



*Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria*

Working Paper of Public Health

Nr. 02/2017



La serie di *Working Paper of Public Health* (WP) dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria è una serie di pubblicazioni *online* ed *Open Access*, *progressiva* e *multi disciplinare* in *Public Health* (ISSN: 2279-9761). Vi rientrano pertanto sia contributi di medicina ed epidemiologia, sia contributi di economia sanitaria e management, etica e diritto. Rientra nella politica aziendale tutto quello che può proteggere e migliorare la salute della comunità attraverso l'educazione e la promozione di stili di vita, così come la prevenzione di malattie ed infezioni, nonché il miglioramento dell'assistenza (sia medica sia infermieristica) e della cura del paziente. Si prefigge quindi l'obiettivo scientifico di migliorare lo stato di salute degli individui e/o pazienti, sia attraverso la prevenzione di quanto potrebbe condizionarla sia mediante l'assistenza medica e/o infermieristica finalizzata al ripristino della stessa.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente gli autori, le opinioni espresse non implicano alcuna responsabilità da parte dell'Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo" di Alessandria.

La pubblicazione è presente in: [Directory of Open Access Journals \(DOAJ\)](#); [Google Scholar](#); [Academic Journals Database](#);

Comitato Scientifico:

Prof. Balduzzi Renato	Dr.ssa Baraldi Giovanna
Prof. Bellomo Giorgio	Dr. Bertetto Oscar
Dr. Cappelletti Mauro	Dr. Casagrande Ivo
Dr. Coccia Mario	Dr.ssa Corbascio Caterina
Dr.ssa Cosimi Maria Flavia	Dr.ssa Costanzo Paola
Dr.ssa Degiovanni Daniela	Dr. D'Incalci Maurizio
Dr.ssa Falavigna Greta	Dr. Ferretti Gabriele
Dr.ssa Franzone Paola	Dr.ssa Gambarini Lorella
Dr. Gazzolo Diego	Dr. Guaschino Roberto
Dr. Ladetto Marco	Dr. Lera Riccardo
Dr. Levis Alessandro	Dr. Musante Francesco
Dr. Numico Gianmauro	Dr. Petrozzino Salvatore
Dr. Spinoglio Giuseppe	

Comitato di Direzione:

Dr. Antonio Maconi
Dr.ssa Federica Grosso
Dr. Ennio Piantato

Responsabile:

Dr. Antonio Maconi
telefono: +39.0131.206818
email: amaconi@ospedale.al.it

Segreteria:

Roberto Ippoliti, Ph.D.
telefono: +39.0131.206819
email: rippoliti@ospedale.al.it

Norme editoriali:

Le pubblicazioni potranno essere sia in lingua italiana sia in lingua inglese, a discrezione dell'autore. Sarà garantita la sottomissione di manoscritti a tutti coloro che desiderano pubblicare un proprio lavoro scientifico nella serie di WP dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria, purché rientrino nelle linee guida editoriali. Il Responsabile Scientifico di redazione verificherà che gli articoli sottomessi rispondano ai criteri editoriali richiesti. Nel caso in cui lo si ritenga necessario, lo stesso Responsabile valuterà l'opportunità o meno di una revisione a studiosi o ad altri esperti, che potrebbero o meno aver già espresso la loro disponibilità ad essere revisori per il WP (i.e. *peer*

review). L'utilizzo del *peer review* costringerà gli autori ad adeguarsi ai migliori *standard* di qualità della loro disciplina, così come ai requisiti specifici del WP. Con questo approccio, si sottopone il lavoro o le idee di un autore allo scrutinio di uno o più esperti del medesimo settore. Ognuno di questi esperti fornirà una propria valutazione, includendo anche suggerimenti per l'eventuale miglioramento, all'autore, così come una raccomandazione esplicita al Responsabile Scientifico su cosa fare del manoscritto (i.e. *accepted* o *rejected*).

Al fine di rispettare criteri di scientificità nel lavoro proposto, la revisione sarà anonima, così come l'articolo revisionato (i.e. *double blinded*).

Diritto di critica:

Eventuali osservazioni e suggerimenti a quanto pubblicato, dopo opportuna valutazione di attinenza, sarà trasmessa agli autori e pubblicata *on line* in apposita sezione ad essa dedicata.

Questa iniziativa assume importanza nel confronto scientifico poiché stimola la dialettica e arricchisce il dibattito su temi d'interesse. Ciascun professionista avrà il diritto di sostenere, con argomentazioni, la validità delle proprie osservazioni rispetto ai lavori pubblicati sui Working Paper of Public Health.

Nel dettaglio, le norme a cui gli autori devono attenersi sono le seguenti:

- I manoscritti devono essere inviati alla Segreteria esclusivamente in formato elettronico all'indirizzo e-mail dedicato (i.e. rippoliti@ospedale.al.it);
- A discrezione degli autori, gli articoli possono essere in lingua italiana o inglese. Nel caso in cui il manoscritto è in lingua italiana, è possibile accompagnare il testo con due riassunti: uno in inglese ed uno in italiano, così come il titolo;
- Ogni articolo deve indicare, se applicabile, i codici di classificazione JEL (scaricabili al sito: http://www.econlit.org/subject_descriptors.html) e le Keywords, nonché il tipo di articolo (i.e. Original Articles, Brief Reports oppure Research Reviews);
- L'abstract è il riassunto dell'articolo proposto, pertanto dovrà indicare chiaramente: Obiettivi; Metodologia; Risultati; Conclusioni;
- Gli articoli dovrebbero rispettare i seguenti formati: *Original Articles* (4000 parole max., abstract 180 parole max., 40 references max.); *Brief Reports* (2000 parole max., abstract 120 parole max., 20 references max., 2 tabelle o figure) oppure *Research Reviews* (3500-5000 parole, fino a 60 references e 6 tabelle e figure);
- I testi vanno inviati in formato Word (Times New Roman, 12, interlinea 1.5). Le note, che vanno battute in apice, non possono contenere esclusivamente riferimenti bibliografici. Inoltre, la numerazione deve essere progressiva;
- I riferimenti bibliografici vanno inseriti nel testo riportando il cognome dell'Autore e l'anno di pubblicazione (e.g. Calabresi, 1969). Nel caso di più Autori, indicare nel testo il cognome del primo aggiungendo *et al*; tutti gli altri Autori verranno citati nei riferimenti bibliografici alla fine del testo.
- I riferimenti bibliografici vanno elencati alla fine del testo in ordine alfabetico (e cronologico per più opere dello stesso Autore).

Nel sottomettere un manoscritto alla segreteria di redazione, l'autore accetta tutte le norme qui indicate.



Titolo: Il dolore nel mesotelioma: studio di fattibilità dell'ablazione con radiofrequenza percutanea immagine-guidata (RFA) delle lesioni della parete toracica

Autori: Belletti M.¹, Barbero S.², Crivellari S.¹, Gallizzi G.¹, Roveta A.¹, Kasa A.³, Taverna G.⁴, Grosso F.¹

Tipo: Articolo originale

Keywords: ablazione, dolore, mesotelioma, metastasi, radiofrequenze.

¹Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma – S.C. Oncologia

ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

²S.C. Radiologia

ASO SS Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria

³S.O.C. Oncologia

ASL AL Ospedale Santo Spirito, Casale Monferrato

⁴S.C. Radiologia

Ospedale Santo Spirito Casale Monferrato

Autori per la corrispondenza:

marco.belletti@ospedale.al.it; federica.grosso@ospedale.al.it



ABSTRACT

Introduzione: Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore raro che origina dalla pleura polmonare; comunemente è il risultato di una precedente esposizione all'amianto, avvenuta tra i 20 e i 50 anni prima dell'insorgenza della malattia (Kazan-Allen et al., 2005; Steele and Klabasta, 2005) e la sua incidenza è in aumento a livello mondiale. Tra i sintomi comunemente correlati al MPM vi è il dolore toracico. Le cause del dolore sono multifattoriali: può essere dovuto all'infiltrazione tumorale delle coste delle radici nervose, dei nervi intercostali, della parete toracica o, in alcuni casi, dall'invasione tumorale del fascio neuro vascolare. Il trattamento del dolore toracico si avvale della terapia medica, di approcci chirurgici e radioterapici. I risultati a lungo termine ottenuti tramite questi trattamenti spesso non sono sufficienti. L'RFA è un metodo riconosciuto per trattare il dolore refrattario, come quello che si presenta nei casi di metastasi alle coste da tumore polmonare. Per alcuni pazienti, infatti, l'applicazione di radioterapia, trattamenti locali, bifosfonati e terapia analgesica non sono in grado di controllare il dolore neuropatico causato dalla compressione dei nervi intercostali indotta da tumore (Xie et al., 2016).

Metodologia: Da dicembre 2012 a settembre 2016, 20 pazienti (17 uomini e 3 donne) con range di età compreso tra 52 e 85 anni (72.7 anni di media, SD 8.31) sotto guida TC sono stati sottoposti a termocoagulazione con sonda raffreddata a liquido da 17G con potenza automaticamente fornita da un algoritmo del produttore con valore massimo compreso tra 55 e 200W. Il dolore è stato misurato secondo la scala VAS, dove un punteggio di 0 indica "nessun dolore" e un punteggio di 10 indica "il peggior dolore". Il sollievo dal dolore è stato definito come il decremento del punteggio VAS di 3 o più punti rispetto al valore di partenza. Gli outcomes funzionali sono stati misurati con la Karnofsky Performance Scale (KPS) per valutare i cambiamenti nella qualità della vita.

Risultati: L'RFA è stata eseguita con successo in tutti i 19 pazienti con lesioni costali. Non si sono verificate complicazioni durante la procedura o nel periodo di follow up dei pazienti. Dei 20 pazienti trattati 19 (95%) hanno riportato sollievo dal dolore e 1 paziente (5%) ha avuto un parziale peggioramento del dolore immediatamente dopo l'intervento. Il punteggio VAS medio è diminuito a partire da 7.4±1.1 giorni prima



della procedura fino a 2.5 ± 0.9 – 3 giorni dopo la procedura ed è rimasto basso lungo il periodo di follow up. Si è osservata una significativa differenza tra il punteggio VAS antecedente la procedura e quello ad ogni time point di studio dopo la procedura ($P < 0.001$ ad ogni time point).

Conclusione: Il dolore associato con MPM è estremamente difficile da gestire. Per alcuni di questi, la combinazione farmaceutica può portare ad un'analgesia adeguata. Ciononostante alcuni pazienti continuano a soffrire e quindi vanno considerate altre opzioni. In questo contesto i radiologi interventisti hanno sviluppato varie tecniche ablativo per la gestione di un range di differenti presentazioni cliniche, incluse le metastasi ossee, con ottimi risultati in termini di efficacia.

Il dolore

Il dolore, quale submodalità di sensazione somatica, è stata definita come una “complessa costellazione di sensazioni spiacevoli, emozionali ed esperienze cognitive provocate da un danno tissutale reale o percepito e manifestato con certe reazioni psicologiche e comportamentali” (Terman et al., 2003). Il beneficio di queste spiacevoli sensazioni è evidente in casi estremi: pazienti che perdono la capacità di percepire il dolore a causa di neuropatie ereditarie spesso non si accorgono di infezioni, si automutilano e hanno una riduzione della durata della loro vita (Axelrod et al., 2003). Normalmente la nocicezione e la percezione del dolore sono evocati dalla pressione e da temperature estreme, ovvero da stimoli sufficienti a danneggiare potenzialmente i tessuti e da mediatori infiammatori e molecole tossiche. Questi stimoli sono recepiti da neuroni sensoriali periferici specializzati (nocicettori).

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM)

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore raro che origina dalla pleura polmonare; il fattore eziopatogenetico principale è legato all'esposizione all'amianto, avvenuta tra i 20 e i 50 anni prima dell'insorgenza della malattia (Kazan-Allen et al., 2005; Steele and Klabasta, 2005) e la sua incidenza è in aumento a livello mondiale. Si tratta di una patologia spesso a rapida progressione con una sopravvivenza mediana di 6-12 mesi dalla diagnosi (Curran et al., 1998; Edwards et al., 2000; O'Byrne et al., 2004).

I pazienti si presentano generalmente con malattia avanzata e con sintomi caratteristici, come dispnea, dolore alla parete toracica, calo ponderale e astenia (Pistolesi and Rusthoven, 2004; Cordes and Brueggen, 2003). La gravità della sintomatologia spesso aumenta con la progressione della malattia, portando ad un quadro clinico spesso difficile da trattare (Cordes and Bruggen, 2003; Chapman et al., 2015; Clayson et al., 2005). Questi fattori comunemente associati al mesotelioma possono spiegare gli alti livelli di sequele psicologiche riportate negli individui che convivono con questa patologia, tra cui l'ansia, la depressione, la paura, l'isolamento e la mancanza di speranza (Lebovits et al., 1983; Clayson, 2003; Cordes and Brueggen, 2003; Chapman et al., 2005).



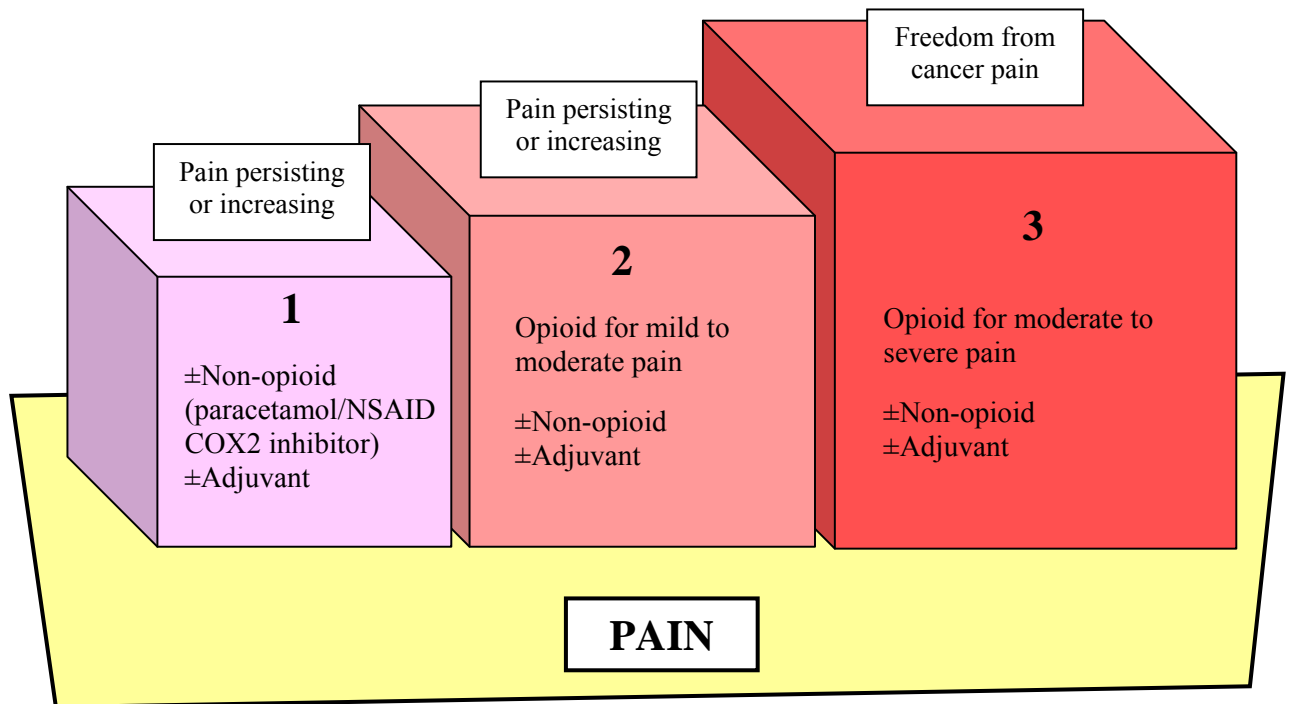
Il dolore è il sintomo più comune nel MPM insieme all'astenia e alla dispnea (Muers et al., 2008). Nel MPM il dolore spesso affligge il torace nella regione sovrastante la malattia. Le cause del dolore toracico nel MPM sono multifattoriali: può essere dovuto all'infiltrazione tumorale delle coste, delle radici nervose, dei nervi intercostali, della parete toracica o in alcuni casi dall'invasione tumorale del fascio neurovascolare. Inoltre, nei pazienti che vengono sottoposti a trattamento chirurgico, è comune il dolore post-toracotomia (Jackson et al., 1999).

Il dolore associato al MPM è spesso più grave e difficile da trattare del dolore presente nel tumore polmonare (Salminen et al., 2013). La patofisiologia del dolore nel MPM è generalmente attribuibile a una combinazione di dolore osseo e neuropatico. La gestione di questo sintomo può essere notoriamente difficile ed è quindi spesso richiesto l'impiego di analgesici multipli, che hanno come bersaglio diversi meccanismi implicati nell'insorgenza del dolore. Sfortunatamente i pazienti possono continuare a soffrire di rilevante dolore nonostante la terapia analgesica e quindi occorre considerare altre opzioni, tra cui la radioterapia palliativa, la chemioterapia, la cordotomia ecc.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, o World Health Organisation, WHO) ha ideato una scala detta "WHO analgesic ladder" per il sollievo del dolore da cancro, riconosciuta come il gold standard per il trattamento del dolore; i suoi principi sono inclusi nelle linee guida (Geneva, 1996; Caraceni et al., 2012). Si tratta di uno schema facile da seguire e può essere applicato a tutti i tipi di dolore, indipendentemente dall'eziologia. Il primo scalino raccomanda l'utilizzo di paracetamolo o di anti-infiammatori non steroidei; se il dolore rimane poco controllato, i pazienti salgono al secondo step, che implica l'impiego di oppioidi (come la codeina). Ciononostante molti pazienti con dolore da MPM passano velocemente al terzo scalino in cui si fa ricorso ad oppioidi forti con o senza analgesici non-oppioidi o adiuvanti (Caraceni et al., 2012).

La morfina rimane l'oppioide forte più comunemente utilizzato anche se esiste una moltitudine di altri oppioidi utilizzabili la cui scelta va personalizzata in base al paziente (Caraceni et al., 2012).

Figura 1: The WHO analgesic ladder



In particolare data la gravità del dolore associato al MPM, la maggior parte dei pazienti richiede un'analgesia a base di oppioidi, generalmente con morfina; i pazienti spesso hanno bisogno di quantitativi notevoli di oppioidi per il controllo del dolore e non è infrequente che si sviluppino tossicità con sintomi quali sonnolenza, spasmi mioclonici, indebolimento cognitivo e allucinazioni.

Gli analgesici adiuvanti sono farmaci per i quali la principale indicazione non è l'analgesia, ma possiedono comunque proprietà analgesiche; sono spesso impiegati in combinazione con gli oppioidi e usati per contrastare varie tipologie di dolore, incluso il dolore neuropatico (Gilron et al., 2005). Ad esempio esistono delle buone evidenze riguardo l'efficacia degli anticonvulsivanti nel dolore neuropatico (Backonja, 2000); il gabapentin è stato usato nel trattamento del dolore neuropatico per anni ed è attualmente raccomandato come prima linea di trattamento (Dworkin et al., 2007); è ben tollerato e la sua tossicità generalmente è limitata alla sonnolenza.

Anche gli analgesici topici possono giocare un ruolo nel trattamento del dolore nel MPM; tra questi la lidocaina topica 5% è il farmaco più utilizzato. Le formulazioni medicali tipo cerotti hanno il vantaggio di non avere effetti collaterali sistemici, tutt'al più possono generare irritazione cutanea localizzata.



Alcuni pazienti con MPM possono continuare a provare dolore nonostante la terapia analgesica; in questi casi è possibile considerare altri approcci, come ad esempio la radioterapia. Nonostante vi sia una scarsità di evidenze che supportino il suo impiego in ogni setting nel MPM, la radioterapia palliativa è raccomandata nelle linee guida dalla European Respiratory Society in collaborazione con la European Society of Thoracic Surgeons (Scherperrel et al., 2010). Uno studio recente ha valutato la radioterapia alla dose di 36 Grey in 12 frazioni (Jenkins et al., 2011); non è stato trattato l'intero emitorace, ma solo l'area interessata dal dolore. Lo studio ha mostrato come la situazione sia migliorata in più del 50% dei pazienti 2 settimane dopo il trattamento. Inoltre le TC eseguite su questi pazienti due mesi dopo la radioterapia hanno mostrato un tasso di risposta del 43% e ciò indica come, ad adeguate dosi, il MPM possa essere un tumore radiosensibile.

L'analgia intrapleurica con anestetici locali nello spazio pleurico è stata descritta e sembra essere efficace per alcuni tumori maligni (Amesbury et al., 1999). Non esistono però dati per questa procedura nei pazienti con MPM e quindi è difficile raccomandarla come trattamento in questo gruppo di pazienti.

Nonostante tutti questi interventi, in alcuni casi il dolore risulta ancora non controllato. In queste circostanze può essere utile la cordotomia cervicale percutanea (PCC): si tratta di una procedura che interrompe i tratti spino-talamici a livello di C1/2 e causa la perdita della sensazione del dolore contro lateralmente; sfortunatamente non ci sono dati prospettici randomizzati sul ruolo della cordotomia nel MPM.

Le metastasi e i trattamenti

Le metastasi sono la principale causa di decesso nei pazienti affetti da neoplasie (Suva et al., 2011). I principali tumori che più frequentemente metastatizzano alle ossa includono il tumore della mammella, della prostata e del polmone (Coleman, 2006; Coleman, 2001; Harvey et al., 2011). Il dolore associato alle metastasi ossee è il sintomo più comune sperimentato dai pazienti e determina un significativo deterioramento nella qualità della vita (Suva et al., 2011; Coleman, 2006; Smith, 2011; Tharmalingam et al., 2008). I trattamenti attuali sono disegnati per ridurre la massa tumorale, massimizzare il controllo del dolore e ridurre l'incidenza di eventi scheletro-relati. Per ridurre il dolore da localizzazione ossea vengono utilizzati trattamenti di terapia medica, approcci chirurgici o radioterapici (Yu et al.,



2012). Tuttavia i risultati a lungo termine ottenuti tramite questi trattamenti spesso non sono sufficienti.

La termoablazione è un approccio non-chirurgico usato per trattare tumori non resecabili; la tecnica utilizza una varietà di sorgenti di energia ed esistono varie metodologie di rilascio, inclusa l'ablazione con laser, l'ablazione con radiofrequenze (RFA), la crioablazione (CA), l'ablazione con microonde e gli ultrasuoni concentrati ad alta intensità (HIFU) (Widmann et al., 2009; Goetz et al., 2004; Silverman et al., 2000). Queste tecniche sono utili opzioni terapeutiche per il management della malattia ossea. Tra i diversi approcci, l'ablazione percutanea risulta essere una tecnica efficace e minimamente invasiva per il trattamento del dolore associato alle metastasi (Kurup et al., 2010). Recenti studi hanno dimostrato inoltre che l'associazione della radioterapia con RFA è ben tollerata e ha un soddisfacente profilo per quanto riguarda gli eventi avversi (Di Staso et al., 2011; Di Staso et al., 2011). Uno studio del gruppo di Zugaro del 2015 ha indagato il ruolo di RFA e CA nel miglioramento del management delle metastasi ossee osteolitiche dolorose. Sia CA che RFA migliorano i tassi di risposte parziali e la qualità della vita dei pazienti in seguito ai trattamenti (Zugaro et al., 2015).

L'RFA nella gestione delle lesioni ossee metastatiche è stata valutata in un numero limitato di studi. In un precedente studio, l'RFA ha prodotto una significativa riduzione del dolore e un significativo miglioramento nell'umore, valutati a 1 e 3 mesi dopo il trattamento (Dupuy et al., 2010). Un altro studio di fattibilità ha confermato l'efficacia analgesica dell'RFA in assenza di complicanze serie (Callstrom et al., 2002). Uno studio multicentrico condotto su 43 pazienti con lesioni pelviche o sacrali, dolorose e refrattarie ha valutato l'efficacia dell'RFA (Goetz et al., 2004): a 4, 12 e 24 settimane dopo il trattamento, il 95% dei pazienti ha riferito un miglioramento del dolore con una riduzione dell'utilizzo di analgesici osservata già dopo 8 e 12 settimane. Le complicanze hanno incluso: ustione cutanea, incontinenza fecale e urinaria transitorie dopo trattamento nella zona sacrale, e fratture dell'acetabolo. In molti casi l'RFA è utilizzata in combinazione con iniezione di "cemento" biocompatibile (vertebroplastica) come trattamento palliativo (Wessel et al., 2016).

Mesotelioma e RFA

Il mesotelioma pleurico maligno (MPM) è un tumore maligno aggressivo della pleura e di altre membrane sierose, che ha origine dalle cellule mesoteliali (Bibby et al., 2016). In Italia i



più alti tassi di incidenza annuale sono stati osservati nei siti caratterizzati dalla presenza di industrie di cemento-amianto (Broni e Casale Monferrato): rispettivamente 98.0 e 68.6 per 100.000/anno negli uomini e 72.1 e 45.8 per 100.000/anno nelle donne. Accanto a questi due siti, i tassi più alti sono stati osservati nei siti con cantieri navali: 13.2 negli uomini e 2.5 nelle donne.

Le ultime proiezioni dello studio SENTIERI-ReNaM indicano che ci saranno intorno agli 830 decessi all'anno per il resto di questa decade prima che i numeri annuali inizino il loro declino (Zona et al., 2016).

Le opzioni terapeutiche per il MPM includono la resezione chirurgica, la chemioterapia e la radioterapia. Purtroppo, a causa dell'insidioso esordio e della ritardata manifestazione, il mesotelioma raramente è reseccabile. Inoltre, recenti studi mostrano come la chirurgia radicale non migliori significativamente la sopravvivenza globale.

Il pilastro del trattamento medico è la combinazione di cisplatino e pemetrexed, con poche altre opzioni terapeutiche efficaci che abbiano dato risultati consistenti in termini di prolungamento della sopravvivenza in trial di fase III (Treasure et al., 2011; Scagliotti et al., 2016).

Come anticipato precedentemente, a causa del trend di sviluppo invasivo, il controllo del dolore è un argomento di grande rilievo, specialmente nelle fasi terminali della malattia. Infatti il controllo della sintomatologia ha un enorme impatto sul benessere sociale, emotivo e materiale dei pazienti e delle loro famiglie; per questa ragione le cure palliative e di supporto sono in continuo sviluppo e miglioramento, specialmente per quanto riguarda il controllo del dolore. In questo contesto l'interesse ricade sull'ablazione con radiofrequenza percutanea imaging-guidata (RFA), un metodo non-chirurgico minimamente invasivo per trattare il tumore (De Baère et al., 2015; Xie et al., 2016). L'RFA è già un metodo riconosciuto per trattare il dolore refrattario, come quello che si presenta nei casi di metastasi alle coste da tumore polmonare. Per alcuni pazienti, l'applicazione di radioterapia, trattamenti locali, bifosfonati e terapia analgesica non sono in grado di controllare il dolore neuropatico causato dalla compressione dei nervi intercostali indotta da tumore (Xie et al., 2016).

Di seguito si descrive la nostra esperienza in 20 pazienti sottoposti ad ablazione di 20 lesioni pleuriche con erosione costale e dolore.



Materiali e metodi

Tutti i pazienti sono stati trattati in accordo con gli standard etici e con la dichiarazione di Helsinki del 1964; il consenso informato, partecipato in forma scritta per la procedura è stato ottenuto da parte di tutti i pazienti. I pazienti erano eleggibili per l'inclusione nello studio se la loro aspettativa di vita superava i 3 mesi e se erano in grado di dare il proprio consenso informato. I criteri di esclusione comprendevano disordini della coagulazione, infezioni sistemiche, versamento pleurico e la presenza di più di due lesioni ossee dolorose richiedenti trattamento.

Ogni paziente aveva una diagnosi istologica di MPM ed è stato valutato da un membro dell'UFIM (Unità Funzionale Interaziendale Mesotelioma). L'indicazione primaria per la procedura era il trattamento del dolore.

Da dicembre 2012 a settembre 2016, 20 pazienti (17 uomini e 3 donne) si sono recati all'ASL AL Ospedale S. Spirito di Casale Monferrato (n=19) e all'Ospedale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria (n=1). Il range di età dei pazienti è stato compreso tra 52 e 85 anni (72.7 anni di media, SD 8.31). Il 50% (n=10) dei pazienti era affetto da mesotelioma epiteliale, il 30% (n=6) da sarcomatoide e il 20% (n=4) da bifasico. Le lesioni erano localizzate nell'angolo costo vertebrale (n=8), nell'arco costale posteriore (n=8) e nell'arco costale anteriore (n=4). La somma dei diametri variava tra 2.6 cm e 5.8 cm (4.425 cm in media, SD 0.817). La scala VAS (Visual Analogue Scale) e la scala del performance status di Karnofsky (KPS) sono state usate per valutare il dolore e il performance status prima della procedura a 3 giorni, 2 settimane e 6 settimane dopo la procedura.

Sotto guida TC sono state eseguite RFA di placca di MPM utilizzando un ago-sonda da 17G collegato ad un generatore di microonde con algoritmo a step per l'incremento della potenza con partenza da 20-80 W e passo di 5-10 W/min fino ad un massimo di 55-200 W. L'endpoint di ablazione è stato una permanenza a tale livello per 12 minuti. Ogni procedura è stata effettuata in sedazione cosciente.

Il dolore è stato misurato secondo la scala VAS, dove un punteggio di 0 indica "nessun dolore" e un punteggio di 10 indica "il peggior dolore". Il sollievo dal dolore è stato definito come il decremento del punteggio VAS di 3 o più punti rispetto al valore di partenza. Gli outcomes funzionali sono stati misurati con la Karnofsky Performance Scale (KPS) per valutare i cambiamenti nella qualità della vita. Complicazioni maggiori e minori sono state



definite in accordo con gli standard della Society of Interventional Radiology (Sacks et al., 2003). Quali esami pre-operatori, oltre ad una TC non antecedente ad un mese dalla procedura, sono state effettuate analisi ematiche complete e studi di coagulazione.

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite usando SPSS per Windows versione 13 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

Risultati

L'RFA è stata eseguita con successo in tutti i 19 pazienti con lesioni costali. Non si sono verificate complicazioni durante la procedura o nel periodo di follow up dei pazienti.

Dei 20 pazienti trattati, 19 (95%) hanno riportato sollievo dal dolore e 1 paziente (5%) ha avuto un parziale peggioramento del dolore immediatamente dopo l'intervento. Il punteggio VAS medio è diminuito a partire da 7.4 ± 1.1 giorni prima della procedura fino a 2.5 ± 0.9 – 3 giorni dopo la procedura ed è rimasto basso lungo il periodo di follow up. Si è osservata una significativa differenza tra il punteggio VAS antecedente la procedura e quello ad ogni time point di studio dopo la procedura ($P < 0.001$ ad ogni time point). I punteggi di KPS al giorno 3, a 2 settimane e a 6 settimane dopo la procedura per 19 dei 20 pazienti sono stati più alti dei punteggi determinati primi della procedura ($P < 0.001$ ad ogni time point) e per uno dei 20 pazienti è stato stabile (media pari a 65.5, SD 7,451).

La TC eseguita durante il follow up delle 6 settimane ha mostrato una stabilità dimensionale per 19 dei 20 soggetti e in 1 si è verificata progressione.

Discussione

La maggior parte dei pazienti con MPM presenta affanno, dolore toracico o entrambi (Bibby et al., 2016; van Zandwijk et al., 2013; Scherpereel et al., 2010).

Il dolore toracico è comune e può essere causato dal versamento o dalla massa tumorale; si tratta solitamente di un dolore sordo e fastidioso. Il dolore pleurico è meno comune, ma può insorgere in caso di invasione della parete toracica. Può essere presente anche dolore osseo correlato all'invasione delle coste o dolore neuropatico dovuto al coinvolgimento del nervo intercostale (van Zandwijk et al., 2013).

Nel setting palliativo la radioterapia può ridurre la massa tumorale e può contenere i sintomi, in particolare in caso di invasione della parete toracica, dei fasci nervosi o di metastasi



cutanee dolorose. Il trial prospettico di fase II SYSTEM ha mostrato che la dose di 20 Gy, somministrata in cinque frazioni, riduce il punteggio relativo al dolore lamentato dai pazienti del $\geq 30\%$ in 14 (35%) su 40 partecipanti allo studio (MacLeod et al., 2015).

L'RFA, per la riduzione del dolore e per la palliazione, è una tecnica ben conosciuta nell'oncologia interventistica (Damian et al., 2010), ma mai utilizzata in caso di invasione della parete toracica causata da MPM.

L'ablazione termica percutanea delle metastasi ossee si è sviluppata nell'ultima decade. La sicurezza e l'efficacia della RFA per la palliazione delle metastasi ossee doloranti è stata dimostrata in due studi multicentrici (Damian et al., 2010; Goetz et al., 2004).

A causa della natura complicata del dolore da tumore osseo, gli interventi farmaceutici e radiofarmaceutici sono di limitata utilità. L'RFA può interrompere molteplici meccanismi del dolore da tumore; in uno studio di fattibilità per il trattamento del dolore osseo con RFA, è stato ipotizzato che il meccanismo in grado di indurre un'analgesia di successo include l'ablazione dei nervi nel periostio e nel cortex, la decompressione dei nervi risultante dalla riduzione del volume del tumore, la distruzione delle cellule tumorali secernenti citochine e l'inibizione dell'attività degli osteoclasti (Callstrom et al., 2002).

In accordo con un recente report, si teorizza che l'RFA da sola sia capace di ridurre il dolore attraverso la distruzione locale dei nervi sensitivi del dolore e tramite un decremento della produzione di citochine e fattori di crescita tramite necrosi tumorale (Callstrom et al., 2002; Mu et al., 2015).

L'ablazione dei nervi intercostali può giocare un ruolo, importante in particolare nell'eliminazione delle componenti del dolore neuropatico causate dal danno indotto dal tumore alle fibre sensitive, ma l'ablazione può anche produrre essa stessa una componente di dolore neuropatico. Dato l'apparente ruolo dell'iperalgia indotta da citochine e dell'allodinia, la denaturazione delle citochine e la distruzione delle cellule tumorali secernenti citochine e macrofagi eliminerebbe la causa dell'eccitazione dei nocicettori ed è un fattore chiave dell'analgesia indotta da RFA. Allo stesso tempo la distruzione degli osteoclasti e delle cellule tumorali, con la riduzione dell'acidità nel microambiente, è un componente altrettanto importante.

Vi sono varie limitazioni in questo studio. In primo ruolo, il campione era piccolo, con 20 partecipanti arruolati. Inoltre i pazienti sono stati trattati senza un controllo placebo, non è stata fatta una stratificazione dei pazienti basata su altri trattamenti per il MPM e vi è una carenza di follow-up a lungo termine.



In conclusione questo studio propone la fattibilità dell'ablazione con radiofrequenze per le lesioni della parete toracica nel MPM.

Il ricovero è stato breve e le procedure ben tollerate. L'imaging post-procedura con TC con mezzo di contrasto ha fornito un feedback sull'estensione della necrosi e sul follow-up. Le complicazioni non sono state severe e sono state gestibili; non vi è stata mortalità legata alle procedure. La sopravvivenza a lungo termine dei pazienti dopo ablazione con radiofrequenza per le lesioni da MPM non è stata determinata in questo studio in quanto il più lungo follow-up è stato di sole 6 settimane a causa della prognosi infausta e dei tassi di sopravvivenza mediani tra gli 8 e i 14 mesi dalla diagnosi (Bibby et al., 2016; Zona et al., 2016).

L'efficienza terapeutica si è manifestata con un miglioramento del dolore in tutti i pazienti dopo ablazione con radiofrequenza. Il performance status è migliorato nel 95% dei pazienti; l'estensiva necrosi del tumore è stata raggiunta nel 95% dei pazienti. Quindi la radiofrequenza con ablazione rappresenta un'opzione terapeutica per i pazienti con dolore da infiltrazione della parete toracica del MPM e sono quindi raccomandate prossime analisi in trial randomizzati.



Referenze

1. Amesbury B, O'Riordan J, Dolin S. The use of interpleural analgesia using bupivacaine for pain relief in advanced cancer. *Palliat Med.* 1999 Mar;13(2):153-8.
2. Axelrod FB, Hilz MJ. Inherited autonomic neuropathies. *Semin Neurol.* 2003 Dec;23(4):381-90. Review.
3. Backonja MM. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain.* 2000 Jun;16(2 Suppl):S67-72. Review.
4. Ball H, Moore S, Leary A. A systematic literature review comparing the psychological care needs of patients with mesothelioma and advanced lung cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2016 Dec;25:62-67. doi: 10.1016/j.ejon.2016.09.007. Review.
5. Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, Ball H, Talbot DC, Blyth KG, Maskell NA, Psallidas I. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2016 Dec;25(142):472-486.
6. Chapman E, Hughes D, Landy A, Whale J, Saunders M. Challenging the representations of cancer pain: experiences of a multidisciplinary pain management group in a palliative care unit. *Palliat Support Care.* 2005 Mar;3(1):43-9.
7. Clayson H, Seymour J, Noble B. Mesothelioma from the patient's perspective. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Dec;19(6):1175-90, viii.
8. Clayson H, 2003. Suffering in mesothelioma: concepts and contexts. *Eur. J. Palliat. Care* 11 (5), 251-255.
9. Cordes ME, Brueggen C. Diffuse malignant pleural mesothelioma: Part II. Symptom management. *Clin J Oncol Nurs.* 2003 Sep-Oct;7(5):545-52. Review.
10. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998 Jan;16(1):145-52. Review.
11. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, Rubin J, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Lewis BD, Welch TJ, Farrell MA, Maus TP, Lee RA, Reading CC, Petersen IA, Pickett DD. Painful metastases involving bone: feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. *Radiology.* 2002 Jul;224(1):87-97.



12. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC).; European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e58-68. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2. Review.
13. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6243s-6249s. Review.
14. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* 2001 Jun;27(3):165-76. Review.
15. Damian E, Dupuy, MD Dawei Liu, PhD Donna Hartfeil, RN Lucy Hanna, MS, MAT Jeffrey D. Blume, PhD Kamran Ahrar, MD Robert Lopez, MD Howard Safran, MD and Thomas DiPetrillo, MD Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases A multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer* 2010; 116: 989–97.
16. De Baère T, Aupérin A, Deschamps F, Chevallier P, Gaubert Y, Boige V, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol.* 2015;26:987–91.
17. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, Bonfili P, Marampon F, Di Nicola L, Conchiglia A, Ventura L, Franzese P, Gallucci M, Masciocchi C, Tombolini V. A feasibility study of percutaneous Radiofrequency Ablation followed by Radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. *Eur Radiol.* 2011 Sep;21(9):2004-10. doi: 10.1007/s00330-011-2133-3.
18. Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, Bonfili P, Marampon F, Di Nicola L, Conchiglia A, Franzese P, Gallucci M, Masciocchi C, Tombolini V. Can radiotherapy be combined with radiofrequency ablation in the management of symptomatic osteolytic skeletal metastasis? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011 Feb;23(1):65-6. doi: 10.1016/j.clon.2010.11.002.
19. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010 Nov;120(11):3760-72. doi: 10.1172/JCI42843. Review.



20. Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, Hanna L, Blume JD, Ahrar K, Lopez R, Safran H, DiPetrillo T. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):989-97. doi: 10.1002/cncr.24837.
21. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):237-51. Review.
22. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):731-5.
23. Geneva W (1996) *Cancer Pain Relief*, World Health Organization.
24. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31;352(13):1324-34.
25. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, Farrell MA, Maus TP, Welch TJ, Wong GY, Sloan JA, Novotny PJ, Petersen IA, Beres RA, Regge D, Capanna R, Saker MB, Grönemeyer DH, Gevargez A, Ahrar K, Choti MA, de Baere TJ, Rubin J. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):300-6.
26. Harvey HA, Cream Lv. Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer*. 2007 Jul;7 Suppl 1:S7-S13. Review.
27. Jackson MB, Pounder D, Price C, Matthews AW, Neville E. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax*. 1999 Mar;54(3):238-41.
28. Jenkins P, Milliner R, Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2143-9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.05.012.
29. Kazan-Allen L. Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. *Lung Cancer*. 2005 Jul;49 Suppl 1:S3-8. Review.
30. Kurup AN, Callstrom MR. Ablation of musculoskeletal metastases: pain palliation, fracture risk reduction, and oligometastatic disease. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2013 Dec;16(4):253-61. doi: 10.1053/j.tvir.2013.08.007. Review. Goetz MP, Callstrom MR,



- Charboneau JW et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: A multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:300–6.
31. Lebovits AH, Chahinian AP, Holland JC. Exposure to asbestos: psychological responses of mesothelioma patients. *Am J Ind Med.* 1983;4(3):459-66.
 32. MacLeod N, Klepstad P, Fallon M, Laird B (2015) Pain Management in Mesothelioma. *J Palliat Care Med* 5: 223. doi: 10.4172/2165-7386.1000223
 33. Mu Hu, Xiuyi Zhi, Jian Zhang. Radiofrequency ablation (RFA) for palliative treatment of painful non-small cell lung cancer (NSCLC) rib metastasis: Experience in 12 patients. *Thorac Cancer.* 2015 Nov;6(6):761-4.
 34. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, Nicholson AG, O'Brien M, Peake M, Rudd R, Snee M, Steele J, Girling DJ, Nankivell M, Pugh C, Parmar MK; MS01 Trial Management Group. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1685-94. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60727-8.
 35. Nico van Zandwijk, Christopher Clarke, Douglas Henderson, A. William Musk, Kwun Fong, Anna Nowak, Robert Loneragan, Brian McCaughan, Michael Boyer, Malcolm Feigen, David Currow, Penelope Schofield, Beth Ivimey Nick Pavlakis, Jocelyn McLean, Henry Marshall, Steven Leong, Victoria Keena, Andrew Penman. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis.* 2013 Dec; 5(6): E254–E307.
 36. O'Byrne KJ, Edwards JG, Waller DA. Clinico-pathological and biological prognostic factors in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004 Aug;45 Suppl 1:S45-8. Review.
 37. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: update, current management, and newer therapeutic strategies. *Chest.* 2004 Oct;126(4):1318-29.
 38. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA. Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:S199–S202.
 39. Salminen EK, Silvonien M, Syrjänen K, Kaasa S, Kloke M, Klepstad P. Opioids in pain management of mesothelioma and lung cancer patients. *Acta Oncol.* 2013 Jan;52(1):30-7. doi: 10.3109/0284186X.2012.725944.
 40. Scagliotti GV, Gaafar R, Nowak A, Vogelzang NJ, Von Wangenheim U, Morsli N, Velema D, Popat S. P2.01: LUME-MeSO: Phase II/III Study of Nintedanib +

- Pemetrexed/Cisplatin in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma: Track: SCLC, Mesothelioma, Thymoma. *J Thorac Oncol.* 2016 Oct;11(10S):S216.
41. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010; 35: 479–495.
 42. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Péchoux C, Mutti L, Paireon JC, Stahel R, van Houtte P, van Meerbeeck J, Waller D, Weder W; European Respiratory Society/European Society of Thoracic Surgeons Task Force. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):479-95. doi: 10.1183/09031936.00063109.
 43. Silverman SG, Tuncali K, Adams DF, vanSonnenberg E, Zou KH, Kacher DF, Morrison PR, Jolesz FA. MR imaging-guided percutaneous cryotherapy of liver tumors: initial experience. *Radiology.* 2000 Dec;217(3):657-64.
 44. Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician.* 2011 Jul-Aug;14(4):E373-403. Review.
 45. Steele JP, Klabatsa A. Chemotherapy options and new advances in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2005 Mar;16(3):345-51. Review.
 46. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, Griffin RJ. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 Apr;7(4):208-18. doi: 10.1038/nrendo.2010.227. Review.
 47. Terman GW., Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC, eds. *Bonica's Management of Pain.* 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003:73.
 48. Tharmalingam S, Chow E, Harris K, Hird A, Sinclair E. Quality of life measurement in bone metastases: A literature review. *J Pain Res.* 2008 Oct 1;1:49-58.
 49. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, Snee M, O'Brien M, Thomas G, Senan S, O'Byrne K, Kilburn LS, Spicer J, Landau D, Edwards J, Coombes G, Darlison L, Peto J; MARS trialists. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):763-72.



50. Van Sonnenberg E, Shankar S, Morrison PR, Nair RT, Silverman SG, Jaklitsch MT, Liu F, Cheung L, Tuncali K, Skarin AT, Sugarbaker DJ. Radiofrequency ablation of thoracic lesions: part 2, initial clinical experience--technical and multidisciplinary considerations in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Feb;184(2):381-90.
51. van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2013; 5: E254–E307.
52. Wessel BE, Coldwell D. Colon cancer metastasis to the sternum: palliative treatment with radiofrequency ablation and cement injection. *Radiol Case Rep.* 2016 Oct 27;11(4):357-360. eCollection 2016.
53. Widmann G, Bodner G, Bale R. Tumour ablation: technical aspects. *Cancer Imaging.* 2009 Oct 2;9 Spec No A:S63-7. doi: 10.1102/1470-7330.2009.9026. Review.
54. Xie GL, Guo DP, Li ZG, Liu C, Zhang W Application of radiofrequency thermocoagulation combined with adriamycin injection in dorsal root ganglia for controlling refractory pain induced by rib metastasis of lung cancer (a STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e4785.
55. Yu HH, Tsai YY, Hoffe SE. Overview of diagnosis and management of metastatic disease to bone. *Cancer Control.* 2012 Apr;19(2):84-91. Review.
56. Zona A, Fazzo L, Binazzi A, Bruno C, Corfiati M, Comba P, Conti S, Menegozzo S, Nicita C, Pasetto R, Pirastu R, Marinaccio A; GdL SENTIERI-ReNaM. *Epidemiol Prev.* 2016 Sep-Oct;40(5Suppl1):105-108.
57. Zugaro L, DI Staso M, Gravina GL, Bonfili P, Gregori L, Franzese P, Marampon F, Tombolini V, DI Cesare E, Masciocchi C. Treatment of osteolytic solitary painful osseous metastases with radiofrequency ablation or cryoablation: A retrospective study by propensity analysis. *Oncol Lett.* 2016 Mar;11(3):1948-1954.