



SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GERONTOLOGIA E GERIATRIA

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

Relatrice: Prof.ssa Fiammetta Monacelli

Correlatore: Dott. Andrea Casabella

Candidato: Dott.ssa Francesca Paladin

Osteosarcopenia and clinical frailty induced by adjuvant endocrine therapy for breast cancer in the elderly female population efficacy of Denosumab in clinical practice

Introduction

Breast cancer represents a serious global health problem with increasing incidence in the elderly female population and the discovery of adjuvant endocrine therapy has played a crucial role in the treatment of estrogen-positive breast cancer.

A particular relevance is the use of adjuvant endocrine therapy (ET) for curative disease. The majority of elderly breast cancer patients have small, estrogen receptor-positive (ER+), human epidermal growth factor receptor two-negative (HER2-), and clinically lymph node (LN) negative-breast cancers, and consequently, the need for defining the role of ET in this cohort is even further emphasized. The prevalence of breast cancer in older adults is increasing and the higher cancer mortality in older adults compared with younger women establishes a major health disparity that could be explained by advanced presentation, defer diagnosis, musculo-skeletal decline, and presence of multi morbidities. However, these therapies are often associated with adverse events related to the progressive qualitative and quantitative deterioration of bone mass, which determines an increased risk of fragility fractures, with consequent development of motor disability and reduced quality of life. In addition to skeletal complications, tumor progression, chemotherapy and estrogen deprivation can improve muscle mass loss and dysfunction. Osteoporosis and sarcopenia together define a real geriatric syndrome, called "osteosarcopenia". The therapeutic management of elderly patients remains a challenge due to multifactorial complexity of geriatric patient attributable to determinants such as comorbidities, performance status, life expectancy and the pathological and molecular characteristics of the tumor.

Nonetheless, functional age (ie, not chronological age) and potential underlying frailty should contribute to decision making about treatment.

Given this images we aimed to prospectively compare the long-term efficacy of denosumab vs. therapy with bisphosphonates and/or calcium and/or vitamin D, on bone and muscle, in a cohort of female patients over 65 diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant endocrine therapy by a timely osteo-metabolic and sarcopenic evaluation. Thirty patients consecutively enrolled at the IRCCS San Martino Hospital, Genoa, Italy, received a comprehensive geriatric assessment and bone densitometry (DXA) with quantitative and qualitative bone and muscle analysis at baseline and longitudinally after 1 year of osteotherapy.

In this study, we characterize the practice patterns at a single institution regarding use of adjuvant ET for women patients cohort over 65 yy diagnosed with non-metastatic breast cancer on adjuvant hormonal therapy, with stage I-III ER+ breast cancer who underwent breast-conserving surgery (BCS). We also sought to evaluate the effect of ET on bone, whole body and CGA geriatric status and assess the therapeutic efficacy of Denosumab in the prevention of bone loss induced by aromatase inhibitors (Aromatase Inhibitor-

associated Bone Loss - AIBL, using a case-control study of correlation between the instrumental parameters of qualitative and quantitative bone reduction, wealth and musculoskeletal deterioration .

Materials and Methods

We performed an observational case-control study involving 60 continuous patients (30 case and 30 case controls) referred to the U.O. Geriatric Clinic of the San Martino Polyclinic in Genoa in the period between 1 January 2022 and 1 January 2023. A daily Oncogeriatric Consultancy service is in place in this department, dedicated to elderly patients diagnosed with breast cancer, in collaboration with the Breast Unit of this hospital and U.O. Clinical Rheumatology which offers them a periodic outpatient check-up program throughout the duration of the oncological disease and instrumental examinations.

Qualified patients were ≥ 65 years old and had made adjuvant endocrine therapy for breast cancer. They were excluded if informed consent was lacking. Patients diagnosed with non-metastatic breast cancer undergoing adjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors for at least 6 months, and with T-score equal to or lower than -2.5 SD for inclusion criteria, patients with BMI ≥ 40 were excluded.

All patients received in-hospital comprehensive geriatric assessment (CGA) during the first outpatient visit.

The diagnosis of AIBL was formulated in the presence of the combination of Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) values for poor BMD, the clinical presence of hip fracture, and the cut-off values for poor relative skeletal muscle index (RSMI) as above described. The inclusion of hand-grip strength with cut off was also included for the diagnosis of sarcopenia .

Bone densitometry [DXA Lunar full-Prodigy (GE Lunar , Madison, WI, USA)] with the quantitative analysis of the BMD analysis was performed to assess osteoporosis. Namely, the expressed in g/cm^2 at the lumbar spine (L1–L4) and femoral neck along with the whole body and seven different anatomic areas (head, upper limbs, lower limbs, trunk, spine, ribs, pelvis). Subjects were classified as osteopenic (T-score = -1.0 to -2.4 DS) or OP (T-score < -2.5 DS) according to the T-score.

The bone qualitative assessment was also investigated with the trabecular bone score (TBS) analysis [iNsight (Medimaps group/GE Healthcare Needham, MA, USA, software version 3.0.0.15)]. The TBS is an index of bone quality derived from dual-energy (33). The lumbar spine L1–L4 TBS (unit-less) was calculated on each spine DXA examination. A normal range for TBS values in postmenopausal women has been proposed as follows: a TBS of ≥ 1.350 is considered normal; a TBS between 1.200 and 1.350 is considered consistent with partially degraded microarchitecture, and a TBS of ≤ 1.200 defines degraded microarchitecture.

A dedicated software analyzed, by non-invasive techniques, the whole-body composition and the different body composition of three major areas (arms, legs, and trunk) describing total body mass (TM) (gr), total lean mass (LM) (gr), total fat mass (FM) (gr) and bone mineral content (BMC) (gr) for each area. The RSMI was calculated using Baumgartner's equation and, according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People criteria (4 front. med), we classified patients by having or not sarcopenia; RSMI was derived from the ratio between appendicular skeletal lean mass and height squared and sarcopenia is defined with values ($< 5.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ in women and $< 7.26 \text{ kg}/\text{m}^2$ in men). The limited radiogenic emission required for the study of body composition has allowed the use of this method without invasiveness indices.

All patients performed Hand-Grip assessment to screen for sarcopenia (Camry; EH101 Units: Kg/libbers; Maximum capacity 90 Kg; Power 2X 1.5 V AAA batteries; Tolerance ± 0.5 Kg dynamometer) and lower cut-off values for sarcopenia were defined, respectively, as handgrip measurement < 27 kg for males and < 16 kg for females.

Patients were assigned to alendronate and denosumab anti-OP regimens, according to patient's clinical characteristics and based on the AIFA 79 prescription note (36). Namely, 30 patients were assigned to bisphosphonate treatment with alendronate 70 mg once a week, and 30 patients were assigned to denosumab treatment 60 mg 1 fl via subcutaneous injection one every 6 months, respectively, due to the presence of

renal failure (clearance < 30 ml/min) (70%) for the presence of esophagitis (3%) and the inability to comply with alendronate administration regimen (22%).

Clinical and geriatric data were collected at baseline (T0), after six months in (T1) and from prospectively after 1 year (T2), Instrumental Data from T0 to T2.

Results

We performed a statistical analysis focusing on selected 60 patients included in the study, shared in "cases" and "controls" group, based on adjuvant endocrine and antiresorptive therapy set prescription (n 30 patients under Oral bisphosphonates / Ca ± vit.D and n 30 Denosumab patients).

Continuous variables were compared between two and results were described with mean and standard deviation (sd) or median and interquartile range (IQR). Correlation between TBS and RSMI variables and the other continuous variables was assessed using the Spearman correlation coefficient. To evaluate the trend of each variable over time we used a mixed model compared to T0. Cases and controls were compared using the Kruskal-Wallis test and the t-test depending on distribution of variables based on Shapiro-Wilk test.

Cases and controls were stratified by sex (all patients are female) and age (≥ 65 years). The goodness of the stratification was therefore verified for age variable (normally distributed according to Shapiro-Wilk test), evaluating means in two groups and the difference between them (t-test) Age, mean (sd) Case (n=30) 83.87 (4.4); Control (n=30) 76.2 (5.5), $p < 0.0001$.

As a preamble to the analysis of the subsequent results regarding bone and muscle variations one year after the prescription of the therapy, it is necessary to remember that we conducted an experimental case-control study, carried out according to specific inclusion and exclusion criteria. Specifically, 30 patients were prescribed an anti-resorptive drug, and only those who adhered adequately to the therapy and scheduled checks were subsequently included in the study. In our study, in addition to a known issue of compliance with the anti-resorptive therapy, we also found a challenging adherence to the planned controls (geriatric visit and DEXA). In particular, 62.5% of the total patients initially offered participation in the outpatient project (n° 48) presented at the intermediate follow-up at 6 and 12 months. The 18 patients who have not undergone the semi-annual checkup to date can be divided as follows: n° 2 deceased, n° 14 refused the checkup. Analyzing the reasons for the inability to continue the study, we found that for 12.5% (n° 2), it was clinical deterioration or the onset of complications related to the disease and/or oncologic therapy. 18.7% (n° 3) of the patients were untraceable, and 62.5% (n° 8) of caregivers reported difficulty in transporting patients to the hospital, presumably due to patients hesitating in a context of motor difficulties and increased clinical frailty, while 1 patient (6.2%) discontinued visits because they were followed in other centers.

From the analysis correlating the instrumental parameters TBS and RSMI at time zero and time two of the 30 patients defined as cases, undergoing Denosumab therapy, with the clinical variables collected through the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), a statistically significant relationship emerged between the relative muscle mass index and the risk of falls, as studied by the Tinetti scale (p-value 0.028), as well as with the degree of clinical frailty expressed by the Rockwood's Frailty Index (p-value 0.015).

From the analysis correlating the instrumental parameters TBS and RSMI over time in patients on Denosumab therapy with the instrumental variables obtained through the DEXA study of bone status and body composition, a statistically significant correlation emerged between RSMI and TBS L1-L4 at time zero (p-value 0.003), BMD values (p-value 0.040), BMC (p-value 0.019), and T-score L1-L4 at time two (p-value 0.043).

From the analysis of the data regarding the Whole body study, a strong correlation (p-value < 0.05) emerged between the values of RSMI at time two and those of total mass, total lean mass, and total fat mass, confirming the specificity of this index as a reliable indicator of the actual total muscle mass.

Regarding the temporal variations of clinical variables (MNA, Tinetti, TUG, HG, SARCF, Rockwood, euroQoL) collected through the CGA in patients on Denosumab therapy, an improvement trend was observed in terms of nutritional status (MNA 21.13 ± 5.71 t0; 25.24 ± 3.73 t1 $p = 0.0009$; 25.2 ± 2.08 $p = 0.0004$), the risk of sarcopenia (SARC-F 5.87 ± 2.30 t0; 6.2 ± 2.11 $p = 0.0758$ t1; 4.77 ± 3.19 $p = 0.0268$), and perceived quality of life (euroQoL 0.77 ± 0.19 t0; 0.82 ± 0.17 $p = 0.2570$ t1; 0.81 ± 0.15 $p = 0.3108$ t2). However, the clinical parameters describing the degree of sarcopenia, muscle strength, and physical performance showed a slightly worsening trend, in line with the degree of clinical frailty.

The temporal variations of RSMI and body composition at 12 months clearly showed a statistically significant strengthening effect on appendicular and trunk muscles by Denosumab (5.17 ± 0.81 at t0 vs 5.93 ± 0.80 at t2, $p < 0.0001$). This effect was confirmed by the results obtained through clinical indicators of sarcopenia (SARC-F). After one year, we observed a significant improvement in this parameter in favor of Denosumab (5.87 ± 2.30 vs 4.77 ± 3.19 , $p = 0.0268$).

Finally, we compared bone and muscle quantitative-qualitative parameters after 12 months of therapy in the two groups (Oral Bisphosphonates / Ca \pm vit.D versus Denosumab) expressed as mean value \pm sd. From the comparison between the two groups, statistical significance emerged for the values of BMD and T-score at the femoral level in favor of the Denosumab group (T-score whole -1.9 vs -2.6 , $p = 0.0043$), while no statistically significant differences were evident in the lumbar spine, although there was an improvement in this segment for patients on Denosumab therapy.

For RSMI values, there was also a profile of increased total muscle mass at 12 months in patients on Denosumab therapy compared to those on Oral Bisphosphonates / Ca \pm vit.D therapy (5.93 ± 0.80 vs 5.51 ± 0.61 , $p = 0.025$), confirmed by a significant reduction in total adipose tissue mass (6920.6 ± 3329.58 vs 20736.3 ± 8266.66 , $p < 0.001$).

Conclusions

Clinical practice guidelines recommend a thorough evaluation of skeletal health in all women with breast cancer before commencing aromatase inhibitor (AI) therapy, in addition to the proper assessment of the patient through the Comprehensive Geriatric Assessment. This assessment tool is fundamental in the context of breast cancer for predicting factors that affect survival. It assists in the therapeutic decision-making process and contributes to maintaining the quality of life through targeted therapeutic interventions tailored to individual determinants of clinical frailty.

The observation of bone parameters, both quantitative (BMD) and qualitative (TBS), one year after the initiation of anti-resorptive therapy has shown a positive outcome in the group treated with Denosumab. This confirms the adjuvant efficacy of this molecule in managing bone loss associated with aromatase inhibitor therapy (Aromatase Inhibitor-associated Bone Loss - AIBL) and, as a result, in preventing bone fracture events.

Our work has also revealed how these qualitative bone parameters correlate positively with the Relative Skeletal Muscle Index (RSMI). We observed an increase in this index at 12 months in patients on Denosumab therapy compared to those on oral bisphosphonates or calcium with vitamin D. This increase is associated with a clear reduction in total adipose tissue mass, demonstrating the muscular effect of Denosumab.

From a multidimensional clinical observation perspective, we have observed an improvement in sarcopenia indicators (SARC-F) in favor of Denosumab and a significant connection between RSMI and the degree of clinical frailty expressed by the Rockwood's Frailty Index. This confirms the role of sarcopenia as a fundamental determinant in the onset of a clinical condition characterized by greater vulnerability.

Due to the inherent heterogeneity of this specific patient population, we believe that a multidisciplinary approach is crucial. This could involve the standardization of a geriatric outpatient program aimed at early diagnosis and the proper management of osteo-sarcopenia, especially in patients undergoing AI therapy. Such an approach is essential to prevent the risk of fractures and simultaneously improve the quality of life.



SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GERONTOLOGIA E GERIATRIA

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

Relatrice: Prof.ssa Fiammetta Monacelli

Correlatore: Dott. Andrea Casabella

Candidato: Dott.ssa Francesca Paladin

Osteosarcopenia e fragilità clinica indotte da terapia endocrina adiuvante per il tumore della mammella nella popolazione anziana femminile: efficacia terapeutica di Denosumab nella pratica clinica.

Introduzione

Il tumore alla mammella rappresenta un grave problema di salute globale, con un'incidenza in aumento nella popolazione femminile anziana e la scoperta della terapia endocrina adiuvante (ET) ha svolto un ruolo cruciale nel trattamento del cancro al seno estrogeno-positivo. La maggioranza delle pazienti anziane con cancro al seno presenta neoplasie di piccole dimensioni, positive al recettore degli estrogeni (ER+), negative per il recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2-), e clinicamente negative per i linfonodi, e di conseguenza, la necessità di definire il ruolo dell'ET in questa coorte è ulteriormente enfatizzata. Tuttavia, queste terapie sono spesso associate ad eventi avversi legati al progressivo deterioramento qualitativo e quantitativo della massa ossea, che determina un aumento del rischio di fratture da fragilità, con conseguente sviluppo di disabilità motoria e ridotta qualità di vita. Oltre alle complicazioni scheletriche, la progressione del tumore, la chemioterapia e la privazione degli estrogeni possono peggiorare la perdita di massa muscolare e la disfunzione muscolare. L'osteoporosi e la sarcopenia definiscono insieme una vera sindrome geriatrica, chiamata "osteosarcopenia". La gestione terapeutica dei pazienti anziani rimane una sfida a causa della complessità multifattoriale del paziente geriatrico, attribuibile a determinanti come le comorbidità, lo stato di salute, l'aspettativa di vita e le caratteristiche patologiche e molecolari del tumore. Nonostante ciò, l'età funzionale (cioè non l'età cronologica) e la possibile fragilità sottostante dovrebbero contribuire alla presa di decisioni sulla terapia.

Date queste considerazioni, abbiamo mirato a confrontare prospetticamente l'efficacia a lungo termine del denosumab rispetto alla terapia con bisfosfonati e/o calcio e/o vitamina D, su osso e muscoli, in una coorte di pazienti di sesso femminile di età superiore ai 65 anni affette da cancro al seno sottoposte a terapia endocrina adiuvante tramite una valutazione osteo-metabolica e sarcopenica tempestiva. Trenta pazienti reclutate consecutivamente presso l'IRCCS San Martino, Genova, Italia, hanno ricevuto una valutazione geriatrica completa e una densitometria ossea (DXA) con analisi quantitativa e qualitativa di osso e muscoli all'inizio e longitudinalmente dopo 1 anno di terapia anti-riassorbitiva.

In questo studio, caratterizziamo le pratiche cliniche presso un'unica istituzione riguardo all'uso dell'ET adiuvante per pazienti donne di età superiore ai 65 anni con cancro al seno non metastatico sottoposte a terapia ormonale adiuvante, con cancro al seno stadio I-III ER+, che hanno subito una chirurgia conservativa del seno (BCS). Abbiamo anche cercato di valutare l'effetto dell'ET su osso, composizione corporea e caratteristiche cliniche valutate mediante la Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), con l'obiettivo di valutare l'efficacia terapeutica del Denosumab nella prevenzione della perdita ossea indotta dagli inibitori dell'aromatasi (Aromatase Inhibitor-associated Bone Loss - AIBL), utilizzando uno studio caso-controllo di correlazione tra i parametri strumentali di riduzione qualitativa e quantitativa dell'osso, la ricchezza e il deterioramento muscolo-scheletrico.

Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio osservazionale di tipo caso-controllo coinvolgendo 60 pazienti consecutivi (30 casi e 30 controlli) che si sono rivolti alla U.O. Clinica Geriatrica del Policlinico San Martino di Genova nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2022 e il 1 gennaio 2023. In questo dipartimento è attivo un servizio giornaliero di consulenza oncogeriatrica dedicato a pazienti anziani con diagnosi di cancro al seno, in collaborazione con l'Unità di Senologia di questo ospedale e l'U.O. Reumatologia Clinica, che offre loro un programma di controllo ambulatoriale periodico per tutta la durata della malattia oncologica ed esecuzione di esami strumentali.

I pazienti idonei avevano un'età di almeno 65 anni e avevano ricevuto terapia endocrina adiuvante per il cancro al seno. Sono stati esclusi i pazienti privi di consenso informato. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di cancro al seno non metastatico sottoposti a terapia endocrina adiuvante con inibitori dell'aromatasi per almeno 6 mesi e con un punteggio T-score uguale o inferiore a $-2,5$ SD per i criteri di inclusione, mentre sono stati esclusi i pazienti con $BMI \geq 40$. Tutti i pazienti hanno ricevuto una valutazione geriatrica completa mediante somministrazione di CGA in occasione della prima visita ambulatoriale.

La diagnosi di AIBL è stata formulata in presenza della combinazione dei valori di densitometria ossea a doppia energia (DEXA) per una bassa densità minerale ossea (BMD), della presenza clinica di frattura dell'anca e dei valori limite per un basso indice di massa muscolare relativo (RSMI). L'inclusione della forza di presa con un valore limite è stata inoltre utilizzata per la diagnosi di sarcopenia.

È stata eseguita una densitometria ossea [DXA Lunar full-Prodigy (GE Lunar, Madison, WI, USA)] con analisi quantitativa dell'analisi BMD per valutare l'osteoporosi. In particolare, è stata eseguita l'analisi BMD espressa in g/cm² alla colonna lombare (L1-L4) e al collo femorale insieme a tutto il corpo e sette diverse aree anatomiche (testa, arti superiori, arti inferiori, tronco, colonna vertebrale, costole, bacino). I soggetti sono stati classificati come osteopenici (T-score = da $-1,0$ a $-2,4$ DS) o osteoporotici (T-score $< -2,5$ DS) in base al T-score.

Anche la valutazione qualitativa dell'osso è stata indagata con l'analisi del trabecular bone score (TBS) [iNsight (Medimaps group/GE Healthcare Needham, MA, USA, versione del software 3.0.0.15)]. Il TBS è un indice di qualità ossea derivato da doppie energia. Il TBS è stato calcolato su ciascun esame DXA della colonna vertebrale. È stata proposta una normale gamma di valori TBS nelle donne in postmenopausa come segue: un TBS di $\geq 1,350$ è considerato normale; un TBS tra $1,200$ e $1,350$ è considerato coerente con un'architettura microscopica parzialmente degradata e un TBS di $\leq 1,200$ definisce un'architettura microscopica degradata.

Un software dedicato ha analizzato, mediante tecniche non invasive, la composizione corporea complessiva e la diversa composizione corporea delle tre principali aree (braccia, gambe e tronco), descrivendo la massa corporea totale (TM), la massa magra totale (LM), la massa grassa totale (FM) e il contenuto minerale osseo (BMC) per ciascuna area. L'RSMI è stato calcolato utilizzando l'equazione di Baumgartner e, in conformità con i criteri del Gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (front. med), abbiamo classificato i pazienti con o senza sarcopenia; l'RSMI è stato derivato dal rapporto tra la massa magra scheletrica appendicolare e l'altezza al quadrato e la sarcopenia è definita con valori ($< 5,5$ kg/m² nelle donne e $< 7,26$ kg/m² negli uomini).

Tutti i pazienti hanno eseguito la valutazione della forza di presa per lo screening della sarcopenia. I valori limite inferiori per la sarcopenia sono stati definiti rispettivamente come misurazione della forza di presa < 27 kg per gli uomini e < 16 kg per le donne.

I pazienti sono stati assegnati a regimen anti-OP con alendronato e denosumab, in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti e in base alla nota 79 dell'AIFA (36). In particolare, 30 pazienti sono stati assegnati al trattamento con bisfosfonati con alendronato 70 mg una volta alla settimana e 30 pazienti sono stati assegnati al trattamento con denosumab 60 mg tramite iniezione sottocutanea una volta ogni 6 mesi, rispettivamente, a causa della presenza di insufficienza renale (clearance < 30 ml/min) (70%), della presenza di esofagite (3%) e dell'incapacità di seguire il regime di somministrazione dell'alendronato (22%).

I dati clinici e geriatrici sono stati raccolti all'inizio (T0), dopo sei mesi (T1) e prospetticamente dopo 1 anno (T2), mentre i dati strumentali sono stati raccolti da T0 a T2.

Risultati

Abbiamo condotto un'analisi statistica focalizzandoci su 60 pazienti inclusi nello studio, suddivisi in gruppi "casi" e "controlli" in base alla prescrizione di terapia endocrina adiuvante e antirisorptiva (30 pazienti trattati con bisfosfonati orali / Ca ± vitamina D e 30 pazienti trattati con Denosumab).

Le variabili continue sono state confrontate tra i due gruppi e i risultati sono stati descritti con media e deviazione standard (sd) o mediana e intervallo interquartile (IQR). La correlazione tra le variabili TBS e RSMI e le altre variabili continue è stata valutata utilizzando il coefficiente di correlazione di Spearman. Per valutare la tendenza di ciascuna variabile nel tempo, è stato utilizzato un modello misto rispetto a T0. I casi e i controlli sono stati confrontati utilizzando il test di Kruskal-Wallis e il t-test in base alla distribuzione delle variabili basata sul test di Shapiro-Wilk.

I casi e i controlli sono stati stratificati per sesso (tutti i pazienti sono donne) ed età (≥ 65 anni). La bontà della stratificazione è stata quindi verificata per la variabile dell'età (distribuita in modo normale secondo il test di Shapiro-Wilk), valutando le medie nei due gruppi e la differenza tra esse (t-test). Età, media (sd) Casi (n = 30) 83,87 (4,4); Controllo (n = 30) 76,2 (5,5), $p < 0,0001$.

Come premessa all'analisi dei risultati successivi riguardanti le variazioni ossee e muscolari un anno dopo la prescrizione della terapia, è necessario ricordare che abbiamo condotto uno studio sperimentale di tipo caso-control, condotto secondo specifici criteri di inclusione ed esclusione. In particolare, 30 pazienti sono stati prescritti un farmaco anti-resorptivo, e solo coloro che hanno aderito adeguatamente alla terapia e ai controlli programmati sono stati successivamente inclusi nello studio. Nel nostro studio, oltre a una nota questione di aderenza alla terapia anti-resorptiva, abbiamo riscontrato una sfida nell'aderire ai controlli programmati (visite geriatriche e DEXA). In particolare, il 62,5% dei pazienti totali inizialmente offerti a partecipare al progetto ambulatoriale (n° 48) si è presentato al follow-up intermedio a 6 e 12 mesi. Dei 18 pazienti che finora non hanno effettuato il controllo semestrale, n° 2 sono deceduti, n° 14 hanno rifiutato il controllo. Analizzando le ragioni dell'incapacità di continuare lo studio, abbiamo scoperto che il 12,5% (n° 2) è dovuto al deterioramento clinico o all'insorgenza di complicazioni legate alla malattia e/o alla terapia oncologica. Il 18,7% (n° 3) dei pazienti risultavano irraggiungibili, e il 62,5% (n° 8) dei caregiver ha riportato difficoltà nel trasportare i pazienti in ospedale, presumibilmente a causa delle esitazioni dei pazienti in un contesto di difficoltà motorie e maggiore fragilità clinica, mentre 1 paziente (6,2%) ha interrotto le visite perché era seguito in altri centri. Dall'analisi che ha correlato i parametri strumentali TBS e RSMI al tempo zero e al tempo due dei 30 pazienti definiti casi, sottoposti a terapia con Denosumab, con le variabili cliniche raccolte attraverso la Valutazione Geriatrica Globale (CGA), è emerso un rapporto statisticamente significativo tra l'indice di massa muscolare relativa e il rischio di cadute, come studiato dalla scala di Tinetti (valore p 0,028), nonché con il grado di fragilità clinica espresso dall'Indice di Fragilità di Rockwood (valore p 0,015). Dall'analisi che ha correlato i parametri strumentali TBS e RSMI nel tempo nei pazienti in terapia con Denosumab con le variabili strumentali ottenute attraverso lo studio DEXA dello stato osseo e della composizione corporea, è emersa una correlazione statisticamente significativa tra RSMI e TBS L1-L4 al tempo zero (valore p 0,003), i valori di BMD (valore p 0,040), BMC (valore p 0,019), e il punteggio T L1-L4 al tempo due (valore p 0,043). Dall'analisi dei dati relativi allo studio di tutto il corpo, è emersa una forte correlazione (valore $p < 0,05$) tra i valori di RSMI al tempo due e quelli di massa totale, massa magra totale e massa grassa totale, confermando la specificità di questo indice come indicatore affidabile della massa muscolare totale effettiva. Per quanto riguarda le variazioni temporali delle variabili cliniche (MNA, Tinetti, TUG, HG, SARCF, Rockwood, euroQoL) raccolte attraverso la CGA nei pazienti in terapia con Denosumab, è stata osservata una tendenza al miglioramento in termini di stato nutrizionale (MNA $21,13 \pm 5,71$ t0; $25,24 \pm 3,73$ t1 $p = 0,0009$; $25,2 \pm 2,08$ $p = 0,0004$), al rischio di sarcopenia (SARC-F $5,87 \pm 2,30$ t0; $6,2 \pm 2,11$ $p = 0,0758$ t1; $4,77 \pm 3,19$ $p = 0,0268$), e alla percezione della qualità della vita (euroQoL $0,77 \pm 0,19$ t0; $0,82 \pm 0,17$ $p = 0,2570$ t1; $0,81 \pm 0,15$ $p = 0,3108$ t2). Tuttavia, i parametri clinici che descrivono il grado di sarcopenia, la forza muscolare e le prestazioni fisiche hanno mostrato una leggera tendenza al peggioramento, in linea con il grado di fragilità clinica. Le variazioni temporali di RSMI e composizione corporea a 12 mesi hanno chiaramente mostrato un effetto di rafforzamento statisticamente significativo sui muscoli degli arti e del tronco da parte del Denosumab ($5,17 \pm 0,81$ a t0 vs $5,93 \pm 0,80$ a t2, $p < 0,0001$). Questo effetto è stato confermato dai risultati ottenuti attraverso indicatori clinici di sarcopenia (SARC-F). Dopo un anno, abbiamo osservato un miglioramento significativo di questo parametro a favore del Denosumab ($5,87 \pm 2,30$ vs $4,77 \pm 3,19$, $p = 0,0268$). Infine, abbiamo confrontato i parametri quantitativi e qualitativi ossei e muscolari dopo 12 mesi di terapia nei due gruppi (bisfosfonati orali / Ca ± vit.D rispetto a Denosumab) espressi come valore medio \pm sd. Dal confronto tra i due

gruppi è emersa una significatività statistica per i valori di BMD e T-score a livello femorale a favore del gruppo Denosumab (T-score totale -1,9 vs -2,6, p 0,0043), mentre non sono emerse differenze statisticamente significative a livello della colonna lombare, sebbene vi fosse un miglioramento in questo segmento per i pazienti in terapia con Denosumab. Per i valori di RSMI, è emerso anche un profilo di aumento della massa muscolare totale a 12 mesi nei pazienti in terapia con Denosumab rispetto a quelli in terapia con bisfosfonati orali / Ca ± vitamina D ($5,93 \pm 0,80$ vs $5,51 \pm 0,61$, p 0,025), confermato da una significativa riduzione della massa di tessuto adiposo totale ($6920,6 \pm 3329,58$ vs $20736,3 \pm 8266,66$, p <0,001).

Conclusioni

Le linee guida di pratica clinica raccomandano un'attenta valutazione della salute scheletrica in tutte le donne con carcinoma mammario prima dell'inizio della terapia con AI, oltre ad un corretto inquadramento del paziente mediante applicazione della Valutazione Multidimensionale Geriatrica, strumento fondamentale nel setting del carcinoma mammario in termini di predizione dei fattori che influenzano la sopravvivenza, come coadiuvante al processo decisionale terapeutico ed al mantenimento della qualità della vita mediante l'attuazione di interventi terapeutici mirati ai singoli determinanti della fragilità clinica.

L'osservazione dei parametri ossei, sia quantitativi (BMD) sia qualitativi (TBS) ad un anno dall'avvio della terapia anti-risorbitiva ha mostrato un bilancio positivo nel gruppo trattato con Denosumab, confermando l'efficacia adiuvante di tale molecola nella gestione della perdita ossea associata all'inibitore dell'aromatasi (Aromatase Inhibitor-associated Bone Loss - AIBL) e quindi nella prevenzione degli eventi fratturativi ossei.

Dal nostro lavoro è emerso inoltre come tali parametri qualitativi ossei correlino positivamente con il dato relativo all'indice Relativo Muscolare RSMI - Relative Skeletal Muscle Index, del quale abbiamo registrato un profilo di incremento a 12 mesi nelle pazienti in terapia con Denosumab rispetto a quelle in terapia con Bifosfonati orali / Ca ± vit.D, in associazione ad una netta riduzione della massa totale di tessuto adiposo, a dimostrazione dell'effetto muscolare di tale molecola.

Sotto il profilo dell'osservazione clinica multidimensionale abbiamo potuto osservare un andamento migliorativo degli indicatori di sarcopenia (SARC-F) in favore di Denosumab ed un legame significativo dell'RSMI con il grado di fragilità clinica espresso dal Rockwood's Frailty Index, confermando il ruolo della sarcopenia quale fondamentale determinante nell'insorgenza di un quadro di maggiore vulnerabilità clinica.

Data l'eterogeneità intrinseca a questa particolare popolazione di pazienti, a nostro avviso risulta fondamentale una presa in carico multidisciplinare, anche attraverso la standardizzazione di un programma ambulatoriale geriatrico mirato alla diagnosi precoce e alla corretta gestione dell'osteo-sarcopenia, soprattutto nei pazienti trattati con AI, fondamentale per prevenire il rischio di frattura al fine di migliorare contemporaneamente la qualità di vita.