

# UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI GENOVA



SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
CORSO DI SPECIALIZZAZIONE IN GERIATRIA  
ANNO ACCADEMICO 2022-2023  
TESI DI SPECIALITÁ

Il management della CTBIL nell'adulto e  
nell'anziano, evidenze e prospettive

Relatori:

Chiar.mo Prof. Giusti Andrea

Chiar.ma Prof.ssa Monacelli Fiammetta

Candidato:

Dott. Federico Gentilini

# INDICE

1) INTRODUZIONE.....	Pag. 3
2) INQUADRAMENTO GENERALE ED EVIDENZE IN LETTERATURA.....	Pag. 4
– Inquadramento generale dell’osteoporosi	
– L’osteoporosi correlata ai trattamenti oncologici	
– Fisiologia del turnover osseo e patogenesi della perdita ossea	
– Inquadramento generale del tumore della mammella	
– Effetti sul metabolismo osseo dei trattamenti oncologici adiuvanti per il trattamento del B.C.	
– Influenza degli steroidi sessuali sulle ossa	
– Trattamento dell’osteoporosi	
– Farmaci antiassorbitivi: sicurezza e durata del trattamento	
– L’osteoporosi nel paziente anziano	
– Il problema della scarsa casistica sui grandi anziani	
3) TRATTAMENTO DELLA CTBIL.....	Pag. 25
– Le linee guida AIOM	
– Efficacia del Denosumab nel trattamento della CTBIL	
4) SCOPO DELLO STUDIO ED IPOTESI.....	Pag. 28
5) MATERIALI E METODI.....	Pag. 29
– Criteri di inclusione ed esclusione	
– Disegno dello studio	
6) ANALISI STATISTICA.....	Pag. 31
7) RISULTATI.....	Pag. 32
8) DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	Pag. 41
9) BIBLIOGRAFIA.....	Pag. 42

## INTRODUZIONE

Questa tesi si pone come obiettivo quello di analizzare le differenze in termini di outcome sul turn-over osseo e sulla densità minerale ossea (BMD) nelle pazienti anziane affette da osteoporosi secondaria alla somministrazione di farmaci per il trattamento del cancro mammario (Cancer Treatment Induced Bone Loss, CTIBL) e che ricevono terapia con denosumab, confrontandole con la stessa tipologia di paziente più giovane. La CTIBL è una condizione di alterato turn over osseo con depauperamento della massa e della qualità dell'osso causata dagli effetti delle terapie per il trattamento delle patologie oncologiche, in particolare dalla deprivazione estrogenica ed androgenica rispettivamente nel tumore mammario e prostatico. Ad oggi in letteratura sono presenti scarsi dati che analizzano gli outcomes correlati al beneficio del trattamento con denosumab nei pazienti anziani/grandi anziani, soprattutto se confrontati con i risultati ottenuti sulla popolazione più giovane. L'obiettivo di questa tesi è quello di verificare se l'incremento densitometrico della BMD e il decremento del turnover scheletrico in anziani affetti da CTIBL trattati con denosumab è comparabile ai soggetti più giovani affetti dalla stessa patologia.

## **INQUADRAMENTO GENERALE ED EVIDENZE IN LETTERATURA**

### **Inquadramento generale dell'osteoporosi**

L'osteoporosi è una malattia progressiva del tessuto osseo che provoca riduzione della densità minerale ossea e deterioramento della microarchitettura, con conseguente incremento della fragilità ossea. La fragilità scheletrica porta a fratture per traumi minimi, in particolare a livello del rachide toracico e lombare, del polso e del femore (fratture da fragilità).

L'osteoporosi si può sviluppare come una patologia primaria o secondaria ad altri fattori.

Osteoporosi primaria:

Più dell'80% delle diagnosi di osteoporosi nelle donne e circa il 60% negli uomini sono primarie, ovvero senza una causa sottostante identificabile. La maggior parte dei casi si verifica nelle donne in menopausa e negli uomini anziani. Tuttavia, alcune condizioni possono accelerare la perdita ossea nei pazienti con osteoporosi primaria. L'insufficienza gonadica è un fattore importante sia negli uomini che nelle donne; altri fattori comprendono una diminuita assunzione di calcio, bassi livelli di vitamina D e conseguente iperparatiroidismo secondario. Nei pazienti che hanno assunto un insufficiente apporto di calcio durante lo sviluppo osseo nell'adolescenza, non viene raggiunto il picco di massa ossea,

predisponendoli maggiormente a un rischio di fragilità ossea in età adulta e nell'anziano.

Il principale meccanismo di perdita ossea è determinato da un aumentato riassorbimento osseo, che comporta la diminuzione della massa ossea e il deterioramento della microarchitettura; tuttavia, in alcune forme, non solo il riassorbimento ma anche la deposizione ossea può essere compromessa. La perdita di massa ossea può essere causata da vari meccanismi molecolari:

- cambiamenti locali nella produzione delle citochine, in particolare quelli che coinvolgono le citochine come quelle del sistema RANK/RANKL/OPG che influenzano il riassorbimento osseo promuovendo la differenziazione e la maturazione degli osteoclasti;
- alterazione della risposta ossea durante il rimodellamento probabilmente causata dalla riduzione del numero e dell'attività degli osteoblasti, in parte correlata all'età e alle alterazioni della sclerostina;
- fattori che influenzano il riassorbimento osseo, come le variazioni di paratormone e vitamina D.

Casi di fratture da fragilità in bambini, adolescenti, donne in premenopausa o uomini < 50 anni con normale funzione gonadica e senza causa secondaria rilevabile, sono riferibili a un'osteoporosi di origine idiopatica.

Osteoporosi secondaria:

L'osteoporosi secondaria è responsabile di < 20% delle diagnosi nelle donne e del 40% circa negli uomini. L'insorgenza della forma secondaria può altresì accelerare ulteriormente la perdita di tessuto osseo e aumentare il rischio di frattura in pazienti affetti da osteoporosi primaria. Tra le cause di osteoporosi secondaria ha un ruolo significativo l'insufficienza renale cronica, che comporta iperparatiroidismo secondario, elevazione del fosforo sierico e deficienza di calcitriolo, anomalie nei livelli di calcio sierico e deficit di idrossilazione della vitamina D; tali alterazioni comportano osteomalacia e generale riduzione del turnover osseo.<sup>(10)</sup>

### **L'osteoporosi correlata ai trattamenti oncologici**

I trattamenti contro il cancro possono avere effetti negativi significativi sulla salute delle ossa e causare osteoporosi secondaria con conseguente aumentato rischio di fratture. Inoltre, la patologia oncologica accentua la perdita di massa muscolare legata all'età (sarcopenia), che incrementa a sua volta il rischio di cadute con fratture osteoporotiche. Ciò compromette lo stato funzionale del paziente, la sua qualità di vita e la sua stessa sopravvivenza.

Questa condizione patologica nei pazienti oncologici comporta un rischio di frattura più elevato rispetto alla popolazione generale e quindi ha un impatto negativo significativo sulla loro qualità di vita. Il trattamento anti-ormonale è l'attore principale in questo scenario, ma non l'unico, infatti, chemioterapia, radioterapia e altri farmaci possono contribuire a deregolamentare il rimodellamento osseo attraverso diversi meccanismi. Pertanto, l'identificazione dei soggetti

affetti da cancro a rischio di CTIBL è essenziale per la diagnosi precoce e l'intervento appropriato, che include sia modifiche dello stile di vita che approcci farmacologici per prevenire le fratture nei pazienti che seguono i trattamenti antitumorali. <sup>(8)</sup>

### **Fisiologia del turnover osseo e patogenesi della perdita ossea**

L'osso subisce un rimodellamento fisiologico permanente che è responsabile della preservazione della sua integrità e della sua massa minerale. Questo processo attivo e dinamico rappresenta il risultato del corretto equilibrio tra il riassorbimento osseo sequenziale da parte degli osteoclasti e la deposizione ossea da parte degli osteoblasti nella stessa posizione spaziale. Questi due processi devono essere strettamente bilanciati per assicurare il corretto mantenimento delle funzioni scheletriche. Quando il processo è sbilanciato, si può determinare un'alterazione qualitativa del tessuto minerale scheletrico, vi può essere un aumento del riassorbimento, come avviene durante la menopausa, o una diminuzione della formazione ossea, come avviene con l'avanzare dell'età; tali fenomeni possono produrre osteoporosi e determinare un incrementato rischio di frattura.

Il picco di massa ossea, generalmente definito come la quantità di tessuto osseo presente alla fine della maturazione scheletrica, si raggiunge tipicamente all'inizio dell'età adulta, con un'età mediana prevista per le femmine intorno ai 30 anni. Il suo raggiungimento si basa su molteplici fattori concomitanti, tra cui fattori genetici, attività

fisica, dieta, abitudine al fumo, consumo di alcol e stato ormonale. Una volta raggiunto il picco si ha una fase di stabilità della densità e della qualità del tessuto osseo (es. nelle donne durante il periodo fertile). A partire dai 50 anni, con la menopausa e successivamente dopo i 75 anni, ad ogni ciclo di rimodellamento si verifica una leggera diminuzione della formazione ossea, con tassi di perdita ossea annuali diversi a seconda del sesso e per le donne in menopausa. Questo meccanismo para-fisiologico è il risultato dell'interazione tra l'incremento più o meno marcato dell'attività osteoclastica, la diminuzione correlata all'età della differenziazione e replicazione degli osteoblasti, i ridotti livelli di fattori di crescita locali e sistemici e l'ipogonadismo correlato all'età.

In particolare, è stata stimata una diminuzione annuale della densità minerale ossea del 2-5% durante i primi 10 anni dopo la menopausa. Un ruolo fondamentale nella perdita ossea post-menopausa è sicuramente giocato dalla diminuzione fisiologica dei livelli di estrogeni circolanti che determina un rilascio di numerose citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) da parte dei monociti circolanti e dalle cellule del midollo osseo. Questa pleora di fattori solubili è responsabile del reclutamento dei precursori degli osteoclasti, inducendone così la differenziazione e potenziandone l'attività aumentando i livelli del ligando RANK (RANKL) e diminuendo i livelli di osteoprotegerina (OPG). Nonostante sia associato ad una formazione ossea compensatoria, il riassorbimento prevale sulla sintesi, determinando così perdita ossea.

## **Inquadramento generale del tumore della mammella**

Il trattamento del cancro al seno comprende sia terapie locali come chirurgia e radioterapia sia sistemiche, come chemioterapia e terapia ormonale. La scelta della terapia sistemica viene effettuata a seconda del rischio di ricorrenza stabilito attraverso degli scores prognostici per ciascun paziente. Gli studi sul DNA hanno portato all'identificazione di un "lista intrinseca" di oltre 500 geni che definiscono 5 sottotipi biologici di cancro al seno: luminale A, luminale B Her2 -, luminale B Her2 +, Non luminale Her2+ e Basal-Type. Nella pratica quotidiana si utilizza lo score prognostico IHC 4. I pazienti con un punteggio basso per rischio di recidiva possono trarre beneficio dalla terapia ormonale, mentre la chemioterapia è obbligatoria per i pazienti con alto rischio di recidiva. Per i pazienti con un punteggio di recidiva intermedio, la terapia sistemica scelta tiene conto di fattori di rischio quali: età, dimensione del tumore, grado di differenziazione del tumore ed estensione dell'invasione linfonodale. I recettori nucleari per gli estrogeni ed il progesterone hanno un ruolo importante nella crescita e differenziazione del normale epitelio della ghiandola mammaria e la loro espressione nel cancro al seno è il più importante fattore predittivo della risposta terapeutica. Her 2 è una molecola coinvolta nella proliferazione cellulare, presente sulla superficie normale delle cellule epiteliali della ghiandola mammaria ed espresso da circa il 20% dei tumori mammari, che ne determina l'instabilità genomica e l'eccessiva proliferazione. Attualmente, l'espressione Her2 è considerato il più importante fattore prognostico nel cancro al seno. Le mutazioni ereditarie di questi geni sono associate ad un alto rischio di

sviluppare cancro del seno e dell'ovaio. Il trattamento ormonale del cancro al seno è indicato se la neoplasia esprime recettori ormonali (HR+), per gli estrogeni (ER+), per il progesterone (PR+), o per entrambi. La terapia ormonale può essere somministrata a scopo neoadiuvante o adiuvante nella malattia metastatica. <sup>(9)</sup>

### **Effetti sul metabolismo osseo dei trattamenti oncologici adiuvanti per il trattamento del B.C.**

La chemioterapia adiuvante potrebbe causare perdita ossea come conseguenza dell'insufficienza ovarica nelle donne in premenopausa presumibilmente anche attraverso meccanismi estrogeno-indipendenti. Il maggiore effetto negativo sul tessuto osseo nel contesto adiuvante è tuttavia correlato al trattamento endocrino, sia per un impatto più specifico sul metabolismo osseo che per il tempo di somministrazione più lungo.

La terapia endocrina (ET) rappresenta lo standard di cura nel contesto adiuvante poiché ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva e di morte correlata al cancro nei pazienti con BC positivi ai recettori ormonali (HR+), che rappresentano circa il 75-80% di tutte le diagnosi di BC.

L'ET adiuvante è costituita da due principali classi di farmaci: modulatori del recettore degli estrogeni (tamoxifene) e inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, exemestane). Il tamoxifene è un modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERM) che esercita un comportamento diverso sul tessuto osseo rispetto ad

altri tessuti: nelle donne in postmenopausa mostra tipicamente un effetto pro-estrogenico sull'osso aumentando così la densità ossea e riducendo il riassorbimento osseo. Gli inibitori dell'aromatasi (AI), suddivisi in non steroidei (anastrozolo e letrozolo) e steroidei (exemestano), riducono la biosintesi degli estrogeni da parte dei tessuti con attività legata alle aromatasi come l'ovaio femminile, causando una perdita ossea annuale del 2,2–2,6% a livello della colonna lombare e dell'1,7–2,1% a livello delle anche. Studi recenti si sono concentrati su potenziali meccanismi genetici che potrebbero essere responsabili della predisposizione dei pazienti all'osteoporosi correlata all'IA. In particolare, ad un'analisi genome-wide sono stati identificati tre polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 6 geni localizzati sul cromosoma 20 (CTS2, SLC16A7, ATP5E), 6 (TRAM2, TRAM14A) e sul cromosoma 2 (MAP4K4) che sembravano essere significativamente correlati ad un rischio di frattura più elevato nelle donne trattate con AI; studi preclinici suggeriscono che l'espressione di questi 6 geni è modulata dagli estrogeni e la loro sottoregolazione durante la soppressione degli estrogeni è correlata alla sovraregolazione dei geni che promuovono l'osteoporosi.

## **Impatto dei farmaci ormonoterapici sullo sviluppo di CTBIL**

Gli IA non steroidei, letrozolo e anastrozolo, come terapia adiuvante nelle donne in postmenopausa HR+, sembrano esercitare un effetto simile sul tessuto osseo, anche in assenza di un confronto diretto.

Nello studio BIG 1-98, il letrozolo somministrato per 5 anni ha determinato un rischio più elevato di fratture rispetto al tamoxifene (9,3% vs 6,5%, rispettivamente), tuttavia altri studi, come lo studio MA.17 hanno dimostrato che l'uso di letrozolo nel contesto adiuvante prolungato (5 anni di letrozolo dopo il completamento dei 5 anni standard di tamoxifene) non ha comportato un tasso più elevato di fratture cliniche (3,6% vs 2,9%,  $p=0,24$ ) e di incidenza di osteoporosi di nuova diagnosi (5,8% vs 4,5%,  $p=0,07$ ) rispetto al gruppo placebo; tali osservazioni suggeriscono che in generale l'effetto maggiore di perdita ossea sia limitato ai primi 5 anni di trattamento adiuvante.

Infine, uno studio trasversale italiano ha esplorato la prevalenza delle fratture vertebrali prima e durante l'assunzione di inibitori delle aromatasi (AI) in donne con BC precoce in postmenopausa HR+; è stata registrata una prevalenza di fratture vertebrali del 31,2% e del 18,9% rispettivamente nel braccio di pazienti in terapia con AI e nei pazienti naive all'IA. È interessante notare che, in questi ultimi, il danno osseo era tipicamente correlato all'età avanzata e ai valori di BMD al collo del femore, mentre nel gruppo trattato con AI la prevalenza di fratture vertebrali non era significativamente diversa tra i pazienti con osteoporosi e quelli con BMD normale,

sottolineando l'indipendenza tra grado densità minerale ossea e rischio di frattura vertebrale durante il trattamento con IA. <sup>(7)</sup>

In un ulteriore interessante studio si evidenzia come nelle donne in postmenopausa il trattamento con inibitori delle aromatasi sia associato ad un aumento del rimodellamento osseo, con un incremento della riduzione della BMD da due a tre volte maggiore rispetto alle donne non in trattamento. In un'analisi dello studio ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination), la BMD dell'anca è diminuita del 7,2% dopo 5 anni di trattamento con inibitori dell'aromatasi e l'entità della perdita ossea è stata maggiore nei primi 2 anni. I dati clinici supportano l'idea che gli inibitori dell'aromatasi possano accelerare la perdita ossea, producendo così un incremento nell'incidenza di frattura. Un ulteriore esempio è dato da uno studio incentrato sulla prevenzione del cancro al seno in donne in postmenopausa ad alto rischio di sviluppare cancro al seno; un braccio dello studio ha analizzato donne senza osteoporosi all'avvio dello studio, (T-score superiore a -2,5 sia sulla colonna vertebrale che sul collo del femore), l'altro braccio considerava invece donne avviate al trattamento con anastrozolo. Quest'ultimo gruppo ha dimostrato una diminuzione della BMD significativamente maggiore dopo 3 anni di follow-up rispetto alle donne che hanno ricevuto placebo.

Infine, un'ulteriore meta-analisi che ha combinato studi randomizzati e studi di coorte ha stimato che il trattamento con inibitori dell'aromatasi aumenta il rischio di fratture del 17% [IC 95% 1,07-1,28] rispetto all'assenza di trattamento endocrino. La maggior entità

della perdita ossea (7%-9%) avviene a livello della colonna lombare nei primi 12 mesi di terapia. <sup>(11)</sup>

### **Trattamento dell'osteoporosi**

Interventi non farmacologici:

L'abitudine al fumo è associata ad un aumento del rischio di osteoporosi ed il rischio diminuisce con la durata della cessazione, mentre il consumo di alcol sembra esercitare effetti diversi sulla densità minerale ossea a seconda del modello e dei livelli di consumo. Il consumo di caffè non è stato associato in modo significativo né alla BMD del collo femorale né della colonna lombare e precedenti segnalazioni di effetti negativi della caffeina dovrebbero essere attribuiti a una minore assunzione di calcio piuttosto che ad una conseguenza diretta.

L'esercizio fisico è ampiamente raccomandato per prevenire e ridurre l'osteoporosi, ma anche per diminuire le fratture da fragilità correlate e i loro fattori causali come le cadute.

Un adeguato apporto giornaliero di calcio attraverso la dieta è un obiettivo terapeutico nei pazienti con BC in postmenopausa trattati con ET adiuvante. Le fonti preferite di calcio sono il latte e i latticini e l'assunzione giornaliera raccomandata è di 1200-1500 mg di calcio per le donne di età superiore ai 50 anni. La vitamina D, sia prodotta dalla pelle dopo l'esposizione ai raggi UVB che assunta attraverso la dieta (formaggio, tuorlo d'uovo, pesce), viene convertita nel fegato in 25-idrossivitamina D (25-OHD), quindi in 1,25-diidrossivitamina D (1,25(OH)2D) nel rene sotto l'effetto del paratormone (PTH).

L'insufficienza di vitamina D, spesso definita come 25(OH)D plasmatico <30 nmol/l, è frequente nelle donne anziane, con conseguenti livelli elevati di PTH sierico (iperparatiroidismo secondario) e indebolimento osseo; in questo caso dovrebbe essere iniziata l'integrazione tramite somministrazione orale (1000-2000 UI al giorno). Le linee guida del NCCN raccomandano un'assunzione orale giornaliera di 1200 mg di calcio totale e 800-1000 UI di vitamina D nelle donne ad alto rischio di sviluppare CTIBL. Tuttavia, nelle pazienti con BC in postmenopausa in trattamento con ET adiuvante, la sola supplementazione di calcio e vitamina D non è sufficiente per prevenire e trattare la CTIBL, anche se mancano studi clinici randomizzati che ne valutino il ruolo in questa specifica popolazione. Ad oggi, l'integrazione di calcio e vitamina D svolge un ruolo sinergico in associazione con farmaci antiriassorbitivi riducendo il rischio di frattura.

Interventi farmacologici:

Tra i farmaci antiriassorbitivi, due classi principali sono state ad oggi approvate per la pratica clinica: i bifosfonati ed il Denosumab.

Bifosfonati:

I bifosfonati, scoperti negli anni '60 dalla ricerca di analoghi più stabili del pirofosfato inorganico con elevata affinità per il minerale osseo attraverso il legame dei cristalli di idrossiapatite, inibiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti come principale meccanismo d'azione farmacologico. I membri di questa classe farmaceutica differiscono nella struttura chimica, mostrando diversa

potenza nell'attività antiriassorbitiva e diversa affinità per i cristalli di idrossi-apatite: potrebbero essere somministrati per via orale (alendronato, risedronato e ibandronato) o per via endovenosa (ibandronato e zoledronato). I bifosfonati hanno dimostrato di aumentare la BMD e ridurre il rischio di fratture, portando così alla loro approvazione nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi. Una meta-analisi che ha valutato la loro efficacia nella prevenzione delle fratture vertebrali, dell'anca e delle fratture non vertebrali e non femorali ha mostrato un'efficacia non sovrapponibile tra i farmaci. In particolare, il tasso di riduzione delle fratture vertebrali e dell'anca è stato più elevato con lo Zoledronato, mentre con il Risedronato è stata segnalata una maggiore diminuzione delle fratture non vertebrali e dell'anca.

Lo studio ARIBONE ha dimostrato l'impatto favorevole dell'ibandronato sulla densità minerale ossea nelle donne in postmenopausa trattate con anastrozolo, con un guadagno del +2,98% a livello della colonna lombare e del +0,60% a livello dell'anca dopo 2 anni di trattamento. Per quanto riguarda il risedronato, nello studio SABRE è stato riportato un aumento significativo della BMD sia nella colonna lombare (+2,2%) che nell'anca (+1,8%) aggiungendo risedronato orale all'anastrozolo. Questi risultati sono stati confermati da uno studio simile, lo studio IBIS-II.

Lo zoledronato è in assoluto il bifosfonato più studiato nei pazienti con BC in terapia con ET adiuvante. Nelle donne in premenopausa, l'aggiunta di zoledronato 4 mg, somministrato per via endovenosa ogni 6 mesi all'ET adiuvante (goserelin più tamoxifene o

anastrozolo) ha comportato un aumento della densità minerale ossea sia nella colonna lombare che nel femore dopo 60 mesi, come riportato nello studio ABCSG 12. Per quanto riguarda le donne in postmenopausa i cambiamenti nelle misurazioni dei marcatori ossei osservati in un sottogruppo di pazienti trattati con letrozolo più zoledronato in fase iniziale rispetto a zoledronato ritardato suggeriscono che l'effetto dell'acido zoledronico sul rimodellamento osseo è rapido e sostenuto per almeno un anno. Lo studio MA.27B, che è il più grande studio prospettico sull'osso progettato per valutare l'efficacia del trattamento con bifosfonati orali nelle donne in postmenopausa HR+ in terapia con AI concomitanti (anastrozolo vs exemestane), ha arruolato 300 pazienti con punteggi T-score della BMD (colonna vertebrale e anca) superiori a -2,0 e 197 pazienti con almeno un punteggio T-score inferiore a -2,0. Entrambi i gruppi hanno ricevuto vitamina D e calcio, ma solo nel secondo sono stati somministrati bifosfonati. Questo studio ha evidenziato che l'osteoporosi potrebbe essere facilmente gestita nei pazienti con valori di BMD più bassi indipendentemente dall'IA utilizzata, con insorgenza molto rara di fratture cliniche. Sicuramente, nonostante la probabilità di una forte soppressione degli estrogeni durante il trattamento con AI, i bifosfonati sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta dall'AI.

### Denosumab:

Denosumab è un anticorpo monoclonale IgG2 diretto contro RANKL, una molecola che appartiene alla superfamiglia del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) ed esercita un ruolo chiave nella modulazione del rimodellamento osseo; denosumab lega il RANKL

con elevata affinità e specificità impedendo così l'interazione con il suo recettore sugli osteoclasti e sui loro precursori. Di conseguenza, mimando l'effetto dell'OPG, ne inibisce la differenziazione, l'attivazione e la sopravvivenza. In diversi studi clinici denosumab si è dimostrato più efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese quelle femorali) rispetto agli altri farmaci antiriassorbitivi.

Lo studio ABSG-18 ha randomizzato 3.425 pazienti con BC HR+ in postmenopausa precoce allo scopo di creare due gruppi in cui uno riceveva Al più denosumab, mentre il secondo Al più placebo. I risultati hanno mostrato che denosumab potrebbe ritardare l'insorgenza di eventi di frattura e diminuirne l'incidenza rispetto al braccio di controllo (5% vs 9,6%). Denosumab ha anche aumentato la BMD a livello della colonna lombare totale dell'anca totale e del collo femorale. L'effetto protettivo osseo osservato è stato rilevato anche in relazione all'incidenza di nuove fratture vertebrali e al peggioramento di quelle preesistenti; tuttavia, dopo la sospensione di denosumab il beneficio non è stato mantenuto, con una perdita ossea accelerata.

Le linee guida e le raccomandazioni concordano sul fatto che la perdita ossea dovrebbe essere monitorata e dovrebbe essere considerato un intervento antiriassorbitivo nei pazienti con diminuzione della densità minerale ossea durante la terapia con inibitori delle aromatasi.

## **Farmaci antiriassorbitivi: sicurezza e durata del trattamento**

I farmaci antiriassorbitivi sono ben tollerati ed il loro utilizzo nella prevenzione della CTIBL è sicuro. Gli eventi avversi (EA) specifici per classe sono ben noti e possono essere gestiti in modo ottimale nella pratica clinica al fine di evitare l'interruzione del trattamento e ottenere il massimo beneficio atteso. La tollerabilità dei bifosfonati è strettamente dipendente dalla modalità di somministrazione.

L'effetto irritante sulla mucosa del tratto gastrointestinale superiore provoca dispepsia, nausea, vomito, dolore epigastrico ed esofagite; questi sintomi compaiono prevalentemente con alendronato, per cui tipicamente viene raccomandato di deglutirlo con 180–240 ml di acqua al mattino, rimanendo in posizione eretta (seduti, in piedi o camminando) fino a un'ora dopo, sospendendo il farmaco se queste misure falliscono; una corretta somministrazione di bifosfonati orali può dunque ridurre al minimo i sintomi del tratto gastrointestinale superiore. I bifosfonati per via endovenosa sono stati collegati alla tossicità renale (necrosi tubulare acuta tossica) che è maggiore nei pazienti anziani con malattia renale cronica preesistente, suggerendo quindi di calcolare la clearance della creatinina nei pazienti prima di iniziare il trattamento. La reazione di fase acuta può colpire fino al 60% dei pazienti naïve ai bifosfonati trattati con la prima dose di Zoledronato per via endovenosa (meno frequentemente con Ibandronato e dosi successive); essa consiste in sintomi transitori simil-influenzali (mialgia o artralgia, affaticamento, piressia, nausea, mal di testa), fino a forme gravi, anche se generalmente non richiede la sospensione del farmaco.

Questa reazione, che non è stata osservata con i bifosfonati non contenenti azoto, può anche essere una rara conseguenza della somministrazione orale.

Denosumab alla dose comunemente usata per il trattamento dell'osteoporosi è sicuro, come dimostrato negli studi clinici e nei risultati della sorveglianza post-marketing, essendo il dolore muscoloscheletrico l'evento avverso più frequente; in particolare, non è stato riportato alcun aumento del rischio di cancro, ritardo nella guarigione delle fratture o eventi avversi gravi rispetto al placebo.

Gli eventi avversi meno comuni legati ai farmaci antiriassorbitivi sono l'osteonecrosi della mandibola (MRONJ) e l'ipocalcemia. L'insorgenza della MRONJ, descritta per la prima volta all'inizio degli anni 2000 in pazienti trattati con agenti antiriassorbitivi, potrebbe essere favorita da ulteriori fattori di rischio quali l'uso di corticosteroidi, l'abitudine al fumo e da alcune comorbilità (es. diabete mellito, disturbi immunologici). Per prevenire la MRONJ è necessario mantenere una buona igiene orale e garantire un'appropriate terapia antibiotica nel corso di misure odontoiatriche invasive; talvolta (soggetti a rischio) prima di iniziare il trattamento è consigliata una visita odontoiatrica con estrazione di denti e impianti non recuperabili. Al giorno d'oggi, l'incidenza di questi eventi avversi sembra essere molto bassa sia con i bifosfonati che con il denosumab, somministrati secondo gli schemi raccomandati.

La durata ottimale dei trattamenti antiriassorbitivi durante l'ET adiuvante non è ben definita; tutte le principali linee guida internazionali ne consigliano comunque la somministrazione per

tutta la durata dell'ET adiuvante. I dati a supporto di questa raccomandazione sono indiretti e basati su studi registrativi condotti su pazienti trattati con AI, in cui l'uso concomitante di agenti antiassorbitivi sembrava ridurre il rischio di fratture e preservare la densità minerale ossea modulando il turnover osseo. <sup>(7)</sup>

### **L'osteoporosi nel paziente anziano**

La variazione mondiale nell'incidenza e nella prevalenza dell'osteoporosi è difficile da determinare a causa dei problemi di sottodiagnosi. Il modo migliore per confrontare l'osteoporosi in diversi gruppi di popolazione è osservare i tassi di frattura negli individui più anziani. I dati provenienti dai paesi in via di sviluppo sono scarsi. In tutto il mondo, l'osteoporosi causa più di 8,9 milioni di fratture ogni anno, con una conseguente frattura osteoporotica ogni 3 secondi. Si stima che l'osteoporosi colpisca 200 milioni di donne in tutto il mondo:

- Circa un decimo delle donne di 60 anni
- Un quinto delle donne di 70 anni
- Due quinti delle donne di 80 anni
- Due terzi delle donne di 90 anni

Una donna su 3 di età superiore ai 50 anni andrà incontro a fratture osteoporotiche, così come 1 uomo su 5 di età superiore ai 50 anni.

I dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dal 2005 al 2010 hanno suggerito che negli Stati Uniti, il 16,2% degli adulti di età pari o superiore a 65 anni aveva

osteoporosi a livello della colonna lombare o del collo del femore. La prevalenza di osteoporosi, aggiustata per l'età, è risultata più alta tra le donne (24,8%) rispetto agli uomini (5,6%). La prevalenza non aggiustata per età è risultata più elevata tra gli adulti di età pari o superiori a 80 anni (25,7%) rispetto agli adulti di età compresa tra 65 e 79 anni (12,8%).

NHANES ha inoltre scoperto che il 48,3% degli adulti di età pari o superiore a 65 anni presentava osteopenia o bassa densità ossea nella colonna lombare o nel collo del femore. Le donne avevano una prevalenza più elevata, aggiustata per età, di ridotta massa ossea in entrambi i siti scheletrici (52,3%) rispetto agli uomini (44,0%). Gli adulti di età pari o superiore a 80 anni avevano una prevalenza, non corretta per età, di maggior riduzione della massa ossea (52,7%) rispetto agli adulti di età compresa tra 65 e 79 anni (46,7%).

L'osteoporosi e le sue complicanze associate sono cause comuni di morbilità e mortalità negli anziani. Tutti gli adulti sani dovrebbero essere informati sulle misure per prevenire l'osteoporosi, compreso un adeguato apporto di calcio e vitamina D, la partecipazione ad esercizi con pesi ed evitare il consumo di tabacco e di alcol.

Le donne dovrebbero essere sottoposte a screening per l'osteoporosi a partire dall'età di 55-60, o anche prima in caso di fattori di rischio per osteoporosi/fratture. Lo screening per l'osteoporosi negli uomini dovrebbe essere preso in considerazione quando sono presenti fattori di rischio e comunque sempre dopo i 70-75 anni.

Alle donne e agli uomini affetti da osteoporosi dovrebbe essere offerta la terapia farmacologica. La scelta della terapia dovrebbe essere basata sulla sicurezza, sul costo, sulla convenienza e su altri fattori correlati al paziente. La durata della terapia dipende dall'agente scelto e dal rischio del paziente di fratture future. <sup>(2)</sup>

### **Il problema della scarsa casistica sui grandi anziani**

É noto che l'incidenza delle fratture osteoporotiche aumenta con l'età; di conseguenza la prevalenza globale delle fratture osteoporotiche aumenterà con l'invecchiamento della popolazione. In età avanzata l'osteoporosi è associata a un notevole onere in termini di morbilità e mortalità, tuttavia continua a essere sottodiagnosticata e sottotrattata. Ciò dipende da molti fattori tra cui scarsa consapevolezza, elevato grado di comorbilità, poliframaco-terapia e ageismo. Inoltre un altro fattore che potrebbe spiegare il frequente sottotrattamento dei pazienti anziani potrebbe essere la sistematica esclusione di anziani multi-comorbidi e fragili dai trials clinici. Infine, le prove dell'efficacia antifratturativa dei trattamenti per l'osteoporosi provengono principalmente da studi randomizzati e controllati condotti su donne in postmenopausa con un'età media di inferiore a 80 anni, fatto salvo rari casi di studi condotti in pazienti ultra-ottantenni post-frattura di femore.

Tale carenza di dati è sconcertante in quanto le poche evidenze disponibili mettono in luce come rispetto agli individui più giovani negli anziani si osserva una maggiore riduzione del rischio assoluto di frattura, se pur in parte a causa del rischio basale di frattura più

elevato; inoltre, le attuali terapie per l'osteoporosi sembrano essere sicure anche negli anziani.

Il rischio di frattura e le conseguenze che ne derivano non sono da sottovalutare, a titolo d'esempio, nello studio di *A. Vandembroucke* del 2021 si dimostra che entro 1 anno dopo una frattura dell'anca, il 40% dei pazienti non era in grado di camminare autonomamente, il 33% di loro era totalmente dipendente o ricoverato in una casa di cura e la mortalità era di circa il 20%. Sono state riscontrate osservazioni simili negli anziani con altri tipi di fratture non vertebrali e anche con fratture vertebrali. Nei pazienti con frattura dell'anca, questo eccesso di mortalità non viene osservato solo entro il primo anno successivo alla frattura, ma viene osservato continuamente negli anni successivi a causa della sottostante comorbidità in questi anziani fragili. <sup>(3)</sup>

## TRATTAMENTO DELLA CTBIL

### Le linee guida AIOM

Le linee guida AIOM sono aggiornate ogni anno e sono partite nel 2015, in cui sono state punto di partenza per la Nota 79 G.U. 20/5/15 n. 115. Gli aspetti principali relativi alla CTIBL consistono in:

- La densitometria non è la determinante del rischio fratturativo, dal momento che non vi sono studi che definiscano la soglia densitometrica per il rischio di frattura. I pochi studi presenti per l'osteoporosi indicano che il cut-off non è definibile perché spesso si ricade nell'ambito della normalità. Quindi, anche i pazienti con BMD nella norma, dovrebbero essere trattati con farmaci antirassorbitivi per tutto il tempo della durata della terapia ormonale. Questo punto, definito con il metodo SIGN, ha qualità dell'evidenza bassa e forza di raccomandazione clinica debole.
- A differenza degli altri consensus statement, si specifica che l'inizio della terapia con inibitori del riassorbimento osseo per i pazienti in terapia ormonale adiuvante per carcinoma della prostata e della mammella si può prendere in considerazione in prevenzione primaria a partire dall'inizio della terapia ormonale adiuvante, come nel caso dell'osteoporosi cortisonica. Anche questo aspetto è definito con il metodo SIGN; il grado di raccomandazione è moderato e la forza della raccomandazione clinica è forte.

- Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi sarebbe indicato denosumab 60 mg/ogni 6 mesi per la prevenzione delle fratture da CTIBL; in questo caso, la qualità dell'evidenza è forte (GRADE). <sup>(4)</sup>

### **Efficacia del Denosumab nel trattamento della CTIBL**

In uno studio prospettico effettuato da *Gnant* e collaboratori, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 3, le pazienti in postmenopausa con carcinoma mammario precoce con recettori ormonali positivi in trattamento con inibitori dell'aromatasi sono state assegnate in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere denosumab 60 mg o placebo somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi in 58 centri di sperimentazione

Rispetto al gruppo placebo i pazienti del gruppo denosumab hanno vissuto un periodo libero da ri-frattura significativamente superiore. Il numero complessivo inferiore di fratture nel gruppo denosumab rispetto al gruppo placebo era simile in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusi i pazienti con un T-score pari o superiore a -1 al basale sia in quelli con un T.score inferiore a -1 già al basale. L'incidenza degli eventi avversi nel gruppo di analisi non differiva tra il gruppo denosumab ed il gruppo placebo. I principali eventi avversi sono stati artralgia e altri sintomi correlati agli inibitori dell'aromatasi; non è stata segnalata alcuna tossicità aggiuntiva derivante dal farmaco in studio. In questo studio, peraltro, non si è registrato alcun evento di osteonecrosi della mandibola, nonostante l'osservazione attiva da parte di un gruppo di esperti. Si evidenziava quindi come

denosumab 60 mg inserito in terapia adiuvante due volte all'anno riduce il rischio di fratture cliniche nelle donne in postmenopausa con cancro al seno che ricevono inibitori dell'aromatasi e può essere somministrato senza tossicità aggiuntiva. <sup>(5)</sup> Lo studio di *Gnant* e collaboratori ha pertanto definito e consolidato nella pratica clinica, l'uso del denosumab in prima linea nelle donne con neoplasia mammaria ed in terapia con IA per la prevenzione primaria e secondaria delle fratture da fragilità. In questo contesto tuttavia va sottolineato il limite più importante dello studio: meno del 15% delle pazienti arruolate presentava un'età superiore ai 75 anni, con solo il 4% circa di età superiore a 80 anni. Questo aspetto chiaramente riduce fortemente l'esportabilità dei risultati dello studio nelle donne affette da neoplasia mammaria ed in terapia con inibitori dell'aromatasi di età superiore ai 75 anni, e con elevato grado di comorbilità e fragilità.

Tenuto conto di quanto presente in letteratura e degli obiettivi di questa tesi si passa ora all'analisi dello studio eseguito sul nostro campione di pazienti.

## SCOPO DELLO STUDIO

Abbiamo voluto valutare l'effetto del trattamento con Denosumab in donne post menopausali affette da Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTBIL), ovvero in corso di terapia con inibitore delle aromatasi a seguito di cancro mammario. Abbiamo inizialmente valutato la popolazione ed inserita successivamente in uno studio caso-controllo confrontando le donne con età inferiore a 75 anni con le donne di età superiore od uguale a 75 anni. Si è voluto confrontare tali fasce di età in quanto nello studio su citato di *Gnant* in cui si valida l'uso di denosumab, la percentuale di pazienti over 75 è meno rappresentata (circa il 15% dei pazienti); pertanto tale popolazione ha livelli di evidenza estremamente ridotti. Inoltre, dalle iniziali analisi effettuate con Denosumab (studio FREEDOM e sue post-hoc analisi), l'età di 75 anni risultava essere il cut-off determinante differenti outcomes correlati al trattamento, in particolare in termini antifratturativi e di modifiche sierologiche dei marcatori di turn-over osseo.

## MATERIALI E METODI

Per lo svolgimento di questo studio caso-controllo si sono valutate un totale di 268 pazienti affette da neoplasia mammaria potenzialmente candidabili; sono stati valutati dei criteri di inclusione ed esclusione dallo studio; nello specifico sono state incluse nello studio le pazienti post-menopausali di età superiore a 45 anni con diagnosi di neoplasia mammaria, terapia in atto con inibitore dell'aromatasi da meno di 6 mesi, un T-score < -2,5 oppure almeno una frattura vertebrale o femore, valori di 25-OHD basale > 10 ng/ml, calcio sierico superiore a 8,5 mg/dl, terapia con Denosumab 60 mg semestrale iniziata al momento della valutazione basale ed una valutazione basale e a 12 mesi completa di calcio, fosforo, creatinina, 25-OH-vitamina D, PTH, CTX, BALP e MOCDXA del femore e della colonna basale. Per essere incluse nello studio le pazienti dovevano altresì essere naïve alla terapia con anti-riassorbitivo o aver sospeso la terapia con anti-riassorbitivo da almeno due anni.

Sono stati considerati criteri di esclusione la presenza di osteoporosi secondaria pre-esistente all'avvio della terapia con inibitore dell'aromatasi o la pregressa terapia con anti-riassorbitivo nei due anni precedenti (incluso denosumab e BP), IRC in stadio 4-5/5D ed insufficienza epatica. Sono altresì state escluse le pazienti con dati incompleti basali e a 12 mesi e coloro che non hanno completato il follow-up ad un anno dall'avvio della terapia.

In totale sono state quindi escluse dal campione iniziale 169 pazienti, di cui N°=45 non risultavano in terapia con inibitore delle aromatasi, N°=28 avevano effettuato pregressa terapia con bifosfonati, N°=74 non hanno completato il follow up ad un anno, infine N°=22 sono state escluse per altre cause comprese tra i criteri di esclusione.

La causa principale di esclusione dal trial è stata dunque l'assenza di dati completi ad un anno (in molti casi erano donne da poco arruolate e pertanto in attesa di finalizzare il follow-up).

Dalla selezione del campione di popolazione sono residue 109 pazienti.

Di queste, 30 donne di età superiore o uguale a 75 anni sono state selezionate ed «individually-matched» con 30 donne di età inferiore a 75 anni, confrontabili per età della menopausa (+/- 3 anni), T-score femore totale (+/- 0,2), e presenza di frattura femorale o di almeno una vertebra. (Figura 1).

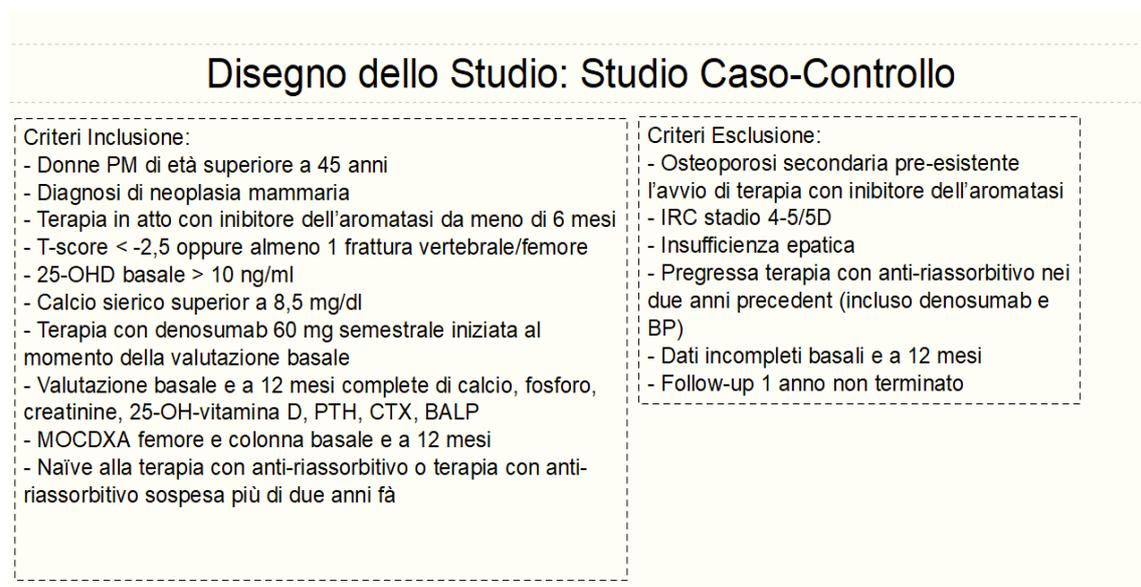


Figura 1

Poiché in letteratura esistono alcuni dati che risultano essere divergenti in funzione dell'età in popolazioni con o senza tumore mammario, abbiamo anche deciso di suddividere la popolazione in 4 sottogruppi per fasce di età, stratificandoli in funzione dei valori di CTX, PTH, L-score alla DEXA, per verificare se la nostra popolazione era sovrapponibile ad altre descritte in letteratura. I sottogruppi sono stati così definiti: 50-59 anni (sottogruppo 0), 60-69 anni (sottogruppo 1), 70-79 anni (sottogruppo 2) e >80 anni (sottogruppo 3).

## **ANALISI STATISTICA**

Le variabili sono state descritte come media +/- errore standard, o numero e percentuale. La variazione percentuale ed assoluta delle variabili outcomes considerate è stata calcolata. Le caratteristiche dei due gruppi sono state confrontate usando il test di Mann-Whitney o il t di Student per campioni indipendenti, ANOVA per le variabili continue, e il chi-square e Fisher exact test per le variabili categoriali.

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando SPSS per Mac (ver 20.0).

## RISULTATI

La raccolta retrospettiva dei dati è stata effettuata su un periodo totale di circa 2 anni, con dati provenienti da follow-up di pazienti analizzati negli ambulatori Oncogeriatrici della Geriatria dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova e presso gli ambulatori di Reumatologia dell'ASL-3 Genovese. Sono stati studiati un totale di 268 pazienti, di cui 169 sono risultati eleggibili allo studio; di questi, 30 pazienti over 75 anni in trattamento con Denosumab sono stati "individually matched" con altri 30 pazienti di controllo (< 75 anni). Tre donne di età superiore ai 75 anni non sono state considerate in quanto non è stato possibile il "matching" (T-score inferiore a -4) con altrettante donne di età inferiore a 75 anni (Figura 2).

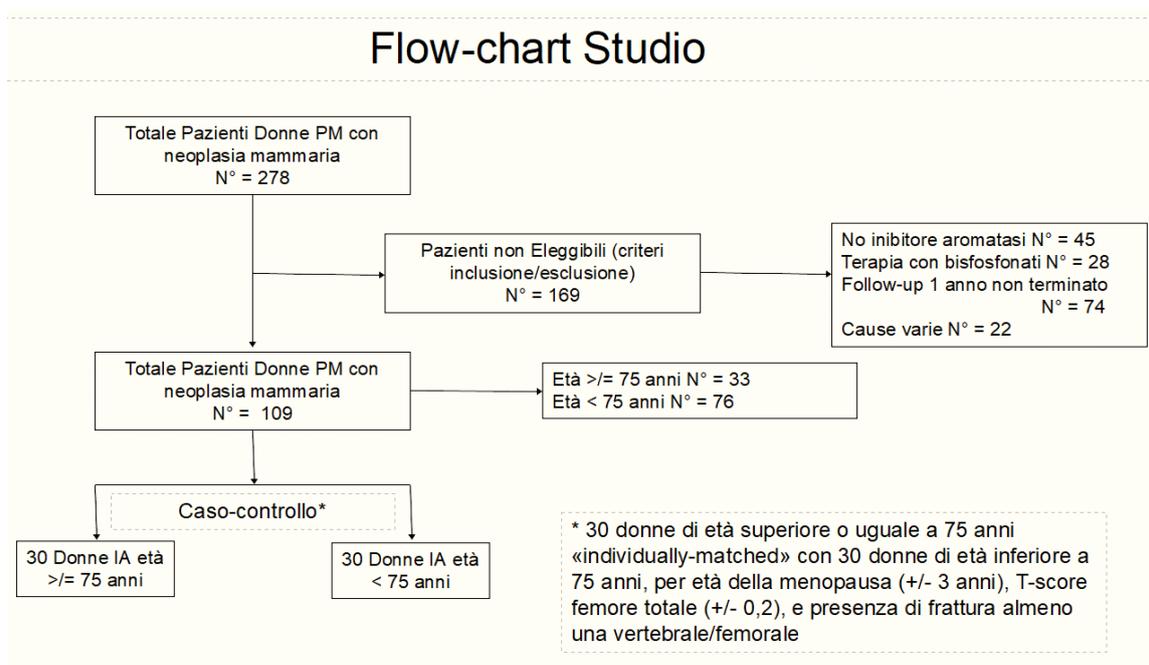


Figura 2

Sono innanzitutto state analizzate le caratteristiche anagrafiche e generali delle pazienti, quali età, menarca e menopausa, il numero di gravidanze portate a termine, la presenza di fattori di rischio come il fumo o il consumo di alcolici, la presenza di fratture femorali o vertebrali anche secondarie a fragilità e la dose di vitamina D assunta mensilmente. Come evidenziato, i due gruppi erano sovrapponibili, fatta eccezione per il numero medio di gravidanze, maggiore nelle donne più anziane. I dati raccolti sono riportati nella seguente tabella.

Tabella 1

### Caratteristiche Cliniche Basali delle Pazienti

Variabile	< 75 anni N° 30	>= 75 anni N° 30	p-value
Età media, anni (DS)	64,6 (7,4)	81,4 (4,7)	<.001
Età menarca, anni (DS)	12,5 (1,5)	12,7 (1,5)	.671
Età menopausa, anni (DS)	49,1 (4,1)	51,4 (4,1)	.094
N° gravidanze a termine, n° medio (DS)	0,8 (0,7)	1,6 (1,3)	.006
Fumo, n (%)	12	6	.158
Consumo di alcool > 2 unità al giorno, n (%)	9	4	.209
Almeno 1 frattura vertebrale/femorale, n (%)	23	23	>.999
Dose cumulativa mensile di colecalciferolo, n (%)			>.999
25'000 UI/mese	8	8	
50'000 UI/mese	20	21	
100'000 UI/mese	2	1	
N° fratture da fragilità femorali/vertebrali, n° medio (SD)	1,1 (1,1)	1,6 (1,3)	.176

Le pazienti sono state valutate anche in base alle caratteristiche basali medie del metabolismo osseo, quali età, calcio sierico, 25-OH-vitamina D, creatinina, paratormone, beta-CTX e BALP. Sono

stati inoltre valutati i valori di BMD tramite registrazione del T-score lombare L1-L4, del collo del femore e femorale totale.

Anche in questo caso i due gruppi erano sovrapponibili, sebbene ci fosse un trend verso un PTH più elevato e un T-score lombare più basso nelle donne over 75, trend che tuttavia non era significativo.

Tali dati sono riportati nella seguente tabella.

Tabella 2

### Caratteristiche «Ossee» Basali delle Pazienti

Variabile	< 75 anni N° 30	>= 75 anni N° 30	p-value
Età media, anni (DS)	64,6 (7,4)	81,4 (4,7)	<.001
Calcio, media mg/dl (DS)	9,4 (0,5)	9,4 (0,5)	.843
25-OH-vitamina D, media ng/ml (DS)	39 (10)	36 (11)	.241
Creatinina, media mg/dl (DS)	0,7 (0,1)	0,8 (0,2)	.072
Paratormone, media pg/ml (DS)	62 (19)	72 (25)	.086
Beta-CTX, media ng/ml (DS)	0,759 (0,247)	0,700 (0,212)	.320
BALP, media ug/L (DS)	13,8 (5,0)	14,3 (4,7)	.695
BMD T-score lombare L1-L4, media (DS)	-2,7 (1,2)	-3,0 (1,0)	.094
BMD T-score femore collo, media (DS)	-2,4 (0,9)	-2,6 (0,7)	.324
BMD T-score femore totale, media (DS)	-2,3 (0,9)	-2,4 (0,7)	.247

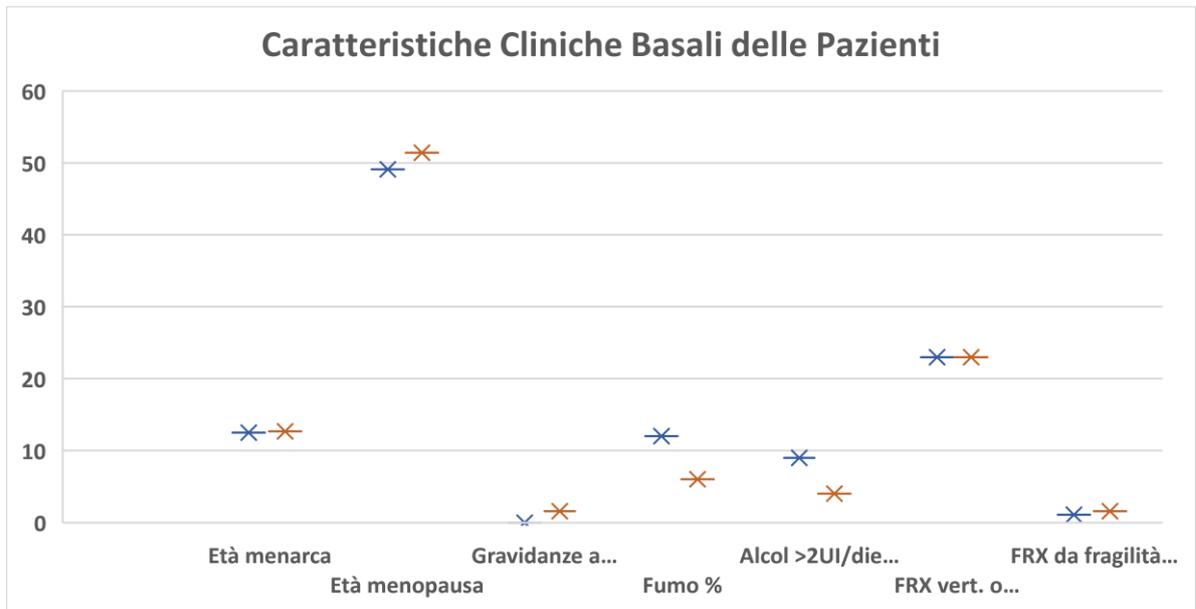


Grafico 1

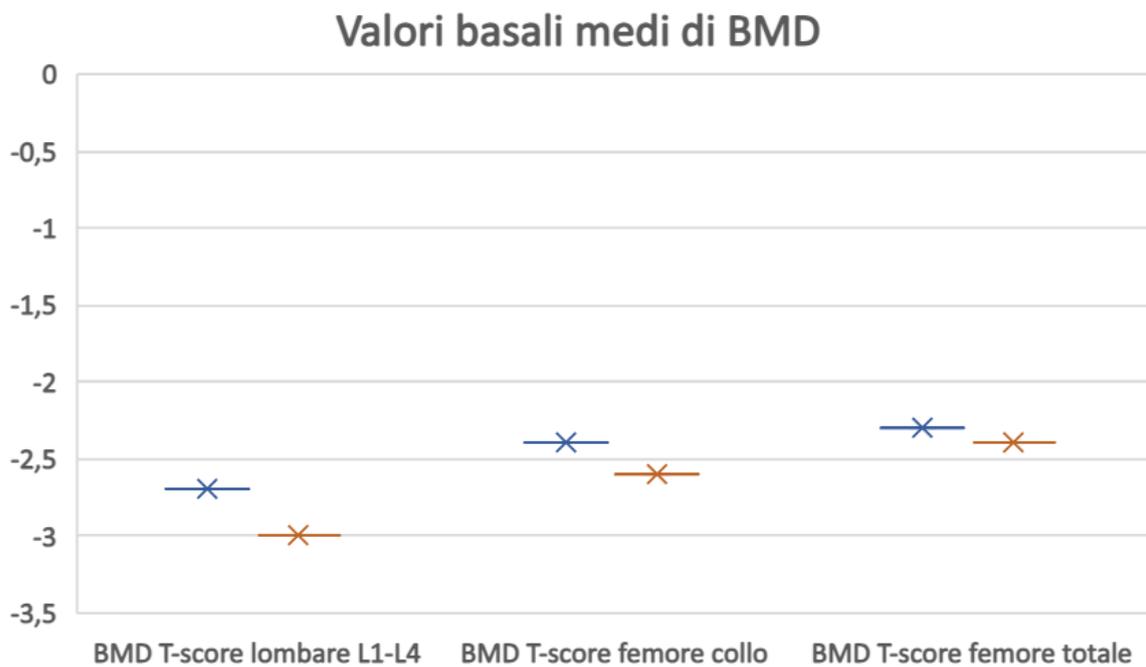


Grafico 2

Si sono osservate differenze attese sia relative al valore di PTH, che aumenta con l'età (dato noto in letteratura da più di trent'anni), sia del valore di CTX, più alto nelle donne giovani affette da neoplasia mammaria rispetto alle stesse pazienti più anziane. Non si sono

rilevate invece significative differenze circa il valore di t-score lombare. Questi dati supportano l'evidenza di come la popolazione in studio risulti sovrapponibile a quella presente in letteratura.

## Valori Medi di PTH per Fascia di Età

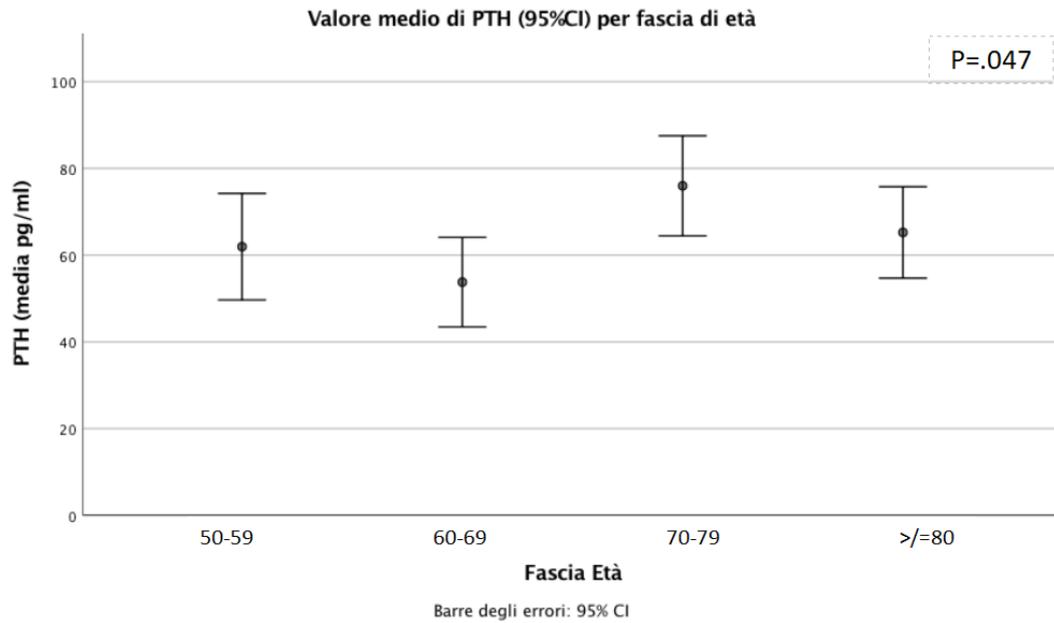


Grafico 3

## Valori Medi di Beta-CTX per Fascia di Età

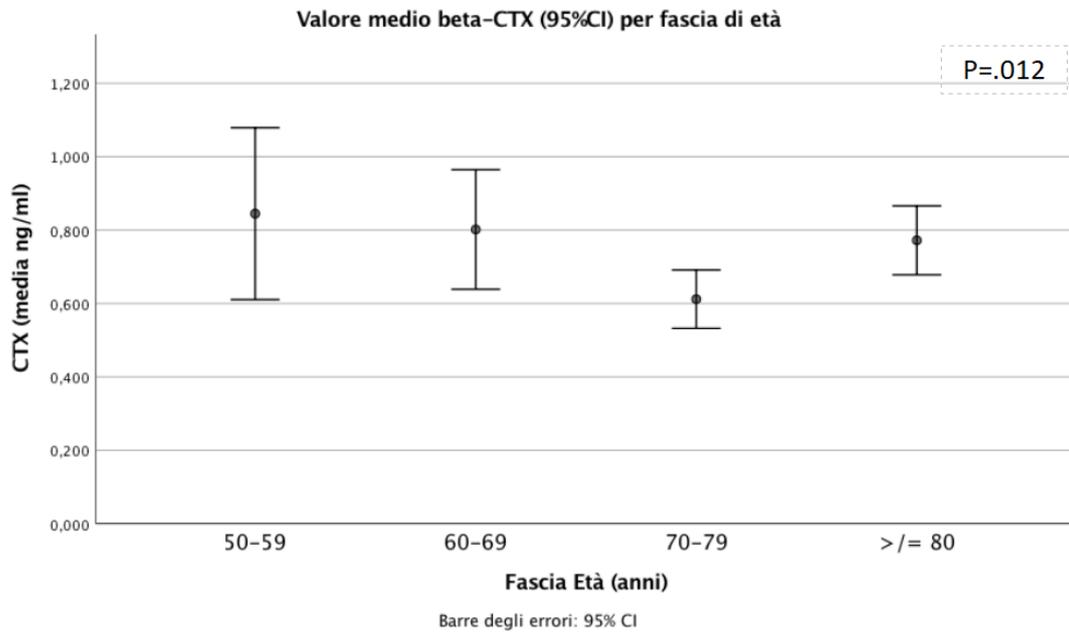


Grafico 4

## Valori Medi del T-score Lombare per Fascia di Età

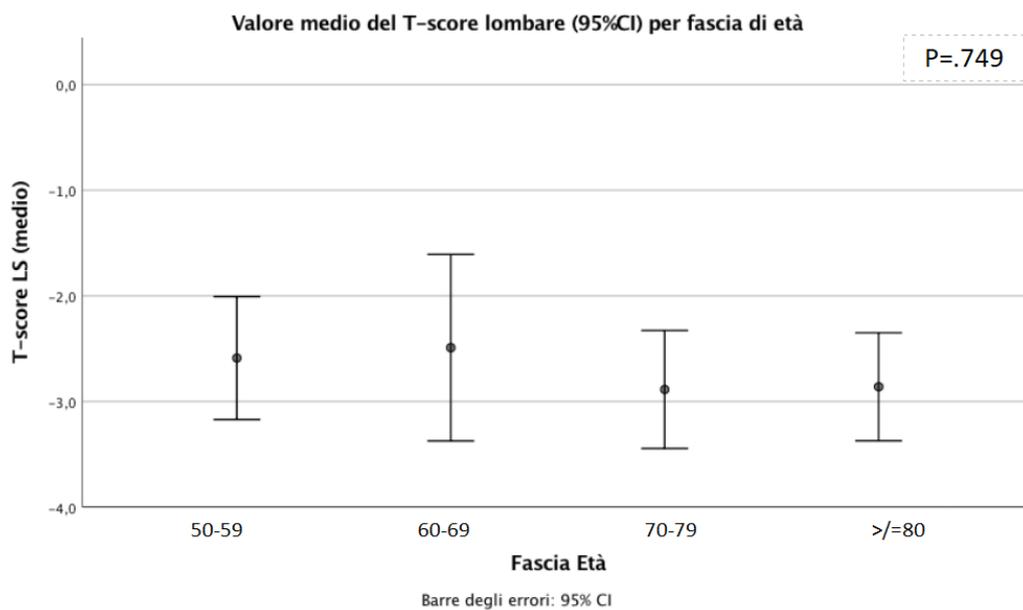


Grafico 5

A 12 mesi si sono valutate le variazioni percentuali dei singoli parametri osteometabolici.

In termini assoluti la risposta al Denosumab è risultata sovrapponibile nelle due popolazioni in studio.

I risultati evidenziano come la variazione media percentuale dei principali parametri del metabolismo osseo fosse sovrapponibile nei due gruppi (grafico 1 e 2), ad eccezione del valore di calcio sierico (tabella 3), che si riduceva maggiormente nelle pazienti più anziane e della BMD del collo del femore (grafico 3), che dimostrava un maggior incremento nelle pazienti più giovani.

Tabella 3

### Variatione Media % dei principali parametri di metabolismo osseo a 12 mesi

Parametro	< 75 anni N° 30	>= 75 anni N° 30	p-value
	% Media (deviazione standard)		
Calcio sierico	-0,5% (4,9)	-1,8% (6,8)	.046
25-OH-vitamina D	9,2% (30,2)	26,1% (33,1)	.140
Creatinina	-1,0% (5,5)	-2,5% (8,5)	.739
Paratormone	26,6% (31,9)	27,4% (31,5)	.625
Beta-CTX	-75,6% (16,9)	-77,9% (15,0)	.439
BALP	-14,6% (4,2)	-14,3% (16,7)	.315
BMD T-score lombare L1-L4	6,6% (8,8)	6,7% (9,9)	.554
BMD T-score femore collo	7,3% (14,8)	3,2% (4,2)	.001
BMD T-score femore totale	2,2% (11,6)	3,9% (6,2)	.983

Oltre le variazioni significative dei valori di calcio sierico e BMD del collo femorale si noti come i valori di creatinina risultano migliorativi in entrambi i gruppi; ciò sembra correlato ad una riduzione dei valori

sierici di fosforo (dato presente in letteratura) con conseguente beneficio sul metabolismo renale.

Focalizzandoci sull'apparente trend di maggior efficacia densiometrica nelle donne più giovani, se pur limitato al collo del femore, risulta chiaro che sono sicuramente necessarie ulteriori indagini future in quanto va considerato che 12 mesi di follow-up risultano un periodo eccessivamente ridotto per confermare o confutare tale ipotesi.

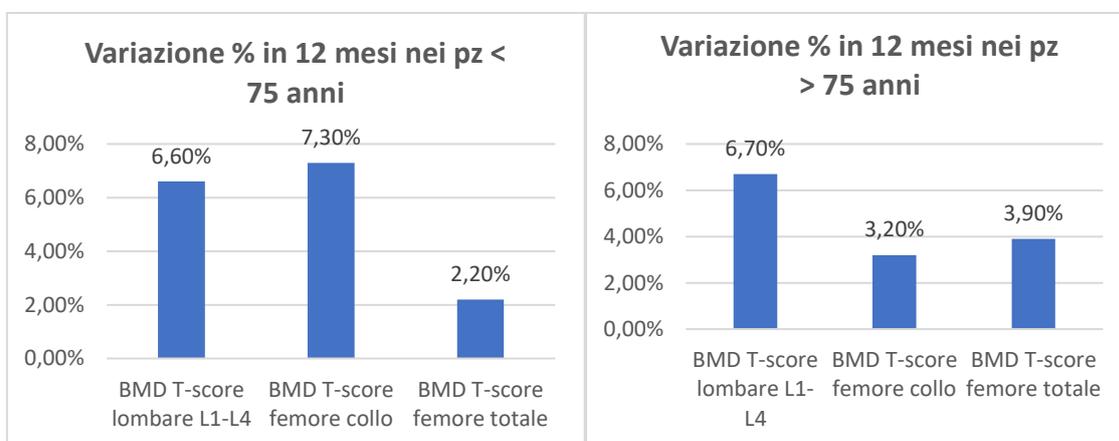


Grafico 6 e 7

In merito al turn-over scheletrico CTX e BALP hanno dimostrato decrementi sovrapponibili nei due gruppi, ad indicare come la risposta biologica al trattamento con Denosumab risulti sostanzialmente sovrapponibile.

Infine, le pazienti più anziane tendono ad avere una maggior riduzione di calcio sierico rispetto alle pazienti più giovani. Tale dato risulta di notevole importanza in quanto pone l'attenzione sull'introito di calcio e vitamina D nella dieta.



## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Quanto emerge dallo studio caso controllo effettuato sulla nostra popolazione in studio evidenzia innanzitutto l'importante carenza di dati riguardanti la terapia con denosumab nei pazienti grandi anziani affetti da CTBIL, popolazione sempre più rappresentata grazie all'allungamento dell'aspettativa di vita ed alle cure in progressivo miglioramento legate al trattamento del cancro del seno. Inoltre la scarsità di trials focalizzati sull'anziano riduce ulteriormente i materiali disponibili in letteratura. In questo studio caso controllo abbiamo evidenziato come l'efficacia delle terapie antiriassorbitive sia sovrapponibile nel paziente anziano rispetto alle donne più giovani, evidenza data sia dalla risposta biologica sia in termini di densità ossea, in gran parte sovrapponibile tra i campioni in studio. Differenze sostanziali sono presenti nelle modifiche del calcio sierico tra i due campioni, probabilmente come differente risposta metabolica con l'avanzare dell'età sia come diversa capacità da parte dell'organismo di assimilare in modo idoneo questo micronutriente dalla dieta. Tali osservazioni rendono quanto mai evidente come, soprattutto nel paziente anziano che si avvia alla terapia antiriassorbitiva, sia di estrema importanza assicurare un adeguato introito di calcio e vitamina D. In conclusione, i grandi anziani affetti da CTBIL rappresentano una fetta di popolazione oncologica non ancora sufficientemente inclusa nei percorsi diagnostico terapeutici legati alle terapie antiriassorbitive, che dovrebbero essere incoraggiate in questa popolazione, soprattutto in considerazione della valida risposta clinica e laboratoristica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Cancer Treatment and Bone Health Catherine Handforth · Stella D'Oronzo · Robert Coleman · Janet Brown
- 2) Osteoporosis in Older Adults: Catherine Bree Johnston MD, MPH, Meenakshi Dagar MD
- 3) Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old A Vandenbroucke, F P Luyten
- 4) CTIBL: linee guida AIOM 2021, BoneHealth
- 5) Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial Michael Gnant, Georg Pfeiler
- 6) Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): pathogenesis and clinical implications S D'Oronzo, S Stucci
- 7) Cancer Treatment–Induced Bone Loss (CTIBL): State of the Art and Proper Management in Breast Cancer Patients on Endocrine Therapy Anna Diana, Francesca Carlino.
- 8) Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients, Santos Castañeda, Ana Casas.
- 9) Hormone Therapy in Breast Cancer, 2017, Mădălina Drăgănescu, Codruța Carmocan
- 10) Manuali MSD
- 11) Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: Position statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia, 2018, Mathis Grossmann; Sabashini K. Ramchand