotto controllo radiologico (amplioscopio o amplificatore di brillantezza è il nome dell'apparecchio a questo scopo impiegato in sala operatoria). La principale controindicazione alla MISS è la presenza di una compressione neurologica ingravescente. In questi casi si rende necessaria una decompressione ed una stabilizzazione a cielo aperto fintanto che non si saranno sviluppate tecniche affidabili di decompressione mininvasiva.

Se il tumore non è sensibile alle terapie oncologiche mediche e radioterapiche occorre valutarne bene l'indicazio-

ne<sup>23</sup> poiché la malattia locale continuerebbe a svilupparsi rendendo vano l'intervento.

#### Escissione intralesionale, "debulking"

La massa tumorale è aggredita direttamente ed escissa nella misura maggiore possibile al fine di eseguire non solo una decompressione circonferenziale del midollo spinale ma soprattutto una consistente riduzione della massa tumorale. Questa procedura è inclusa in un approccio multidisciplinare di trattamento della malattia metastatica ed è preceduta da un'adeguata pianificazione chirurgica che include l'embolizzazione arteriosa selettiva preoperatoria. Questo intervento è indicato quando l'asportazione della massa tumorale facilita o migliora l'effetto locale delle altre terapie intraprese<sup>24</sup>. Il tempo oncologico è seguito da una ricostruzione tridimensionale spesso molto complessa.

#### Resezione in blocco

Questa è la procedura elettiva nel trattamento dei tumori primitivi, ma può essere una soluzione corretta in presenza di metastasi vertebrale solitaria di tumori resistenti a trattamenti oncologici medici e radioterapici, con assenza di malattia nella sede primitiva e in organi vitali e quindi con buona aspettativa di vita a medio/lungo termine. Può essere eseguita attraverso una via d'accesso chirurgica solo posteriore o combinando diverse vie d'accesso. La resezione in blocco è associata ad un ottimale controllo locale poiché il rischio di recidiva locale è minimo, ma la morbilità dell'intervento è elevata considerata la lunga durata (dalle 8 alle 16 ore) e la complessità tecnica di questa procedura che richieda la manipolazione di strutture vascolari e viscerali. Per converso è da considerare la minore morbilità della resezione in blocco nei confronti dell'escissione intralesionale completa di tumori estremamente vascolarizzati<sup>25</sup>.

Nel trattamento chirurgico delle metastasi vertebrali, il controllo locale è un importante obiettivo da perseguire. La

resezione in blocco è la metodica che più di ogni altra garantisce un ottimo controllo locale della malattia, tuttavia viene riservata solo a casi estremamente selezionati per la sua alta morbilità. Di solito, l'asportazione "en bloc" viene riservata ai tumori ipervascolarizzati (soprattutto metastasi da carcinoma del rene) e comunque ai casi di minore difficoltà tecnica.

#### Approccio al paziente con metastasi vertebrali

Prima di intraprendere qualsiasi forma di trattamento, è necessario essere certi della diagnosi. Escludendo talune lesioni facilmente diagnosticabili con esami strumentali e tecnico-laboratoristici, la maggior parte delle neoplasie richiedono una diagnosi istologica.

A livello del rachide la procedura diagnostica ideale è l'agobiopsia sotto controllo TC, che viene effettuata con un accesso trans peduncolare senza invadere lo spazio epidurale. È la soluzione migliore per ridurre la disseminazione di cellule tumorali<sup>1</sup> e per fornire al patologo materiale adeguato alla diagnosi.

L'indicazione al trattamento chirurgico di un paziente con metastasi ossee vertebrali deve essere il risultato di una valutazione multidisciplinare. Tre sono i dati da valutare: le condizioni generali del paziente, le caratteristiche del tumore primitivo e della metastasi vertebrale.

Le condizioni generali del paziente sono valutate dall'oncologo che studia la disseminazione del tumore e dall'internista che evidenzia le possibili co-morbilità. L'anestesista valuta l'operabilità, esprimendola secondo la scala ASA (*ASA Physical Status Classification System*, American Society of Anesthesiologist, retrieved 9/7/2007). Altri specialisti valutano le diverse possibilità terapeutiche (chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia, radioterapia, embolizzazione, vertebroplastica, termocoagulazione, elettrochemioterapia).

Le *caratteristiche del tumore primitivo* si basano sulla diagnosi istologica, sulla valutazione della aggressività biologica espressa nella specifica stadiazione. Lo studio istologico e immunostochimico mette in evidenza anche la sensibilità a terapie oncologiche mediche e radioterapiche.

Le *caratteristiche della metastasi vertebrale* includono anzitutto la valutazione dell'intervallo libero tra la diagnosi del tumore primitivo e la comparsa della lesione vertebrale. Quindi si procede a considerare l'entità del dolore, la presenza o meno di disturbi neurologici, il rischio di frattura patologica, la stabilità del tratto coinvolto, l'estensione della lesione con il possibile coinvolgimento di altri organi o strutture anatomiche limitrofe e l'eventuale fallimento di pregresse terapie usate<sup>1 15</sup>. Non vi sono linee guida universalmente accettate per il trattamento delle metastasi ossee, soprattutto vertebrali. In letteratura, sono stati proposti vari sistemi a punteggio allo scopo di suggerire il trattamento chirurgico più indicato<sup>2 15 17</sup>.

La classificazione di Harrington del 1986<sup>26</sup> indirizzava alla chirurgia quei pazienti con frattura o instabilità del rachide sia senza deficit neurologici (tipo IV), sia con (tipo V). La classificazione di Asdourian del 1990<sup>27</sup> indicava come chirurgici i pazienti (tipo IIB, tipo IIIA-B, tipo IV) dove un grado sempre maggiore di schiacciamento vertebrale si accompagnava ad un grado sempre maggiore di compressione midollare ed instabilità. Merito di Tokuhashi nel 1990<sup>19</sup> aver codificato il primo sistema a punteggio che ancora oggi è il più seguito in letteratura. Secondo tale sistema i pazienti con un punteggio inferiore a 5 venivano trattati in modo palliativo, mentre quelli con punteggio maggiore di 8 erano trattati in modo radicale. Il gruppo intermedio con punti da 6 a 8 non veniva trattato con chirurgia adiuvante, ma con un trattamento personalizzato non ben definito. Bauer nel 1995<sup>28</sup> proponeva uno score dove i pazienti

con istotipo favorevole, assenza di Ca del polmone, assenza di frattura patologica, lesione ossea unica e assenza di metastasi viscerali (gruppo C) potevano essere trattati in modo "radicale". Nel 1995, Sioutos et al.<sup>11</sup> hanno analizzato statisticamente i fattori che influiscono sulla sopravvivenza dopo il trattamento chirurgico della metastasi vertebrale ed hanno dimostrato che questa è influenzata dallo stato neurologico preoperatorio, dall'istotipo del tumore primitivo e dal numero di vertebre coinvolte, ma non dal grado di disseminazione della malattia e dall'età del paziente. Tomita nel 2001<sup>17</sup> presenta uno score molto semplice che utilizza come l'istotipo, la presenza di metastasi viscerali inoperabili e la molteplicità delle lesioni ossee come fattori prognostici negativi. Nel 2005 Katagiri<sup>5</sup> propone uno score che considera come fattori prognostici il performance status, l'istotipo, la presenza di metastasi viscerali o cerebrali, la pregressa chemioterapia e la presenza di metastasi multiple. Secondo uno studio del 2005 di Var der Linden<sup>29</sup>, la chirurgia è indicata solo nei pazienti (gruppo C) che hanno istotipo favorevole, un ottimo performance status e assenza di metastasi viscerali. Nel 2008 Rades<sup>7</sup> proponeva uno score in cui venivano valutati l'istotipo, la presenza di metastasi ossee e viscerali, l'intervallo libero, lo stato neurologico e il tipo di esordio dei disturbi motori. Nel 2010 Fisher<sup>30</sup> pubblica uno studio multicentrico dal quale emerge un sistema a punteggio per la valutazione dell'instabilità del rachide.

Schematicamente, si può dire che a un paziente con malattia neoplastica disseminata, condizioni generali compromesse ed incipiente deficit neurologico, potrà venire proposto un intervento palliativo di decompressione e stabilizzazione, seguito da radioterapia, che potrà consentire un miglioramento sensibile della sua qualità di vita. Viceversa, in un paziente in buone condizioni generali, affetto da una neoplasia primitiva a

prognosi relativamente buona, che presenta una metastasi vertebrale isolata sintomatica, sarà giustificato un trattamento più aggressivo analogo a quello di un tumore primitivo<sup>13</sup>.

Recentemente è stato proposto<sup>31</sup> un algoritmo terapeutico delle metastasi vertebrali, nel quale i parametri presi in considerazione assumono una diversa rilevanza in base al momento in cui vengono considerati. Ogni paziente segue un "proprio" iter sequenziale che non necessariamente prende in considerazione di volta in volta tutti i parametri, alcuni dei quali possono risultare irrilevanti ai fini ultimi della scelta del tipo di trattamento. I parametri presi in considerazione sono:

- le condizioni generali del paziente espressi secondo l'ASA score;
- la sensibilità dell'istotipo ai trattamenti adiuvanti;
- l'entità del danno neurologico;
- l'instabilità del rachide e il rischio di frattura patologica;
- la diffusione scheletrica e viscerale della malattia.

#### ALGORITMO PER IL TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE DELLE METASTASI VERTEBRALI

Senza considerare tutti gli esami clinici e strumentali cui il paziente è sottoposto all'arrivo in reparto, che fanno parte della stadiazione preoperatoria, questo algoritmo terapeutico parte dalla diagnosi di metastasi vertebrale<sup>31-35</sup>.

La prima valutazione che deve essere fatta è ad opera dell'anestesista che esprime un parere di operabilità, dal quale evidentemente dipende tutto il ragionamento sulle scelte chirurgiche. Se il paziente non è operabile, si prenderanno in considerazione le opzioni non chirurgiche. Si considera quindi la sensibilità dell'istotipo tumorale alle terapie oncologiche mediche o radioterapiche. In caso positivo, tale sarà la scelta terapeutica. Nel caso il tumore non sia sensibile ad alcuna terapia, per il paziente non rimane altro che la terapia del dolore, la presa in carico da parte di un Hospice, e potrà essere

sottoposto a trattamenti palliativi quali la vertebroplastica e l'embolizzazione. Se il paziente è operabile si valuta anzitutto il quadro neurologico. Se è presente compressione midollare sintomatica si dovrà giudicare, in base al tempo intercorso e alla modalità di comparsa del danno, se vi è possibilità di recupero. Se questa possibilità esiste e il danno midollare è acuto ed ingravescente, il paziente dovrebbe essere sottoposto in urgenza a decompressione e strumentazione.

Viceversa, se si decide che il paziente non può recuperare il danno neurologico (ad esempio una paraplegia completa insorta 7 giorni prima) si ritorna a valutare la sensibilità alla terapia oncologica medica e radioterapica.

Se il paziente non presenta alcun sintomo neurologico, si valuta la sensibilità alle terapie adiuvanti. Se l'istotipo tumorale non è sensibile si valuta l'estensione della malattia ossea. Se

la metastasi è solitaria si propone una escissione della massa neoplastica (*debulking* o resezione), mentre se le metastasi sono multiple si può considerare di eseguire una laminectomia preventiva e/o una stabilizzazione dei segmenti più a rischio di complicanze neurologiche o la vertebroplastica.

Nel caso in cui non vi sia deficit neurologico e il tumore sia sensibile a trattamenti oncologici medici o radioterapici, prima dell'invio al centro di oncologia va considerata la presenza di una frattura patologica o il rischio che possa verificarsi<sup>30</sup>. Se vi è alto rischio di frattura il paziente dovrà essere sottoposto a stabilizzazione e/o decompressione.

L'evoluzione delle tecniche anestesio-logiche, consente oggi un adeguato trattamento delle metastasi vertebrali, con un favorevole rapporto rischio/beneficio. L'obiettivo della chirurgia è

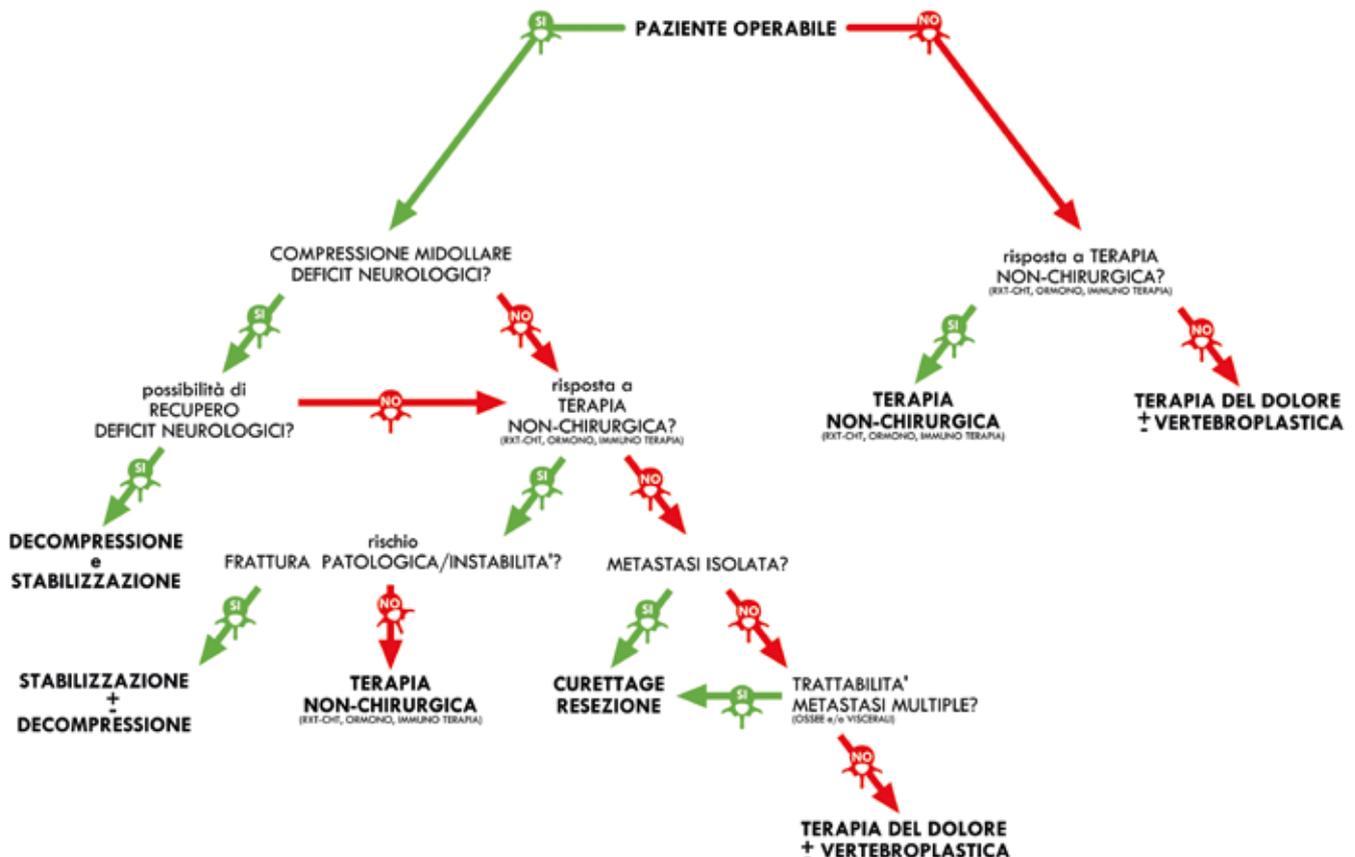
quello di migliorare la qualità di vita e possibilmente di prolungare l'aspettativa di vita, riducendo le complicazioni che, direttamente o indirettamente, possono risultare fatali.

Nella maggior parte dei casi è possibile evitare di trattare o prevenire il danno neurologico, ristabilire o mantenere la stabilità e il movimento, controllare il dolore riducendo l'uso di terapie analgesiche, in ultima analisi dare a questi pazienti dignità e speranza.

In conclusione, la scelta chirurgica nelle metastasi vertebrali deve considerare:

- il quadro generale della malattia e delle condizioni generali del paziente, che condizionano la aspettativa di vita;
- la possibilità di ristabilire la funzione e limitare il dolore;
- la possibilità di ottenere un controllo locale della malattia metastatica in associazione al trattamento oncologico medico e radioterapico.

### ALGORITMO PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI VERTEBRALI



## Bibliografia

- 1 Ryken TC, Eichholz KM, Gerszten PC, et al. Evidence-based review of the surgical management of vertebral column metastatic disease. *Neurosurg Focus* 2003;15:11.
- 2 Hosono N, Yonenobu K, Fuji T, et al. Orthopaedic management of spinal metastases. *Clin Orthop* 1995;312:148-59.
- 3 Ibrahim T, Flamini E, Fabbri L, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of bone metastases: Osteo-Oncology Center, a new organizational model. *Tumori* 2009;95:291-7.
- 4 Ibrahim HA, Crockard P, Antonietti S, et al. Does spinal surgery improve the quality of life for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. *J Neurosurg Spine* 2008;8:271-8.
- 5 Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, et al. Prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg (Br)* 2005;87:698-703.
- 6 Li H, Gasbarrini A, Cappuccio M, et al. Outcome of excisional surgeries for the patients with spinal metastases. *Eur Spine J* 2009;18:1423-30.
- 7 Rades D, Dunst J, Schild SE. The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer* 2008;112:157-61.
- 8 Rimondi E, Staals EL, Errani C, et al. Percutaneous CT-guided biopsy of the spine: results of 430 biopsies. *Eur Spine J* 2008;17:975-81.
- 9 Schoeggel A, Reddy M, Matula C. Neurological outcome following laminectomy in spinal metastases. *Spinal Cord* 2002; 40:363-6.
- 10 Schuster JM, Grady MS. Medical management and Adjuvant therapies in spinal metastatic disease. *Neurosurg Focus* 2001;11:e3.
- 11 Sioutos PJ, Arbit E, Meshulam CF, et al. Spinal metastases from solid tumors. Analysis of factors affecting survival. *Cancer* 1995;76:1453-9.
- 12 Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JE, et al. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery* 1991;29:645-50.
- 13 Sundaresan N, Rothman A, Manhart K, et al. Surgery for solitary metastases of the spine. Rationale and results of the treatment. *Spine* 2002;27:1802-6.
- 14 Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(Suppl.):1614-27.
- 15 Weigel B, Maghsudi M, Neumann C, et al. Surgical management of symptomatic spinal metastases. Postoperative outcome and quality of life. *Spine* 1999;24:2240.
- 16 Sundaresan N, Steinberger AA, Moore F, et al. Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery. *J Neurosurg* 1996;85:438-46.
- 17 Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, et al. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine* 2001;26:298-306.
- 18 Damron TA, Sim FH. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur. *Instr Course Lect* 2000;49:461-70.
- 19 Tokuhashi Y, Matsuzaki Y, Toriyama S, et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 1990;15:1110-3.
- 20 Wise JJ, Fischgrund JS, Herkowitz HN, et al. Complication, survival rates and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine* 1999;24:1943-51.
- 21 Barbanti Bròdano G, Cappuccio M, Gasbarrini A, et al. Vertebroplasty in the treatment of vertebral metastases: clinical cases and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007;11:91-100.
- 22 Axelsen M, Thomassen LD, Büniger C, et al. Estimating risk of pulmonary neoplastic embolism during vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:551-6.
- 23 Boriani S, Cappuccio M, Bandiera S, et al. Scelta del trattamento nelle metastasi del rachide toraco-lombare. *GIOT* 2001;70(Suppl.1):S1-3.
- 24 Cappuccio M, Boriani S. Metastasi vertebrali nell'anziano. *AITOG* 2011:187-200.
- 25 Boriani S, Bandiera S, Donthineni R, et al. Morbidity of en bloc resections in the spine. *Eur Spine J* 2010;19:231-41.
- 26 Harrington KD. Metastatic disease of the spine. *JBJSurg* 1986;68:1110-5.
- 27 Asdourian PL. Metastatic disease of the spine. In: Bridwell KH, DeWald RL. *The textbook of spinal surgery, second edition*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997, pp. 2007-49.
- 28 Bauer HC, Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand* 1995;66:143-6.
- 29 Van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, et al. Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column. *Cancer* 2005;103:320-8.
- 30 Fisher CG, Ryken TC, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease. *Spine* 2010;35:1221-9.
- 31 Gasbarrini A, Cappuccio M, Mirabile L, et al. Spinal metastases: treatment evaluation algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:265-74.
- 32 Cappuccio M, Gasbarrini A, Van Urk P, et al. Spinal metastasis: a retrospective study validating the treatment algorithm. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008;12:155-60.
- 33 Cappuccio M, Bandiera S, Babbi L, et al. Management of bone metastases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:407-14.
- 34 Gasbarrini A, Li H, Cappuccio M, et al. Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:1466-70.
- 35 Gasbarrini A, Esteves Simoes C, Amendola L, et al. Influence of a thread wire saw guide and spinal cord protector device in "en bloc" vertebrectomies. *J Spinal Disord Tech* 2012;25:E7-12.