



## Sessione VIII La Società Italiana G.U.I.D.A. e il territorio

# Le artralgie da Inibitori delle Aromatasi e Qualità della Vita nel cancro della mammella positivo ai recettori per estrogeni e progesterone

**Dr. MONICA PINTO**



Direttore f.f. U.O.C. Medicina Riabilitativa  
Istituto Nazionale Tumori – IRCCS - Fondazione G. Pascale

**Nessun conflitto da dichiarare**



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI  
IRCCS – Fondazione Pascale

# Piano dello studio

- Background
- Obiettivi
- Metodologie
- Risultati attesi





# Negli ultimi 30 anni è molto cambiato l'approccio terapeutico nel Breast Cancer

CHIRURGIA  
PIÙ CONSERVATIVA MA  
IN ASSOCIAZIONE  
A CT +/- RT

TERAPIA ADIUVANTE IN ASSOCIAZIONE  
CHEMIOTERAPIA +/- RADIOTERAPIA

nuovi chemioterapici  
**ORMONOTERAPIA**  
Target therapy  
Immunoterapia

↑ SOPRAVVIVENZA GLOBALE

MA ↑ EVENTI AVVERSI E DELLA DISABILITA' CORRELATA  
AL CANCRO

E' migliorata la prognosi del BC ma è migliorata la  
Qualità della Vita delle pazienti?



# IL CANCRO DELLA MAMMELLA HA UNA SOPRAVVIVENZA DEL 87%

Nel 2020 sono stimate 834.154 donne con una pregressa diagnosi di BC  
Banca Dati dei Registri Tumori Italiani AIRTUM

	Maschi	Femmine	Maschi + femmine
Tutti i tumori	1.687.049	1.922.086	3.609.135
Vie aerodigestive superiori	36.081	21.831	57.911
Esofago	5.092	2.014	7.107
Stomaco	50.327	32.033	82.360
Colon, retto e ano	280.277	231.245	511.522
Colon	192.795	164.924	357.719
Retto	86.484	61.997	148.480
Fegato	25.234	8.531	33.765
Vie biliari	5.983	6.846	12.729
Pancreas	11.041	10.111	21.151
Laringe	47.015	6.006	53.020
Polmone	77.159	40.657	117.816
Polmone, piccole cellule	8.564	4.064	12.628
Osso	7.942	12.404	20.246
Melanomi della cute	80.069	89.831	169.900
Mesoteliomi	4.402	1.116	5.518
Sarcomi di Kaposi	9.747	2.683	12.431
Tessuti molli	17.040	11.815	28.855
Mammella femminile		834.154	834.154
Utero, Cervicx		51.136	51.136
Utero (corpo)		122.553	122.553
Ovaio		49.807	49.807
Prostata	563.960		563.960
Testicolo	63.395		63.395
Rene vie urinarie	97.249	47.151	144.400
Vescica	255.015	58.608	313.624
Sistema nervoso centrale	23.505	29.314	52.819
Tiroide	45.949	166.914	212.863
Linfomi di Hodgkin	37.692	29.314	67.006
Linfomi non Hodgkin	82.780	73.584	156.364
Leucemie	45.980	39.100	84.980
SL/LCLL	16.666	13.899	30.565
LNH, DLBC	24.462	22.289	46.751
LNH, follicolari	13.325	16.193	29.517
Leucemie linfoidi acute	14.189	11.816	26.005
Leucemie mieloidi acute	9.043	10.346	19.389
Leucemie mieloidi croniche	7.347	5.029	12.376
Mielomi	19.472	17.159	36.631

TABELLA 13. Numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tipo di tumore e sesso

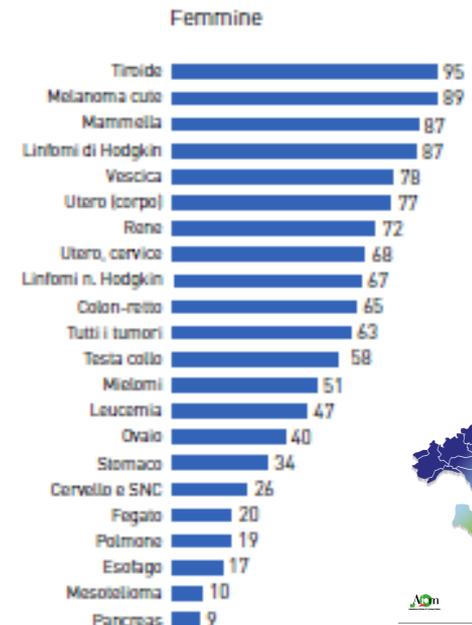
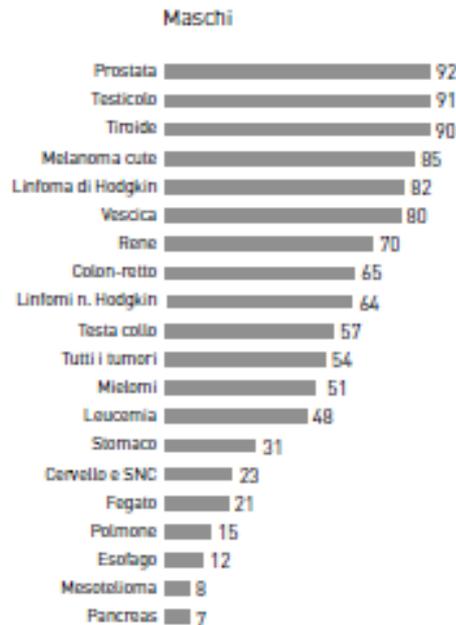


FIGURA 3. Sopravvivenza\* a 5 anni dalla diagnosi per sesso dei casi incidenti nel 2005-2009

\*Sopravvivenza stimata tenendo conto della attesa di vita e della mortalità competitiva

## LA TERAPIA CON INIBITORI DELLE AROMATASI HA CAMBIATO LA PROGnosi DEL BC ER+



# Meta-Analysis of Breast Cancer Outcomes in Adjuvant Trials of Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen

*Mitch Dowsett, Jack Cuzick, Jim Ingle, Alan Coates, John Forbes, Judith Bliss, Marc Buyse, Michael Baum, Aman Buzdar, Marco Colleoni, Charles Coombes, Claire Snowdon, Michael Gnant, Raimund Jakesz, Manfred Kaufmann, Francesco Boccardo, Jon Godwin, Christina Davies, and Richard Peto*

VOLUME 28 · NUMBER 3 · JANUARY 20 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

## **COSA SONO LE AROMATASI**

- sono enzimi presente in molti tessuti: tessuto adiposo, ghiandola mammaria, ovaio, testicolo, osso, encefalo e nel 90% dei carcinomi mammari
- determinano la produzione di estradiolo (E2) e consentono una riserva estrogenica nel maschio e nella donna in menopausa
- regolano il metabolismo osseo, metabolico e cardiovascolare, cognitivo.....

**Dal 2001 è riconosciuta una entità nosologica specifica  
quale evento avverso/tossicità della terapia antiestrogenica nel BC ER+**

## **AROMATASE INHIBITOR-INDUCED MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS (AIMSS)**



## **AROMATASE INHIBITOR-INDUCED MUSCULOSKELETAL SYMPTOMS (AIMSS)**

coinvolge un numero crescente di pazienti di sesso femminile affette da Ca mammella ER positivo in trattamento con AI in postmenopausa ed anche in premenopausa ( + analoghi LHRH)

**La prevalenza della AIMSS è attualmente stimata mediamente del 46%**

*<sup>1</sup>Beckwee D et al. Prevalence of aromatase Inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer 25:1673-1686,2017*



## COME SI PRESENTA LA AIMSS?

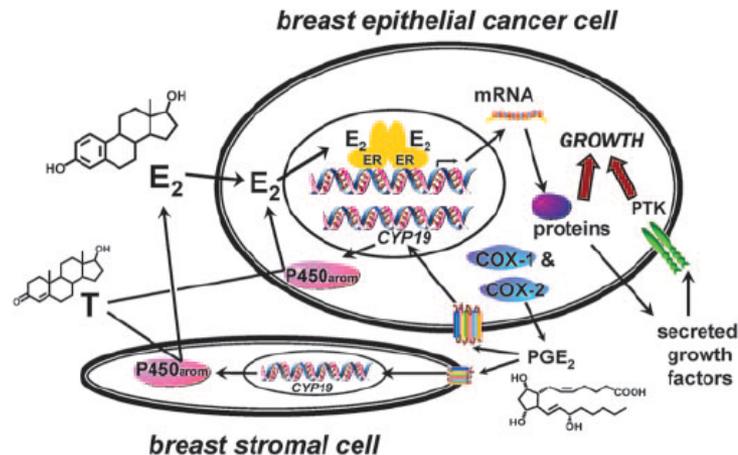
- Dolore articolare (artralgie) in più sedi ( sia articolazioni assiali che arti)
- Rigidità articolare (anche mattutina)
- Sindrome del tunnel carpale ( senza correlazione al lato della neoplasia)
- Tenosinoviti
- Mialgie
- Ridotta forza muscolare ( riduzione della hand grip strenght)

*La sintomatologia può essere continua o intermittente e variare nella stessa paziente anche in tempo breve ( settimane/mesi).*



# I MECCANISMI PATOGENETICI DELLA AIMSS NON SONO ANCORA COMPLETAMENTE CHIARI

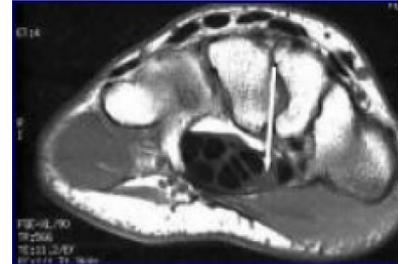
I recettori per gli E sono endonucleari e regolano l'espressione di diverse proteine, la loro attivazione inibisce l'espressione di IL6 e TNF e citochine infiammatorie.





## **IPOSTESI DI UN MECCANISMO INFIAMMATORIO**

sostenuta dalle modificazioni articolari Rx, US e RMN



## **IPOSTESI DI UNA POSSIBILE BASE GENETICA**

polimorfismi di un singolo nucleotide nel gene CYP19A1 (aromatasi)

## **VI SONO FATTORI DI PREDITTIVITA' PER LA AIMSS**

Epoca dell'ultima mestruazione < 5aa, CT con taxani,  
Body Mass Index > 30 Kg/m<sup>2</sup>, nessun trattamento con tamoxifene

***Di questi fattori l'unico modificabile è il BMI***

*Baatjes K. et al. CYP19A1 rs10046 Pharmacogenetics in Postmenopausal Breast Cancer Patients Treated with Aromatase Inhibitors: One-year Follow-up  
Curr Pharm Des. 2020;26(46):6007-6012*



**La Qualità della vita (QoL)** è “la percezione che ciascun individuo ha della propria vita nel contesto culturale e nell’ambito di valori che gli sono propri ed in relazione ai propri obiettivi, aspettative, modelli e riferimenti.” ( WHO)

**La Qualità della Vita Correlata alla salute (HRQoL)** considera tutti gli aspetti della vita di una persona che dipendono dalla sua salute e che quindi potrebbero essere modificati da interventi medici

WHOQOL, The World health organization quality of life assessment *Position paper from the World health organization*, «Social science and medicine», 1995, 41, 10, p. 1405

**La HRQoL è considerata una delle più importanti misure di outcome in medicina per le malattie croniche e soprattutto in oncologia e riabilitazione**



*M. Pinto Qualità della Vita, ICF e riabilitazione in oncologia  
2017 p 557-564*



## OBIETTIVO DELLO STUDIO

**E' possibile con un intervento mirato allo stile di vita ridurre l'incidenza della AIMSS e migliorare la Qualità della Vita delle pazienti?**

## DISEGNO DELLO STUDIO

randomized two-arm crossover clinical trial

**Braccio A** : intervento educativo + esercizio a media-alta intensità + consiglio nutrizionale

**Braccio B** : intervento educativo + consiglio di attività fisica + consiglio nutrizionale

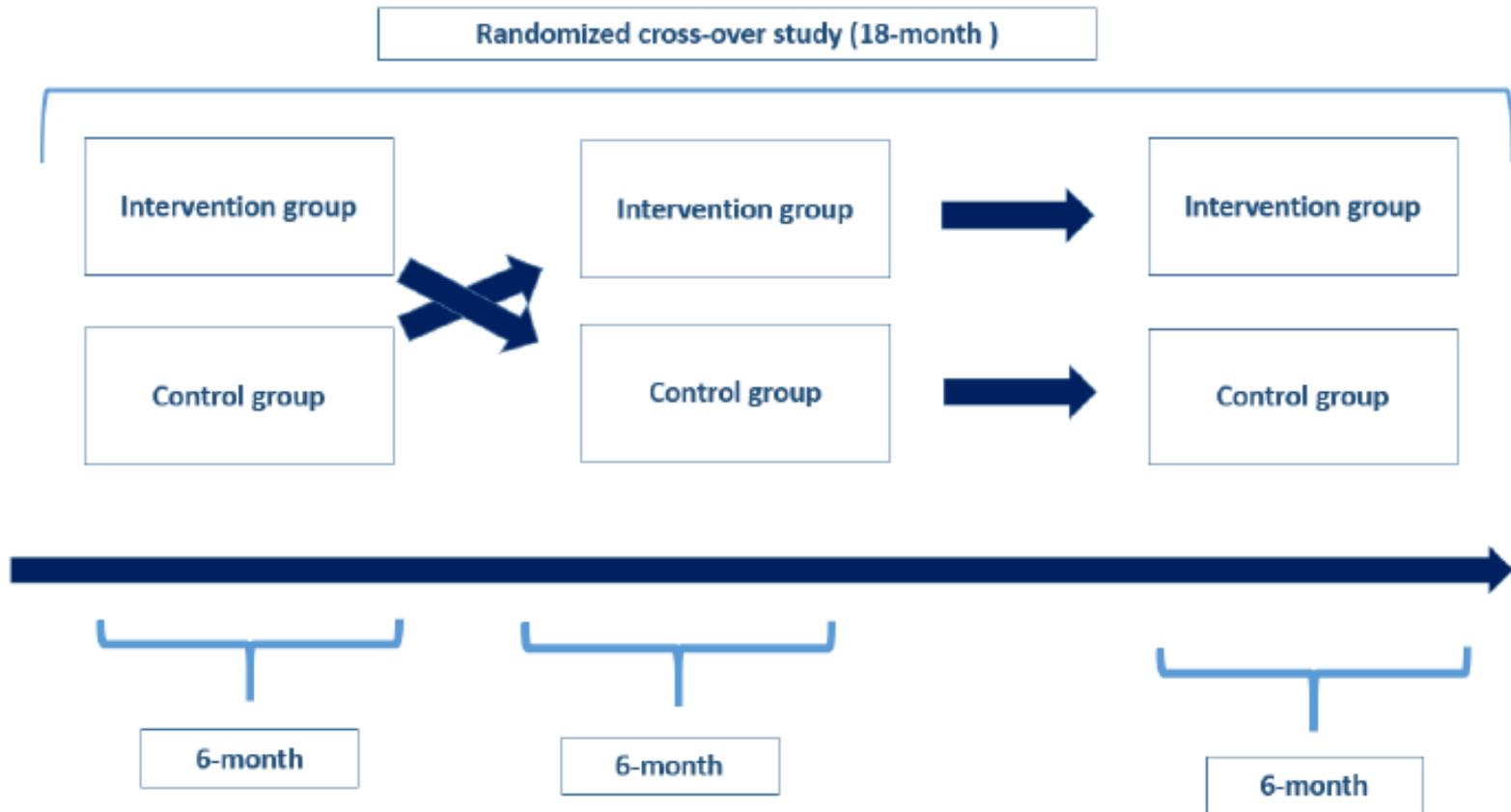
A 6 mesi i pazienti del braccio B passano all'esercizio a media-alta intensità ed i pazienti del braccio A passano ad attività fisica.



# STUDY DESIGN

durata 18 mesi

200 pazienti , 100 per braccio





## **Criteri di Inclusione**

Età 18-65aa

Ca mammella alla prima diagnosi

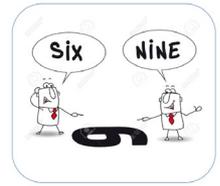
## **Criteri di esclusione**

Seconda neoplasia

Comorbidity cardiorespiratoria, ortopedica, reumatologica, autoimmune che limitano l'esercizio fisico

## **Arruolamento**

Alla prenotazione della visita oncologica per la prescrizione della terapia IA con randomizzazione elettronica. Alla visita in presenza raccolta del consenso informato all'arruolamento, consegna foglio informativa e questionari (T1)



## ASSESSMENT DEL PAZIENTE

a T1 arruolamento, T2 a 6 mesi, T3 a 12 mesi, T4 a 18 mesi

- **Scale di impairments** : ROM, forza muscolare con dinamometro, dolore con VAS e Brief Pain Inventory
- **PROs (Patients Reported Outcomes) : Scala di Qualità della Vita**  
EORTC C30 + EORTC BR 45
- **Esami** :MOCDEXA ,calcemia, fosforemia, vitamina D3 25OH, PTH, TSH, FT3, FT4, emocromo, creatininemia, transaminasi, QPE

Tutte le pazienti sono informate del programma AIFA di prevenzione delle fratture da fragilità in corso di IA , trattate con terapia antirassorbitiva+ Calcio + Vitamina D in caso di osteoporosi , Calcio + Vitamina D in caso di osteopenia.

In caso di dolore =>3 trattamento farmacologico



# Dolore e Qualità della vita nel Cancro della Mammella EORTC BR45 ( Update of QLQ- BR23)

**Question 63** Ha avuto problemi alle articolazioni?

**Question 64** Ha avuto rigidità alle articolazioni?

**Question 65** Ha avuto dolore alle articolazioni?



## EORTC QLQ-BR45

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

During the past week:				
	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31. Have you had a dry mouth?	1	2	3	4
32. Have food and drink tasted different than usual?	1	2	3	4
33. Have your eyes been watery, itchy or stung?	1	2	3	4
34. Have you lost any hair?	1	2	3	4
35. Answer the question only if you have lost any hair. Have you been upset by the loss of your hair?	1	2	3	4
36. Have you felt it or caused?	1	2	3	4
37. Have you had hot flashes?	1	2	3	4
38. Have you had headaches?	1	2	3	4
39. Have you felt physically less energetic as a result of your disease or treatment?	1	2	3	4
40. Have you felt less confident in a month of your disease or treatment?	1	2	3	4
41. Have you had problems looking at yourself naked?	1	2	3	4
42. Have you been dissatisfied with your body?	1	2	3	4
43. Have you worried about your health in the future?	1	2	3	4
During the past four weeks:				
	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
44. Have you been interested in sex?	1	2	3	4
45. Have you been sexually active (with or without intercourse)?	1	2	3	4
46. Has sex been enjoyable for you?	1	2	3	4

Please go on to the next page

During the past week:				
	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
47. Have you had any pain in your arm or shoulder?	1	2	3	4
48. Have you had a swollen arm or hand?	1	2	3	4
49. Have you had problems raising your arm or moving it sideways?	1	2	3	4
50. Have you had any pain in the area of your affected breast?	1	2	3	4
51. Has the area of your affected breast been swollen?	1	2	3	4
52. Has the area of your affected breast been uncomfortable?	1	2	3	4
53. Have you had skin problems on or in the area of your affected breast (e.g. itchy, dry, flaky)?	1	2	3	4
54. Have you swollen noticeably?	1	2	3	4
55. Have you had numbness?	1	2	3	4
56. Have you been dizzy?	1	2	3	4
57. Have you had weakness in your muscles?	1	2	3	4
58. Have you had any numbness in your muscles?	1	2	3	4
59. Have you had pain in your hands or feet?	1	2	3	4
60. Have you had any numbness in your hands or feet?	1	2	3	4
61. Have you had tingling in your fingers or toes?	1	2	3	4
62. Have you had numbness in your fingers or toes?	1	2	3	4
63. Have you had problems with your joints?	1	2	3	4
64. Have you had stiffness in your joints?	1	2	3	4
65. Have you had pain in your joints?	1	2	3	4
66. Have you had aches or pains in your bones?	1	2	3	4
67. Have you had aches or pains in your muscles?	1	2	3	4
68. Have you gained weight?	1	2	3	4
69. Has weight gain been a problem for you?	1	2	3	4

Please go on to the next page

An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45  
Bjelic-Radisic, F. Cardoso, D. Cameron, E. Brain, K. Kuljanic, R. A. da Costa, T. Conroy, E. C. Inwald, S. Serpentine, M. Pinto et al. & A. Bottomley,  
on behalf of the EORTC Quality of Life Group and Breast Cancer Group, Annals of Oncology 2020, Vol 31, Issue 2, 283-288



# L' ESERCIZIO FISICO VA ADEGUATO ALLA PAZIENTE MA NON DEVE ESSERE TROPPO LEGGERO

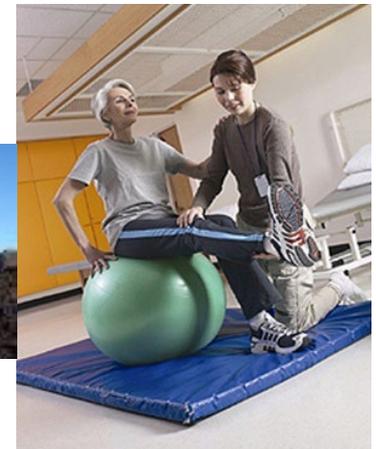
**Aerobic Activity (endurance activity)**

**Strengthening Activity (resistance training)**

**Flexibility training**

**Individuare il livello di intensità,  
minimo 3 sessioni a settimana,  
minimo 30 minuti a sessione  
sino a circa 60 minuti**

<b>Moderate-intensity Physical Activity (Approximately 3-6 METs)</b>	<b>Vigorous-intensity Physical Activity (Approximately &gt;6 METs)</b>
Requires a moderate amount of effort and noticeably accelerates the heart rate.	Requires a large amount of effort and causes rapid breathing and a substantial increase in heart rate.
Examples of moderate-intensity exercise include:	Examples of vigorous-intensity exercise include:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Brisk walking</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Running</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dancing</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Walking / climbing briskly up a hill</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gardening</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fast cycling</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Housework and domestic chores</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aerobics</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Traditional hunting and gathering</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fast swimming</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Active involvement in games and sports with children / walking domestic animals</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Competitive sports and games (e.g. Traditional Games, Football, Volleyball, Hockey, Basketball)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• General building tasks (e.g. roofing, thatching, painting)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Heavy shovelling or digging ditches</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Carrying / moving moderate loads (&lt;20kg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carrying / moving heavy loads (&gt;20kg)</li></ul>





# RISULTATI ATTESI

**Riduzione dell'incidenza di AIMSS**  
**Conservazione/miglioramento della QoL**



**Any questions?**



**Thank you**



**[m.pinto@istitutotumori.na.it](mailto:m.pinto@istitutotumori.na.it)**