

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE



SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GERONTOLOGIA E GERIATRIA

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**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.**

Relatrice: Prof.ssa Fiammetta Monacelli

Correlatore: Dott. Andrea Casabella

Candidato: Dott.ssa Francesca Paladin

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

Indice

Indice	2
1. Introduzione	3
1.2 Epidemiologia e caratteristiche del carcinoma mammario nella popolazione femminile over 65	3
1.3 Terapia ormonale adiuvante nel carcinoma mammario	5
1.4 Osteosarcopenia indotta da terapia ormonale (endocrina) e anti-estrogenica	6
1.4.1 Identificazione clinico-strumentale del rischio fratturativo e della sarcopenia nelle donne anziane con carcinoma mammario	7
1.4.2 Raccomandazioni sulla gestione della perdita ossea indotta dalla terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario	9
1.5 Denosumab: meccanismo d'azione	11
1.5.1 Denosumab vs altri agenti modificanti l'osso nel carcinoma mammario sottoposto a terapia adiuvante anti-estrogenica	12
1.6 La Valutazione Geriatrica Multidimensionale come strumento operativo e decisionale nel paziente oncologico anziano fragile: il modello oncogeriatrico	13
2. Il nostro studio.....	15
2.1 Scopo del lavoro	15
2.2 Materiali e metodi	16
3. Risultati.....	23
4. Discussione.....	33
5. Bibliografia.....	27

1. Introduzione

Il tumore della mammella rappresenta un grave problema sanitario a livello globale, ad incidenza crescente nella popolazione femminile anziana e la scoperta della terapia endocrina adiuvante ha svolto un ruolo cruciale nel trattamento del cancro al seno estrogeno-positivo. Tuttavia, queste terapie sono spesso associate ad eventi avversi correlati al progressivo deterioramento qualitativo 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 complicanze scheletriche la progressione del tumore, la chemioterapia e la deprivazione di estrogeni possono provocare perdita e disfunzione a carico della massa muscolare. Osteoporosi e sarcopenia delineano insieme una vera e propria sindrome geriatrica, denominata "osteosarcopenia". La gestione terapeutica delle pazienti anziane rimane una sfida, in ragione della complessità multifattoriale del paziente geriatrico imputabile a determinanti quali le comorbilità, il performance status, l'aspettativa di vita e le caratteristiche patologiche e molecolari del tumore.

Dato questo scenario abbiamo mirato a confrontare prospetticamente l'efficacia a lungo termine di denosumab vs. terapia con bifosfonati e/o calcio e/o vit.D su ossa e muscoli, in una coorte di pazienti di sesso femminile over 65 con diagnosi di tumore della mammella in terapia endocrina adiuvante, in virtù di una tempestiva valutazione osteo-metabolica e sarcopenica. Trenta pazienti arruolate consecutivamente presso l'IRCCS Ospedale San Martino, Genova, Italia, hanno ricevuto al basale una valutazione geriatrica completa e la densitometria ossea (DXA) con l'analisi ossea e muscolare quantitativa e qualitativa e longitudinalmente dopo 1 anno di terapia osteo-metabolica.

1.2 Epidemiologia e caratteristiche del carcinoma mammario nella popolazione femminile over 65

Il carcinoma mammario è la neoplasia più frequentemente diagnosticata e la seconda causa di morte per cancro tra le donne in tutto il mondo [1]. Secondo una recente pubblicazione dell'*American Cancer Society*, il tasso di incidenza del carcinoma mammario si caratterizza per un incremento dello 0,3% annuo, a fronte però di una progressiva riduzione del suo tasso di mortalità, ridottosi del 40% negli ultimi trent'anni [2]. Secondo la Società Italiana di Oncologia Medica l'incidenza del carcinoma alla mammella è aumentata anche in Italia; nel 2020 ne sono stati infatti registrati circa 55.000 nuovi casi (+0,3% all'anno), a fronte di un decremento della sua mortalità (-0,8%), questo principalmente grazie al miglioramento dei programmi di screening ed al trattamento multidisciplinare della malattia [3].

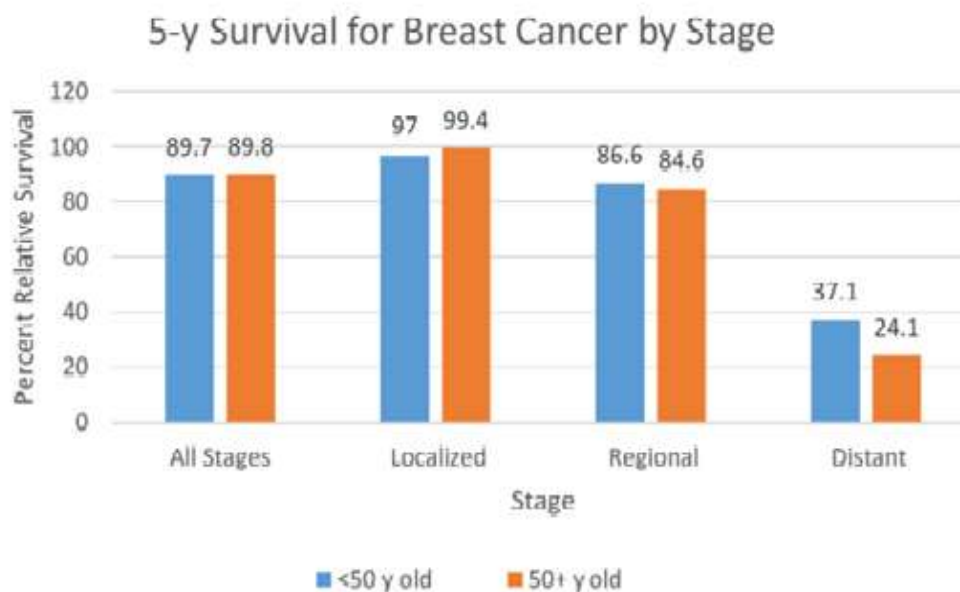
L'invecchiamento della popolazione generale e l'aumento dell'incidenza della malattia, suggeriscono che ci sarà una crescita pari a circa il 67% dei casi di carcinoma mammario nelle pazienti di età pari o superiore a 65 anni tra il 2010 e il 2030 [4].

Il carcinoma duttale infiltrante rappresenta il sottotipo istopatologico più comune nelle donne anziane, che hanno inoltre maggiori probabilità di presentare positività ai recettori per gli estrogeni (ER) ed il progesterone (PR), con o senza sovraespressione del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER-2) rispetto alle donne più giovani. Quasi l'85% dei tumori nelle donne over 80 esprimono infatti il recettore ER/PR e meno del 10% ha una sovraespressione positiva per HER-2 alla diagnosi [5, 6].

Clinicamente, le donne anziane alla diagnosi presentano neoplasie di dimensioni maggiori con frequente coinvolgimento linfonodale, probabilmente a causa del ritardo nella diagnosi. L'incidenza di cancro al seno nelle donne di età superiore a 80 anni è leggermente inferiore (400 casi/100.000 popolazione) rispetto a quelle di età inferiore a 80 anni, ma i tassi di mortalità sono comparativamente più elevati nelle prime, probabilmente in conseguenza di diversi determinanti come la tendenza a non eseguire screening mammografici periodici, uno stadio più elevato di malattia alla presentazione, tendenza ai sottotrattamenti e presenza di comorbilità multiple [7].

L'evidenza indica una relazione complessa tra comorbilità e risultati dello screening mammografico, con variazioni legate a molteplici fattori, tra cui la presenza di comorbilità eterogenee, l'età e gli intervalli tra uno screening e il successivo [8]. Le limitate evidenze attualmente disponibili suggeriscono che, a parte le donne più anziane e quelle con gravi comorbilità, le pazienti di età pari o superiore a 65 anni possono sperimentare un leggero aumento dell'aspettativa di vita se sottoposte periodicamente a screening [9].

Tra le pazienti anziane, i dati più recenti mostrano un tasso di sopravvivenza a 5 anni pari all'89,5%. Quando invece si considera la sopravvivenza in base allo stadio del cancro individui di età superiore a 50 anni, presentano una sopravvivenza simile ad eccezione della malattia disseminata in stadio 4, per cui la sopravvivenza è del 24,1% per le pazienti di età pari o superiore a 50 anni rispetto al 37,1% di quelle di età pari o inferiore a 50 anni [10]. Le ragioni di queste differenze in termini di sopravvivenza possono essere ricondotte, come dimostrano gli studi, al fatto che le pazienti più anziane tendono ad essere sottotrattate anche nella fase iniziale di cancro al seno, a differenza di quello che accade per le pazienti più giovani, il che aumenta il rischio di recidive di malattia, diminuendone così la sopravvivenza. A questo aspetto si somma il fatto che gli anziani presentano, in genere, un maggior numero di comorbilità rispetto ai soggetti più giovani, il che li rende maggiormente esposti agli effetti iatrogeni, limitando quindi le opzioni terapeutiche [11].



Cancer Institute. SEER cancer statistics: breast cancer. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/results_merged/sect_04_breast.pdf. Accessed October 9, 2017.)

Tassi di sopravvivenza per carcinoma mammario in base allo stadio ed all'età

La chirurgia gioca un ruolo centrale nel trattamento del cancro al seno. Nella popolazione anziana, la morbilità e la mortalità associate alla chirurgia risultano notevolmente aumentate, insieme ad una ridotta sopravvivenza, che nel caso delle pazienti over 80 anni scende al 48,5%, percentuale nettamente inferiore a quella che riscontra nelle pazienti più giovani con lo stesso stadio di malattia [12, 13].

1.3 Terapia ormonale adiuvante nel carcinoma mammario

Quando si considerano i trattamenti in qualsiasi paziente ed in particolare in quelli più anziani, l'obiettivo è bilanciare il rischio di recidiva di malattia ed i suoi sintomi, il rischio di decessi correlati al cancro al seno con i rischi di tossicità indotta dal trattamento, diminuzione dello stato funzionale iatrogeno e cause concorrenti di decesso. Come possibile conseguenza di queste valutazioni, le pazienti anziane con diagnosi di cancro al seno ricevono un trattamento mediamente meno aggressivo rispetto alle pazienti più giovani, con tassi più bassi di intervento chirurgico e di avvio di terapia ormonale, radioterapia e terapie infusionali [14] con conseguente rischio di sottotrattamento. Per le donne in postmenopausa, i tre inibitori dell'aromatasi (AI) (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) e tamoxifene sono considerate opzioni valide. Mentre il tamoxifene inibisce la crescita delle cellule tumorali attraverso l'antagonismo competitivo dell'estrogeno al suo recettore, gli AI agiscono inibendo l'enzima aromatasi, che è responsabile della conversione del substrato surrenalico androstenedione in estrogeno nei tessuti

periferici [15]. Il fatto che l'aromatasi sia un enzima che agisce sulla conversione del testosterone in estradiolo e dell'androstenedione in estrone (principale fonte di estrogeni nelle donne in postmenopausa), rende gli inibitori dell'aromatasi (AI) ed il tamoxifene gli agenti di prima scelta nell'ambito della terapia ormonale per le donne in postmenopausa con diagnosi di cancro al seno [16]. Tutte le AI attualmente utilizzate sono quelle di terza generazione rappresentate da letrozolo, anastrozolo ed exemestane. La terapia endocrina neoadiuvante ha mostrato un'efficacia equivalente alla chemioterapia in termini di risposta obiettiva complessiva, risposta patologica completa e tassi di chirurgia conservativa del seno nelle donne in postmenopausa ER-positive [17]. Analogamente alla chemioterapia, le evidenze disponibili suggeriscono che la terapia endocrina adiuvante sia ugualmente efficace nelle donne anziane come in quelle più giovani. Tuttavia, nelle pazienti più anziane il rischio di tossicità risulta essere maggiore così come i possibili effetti secondari indotti dalla terapia endocrina (sviluppo di cancro uterino nelle utilizzatrici di tamoxifene; osteopenia ed osteoporosi aggravate dall'AI con aumento del rischio di frattura da fragilità e disordini metabolici come l'iperlipidemia) [18, 19].

1.4 Osteosarcopenia indotta da terapia ormonale (endocrina) e anti-estrogenica

La perdita ossea indotta dall'AI (Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss - AIBL) è generalmente più rapida e grave rispetto alla perdita ossea nelle donne sane in postmenopausa e deve essere presa in considerazione soprattutto quando si trattano pazienti con bassa densità minerale ossea e/o anamnesi positiva per pregresse fratture da fragilità [20]. Gli effetti scheletrici osservati sono inversamente correlati alla densità minerale ossea (BMD) basale ed alle concentrazioni sieriche di estradiolo. L'osteoporosi è più diffusa nelle donne che iniziano l'AI subito dopo la menopausa e dopo la sua sospensione si osserva solo un parziale recupero della densità minerale ossea [21].

La terapia endocrina per il cancro al seno determina tipicamente un aumento del peso corporeo, alterandone la composizione. Uno studio condotto su 6.069 pazienti in postmenopausa con cancro al seno ha mostrato che il 20,8% delle pazienti che hanno ricevuto un inibitore dell'aromatasi (AI) hanno sperimentato un aumento di peso di 2-5 kg come conseguenza di un aumento del tessuto adiposo a scapito di una progressiva riduzione di massa magra [22]. Per quanto riguarda la perdita di massa ossea, si è osservato un lieve miglioramento in termini di densità ossea nelle donne in postmenopausa che hanno ricevuto tamoxifene per 2 anni; tuttavia, quasi la metà di questo beneficio è andata perduta dopo 5 anni di somministrazione continuativa. In riferimento al rischio di frattura, invece, i risultati dei rapporti disponibili sono contrastanti, con evidenza del ruolo che alcune molecole come Anastrozolo, giocano nel provocare maggiormente l'abbassamento dei livelli circolanti di estrogeni, determinando un incremento dell'incidenza di fratture totale e vertebrale (rispettivamente 5,9% e 0,7%) rispetto al tamoxifene (3,7% e 0,3% rispettivamente) [23].

In uno studio controllato randomizzato [24] l'incidenza di fratture nelle donne con cancro al seno

a cui era stato somministrato un inibitore dell'aromatasi era stimato all'8-20% dopo 5 anni di terapia, più del doppio rispetto all'incidenza di fratture osservata nelle donne non in terapia endocrina adiuvante. Per contro, dopo l'interruzione del trattamento con inibitori dell'aromatasi, la densità minerale ossea di un paziente tende a recuperare, soprattutto a livello del tratto lombare vertebrale, con una normalizzazione dei marcatori di riassorbimento osseo entro 3-6 mesi dalla sospensione [24]. L'età avanzata è associata a cambiamenti fisiologici della composizione corporea e a decadimenti funzionali anche in casi adulti sani, tra cui diminuzione della massa magra o Lean Body Mass (LBM), della forza muscolare, del contenuto minerale osseo e della performance fisica. La sarcopenia, sebbene manchi di una definizione consensuale, riflette una diminuzione patologica nella LBM che può essere accompagnata da dinapenia (cioè diminuzioni clinicamente rilevanti della forza muscolare) e/o diminuzione della performance fisica [25]. Zhang XM et al. hanno mostrato che le pazienti con carcinoma mammario con sarcopenia presentano un rischio significativamente più elevato di mortalità per tutte le cause (HR aggregato = 1,71, IC 95% = 1,25, 2,33, $p < 0,001$) rispetto alle partecipanti senza sarcopenia, da questo si evince come lo screening per la sarcopenia delle pazienti con carcinoma mammario sia cruciale in quanto potenziale fattore prognostico negativo [26].

Quest'azione di screening nella pratica clinica si avvale di un questionario a 5-items denominato SARC-F, volto ad individuare potenziali sintomi di sarcopenia (debolezza, ridotta velocità del cammino, difficoltà ad alzarsi dalla sedia). Si tratta di uno strumento tradotto e validato in diverse lingue, caratterizzato da bassa/moderata sensibilità e alta specificità nel predire la ridotta forza muscolare.

Quando la perdita di osso e di massa muscolare avvengono sincronicamente, esitando in una situazione comprendente riduzione di BMD (osteopenia o osteoporosi) e sarcopenia, tale condizione dovrebbe essere considerata come un'unica diagnosi di "osteosarcopenia", che può essere prevenibile e curabile. Dal punto di vista clinico, tale condizione si correla con un disturbo dell'equilibrio e della deambulazione, con aumentato rischio di cadute e quindi fratture.

1.4.1 Identificazione clinico-strumentale del rischio fratturativo e della sarcopenia nelle donne anziane con carcinoma mammario

La diagnosi di osteoporosi rimane ad oggi una diagnosi clinica, ovvero si basa sull'integrazione dei dati dedotti tramite l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami strumentali e gli esami di laboratorio [27]. L'anamnesi prevede l'analisi dei potenziali fattori di rischio descritti in precedenza [28]. L'esame obiettivo deve valutare la postura del paziente ed in particolare se si è verificato un aumento della cifosi dorsale e/o una riduzione dell'altezza che potrebbero indicare la presenza di uno o più cedimenti vertebrali. La diagnosi strumentale dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità comprende la valutazione della BMD mediante le metodiche Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA), Quantitative Computerized Tomography (QCT) o l'indagine ultrasonografica (QUS), la

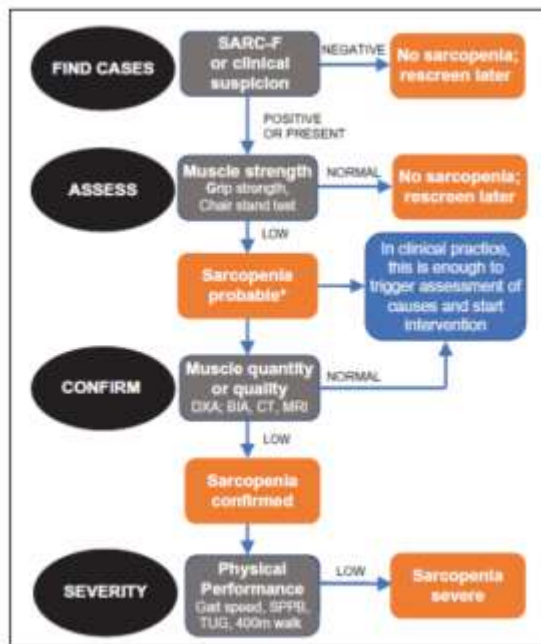
radiologia convenzionale per la diagnosi di fratture vertebrali. La densitometria a raggi X (DEXA) consente di misurare in modo accurato e preciso la massa ossea ed in particolare la densità minerale (BMD) in g/cm² di superficie ossea proiettata. Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica DEXA della densità minerale, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (picco di massa ossea). L'unità di misura è rappresentata dalla SD dal picco medio di massa ossea (T-score). Il valore di BMD può anche essere espresso in raffronto al valore medio di soggetti di pari età e sesso (Z-score). È stato osservato che il rischio di frattura inizia ad aumentare in maniera esponenziale con valori densitometrici di T-score < -2.5 SD, valore individuato come soglia per diagnosticare la presenza di osteoporosi. Secondo l'OMS, nell'interpretare i risultati della BMD, sono raccomandate le seguenti definizioni:

- La BMD normale è definita da un T-score compreso fra +2,5 e -1,0 SD.
- L'osteopenia è definita da un T-score compreso tra -1,0 e -2,5 SD.
- L'osteoporosi è definita da un T-score uguale o inferiore a -2,5 SD.

L'osteoporosi severa è definita da un T-score inferiore a -2,5 SD dalla contemporanea presenza di una o più fratture da fragilità. L'indagine densitometrica rappresenta il gold standard a livello strumentale, ma tale dato non può prescindere da un'attenta valutazione clinica sia a fini diagnostici che terapeutici. La soglia diagnostica in T-score, infatti, non coincide con la soglia terapeutica, poiché altri fattori, scheletrici ed extrascheletrici, condizionano sia il rischio di frattura del singolo soggetto, sia la decisione di intraprendere o meno un trattamento farmacologico. L'esame densitometrico può essere effettuato a livello del rachide lombare (L1-L4), del solo collo femorale o del femore prossimale totale e, per la definizione densitometrica, deve essere considerato il valore di T-score più basso tra questi 3 siti.

E' possibile attraverso specifici algoritmi effettuare una valutazione integrata di BMD e dei più importanti fattori di rischio, parzialmente o totalmente indipendenti dalla BMD, tale da consentire una stima più accurata del rischio di fratture da fragilità nel medio termine (5-10 anni successivi), e quindi l'appropriatezza dell'avvio di un trattamento farmacologico. Uno degli algoritmi più utilizzati è il FRAX ® (WHO Fracture Risk Assessment Tool). L'algoritmo FRAX ® si basa su dodici parametri, quali età del soggetto, sesso, peso, altezza, pregresse fratture, fratture di femore in famiglia, fumo di sigaretta, utilizzo di corticosteroidi, presenza di artrite reumatoide, osteoporosi secondaria, assunzione di unità di alcol > 3/die e BMD del femore per predire il rischio di fratture osteoporotiche a 10 anni [29].

Anche la diagnosi di sarcopenia si avvale di dati clinico-strumentali specifici identificati dal Consensus EWGSOP2 (European Working Group on Sarcopenia in Older People) e rappresentati da: a) ridotta forza muscolare (valutata tramite Hand Grip o Chair Rise Test), b) ridotta quantità o qualità muscolare (registrata tramite DEXA o RM, massa muscolare appendicolare), c) ridotta performance fisica (misurata tramite velocità del cammino e TUG). La sarcopenia viene definita probabile, quando è soddisfatto il primo criterio; la diagnosi viene confermata dalla documentazione del secondo criterio. Se coesistono i tre criteri la sarcopenia è considerata severa [30].



Algoritmo proposto nel Consensus EWGSOP2.

1.4.2 Raccomandazioni sulla gestione della perdita ossea indotta dalla terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario

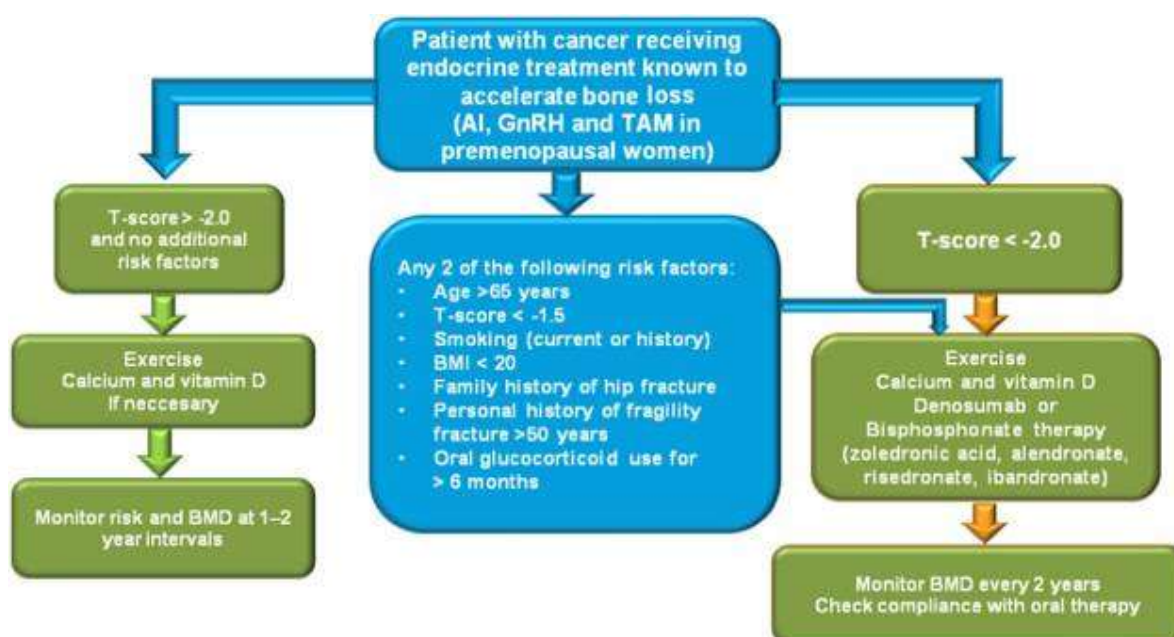
Diversi fattori di rischio clinici aggiuntivi sono stati convalidati da studi prospettici basati sulla popolazione femminile in postmenopausa e sono stati precedentemente caratterizzati in base al loro impatto sul rischio complessivo di fratture indipendentemente dall'età e dalla BMD [31]. I fattori di rischio riconosciuti responsabili dell'aumento del rischio di fratture nelle donne con cancro al seno oltre alla terapia con AI includono: T-score < -1,5; età > 65 anni; basso BMI (< 20 kg / m²); storia familiare di frattura dell'anca; storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni; uso orale di corticosteroidi > 6 mesi; artrite reumatoide e fumo. I dati disponibili provenienti da studi clinici randomizzati in più di 6000 pazienti suggeriscono che denosumab, bifosfonati per via endovenosa e orale possono prevenire efficacemente l'AIBL nelle pazienti con carcinoma mammario [32].

Per i pazienti che iniziano un trattamento con AI e che non ricevono bifosfonati per la prevenzione delle fratture, si consiglia una misurazione periodica della BMD. Per le pazienti con un T-score > -2,0 e nessun altro fattore di rischio di frattura, BMD e stato di rischio devono essere rivalutati dopo 12 mesi. Se non viene avviata alcuna terapia antiassorbitiva adiuvante, una diminuzione annuale della BMD del ≥ 5-10% dovrebbe dare l'avvio ad indagini ulteriori, al fine di identificare cause secondarie di perdita ossea come carenza di vitamina D, ecc. Ed alla prescrizione di un trattamento antiassorbitivo adeguato. Qualsiasi paziente che inizi o riceva una terapia con AI e che presenti un T-score < -2,0 dovrebbe ricevere una terapia antiassorbitiva indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Sulla base delle evidenze attuali, denosumab sottocutaneo (60 mg

due volte all'anno) e zoledronato per via endovenosa (4 mg q6mo) sono gli agenti preferiti per la prevenzione e il trattamento dell'AIBL.

Per i bifosfonati orali il risedronato al dosaggio di 35 mg /settimana è quello con la più forte evidenza di prevenzione dell'AIBL. In tutti i pazienti sottoposti a terapia orale con bifosfonati, la BMD deve essere monitorata periodicamente e la compliance alla terapia valutata ogni 1-2 anni. La valutazione periodica dei marcatori di riassorbimento osseo può offrire una misura conveniente e non invasiva della conformità con la terapia. In caso di scarsa compliance o cambiamenti insoddisfacenti della BMD dopo 1-2 anni, si raccomanda il passaggio a denosumab o bifosfonato per via endovenosa. Per i pazienti trattati con denosumab, bifosfonati per via endovenosa o altri agenti, il monitoraggio della BMD durante la terapia deve essere eseguito su base individualizzata e in conformità con le linee guida locali.

I pazienti che ricevono AI sono considerati ad alto rischio di fratture almeno per tutta la durata del trattamento con AI. Di conseguenza, le linee guida internazionali raccomandano di continuare la terapia anti-riassorbitiva per tutto il tempo in cui il paziente riceve un'AI (fino a 5-10 anni). Attualmente, denosumab e zoledronato sono gli unici agenti anti-riassorbitivi con comprovata efficacia e sicurezza in ampi RCT prospettici per una lunga durata [33, 34, 35, 36, 37].

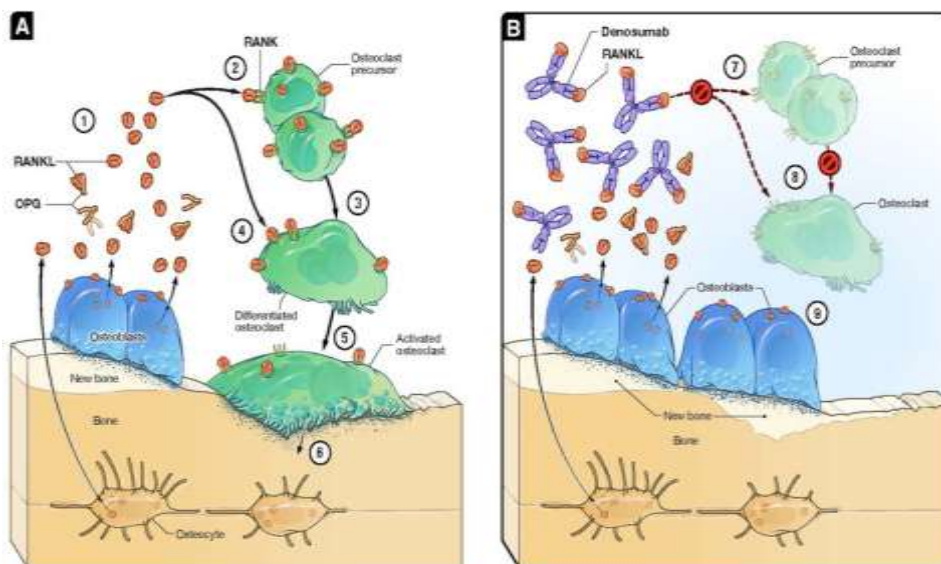


Algoritmo raccomandato per la gestione della salute delle ossa nelle donne che ricevono terapia con inibitori dell'aromatasi (AI) per il cancro al seno. Abbreviazioni: AI, inibitore dell'aromatasi; BMD, densità minerale ossea; BMI, indice di massa corporea.

Hadji P., Body J.J., Aapro M.S. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann. Oncol.* 2008;19:1407–1416.

1.5 Denosumab: meccanismo d'azione

Denosumab è un anticorpo monoclonale IgG2 umano totale che si lega all'attivatore del recettore del ligando NF kappa B (RANKL) e inibisce competitivamente il suo legame con l'attivatore del recettore di NF kappa B (RANK). Il RANKL solubile è un trimero e un membro della famiglia di ligandi del fattore di necrosi tumorale (TNF). Ogni trimero RANKL può legare e oligomerizzare fino a tre recettori. Quando è legato a RANK, RANKL potenzia la differenziazione degli osteoclasti dalle cellule staminali ematopoietiche e attiva e prolunga la sopravvivenza degli osteoclasti maturi. La funzione primaria degli osteoclasti è quindi quella di promuovere il riassorbimento osseo. Denosumab si lega a RANKL con alta affinità e gli impedisce di legarsi e oligomerizzare il suo recettore RANK, inibendo così la maturazione degli osteoclasti e il riassorbimento osseo [38].



Meccanismo d'azione di Denosumab. *A* In risposta a stimoli pro-riassorbimento, RANKL rilasciato da osteoblasti ed osteociti porta alla formazione ed all'attivazione degli osteoclasti. Questo provoca il rilascio di enzimi coinvolti nella degradazione del collagene e di altre proteine, esitando in una diminuzione della massa ossea. Per sopprimere fisiologicamente il riassorbimento osseo, gli osteoclasti producono una proteina esca solubile chiamata osteoprotegerina (OPG) che si lega e neutralizza RANKL, impedendo così a RANKL di legarsi a RANK su cellule precursori e osteoclasti maturi. *B* Denosumab agisce in modo simile a quello dell'OPG, inibendo lo sviluppo di osteoclasti da cellule precursori così come la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti differenziati. Ciò porta ad una riduzione del rilascio di enzimi che degradano le proteine, promuovendo il riempimento delle cavità di riassorbimento da parte degli osteoblasti e stimolando la formazione ossea basata sulla modellazione.

Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022 Jan;39(1):58-74.

La somministrazione di denosumab deve avvenire solo tramite iniezione sottocutanea e non deve essere somministrata per via endovenosa o intramuscolare. I siti di iniezione includono la parte superiore del braccio, la parte superiore della coscia o l'addome. Il dosaggio è prescritto come soluzione da 120 mg/1,7 mL (70 mg/ml) in un flaconcino monodose o come siringa preriempita monouso contenente 60 mg in una soluzione da 1 ml. Durante la terapia con Denosumab è raccomandata adeguata integrazione con vitamina D e calcio se necessario per trattare o prevenire l'ipocalcemia.

Gli effetti avversi comuni includono nausea, affaticamento, astenia, dispnea, cataratta, eczema e sindrome simil-influenzale. L'ipocalcemia grave (calcio sierico inferiore a 7 mg/dL o 1,75 mmol/L) è uno degli effetti avversi gravi che possono essere controllati con l'integrazione di calcio e vitamina D. Altri effetti avversi rari ma gravi includono ipofosfatemia grave (fosforo sierico inferiore a 2 mg / dL o inferiore a 0,6 mmol / L) e l'osteonecrosi della mascella per cui è raccomandato un controllo dentale regolare prima di iniziare e durante il trattamento [39].

1.5.1 Denosumab vs altri agenti modificanti l'osso nel carcinoma mammario sottoposto a terapia adiuvante anti-estrogenica

Come già discusso in precedenza, la perdita di BMD nelle pazienti in postmenopausa trattate con inibitori dell'aromatasi è considerato uno degli effetti collaterali più preoccupanti, in quanto predispone ad un rischio maggiore di fratture con conseguente aumento della morbilità. Numerosi agenti ad azione anti-riassorbitiva hanno dimostrato la loro efficacia nel preservare la densità minerale ossea nelle pazienti osteoporotiche in postmenopausa e quindi in grado di ridurre il rischio di fratture. Sono attualmente disponibili diverse opzioni di trattamento per i casi di AIBL. Le due principali terapie mirate all'osso per contrastare la perdita ossea sono rappresentate dai bifosfonati orali (alendronato e risedronato) ed endovenosi (zoledronato e ibandronato), nonché gli anticorpi monoclonali (denosumab). Sulla base delle evidenze attuali, articoli recentemente pubblicati raccomandano denosumab sottocutaneo (60 mg due volte all'anno) e zoledronato per via endovenosa (4 mg q6mo) come agenti preferiti per la prevenzione e il trattamento di AIBL. In particolare, lo zoledronato dovrebbe essere preferito nei casi in cui gli effetti sulla recidiva della malattia sono la priorità e il denosumab quando il rischio di frattura è la preoccupazione dominante [40, 41, 42].

Uno degli ultimi studi di meta-analisi condotti per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'adiuvante denosumab in aggiunta alla terapia antitumorale standard, ha osservato una riduzione relativa del 21% del rischio di frattura, con una differenza assoluta del 3,5% nell'incidenza della frattura a 6 anni ed un prolungamento relativo del 26% del tempo alla prima frattura per i pazienti trattati con denosumab rispetto al placebo. Oltre a denosumab, anche i bifosfonati sono adottati in pazienti con carcinoma mammario precoce positivo al recettore

ormonale per preservare la salute delle ossa, dimostrando un beneficio anche sulle recidive a distanza, in particolare sulle metastasi ossee, e sulla mortalità. Tuttavia, il beneficio nella recidiva ossea e nella mortalità era limitato solo alle donne in postmenopausa, sia naturali che artificiali e, sulla base dei risultati, le linee guida internazionali raccomandano la terapia adiuvante con bifosfonati per le pazienti in postmenopausa (naturali o indotte) che ricevono ET adiuvante [43]. Ancora una volta, questo suggerisce che denosumab può essere in grado di ridurre e prevenire le metastasi ossee in presenza di un elevato turnover osseo, dove RANKL è sovraregolato come con le terapie che riducono gli estrogeni come l'IA e/o la soppressione ovarica.

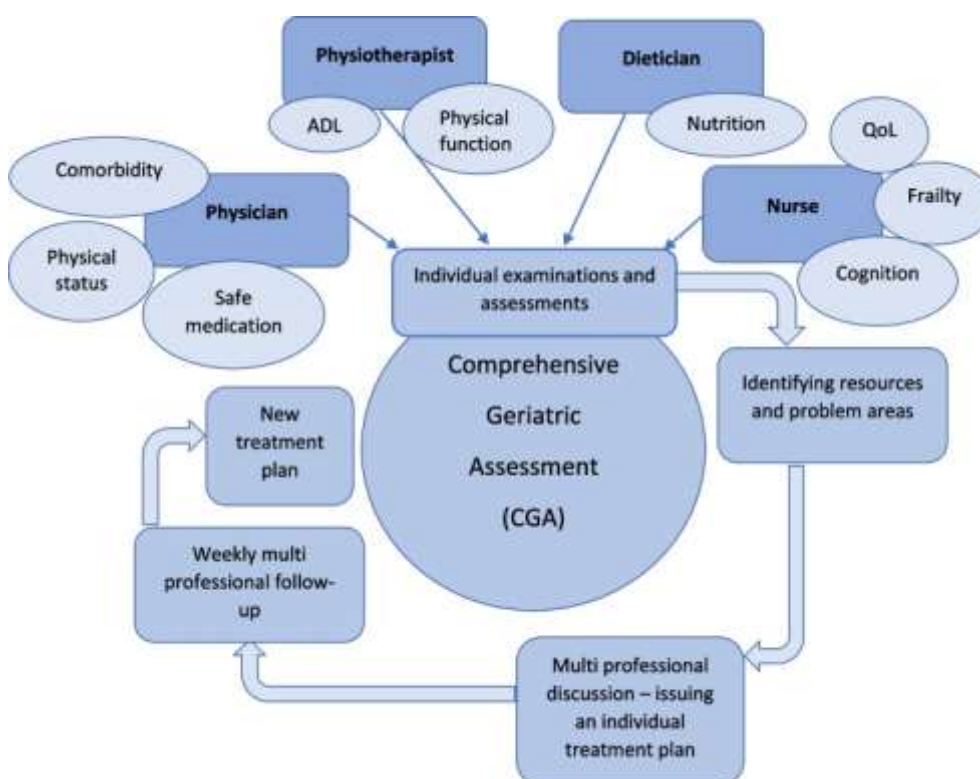
1.6 La Valutazione Geriatrica Multidimensionale come strumento operativo e decisionale nel paziente oncologico anziano fragile: il modello oncogeriatrico

L'invecchiamento è associato a una varietà di cambiamenti, come ad esempio diminuzione della funzionalità degli organi, comorbilità, polifarmacoterapia, ridotto stato funzionale e ridotta aspettativa di vita. Questi cambiamenti associati all'età spesso non vengono rilevati da un normale esame clinico, motivo per cui la medicina geriatrica riveste un ruolo fondamentale nell'applicazione della Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VGM) o Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) [44].

Il trattamento del cancro negli anziani deve affrontare due problemi principali: i) il basso tasso di pazienti anziani arruolati in studi clinici randomizzati e ii) la necessità di personalizzare gli interventi per una popolazione eterogenea che, per la sua fragilità, può differire dagli standard tradizionali in termini di priorità, preferenze e risultati clinicamente rilevanti. Pertanto, l'ottimizzazione della gestione del cancro negli anziani rappresenta un importante obiettivo clinico e una priorità assoluta per i moderni sistemi sanitari. La CGA è la metodologia sviluppata per affrontare tale complessità, al fine di progettare soluzioni personalizzate in base alle esigenze, alle priorità ed alle risorse del paziente. Sebbene non univocamente standardizzati, i componenti chiave della CGA sono solitamente indicati nella valutazione dello stato cognitivo con il Mini Mental State Examination (MMSE), il test di disegno dell'orologio (CDT) e il Montreal Cognitive Assessment (MOCA); dello stato psicosociale mediante la scala della depressione geriatrica (GDS) e l'indice di vulnerabilità sociale (SVI); di disabilità per attività di vita quotidiana (ADL) e attività strumentali della vita quotidiana (IADL); dello stato nutrizionale mediante Mini Nutritional Assessment (MNA); delle comorbilità secondo la Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) e dell'impatto farmacologico per numero di farmaci; di sarcopenia e prestazioni fisiche per Hand Grip Strength (HG), Timed Up and Go test (TUG), Tinetti Scale, e numero di cadute negli ultimi sei mesi. La CGA viene eseguita al basale e rivalutata ogni 6 mesi [45, 46, 47]. Se si riscontrano problemi nelle aree di fragilità, sono previste valutazioni intermedie, come indicato dal geriatra. La

valutazione oncogeriatrica si completa, inoltre, della valutazione della qualità di vita percepita soggettivamente dal paziente o Quality-of-Life (QoL) mediante la somministrazione del questionario standardizzato EuroQol-5D, che viene eseguita al basale e ogni 6 mesi. Il CGA va inteso come un processo che, partendo dalla multidimensionalità dell'individuo, consente di gestire la sua complessità attraverso un approccio coordinato e multidisciplinare. Negli anziani affetti da cancro, i componenti della CGA hanno dimostrato di predire gli eventi avversi, comprese le reazioni avverse alla chemioterapia, il delirio e la mortalità [48].

In considerazione di ciò, le attuali linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) raccomandano la somministrazione di una valutazione geriatrica completa (CGA) a tutti i pazienti di età pari o superiore a 70 anni e che sono positivi agli strumenti di screening come il G8 o il Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) [49]. Nell'ottica di una cura globale del paziente oncologico anziano, l'uso di un test di screening per la vulnerabilità rappresenta un primo passo per semplificare le decisioni: il G8 ha dimostrato tale capacità di identificare i pazienti che richiedono un CGA dedicato, con una soglia di $\leq 14/17$ e un forte valore prognostico a 1 anno [50].



Concetto di CGA ed approccio di cura multidisciplinare

Normann M et al. Effect of comprehensive geriatric assessment for frail elderly patients operated for colorectal cancer-the colorectal cancer frailty study: study protocol for a randomized, controlled, multicentre trial.

Trials. 2022 Nov 17;23(1):948.

Nei pazienti oncologici anziani il livello di fragilità generale e le singole vulnerabilità possono subire cambiamenti significativi durante il trattamento e per tutta la vita, traducendosi in alterazioni della situazione sociale, della funzionalità fisica e mentale e l'aumento di comorbidità. L'esperienza clinica suggerisce che la malattia tumorale progressiva, la tossicità del trattamento oncologico e l'esacerbazione o la progressione di condizioni croniche o malattie intercorrenti acute indipendenti dal cancro, potrebbero portare ad un peggioramento della fragilità, mentre i miglioramenti si osservano in risposta alla remissione della malattia o a interventi mirati sulla fragilità. Nella pratica clinica, la rivalutazione periodica del grado di fragilità e quindi la sua traiettoria da parte dello specialista geriatra dopo l'inizio di un trattamento oncologico, consentirebbe di valutare se e in quale misura un paziente risponda a tale gestione. Ciò consentirebbe a un team multidisciplinare di decidere se gli interventi sulla fragilità debbano essere continuati, intensificati, de-escalati o interrotti, o se l'attenzione degli interventi sulla fragilità debba essere spostata verso altri domini di vulnerabilità rispetto a quelli considerati cruciali all'inizio del trattamento. Inoltre, il monitoraggio della fragilità nel tempo può guidare gli oncologi ad aumentare o diminuire l'intensità (ad esempio, il dosaggio) del trattamento [51]. Uno degli strumenti utilizzati per misurare il grado di fragilità clinica, anche in ambito oncogeriatrico, è il Rockwood's 40-items Frailty Index (FI) [52].

2. Il nostro studio

2.1 Scopo del lavoro

L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'efficacia terapeutica di Denosumab nella prevenzione della perdita ossea indotta da inibitori dell'aromatasi (Aromatase Inhibitor-associated Bone Loss - AIBL) in una coorte di pazienti di sesso femminile over 65 yy con diagnosi di carcinoma mammario non metastatico in terapia ormonale adiuvante. A questo scopo abbiamo condotto uno studio sperimentale caso-controllo, con l'obiettivo di correlare i parametri strumentali di riduzione del patrimonio minerale osseo quali-quantitativo e di deterioramento muscolo-scheletrico. La nostra attenzione si è inoltre concentrata sulla correlazione dei dati strumentali indicativi di osteo-sarcopenia con quelli clinici relativi allo stato funzionale, ottenuti mediante applicazione della CGA multidimensionale.

Abbiamo inoltre effettuato un'analisi prospettica longitudinale del grado di fragilità clinica valutata mediante Rockwood's 40-items Frailty Index (FI), al fine di dedurre informazioni utili a guidare la gestione clinica e identificare le vulnerabilità che possono essere mitigate da interventi interdisciplinari.

Come già indicato dalla letteratura l'attenzione verte principalmente sugli effetti fisici indotti dalla fragilità:

- Osteopenia - osteoporosi (Valutazione della BMD - Bone Mineral Density tramite metodica DXA - Dual X-ray Absorptiometry) e qualitativo (valutabile mediante metodica TBS - Trabecular Bone Score);
- Aumentata vulnerabilità clinica e fragilità;
- Sarcopenia (stato di malattia osteoporotica, stato sarcopenico valutabile con metodica Total Body Scan Lunar Prodigy Full Pro for Metabolic Health);
- Riduzione dello stato funzionale sulla base della CGA (Comprehensive Geriatric Assessment).

In tal contesto lo studio si prefigge un punto di arrivo essenziale, ovvero valutare l'efficacia della presa in carico oncogeriatrica sulle pazienti anziane affette da carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante, con particolare riferimento all'efficacia della terapia adiuvante con Denosumab, confrontando i gruppi di pazienti con differente terapia anti-riassorbitiva impostata (Bifosfonati / Ca ± vit.D e Denosumab), in termini di parametri osteometabolici (valori densitometrici standard e TBS), muscolari (massa magra, Hand Grip e RSMI) e clinici (CGA e FI).

2.2 Materiali e metodi

Abbiamo eseguito uno studio sperimentale caso-controllo che ha coinvolto 60 pazienti continuativi (30 casi e 30 controlli) afferenti presso la U.O. Clinica Geriatrica del Policlinico San Martino di Genova (Direttore Prof. Alessio Nencioni) nel periodo compreso tra il 1 Gennaio 2022 e il 1 Gennaio 2023. Presso questo reparto è in atto un servizio di Consulenza Oncogeriatrica quotidiana, coordinato dalla Prof.ssa Fiammetta Monacelli, dedicata a pazienti anziane con diagnosi di carcinoma mammario, in collaborazione con la Breast Unit di questo Policlinico coordinata dalla Dott.ssa Lucia Del Mastro e che offre loro un programma di controllo ambulatoriale periodico durante tutta la durata della malattia oncologica.

Abbiamo considerato come **Criteri di Inclusione** allo studio:

- Capacità e volontà di fornire il consenso informato e scritto per il trattamento dei dati sensibili personali,
- Donne di età superiore ai 65 anni,
- Pazienti con diagnosi di carcinoma mammario non metastatico in corso di terapia endocrina adiuvante con inibitori dell'aromatasi da almeno 6 mesi,
- Pazienti con T-score uguale o inferiore a -2,5 SD.

Non sono stati ammessi allo studio i pazienti aventi i seguenti **criteri di Esclusione**:

- Pazienti con T-score compreso tra -1,0 e -2,5 SD,
- Pazienti con BMI > 40,
- Pazienti in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi da meno di 6 mesi.

Il gruppo di partenza dei casi è caratterizzato dalla presenza di 30 pazienti over 65 yy (età media $76,2 \pm 5,5$) di sesso femminile, con diagnosi oncologica di carcinoma mammario non metastatico e strumentale di osteoporosi conclamata, in trattamento adiuvante con inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo o exemestane) da almeno 12 mesi continuativi. Tale gruppo è stato sottoposto a valutazione oncogeriatrica mediante somministrazione di CGA in occasione della prima visita ambulatoriale e si caratterizza per adeguato stato funzionale (Barthel 95 ± 4 - IADL $7,5 \pm 0,9$), moderatamente comorbidi (CIRS comorbidity $3,9 \pm 1,5$ - CIRS severity $1,8 \pm 0,2$), con livello di sarcopenia probabile (SARC-F $5,8 \pm 2,3$ - Hand Grip $20,3 \pm 5,8$) e in una situazione globale di pre-fragilità (Rockwood's Frailty Index [FI] $0,18 \pm 0,14$).

Caratteristiche dei pazienti al T0	
Caratteristiche (media± DS)	Casi (n°=30)
Barthel Index, score ± DS	95 ± 4
CIRS comorbidity, score ± DS	$3,9 \pm 1,5$
CIRS severità, score ± DS	$1,8 \pm 0,2$
Età media ,anni ± DS	$76,2 \pm 5,5$
EuroQol-5D, media ± DS	$0,77 \pm 0,19$
Farmaci, n° ± DS	$5,4 \pm 3,2$
G8 (≤ 14) ± DS	12 ± 2
GDS, score ± DS	$5,4 \pm 4,1$
Hand-grip strength, Kg ± DS	$20,3 \pm 5,8$
IADL, n° ± DS	$7,5 \pm 0,9$
MMSE ± DS	$26,6 \pm 2,75$
MNA, score ± DS	$22,1 \pm 5$
Rockwood's 40-items Frailty Index, media ± DS	$0,18 \pm 0,14$
DeFRA score (%)	$33,6$
SARC-F, score ± DS	$5,8 \pm 2,3$
Scala di Gijon, score ± DS	$9,5 \pm 2,3$
Scala Tinetti, score ± DS	$26 \pm 2,8$
TUG test, score ± DS	$8,0 \pm 2,4$

Il nostro studio si è composto di tre fasi: la prima detta “tempo zero”, corrispondente alla presa in carico ambulatoriale oncogeriatrica; la seconda detta “tempo uno”, come controllo a 6 mesi, terminato entro Luglio 2022 da tutte e 30 le pazienti; la terza detta “tempo due”, come controllo a 12 mesi dalla presa in carico geriatrica, terminata entro Gennaio 2023.

Il gruppo dei controlli si compone di 30 pazienti stratificate per sesso, età e patologia (anamnesi di osteoporosi conclamata) ma senza riscontro anamnestico di malattia oncologica, anche pregressa, e mai sottoposte a terapia ormonale adiuvante con inibitori dell’aromatasi.



Tempo zero.

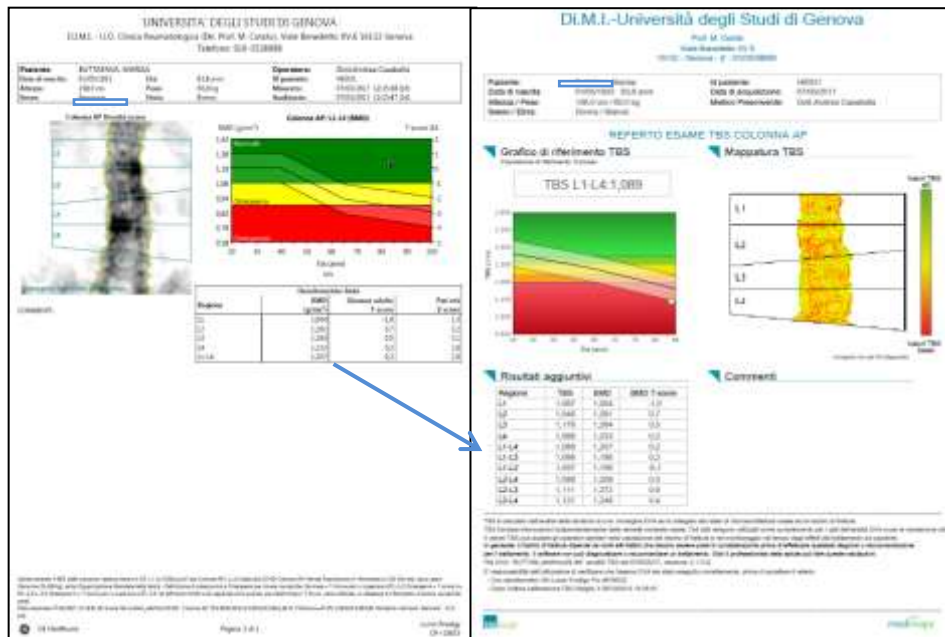
Alla *presa in carico ambulatoriale* i pazienti sono stati sottoposti a:

- Valutazione Multidimensionale Geriatrica, finalizzata ad ottenere una “fotografia” sullo stato globale iniziale del paziente. Questa comprende dati anamnestici socio-assistenziali (provenienza, presenza di un caregiver ed eventuale assistenza), scale funzionali (ADL, IADL, Barthel), scala di comorbilità (CIRS con parametro di severità e comorbilità), una valutazione cognitiva di screening tramite Mini Mental State Examination (MMSE), dello stato nutrizionale mediante Mini Nutritional Assessment (MNA); dell’impatto farmacologico per numero di farmaci; della sarcopenia mediante SARC-F e delle prestazioni fisiche mediante Hand Grip Strength (HG), Timed Up and Go test (TUG), Tinetti Scale. Tramite colloquio con il caregiver sono state ottenuti dati in riferimento al numero di cadute verificatesi nell’ultimo anno, utilizzo di ausili per la deambulazione, pregressa terapia osteometabolica.
- Valutazione della qualità di vita percepita soggettivamente dal paziente mediante somministrazione del questionario standardizzato EuroQol-5D e del grado di fragilità clinica mediante calcolo del Rockwood's 40-items Frailty Index (FI).
- Prelievo ematico per profilo osteometabolico (25-OH-Vitamina D, PTH, calcemia, albumina), con successiva correzione dell’eventuale ipovitaminosi D ed ipocalcemia ed avvio di terapia antiriassorbitiva, come indicato dalla nota 79 (Denosumab 60 mg una fiala sottocute ogni sei mesi).
- Analisi dello status quali-quantitativo osseo e della composizione corporea: in collaborazione con il Dott. Andrea Casabella, presso il reparto di Clinica Oculistica – Reumatologia del Policlinico San

Martino i pazienti sono stati sottoposti all'analisi e all'elaborazione dei dati ottenuti mediante valutazione Densitometrica Ossea con studio TBS e della composizione corporea. Tramite tale analisi strumentale è stato possibile determinare:

- Densità minerale ossea (BMD, g/cm^2) del rachide lombare (L1-L4) e femore intero [DXA Lunar full-Prodigy (GE Lunar , Madison, WI, USA)];
- Analisi dell' osso trabecolare per effettuazione del TBS iNsight Medimaps, per la valutazione dello status qualitativo dell'osso.

L'apparecchio utilizzato è un Densitometro a raggi X su piattaforma encore, "DXA Lunar Prodigy Full Pro Scan Advance (Ge Medical)". Tramite esso è stato possibile ottenere un'analisi sia quantitativa del patrimonio minerale osseo, tramite analisi della BMD tradizionale, sia qualitativa, tramite analisi del TBS. Sviluppato da un team multidisciplinare di ricerca e sviluppo Med-Imaps Platform guidata dal Professor Hans Didier, l'algoritmo del TBS iNsight applica un metodo usato in geofisica per analizzare la microarchitettura dell'osso trabecolare. Dall'immagine DEXA prodotta da un densitometro osseo GE Lunar, senza ulteriori acquisizioni, l'algoritmo brevettato del TBS iNsight ri-analizza la dinamica spaziale delle variazioni dell'intensità dei pixel, permettendo una valutazione della microarchitettura dell'osso, creando una vera e propria mappatura grafica della struttura trabecolare ossea dei corpi vertebrali da L1 a L4. Il TBS non è una misura fisica diretta della microarchitettura ossea ma piuttosto un punteggio complessivo calcolato dalla proiezione della struttura tridimensionale dell'osso su un piano bidimensionale. I principi alla base del TBS sono i seguenti: una microstruttura trabecolare densa proiettata su un piano genera un'immagine contenente un gran numero di variazioni di pixel di piccola ampiezza; viceversa una proiezione bidimensionale di una struttura trabecolare porosa produce un'immagine con basso numero di variazione di pixel ma di ampiezza elevata. Dunque, quanto maggiormente è conservata l'integrità trabecolare le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente molte e di lieve entità. Viceversa laddove l'integrità strutturale è compromessa le variazioni dei livelli di grigio saranno numericamente poche e di grande intensità.

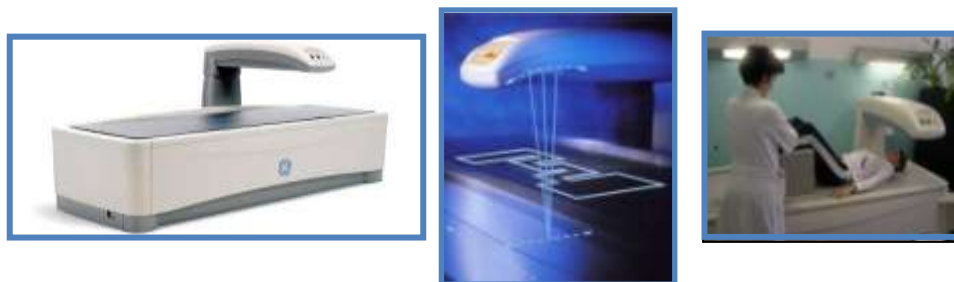


Referto Densitometria ossea vertebrale e TBS: due esami a confronto

Molte volte l'osteoporosi è idiopatica, ma ci sono una serie di cause specifiche di fragilità ossea, che la conducono in osteoporosi secondaria. Il TBS in questi casi potrebbe fornire importanti informazioni riguardo alla salute dell'osso non prevedibili e affidabili dal dato solo densitometrico, la BMD. Il nostro punto di partenza si riferisce al collegamento che vi è tra il TBS e una più comune patologia che grava sulla colonna di questo tipo di pazienti, che si identifica nell'osteoartrite (OA). È identificata da insufficienza dell'articolazione sinoviale tra cui la perdita della cartilagine articolare, formazione di osteofiti, danno meniscale, lassità legamentosa e cambiamenti dell'osso subcondrale. OA e l'osteoporosi sono i due disturbi scheletrici più comuni associati con l'invecchiamento. Tuttavia, qualsiasi relazione tra queste condizioni rimane controversa. Diversi studi trasversali hanno indicato che l'OA della colonna è associata ad alta BMD. Circa il 30% degli individui oltre 65 anni rilevano evidenza radiografica per OA; questa patologia si candida al 6° posto come leader invalidante per anni di disabilità causati sul paziente. Come noto, vi è un alto valore associativo tra l'OA, il rischio di frattura da fragilità sulla colonna e l'età avanzata. Il rischio residuo di fratture da fragilità durante la vita è di circa il 30% negli uomini e 44% nelle donne di età compresa tra 60 anni e oltre. Nonostante queste due condizioni siano evidenti, la loro associazione non è stata ancora correttamente documentata. Successivamente si è quindi ipotizzato che l'OA fosse un fattore protettivo contro la frattura da fragilità, ma dalla letteratura non si ha alcun riscontro positivo al riguardo.

Da qui nasce il fattore determinante nell'uso del TBS in questo studio; laddove infatti nel paziente anziano, vi fosse un riscontro di falso positivo all'analisi della BMD con DXA, influenzata dall'addensamento osteofitico da osteoartrite dei corpi vertebrali, l'analisi della trabecolatura ci ha permesso un'osservazione più completa ed obiettiva sull'effettivo rischio fratturativo del paziente considerando anche l'aspetto qualitativo dell'osso e non solo il quantitativo. Inoltre, grazie

all'applicazione di un particolare software in aggiunta al "DXA Lunar Prodigy Full Pro Scan Advance", sfruttando l'emissione del doppio fascio di raggi x è stato possibile misurare in modo preciso la **composizione corporea** comunemente detta analisi del "**Whole body**". Il total-body dexa scan con densitometro DXA Lunar full-Prodigy (GE Lunar , Madison, WI, USA) per analisi massa totale, massa magra totale, totale massa grassa, contenuto minerale osseo (BMC) e densità minerale ossea (BMD) in sette aree del corpo (testa, arti superiori, arti inferiori, tronco, colonna vertebrale, costole, bacino).analisi massa totale: massa magra , massa grassa, contenuto minerale osseo (BMC e BMD) [DXA Lunar full-Prodigy (GE Lunar , Madison, WI, USA)].

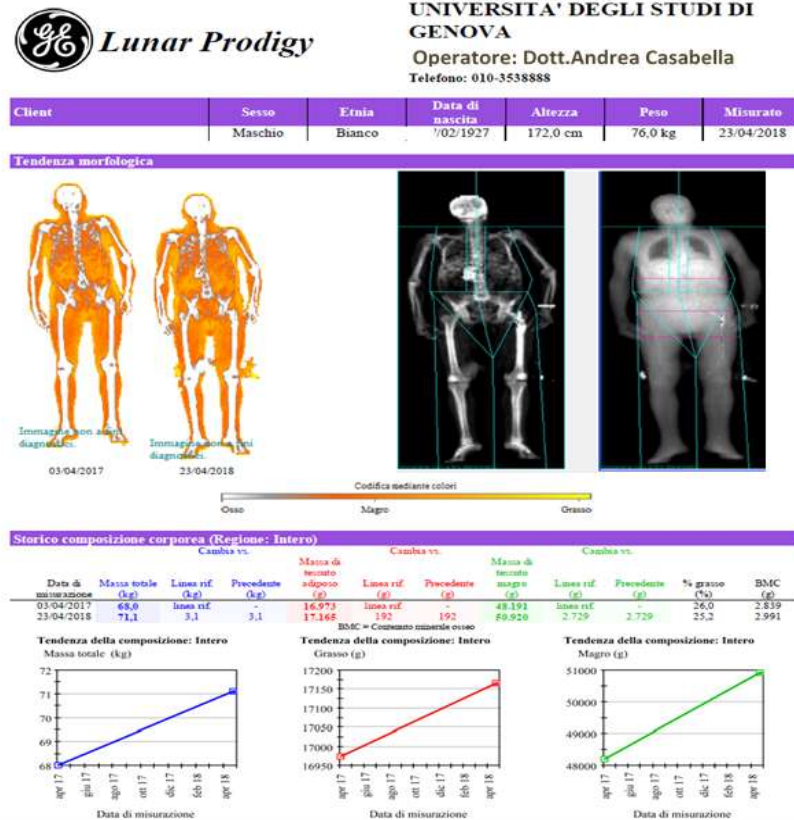


Apparecchio utilizzato nello studio: DXA Scan Lunar prodigy advance

E' stato effettuato inoltre il calcolo di parametri come il consumo energetico a riposo, RMR – **Resting Metabolic Rate**, calcolato in modo diverso per uomini e per donne secondo l'algoritmo di Harris-Benedict, o l'indice Relativo Muscolare RSMI - **Relative Skeletal Muscle Index**, indicativo della quantità relativa di muscolo negli arti superiori ed inferiori e calcolato usando l'equazione di Baumgartner.

L'apparecchiatura DEXA sfrutta una dose di raggi X assolutamente trascurabile per eseguire misurazioni complesse in modo non invasivo. L'analisi della composizione corporea consiste nella valutazione e quantificazione dei diversi compartimenti del corpo umano (massa magra, massa grassa, acqua corporea e massa ossea). Oltre a fornire dati numerici dettagliati relativi al peso totale e distrettuale delle varie componenti, genera delle immagini a colori del corpo che ne consentono una visualizzazione immediata. La limitata emissione radiogena necessaria per la Body Composition (utilizza meno di 1/15 della dose di radiazione X usualmente assorbita durante un volo aereo Londra-New York), consente l'impiego di questa metodica senza indici di invasività per valutare la crescita ossea, la debolezza muscolare ; stati sarcopenici ;lo sbilanciamento muscolo-osso in soggetti sani o patologici, deficit ormonali e nei disordini metabolici. In aggiunta, dai valori ottenuti, tramite l'equazione di Baumgartner, è stato calcolato l'**RSMI** (Relative Skeletal Muscle Index – Indice Relativo Muscolo Scheletrico), indicativo della quantità relativa di muscolo negli arti superiori ed inferiori. Tale parametro risulta dal rapporto tra la somma della massa magra degli arti superiori e degli arti inferiori (espressa in kg) e il quadrato dell'altezza (espressa in m²), rappresentando dunque un indice di sarcopenia relativo, con cut off di 7.26 kg/m² per gli uomini e

5.45 kg/m² per le donne. Sfruttando il software del “Whole Body” analisi è stato possibile inoltre , monitorare nel tempo la variazione dei tessuti nelle diverse locazioni anatomiche di interesse.



Referto Whole body DEXA scan

Tempo uno.

Ad 6 mesi dalla presa in carico i pazienti sono stati sottoposti a rivalutazione geriatrica ambulatoriale presso la U.O. Clinica Geriatrica del Policlinico San Martino, con esecuzione di una Valutazione Multi Dimensionale mirata alla valutazione dell'andamento clinico ed alla comparsa di complicanze correlate alla terapia adiuvante e all'eventuale peggioramento del grado di fragilità clinica, pertanto focalizzata sui seguenti aspetti:

- Raccolta anamnestica: analisi del setting assistenziale al momento della visita (domicilio con o senza assistenza, istituto), eventuali cadute o fratture intercorse dalla dimissione, aderenza alla terapia osteometabolica impostata.
- Capacità motorie: utilizzo di ausili per la deambulazione, Scala di Tinetti, TUG (Time Up and Go Test), velocità del cammino, MNA.
- Valutazione forza muscolare e stato nutrizionale: Hand Grip, MNA.

- Stato funzionale: ADL, IADL, Barthel.
- Valutazione cognitiva e psicoaffettiva: la valutazione è stata completata con MMSE, CDT, GDS.
- Valutazione della fragilità secondo Rockwood.

Tempo due.

A 12 mesi dalla presa in carico i pazienti sono stati sottoposti a nuova valutazione oncogeriatrica mediante somministrazione della Valutazione Multidimensionale Geriatrica ed allo studio della traiettoria della fragilità mediante FI.

Le pazienti sono state nuovamente sottoposte a Densitometria Ossea con studio TBS e della composizione corporea, al fine di valutare l'efficacia terapeutica della terapia anti-riassorbitiva impostata.

Inoltre è stata eseguita nuova valutazione degli esami ematochimici: profilo osteometabolico (25-OH-Vitamina D, PTH, albumina, calcemia), emocromo e funzionalità renale, con eventuali approfondimenti diagnostici o correzioni terapeutiche.

3. Risultati

Abbiamo eseguito un'analisi statistica concentrandoci sui 60 pazienti inclusi nello studio, suddivisi in "casi" e "controlli" in base alla prescrizione di terapia endocrina adiuvante ed alla terapia anti-riassorbitiva impostata (n 30 pazienti Bifosfonati orali / Ca ± vit.D e n 30 pazienti Denosumab).

Le variabili continue sono state confrontate tra i due gruppi (Bifosfonati orali / Ca ± vit.D verso Denosumab) e i risultati sono stati descritti con media e deviazione standard (sd) o mediana e range interquartile (IQR). La correlazione tra le variabili TBS ed RSMI e le altre variabili continue è stata valutata attraverso il coefficiente di correlazione di Spearman. Per valutare l'andamento di ciascuna variabile nel tempo abbiamo utilizzato un modello misto rispetto al tempo zero. Casi e controlli sono stati confrontati attraverso il test di Kruskal-Wallis e il t-test a seconda della distribuzione delle variabili sulla base del test di Shapiro-Wilk.

Casi e controlli sono stati stratificati per sesso (tutti i pazienti sono femmine) ed età (tutti i pazienti hanno più di 65 anni). La bontà della stratificazione è stata dunque verificata per la variabile età (normalmente distribuita secondo il test di Shapiro-Wilk), valutando le medie nei due gruppi e la differenza tra esse (t-test):

	Casi (n=30)	Controlli (n=30)	p-value
Età, mean (sd)	83.87 (4.4)	76.2 (5.55)	$p < 0.0001$

Dall'analisi eseguita correlando i parametri strumentali TBS ed RSMI al tempo zero ed al tempo due dei 30 pazienti definiti come casi, in corso di terapia con Denosumab, con le variabili cliniche raccolte mediante applicazione della CGA è emersa una relazione statisticamente significativa tra l'indice relativo di massa muscolare ed il rischio di cadute studiata mediante Tinetti scale (p-value 0.028), oltre che con il grado di fragilità clinica espresso dal Rockwood's Frailty Index (p-value 0.015). In particolare, nelle pazienti in terapia con Denosumab da 12 mesi, all'aumento dei valori dell'indice relativo di massa muscolare si correla una progressiva riduzione del rischio di cadute accidentali ed una riduzione statisticamente significativa del grado di fragilità clinica globale, confermando il ruolo della sarcopenia quale fondamentale determinante nell'insorgenza di un quadro di maggiore vulnerabilità clinica.

	Tempo 2			
	TBS		RSMI	
	Spearman's rho	p-value	Spearman's rho	p-value
Età	0.3342	.071	0.1739	.358
DeFRA	0.3353	.070	-0.1001	.598
MNA	-0.1020	0.591	-0.2597	0.165
Tinetti	-0.0268	.888	-0.3999	.028
TUG	0.2611	.171	0.2748	.149
HG	-0.1609	.404	-0.1119	.563
SARCF	0.1323	.485	0.0612	.747
Rockwood	0.0012	.994	0.4401	.015
euroQoL	-0.0292	.878	0.0753	.692

Spearman's rho and p-value to assess the correlation between TBS and RSMI and the clinical variables

Dall'analisi eseguita correlando i parametri strumentali TBS ed RSMI nel tempo delle pazienti in terapia con Denosumab, con le variabili strumentali ottenute mediante lo studio DEXA dello status quali-quantitativo osseo e della composizione corporea emerge una correlazione statisticamente significativa tra l'RSMI e il TBS L1-L4 al tempo zero (p-value 0.003), i valori di BMD (p-value 0.040), BMC (p-value 0.019) e quelli del T-score L1-L4 (p-value 0.043) al tempo due.

Abbiamo osservato inoltre la presenza di correlazioni significative tra i valori di BMD della colonna con l'RSMI al tempo zero e tra i valori della BMD a livello degli arti superiori con il TBS al tempo zero e l'RSMI al tempo due.

Da sottolineare, inoltre, l'evidenza della forte correlazione esistente tra i valori del TBS con quelli dell'RSMI (p-value 0.003) e del BMI (p-value 0.005) al tempo zero, rappresentativo di un quadro di osteosarcodinapenia caratterizzante il nostro campione di studio al momento della presa in carico oncogeriatrica.

	Tempo t0				Tempo t2			
	TBS		RSMI		TBS		RSMI	
	Spearman's rho	p-value	Spearman's rho	p-value	Spearman's rho	p-value	Spearman's rho	p-value

BMI	-0.4970	.005	0.0272	0.886	0.0692	0.7162	0.0623	0.743
L1-L4 BMD	-0.0225	0.9061	0.2126	0.2593	0.1883	0.3191	0.3757	.040
L1-L4 BMC	-0.2239	0.2344	0.3388	0.0670	0.0565	0.7668	0.4230	.019
L1-L4 T-score	-0.0317	0.8681	0.2144	0.2552	0.1762	0.3516	0.3706	.043
L1-L4 TBS	1.0000	0.0000	-0.5229	.003	1.0000	0.0000	-0.0495	0.7950
RSMI	-0.5229	.003	1.0000	0.0000	-0.0495	0.7950	1.0000	0.0000
Braccia BMD	-0.4539	.011	0.3245	0.0802	-0.1483	0.4341	0.4026	.027
Costole BMD	-0.1547	0.4142	0.2043	0.2788	-0.2189	0.2451	0.4397	.015
Colonna BMD	-0.3499	0.0580	0.3794	.038	-0.0569	0.7654	0.3194	0.0854
Braccia BMC	-0.1452	0.4439	0.1777	0.3476	-0.0371	0.8458	0.5293	.002
Tronco BMC	-0.2042	0.2791	0.2923	0.1170	-0.0290	0.8789	0.3759	.040
Colonna BMC	-0.3959	.030	0.3792	.038	-0.0593	0.7555	0.2647	0.1575
Intero BMC	-0.2387	0.2039	0.2144	0.2552	-0.0807	0.6717	0.4273	.018

S

Spearman's rho a Spearman's rho and p-value to assess the correlation between TBS and RSMI and DXA variables

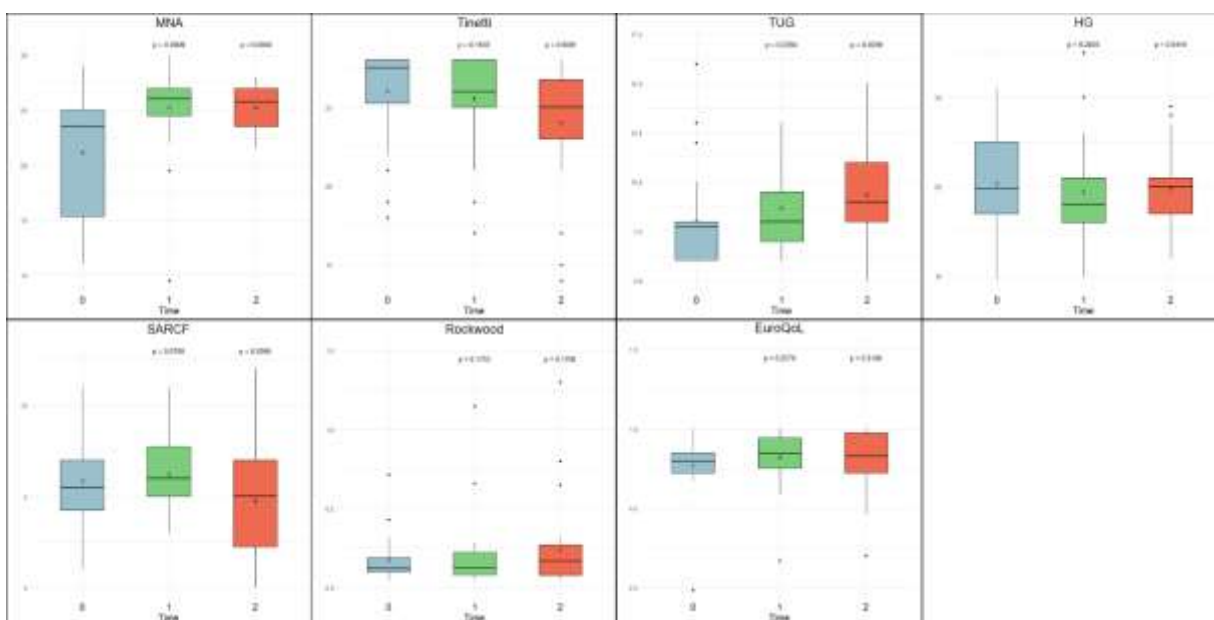
Dall'analisi dei dati ottenuti in merito allo studio della Whole body emerge una forte correlazione (p-value < 0.05) tra i valori dell'RSMI al tempo due e quelli della massa totale, massa magra totale e massa grassa totale a conferma della specificità di tale indice quale indicatore affidabile della quota reale di massa muscolare totale.

	Tempo 2			
	TBS		RSMI	
	Spearman's rho	p-value	Spearman's rho	p-value
Braccia massa ossea	0.0411	0.8294	0.5673	.001
Tronco massa ossea	-0.0744	0.6958	0.3619	.049
Intero Massa ossea	-0.1452	0.4439	0.4458	.013
Gambe massa di tessuto adiposo	0.0444	0.8158	0.4187	.021
Tronco massa di tessuto adiposo	-0.2062	0.2743	0.5397	.002
Androide massa di tessuto adiposo	-0.1552	0.4128	0.3835	.036
Ginoide massa di tessuto adiposo	-0.1354	0.4755	0.3864	.034
Intero Massa di tessuto adiposo	-0.1138	0.5492	0.4046	.026
Gambe massa di tessuto magro	-0.0629	0.7414	0.4836	.006
Tronco massa di tessuto magro	-0.1312	0.4896	0.5172	.003
Androide massa di tessuto magro	-0.1299	0.4940	0.4445	.013
Ginoide massa di tessuto magro	-0.1648	0.3842	0.3868	.034
Intero Massa di tessuto magro	-0.0889	0.6404	0.4801	.007
Braccia massa senza adipe	-0.2075	0.2712	0.5862	.0007
Gambe massa senza adipe	-0.0633	0.7396	0.4816	.007
Tronco massa senza adipe	-0.1216	0.5220	0.5186	.003
Androide massa senza adipe	-0.1274	0.5023	0.4431	.014
Ginoide massa senza adipe	-0.1621	0.3920	0.3890	.033
Intero massa senza adipe	-0.0682	0.7202	0.4605	.010

Spearman's rho and p-value to assess the correlation between TBS and RSMI and DXA variables

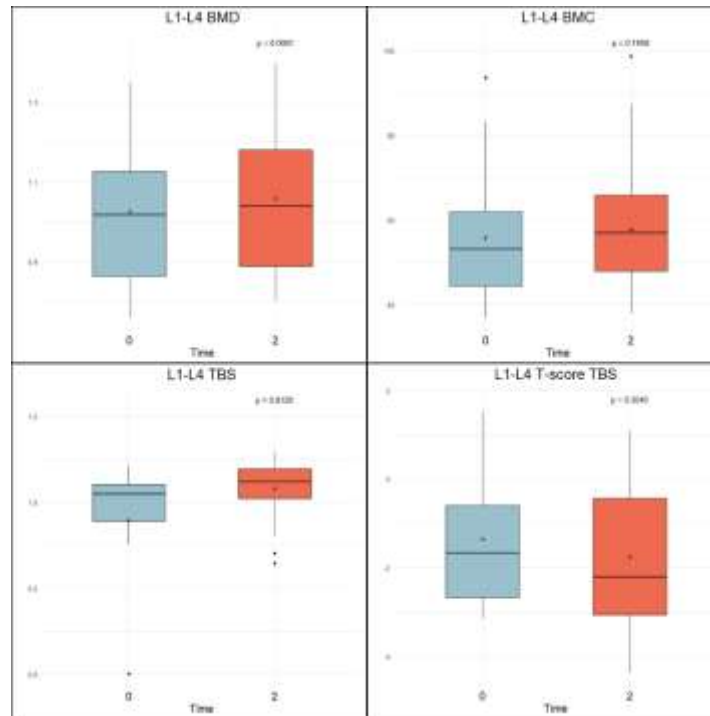
La seconda parte dell'analisi si è concentrata sulle variazioni delle valutazioni cliniche e strumentali in merito alle caratteristiche ossee e muscolari osservate al controllo annuale nel gruppo dei pazienti in terapia con Denosumab.

Per quanto concerne le variazioni temporali delle variabili cliniche (MNA, Tinetti, TUG, HG, SARCF, Rockwood, euroQoL) raccolte mediante applicazione della CGA nelle pazienti in terapia con Denosumab è emerso un trend migliorativo in merito allo stato nutrizionale (MNA 21.13 ± 5.71 t0; 25.24 ± 3.73 t1 $p = 0.0009$; 25.2 ± 2.08 $p = 0.0004$), al rischio di sarcopenia (SARC-F 5.87 ± 2.30 t0; 6.2 ± 2.11 $p = 0.0758$ t1; 4.77 ± 3.19 $p = 0.0268$ t2) ed alla qualità di vita percepita (euroQoL 0.77 ± 0.19 t0; 0.82 ± 0.17 $p = 0.2570$ t1; 0.81 ± 0.15 $p = 0.3108$ t2). I parametri clinici descrittivi del grado di sarcopenia, forza muscolare e performance fisica presentano invece un andamento lievemente peggiorativo, in conformità con il grado di fragilità clinica.

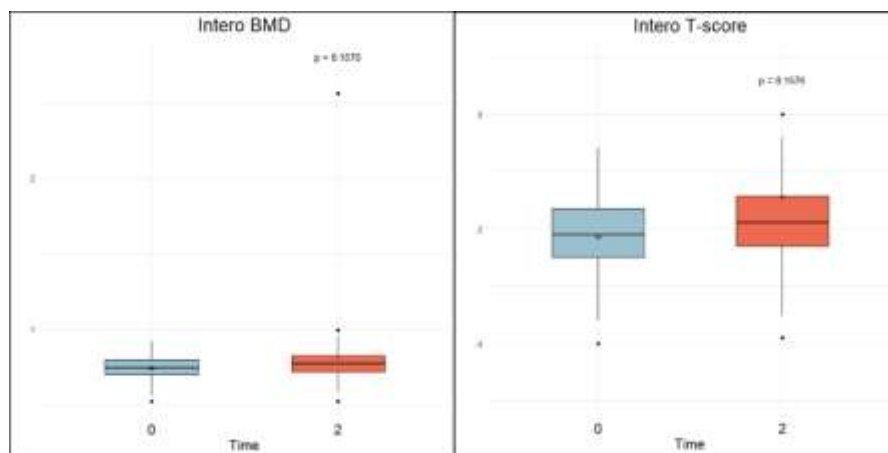


Trend temporale delle variabili cliniche ottenute mediante applicazione della CGA

In merito alle caratteristiche osteo-muscolari è emerso un significativo trend di incremento di BMD, T-score e valori di TBS a livello della colonna lombare, statisticamente significativo, sia all'analisi cruda, sia dopo normalizzazione per BMI e TBS. Tale incremento delle variabili strumentali ossee non si riscontra, con la medesima significatività, a livello femorale. La ridotta percentuale di variazione di BMD a livello femorale ad un anno è attesa e concorde rispetto alla letteratura, che evidenzia infatti un aumento continuo e progressivo della BMD nella terapia con Denosumab prevalentemente a livello della colonna lombare.

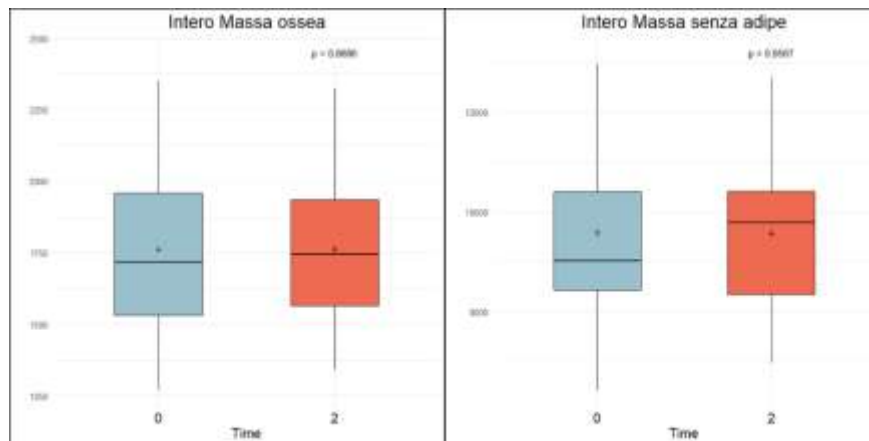
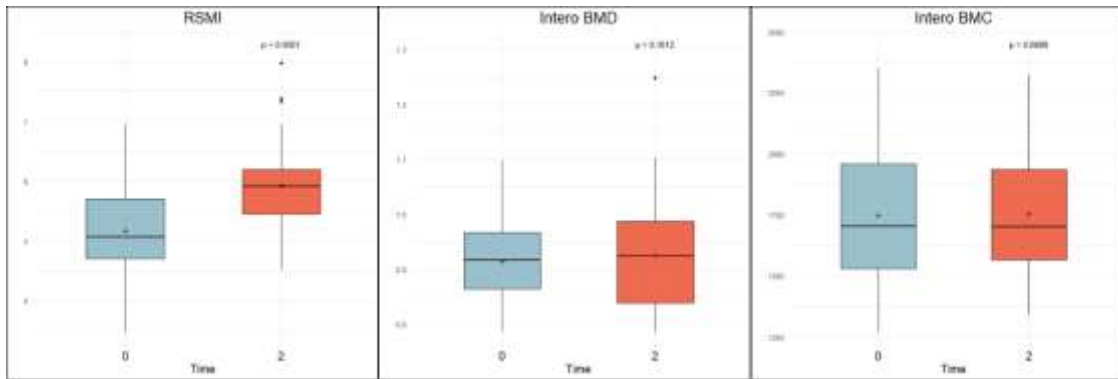


Variazioni a 12 mesi di BMD e TBS a livello della colonna lombare nelle pazienti in terapia con Denosumab



Variazioni a 12 mesi di BMD e T-score a livello femorale nelle pazienti in terapia con Denosumab

Le variazioni temporali dell'RSMI e della composizione corporea a 12 mesi mostrano chiaramente un effetto di potenziamento statisticamente significativo della muscolatura appendicolare e del tronco da parte di Denosumab (5.17 ± 0.81 al t0 vs 5.93 ± 0.80 al t2, $p < 0.0001$). Questo effetto è confermato dai risultati ottenuti mediante indicatori clinici di sarcopenia (SARC-F): ad un anno assistiamo infatti ad una risalita di tale parametro, con trend migliorativo statisticamente significativo in favore di Denosumab (5.87 ± 2.30 vs 4.77 ± 3.19 , $p = 0.0268$).

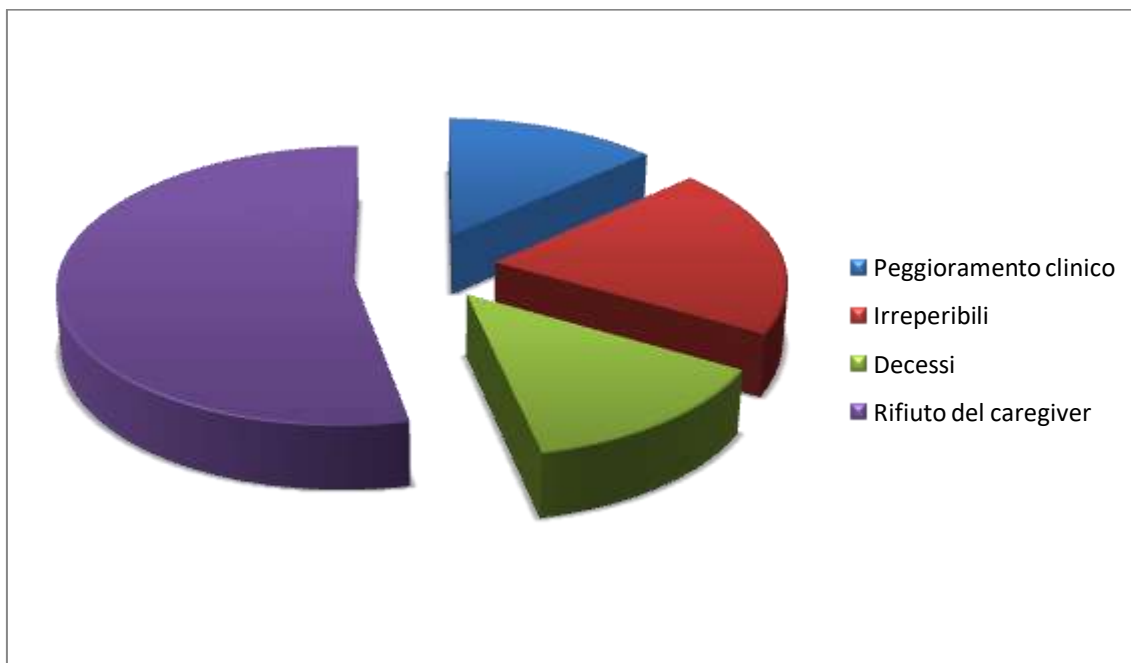


Questi risultati confermano ciò che è stato enunciato in un recentissimo lavoro del gruppo di Tobias Rupp et al. [53] ovvero un potenziale “effetto muscolare” indotto da Denosumab sulle prestazioni muscolari degli arti superiori e inferiori, rispetto al trattamento con bifosfonati e alla sola integrazione di vitamina D in pazienti con bassa BMD.

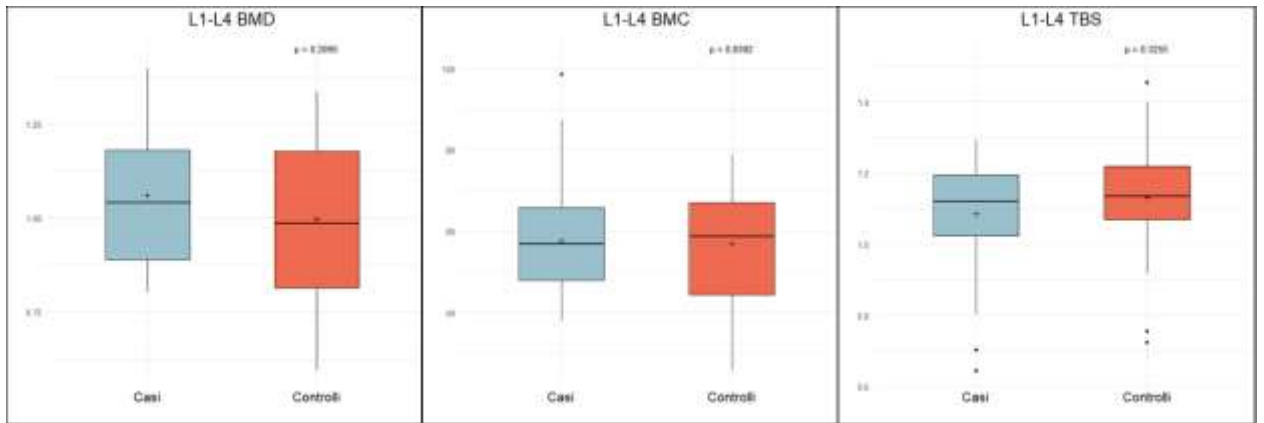
L’ipotesi secondo cui Denosumab possa agire sul muscolo è da ricondurre all’espressione di RANK a livello del muscolo scheletrico, che attiva il pathway NF-kB che a sua volta inibisce la differenziazione miogenica. Inoltre il pathway RANK/RANKL/OPG è coinvolto nell’omeostasi glucidica: bloccando questa via si induce aumento della sensibilità insulinica, favorendo l’utilizzazione del glucosio da parte delle cellule e dunque stimolando il metabolismo muscolare. Queste osservazioni hanno portato ad ipotizzare che gli inibitori di RANKL possano esercitare un’influenza positiva sulla massa muscolare e sulla forza, in particolare in condizioni di osteoporosi e/o sarcopenia.

Come premessa all’analisi dei successivi risultati relativi alle variazioni ossee e muscolari ad un anno dalla prescrizione della terapia è necessario ricordare che abbiamo elaborato uno studio sperimentale caso-controllo, compiuto secondo specifici criteri di inclusione ed esclusione, ovvero alle 30 pazienti è stato prescritto un farmaco anti-riassorbitivo e sono state successivamente inserite nello studio solo coloro che hanno aderito adeguatamente alla terapia ed ai controlli programmati. Nel nostro studio, oltre ad un noto problema di compliance alla terapia anti-riassorbitiva, abbiamo riscontrato anche una faticosa aderenza ai

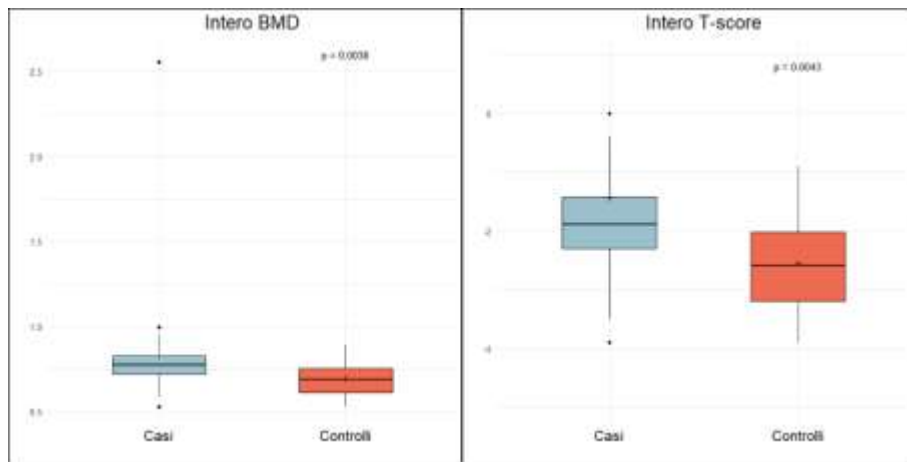
controlli previsti (visita geriatrica e DEXA). In particolare si sono presentati al follow up intermedio a 6 e 12 mesi il 62,5% del totale delle pazienti a cui inizialmente era stata proposta la partecipazione al progetto ambulatoriale (n° 48). Le 18 pazienti che non hanno effettuato ad oggi il controllo semestrale si possono suddividere come segue: n° 2 decedute, n°14 hanno rifiutato il controllo. Analizzando i motivi dell'impossibilità alla prosecuzione dello studio constatiamo che per il 12,5% (n° 2) è stato un peggioramento clinico o l'insorgenza di complicanze correlate alla malattia e/o alla terapia oncologica, il 18,7% (n° 3) delle pazienti risultava irreperibile e il 62,5% (n° 8) dei caregivers ha riferito difficoltà nel trasporto in ospedale verosimilmente dunque si tratta di pazienti esitati in un quadro di difficoltà motoria ed incremento del grado di fragilità clinica, mentre 1 paziente (6,2%) hanno discontinuato le visite perchè seguiti in altri centri.



Abbiamo infine confrontato i parametri quali-quantitativi ossei e muscolari dopo 12 mesi di terapia nei due gruppi (Bifosfonati orali / Ca \pm vit.D verso Denosumab) espressi come valore medio \pm sd. Dal confronto tra i due gruppi è emersa significatività statistica per i valori di BMD e T-score a livello femorale a favore del gruppo Denosumab (T-score intero -1.9 vs -2.6, p 0.0043), mentre non si sono evidenziate differenze statisticamente significative a livello della colonna lombare, seppur in presenza di un quadro migliorativo anche a livello di tale segmento per le pazienti in terapia con Denosumab.

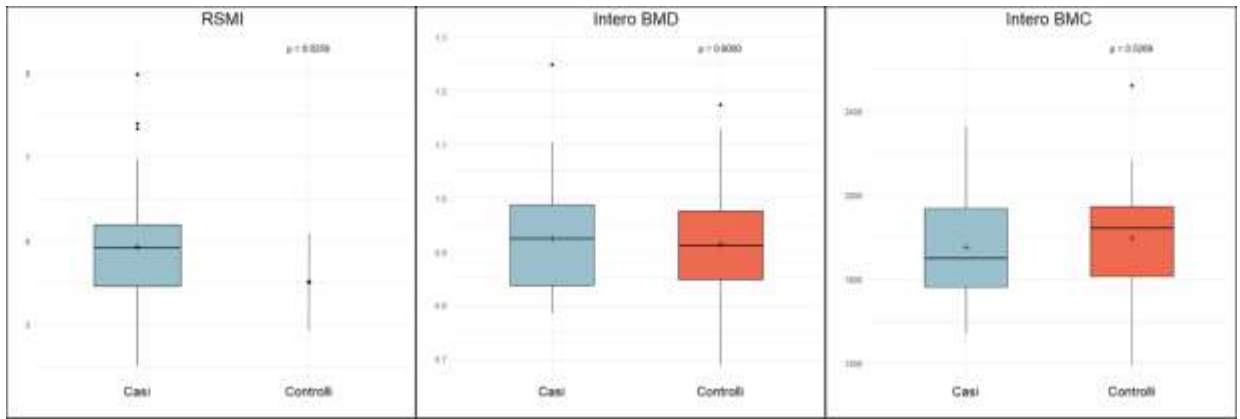


Confronto caso-controllo tra le variabili BMD, BMC e TBS a livello della colonna lombare a 12 mesi

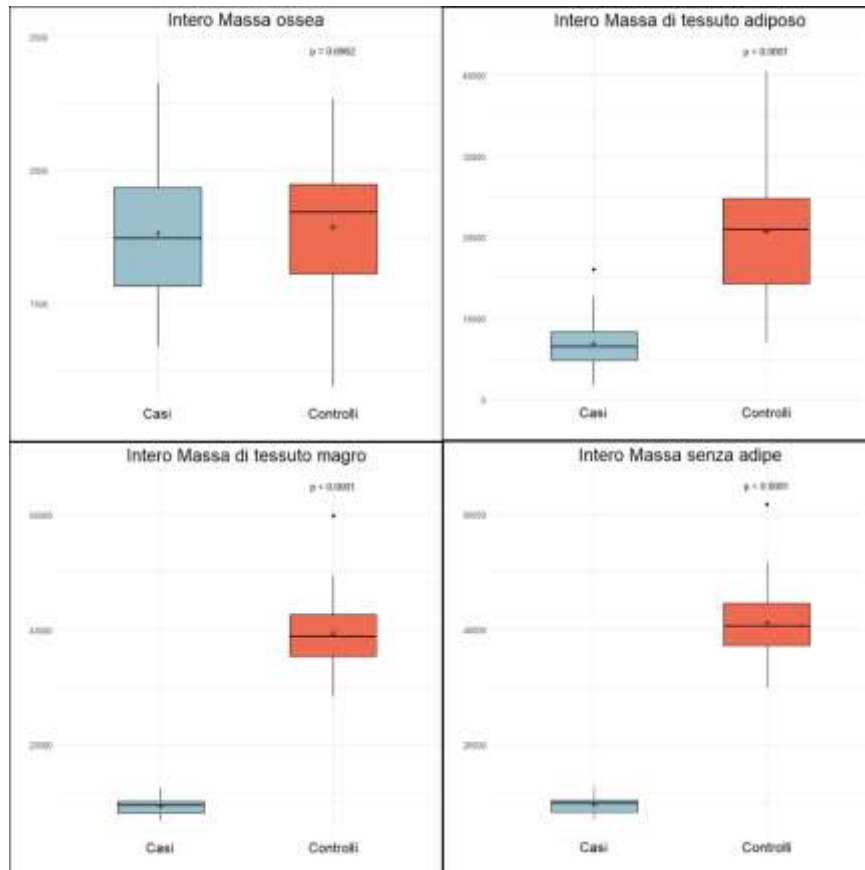


Confronto caso-controllo tra le variabili BMD e T-score a livello del femore a 12 mesi

Anche per i valori di RSMI è emerso un profilo di incremento della massa muscolare totale a 12 mesi nelle pazienti in terapia con Denosumab rispetto a quelle in terapia con Bifosfonati orali / Ca ± vit.D (5.93 ± 0.80 vs 5.51 ± 0.61 , $p = 0.025$), confermata dalla netta riduzione della massa totale di tessuto adiposo (6920.6 ± 3329.58 vs 20736.3 ± 8266.66 , $p < 0.001$).



Confronto caso-controllo tra le variabili RSMI, BMD e BMC corpo intero a 12 mesi



Confronto caso-controllo della composizione corporea a 12 mesi

4. Discussione

La terapia con inibitori dell'aromatasi (AI) come trattamento adiuvante primario o sequenziale per le donne in postmenopausa affette da carcinoma mammario positivo ai recettori ormonali è associata a una migliore sopravvivenza libera da malattia. Tuttavia, gli AI possono potenzialmente avere effetti dannosi sull'osso inducendo la perdita ossea, aumentando il rischio di osteoporosi e di conseguenza aumentando il rischio di fratture.

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-riassorbitiva 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.

5. Bibliografia

1. Torre LA., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J. Clin.* 2015;65:87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
2. DeSantis C.E., Ma J., Gaudet M.M., Newman L.A., Miller K.D., Goding Sauer A., Jemal A., Siegel R.L. *Breast cancer statistics, 2019*. *CA Cancer J. Clin.* 2019;69:438–451. doi: 10.3322/caac.21583.
3. Morlino D, Marra M, Cioffi I, Santarpia L, De Placido P, Giuliano M, De Angelis C, Carrano S, Verrazzo A, Buono G, Naccarato M, Di Vincenzo O, Speranza E, De Placido S, Arpino G, Pasanisi F. *Prevalence of Sarcopenia in Women with Breast Cancer*. *Nutrients*. 2022 Apr 28;14(9):1839. doi: 10.3390/nu14091839. PMID: 35565806; PMCID: PMC9099516.
4. Desai, P., & Aggarwal, A. (2021). *Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options*. *Clinics in Geriatric Medicine*. doi:10.1016/j.cger.2021.05.007
5. Eppenberger-Castori S, Moore DH Jr, Thor AD, Edgerton SM, Kueng W, Eppenberger U, Benz CC. *Age-associated biomarker profiles of human breast cancer*. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002 Nov;34(11):1318-30. doi: 10.1016/s1357-2725(02)00052-3. PMID: 12200028.
6. Lodi M, Scheer L, Reix N, Heitz D, Carin AJ, Thiébaud N, Neuberger K, Tomasetto C, Mathelin C. *Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review*. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Dec;166(3):657-668. doi: 10.1007/s10549-017-4448-5. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28803352.
7. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. *Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040*. *JAMA Netw Open.* 2021 Apr 1;4(4):e214708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708. PMID: 33825840; PMCID: PMC8027914.
8. Braithwaite D, Walter LC, Izano M, Kerlikowske K. *Benefits and Harms of Screening Mammography by Comorbidity and Age: A Qualitative Synthesis of Observational Studies and Decision Analyses*. *J Gen Intern Med.* 2016 May;31(5):561-72. doi: 10.1007/s11606-015-3580-3. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26831305; PMCID: PMC4835373.
9. Walter LC, Schonberg MA. *Screening mammography in older women: a review*. *JAMA.* 2014 Apr 2;311(13):1336-47. doi: 10.1001/jama.2014.2834. PMID: 24691609; PMCID: PMC4391705.
10. *sect_04_breast.pdf*. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/results_merged/sect_04_breast.pdf. Accessed October 6, 2017.
11. Gibreel WO, Day CN, Hoskin TL, Boughey JC, Habermann EB, Hieken TJ. *Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Cancer in the Elderly: A National Cancer Data Base Study*. *J Am Coll Surg.* 2017 May;224(5):895-905. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.051. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28238934.
12. Lee CM, Zheng H, Tan VK, Tan TJ, Kanesvaran R, Wong FY, Sim YR, Yong WS, Madhukumar P, Ong KW, Tan BK. *Surgery for early breast cancer in the extremely elderly leads to improved outcomes - An Asian population study*. *Breast.* 2017 Dec;36:44-48. doi: 10.1016/j.breast.2017.09.002. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28942237.
13. Aiello Bowles EJ, Feigelson HS, Barney T, Broecker K, Sterrett A, Bischoff K, Engel J, Gundersen G, Sheehey-Jones J, Single R, Onitilo A, James TA, McCahill LE. *Improving quality of breast cancer surgery through development of a national breast cancer surgical outcomes (BRCASO) research database*. *BMC Cancer.* 2012 Apr 3;12:136. doi: 10.1186/1471-2407-12-136. PMID: 22472011; PMCID: PMC3350402.
14. Freedman RA. *Treatment of Breast Cancer in the Elderly*. *Curr Oncol Rep.* 2015 Nov;17(11):51. doi: 10.1007/s11912-015-0475-8. PMID: 26412227.

15. Carli P, Turchet E, Quitadamo D, Spada A, Miolo G, Lamaj E, Spazzapan S, Di Lauro V, Dolcetti R, Veronesi A, Crivellari D. Target therapy in elderly breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Sep;83(3):422-31. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.12.004. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22257652.
16. Lee SY, Seo JH. Current Strategies of Endocrine Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer. *Biomed Res Int*. 2018 Jan 17;2018:6074808. doi: 10.1155/2018/6074808. PMID: 29581979; PMCID: PMC5822785.
17. Semiglazov V. F., Semiglazov V. V., Dashyan G. A., et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer*. 2007;110(2):244–254. doi: 10.1002/cncr.22789.
18. Jerzak KJ, Desautels DN, Pritchard KI. An update on adjuvant systemic therapy for elderly patients with early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Oct;17(14):1881-8. doi: 10.1080/14656566.2016.1219339. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27539883.
19. Abdel-Rahman O, ElHalawani H. Adjuvant systemic treatment for elderly breast cancer patients; addressing safety concerns. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Nov;13(11):1443-67. doi: 10.1517/14740338.2014.955848. Epub 2014 Sep 22. PMID: 25244502.
20. Takahashi S. Management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in patients with breast cancer or prostate cancer. *J Bone Miner Metab*. 2023 May;41(3):307-316. doi: 10.1007/s00774-023-01414-1. Epub 2023 Apr 10. PMID: 37036530.
21. Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body composition and breast cancer risk and treatment: mechanisms and impact. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Apr;186(2):273-283. doi: 10.1007/s10549-020-06092-5. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33475878.
22. Angelopoulos N, Barbounis V, Livadas S, Kaltsas D, Tolis G. Effects of estrogen deprivation due to breast cancer treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2004 Sep;11(3):523-35. doi: 10.1677/erc.1.00783. PMID: 15369452.
23. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radisic V, Artnner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3. Epub 2015 May 31. PMID: 26040499.
24. Rachner TD, Coleman R, Hadji P, Hofbauer LC. Bone health during endocrine therapy for cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Nov;6(11):901-910. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30047-0. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29572126.
25. Bellieni A, Fusco D, Sanchez AM, Franceschini G, Di Capua B, Allocca E, Di Stasio E, Marazzi F, Tagliaferri L, Masetti R, Bernabei R, Colloca GF. Different Impact of Definitions of Sarcopenia in Defining Frailty Status in a Population of Older Women with Early Breast Cancer. *J Pers Med*. 2021 Mar 26;11(4):243. doi: 10.3390/jpm11040243. PMID: 33810556; PMCID: PMC8066315.
26. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Mar 4;20(1):172. doi: 10.1186/s12885-020-6645-6. PMID: 32131764; PMCID: PMC7057618.
27. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, Al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster J-. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2020 Jan;31(1):1-12. doi: 10.1007/s00198-019-05176-3. Epub 2019 Nov 13. Erratum in: *Osteoporos Int*. 2020 Apr;31(4):797-798. PMID: 31720707; PMCID: PMC7018677.

28. Gennari L, Khosla S, Bilezikian JP. Estrogen and fracture risk in men. *J Bone Miner Res.* 2008 Oct;23(10):1548-51. doi: 10.1359/jbmr.0810c. PMID: 18800918.
29. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46.
30. Anand A, Mohta S, Agarwal S, Sharma S, Gopi S, Gunjan D, Madhusudhan KS, Singh N, Saraya A. European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) Criteria With Population-Based Skeletal Muscle Index Best Predicts Mortality in Asians With Cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jan-Feb;12(1):52-60. doi: 10.1016/j.jceh.2021.03.015. Epub 2021 Apr 8. PMID: 35068785; PMCID: PMC8766536.
31. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, Sarker M, Huong TT, Allemani C, Dvaladze A, Gralow J, Yeates K, Taylor C, Oomman N, Krishnan S, Sullivan R, Kombe D, Blas MM, Parham G, Kassami N, Conteh L. The global burden of women's cancers: a grand challenge in global health. *Lancet.* 2017 Feb 25;389(10071):847-860. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31392-7. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27814965; PMCID: PMC6191029.
32. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009 Aug;20(8):1319-29. doi: 10.1093/annonc/mdp322. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19535820; PMCID: PMC2720818.
33. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Gralow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Powles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):619-29. doi: 10.1200/JCO.2005.09.121. Epub 2004 Nov 15. PMID: 15545664.
34. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR, Vestergaard P. Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. *Acta Oncol.* 2008;47(4):747-54. doi: 10.1080/02841860802001467. PMID: 18465344.
35. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY, Zillikens MC, Glüer CC, de Villiers T, Baber R, Roodman GD, Cooper C, Langdahl B, Palacios S, Kanis J, Al-Daghri N, Nogues X, Eriksen EF, Kurth A, Rizzoli R, Coleman RE. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017 Mar 23;7:1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2017.03.001. PMID: 28413771; PMCID: PMC5384888.
36. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2916-46. doi: 10.1200/JCO.19.01696. Guidelines on proper management of osteoporosis in adult cancer survivors.
37. Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, On behalf of the ESMO guidelines Working Group Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl3):iii124-iii137. doi: 10.1093/annonc/mdu103.
38. Hildebrand GK, Kasi A. Denosumab. 2022 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30571009.
39. Dahiya N, Khadka A, Sharma AK, Gupta AK, Singh N, Brashier DB. Denosumab: A bone antiresorptive drug. *Med J Armed Forces India.* 2015 Jan;71(1):71-5. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.02.001. Epub 2014 Mar 24. PMID: 25609868; PMCID: PMC4297848.
40. Gremke N, Griewing S, Kadys A, Kostev K, Wagner U, Kalder M. Initiation of Antiresorptive Drug Treatment during Endocrine Therapy for Breast Cancer-A Retrospective Cohort Study of 161,492 Patients in Germany.

- Cancers (Basel)*. 2023 Mar 19;15(6):1847. doi: 10.3390/cancers15061847. PMID: 36980733; PMCID: PMC10047063.
41. Mazziotti, G., Pedersini, R., Vena, W. et al. Real-World Effectiveness of Denosumab and Bisphosphonates on Risk of Vertebral Fractures in Women with Breast Cancer Undergoing Treatment with Aromatase Inhibitors. *Calcif Tissue Int* **III**, 466–474 (2022)
 42. Abdel-Rahman O. Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016 Aug;16(8):885-91. doi: 10.1080/14737140.2016.1192466. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27210216.
 43. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):284. PMID: 31161190. Wedding U, Höffken K. Care of breast cancer in the elderly woman--what does comprehensive geriatric assessment (CGA) help? *Support Care Cancer*. 2003 Dec;11(12):769-74. doi: 10.1007/s00520-003-0537-6. Epub 2003 Oct 2. PMID: 14523632.
 44. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E; Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Sep;55(3):241-52. doi: 10.1016/j.critrevonc.2005.06.003. PMID: 16084735.
 45. Rostoft S, O'Donovan A, Soubeyran P, Alibhai SMH, Hamaker ME. Geriatric Assessment and Management in Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 1;39(19):2058-2067. doi: 10.1200/JCO.21.00089. Epub 2021 May 27. PMID: 34043439.
 46. Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol*. 2022 Jul;13(6):761-777. doi: 10.1016/j.jgo.2022.04.008. Epub 2022 May 8. PMID: 35545495.
 47. Subbiah IM, Tejero I, Alibhai SMH. Multidimensional impact of the geriatric assessment in the cancer care of older adults. *Cancer*. 2022 Mar 1;128(5):953-955. doi: 10.1002/cncr.34009. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34762733.
 48. Fusco D, Ferrini A, Pasqualetti G, Giannotti C, Cesari M, Laudisio A, Ballestrero A, Scabini S, Odetti PR, Colloca GF, Monzani F, Nencioni A, Antonelli Incalzi R, Monacelli F; Oncogeriatrics Group of the Italian Society of Gerontology, Geriatrics. Comprehensive geriatric assessment in older adults with cancer: Recommendations by the Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). *Eur J Clin Invest*. 2021 Jan;51(1):e13347. doi: 10.1111/eci.13347. Epub 2020 Nov 9. PMID: 32648990.
 49. <https://www.aiom.it/tumori-dellanziano-parte-generale/>
 50. Mahmoud AM, Biello F, Maggiore PM, Bruna R, Burrafato G, Cappelli M, Varughese F, Martini V, Platini F, Deambrogi C, Patriarca A, Nicolosi M, Vachanaram AR, Pisani C, Ferrara E, Catania E, Azzolina D, Barone-Adesi F, Krenkli M, Gaidano G, Gennari A. A randomized clinical study on the impact of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) based interventions on the quality of life of elderly, frail, onco-hematologic patients candidate to anticancer therapy: protocol of the ONCO-Aging study. *BMC Geriatr*. 2021 May 19;21(1):320. doi: 10.1186/s12877-021-02237-3. PMID: 34011271; PMCID: PMC8131876.
 51. Goede V. Frailty and Cancer: Current Perspectives on Assessment and Monitoring. *Clin Interv Aging*. 2023 Mar 28;18:505-521. doi: 10.2147/CIA.S365494. PMID: 37013130; PMCID: PMC10066705.
 52. Giannotti, Chiara; Sambuceti, Silvia; Signori, Alessio; Ballestrero, Alberto; Murialdo, Roberto; Romairone, Emanuele; Scabini, Stefano; Caffa, Irene; Odetti, Patrizio; Nencioni, Alessio; Monacelli, Fiammetta (2019).

Frailty assessment in elective gastrointestinal oncogeriatric surgery: Predictors of one-year mortality and functional status. Journal of Geriatric Oncology, (), S1879406818303448-. doi:10.1016/j.jgo.2019.04.017

53. Rupp T, von Vopelius E, Strahl A, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. Beneficial effects of denosumab on muscle performance in patients with low BMD: a retrospective, propensity score-matched study. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2177-2184. doi: 10.1007/s00198-022-06470-3. Epub 2022 Jun 25. PMID: 35751664; PMCID: PMC9546982.