



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

PDTA MAMMELLA:

“AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”

DOC. 000

Rev.02

Pagina 1 di 10



**SERVIZIO OSPEDALIERO PROVINCIALE
RETE CLINICA SENOLOGICA PROVINCIALE**

**PERCORSO TRASVERSALE DEL
PDTA MAMMELLA:
“AMBULATORIO OSTEOPATIA
METABOLICA”**

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID.
gruppo di lavoro “ambulatorio osteopatia metabolica”	Antonella Ferro Giovanni Maria Guarnera	Il Direttore Sanitario Pierpaolo Benetollo	15135834406 data emissione
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
ARGOMENTO	PAROLE CHIAVE		

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 2 di 10

Redazione a cura di (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Gabriella Berlanda	Dirigente medico	UO di Chirurgia plastica, ricostruttiva e senologica – Ospedale di Trento
Roberto Bortolotti	Dirigente medico	UO Reumatologia - Ospedale di Trento
Valentina Cereghini		LILT Trento
Monica Costantini	Medico di medicina generale	Medicina generale
Paolo Cristofolini	Dirigente medico	UO di Chirurgia plastica, ricostruttiva e senologica – Ospedale di Trento
Antonella Ferro	Dirigente medico	UO di Oncologia Medica- Ospedale di Trento Coordinatrice rete clinica Breast Unit
Fabio Gasperetti	Dirigente medico	UO di Chirurgia plastica, ricostruttiva e senologica – Ospedale di Trento
Silvia Lazzeri	Infermiere	Case Manager Rete Clinica Senologica
Monica Campreggher	Infermiere	Case Manager Rete Clinica Senologica
Abdel Jaber Masen	Dirigente medico	UO Reumatologia Ospedale di Trento
Claudia Motter	Fisioterapista	UO di Medicina Fisica e Riabilitazione – Trento
Salvatore Mussari	Dirigente medico	UO di Radioterapia – Ospedale di Trento
Cristiano Strazzabosco	Dirigente medico	UO di Medicina Fisica e Riabilitazione – Ospedale di Trento
Valentina Vanoni	Dirigente medico Direttore	UO di Radioterapia – Ospedale di Trento

Hanno collaborato (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Daniela Zanolli	Coordinatrice infermieristica	UO Oncologia Medica
Lorella Paterno	Infermiera	UO Oncologia Medica

Verifica e controllo a cura di (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Antonella Ferro	Dirigente medico	UO di Oncologia Medica- Ospedale di Trento
Giovanni Maria Guarrera	Dirigente medico Direttore	Servizio Ospedaliero Provinciale

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 3 di 10

INDICE

1	INTRODUZIONE	4
2	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ	4
2.1	CHI E' A RISCHIO CTIBL?	4
2.2	QUALI ACCERTAMENTI SONO INDICATI?	5
2.3	QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO?	5
2.4	QUALE STRATEGIA FARMACOLOGICA NELLA CTIBL?	6
3	TRATTAMENTO OSTEOPOROSI INDOTTO DA BLOCCO ORMONALE (CANCER THERAPHY INDUCED BONE LOSS – CTIBL)	7
4	RIFERIMENTI	9
5	ELENCO DEI DESTINATARI	9

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 4 di 10

1 INTRODUZIONE

Alcuni trattamenti farmacologici per il cancro determinano effetti negativi sullo scheletro causando la perdita di minerale attraverso un aumento del turnover osseo. Questo effetto sfavorevole indotto dal trattamento (Cancer Therapy Induced Bone Loss o CTIBL) è un problema ancora non ampiamente considerato da parte degli operatori sanitari e ciò comporta per i pazienti, se non adeguatamente trattati, un aumentato rischio di frattura ed in generale un aumento della incidenza degli eventi scheletrici correlati alla malattia neoplastica (skeletal-related events o SRE). Un'importante accelerazione della perdita della massa ossea è legata all'ipoestrogenismo tissutale provocato dalla terapia ormonale adiuvante (inibitori dell'aromatasi o tamoxifene + analoghi LHRH). Ciò può causare una alterazione strutturale dell'osso con assottigliamento o interruzione delle trabecole dell'osso spugnoso e quindi minor resistenza meccanica.

2 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

2.1 CHI E' A RISCHIO CTIBL?

A differenza della osteoporosi post menopausale la soglia di rischio fratturativo è poco definibile in base alla densità ossea misurabile con la mineralometria ossea computerizzata (MOC o densitometria ossea a raggi X, DXA). In modo analogo a quanto succede nella osteoporosi cortisonica si possono verificare delle fratture, più spesso vertebrali, anche con valori di densità ossea normali o poco ridotti (T score entro i limiti che definiscono una osteopenia). Sono maggiormente a rischio inoltre i soggetti con rapido calo di livello di estrogeni (delta estrogenico) che induce un aumentato turnover osseo e con presenza di altri fattori di rischio classici per fragilità ossea. In sintesi, si possono riassumere i seguenti fattori di rischio per osteopatia fragilizzante

- Maggior rischio di perdita minerale ossea (in ordine crescente): età senile, menopausa entro 5 anni, uso di inibitore aromatasi (IA), donne che passano da tamoxifene a IA, inibitore aromatasi + GNRH agonisti, menopausa indotta da chemioterapia
- Bassa massa ossea (BMD). Va segnalato che nelle donne di età inferiore ai 50 anni va considerato lo Z-score (ossia la variazione rispetto a gruppo di pari età) e non il T-score (variazione rispetto a picco di massa ossea, nel giovane adulto). Se lo Z score risulta inferiore a 2 deviazioni standard la BMD viene definita sotto il range atteso per età
- Precedente frattura da fragilità
- Ipovitaminosi D, fumo, basso BMI ($<20 \text{ kg/m}^2$), familiarità per osteoporosi, patologie concomitanti e uso di steroide etc.

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 5 di 10

2.2 QUALI ACCERTAMENTI SONO INDICATI?

- Raccolta anamnestica per la ricerca di fattori di rischio: età menarca e menopausa, fumo, apporto di alcol e di calcio con la dieta, malattie e terapie concomitanti, precedenti fratture da fragilità (traumi a bassa energia), familiarità per osteoporosi
- Peso e altezza
- Rx colonna dorso lombare (secondo LG SIOMMS 2015* pag. **Errore. Il segnalibro non è definito.**)
- Esami per metabolismo fosfocalcico di primo livello : calcemia, fosforemia, creatininemia, emocromo, elettroforesi sieroproteica, ALP, VES, calciuria 24 ore
- Vitamina D sierica (25 OH D3) se pazienti già in supplementazione vitaminica D e precedenti di ipovitaminosi o fattori di rischio per ipovitaminosi (obesità, malassorbimento). Esame indicato per verificare il livello sierico consigliato (30 ng/ml o 75 microMoli/L)
- CTX e PTH sierici come indici di riassorbimento e turnover osseo in casi selezionati
- Densitometria ossea (DXA con analisi di BMD lombare e femore prossimale)

2.3 QUANDO INIZIARE IL TRATTAMENTO?

Secondo l'orientamento prevalente si dovrebbe iniziare fin da subito, ossia dal momento dell'avvio del trattamento adiuvante o in caso di menopausa indotta farmacologicamente, la terapia per prevenire la CITBL e le sue complicanze. La presenza di fattori di rischio indipendenti per osteoporosi ha progressivamente portato a considerare livelli sempre più conservativi di BMD specialmente se in presenza di ulteriori fattori di rischio per fragilità ossea (Coleman 2014 [1], Rizzoli 2013 [2]). Questo atteggiamento è condiviso dalle linee guida internazionali (ESMO 2015) e nazionali (AIOM 2016, SIOMMMS 2016). Nelle donne giovani, in premenopausa, in trattamento ormonale con tamoxifene, viene consigliato un analogo atteggiamento in quanto è dimostrato che anche questo farmaco non è esente da effetti negativi sulla salute dell'osso (Zaman 2012 [3]).

Le linee guida intersocietarie sulla protezione ossea in donne in blocco ormonale adiuvante (Hadji 2017 [4]) consigliano una terapia farmacologica in presenza di anche solo una delle seguenti situazioni:

- riduzione della densità ossea con T score < 2.0 indipendentemente da altri fattori di rischio
- presenza di 2 dei seguenti fattori di rischio
 - T score < 1.5 DS
 - Età maggiore di 65 anni
 - Basso BMI (< 20 kg/m²)
 - Storia familiare di frattura di femore (sotto i 75 anni)
 - Precedenti fratture da fragilità dopo i 50 anni
 - Fumo
 - Uso di corticosteroidi oltre i 6 mesi

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 6 di 10

2.4 QUALE STRATEGIA FARMACOLOGICA NELLA CITBL?

Il trattamento con la sola **supplementazione con vitamina D e calcio** non ha alcuna dimostrazione di efficacia nella CITBL, tuttavia è da considerarsi indispensabile per il raggiungimento del risultato antifratturativo desiderato in associazione a farmaci più attivi sul rimodellamento osseo.

Questi ultimi appartengono alla classe degli inibitori del riassorbimento osseo ossia **bisfosfonati e denosumab**.

La supplementazione con calcio e vitamina D va iniziata prima od all'inizio della terapia antirassorbitiva in modo da correggere eventuali stati di insufficienza/carenza di vitamina D. Il clodronato ha dimostrazione di efficacia come terapia adiuvante con la somministrazione orale peraltro sostanzialmente non utilizzata nel nostro paese.

Gli aminobisfosfonati, come alendronato, risedronato e zoledronato, hanno una maggior potenza di azione e affinità per l'osso rispetto al clodronato e sono quelli maggiormente utilizzati per il trattamento della CITBL.

Per alendronato e risedronato si utilizzano gli stessi dosaggi usati per la riduzione del rischio di frattura nella osteoporosi postmenopausale (Coleman [1], Rizzoli [2]).

L'acido zoledronico è somministrato per infusione endovenosa a dosaggi più elevati rispetto alla cura della osteoporosi postmenopausale (4 mg ogni 6 mesi) (Coleman ZO-FAST 2013 [5]) anche se l'indicazione in scheda tecnica, per la terapia dell'osteoporosi, rimane con dosaggio di 5 mg all'anno.

Tutti gli aminobisfosfonati hanno mostrato effetti positivi sulla densità ossea, in particolare per l'acido zoledronico ma, ad oggi, non sono disponibili dati certi sulla loro efficacia antifratturativa nella CITBL.

L'efficacia antifratturativa è dimostrata solo per il denosumab.

Questo farmaco è un anticorpo monoclonale anti RANK che inibisce la differenziazione e l'attività degli osteoclasti. Al dosaggio di 60mg sottocute ogni 6 mesi, è in grado di ridurre a 36 mesi, nelle donne in trattamento con IA, del 50% tutte le fratture vertebrali e non vertebrali cliniche e del 60% le nuove fratture vertebrali comprese quelle morfometriche (Gnant 2015, studio ABCSG-18 [6]).

L'aumento della densità ossea è rapido e continuo. L'effetto antifratturativo è già evidente nel primo anno di trattamento e risulta indipendente dall'età, dalla durata della terapia ormonale e dalla densità ossea.

In base alle evidenze, l'ultima revisione della nota AIFA 79 prevede la rimborsabilità, in prevenzione primaria per le donne in menopausa per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante, per i seguenti farmaci ai dosaggi indicati:

- **alendronato 70 mg/sett.,**
- **risedronato 35 mg/sett.,**
- **ac. zoledronico 5 mg/anno,**
- **Denosumab 60 mg/6 mesi (con piano terapeutico AIFA annuale).**

Sono escluse dai criteri di rimborsabilità le donne con carcinoma mammario con meno di 50 anni, non in terapia ormonale adiuvante, ma in menopausa indotta da chemioterapici. Questi soggetti sono comunque da considerarsi ad elevato rischio per osteoporosi e fratture. Per tale categoria di pazienti sottolinea l'importanza del riconoscimento delle vertebrali morfometriche così da includere il soggetto nei criteri di rimborsabilità previsti dalla nota 79.

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 7 di 10

Nei pazienti che iniziano terapia con bisfosfonati per l'osteoporosi non è necessaria una visita odontoiatrica con eventuale bonifica prima dell'inizio. Si dovrà sollecitare a mantenere la normale routine di igiene orale, comune alla popolazione generale, soprattutto se l'igiene orale non è soddisfacente. In caso di necessità di interventi odontoiatrici invasivi si potrà eventualmente procrastinare l'inizio della terapia alla risoluzione del problema odontoiatrico o in alternativa, gli opportuni interventi si potranno eseguire entro i primi 6 mesi dall'inizio della terapia.

3 TRATTAMENTO OSTEOPOROSI INDOTTO DA BLOCCO ORMONALE (CANCER THERAPHY INDUCED BONE LOSS – CTIBL)

Target pazienti

- pazienti con carcinoma mammella in procinto di iniziare terapia con blocco ormonale (inibitore aromatasi, tamoxifene, analogo LHRH)
- pazienti con tumore della mammella già in trattamento con blocco ormonale e con fattori di rischio osteoporotici:
 - steroide in cronico
 - pregresse fratture osteoporotiche
 - valori di BMD bassi (T-score <2.0)
 - turnover osseo elevato (CTX)

Inizio attività: pazienti con K mammella in procinto di iniziare terapia, con precedenza a quelle giovani e con fattori di rischio.

Modalità di accesso

Per la U.O. Oncologia: lista agende e inserimento pazienti negli “slot” resi disponibili.
Il venerdì mattina comunicazione lista nomi pazienti con orari per la settimana successiva.

Attività ambulatoriale presso

- DH Reumatologia al 6° piano del Lotto B dell'Ospedale S. Chiara
- Il lunedì pomeriggio con 8 pazienti per ciascun giorno, ogni 20 minuti (13.30-15.50)

In futuro meeting con medici di medicina generale per definire eventuali modalità di accesso per pazienti seguite da loro

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 8 di 10

Esami richiesti per prima visita:

- Ematochimici: emocromo, creatinina, elettroforesi proteica, albumina, fosforemia calcemia, CTX, PTH, Vitamina D, ALP, GGT, VES, calciuria 24/h.
- DEXA colonna-femore: non indispensabile per inizio trattamento ma utile per valutare il rischio fratturativo al basale per cui la prosecuzione della terapia antirassorbitiva al termine del blocco ormonale. Se tempi eccessivamente lunghi accedere all'ambulatorio senza DEXA.
- RX colonna dorsolombare per esclusione di fratture osteoporotiche (secondo linee guida)

*LG SIOMMMS 2015: indicazione a rx colonna dorso lombare:

sintomatologia sospetta per frattura vertebrale: dolore vertebrale intenso, che peggiora con la stazione eretta, anamnestico o in corso

- **anche in assenza di sintomatologia:**

- in tutte le donne >70 anni e uomini >80 anni
- in tutte le donne tra 65 e 69 anni e uomini tra 70 e 79 anni quando T-score <-1.5
- in donne in post-menopausa e uomini di 50 anni e oltre con specifici fattori di rischio:

- **Pregresse fratture da fragilità**

- **Riduzione dell'altezza > 4 cm rispetto alla giovane età o > 2 cm rispetto all'ultimo controllo**

- **Marcata riduzione dei valori densitometrici (T-score < -3)**

- **Terapia con cortisonici equivalente a >5 mg di prednisone o equivalenti**

- **al giorno per >3mesi**

- **Patologie concomitanti associate di per sé ad un aumentato rischio**

- *Se Rx non fattibile in breve tempo fare accedere senza Rx e successivamente durante la visita verrà valutato se utile eseguirla.*

Contatti:

Dott. Masen Abdel Jaber (masen.abdeljaber2@apss.tn.it)

Dott. Roberto Bortolotti (roberto.bortolotti@apss.tn.it)

Tel. interno Segreteria Reumatologia: 3962, 3251

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari <i>Provincia Autonoma di Trento</i>	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 9 di 10

4 RIFERIMENTI

1. 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 (Suppl. 3): iii124-37.
2. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, Glüer CC, Kendler D, Napoli N, Papaioannou A, Pierroz DD, Rahme M, Van Poznak CH, de Villiers TJ, El Hajj Fuleihan G; International Osteoporosis Foundation Committee of Scientific Advisors Working Group on Cancer-Induced Bone Disease. Cancer-associated bone disease. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 2929-53.
3. Zaman K, Thürlimann B, Huober J, et al Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant letrozole, tamoxifen, or sequences of letrozole and tamoxifen in the BIG 1-98 study (SAKK 21/07). *Ann Oncol.* 2012; 23: 1474-81.
4. 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.
5. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, Llombart et al Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60 month results. *Ann Oncol.* 2013; 24: 398-405
6. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386: 433-43.

5 ELENCO DEI DESTINATARI

Per competenza:

UO Reumatologia

UO Oncologia Medica

UO Radioterapia oncologica

Chirurgia ricostruttiva, plastica e senologica

 <i>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento</i>	PDTA MAMMELLA: “AMBULATORIO OSTEOPATIA METABOLICA”	DOC. 000
		Rev.02
		Pagina 10 di 10

Per conoscenza:

- Direttore Servizio Ospedaliero Provinciale
- Direttore Dipartimento di Governance
- Direttore dell'Area Medica
- Direttore dell'Area Medica specialistica
- Direttore dell'Area Chirurgica
- Direttore dell'Area Materno Infantile
- Direttore dell'Area Servizi
- Responsabile del Servizio per le Professioni Sanitarie
- Dirigenti medici e Personale sanitario della Direzione Medica della Struttura Ospedaliera di Trento