

## UPDATE SUL TRATTAMENTO DELLA PERDITA OSSEA INDOTTA DALLA TERAPIA DEL K MAMMARIO

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

Il carcinoma della mammella che esprime i recettori ormonali (estrogenico e/o progestinico, nel 70-80% dei casi) viene trattato con blocco ormonale adiuvante, con modalità diverse secondo l'epoca di diagnosi rispetto allo stato menopausale:

- in pre-menopausa, tamoxifene (TAM) per 5 anni ± GnRH-analogo per 2-5 anni (con/senza chemioterapia);
- in post-menopausa, inibitore dell'aromatasi (IA: letrozolo, anastrozolo, exemestane) per 5 anni.

Il **blocco ormonale adiuvante** induce, soprattutto in pre-menopausa, un'**accelerazione del turnover osseo**, con conseguente perdita di massa ossea e aumento dell'incidenza di fratture.

Allo scopo di fornire adeguata protezione ossea in questo *setting* di pazienti ad alto rischio fratturativo, sono state prodotte negli ultimi anni **diverse linee guida**, riguardanti epoca di inizio della terapia anti-riassorbitiva, scelta del farmaco e durata della terapia.

### LINEE GUIDA

Nel marzo **2017** è stato pubblicato sul *Journal of Bone Oncology* il **Joint Position Statement approvato da diverse Società Scientifiche** (1), che, senza apportare sostanziali modifiche alle linee guida ESMO del 2014, **consiglia**, in tutte le pazienti, **di iniziare la terapia anti-riassorbitiva solo nel caso di aumentato rischio fratturativo**, così identificato:

- T-score lombare o femorale < -2;
- presenza di almeno 2 dei seguenti fattori di rischio: età > 65 anni, T-score lombare o femorale < -1.5, tabagismo attuale o pregresso, BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>, anamnesi familiare positiva per frattura di femore, storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni, terapia steroidea di durata ≥ 6 mesi (con prednisone 5 mg/die o equivalenti).

Le **linee guida AIOM del 2016** (2) **raccomandano** invece un *timing* terapeutico più tempestivo, consigliando di **iniziare il trattamento** con denosumab (60 mg sc ogni 6 mesi) o alternativamente con bisfosfonati alle dosi utilizzate nell'osteoporosi post-menopausale, **indipendentemente dai livelli di massa ossea e da altri fattori di rischio, nel momento stesso dell'inizio del blocco ormonale adiuvante** (goserelin in pre-menopausa e IA in post-menopausa) e **nelle pazienti che sviluppano una menopausa indotta da chemioterapia**. I presupposti per un tale orientamento si basano sulle seguenti evidenze:

- non esiste una soglia validata di T-score;
- predittività bassa (e non validata) della BMD sul rischio di frattura in questo *setting* di pazienti;
- perdita di massa ossea particolarmente veloce in tutte le forme di osteoporosi indotte da terapia ormonale adiuvante;
- elevatissima prevalenza di osteoporosi/fratture nelle pazienti con neoplasia della mammella;
- la terapia con inibitori del riassorbimento è molto più efficace se utilizzata *up-front* anziché dopo una frattura o a seguito di diminuzione della BMD;
- la riduzione del rischio fratturativo, almeno per quanto riguarda denosumab, prescinde dai livelli di BMD al momento dell'inizio della terapia anti-riassorbitiva;
- la terapia con farmaci anti-riassorbitivi aumenta la sopravvivenza (soprattutto in menopausa).

Sempre nel **2016** un gruppo di esperti internazionali ha pubblicato un **consensus statement** (3) che, a differenza delle linee guida precedenti, introduce come *target* della terapia, oltre alla prevenzione/trattamento della perdita ossea indotta dai trattamenti oncologici (*Cancer Treatment Induced Bone Loss*, CTIBL), anche la prevenzione delle metastasi. Gli autori distinguono, nell'ambito della **post-menopausa**, due grandi categorie in base ad alcune caratteristiche clinico-biologiche della neoplasia:

- nelle pazienti a **rischio di recidiva basso** viene raccomandato un atteggiamento terapeutico più cauto, volto solo alla prevenzione/trattamento della CTIBL (**terapia solo se T-score < -2 oppure se presenti almeno due fattori di rischio fratturativo**);
- nelle **pazienti a rischio intermedio/alto** (tra cui sono **comprese le donne con carcinoma mammario diagnosticato in pre-menopausa che iniziano goserelin**) si consiglia di **cominciare subito la terapia anti-riassorbitiva**, con l'obiettivo di prevenire sia la CTIBL sia le metastasi, indipendentemente dal rischio fratturativo.

La tabella riassume le differenze fra queste linee guida.



**Gregorio Guabello** ([gregorio.guabello@gmail.com](mailto:gregorio.guabello@gmail.com))

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS, Milano

Linee guida per il trattamento della CTIBL nel carcinoma mammario		
	Pre-menopausa	Post-menopausa
<b>Joint Position Statement 2017 IOF-CABS-ECTS-IEG-ESCEO-IMS-SIOG (1)</b>	Iniziare terapia anti-riassorbitiva solo se a maggior rischio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• T-score lombare o femorale &lt; -2</li> <li>• presenza di almeno 2 fattori di rischio*</li> </ul>	
<b>Linee guida AIOM 2016 (2)</b>	Iniziare la terapia anti-riassorbitiva nel momento stesso dell'inizio del blocco ormonale adiuvante e nelle pazienti che hanno una menopausa indotta da chemioterapia indipendentemente dall'età	
<b>European Panel (3)</b>	Obiettivo CTIBL + prevenzione delle metastasi: iniziare subito terapia anti-riassorbitiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A basso rischio di recidiva: obiettivo CTIBL; iniziare terapia anti-riassorbitiva se T-score &lt; -2 oppure almeno 2 fattori di rischio*</li> <li>• Rischio di recidiva intermedio/alto: obiettivo prevenzione delle metastasi, indipendentemente da CTIBL; iniziare subito terapia anti-riassorbitiva</li> </ul>

\* età > 65 anni, T-score lombare o femorale < -1.5, tabagismo attuale o pregresso, BMI < 20 kg/m<sup>2</sup>, storia familiare di frattura di femore, storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni, terapia steroidea di durata ≥ 6 mesi (con prednisone 5 mg/die o equivalenti)

## PRATICA CLINICA

### Quando iniziare e con quale farmaco

**Pazienti in post-menopausa a rischio di recidiva intermedio/alto:** è sicuramente buona pratica clinica iniziare subito la terapia anti-riassorbitiva; il denosumab può rappresentare la prima scelta, poiché esistono dati *evidence-based* relativi a CTIBL (4), fratture (5) e sopravvivenza (6).

**Pazienti in post-menopausa a basso rischio di recidiva:** si potrebbe iniziare il trattamento in presenza di T-score < -2 oppure di almeno 2 fattori di rischio per frattura. È importante, tuttavia, ricordare che queste pazienti hanno un aumentato rischio fratturativo indipendentemente dalla BMD di partenza: per questo motivo, potrebbe comunque essere buona pratica clinica iniziare subito la terapia anti-riassorbitiva. Il denosumab può, anche in questo caso, rappresentare la prima scelta per gli stessi motivi sovra-esposti.

**Pazienti in pre-menopausa** che iniziano il blocco ormonale adiuvante con goserelin: in considerazione del brusco calo estrogenico e del conseguente "rimbalzo" del riassorbimento osteoclastico, si ritiene utile iniziare subito la terapia anti-riassorbitiva, ma i dati *evidence-based* relativi al CTIBL (7) e sopravvivenza (8) riguardano solo lo zoledronato, somministrato negli studi clinici al dosaggio di 4 mg ev ogni 3-6 mesi (*off-label* nella comune pratica clinica). I bisfosfonati per os hanno qualche evidenza sulla BMD a dosaggio intensivo giornaliero (risedronato 35 mg/die e clodronato 1600 mg/die), ma i dati sulla sopravvivenza sono deboli o assenti. Pur in assenza di evidenze scientifiche, l'inizio del trattamento con denosumab in queste pazienti ha l'obiettivo di esercitare una potente inibizione del riassorbimento osseo, maggiore rispetto a quella che si otterrebbe somministrando lo zoledronato al dosaggio usato nell'osteoporosi post-menopausale (5 mg/anno ev).

### Durata della terapia anti-riassorbitiva

**In pre-menopausa:** coincide necessariamente con la durata del blocco ormonale adiuvante; alla fine dei 5 anni di terapia è necessario rivalutare l'assetto gonadico della paziente dal punto di vista clinico e biochimico, al fine di decidere se e come proseguire la terapia anti-riassorbitiva.

**In post-menopausa:** alla fine dei 5 anni di terapia con IA, è necessario eseguire un'attenta rivalutazione del rischio fratturativo, che spesso può dare indicazione al proseguimento della terapia (fratture vertebrali morfometriche, fattori di rischio fratturativo, bassa BMD).

### Prescrivibilità e rimborsabilità

La revisione del 2015 della [nota 79](#) autorizza, nel blocco ormonale adiuvante, la **dispensazione a carico del SSN in prevenzione primaria (indipendentemente dalla BMD)** dei farmaci anti-riassorbitivi al dosaggio usato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, in particolare:

- denosumab 60 mg sc ogni 6 mesi;
- zoledronato 5 mg/anno ev;
- alendronato 70 mg/settimana;
- risedronato 35 mg/settimana.

È altresì importante sottolineare che la nota 79 autorizza la prescrizione dei farmaci anti-riassorbitivi nella prevenzione primaria della CTIBL e non nella prevenzione delle recidive/metastasi del carcinoma mammario.

### BIBLIOGRAFIA

1. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al. 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, 7: 1-12](#).
2. AIOM. Linee guida per il trattamento del carcinoma della mammella. [2016](#).
3. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol* [2016, 27: 379-90](#).
4. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* [2008, 26: 4875-82](#).
5. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [2015, 386: 433-43](#).
6. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. The impact of adjuvant denosumab on disease-free survival: results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSG-18 trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, [December 2015: abstract S2-02](#).
7. Hadji P, Kauka A, Ziller M, et al. Effects of zoledronic acid on bone mineral density in premenopausal women receiving neoadjuvant or adjuvant therapies for HR+ breast cancer: the ProBONE II study. *Osteoporos Int* [2014, 25: 1369-78](#).
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R, et al. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* [2015, 386: 1353-61](#).
9. Vescini F, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* [2016, 39: 807-34](#).