



ROPI

RETE ONCOLOGICA PAZIENTI ITALIA

METASTASI OSSEE NEI TUMORI SOLIDI

**INFORMAZIONI
PER PAZIENTI**

Settembre 2023

METASTATI OSSEE NEI TUMORI SOLIDI

INFORMAZIONI PER PAZIENTI

A cura di:

Daniele Santini

Oncologia Medica - Università degli Studi La Sapienza, Roma

Gaetano Lanzetta

Oncologia Medica - INI Grottaferrata, Grottaferrata (Roma)

Vittorio Fusco

Oncologia - Azienda Ospedaliera di Alessandria

Stefania Gori

Oncologia Medica - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella

Luisa Crinò

Rete Oncologica Pazienti Italia

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	4
2. TIPI DI METASTASI OSSEE	5
3. COME SI SVILUPPANO LE METASTASI OSSEE?	5
4. LE COMPLICANZE SCHELETRICHE	6
5. DIAGNOSI	10
6. TERAPIA DELLE METASTASI OSSEE	12
6.1. Terapia medica con bifosfonati e denosumab	12
6.1.1. Osteonecrosi delle ossa mascellari e della mandibola da bifosfonati e denosumab	14
6.1.2. Supplementazione con vitamina D e calcio	16
6.2. Chirurgia	16
6.3. Radioterapia	17
6.4. Terapia radiometabolica	17
6.5. Nuove terapie locoregionali	18
6.5.1. Vertebroplastica e Cifoplastica	18
6.5.2. Termoablazione	19
6.5.3. Crioablazione Percutanea	20
7. ORTESI SPINALI	20
8. CONCLUSIONI	21
9. DA DOVE DERIVANO TUTTE QUESTE INFORMAZIONI?	22

1. INTRODUZIONE

Le metastasi ossee si sviluppano più comunemente in alcuni tipi di tumori solidi, soprattutto nei pazienti con malattia metastatica da carcinoma mammario (70%), prostatico (85%), polmonare (40%) e renale (40%) [Coleman 2006].

Le metastasi ossee si localizzano più frequentemente nelle seguenti sedi:

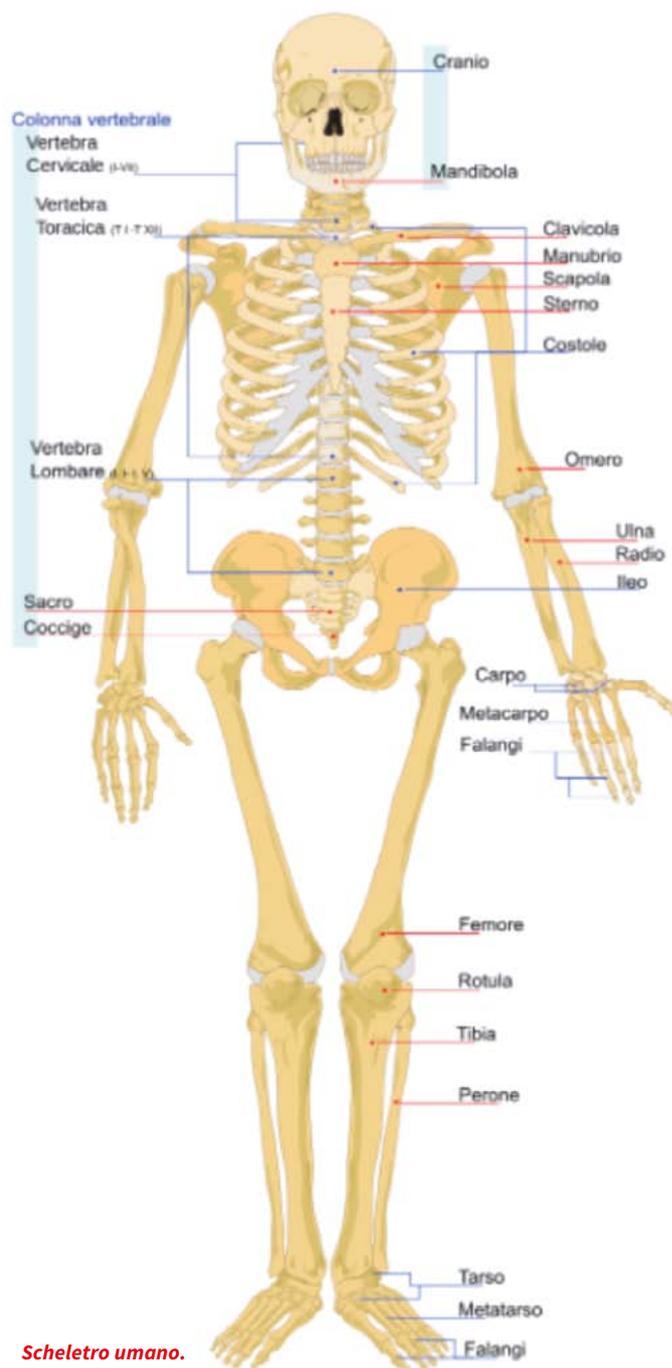
- colonna vertebrale
- ossa del bacino
- ossa del cranio
- femori
- omeri.

Circa il 25% dei pazienti con metastasi ossee rimane asintomatico e la diagnosi viene fatta con esami eseguiti per altri motivi o durante la stadiazione del tumore primitivo. Nel restante 75% dei pazienti, le localizzazioni ossee sono responsabili, dal punto di vista clinico, di una serie di complicanze, definite eventi scheletrici correlati (Skeletal-Related Events= SREs). In un paziente con metastasi ossee su tre possono infatti verificarsi una o più delle seguenti complicanze scheletriche:

- frattura patologica dell'osso sede di metastasi
- necessità di radioterapia a livello della metastasi ossea;
- chirurgia;
- compressione midollare;
- ipercalcemia.

La necessità di ricorrere a Radioterapia (per dolore) e le fratture (causate dal danno strutturale dell'osso conseguente alla presenza di metastasi) sono le complicanze più frequenti.

Queste complicanze peggiorano la qualità di vita e anche la sopravvivenza dei pazienti [Von Moss R. et al Cancer Treat Rev. 2009]. **Per questi motivi è necessario riferire sempre**



Scheletro umano.

al medico qualsiasi sintomo sospetto per poter effettuare la diagnosi di metastasi ossee ed iniziare un trattamento adeguato che permette di prevenire e/o ritardare le complicanze scheletriche. Queste complicanze possono essere infatti prevenibili nel 40% dei casi con un precoce avvio di una terapia adeguata.

2. TIPI DI METASTASI OSSEE

Le metastasi ossee possono essere, in base al meccanismo principale che interferisce con il normale rimodellamento del tessuto osseo:

- osteolitiche;
- osteoblastiche;
- miste (sia osteolitiche che osteoblastiche).

In condizioni di normalità esiste un equilibrio continuo (*Figura 1*) per mantenere l'integrità dello scheletro, il tessuto osseo, grazie a una attività tra riassorbimento osseo (mediato dagli osteoclasti) e formazione ossea (mediata dagli osteoblasti).

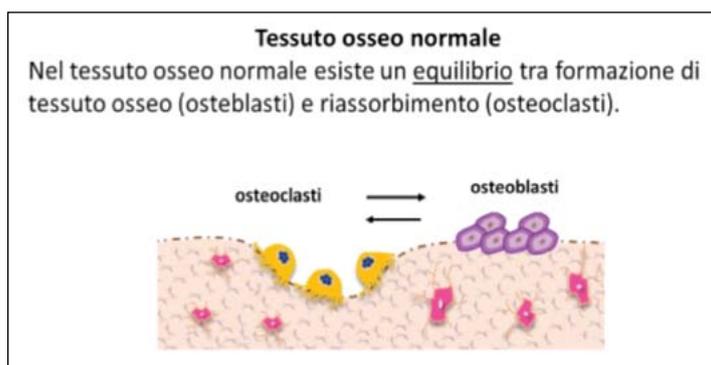


Figura 1. Tessuto osseo normale.

Per mantenere questo equilibrio tra formazione di tessuto osseo e riassorbimento di tessuto osseo, esiste un sistema "controllato" da vari ormoni, quali il PTH (ormone paratiroideo) e la tiroxina, da sostanze quali le prostaglandine e da alcuni fattori di crescita (TGF β = Transforming growth factor β ; IGF= Insulin- Like Growth factor; IL-1= Interleukina 1; IL-6= Interleukina 6).

In presenza di metastasi ossee, tale equilibrio viene distrutto [Bussard K.M. et al 2008; Guise T.A.; Mundy G.R. 1998].

Metastasi ossee osteolitiche

Le metastasi ossee osteolitiche sono caratterizzate da distruzione del normale tessuto osseo e sono presenti nel carcinoma renale, melanoma, carcinoma polmonare non mi-

crocitoma, tiroideo e mammario.

La distruzione del tessuto osseo è mediata dall'aumentata attività degli osteoclasti (*Figura 1*) [Selvaggi 2005; Taube 1994]. Il PTHrP, o peptide correlato al paratormone (PTHrP= parathyroid hormone-related peptide) ha un ruolo importante nello sviluppo delle metastasi ossee osteolitiche [Southby J. et al 1990]: infatti, il PTHrP, prodotto dalle cellule tumorali, stimola gli osteoclasti (e quindi il riassorbimento osseo) e la produzione di RANKL (RANKL= Receptor Activator Nuclear factor NF-KB) che, legandosi al recettore RANK sui precursori degli osteoclasti, induce la maturazione di osteoclasti e il conseguente riassorbimento osseo.

Metastasi osteoblastiche

Le metastasi osteoblastiche (o osteosclerotiche) sono caratterizzate dalla deposizione di "nuovo" tessuto osseo e sono presenti nel carcinoma prostatico e nel microcitoma polmonare. Il meccanismo di formazione delle metastasi osteoblastiche è poco conosciuto. Nel carcinoma prostatico, l'antigene prostatico-specifico (PSA), una proteasi, sembra essere implicato nella stimolazione della formazione degli osteoblasti.

Metastasi Miste

Le metastasi ossee sono miste se in un paziente sono presenti sia lesioni osteolitiche che osteoblastiche, come si osserva nel carcinoma mammario, o nei carcinomi del tratto gastrointestinale. Sebbene nel carcinoma mammario si osservino soprattutto metastasi osteolitiche, nel 15-20% dei casi sono presenti metastasi osteoblastiche o entrambi i tipi di lesione [Coleman R. 2001].

3. COME SI SVILUPPANO LE METASTASI OSSEE?

La comparsa di metastasi in specifiche sedi dello scheletro dipende da:

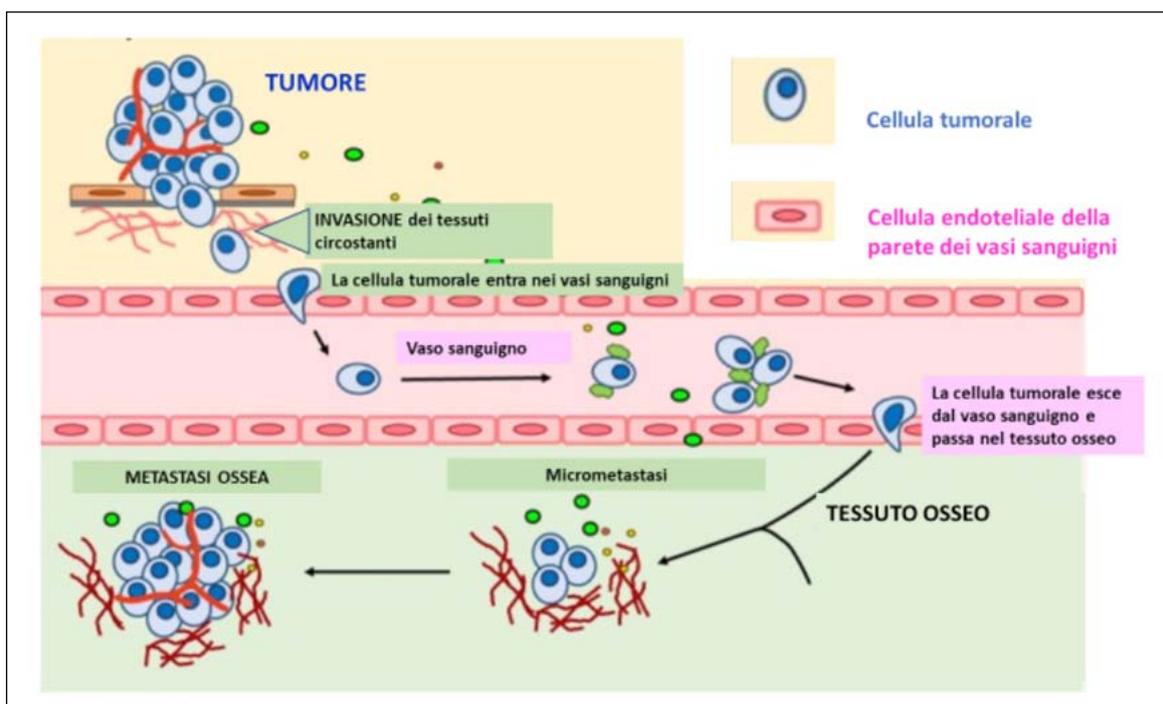


Figura 2. Formazione delle metastasi ossee.

- fattori anatomici;
- proprietà delle cellule tumorali;
- capacità del microambiente di favorire lo sviluppo di metastasi.

Alcune cellule tumorali possono staccarsi dal tumore primitivo, invadere i tessuti adiacenti ed entrare nei vasi sanguigni. Attraverso la circolazione, le cellule tumorali che sopravvivono (ed evadono il sistema di sorveglianza immunitaria del paziente) possono arrivare in siti lontani dal tumore primitivo, come ad esempio nel tessuto osseo. Qui, si arrestano nei capillari, attraversano la parete dei vasi ed entrano nel tessuto osseo, dove, grazie all'azione di vari fattori di crescita, proliferano e formano le metastasi ossee. (Figura 2).

4. LE COMPLICANZE SCHELETRICHE

Le complicanze scheletriche causate dalle metastasi ossee, secondo le linee guida internazionali, sono:

- la frattura patologica,
- la necessità di radioterapia su un segmento osseo, sede di metastasi,
- la chirurgia ortopedica,
- la compressione midollare,
- l'ipercalcemia.

La frequenza degli eventi scheletrici dipende dalla natura osteolitica od osteoaddensante delle lesioni ossee, dalla loro sede e numero, dalla gestione e dal trattamento delle complicanze stesse.

- Le **fratture patologiche**, causando un dolore di grado severo e una prolungata immobilità, rappresentano una complicanza seria nelle metastasi ossee. La frattura patologica può avvenire senza nessun trauma o per minime sollecitazioni meccaniche (movimenti bruschi o colpi di tosse). Le fratture delle ossa lunghe (femore, omero, ecc) si verificano nel 10% circa dei pazienti con metastasi ossee. Se si considerano anche le fratture di altre sedi, in particolare delle coste e delle vertebre, la percentuale

aumenta al 50% circa. La sopravvivenza di un paziente dopo una frattura patologica può essere migliorata trattando il paziente con chirurgia, radioterapia e/o trattamento sistemico.

- La **compressione del midollo spinale o della cauda equina**, in pazienti con malattia metastatica alla colonna vertebrale, è un'emergenza medica, che richiede un'immediata diagnosi e trattamento.

Essa è dovuta alla pressione meccanica esercitata da masse tumorali vertebrali su fibre nervose.

Infatti all'interno del canale vertebrale è contenuto il midollo spinale. Dal midollo spinale emergono, passando negli spazi intervertebrali, 31 paia di nervi spinali, costituiti da una radice motoria che conduce i segnali diretti dal cervello e dal midollo spinale ai muscoli scheletrici) e da una radice sensitiva (Figura 3).

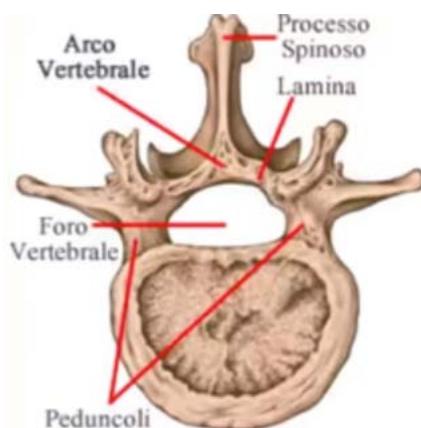
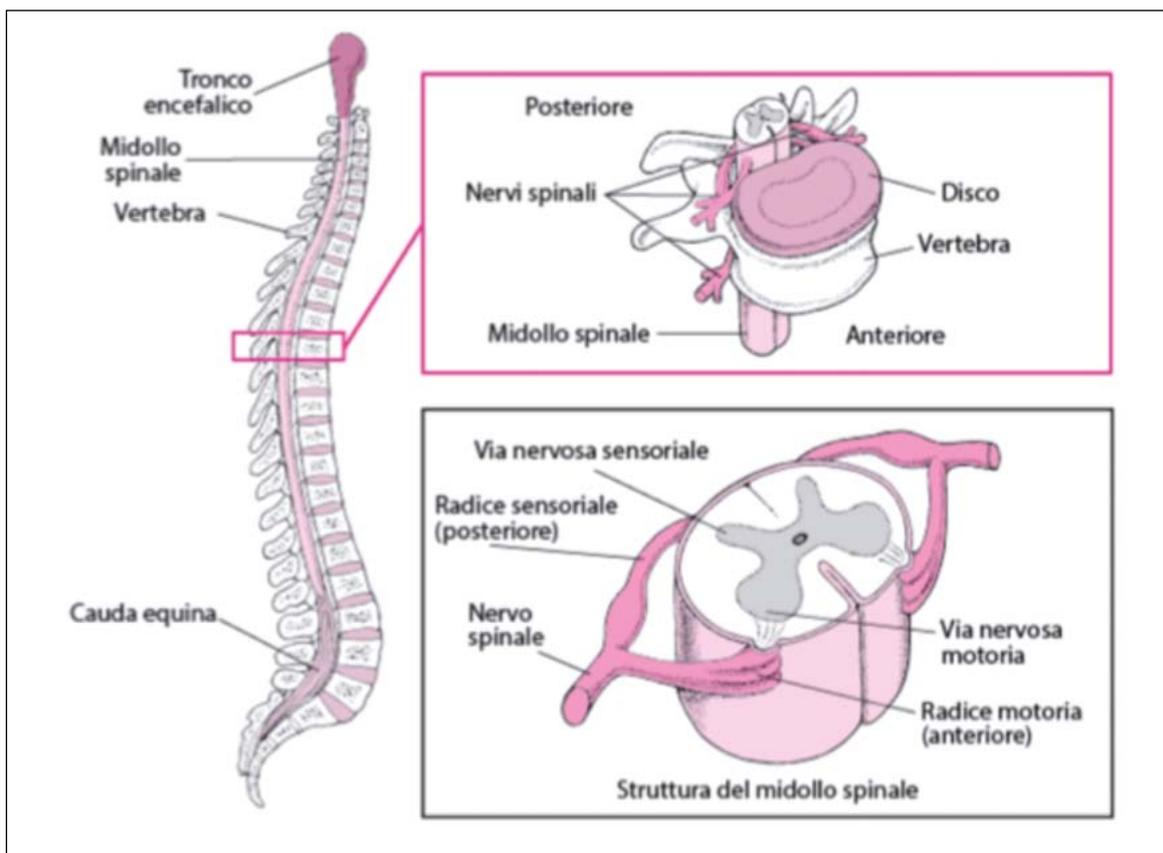


Figura 3. Colonna vertebrale e midollo spinale.

La colonna vertebrale è costituita dalle vertebre, disposte in colonna.

Ogni vertebra presenta il foro vertebrale, che costituisce, nella colonna vertebrale, il canale vertebrale. All'interno del canale vertebrale è contenuto il midollo spinale. Le vertebre proteggono il midollo spinale, una lunga e fragile struttura contenuta all'interno del canale vertebrale, che decorre al centro della colonna vertebrale. Tra le vertebre sono presenti dischi composti di cartilagine, che ammortizzano il carico sul rachide e gli conferiscono una certa flessibilità. Dal midollo spinale emergono, passando negli spazi intervertebrali, 31 paia di nervi spinali, costituiti da una radice motoria (che conduce i segnali diretti dal cervello e dal midollo spinale ai muscoli scheletrici) e da una radice sensitiva.



METASTASI OSSEE NEI TUMORI SOLIDI

Informazioni per pazienti

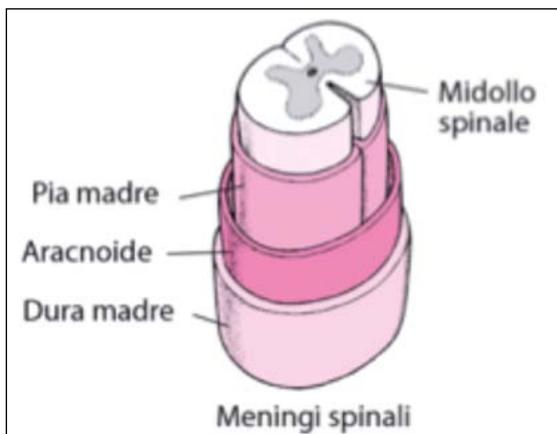


Figura 4. Il midollo spinale (così come il cervello) è circondato da 3 membrane (meningi): pia madre, aracnoide e dura madre (più esterna).

Il midollo spinale (così come il cervello) è circondato da 3 membrane (meningi): pia madre, aracnoide e dura madre (più esterna) (Figura 4).

Le masse metastatiche vertebrali, in base alla loro ubicazione, sono classificate (Figura 5) come:

- extra-durali (95%): localizzate a livello vertebrale, ma esternamente alla dura madre

e danno sintomi neurologici perché comprimono le strutture nervose;

- intradurali (5%);
- intra-midollari: si localizzano all'interno del midollo spinale. Sono molto rare (0,9%-8,5%) e oggi diagnosticate grazie alla Risonanza Magnetica.

Le metastasi extradurali e intradurali si localizzano più frequentemente a livello del midollo dorsale (o toracico), seguito dal midollo lombare e dal midollo cervicale.

Di solito, compare dolore a livello vertebrale (sordo, profondo) e poi disturbi motori, sensitivi, sfinterici e, più tardivamente, sessuali.

I disturbi motori sono causati dal danneggiamento delle strutture nervose che controllano la funzione motoria, come ad esempio le radici nervose radici motorie (paralisi flaccida), con pesantezza o debolezza di uno o più arti fino alla paralisi.

I disturbi sensitivi, conseguenza del danno esercitato dalle metastasi sulle strutture ner-

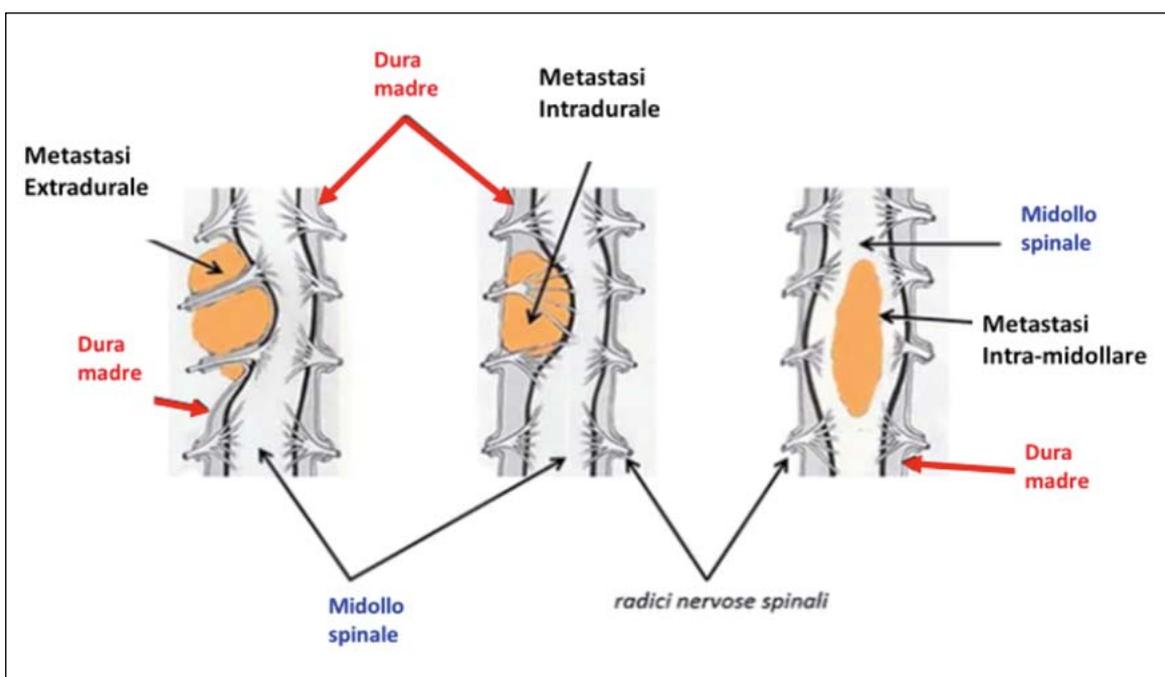


Figura 5. Metastasi extra-durali e intradurali. Le metastasi intra-midollari sono molto rare.

vose sensitive, sono le parestesie (formicolii), senso di addormentamento, sensazione di caldo/freddo e ipo-anestesia, ovvero una sensazione di “pelle morta” o quella della perdita di una parte o della totalità di un arto.

I disturbi sfinterici (ritenzione delle urine, stipsi) e sessuali (impotenza) caratterizzano i tumori del cono midollare, la porzione finale del midollo spinale, e hanno esordio più tardivo.

L’ipercalcemia (aumentata quantità di calcio nel circolo sanguigno) è la più comune emergenza metabolica associata ad un tumore che deve essere diagnosticata e trattata precocemente. Sebbene essa sia rara come sintomo d’esordio di malattia, la sua prevalenza nei pazienti neoplastici è circa di 15-20 ogni 100.000 pazienti. Circa il 75% dei pazienti neoplastici con ipercalcemia ha malattia metastatica; l’85% di questi pazienti ha metastasi ossee. Le manifestazioni cliniche dell’ipercalcemia sono: aumento della diuresi (poliuria), aumento della sensazione di sete e della quantità di liquidi ingeriti (polidipsia), sonnolenza e talora confusione mentale.

La gravità dei sintomi è legata più alla velocità di aumento del calcio ionizzato che al grado di elevazione, ma anche alle condizioni generali del paziente, alle malattie intercorrenti, alla gestione e al trattamento.

Il dolore è il sintomo più frequente delle metastasi ossee. Rappresenta circa la metà dei casi con dolore neoplastico ed è di non facile gestione per la sua genesi multifattoriale. Gli eventi scheletrici e il dolore hanno dimostrato in diversi studi di peggiorare in maniera significativa la qualità di vita del paziente, riducendone l’autonomia funzionale e peggiorandone lo stato psico-emozionale. Inol-

tre sono ormai chiare le evidenze cliniche di una correlazione diretta tra eventi scheletrici e riduzione della sopravvivenza nel tumore della mammella, della prostata, del polmone e nel mieloma multiplo. Infine la gestione del paziente con metastasi ossee e delle sue complicanze rappresenta un problema centrale anche da un punto di vista della spesa sanitaria. Oggi sono disponibili, oltre al trattamento multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali e alle terapie antitumorali, farmaci specifici per le metastasi ossee, grazie agli studi che hanno permesso di comprendere meglio dal punto di vista molecolare il processo di metastatizzazione a partire dal tumore primitivo fino alla metastasi e il possibile ruolo del tessuto osseo come terreno che richiama le cellule tumorali. La ricerca attuale sta inoltre studiando il ruolo delle molecole che favoriscono questo processo allo scopo di prevenire la formazione delle metastasi, una delle cause principali di decesso del paziente oncologico.

Le metastasi ossee causano importanti complicanze (Skeletal-Related Events, SREs), con peggioramento della qualità di vita e della sopravvivenza dei pazienti.

Infatti, la diminuzione delle attività e la mobilità che compaiono spesso nei pazienti con metastasi ossee, possono provocare altre complicazioni (atelectasie polmonari con processi infettivi, tromboembolie, coagulazione intravascolare disseminata, ulcere cutanee), che peggiorano sia la qualità di vita dei pazienti che la sopravvivenza.

Per questo è importante che i pazienti avvisino il proprio medico di eventuali sintomi sospetti di metastasi ossee e/o di complicanze ad esse correlate, per arrivare a una diagnosi precoce e a un trattamento adeguato.

5. DIAGNOSI

Il più frequente sintomo di esordio in pazienti con metastasi è il dolore osseo, nella sede della metastasi (dolore fisso, che non migliora nella maggior parte dei casi con la deambulazione né con il riposo e spesso aumenta nelle ore notturne). Il dolore può precedere anche di molto la comparsa di segni obiettivi, alterazioni radiografiche o degli esami ematobiochimici. In alcuni casi le metastasi ossee possono rimanere asintomatiche per un certo tempo. Le metastasi ossee possono comparire in pazienti con diagnosi nota di cancro oppure possono causare sintomi anche prima che il tumore primitivo sia stato diagnosticato.

In presenza di sintomi sospetti e dolore continuo localizzato in una sede ossea, di frattura ossea o di sintomi da compressione midollare o di ipercalcemia è necessario informare il medico, il quale richiederà alcuni esami, tra i quali:

1. esami emato-biochimici;
2. scintigrafia ossea di tutto lo scheletro con Tecnezio 99m, un radionuclide, per identificare le eventuali sedi metastasi (*Figura 6*);
3. radiografia della zona ossea sospetta sede di metastasi (*Figura 7,8,9*);
4. TC (tomografia computerizzata) (*Figura 10*);
5. Risonanza Magnetica (RM) della colonna vertebrale nel caso di compressione midollare o di altre sedi ossee (*Figura 11 e 12*);
6. PET-TC FDG, in casi specifici;



METASTASI OSSEE NEI TUMORI SOLIDI

Informazioni per pazienti

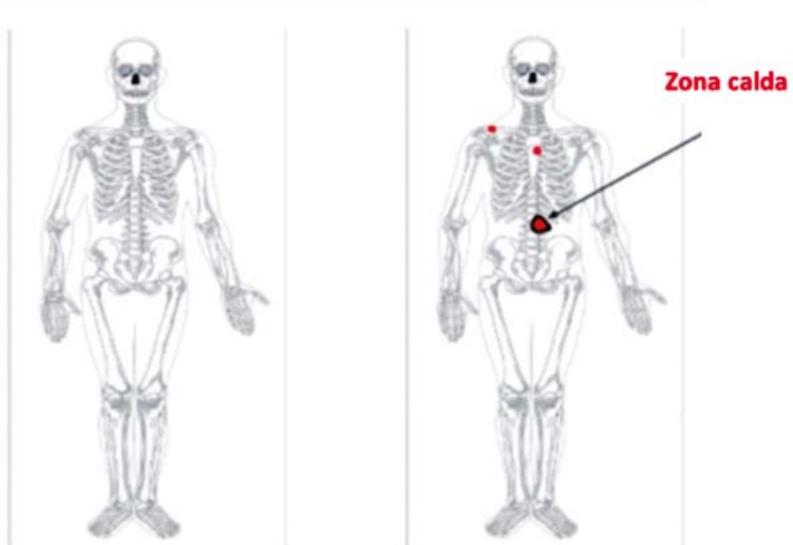
- 7. valutazione e test clinici per la diagnosi del tumore primitivo (se sconosciuto);
- 8. biopsia della metastasi ossea se il tumore primitivo resta sconosciuto anche dopo gli esami eseguiti.

L'improvvisa comparsa di dolore dopo traumi di lieve entità può indicare infatti la comparsa di una frattura patologica; le lesioni metastatiche che interessano la colonna vertebrale possono manifestarsi con dolore

Figura 6. Scintigrafia ossea

Al paziente viene iniettato (per via endovenosa) un fosfato radioattivo (solitamente legato a Tecnezio 99m) che si lega al tessuto osseo.

Un macchinario di acquisizione di immagini (gamma camera) evidenzierà nello scheletro:



ZONE FREDDI (o negative), in cui il radiotracciante NON si deposita

ZONE CALDE (o positive), in cui il radiotracciante si deposita e indica la presenza di una lesione



Figura 7. RX colonna lombare. Metastasi osteolitica della parte superiore del corpo della vertebra Lombare 1 (L1).



Figura 8. Rx femore dx. Metastasi osteolitica nel femore prossimale. La posizione e l'estensione della distruzione ossea rendono elevato il rischio di frattura estremamente elevato (frattura imminente).



Figura 9. Frattura patologica nella sede di una metastasi ossea osteolitica.



Figura 10. TC che evidenzia lesioni osteolitiche delle ossa del bacino.

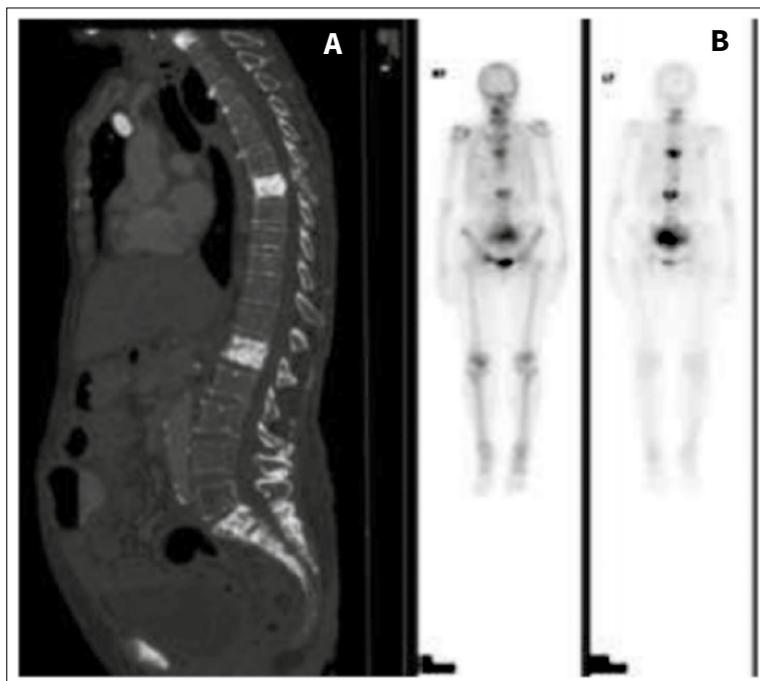


Figura 11. Lesioni ossee osteoblastiche alla Risonanza Magnetica della colonna vertebrale (A) e alla scintigrafia ossea (B).



Figura 12. Risonanza Magnetica. Multiple lesioni addensanti a carico di varie vertebre con impronta sul sacco durale a livello dei metameri dorsali.

e deficit neurologici. L'approccio diagnostico, nel caso in cui si sospetti la presenza di metastasi ossee, prevede un accurato esame obiettivo, che può rilevare la presenza di un segmento osseo dolorabile o un'alterazione funzionale. Gli esami diagnostici strumentali prevedono l'uso della radiologia convenzionale (Figura 7,8,9), della tomografia computerizzata (TC) (Figura 10), della risonanza magnetica (RM) (Figura 11 e 12) e delle indagini di medicina nucleare. La scintigrafia ossea (Figura 6) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) consentono una valutazione aggiuntiva che ha lo scopo di identificare lesioni asintomatiche o radiologicamente non dimostrabili.

Lo studio TC o RM consentono una più corretta valutazione dell'esatta localizzazione e dell'estensione della lesione metastatica nel caso in cui sia poco evidente all'indagine radiologica convenzionale (eventualità frequente soprattutto per metastasi della colonna o del bacino). La RM, in particolare,

può essere utile per meglio definire la sede e l'interessamento del midollo osseo o dei tessuti molli circostanti la lesione ossea.

6. TERAPIA DELLE METASTASI OSSEE

6.1. Terapia medica: bifosfonati e denosumab

Un trattamento sistemico con farmaci anti-riassorbitivi è indicato per tutti i pazienti con evidenza di metastasi ossee litiche, miste o addensanti, indipendentemente dalla presenza di sintomi, al fine di prevenire o ritardare l'insorgenza di eventi scheletrici correlati. I farmaci a disposizione per il trattamento delle metastasi ossee sono i bifosfonati e il denosumab.

I Bisfosfonati sono dei farmaci che si localizzano prevalentemente nell'osso dove hanno la capacità di provocare la morte delle cel-

lule chiamate osteoclasti determinando una potente inibizione del riassorbimento osseo. A livello delle metastasi scheletriche questi farmaci sono capaci di determinare un'interruzione del processo riassorbitivo alla base della fragilità dell'osso e, di conseguenza, una riduzione del rischio fratturativo. L'efficacia dei bifosfonati è stata dimostrata in pazienti con metastasi ossee da carcinoma della mammella, della prostata e da altri tumori solidi come il tumore del polmone, del rene, e altre neoplasie. In queste patologie questi farmaci hanno dimostrato di ritardare la comparsa e ridurre l'incidenza delle complicanze scheletriche come la frattura patologica, la compressione spinale, l'ipercalemia.

Tra i bifosfonati hanno indicazione l'ibandronato (6 mg per via endovenosa- ogni 4 settimane o 50 mg al giorno per via orale), il pamidronato (90 mg per via endovenosa-ogni 4 settimane) e lo zoledronato (4 mg per via endovenosa- ogni 4 settimane). L'acido zoledronico, nelle pazienti con carcinoma mammario con metastasi ossee, può esse-

re somministrato con cadenza trimestrale dopo i primi 3-6 mesi, laddove la malattia sia stabile o in risposta (Yang 2020). La durata complessiva del trattamento con bifosfonati dovrebbe essere di 24 mesi nei pazienti in remissione. La prosecuzione del trattamento oltre questo termine va valutata individualmente alla luce delle possibili tossicità dose-correlate (Coleman, Linee Guida ESMO 2020; Gennari, Linee Guida ESMO 2021).

In pazienti in trattamento con bifosfonati è raccomandato il monitoraggio della funzionalità renale alla luce della potenziale nefrotossicità di questi farmaci e della eventuale necessità di riduzioni di dose in accordo alla clearance stimata della creatinina.

Oggi è disponibile nella pratica clinica anche un anticorpo monoclonale interamente umanizzato, il Denosumab, che ha la capacità di legarsi con alta affinità e specificità a RANKL, una proteina presente sulla superficie degli osteoclasti, determinando così l'inibizione dell'attività degli osteoclasti e cioè il

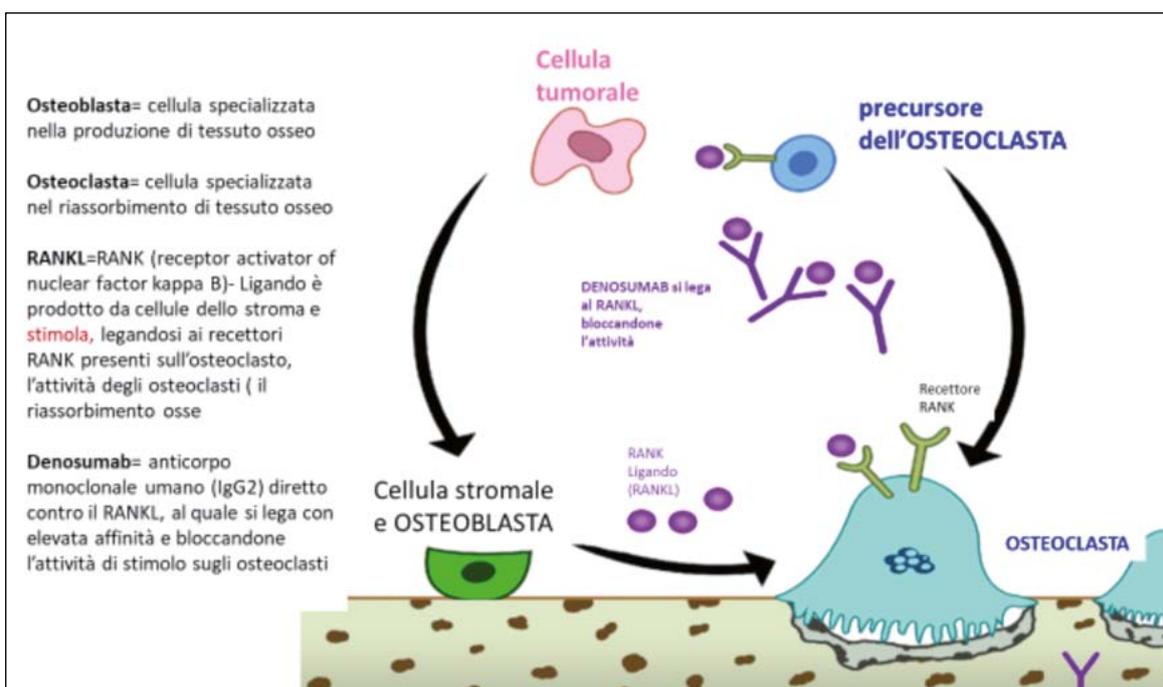


Figura 12. DENOSUMAB: meccanismo d'azione.

rissorbimento osseo. A livello della metastasi ossea il denosumab è capace di inibire in maniera significativa la perdita di tessuto osseo e anche di favorire l'apposizione di matrice ossea e di conseguenza il riconsolidamento della lesione metastatica (*Figura 12*).

La dose prevista per il trattamento delle metastasi ossee è di 120 mg sottocute ogni 28 giorni. Sono stati pubblicati tre studi clinici che avevano l'obiettivo di confrontare l'efficacia del denosumab con quella dell'acido zoledronico nel trattamento delle metastasi ossee da tumore della mammella, da tumore della prostata e da altri tumori solidi (eccetto mammella e prostata). Nel tumore della mammella e della prostata gli studi hanno evidenziato come il denosumab sia superiore rispetto all'acido zoledronico nel ritardare la comparsa della prima e delle successive complicanze scheletriche. Negli altri tumori solidi vi è evidenza almeno di una equivalenza di efficacia tra denosumab e acido zoledronico.

Il denosumab può essere somministrato anche in pazienti con insufficienza renale.

- Sia i bifosfonati per via endovenosa che il denosumab possono causare l'insorgenza di una complicanza chiamata **osteonecrosi** delle ossa mascellari e della mandibola. Questa complicanza negli ultimi anni ha presentato una notevole riduzione di incidenza grazie all'attuazione da parte dei medici di una prevenzione odontoiatrica costante applicata a tutti i pazienti che iniziano e poi continuano a ricevere per diverso tempo questi farmaci. La prevenzione odontoiatrica consiste nella bonifica del cavo orale prima di iniziare la terapia con bifosfonati o denosumab e in controlli periodici durante il trattamento (*Paragrafo 6.1.1*).
- Tutti i pazienti che iniziano una terapia con

bifosfonati o con denosumab devono ricevere contemporaneamente un'adeguata **supplementazione con vitamina D e calcio per via orale**. La vitamina D e il calcio hanno il ruolo di ridurre l'incidenza di ipocalcemia ma anche di aumentare l'efficacia dei bifosfonati e denosumab nel ridurre le complicanze scheletriche (*Paragrafo 6.1.2*).

6.1.1. OSTEONECROSI delle OSSA MASCELLARI e della MANDIBOLA

La terapia medica per metastasi ossee con bifosfonati o denosumab può determinare la comparsa di OSTENECSI delle ossa mascellari e della mandibola con rischio ampiamente variabile, che può oscillare dall'1% al 10% o più. Tale complicazione appare relativamente poco frequente a breve termine (nei primi 12-24 mesi di trattamento), ma può essere diagnosticata anche a distanza di anni dall'inizio della terapia. La osteonecrosi talvolta (non sempre, per fortuna) risulta invalidante per i pazienti, può rimanere asintomatica per settimane (o per mesi) e viene generalmente diagnosticata clinicamente per la comparsa di osso necrotico esposto nel cavo orale (*Figura 13*) o altri sintomi e segni senza esposizione ossea (cosiddetta variante "non esposta"). I pazienti possono riferire: gonfiore e infiammazione dei tessuti molli del cavo orale; perdita di denti precedentemente stabili; presenza di materiale purulento e/o osso esposto nella sede di precedenti estrazioni dentarie o altri interventi; dolore localizzato in una regione delle ossa mascellari o dell'osso mandibolare; difficoltà ad alimentarsi e/o a parlare; parestesie (nel caso siano coinvolte le strutture nervose). L'osteonecrosi può, in alcuni casi, peggiorare con creazione di fistole e osteomielite più diffusa. Per questi motivi è importante che i pazienti, in presenza di un sintomo sospetto, parlino subito con il proprio medico per effettuare alcuni esami diagnostici (RX ortopa-

noramica e soprattutto una TC della regione maxillofacciale) e una valutazione da parte di un gruppo multidisciplinare includente specialisti esperti (radiologo, odontoiatra, chirurgo maxillo-facciale).



Figura 13. Osteonecrosi dell'osso mascellare.

FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio di insorgenza di OSTEO-NECROSI delle ossa mascellari e della mandibola nei pazienti trattati con bifosfonati o denosumab sono i seguenti (Ruggiero 2014; Campisi 2014):

1. FATTORI DI RISCHIO LOCALI.

Presenza di patologia periodontale cronica, scarsa igiene orale, infezioni del cavo orale, carie dentarie, estrazioni dentali, uso di protesi mobili incongrue, impianti, traumatismi, fratture, procedure chirurgiche orali durante i trattamenti con bifosfonati o denosumab. La chirurgia orale (estrazioni dentarie, implantologia e chirurgia periapicale) aumenta apparentemente il rischio di osteonecrosi, così come flogosi dentali e ascessi dentali o periodontali.

2. FATTORI LEGATI AI FARMACI USATI.

Vanno considerati il tipo di bifosfonato, la dose cumulativa somministrata, la durata del trattamento con bifosfonati e la durata della terapia con denosumab. Dosi cumulative di bisfosfonati e lunghi tempi di tratta-

menti con bifosfonati determinano maggiore rischio di osteonecrosi - anche dopo la sospensione del trattamento - conseguente alla maggiore concentrazione dei bifosfonati nel tessuto osseo.

3. PATOLOGIE SISTEMICHE CONCOMITANTI.

Esistono dati non univoci sul maggiore rischio correlato alla presenza di alcune patologie: diabete mellito, vasculopatie periferiche, anemia, artrite reumatoide, etc.

PREVENZIONE

Alcune criticità nel trattare l'osteonecrosi delle ossa mascellari e mandibolari rendono ancor più importante la sua prevenzione. Per ridurre il rischio di comparsa di osteonecrosi è importante effettuare PRIMA dell'inizio della terapia con bifosfonati o con denosumab una RX ortopantomica e una visita odontoiatrica con bonifica di eventuali problematiche del cavo orale (estrazione di denti non recuperabili; adattamento di protesi incongrue, ecc). Dopo estrazioni dentarie o chirurgia parodontale bisogna attendere la completa guarigione ossea prima di iniziare terapie con bifosfonati o denosumab (4-6 settimane, circa). Tali precauzioni riducono l'incidenza di osteonecrosi a breve termine [Linee Guida AIOM 2021, Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2020].

Durante la terapia con bifosfonati o denosumab, è consigliato limitare estrazioni dentarie, se non strettamente necessarie (mentre sono generalmente controindicati gli impianti). Se indicato effettuare estrazioni o manovre chirurgiche, deve essere informato il medico per valutare una eventuale interruzione delle somministrazioni di bifosfonati o denosumab ed è consigliabile effettuare una profilassi antibiotica prima della procedura dentale [Coleman R. 2020, Linee Guida ESMO 2020 Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2020,

Linee Guida AIOM 2021]. Durante la terapia con bifosfonati o denosumab è inoltre necessario eseguire un controllo periodico della salute del cavo orale da parte di un odontoiatra. È fondamentale che il paziente sia istruito a curare la propria igiene orale e a riportare immediatamente al medico qualsiasi cambiamento notato a livello della cavità orale [Raccomandazioni SIPMO-SICMF 2020, Linee Guida AIOM 2021].

6.1.2. SUPPLEMENTAZIONE con VITAMINA D e Calcio

Prima dell'inizio della terapia con bifosfonati o denosumab, viene raccomandata la correzione di una eventuale deficienza di vitamina D.

Durante la terapia con bifosfonati o denosumab è raccomandato assumere vitamina D e Calcio (per via orale) perché l'inibizione del riassorbimento osseo determinato da questi farmaci può causare ipocalcemia [ESMO Guidelines.Coleman 2020].

I livelli di vitamina D dovrebbero essere mantenuti con dosi orali di VITAMINA D3 pari a 400-800 unità internazionali al giorno. Dovrebbe essere prescritta una dose di calcio pari a 1000-1200 mg/per via orale/al giorno [ESMO 2020].

I bifosfonati sono efficaci nel ridurre l'incidenza di complicanze scheletriche, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche in pazienti con metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario, prostatico e in altre neoplasie solide. Il Denosumab è una valida alternativa all'uso dei bifosfonati per quanto riguarda la prevenzione delle complicanze scheletriche. Il Denosumab è superiore all'acido zoledronico in termini di ritardo della comparsa del primo e dei successivi eventi scheletrici correlati nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma mamma-

rio e da carcinoma prostatico. Denosumab può essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale.

6.2. Chirurgia

Il trattamento delle lesioni metastatiche all'osso necessita di un approccio multidisciplinare integrato, che vede il chirurgo ortopedico al fianco dell'oncologo, del radiologo, dell'anatomopatologo e del radioterapista, per la determinazione della strategia terapeutica corretta e del giusto timing chirurgico.

L'indicazione ad un approccio chirurgico deve tenere in considerazione la prognosi e la qualità di vita del paziente.

Gli obiettivi principali del trattamento delle metastasi scheletriche sono:

1. la prevenzione e la cura delle fratture patologiche delle ossa lunghe;
2. la prevenzione e la cura della compressione midollare spinale;
3. il controllo del dolore;
4. garantire una qualità di vita il più possibile adeguata;
5. il preservare o il ripristinare la funzione articolare e la stabilità dell'osso;
6. il controllo locale della lesione metastatica.

La colonna vertebrale rappresenta la localizzazione più frequente di metastasi allo scheletro.

La chirurgia deve essere "curativa" nei pazienti ad ottima prognosi e con buono stato generale e con lesione metastatica isolata. In questi casi la lesione viene trattata con asportazione completa. Nei casi in cui non sia possibile un'exeresi radicale, la finalità deve essere rivolta alla riduzione del rischio di frattura o di instabilità della colonna vertebrale o dell'osso lungo interessato.

Il trattamento chirurgico delle lesioni metastatiche spinali (dolore, instabilità segmentaria e/o compressioni sulle strutture neurologiche) dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con deficit neurologico e in pazienti con lesione singola a buona prognosi, anche in assenza di deficit neurologico. La valutazione deve essere eseguita in maniera multidisciplinare.

6.3. Radioterapia

La radioterapia riduce in maniera importante il dolore osseo nel 75-85% dei casi, con una scomparsa completa del dolore e recupero della funzionalità nel 30-50%. In alcuni casi all'inizio del trattamento può comparire un iniziale aumento del dolore, causato dall'edema radio-indotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini.

Il dolore si riduce dopo la radioterapia: nel 25% dei casi entro 2 giorni dall'inizio della radioterapia (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente.

Il trattamento radioterapico a scopo antalgico effettuato nella fase iniziale di comparsa del dolore consente di ottenere una maggiore percentuale di risposta completa rispetto ad un trattamento impiegato più tardivamente. Non vi è differenza nel controllo del dolore tra trattamenti radioterapici effettuati in più giorni (1-2 settimane) e trattamento radioterapico eseguito in singola frazione (un solo giorno).

È possibile, in caso di ricomparsa del dolore, in base alla dose già erogata ed alla sede della lesione, ritrattare lo stesso segmento osseo precedentemente irradiato. La percentuale di ritrattamento è significativamente più alta quando la prima radioterapia è stata erogata in seduta unica.

Nel caso invece in cui la radioterapia venga

erogata allo scopo di prevenire le fratture patologiche, il trattamento multifrazionato (della durata di diversi giorni) sembra essere più efficace del trattamento in un solo giorno, così come nel caso di un dolore neuropatico. Nei pazienti con metastasi vertebrali con scarsa prognosi, una singola frazione di radioterapia è fortemente raccomandata. Per pazienti a buona prognosi, affetti da singole o limitate lesioni del rachide potrebbe essere indicato l'impiego delle moderne tecnologie radioterapiche, anche dopo fallimento di trattamenti eseguiti con tecniche convenzionali.

Nel caso di eventi come la compressione midollare, è sicuramente la prognosi che condiziona la scelta della durata del trattamento radioterapico e la sua integrazione con la chirurgia e la terapia medica. La radioterapia può essere eseguita in combinazione con la terapia medica in modo sicuro. Per quanto riguarda i bifosfonati esistono dati che confermano l'efficacia e la fattibilità; per il denosumab non è stato riportato al momento nessun incremento degli effetti collaterali in corso di combinazione tra terapia medica e radioterapica.

Nei pazienti con metastasi ossee con scarsa prognosi una singola frazione di radioterapia è fortemente raccomandata; nei pazienti a buona prognosi (buona aspettativa di vita) e con metastasi ossee, può essere indicato un trattamento frazionato più protratto allo scopo di ridurre il rischio di frattura e di esercitare anche un effetto di riduzione della massa tumorale.

6.4. Terapia radiometabolica

La maggior parte dei pazienti con metastasi ossee presenta lesioni multiple. In presenza di metastasi ossee diffuse la radioterapia deve essere erogata su campi ampi. Ciò incrementa notevolmente il rischio di effetti



collaterali sistemici, in particolare gastroenterici ed ematologici che ne limitano le indicazioni. La radioterapia metabolica si basa sull'utilizzo di radionuclidi (sostanze che emettono radiazioni) somministrati per via orale o endovenosa in grado di localizzarsi specificatamente nel sito delle metastasi e di emettere radiazioni ionizzanti in un percorso molto limitato. Queste radiazioni che vengono emesse nella sede della metastasi ossea sono capaci di distruggere il tessuto tumorale e ridurre in maniera significativa il dolore osseo. In pazienti con malattia metastatica estesa la radioterapia metabolica, data la sua distribuzione sistemica, rappresenta quindi una valida opzione terapeutica. I radionuclidi più utilizzati per il trattamento antalgico delle metastasi ossee sono: lo Stronzio cloruro (Sr-89), il samario-EDTMP (Sm-153, radioisotopo beta-emittente) e, recentemente, il radio-223.

Il Radio-223 ha dimostrato nel carcinoma prostatico ormono-refrattario pretrattato con chemioterapia, di incrementare la sopravvivenza dei pazienti e di ritardare la comparsa delle complicanze scheletriche, oltre che di esercitare un effetto antalgico importante e duraturo, senza provocare effetti tossici importanti. Il Ra-223 si accumula nelle metastasi ossee e rilascia radiazioni con azione tumoricida estremamente intensa ma con un brevissimo raggio d'azione (particella alfa). Questo permette di colpire ed uccidere le cellule tumorali con esigui effetti collaterali sul tessuto osseo sano circostante e sul midollo osseo. Tale farmaco viene somministrato per un totale di 6 volte ad intervalli di quattro settimane. Prima di

ogni trattamento viene eseguito un esame di laboratorio per controllare i valori di emoglobina, globuli bianchi e piastrine. In base al risultato di queste analisi il medico deciderà se il trattamento può iniziare/continuare o se deve essere rimandato. La somministrazione avviene per via endovenosa.

La radioterapia metabolica è efficace nel controllo del dolore nei pazienti con multiple metastasi ossee al pari della radioterapia a fasci esterni, con indicazione specifica nel carcinoma prostatico ormono-refrattario plurimetastatizzato.

6.5. NUOVE TERAPIE LOCOREGIONALI

6.5.1. Vertebroplastica e Cifoplastica

La vertebroplastica e la cifoplastica sono delle procedure che vengono eseguite con tecnica percutanea (cioè con una minima incisione della cute sufficiente all'introduzione di una cannula sotto guida radioscopica) che permette, iniettando un cemento biocompatibile all'interno della vertebra fratturata, di stabilizzare la frattura permettendo al paziente di alzarsi dal letto dopo poche ore dal trattamento. Per farlo si utilizza un apposito ago che viene inserito direttamente nella lesione (*Figura 14*), visualizzando il suo percorso con una fluoroscopia o con una TC. Una volta iniettato, il cemento si solidifica in circa 10-15 minuti.

Quale differenza esiste tra vertebroplastica e cifoplastica?

La vertebroplastica consiste nell'iniettare il cemento direttamente nel corpo vertebrale nei casi in cui l'altezza della vertebra non è compromessa.

La cifoplastica consiste nell'utilizzo di speciali palloncini (*Figura 15*) o espansori meccanici (*Figura 16*) che hanno lo scopo di ri-

pristinare l'altezza della vertebra e creare lo spazio per l'inserimento del cemento. Queste procedure sono utilizzate per trattare le fratture vertebrali dovute a tumore primitivo o metastatico, a osteoporosi o ad angiomi. Le principali indicazioni sono: dolore intrattabile e non responsivo da lesione spinale

metastatica, o fratture patologiche nei casi in cui le condizioni generali del paziente non permettono di eseguire interventi chirurgici tradizionali. Queste procedure sono in grado di determinare in tempi rapidi la scomparsa del dolore e la stabilizzazione della vertebra fratturata.



Figura 14. Tecnica percutanea.

6.5.2. Termoablazione

L'utilizzo della termoablazione a radiofrequenza (RF) per via percutanea si è dimostrata essere sicura ed efficace nel trattamento delle metastasi ossee non passibili di asportazione chirurgica. La tecnica viene praticata utilizzando un elettrodo percorso da corrente elettrica alternata in grado di generare alte temperature a livello della metastasi ossea

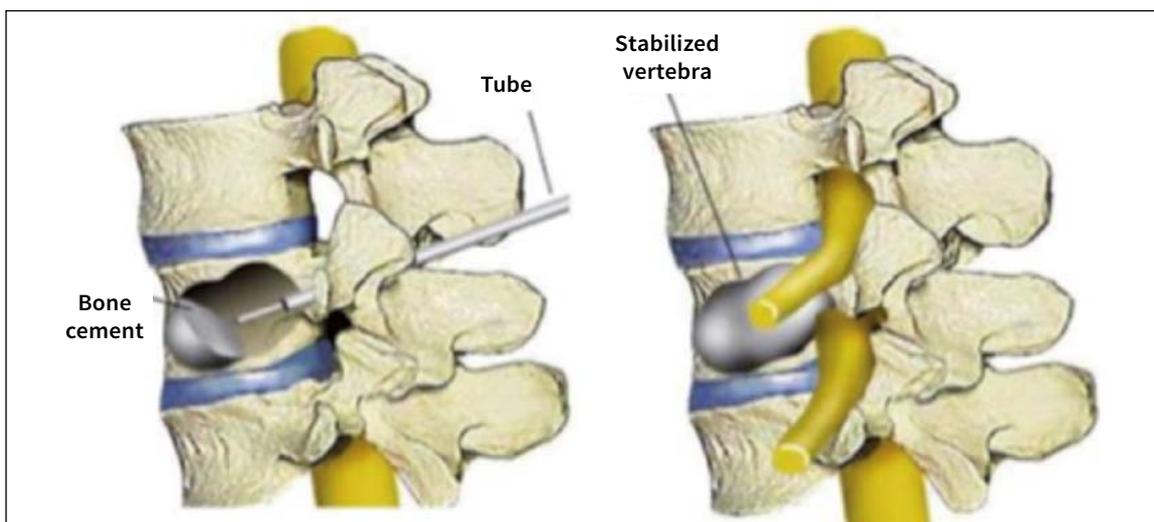


Figura 15. Cifoplastica con palloncino.



Figura 16. Cifoplastica con espansore metallico.

e di provocare di conseguenza distruzione del tessuto tumorale. Se l'intervento viene condotto in maniera corretta, il sollievo dal dolore è piuttosto rapido e duraturo, con la raggiunta dell'apice del risultato entro la settimana successiva al trattamento.

6.5.3. Crioablazione Percutanea

La Crioablazione Percutanea è una procedura mininvasiva di radiologia interventistica che ha una finalità palliativa quando utilizzata per trattare le metastasi ossee. Particolari aghi inseriti all'interno delle lesioni, sotto guida strumentale (ecografica, TC, RMN), sono capaci di sviluppare temperature bassissime (-180°C) che determinano un rapido congelamento e morte del tessuto tumorale. Tale procedura permette di determinare una distruzione parziale della lesione ossea, ma soprattutto un'importante riduzione della sintomatologia dolorosa. Tutte queste procedure vengono eseguite in anestesia locale.



Figura 17. Collare cervico-dorsale.

7. ORTESI SPINALI

Le ortesi spinali rappresentano un importante presidio sanitario nel trattamento dei pazienti affetti da lesioni spinali metastatiche, sia nel perioperatorio oppure come supporto in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico a causa delle condizioni generali scadute o per controindicazioni legate all'estensione della malattia. Le ortesi si distinguono in cervicali e dorsali alte ed in dorsali basse e lombari. In particolare, le ortesi hanno il compito di stabilizzare, ridurre il carico e il dolore sul segmento scheletrico interessato e devono essere prescritte nei rischi di collasso vertebrale o frattura o in presenza di dolore ed, infine, nei casi di instabilità della colonna (Figura 17 e 18).



Figura 18. Collare cervicale.

- **I carcinomi della mammella, della prostata, del polmone e del rene sono le neoplasie solide che più comunemente determinano la comparsa di metastasi ossee.**
- **Le metastasi ossee devono essere sospettate nei pazienti affetti da cancro noto, quando il dolore si localizza in uno o più siti, e/o quando gli esami radiologici evidenziano reperti sospetti di metastasi.**
- **In presenza di metastasi ossee con tumore primitivo sconosciuto, dopo valutazione clinica ed esami radiologici, è necessario eseguire una biopsia ossea per porre una diagnosi precisa.**
- **I bifosfonati o il denosumab sono utilizzati per rallentare la distruzione ossea.**
- **La Radioterapia viene utilizzata per ridurre il dolore osseo da metastasi e può trovare indicazione nel trattamento della compressione midollare.**
- **Le fratture patologiche possono richiedere un trattamento chirurgico o di cifoplastica o vertebroplastica.**

8. CONCLUSIONI

Le metastasi ossee sono la causa maggiore di morbilità nei pazienti con cancro. Il dolore è il sintomo più frequente. Le complicanze principali sono: fratture patologiche, compressione midollare, ipercalcemia, e compressione midollare. L'insieme di questi problemi è responsabile del peggioramento della qualità di vita e della prognosi e anche dell'alto tasso di ospedalizzazione di questi pazienti.

Per questo è utile conoscere la storia naturale di questa sede complessa di metastasi proponendo ai pazienti un percorso multidisciplinare e interdisciplinare che si basa sulla collaborazione, il confronto, la preparazione e la disponibilità dei professionisti coinvolti in tutto l'iter diagnostico, terapeutico e assistenziale. In Italia sono sempre più numerose le esperienze di ambulatori multidisciplinari che si prendono carico dei pazienti oncologici affetti da metastasi ossee.

9. DA DOVE DERIVANO QUESTE INFORMAZIONI?

1. Linee Guida AIOM 2021- Metastasi ossee e salute dell'osso.
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/11/2021_LGAIOM_Metastasi_Ossee.pdf
2. I numeri del cancro in Italia 2020- Edizione per cittadini e pazienti
<https://www.reteoncologicaropi.it/wp-content/uploads/2021/01/I-NUMERI-DEL-CAN-CRO-IN-ITALIA-2020.pdf>
3. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.*, **2006**, 12:62435-62495.
4. Von Moss R.; et al. Management of bone health in solid tumors: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat. Rev.*, **2019**, 76: 57-67.
5. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, patho-physiology and treatment strategies. *Cancer Treat. Rev.*, **2001**, 27:167-176.
6. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: a review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **2005**, 56:365-78.
7. Taube T.; et al. Histomorphometric evidence for osteoclast-mediated bone resorption in metastatic in breast cancer. *Bone*, **1994**, 15:161.
8. Southby J.; et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer. *Cancer Res.*, **1990**, 50: 7710-7716.
9. Bussard K.M.; et al. The bone microenvironment in metastasis: what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev.*, **2008**, 27: 41-55.
10. Guise T.A.; Mundy G.R. Cancer and bone. *Endocr.Rev.*, **1998**, 19: 18-54.
11. Kohno N.; et al. The expression of parathyroid hormone-related protein in human breast cancer with skeletal metastasis. *Surg. Today*, **1994**, 24: 215-220.
12. Coleman R.; Seaman J. The role of zoledronic acid in cancer: clinical studies in the treatment and prevention of bone metastasis. *Semin Oncol.*, **2001**, 28: 11-16.
13. Yang M, Yu X. Management of bone metastasis with intravenous bisphosphonates in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of dosing frequency. *Supp. Care Cancer* **2020**; 28:2533-2540.
14. Ruggiero S.L.; et al. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper

on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J.Oral Maxillofac. Surg.*, **2014**, 72: 1938-1956.

15. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull' osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Versione 2.0 / **2020**.

https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf

16. Campisi G.; et al. Epidermology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of Jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.*, **2014**, 10: 257-275.

QUADERNI INFORMATIVI DI ROPI PER I PAZIENTI SONO DISPONIBILI NEL SITO WEB:

<https://www.reteoncologicaropi.it/quaderni-informativi/>

1. Informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID-19 - *dicembre 2020*
2. Il manuale del Caregiver in oncologia: "Aspetti pratici dell'assistenza al paziente oncologico-
edizione 2021
3. FOCUS "CAREGIVER IN ONCOLOGIA"- *edizione 2021*
4. Alimentazione e nutrizione nel paziente con carcinoma dello stomaco - *gennaio 2021*
5. BRCA e adenocarcinoma del pancreas metastatico - *gennaio 2021*
6. Carcinoma mammario invasivo non metastatico (stadio I-II-III) - *febbraio 2021*
7. Informazioni per i pazienti oncologici durante l'emergenza COVID -19 - *2a edizione- marzo 2021*
8. Sarcomi dei tessuti molli - *aprile 2021*
9. Il carcinoma della vescica - *maggio 2021*
10. Colangiocarcinoma - *maggio 2021*
11. Test genomici e carcinoma mammario invasivo in stadio iniziale - *4a edizione - ottobre 2021*
12. Carcinoma dell'ovaio - *agosto 2021*
13. Il tumore dell'endometrio - *giugno 2022*
14. ABC degli effetti collaterali da immunoterapia - *agosto 2021*
15. Carcinoma mammario metastatico - *agosto 2021*
16. Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità per il 2021 - *agosto 2021*
17. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: quali novità per il 2021 - *ottobre 2021*
18. Carcinoma mammario metastatico HR-positivo e HER2-negativo: quali novità per il 2021 -
novembre 2021

19. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche - *febbraio 2022*
20. Carcinoma mammario durante la gravidanza - *febbraio 2022*
21. Attività fisica e tumori - *marzo 2022*
22. Vaccinazioni nei pazienti oncologici- Raccomandazioni ROPI - *maggio 2022*
23. Pillole di sanità digitale - *2022*
24. La ricerca clinica in oncologia spiegata ai pazienti - *2022*
25. Carcinoma mammario in fase precoce - *settembre 2022*
26. Carcinoma mammario metastatico - *2a edizione - settembre 2022*
27. Carcinoma mammario metastatico triplo negativo: quali novità per il 2022 - *2a edizione - settembre 2022*
28. Tumore dell'endometrio - *settembre 2022*
29. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche - *2a edizione - settembre 2022*
30. Carcinoma dell'ovaio - *3a edizione - ottobre 2022*
31. Colangiocarcinoma - *2a edizione - ottobre 2022*
32. Carcinoma mammario metastatico HER2- positivo: quali novità per il 2022 - *3a edizione - dicembre 2022*
33. Carcinoma mammario metastatico HR-positivo e HER2-negativo: quali novità per il 2022 - *3a edizione - dicembre 2022*
34. Carcinoma mammario metastatico HER2-positivo: quali novità per il 2023 - *4a edizione - luglio 2023*
35. Metastasi ossee nei tumori solidi - *agosto 2023*
36. Vaccinazione anti COVID-19: le indicazioni preliminari del Ministero della Salute in vista della stagione autunno-inverno 2023-2024 - *agosto 2023*
37. Immunoterapia e tumori: meccanismo d'azione e indicazioni terapeutiche. *3a edizione - settembre 2023*



Via del Gesù, 17- 20121 Milano
info@reteoncologicaropi.it - www.reteoncologicaropi.it - Cell. 338 5779971

