

Cancer Treatment-Induced Bone Loss in donne affette da carcinoma della mammella in terapia adiuvante: studio osservazionale trasversale

Lucrezia MOGGIO¹, Alessandro DE SIRE¹, Federica PISANI¹, Carlo CISARI², Marco INVERNIZZI², Antonio AMMENDOLIA¹

¹ *Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro*

² *Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara*

Corresponding author:

Alessandro de Sire

Professore Associato di Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro

Email: alessandro.desire@unicz.it

Introduzione

Il carcinoma della mammella, considerato come la più comune neoplasia e la più frequente causa di mortalità nel sesso femminile, è una condizione clinica che presenta numerose complicanze disabilitanti, quali linfedema correlato al carcinoma mammario (BCRL, breast cancer related lymphedema), fatigue, axillary web syndrome, e l'osteoporosi secondaria al trattamento (CTIBL, cancer treatment-induced bone loss) (1-4). In letteratura è stato ampiamente dimostrato un aumento del tasso di sopravvivenza delle donne affette da tumore alla mammella con neoplasie positive al recettore degli estrogeni dopo l'introduzione di terapie adiuvanti, come gli inibitori dell'aromatasi, volte a ridurre gli effetti proliferativi degli estrogeni sul tessuto mammario in pazienti con neoplasie positive al recettore estrogenico (ER, estrogen receptor) (5). Tuttavia, questi interventi farmacologici di tipo ormonale promuovono il riassorbimento attraverso il blocco dell'aromatasi a livello del tessuto osseo, condizione che potrebbe pertanto determinare una riduzione della densità minerale ossea (bone mineral density, BMD) risultante in una condizione patologica definita come

CTIBL (5-6). Negli ultimi anni, in virtù dell'ampliamento delle conoscenze in relazione ai diversi fattori di rischio della CTIBL, numerose sono state le Linee Guida Nazionali e Internazionali prodotte sulla gestione del metabolismo osseo con lo scopo di fornire informazioni più complete sulla valutazione del rischio di frattura e sul processo decisionale. Hadji et al. (7), nel 2017, hanno sintetizzato le posizioni delle più importanti Società del settore in merito al trattamento delle donne sopravvissute al carcinoma della mammella in post-menopausa, quali IOF (International Osteoporosis Foundation), CABS (Cancer and Bone Society), ECTS (European Calcified Tissue Society), IEG (International Expert Group for AIBL), ESCEO (European Society for Clinical and Economics Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), IMS (International Menopause Society) e SIOG (International Society for Geriatric Oncology). I risultati di questo lavoro sottolineano la necessità di valutare il rischio di frattura in tutte le pazienti che iniziano il trattamento con inibitori dell'aromatasi, oltre a raccomandare l'esercizio fisico e l'integrazione di calcio e vitamina D. Il trattamento farmacologico per l'osteoporosi dovrebbe invece es-

sere somministrato a tutte le pazienti con un Tscore $\leq 2,0$ o con un Tscore $\leq 1,5$ con un fattore di rischio aggiuntivo o con ≥ 2 fattori di rischio per l'intera durata del trattamento ormono-soppressivo. Le donne con Tscore $\geq 1,5$ e nessun fattore di rischio dovrebbe essere gestite in base alla perdita di BMD durante il primo anno di trattamento con inibitori dell'aromatasi e sulla base delle linee guida locali per l'osteoporosi post-menopausale. In Italia, la Nota 79, aggiornata in Gazzetta Ufficiale in data 14 marzo 2017 (8), consente la rimborsabilità della prescrizione a carico del SSN in prevenzione primaria di farmaci anti-osteoporotici per donne con carcinoma mammario al fine di scongiurare la CTIBL. Infatti, la Nota 79 afferma che per donne in post-menopausa in corso di blocco ormonale adiuvante farmaci anti-osteoporotici di prima scelta sono: bisfosfonati orali, quali alendronato e risedronato, bisfosfonati in infusione (zoledronato) oppure anticorpo monoclonale anti-RANKL (denosumab). La prevalenza nell'osteoporosi in donne affette da BC trattate con inibitori dell'aromatasi è stata studiata da Migliaccio et al. (6), che hanno dimostrato come solo il 44,7% delle donne è stato adeguatamente gestito dagli oncologi in ter-

mini di prevenzione di CTIBL. In particolare, delle 237 donne che avrebbero dovuto ricevere prescrizione di farmaci anti-osteoporotici, solo il 26,3% è stato trattato dagli oncologi. Questi dati mostrano come sia fondamentale la figura del “bone specialist” nella presa in carico di pazienti oncologici, in particolar modo se donne in post-menopausa che necessitano di un adeguato inquadramento da un punto di vista riabilitativo.

Scopo di questo studio trasversale è stato valutare il metabolismo osseo in una popolazione di donne affette da carcinoma mammario prima dell’inizio del trattamento con farmaci in grado di indurre una perdita della BMD.

Materiali e metodi

Partecipanti

Nel presente studio osservazionale trasversale, sono state reclutate donne in post-menopausa in terapia adiuvante afferenti ad un Ambulatorio di Riabilitazione Oncologica di un Policlinico Universitario con diagnosi di neoplasia mammaria trattata chirurgicamente almeno 12 mesi prima, in terapia ormonale adiuvante. Sono state escluse donne che presentavano: 1) malattie psichiatriche o neurologiche; 2) evidenza di severe comorbidità; 3) pazienti sottoposti a trattamento con corticosteroidi, immunoglobuline o farmaci immunosoppressori.

A tutti i partecipanti è stato chiesto di leggere attentamente e firmare un consenso informato prima dell’inizio della ricerca; inoltre, si è provveduto a tutelare la privacy dei soggetti arruolati ed a seguire scrupolosamente le procedure di studio secondo la Dichiarazione di Helsinki, oltre ai relativi requisiti normativi nazionali e internazionali. Lo studio è stato condotto in conformità con le linee guida “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE) (9).

Outcome

Tutte le pazienti incluse sono state sottoposte a screening del metabolismo osseo prima di avviare il trattamento anti-osteoporotico. Abbiamo

Tabella I. Caratteristiche demografiche anamnestiche delle donne incluse nello studio (n=122).

Età (anni)	55.6±10.4
BMI (kg/m ²)	23.9±5.4
Fumatrici	22 (18.0%)
Sede della neoplasia (destra/sinistra)	52/70
Tipo di neoplasia (lobulare/duttale)	38/84
Tipo istologico (in situ/infiltrativo)	60/62
Tipo di intervento chirurgico (conservativo/mastectomia)	36/86
SLNB	104 (85.2%)
ALND	18 (14.8%)

Le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard; le variabili categoriche sono espresse come valore numerico (percentuale); i rapporti sono espressi come x/y. Abbreviazioni: BMI = body mass index; SLNB = sentinel lymph node biopsy (biopsia del linfonodo sentinella); ALND: axillary lymph node dissection (dissezione del linfonodo ascellare).

quindi raccolto dati relativi a sesso, età, indice di massa corporea (BMI, body mass index), abitudini voluttuarie, sede della neoplasia mammaria (destra/sinistra), tipo di neoplasia (lobulare/duttale), tipo istologico (in situ/infiltrativo), modalità di intervento chirurgico mammario (conservativo/mastectomia), eventuali biopsie del linfonodo sentinella o dissezione del linfonodo ascellare. Inoltre, sono stati raccolti i seguenti dati relativi al metabolismo osseo: precedenti fratture da fragilità del femore e/o vertebrali, BMD della colonna lombare (LS, lumbar spine) e del collo femorale (FN, femoral neck), grado di osteoporosi o di osteopenia, valutazione del rischio di fratture maggiori su base osteoporotica e dell’anca tramite il Fracture Risk Assessment tool (FRAX®) e i valori sierici di 25-idrossi-vitamina D [25(OH) vit. D] (ng/ml), calcio (mg/dl), ormone paratiroideo (PTH, parathyroid hormone) (pg/ml) e della fosfatasi alcalina (ALP, alkaline phosphatase) (U/l).

Analisi statistica

L’analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software STATA v. 12 (StataCorp LP, College Station, TX). Le variabili continue sono presentate come medie ± deviazioni standard o mediana e range interquartile. Per valutare la distribuzione di tutti i dati continui è stato impiegato il test di Shapiro-Wilk e, poiché i dati non seguivano una distribuzione normale, il test della somma dei ranghi di Wilcoxon è stato utilizzato per confrontare le variabili continue tra i due gruppi, men-

tre il test esatto di Fisher è stato applicato al fine di confrontare le variabili categoriali. Un valore p di 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Sono state incluse 122 donne affette da carcinoma della mammella in post-menopausa con età media di 55,6±10,4 anni, le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono riassunte nella **Tabella I**.

In relazione alla valutazione dello stato del metabolismo osseo, la LS BMD media era pari a 1.049 ± 0.147 g/cm², mentre la FN BMD media risultava 0.747 ± 0.109 g/cm²; il 23,0% delle partecipanti aveva diagnosi di osteoporosi e il 52,5% risultavano osteopeniche. Il punteggio FRAX® per le fratture maggiori su base osteoporotica è di 7,7 ± 4,4%, mentre per le fratture di femore di 1,7 ± 2,0%, a testimonianza di un lieve rischio di frattura nei successivi 10 anni. Inoltre, il livello sierico medio di 25 (OH) vit. D era di 23,9 ± 16,0 ng/ml ed 89 pazienti (72,9%) hanno riportato ipovitaminosi D ([25 (OH) vit. D] <30 ng/ml). Infine, il livello sierico medio di calcio è 9,2 ± 0,5 mg/dl. Ulteriori dettagli sul metabolismo osseo nel nostro campione di donne con neoplasia mammaria sono illustrati dalla **Tabella II**.

Discussione

L’obiettivo di questo lavoro è stato indagare il metabolismo osseo in una coorte di donne affette da neoplasia mammaria prima della somministra-

Tabella II. Valutazione del metabolismo osseo nelle donne incluse nello studio (n=122).

Pregresse fratture femorali da fragilità	4 (3.3%)
Pregresse fratture vertebrali da fragilità	5 (4.1%)
LS BMD (g/cm ²)	1.049 ± 0.147
LS Tscore	-1.0 ± 1.2
LS Zscore	0.0 ± 1.0
FN BMD (g/cm ²)	0.747 ± 0.109
FN Tscore	-1.5 ± 1.0
FN Zscore	-0.3 ± 0.6
Osteoporosi	28 (23.0%)
Osteopenia	64 (52.5%)
FRAX® fratture osteoporotiche maggiori (%)	7.7 ± 4.4
FRAX® fratture femorali (%)	1.7 ± 2.0
25(OH)vit. D (ng/ml)	23.9 ± 16.2
25(OH)vit. D ≥30 ng/ml	33 (27.1%)
25(OH)vit. D ≥20 and <30 ng/ml	48 (39.3%)
25(OH)vit. D <20 ng/ml	41 (33.6%)
Calcio (mg/dl)	9.2 ± 0.5
PTH (pg/ml)	21.8 ± 7.9
ALP (U/l)	134.3 ± 73.1

Le variabili continue sono espresse come media ± deviazione standard; le variabili categoriche sono espresse come valore numerico (percentuale). Abbreviazioni: LS = lumbar spine (rachide lombosacrale); BMD = bone mineral density (densità minerale ossea); FN = femoral neck; FRAX® = Fracture Risk Assessment tool; 25(OH)vit. D = 25-hydroxy-vitamin D (25-idrossi-vitamin D); PTH = parathyroid hormone (ormone paratiroideo); ALP = alkaline phosphatase (fosfatasi alcalina).

zione di terapie in grado di indurre una perdita della BMD. I risultati ottenuti indicano un'elevata prevalenza di osteoporosi o osteopenia e ipovitaminosi D, a testimonianza dell'importanza della presa in carico di queste donne da parte del medico fisiatra per la gestione della CTIBL.

Nel 2012, in considerazione dell'alta incidenza di neoplasie della mammella nelle donne in post-menopausa e l'uso prolungato nel tempo di farmaci ormono-soppressivi in queste pazienti, anche la Società Europea per gli Aspetti Clinici ed Economici dell'Osteoporosi (European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, ESCEO), tramite un position paper (5), ha cercato di fornire al "bone specialist" delle Linee Guida aggiornate per la gestione degli effetti a lungo termine degli inibitori dell'aromatasi sul metabolismo osseo. In primo luogo, il gruppo di lavoro ESCEO ha ribadito la necessità per questi soggetti di sottoporsi regolarmente a valutazione del rischio di frattura. Inoltre, hanno dato risalto ad un trattamento in elezione con bisfosfonati orali, denosumab 60 mg s.c. ogni 6 mesi, o eventualmente acido zoledronico 4 mg i.v. ogni 6 mesi, per l'intero periodo di assunzione di inibitori dell'aromatasi in tutte le donne osteo-

oporotiche con Tscore a livello di FN o LS ≤-2,5 o presentanti almeno 1 frattura da fragilità prevalente, in donne di età ≥75 indipendentemente della BMD ed in pazienti con Tscore ≤-1,5 + almeno 1 fattore di rischio clinico o Tscore ≤-1,0 + almeno 2 fattori di rischio clinico. In alternativa, la terapia dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con a una probabilità di frattura del femore a 10 anni determinata da FRAX® ≥3%. Andando però a ragionare nel contesto Nazionale, la Nota 79 (8), permette la prescrizione a carico del SSN in prevenzione primaria per donne in epoca post-menopausale e nei maschi di età ≥50 anni in corso di blocco ormonale adiuvante, indipendentemente dalla MOC DXA. Infatti, in Italia il rischio di fratture osteoporotiche in donne con BC è preso in grandissima considerazione. È stato infatti interessante notare che il 23.0% delle donne incluse presentava osteoporosi e che il 52.5% risultava osteopenico, a dimostrazione della necessità di trattare questa tipologia di pazienti. Uno studio osservazionale multicentrico del 2018 condotto da Migliaccio et al. (6) ha valutato l'appropriatezza nella prescrizione di farmaci per il contenimento della perdita ossea in un campione di 300 donne affette da neoplasia

sia della mammella trattate con inibitori dell'aromatasi, in accordo con le Linee Guida ESCEO del 2012 (5) e pertanto prima dell'aggiornamento della Nota 79 (8). I risultati ottenuti in questo lavoro, svolto in 11 Centri di riferimento per il management dell'Osteoporosi di Lazio e Campania, ha evidenziato che il 33,7% di pazienti che ha sperimentato almeno una precedente fragilità frattura (fratture vertebrali nel 20,6% e femorali nel 2,7%). La prevalenza di fratture vertebrali risulta nettamente più alta rispetto a quella evidenziata nella nostra popolazione (4.1% di fratture vertebrali), probabilmente in virtù del differente setting di valutazione; infatti, nello studio di Migliaccio et al. (6) le pazienti che afferivano ad un Ambulatorio per la Gestione dell'Osteoporosi, che consente un migliore screening dei pazienti a rischio fratturativo.

Già nel 2010, Hadji et al. (10) hanno studiato il ruolo degli inibitori dell'aromatasi nella riduzione della BMD, confrontando l'exemestane e il tamoxifene, identificando una riduzione della BMD e un aumento dei marker di formazione ossea e riassorbimento per quanto concerne l'exemestane e, al contrario, un aumento della BMD ed una riduzione dei marcatori di turnover osseo con il tamoxifene. In entrambi i casi, i cambiamenti della BMD e del turnover osseo risultavano stabilizzarsi dopo il trattamento. Inoltre, oltre il 70% delle pazienti aveva un'ipovitaminosi D (25(OH)vit. D <30 ng/ml), di cui il 23% presentava valori di 25(OH)vit. D <20 ng/ml.

A tal proposito in letteratura, oltre al ruolo fondamentale della vitamina D nella gestione del rischio fratturativo di donne sopravvissute a BC, è stata recentemente indagata la sua azione sulle cellule epiteliali mammarie, le quali possiedono lo stesso sistema enzimatico del rene, rendendone biologicamente plausibile l'effetto sul carcinoma mammario (11). Si ritiene che tale effetto protettivo sia ampiamente supportato dalle reazioni chemio-preventive della 1,25-idrossivitamin D (1.25OH₂vit.D, o calcitriolo), la forma bioattiva della vitamina D, un noto regolatore del calcio (11). Inoltre, da sottolineare come anche

differenti altri meccanismi possano sottendere lo sviluppo di CTIBL, quali infiammazioni, alterazioni ematologiche e squilibri ormonali (12-13). Un ruolo cruciale è sicuramente svolto dalla riabilitazione e da un adeguato esercizio terapeutico, finalizzato a prevenire la perdita ossea nelle pazienti con BC (14). Le Linee Guida dell'American Society of Clinical Oncology (15) affermano che un'adeguata prescrizione di esercizi per l'equilibrio, esercizi di stretching muscolare, esercizi per il miglioramento dell'endurance ed esercizi di rinforzo muscolare mirati potrebbero ridurre il rischio di fratture da fragilità in seguito a cadute in pazienti oncologici. Pertanto, il ruolo del medico fisiatra nella gestione di queste pazienti è fondamentale non solo per un'adeguata diagnosi e trattamento dell'osteoporosi secondaria al trattamento con inibitori dell'aromatasi ma anche in termini di presa in carico riabilitativa con esercizi volti a ridurre il rischio fratturativo in donne con BC.

Un limite del nostro studio è il disegno trasversale che non consente di ipotizzare dei rapporti di causalità e che non consente di ottenere dati su eventuali fratture da fragilità incidenti. Va però preso in considerazione che il nostro studio ha valutato in un ampio campione di donne con BC lo stato di salute ossea in termini di BMD, fratture da fragilità prevalenti ed esami di laboratorio per il metabolismo osseo.

Conclusioni

In conclusione, i dati del nostro studio trasversale mostrano una discreta prevalenza di osteopenia/osteoporosi in donne sopravvissute al carcinoma

mammario che assumono inibitori dell'aromatasi, a testimonianza della necessità di una gestione fisiatrica al fine di prevenire fratture da fragilità con un adeguato trattamento anti-osteoporotico e riabilitativo.

Bibliografia

1. Invernizzi M, Runza L, de Sire A, et al. Integrating augmented reality tools in breast cancer related lymphedema prognostication and diagnosis. *J Vis Exp* 2020; 156. doi: 10.3791/60093.
2. de Sire A, Losco L, Cigna E, et al. Three-dimensional laser scanning as a reliable and reproducible diagnostic tool in breast cancer related lymphedema rehabilitation: a proof-of-principle study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24:4476-85.
3. de Sire A, Invernizzi M, Lippi L, Cisari C, Özçakar L, Franchignoni F. Blurred lines between axillary web syndrome and Mondor's disease after breast cancer surgery: A case report. *Ann Phys Rehabil Med* 2020; 63(4):365-67.
4. Paolucci T, Bernetti A, Paoloni M, et al. Therapeutic alliance in a single versus group rehabilitative setting after breast cancer surgery: psychological profile and performance rehabilitation. *Biores Open Access* 2019; 8(1):101-10.
5. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Osteoporos Int* 2012; 23(11):2567-76.
6. Migliaccio S, de Sire A, Marocci C, et al. Approach in aromatase inhibitors - induced osteoporosis: results from an Italian multicenter observational study. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2018; 15(3):334-39.
7. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017 Mar 23;7:1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.001.
8. <https://www.aifa.gov.it/nota-79>
9. https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2015/10/STROBE_checklist_v4_cross-sectional.PDF
10. Hadji P, Asmar L, van Nes JG, Menschik T, Hasenburg A, Kuck J, Nortier JW, van de Velde CJ, Jones SE, Ziller M. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Jun;137(6):1015-25. doi: 10.1007/s00432-010-0964-y.
11. de La Puente-Yagüe M, Cuadrado-Cenzual MA, Ciudad-Cabañas MJ, Hernández-Cabria M, Collado-Yurrita L. Vitamin D: And its role in breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Aug;34(8):423-427. doi: 10.1016/j.kjms.2018.03.004.
12. Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Gumustas SA, Uludag A. Is there a relationship between fracture healing and mean platelet volume? *Ther Clin Risk Manag*. 2016 Jul 13;12:1095-9. doi: 10.2147/TCRM.S108790.
13. Serbest S, Tiftikçi U, Tosun HB, Kısa Ü. The Irisin Hormone Profile and Expression in Human Bone Tissue in the Bone Healing Process in Patients. *Med Sci Monit*. 2017 Sep 4;23:4278-4283. doi: 10.12659/msm.906293.
14. Iolascon G, de Sire A, Curci C, Paoletta M, Liguori S, Calafiore D, Gimigliano F, Moretti A. Osteoporosis guidelines from a rehabilitation perspective: systematic analysis and quality appraisal using AGREE II. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Mar 2. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06581-3.
15. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of Osteoporosis in Survivors of Adult Cancers With Non-metastatic Disease: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2916-2946. doi:10.1200/JCO.19.01696.