

Gestione dei sintomi artromialgici indotti dagli inibitori dell'aromatasi

*Francesco Bertoldo, Università degli Studi di Verona, Verona
Carla Ripamonti, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Lucia Del Mastro, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

A nome del gruppo di studio A.R.I.A.

*Domenico Amoroso, Giovanni Bernardo, Giancarlo Bisagni,
Marina Cazzaniga, Luigi De Lucia, Rosachiara Forcignanò, Laura Merlini,
Andrea Michelotti, Luigia Nardone, Giuliana Ritorto, Edda Simoncini*



Gestione dei sintomi artromialgici indotti dagli inibitori dell'aromatasi

Francesco Bertoldo, Università degli Studi di Verona, Verona
Carla Ripamonti, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Lucia Del Mastro, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

A nome del gruppo di studio A.R.I.A.

*Domenico Amoroso, Giovanni Bernardo, Giancarlo Bisagni,
Marina Cazzaniga, Luigi De Lucia, Rosachiara Forcignanò, Laura Merlini,
Andrea Michelotti, Luigia Nardone, Giuliana Ritorto, Edda Simoncini*

INDICE

Introduzione	3
Incidenza di artralgie in pazienti trattate con IA	3
Eziopatogenesi e fattori di rischio dell'artralgia	6
Presentazione ed evoluzione clinica dell'artralgia	7
Il management dell'artralgia	9
Conclusioni	12
Bibliografia	15

Gestione dei sintomi artromialgici indotti dagli inibitori dell'aromatasi

Anno XIII, N. 14, ottobre 2010

ISSN 1974-6679

ISBN 978 88 7556 590 9

Comitato Editoriale

Stephanie Blick
Laura Brogelli
Giuliana Gerardo
Luisa Granziero
Claudio Oliveri
Filippo Polcaro

Redazione

Rosy Bajetti

Produzione

Atlanta Biondi
Loredana Biscardi
Silvia Minora
Rita Sgreccia



inScience Communications™
a Wolters Kluwer business

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5
20144 Milano

Via R. Gigante, 20
00143 Roma

www.wkhealth.it

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy S.r.l.

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di novembre 2010 da GECA S.p.A. (Cesano Boscone – MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Si ringrazia Novartis S.p.A. per il contributo bibliografico fornito.

NOVCZZ1292

Introduzione

Gli inibitori dell'aromatasi (IA) di terza generazione (letrozolo, anastrozolo ed exemestane) rappresentano attualmente il trattamento standard delle pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario ormono-responsivo, in fase sia precoce sia avanzata^[1]. Il principale vantaggio di queste molecole, nei confronti per esempio di tamoxifene, è costituito da una maggiore efficacia, a fronte di un buon profilo di tollerabilità^[1].

Tuttavia, circa il 40% delle pazienti sottoposte a trattamento con IA andrà incontro all'insorgenza di sintomi dolorosi artromialgici. Questo tipo di sintomatologia si manifesta nella maggior parte delle pazienti entro i primi mesi dall'inizio del trattamento con IA, con intensità da lieve a moderata; in una minoranza di pazienti (< 5%) può insorgere in forma più grave, con dolori di intensità severa, spesso refrattari ai normali trattamenti analgesici. Nonostante nella maggior parte dei casi i sintomi tendano a ridursi spontaneamente con il passare del tempo, è innegabile che i dolori artromialgici rappresentino la prima causa di ridotta aderenza alla terapia, con il rischio di una potenziale riduzione di efficacia della terapia stessa. Questo riguarda soprattutto le pazienti libere da malattia, che ricevono il trattamento adiuvante con IA per almeno

5 anni, per le quali un'eventuale gestione dei sintomi con trattamento antidolorifico pressoché cronico, con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), risulterebbe poco proponibile. È soprattutto in questa popolazione di donne che una corretta gestione dell'artromialgia indotta dagli IA è di importanza centrale per l'ottimizzazione del trattamento con IA a lungo termine.

A causa dell'utilizzo crescente di queste molecole nella pratica clinica, un numero sempre maggiore di oncologi si trova nella necessità di gestire l'insorgenza di artromialgie in pazienti trattate con IA. Tuttavia, al momento non sono disponibili linee guida condivise per il trattamento di questo evento avverso, non avendo a disposizione approcci terapeutici efficaci e validati in studi clinici specifici^[1-3].

Pertanto, l'obiettivo di questa pubblicazione è riassumere le principali evidenze a oggi disponibili circa la gestione dei sintomi artromialgici nelle pazienti affette da carcinoma mammario trattate con IA e presentare un possibile algoritmo di trattamento, delineato sulla base delle indicazioni di un gruppo interdisciplinare di clinici italiani (oncologi, terapisti del dolore, farmacologi, reumatologi) con comprovata esperienza in questo campo.

Incidenza di artralgie in pazienti trattate con IA

Studi clinici

Nel corso dei *trials* clinici, l'incidenza di sintomi muscoloscheletrici [es. sintomi articolari, artralgia, sindrome del tunnel carpale (STC), rigidità delle articolazioni] risulta compresa tra il 5% e il 36% delle pazienti in terapia con IA, *versus* il 4-29% di quelle trattate con tamoxifene (**Tabella 1**)^[1-10], con una differenza statisticamente significativa nella maggior parte degli studi.

Da un'analisi esplorativa, di natura retrospettiva, dei risultati dello studio ATAC è emerso come il picco di incidenza di sintomi muscoloscheletrici si manifesti a circa 6 mesi dall'inizio del trattamento con IA^[11]. Il rischio di artralgia è risultato più elevato nelle pazienti che avevano ricevuto chemioterapia, rispetto a quelle che non l'avevano assunta (41,8% vs 33,6%) e anche il tempo mediano all'insorgenza dei sintomi in queste pazienti risulta più breve (9,1 mesi vs 15,9 mesi). Un altro fattore di

Tabella 1 Incidenza di sintomi muscoloscheletrici nel corso dei *trials* clinici di fase III (modificata graficamente da^[1])

<i>Trial</i>	N. pazienti	Tossicità	IA (%)	Tamoxifene (%)	Placebo (%)	p
ATAC ^[4]	9366	Sintomi articolari	35,6	29,4		< 0,0001
		Artralgia	15,1	11,1		
		STC	3,0	1,0		< 0,0001
BIG 1-98 ^[5]	8028	Artralgia	20,0	13,5		< 0,001
IES ^[6]	4724	Artralgia	18,6	11,8		< 0,0001
		Dolore	21,0	16,1		< 0,0001
		STC	2,8	0,3		< 0,0001
		Rigidità delle articolazioni	1,9	1,0		0,009
		Artrite	14,1	12,0		0,03
ITA ^[7]	448	Sintomi muscoloscheletrici/Fratture	9,9	6,7		NS
ABCSG 8/ ARNO 95 ^[8]	3224	Dolore osseo	19,0	16,0		NS
MA-17 ^[9]	5187	Artralgia	21,3		16,6	< 0,001
		Mialgia	11,8		9,5	0,02
		Artrite	5,6		3,5	< 0,001
ABCSG 6a ^[10]	856	Dolore osseo o articolare	24,5		18,3	0,009

IA, inibitori dell'aromatasi; NS, non significativo; STC, sindrome del tunnel carpale.

rischio per l'insorgenza di artralgia è rappresentato da un'età delle pazienti < 60 anni (esordio dei sintomi a 9,8 mesi dall'inizio del trattamento con anastrozolo). Tuttavia, l'incidenza di interruzioni del trattamento per l'insorgenza di sintomi muscoloscheletrici è stata relativamente modesta (2,1% delle pazienti trattate con anastrozolo vs 0,9% di quelle trattate con tamoxifene)^[12,13]. È interessante notare come, in un'altra analisi *post-hoc* dello studio ATAC, lo sviluppo di sintomi artromialgici entro 3 mesi dall'inizio del trattamento con anastrozolo sia risultato associato a una riduzione significativa del rischio di recidive di malattia [*hazard ratio* (HR) 0,60; intervallo di confidenza (IC) 95% 0,50-0,72; $p < 0,0001$ vs le pazienti senza sintomi articolari a 3 mesi], anche se, in assenza di conferme raccolte in modo prospettico, l'interpretazione di questi dati richiede una certa cautela^[14].

Purtroppo, come risulta evidente dalla **Tabella 1**, i risultati derivati dai diversi *trials* clinici randomizzati non aiutano a definire la reale dimensione della problematica nell'attuale pratica clinica, avendo osservato un intervallo di incidenza di sintomi artromialgici ampiamente variabile tra i diversi studi, pur trattandosi di dati ottenuti in un contesto sperimentale controllato^[1]. È da sottolineare, infatti, come questi studi non prevedessero di raccogliere specificamente i dati di incidenza di artralgie, che è stata registrata soltanto tramite segnalazioni spontanee delle pazienti, peraltro utilizzando frequentemente questionari più adatti a valutare sintomi di natura endocrina. Inoltre, i diversi studi hanno, allo stato attuale, un follow-up differente e sono stati condotti in diverse Nazioni appartenenti ad aree geografiche ed economiche non omogenee, introducendo quindi una serie di fattori confondenti^[1].

Sindrome del tunnel carpale (STC)

La STC rappresenta la neuropatia da intrappolamento più frequente^[15]. Questa condizione è dovuta a una compressione del nervo mediano a livello del polso, secondaria a un ispessimento dei tendini o edema di altre strutture, nel tunnel carpale causando dolore, parestesie e perdita di forza alla mano. Le donne in postmenopausa hanno un rischio maggiore di STC rispetto alla popolazione generale, probabilmente a causa di alterazioni fisiologiche dei livelli ormonali. Nel corso dello studio ATAC è stata registrata una frequenza di STC significativamente più

elevata nelle pazienti trattate con anastrozolo, rispetto a quelle che assumevano tamoxifene (2,6% vs 0,7%; $p = 0,0001$), con un'incidenza maggiore nelle donne di età < 60 anni e in quelle precedentemente trattate con chemioterapia o altri trattamenti ormonali. Nelle pazienti trattate con anastrozolo, l'incidenza maggiore di STC è stata osservata nei primi 18 mesi di terapia. Tuttavia, soltanto una minima parte di esse (11 pazienti nel gruppo anastrozolo e 2 in quello tamoxifene) è stata sottoposta a intervento chirurgico per il trattamento della STC.

Il quadro nella pratica clinica

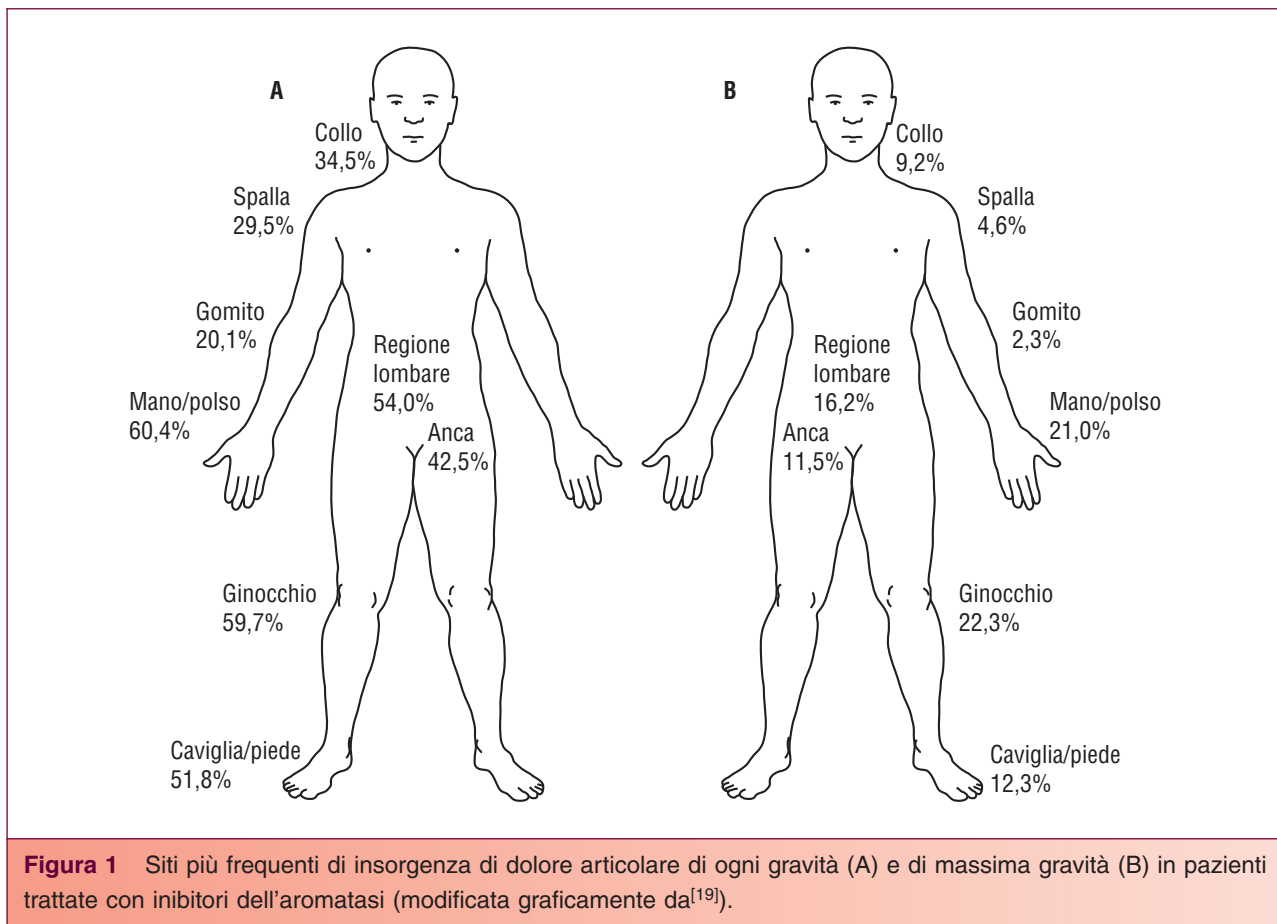
In assenza di un dato definitivo sull'incidenza di artralgie emerso dai *trials* clinici, è possibile che i dati soprariportati siano una sottostima rispetto a quanto avviene nella reale pratica clinica^[1].

Questa osservazione è avallata dai risultati di alcuni studi condotti in uno scenario *real life* (Tabella 2). Crew et al., nel corso di un'analisi *cross-sectional* condotta su 200 pazienti consecutive in trattamento adiuvante con IA, hanno riportato un'incidenza di dolore articolare pari

al 47%, mentre quella di rigidità delle articolazioni è stata del 44%; in circa i due terzi dei casi, questi sintomi sono risultati di entità moderata-grave^[16]. Simili risultati sono stati riportati da Presant et al.^[17], che hanno inoltre evidenziato come la sintomatologia artromialgica abbia determinato un'interruzione del trattamento, a una mediana di 2 mesi dal suo inizio, nel 20% dei casi, una percentuale circa 10 volte più elevata di quanto riportato nello studio ATAC. Analogamente, Dent et al., nel corso di un'ampia analisi retrospettiva, hanno riferito un'incidenza di interruzioni della terapia con

Tabella 2 Principali studi osservazionali che hanno valutato l'incidenza di artralgie in pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi (IA)

Studio	Casistica (n)	Principali risultati
Crew et al. ^[16]	200	Il 47% ha presentato dolore articolare (23,5% di nuova insorgenza) Il 44% ha presentato rigidità articolare (26,5% di nuova insorgenza) Il 67% e il 66%, rispettivamente, hanno presentato sintomi di intensità moderata o severa Aumento di circa 4 volte del dolore e della rigidità nelle pazienti trattate con chemioterapia a base di taxani
Presant et al. ^[17]	56	Il 61% ha presentato peggioramento dell'artralgia/dolore osseo Il 20% ha interrotto il trattamento per questa sintomatologia, dopo un periodo mediano di 2 mesi
Dent et al. ^[18]	600	Il 20% ha riferito artralgia/artrite Il 17% ha interrotto il trattamento, nel 46% dei casi per artralgia e nel 18% per mialgia
Mao et al. ^[19]	300	Il 47% ha attribuito l'artralgia al trattamento con IA Insorgenza di artralgia più frequente nei primi 3 mesi di trattamento Aumento di circa 3 volte dell'artralgia nelle pazienti in menopausa da ≤ 5 anni, rispetto a quelle in menopausa da ≥ 10 anni Dolore più frequente a mano/polso (60,4%), ginocchio (59,7%) e regione lombare (54,0%)



IA per tutte le cause pari al 17%; di queste interruzioni, circa il 50% era dovuto ad artromialgia^[18]. Infine, nella recente analisi di Mao et al., condotta su oltre 300 donne che hanno riferito artralgia nel corso del trattamento con IA, l'incidenza di questo evento è stata precoce (entro 3 mesi dall'inizio della terapia) nel 74% delle pazienti, con una sintomatologia moderata-severa nel 67% dei casi^[19]. L'analisi statistica ha evidenziato come l'incidenza di artralgie

fosse significativamente più elevata nelle pazienti con menopausa recente (il 73% delle pazienti aveva avuto l'ultima mestruazione ≤ 5 anni dall'insorgenza di artralgia). Nella maggior parte dei casi (60,4%) il dolore è stato riportato a mano/polso, ginocchio (59,7%) e regione lombare (54,0%). Il dolore di maggiore intensità è stato accusato più frequentemente al ginocchio (22,3%) e a mano/polso (21,0%) [**Figura 1**]^[19].

Eziopatogenesi e fattori di rischio dell'artralgia

I meccanismi alla base dell'insorgenza di artromialgie nelle pazienti in trattamento con IA devono ancora essere completamente chiariti^[1]. È noto come gli estrogeni abbiano un effetto antinocicettivo periferico e giochino un

ruolo importante nella modulazione centrale del dolore^[20]. La somministrazione di IA, con la conseguente riduzione della produzione di estrogeni, provoca una modifica della soglia del dolore, di entità direttamente correlata alla

diminuzione della concentrazione di estrogeni. In queste pazienti, l'abbassamento della soglia del dolore comporta la percezione del tono muscolare stesso, che si manifesta con contratture muscolari riflesse. Queste contrazioni, oltre a essere alla base delle sensazioni di dolore alle articolazioni caratteristiche dell'artralgia, sono causa della rigidità articolare riportata dalla maggior parte delle pazienti che sviluppano questo tipo di disturbi. Durante la veglia i muscoli tendono a decontrarsi con il movimento, comportando in generale un miglioramento della sintomatologia dolorosa nella giornata, mentre l'immobilità che si accompagna al sonno causa il mantenimento prolungato di un tono muscolare elevato, che esita nella rigidità articolare mattutina riferita dalla maggior parte delle pazienti che sviluppano artralgia da IA.

Questo meccanismo d'azione è coerente con i fattori di rischio che sembrano correlare con l'insorgenza di artromialgie nelle pazienti trattate con IA sia nei *trials* sperimentali sia nella pratica clinica (**Tabella 3**). L'incidenza di queste condizioni, infatti, aumenta nelle pazienti più giovani, nelle quali la variazione estrogenica è maggiore.

Tra gli altri fattori di rischio si evidenziano una storia pregressa di patologie osteoartico-

Tabella 3 Fattori di rischio per l'insorgenza di artralgie in pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi

Età < 60 anni
Obesità
Menopausa recente
Storia di patologie reumatiche
Precedente chemioterapia
Precedente terapia ormonale sostitutiva
Somministrazione di G-CSF
Assunzione di ansiolitici/antidepressivi

G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*.

lari (che sensibilizza maggiormente le pazienti a questo tipo di dolori), l'obesità, un precedente trattamento chemio- o ormono-terapico, la somministrazione di *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) e l'assunzione di ansiolitici/antidepressivi, probabilmente correlabili a un particolare *habitus* emotivo della paziente^[1,3].

Infine, va sottolineato che, trattandosi di una sintomatologia che origina per lo più dalla componente articolare muscolotendinea, tale quadro non va ascritto a un'eventuale perdita di massa ossea che potenzialmente può presentarsi in concomitanza con l'impiego di IA.

Presentazione ed evoluzione clinica dell'artralgia

Nelle pazienti trattate con IA, l'artromialgia si presenta in genere bilateralmente, con dolore simmetrico nei punti di inserzione muscolare (vedi **Figura 1**) e rigidità mattutina, che tendono ad attenuarsi con il movimento. Al quadro si associano spesso disturbi del sonno (**Tabella 4**). L'insorgenza dei sintomi dolorosi avviene tipicamente entro i primi mesi dall'inizio della somministrazione di IA. Anche se la gravità dei sintomi può aumentare nel tempo, a lungo termine si osserva generalmente una riduzione della sintomatologia fino, in alcuni casi, alla regressione spontanea^[11].

Agli esami strumentali (RM o ecografia) sono stati riscontrati ispessimento dei tendini e modesto versamento articolare, senza tuttavia osservare danni articolari permanenti, compatibili con patologie sia di tipo degenerativo sia infiammatorie, quali per esempio l'artrite reumatoide^[21]. Infatti, dati derivati dallo studio ATAC dimostrano che si tratta di un fenomeno reversibile, destinato a regredire in breve tempo dalla fine del trattamento con IA^[11].

Agli esami di laboratorio non si riscontrano alterazioni di tipo sistemico compatibili con un quadro infiammatorio e/o autoimmune, a ripro-

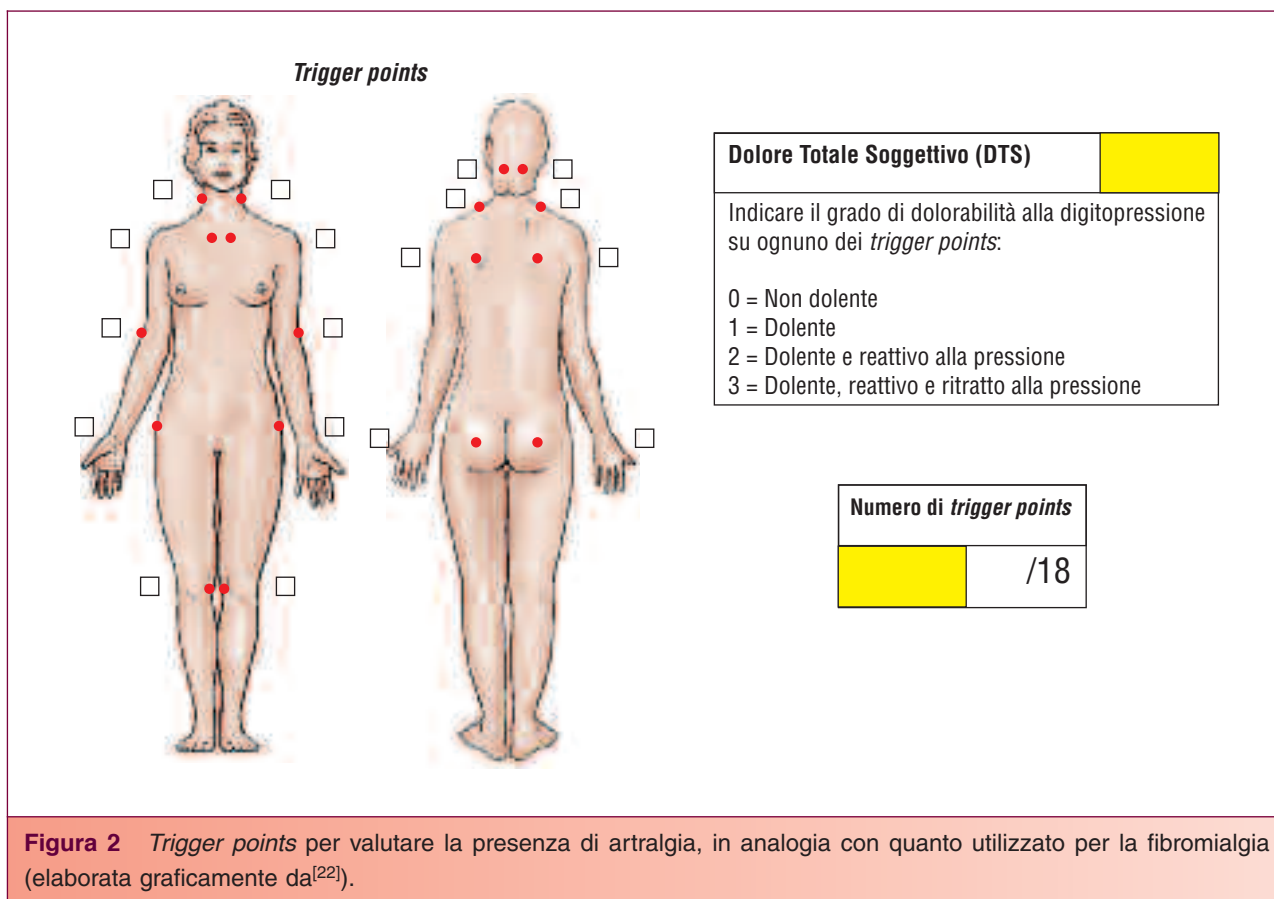
Tabella 4 Principali sintomi suggestivi di artralgia associata alla somministrazione di inibitori dell'aromatasi

Sintomo	Caratteristiche
Dolore articolare	Simmetrico, a diverse articolazioni (mano/polso, ginocchio, regione lombare, anche, spalla) Aumento nelle ore serali/notturne e con il riposo (non è un dolore da carico, di natura infiammatoria) A livello dell'inserzione tra osso e muscolo
Rigidità articolare	Soprattutto al mattino Aumento con il riposo
Disturbi del sonno	Secondari all'ipoestrogenismo

va del fatto che si tratta di un fenomeno legato soprattutto alla soppressione degli estrogeni *in situ* a livello articolare^[21].

Pertanto, più che analogie con patologie articolari croniche di natura infiammatoria o degenerativa, l'artromialgia indotta da IA presenta manifestazioni cliniche molto più vicine a un quadro di fibromialgia (dalla quale va comun-

que distinta da un punto di vista nosologico), con sviluppo della sintomatologia dolorosa direttamente alle componenti tendinee e muscolari nei punti di inserzione a livello articolare (**Figura 2**)^[22]. Da qui l'ipotesi che il trattamento dei sintomi artromialgici nelle pazienti in trattamento con IA possa essere assimilato a quello della fibromialgia.



Il management dell'artralgia

Viene suggerito un algoritmo a step per la gestione dell'artralgia associata all'utilizzo di IA, schematizzato nella Figura e nella Tabella riassuntive alla fine di questa pubblicazione.

Si ricorda che l'algoritmo ha carattere di raccomandazioni clinico-pratiche, basate sull'esperienza e sulle opinioni di un gruppo interdisciplinare (oncologi, terapisti del dolore, farmacologi, reumatologi) di clinici italiani con comprovata esperienza in questo campo. Saranno necessarie evidenze raccolte in modo prospettico per un'eventuale validazione dell'algoritmo terapeutico qui proposto.

La presa in carico del paziente da parte dell'oncologo: l'importanza del counseling iniziale

Al fine di migliorare la gestione delle pazienti che sviluppano artralgia, l'oncologo che prescrive IA, oltre a motivare la scelta del trattamento in termini di efficacia attesa, dovrebbe sin dall'inizio condividere con le pazienti la possibilità di insorgenza di artromialgie/STC e dei principali sintomi a esse correlati, affinché le pazienti:

- siano maggiormente motivate al trattamento;
- abbiano le informazioni necessarie per interpretare correttamente i propri disturbi;
- avvisino tempestivamente l'oncologo alla prima insorgenza di questi disturbi, in modo da impostare precocemente le adeguate terapie di supporto.

In base alla presenza o meno di fattori di rischio che potrebbero predisporre la singola paziente, si raccomanda di chiarire alle pazienti le cause dell'insorgenza di artralgie, quali siano le articolazioni più frequentemente colpite (vedi **Figura 1**) e la mancata associazione con danni articolari irreversibili o con l'insorgenza di osteoporosi.

Nel caso si sviluppi la STC, poiché questo disturbo origina dalla compressione del nervo mediano dovuta probabilmente all'accumulo di edema a livello articolare, è importante consigliare alla paziente terapie di supporto volte a ridurre l'edema (es. diuretici) prima di ipotizzare un intervento chirurgico.

In attesa di ulteriori evidenze cliniche al riguardo, la condivisione con la paziente della possibile associazione tra insorgenza di artralgie e una maggiore efficacia della terapia dovrebbe invece essere limitata ad alcuni casi selezionati, con l'obiettivo di migliorare la motivazione al trattamento, per evitare il verificarsi di eccessive aspettative di guarigione.

Supplementazione con vitamina D

In tutte le pazienti candidate a ricevere trattamento adiuvante con IA è consigliabile associare una supplementazione con vitamina D, con una dose di carico pari a 300.000 UI di colecalciferolo per os, per 2 giorni consecutivi, seguita da una dose di mantenimento con 100.000 UI (1 fiala al mese) per os. Ciò è consigliabile indipendentemente dallo sviluppo di sintomatologia artralgica, in quanto la carenza di vitamina D è endemica nelle donne italiane anche giovani^[23]. La sua normalizzazione, oltre a essere indispensabile per il mantenimento della salute ossea^[24], potrebbe essere di beneficio in particolare anche nelle pazienti con dolori articolari, grazie al suo potenziale effetto antalgico^[25].

La valutazione del dolore: causa e intensità

L'oncologo deve prestare particolare attenzione alla diagnosi della causa della sintomatologia dolorosa e alla valutazione delle caratteristiche del dolore e della sua intensità, con lo scopo di

stabilire la terapia di supporto ottimale per ciascuna paziente (si ricorda che la valutazione e il trattamento del dolore sono ora regolati dalla Legge n. 38 del 15 marzo 2010).

Per un corretto inquadramento della problematica, è bene aiutare la paziente a distinguere fra dolore e rigidità, non solo per valutarne la compatibilità con una diagnosi di artrosi, ma anche per evitare la sovrastima dei sintomi dolorosi.

Occorre inoltre verificare l'insorgenza di dolore mediante la pressione su alcuni *trigger points* (vedi **Figura 2**)^[25], che aiutano a chiarire la genesi muscolare del dolore, escludendo quella ossea.

Risulta inoltre fondamentale misurare la gravità del dolore in modo quantitativo (in termini di intensità media percepita nelle 24 ore precedenti la visita) utilizzando apposite scale validate in lingua italiana (**Figura 3**). Tra queste, la più utilizzata nei pazienti con assenza di deficit cognitivi è la scala numerica (*numeric rating scale*, NRS).

Il trattamento analgesico viene a questo punto stabilito sulla base dell'intensità del dolore riferito dalla paziente.

Dolore lieve o molto lieve (NRS ≤ 4)

Nella paziente che lamenta dolore di intensità lieve o molto lieve (NRS ≤ 4), occorre abbinare alcune misure di carattere generale ad altre di natura farmacologica.

1. Può essere utile suggerire attività fisica decontratturante, come yoga, stretching, ginnastica in acqua, mentre sono da evitare attività tonificanti (es. aerobica). È inoltre generalmente raccomandabile l'applicazione di calore, anche con bagni termali o fanghi, per sfruttarne l'effetto miorilassante. Più semplicemente, si può consigliare una doccia calda mattutina, seguita da esercizi di mobilizzazione articolare. Compatibilmente con la disponibilità e i tempi di attesa, possono inoltre essere consigliate sedute di fisiokinesiterapia o agopuntura, da ripetersi al bisogno, poiché l'effetto benefico che ne deriva è di solito limitato nel tempo. Più in generale, tutte le pazienti operate di tumore al seno e candidate al trattamento con IA dovrebbero seguire una terapia occupazio-

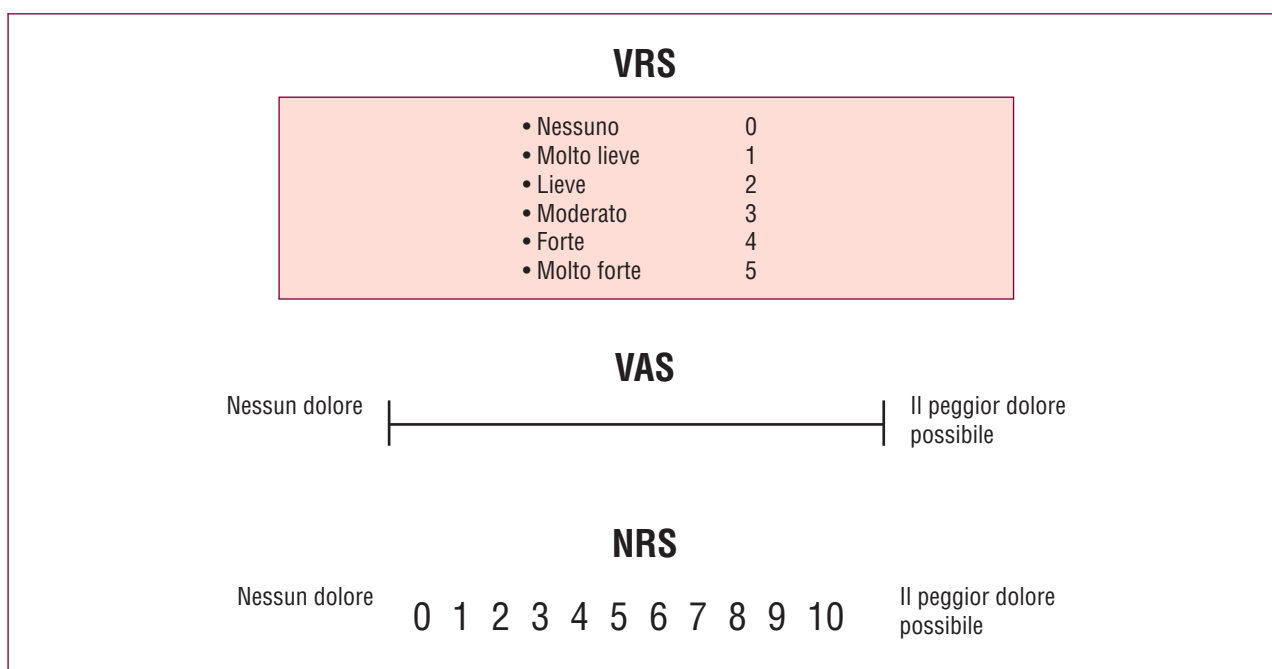


Figura 3 Principali scale quantitative validate utilizzate per la valutazione del dolore: scala verbale (*verbal rating scale*, VRS), scala visuale-analogica (*visual-analogic scale*, VAS) e scala numerica (*numeric rating scale*, NRS).

nale che le mantenga in movimento (es. pittura, scultura, musica) e una dieta per il controllo del peso, favorendo l'adeguata idratazione enterale e la diuresi anche mediante l'assunzione di diuretici naturali. Infine, può essere consigliato l'impiego di pomate lenitive, per sfruttare il sollievo che deriva dal massaggio delle zone doloranti.

2. Per il trattamento farmacologico, invece, si consiglia la somministrazione di amitriptilina (3-5 gocce prima di coricarsi, aumentabili fino a un massimo di 10 gocce, abbinabile a eventuali ipnotici se già in uso). Al fine di ottimizzare la compliance delle pazienti, occorre informarle che il tempo d'azione necessario per cominciare a trarne beneficio è di 10-15 giorni. Si ricorda che questo farmaco può causare secchezza delle fauci e/o ritenzione urinaria, comunque di facile gestione. In alternativa, è possibile somministrare gabapentin (dosaggio iniziale 100 mg tid, aumentabile fino a 3600 mg/die). Per quanto riguarda i tempi di insorgenza dell'effetto terapeutico, valgono le stesse raccomandazioni fatte per amitriptilina. Queste molecole possono essere associate, al bisogno, a paracetamolo 500-1000 mg per un massimo di 4 g/die. Questa terapia può anche essere assunta preventivamente, per esempio quando la paziente deve rimanere fuori casa per molto tempo e teme una riacutizzazione del dolore. Occorre comunque prestare attenzione a eventuali reazioni avverse a lungo termine, come per esempio l'epatotossicità. Data la natura non infiammatoria del dolore associato ad artralgia, si sconsiglia la somministrazione di farmaci antinfiammatori.

Dolore moderato (NRS 5-7) o resistente ai trattamenti precedenti

Qualora la sintomatologia dolorosa sia più intensa o resistente ai trattamenti precedenti, occorre adottare le stesse misure generali indicate nel primo step, con un aumento del dosaggio di amitriptilina o gabapentin, compatibilmente

alle dosi massime consigliate. Queste due molecole possono essere abbinare, al bisogno, a paracetamolo + codeina tid oppure a paracetamolo + tramadolo. Si consiglia di mantenere un'elevata idratazione, per ridurre la stipsi e favorire l'eliminazione dei metaboliti attivi che possono provocare tossicità a livello del sistema nervoso centrale (SNC)^[26,27].

Si consiglia di sospendere il trattamento antidolorifico dopo un certo periodo, per valutare l'eventuale persistenza dell'artromialgia.

In alcuni casi, nelle pazienti che presentano dolore moderato può essere utile una sospensione temporanea del trattamento con IA per 2-3 settimane. Alla ripresa della terapia, qualora si ripresentassero i sintomi, è possibile effettuare uno *switch* a un'altra molecola della stessa classe.

Dolore severo (NRS > 7) o resistente ai trattamenti precedenti

In caso di elevata gravità del dolore, pur mantenendo le stesse misure generali adottate nei primi due step e la somministrazione di amitriptilina o gabapentin, viene consigliata la prescrizione, al bisogno, della combinazione paracetamolo/ossicodone (10 mg), per un massimo di 3 assunzioni al giorno. Anche in questo caso si può ricorrere alla sospensione temporanea del trattamento con IA per 2-3 settimane, per poi passare a un'altra molecola della stessa classe, qualora si ripresentassero i sintomi.

Nei casi refrattari alle misure suggerite in precedenza, in assenza di miglioramento della sintomatologia dolorosa si potrà considerare il passaggio a tamoxifene, sulla base della valutazione del bilancio rischio/beneficio di ciascuna paziente.

Follow-up

Si ritiene fondamentale che ogni step di trattamento venga rivalutato "al bisogno", ripetendo ogni volta la misurazione quantitativa della scala del dolore per l'oggettivazione clinica

dell'efficacia della terapia in termini di sollievo dalla sintomatologia dolorosa e la condivisione della stessa con le pazienti. A ogni riva-

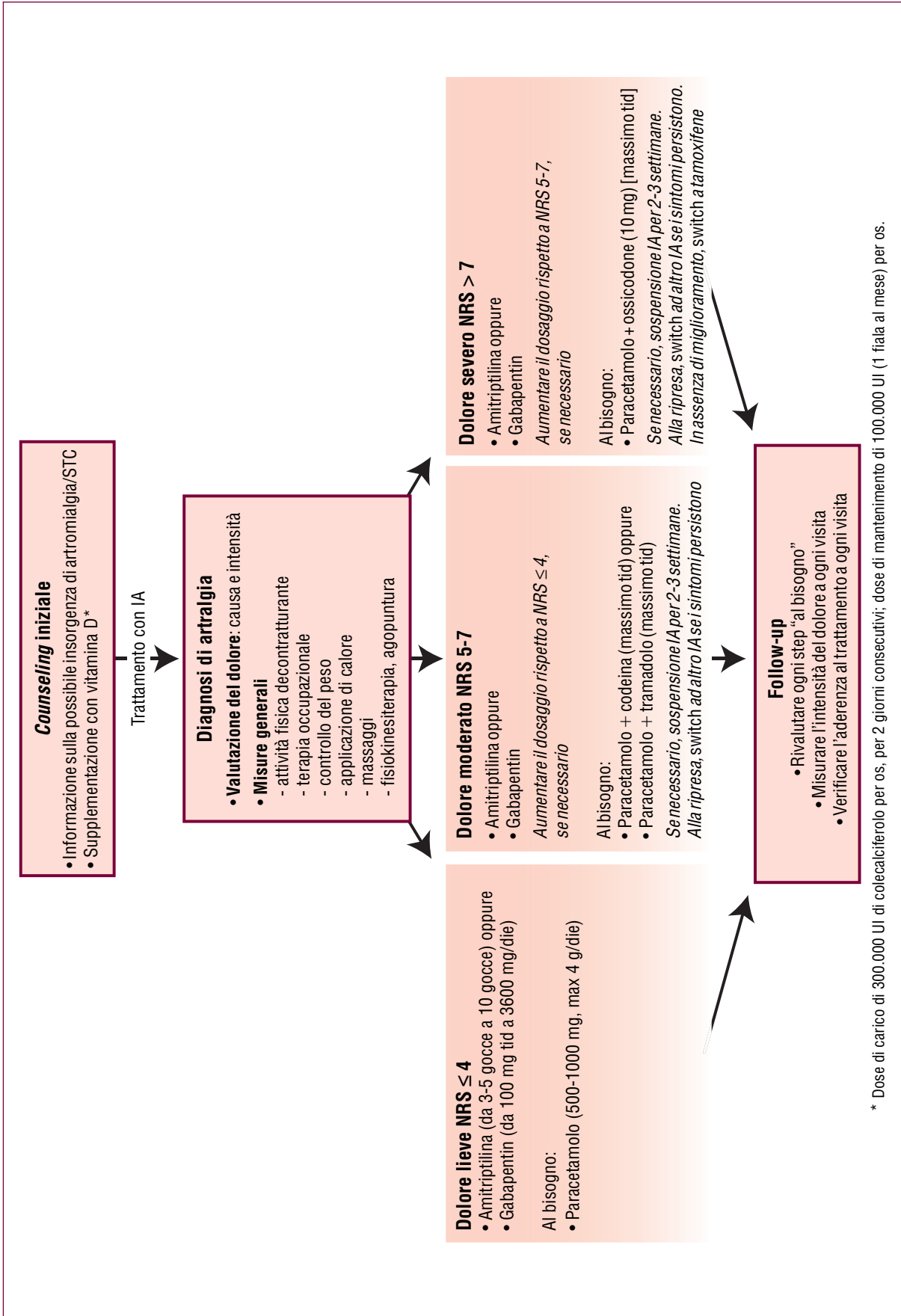
lutazione, si raccomanda di interrogare la paziente sull'aderenza al trattamento ormonale prescritto.

Conclusioni

L'artralgia rappresenta un evento avverso di particolare rilevanza nelle pazienti oncologiche trattate con IA, data la frequenza con la quale pare manifestarsi nella pratica clinica. Il dolore e la rigidità articolare lamentati dalle pazienti possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita ed, eventualmente, limitare l'aderenza alla terapia con IA fino alla sospensione del trattamento.

A oggi sono disponibili pochi studi prospettici sul management di questa condizione. In attesa di evidenze validate, è consigliabile adottare un approccio terapeutico omogeneo che, ancora prima di ricorrere alle diverse terapie di supporto

attualmente disponibili, si basi sull'adeguata informazione della paziente, in modo da favorirne la motivazione al trattamento. Lo schema di trattamento qui proposto si basa su misure diagnostico-terapeutiche di facile implementazione nella pratica clinica quotidiana, volte esclusivamente a garantire alle proprie pazienti una qualità della vita discreta e una buona aderenza al trattamento. L'implementazione sistematica delle misure suggerite nello schema qui proposto si presta a future valutazioni prospettiche sull'impatto clinico di questo approccio per l'ottimizzazione del trattamento delle pazienti con carcinoma mammario ormonosensibile.



Algoritmo terapeutico per il management dell'artralgia nelle pazienti oncologiche trattate con inibitori dell'aromatasi (IA). NRS, numeric rating scale; STC, sindrome del tunnel carpale.

Punti chiave del management dell'artralgia nelle pazienti oncologiche trattate con inibitori dell'aromatasi (IA)	
Presa in carico della paziente da parte dell'oncologo/counseling preliminare	<ul style="list-style-type: none"> • Condividere con la paziente il percorso decisionale che guida la scelta del trattamento assegnato e i rischi/benefici che ne derivano • Informare sulla possibilità di sviluppare artralgia/STC, descrivendone la natura e la reversibilità • Invitare la paziente a riferire l'eventuale insorgenza di rigidità e/o di dolore articolare • Supplementazione con vitamina D [dose di carico di 300.000 UI di colecalciferolo per os, per 2 giorni consecutivi; dose di mantenimento di 100.000 UI (1 fiala al mese) per os]
Diagnosi	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione clinico-obiettiva, mediante stimolazione di <i>trigger points</i> specifici, senza ricorrere in prima istanza a esami strumentali o di laboratorio, da riservare a casi specifici • Raccogliere informazioni sul tipo di dolore, distinguendo tra dolore e rigidità, valutando la presenza di fattori scatenanti/attenuanti e di eventuali disturbi del sonno • Valutare se si tratta di dolore: <ul style="list-style-type: none"> – notturno o diurno – bilaterale o asimmetrico – a riposo o al movimento • Misurare l'intensità del dolore mediante una scala validata (es. NRS)
Trattamento del dolore lieve o molto lieve (NRS ≤ 4)	<p>Misure generali</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia occupazionale • Controllo del peso (dieta bilanciata, idratazione, diuresi) • Attività fisica decontratturante (yoga, stretching, ginnastica in acqua) • Applicazione di calore in varie forme (tradizionali, bagni termali, fanghi) • Fisiokinesiterapia, agopuntura <p>Trattamento farmacologico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina (3-5 gocce prima di coricarsi, aumentabili fino a un massimo di 10 gocce) <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabapentin (100 mg tid, aumentabile fino a 3600 mg/die) <p><i>Al bisogno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo (500-1000 mg, fino a un massimo di 4 g/die)
Trattamento del dolore moderato (NRS 5-7) o resistente ai trattamenti precedenti	<p>Misure generali: valgono le stesse dello step precedente</p> <p>Trattamento farmacologico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina o gabapentin, aumentando il dosaggio <p><i>Al bisogno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo + codeina (massimo tid) <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo + tramadolo (massimo tid) <ul style="list-style-type: none"> • Se necessario, sospensione del trattamento con IA per 2-3 settimane; alla ripresa, eventuale <i>switch</i> ad altro IA se si ripresenta artralgia
Trattamento del dolore severo (NRS > 7) o resistente ai trattamenti precedenti	<p>Misure generali: valgono le stesse dello step precedente</p> <p>Trattamento farmacologico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amitriptilina o gabapentin, aumentando il dosaggio <p><i>Al bisogno</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Paracetamolo + ossicodone (10 mg) [massimo tid] <ul style="list-style-type: none"> • Valgono le raccomandazioni dello step precedente, ma può essere considerato lo <i>switch</i> a tamoxifene, se non si osserva alcun beneficio in seguito allo <i>switch</i> a un altro IA
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> • Rivalutare ogni step "al bisogno" • Ripetere a ogni visita la misurazione dell'intensità del dolore • Verificare l'aderenza al trattamento

NRS, *numeric rating scale*; STC, sindrome del tunnel carpale.



Bibliografia

1. Din OS, Dodwell D, Wakefield RJ, Coleman RE. Aromatase inhibitor-induced arthralgia in early breast cancer: what do we know and how can we find out more? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 525-38
2. Mortimer JE. Managing the toxicities of the aromatase inhibitors. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 56-60
3. Younus J, Kligman L. Management of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *Curr Oncol* 2010; 17: 87-90
4. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al.; ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2
5. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57
6. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al.; Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 559-70
7. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl. 7): vii10-4
8. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al.; ABCSG and the GABG. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-62
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802
10. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1845-53
11. Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, et al.; ATAC Trialists' Group. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 866-72
12. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists' Group, Buzdar A, Howell A, Cuzick J, et al. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 633-43
13. Buzdar AU; ATAC Trialists' Group. Clinical features of joint symptoms observed in the 'Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 2006; 24 (Suppl. 18). Abstract 551
14. Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L; ATAC Trialists' Group. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1143-8
15. Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4961-5
16. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3877-83
17. Presant CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain: frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 775-8
18. Dent SF, Hopkins S, Di Valentin T, et al. Adjuvant aromatase inhibitors in early breast cancer—toxicity and adherence. Important observations in clinical practice. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (Suppl. 1). Abstract 2079

19. Mao JJ, Stricker C, Bruner D, et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115: 3631-9
20. Dawson-Basoa M, Gintzler AR. Involvement of spinal cord delta opiate receptors in the antinociception of gestation and its hormonal stimulation. *Brain Res* 1997; 757: 37-42
21. Dizdar O, Ozçakar L, Malas FU, et al. Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4955-60
22. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS Spectr* 2008; 13 (3 Suppl. 5): 6-11
23. Adami S, Bertoldo F, Braga V, et al. 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 2009; 45: 423-6
24. Nogues X, Servitja S, Peña MJ, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010; 66: 291-7
25. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007771
26. Ripamonti C, Fagnoni E, De Conno F. Withdrawal syndrome after delayed tramadol intake. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2326-7
27. Ripamonti C. Farmacologia degli analgesici oppioidi. In: Mercadante S, Ripamonti C (Eds). *Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro*. Milano: Masson 2000

