

CANCER TREATMENT-INDUCED BONE LOSS NEL CARCINOMA MAMMARIO

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Premessa

Le pazienti con carcinoma mammario in terapia con blocco ormonale adiuvante possono andare incontro a depauperamento osseo e aumentato rischio di frattura (*Cancer Treatment Induced Bone Loss*, CTIBL); in particolare, a seconda del tipo di blocco ormonale, vanno distinte le pazienti a rischio da quelle non a rischio di CTIBL.

Le pazienti con carcinoma mammario diagnosticato in **pre-menopausa a rischio di CTIBL** sono quelle con indicazione terapeutica a:

- soppressione ovarica (con **analogo del GnRH**) + **tamoxifene (TAM)** o **inibitore dell'aromatasi (IA)**;
- **solo TAM** (il TAM in presenza di normali livelli estrogenici si comporta come antagonista del recettore estrogenico a livello osseo);
- **chemioterapia con induzione di amenorrea/menopausa iatrogena**.

Le pazienti con carcinoma mammario diagnosticato in **post-menopausa a rischio di CTIBL** sono quelle con indicazione terapeutica a **inibitore della aromatasi**, mentre le pazienti poste in terapia con TAM non sono a rischio (il TAM, in presenza di bassi livelli estrogenici, si comporta come agonista parziale del recettore estrogenico a livello osseo).

Evidenze della letteratura

L'ultima revisione del 2021 (1) aggiorna la letteratura sulla CTIBL nel carcinoma mammario, introducendo tutti gli studi pubblicati fra gennaio 2017 e maggio 2020. Le tabelle I, II, III riportano tutti i principali studi pubblicati ad oggi sugli effetti della terapia anti-riassorbitiva sulla BMD, sulle fratture, sulla sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) e sulla sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS) nel carcinoma mammario diagnosticato in pre/post-menopausa. La revisione riporta anche gli studi che dimostrano come **la terapia "extended" con IA (oltre i 5 anni) determini un aumento del rischio fratturativo rispetto a placebo o a nessun trattamento** (2).

Dall'analisi globale degli studi, si evince quanto segue.

Nelle pazienti con carcinoma mammario diagnosticato in **pre-menopausa, l'unico farmaco con evidenze a favore di BMD e fratture è lo zoledronato (ZOL) al dosaggio di 4 mg ev ogni 3-6 mesi**, mentre l'alendronato e il denosumab non sono stati studiati in questo *setting* di pazienti.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in **post-menopausa** ci sono evidenze per:

- **ZOL 4 mg ev ogni 3-6 mesi con vantaggio per BMD e fratture;**
- **alendronato/risedronato/ibandronato (al dosaggio per l'osteoporosi) con vantaggio solo per BMD** (non ci sono dati per le fratture);
- **denosumab con vantaggio per BMD e fratture.**

Per quanto riguarda i **potenziali effetti dei farmaci anti-riassorbitivi sulla sopravvivenza**:

- nelle pazienti con carcinoma mammario diagnosticato in **pre-menopausa lo ZOL 4 mg ev ogni 3-6 mesi ha dato effetti contrastanti** nei diversi studi, **con un potenziale vantaggio per le donne di età superiore a 40 anni;**
- nelle pazienti con carcinoma mammario diagnosticato in **post-menopausa** i due farmaci che hanno dato un reale vantaggio sulla sopravvivenza sono stati lo **ZOL al dosaggio di 4 mg ev ogni 3-6 mesi** e il **Dmab al dosaggio per l'osteoporosi post-M di 60 mg sc ogni 6 mesi.**



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Tabella I

Effetto della terapia anti-riassorbitiva su BMD e fratture nel carcinoma mammario in pre-menopausa

Farmaco	Schema terapeutico	BMD	Fratture
Zoledronato (ZOL) ABCSG 12 Gnant, 2008	Goserelin + TAM o IA ± ZOL 4 mg/6 mesi per 3 anni	A 3 anni mantenimento della BMD A 5 anni guadagno della BMD	-
ZOL Kim, 2011	Chemioterapia (CT) + ZOL 4 mg/6 mesi per 1 anno <i>upfront vs delayed</i>	Prevenzione significativa della perdita di BMD nel 1 anno nel gruppo <i>upfront</i>	-
ZOL Shapiro, 2011	CT + ZOL 4 mg/3 mesi entro 3 mesi dall'inizio della CT vs dopo 1 anno	Migliore protezione della BMD nel gruppo ZOL entro 3 mesi dall'inizio della CT	-
ZOL Hershman, 2010	CT ± ZOL 4 mg/3 mesi per 1 anno	Più somministrazioni all'anno sono necessarie per inibire il <i>turn-over</i>	-
ZOL Hadji, 2014	CT/goserelin ± ZOL 4 mg/3 mesi per 2 anni	Perdita di BMD senza ZOL Guadagno di BMD con ZOL	-
ZOL AZURE Pre-M + post-M alto rischio di recidiva Wilson, 2018	CT neo/adiuvante ± ormono-terapia (OT) ± ZOL 4 mg/4 settimane x 6 dosi Quindi 4 mg/3 mesi x 8 dosi Quindi 4 mg/6 mesi x 5 dosi Totale: 5 anni	-	Riduzione significativa delle fratture cliniche
Risedronato (RIS) Delmas, 1997	CT ± RIS 30 mg/die per 2 settimane quindi stop per 10 settimane Totale: 8 cicli = 2 anni	A 2 anni mantenimento della BMD A 3 anni calo della BMD	-
RIS Hines, 2009	CT ± RIS 35 mg/settimana entro 1 mese dall'inizio della CT	A 1 anno calo significativo della BMD	-
Clodronato (CLO) Powles, 1998	CT e/o TAM ± CLO 1600 mg/die orale	A 1 anno rallentamento della perdita ossea A 2 anni perdita ossea simile a quella del gruppo <i>placebo</i>	
ABCSG: <i>Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group</i> AZURE: <i>does Adjuvant Zoledronate redUce REcurrence in early breast cancer?</i> Alendronato (AL) e denosumab (Dmab) non sono stati investigati nel <i>setting</i> pre-menopausale			

Tabella II			
Effetto della terapia anti-riassorbitiva su BMD e fratture nel carcinoma mammario in post-menopausa			
Farmaco	Schema terapeutico	BMD	Fratture
ZOL ZO-FAST Coleman, 2013	IA ± ZOL 4 mg/6 mesi <i>upfront</i> <i>vs delayed</i> per 5 anni	Effetto preventivo dello ZOL <i>upfront</i>	-
ZOL AZURE Pre-M + post-M Alto rischio di recidiva Wilson, 2018	CT neo/adiuvante ± OT ± ZOL 4 mg/4 settimane x 6 dosi Quindi 4 mg/3 mesi x 8 dosi Quindi 4 mg/6 mesi x 5 dosi Totale: 5 anni	-	Riduzione significativa delle fratture cliniche
RIS Van Poznak, 2010 Greenspan, 2008 Markopoulos, 2010 Confavreux, 2007 Sestak, 2014 Greenspan, 2015 Sestak, 2019 Monda, 2017	IA ± RIS 35 mg/settimana	Aumento della BMD lombare Stabilità/perdita della BMD femorale	-
Ibandronato (IBAN) Lester, 2012 Livi, 2019 BONADIUV	IA ± IBAN 150 mg/mese	Effetto protettivo sulla BMD lombare e femorale	-
Alendronato (AL) Lomax, 2013	IA ± AL 70 mg/settimana per 3 anni	Effetto protettivo sulla BMD lombare e femorale	-
Denosumab (Dmab) Ellis, 2008 Gnant, 2015 ABCSG-18	IA ± Dmab 60 mg sc ogni 6 mesi	Guadagno della BMD lombare e femorale	Riduzione significativa delle fratture cliniche
<p>ABCSG: <i>Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group</i> AZURE: <i>does Adjuvant Zoledronate reduce REcurrence in early breast cancer?</i> BONADIUV: <i>Oral Bisphosphonate for Osteopenic Women Treated With Adjuvant Aromatase Inhibitors</i> ZO-FAST: <i>Zometa Femara Adjuvant Synergy Trial</i></p>			

Tabella III

Effetto della terapia anti-riassorbitiva su DFS e OS nel carcinoma mammario in pre- e post-menopausa

Farmaco	Schema terapeutico	Esiti
ZOL ABCSG12 Pre-M Gnant, 2011	OT (no CT) ± ZOL 4 mg/6 mesi per 3 anni	DFS: vantaggio per età > 40 anni, nessun vantaggio per età < 40 anni OS: nessun vantaggio
ZOL HOBOE Pre-M Perrone, 2019	Soppressione ovarica + letrozolo (LETRO) + LETRO + ZOL 4 mg/6 mesi per 5 anni	Aggiungere ZOL a LETRO non dà un vantaggio né per DFS né per OS
ZOL ZO-FAST Post-M Coleman, 2013	IA + ZOL 4 mg/6 mesi <i>upfront vs delayed</i> (dopo calo BMD con T-score < -2 oppure frattura) per 5 anni	Vantaggio per DFS e OS nel gruppo <i>upfront</i>
ZOL Post-M Gralow, 2020	Con/senza CT/OT ± ZOL 4 mg mensile per 6 mesi quindi ogni 3 mesi CLO 1600 mg/die orale IBAN 50 mg/die orale Per 3 anni	Nessun vantaggio per DFS e OS
ZOL AZURE Pre-M e post-M Alto rischio di recidiva Coleman, 2014	CT neo/adiuvante ± OT ± ZOL 4 mg/4 sett x 6 dosi Quindi 4 mg/3 mesi x 8 dosi Quindi 4 mg/6 mesi x 5 dosi Totale: 5 anni	Nessun vantaggio per DFS e OS <i>Invasive disease free survival (IDFS) in relazione allo stato M:</i> • nessun vantaggio per pre-peri-M • vantaggio per M da > 5 anni
ZOL AZURE Pre-M e post-M <i>Follow-up a 10 anni</i> Coleman, 2018	<i>Idem</i>	Vantaggio per DFS e OS solo per post- M
IBAN BONADIUV Post-M Livi, 2019	IA ± IBAN 150 mg/mese	Nessuna differenza per IDFS e OS
Dmab ABCSG-18 Post-M Gnant, 2019	IA ± Dmab 60 mg sc ogni 6 mesi	Vantaggio per DFS
Dmab D-CARE Alto rischio di recidiva Pre-M e post-M Coleman, 2019	CT neo/adiuvante ± OT ± Dmab 120 mg sc ogni 4 settimane per 6 mesi quindi ogni 3 mesi	Nessun vantaggio per tempo di comparsa della prima metastasi ossea o morte

ABCSG: *Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group*

AZURE: *does Adjuvant Zoledronate redUce REcurrence in early breast cancer?*

BONADIUV: *Oral Bisphosphonate for Osteopenic Women Treated With Adjuvant Aromatase Inhibitors*

D-CARE: *Adjuvant denosumab in early breast cancer*

HOBOE: *Hormonal Bone Effects*

ZO-FAST: *Zometa Femara Adjuvant Synergy Trial*

Valutazione clinica

La valutazione clinica delle pazienti CTIBL deve essere una valutazione osteo-metabolica a 360 gradi e prevede:

- **identificazione dei fattori di rischio per osteoporosi;**
- **densitometria DEXA** con, se possibile, la valutazione del TBS (*Trabecolar Bone Score*);
- **morfometria vertebrale**, da eseguire sempre per le pazienti in post-menopausa (post-M) e solo in caso di osteopenia densitometrica per le pazienti in pre-menopausa (pre-M);
- **esami biochimici completi del metabolismo fosfo-calcico.**

Il FRAX non è predittivo del rischio di frattura in questo *setting* di pazienti e quindi non deve essere utilizzato.

Indicazione alla terapia anti-riassorbitiva

Gli autori della revisione raccomandano di iniziare un trattamento anti-riassorbitivo in presenza di un valore di **T-score < -2** oppure in presenza di **almeno 2 fattori di rischio** fra i seguenti: T-score < -1, pregressa frattura da fragilità, familiarità per frattura di femore, aumentato rischio di caduta, diabete mellito, artrite reumatoide, BMI < 20, terapia con glucocorticoidi > 3 mesi e > 7.5 mg/die, fumo, alcool.

Per le **pazienti in pre-menopausa trattate con solo TAM**, gli autori consigliano di iniziare una terapia anti-riassorbitiva in caso di **Z-score ≤ -2 oppure in caso di Z-score compreso fra -1 e -2 in presenza di nota frattura da fragilità.**

Le linee guida italiane AIOM del 2019 (3) raccomandano invece di iniziare la terapia anti-riassorbitiva sempre e in tutte le pazienti CTIBL, contestualmente all'inizio del blocco ormonale, in **prevenzione primaria**, quindi indipendentemente dalla densitometria e dalla presenza o meno di fattori di rischio.

Quale farmaco utilizzare

Nelle pazienti con carcinoma mammario in **pre-menopausa**, l'unico farmaco studiato con evidenze solide è lo **ZOL al dosaggio di 4 mg ev ogni 3-6 mesi**, mentre altri farmaci come AL e Dmab non sono stati indagati in questo *setting*.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in **post-menopausa**, i farmaci con evidenze solide sono non solo lo **ZOL al dosaggio di 4 mg ev ogni 3-6 mesi** ma anche i **tre amino-bisfosfonati orali al dosaggio per l'osteoporosi post-M** (AL 70 mg/settimana, RIS 35 mg/settimana, IBAN 150 mg/mese) e il **Dmab al dosaggio per l'osteoporosi post-M di 60 mg sc ogni 6 mesi.**

Nella discussione finale gli autori della revisione sottolineano come manchino in letteratura i dati di efficacia dello ZOL 5 mg ev annuale e questo in effetti ci riporta alla discordanza fra il dosaggio studiato in letteratura e il dosaggio di 5 mg ev una volta all'anno usato per l'osteoporosi post-M e avallato dalla nota AIFA 79 nella sua revisione del 2015 per la CTIBL.

Durata della terapia

Si raccomanda una durata della terapia anti-riassorbitiva **pari alla durata del blocco ormonale adiuvante** che è in genere di 5 anni.

Alla sospensione del blocco ormonale, è necessaria una rivalutazione del rischio fratturativo, per valutare la sospensione o il proseguimento della terapia. Oggi è di frequente riscontro nella pratica clinica una durata del blocco ormonale adiuvante "*extended*", per 7 o 10 anni: in questo caso gli autori consigliano il proseguimento o meno della terapia anti-riassorbitiva in base al rapporto rischio/beneficio nel singolo caso clinico.

Bibliografia

1. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsoordi E, et al. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol* [2021, 28: 100355](#).
2. Goldvaser H, Barnes TA, Šeruga B, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [2018, 110: 31-9](#).
3. AIOM. Linee guida metastasi ossee e salute dell'osso. [2021](#).