

## **DENOSUMAB: MOLECOLA CONTRO IL DOLORE IN CORSO DI BLOCCO ORMONALE NEL CARCINOMA MAMMARIO**

### **Abstract**

Il ruolo del Denosumab nell'ambito del trattamento adiuvante del carcinoma mammario è tuttora in via di definizione e comprende due importanti aspetti: la prevenzione ed il trattamento della perdita ossea indotta dalle terapie adiuvanti ed il miglioramento della qualità di vita del paziente. I farmaci ad effetto ormonale possono determinare una perdita di massa ossea con conseguente marcata riduzione del BMD lombare già dopo 6 mesi di trattamento.

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante. Il meccanismo d'azione è riconducibile al legame che crea con il RANKL, prevenendo l'attivazione del suo recettore, RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco della interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo il riassorbimento osseo sia a livello corticale che trabecolare. Si tratta quindi, di un potente antiassorbitivo le cui caratteristiche peculiari nel differenziarsi dagli altri farmaci di questa classe sono emerse in questi 10 anni di sviluppo clinico.

I benefici del Denosumab si concretizzano dunque nella riduzione degli eventi scheletrici avversi e nella riduzione del rischio di frattura patologica.

### **Scopo dello Studio**

Scopo dello studio è valutare a 12 mesi dall'inizio del trattamento con Denosumab + Vit. D (in un periodo  $\geq 6$  mesi dalla terapia ormonale) l'efficacia del farmaco sul controllo del dolore e sulla qualità di vita in donne affette da k mammella in pre-, peri-, e postmenopausa in ormonoterapia adiuvante: IA, SERMS + Analoghi LHRH

- Individuare un eventuale effetto analgesico del Denosumab ed il ruolo svolto dall'espressione del RANK-ligando sulla patogenesi del dolore conseguente alla deplezione estrogenica da ormonoterapia adiuvante. Riconoscere l'azione svolta dal RANK-L ed il suo coinvolgimento nelle vie di trasmissione del dolore rispetto ai meccanismi già noti quali l'aumentata produzione di citochine infiammatorie, l'attivazione selettiva dei canali TRPA1 ed il rilascio di neuropeptidi sensitivi.
- Individuare la correlazione tra l'effetto analgesico del Denosumab e le variazioni relative ai parametri ematochimici-urinari del metabolismo osseo, ai valori densitometrici ed alla insorgenza di eventuali nuove fratture vertebrali.

Individuare una sottopopolazione di donne affette da K mammella in ormonoterapia adiuvante più a rischio di sviluppare artromialgie.

## **Materiali e Metodi**

Lo Studio osservazionale comparativo condotto su 51 donne affette da K mammella in pre-, peri-, e postmenopausa in terapia ormonale adiuvante. Le pazienti reclutate sono state suddivise in due gruppi di controllo: gruppo A di 27 soggetti (età media 61,3 anni; min 41 max 83) alle quali è stato somministrato per almeno 12 mesi (con controlli semestrali ematochimici ed urinari) 60 mg di Denosumab sottocute una volta ogni 6 mesi e Gruppo B di controllo di 24 donne di (età media 57,6 anni; min 39 max 80) affette da K mammella in terapia ormonale sostitutiva trattate con bisfosfonati. La prescrizione di Denosumab è avvenuta seguendo i criteri riportati nella nota 79 AIFA mediante rilascio di Piano Terapeutico. Tutte le pazienti sono state arruolate dopo aver eseguito DEXA lombare e femorale, RX rachide dorso-lombare in 2 proiezioni con conta morfometrica secondo Genant ed esami ematochimici ed urinari di primo e secondo livello del metabolismo osseo. Inoltre sono state somministrate scale per la valutazione del dolore (NRS) e della qualità di vita correlata alla salute (ICF domini di “attività e partecipazione” e “fattori ambientali”).

Sono state escluse le pazienti affette da altre forme neoplastiche AR ed altre connettiviti, pazienti con metastasi ossee ed in chemio/radioterapia.

Le pazienti del gruppo A sono state esaminate a T0 (basale), T1 (6 mesi) e T2 (12 mesi) e confrontate con le donne il gruppo B attraverso:

esami ematochimici e urinari del metabolismo osseo, DEXA femorale e lombare, RX rachide dorso-lombare con conta morfometrica di Genant; sono state utilizzate le scale di valutazione NRS per la valutazione del dolore ed i domini di “attività e partecipazione” e “fattori ambientali” della scala ICF.

I dati per le variabili continue, con distribuzione normale, sono stati espressi come media  $\pm$  deviazione standard. Le variabili categoriche sono state presentate come percentuali. Le differenze tra i gruppi sono state valutate mediante test t di Student per campioni indipendenti, per quanto riguarda le variabili continue. Le associazioni tra le variabili sono state testate mediante analisi di regressione lineare semplice, e calcolo dei coefficienti di correlazione di Pearson. Allo scopo di valutare i fattori associati in maniera indipendente ai valori ematochimici ed urinari abbiamo effettuato un'analisi di regressione lineare multipla stepwise, inserendo come regressori età, presenza di comorbidità, presenza di fratture vertebrali e valori di DEXA lombare e femorale. L'ipotesi nulla è stata esclusa, in tutti i test a due code, per valori di  $p < 0.05$ .

## Risultati

L'analisi dei dati ha evidenziato che nelle pazienti del gruppo A la DEXA ha mostrato un miglioramento dei valori medi densitometrici a livello lombare (T-score totale medio a T0 -2,06 a T2 -1,57) mentre il valore medio del T-score totale femorale non ha subito variazioni statisticamente significative. È stato inoltre riscontrato un aumento dei valori di Vitamina D: a T1 il 44,12% delle pazienti riportava un valore di vit D > di 31 ng/ml mentre a T2 la percentuale delle pazienti era pari a 68,18.

Inoltre nelle pazienti del gruppo A si è osservata una riduzione del valore medio dell'NRS (T0 5,03; T2 3,81), in particolare la percentuale delle pazienti che riferivano un dolore  $\leq$  a 3 NRS era pari a 14,81 a T0 mentre a T2 era del 37,04. Anche l'analisi dei dati sulla valutazione del dolore delle pazienti del gruppo B ha mostrato un miglioramento della sintomatologia algica, tuttavia le donne che hanno riferito un NRS  $\leq$  a 3 erano il 12,92% a T0 ed il 18,01% a T2. Non è stata riscontrata differenza in termini di riduzione del consumo dei farmaci antidolorifici fra i gruppi di trattamento.

L'analisi dei dati ricavati dal questionario ICF ha mostrato un miglioramento in termini di QoL in particolare le pazienti hanno riferito un maggior coinvolgimento in situazioni di vita sociale, civile e di comunità, nelle Interazioni interpersonali, nello svolgimento delle attività domestiche nonché una maggiore sensazione di cura della propria persona migliorando così lo stato psico-emozionale e l'autonomia funzionale. Nel gruppo B invece l'analisi dei questionari suggerisce che la qualità della vita viene per lo più mantenuta nel tempo, senza tuttavia incorrere ad ulteriori peggioramenti.

## CONCLUSIONI

Il Denosumab è in grado di esercitare significativi effetti analgesici nelle donne affette da K mammario ed in trattamento con ormonoterapia adiuvante. Oltre ad un controllo del dolore a lungo termine dovuto agli effetti della molecola sull'integrità ossea, principale scopo della sua somministrazione, il Denosumab è in grado di offrire significativi miglioramenti in termini di prevenzione e progressione del dolore lieve-moderato nonché della qualità di vita delle pazienti

affette da K mammario in corso di blocco ormonale adiuvante. Il Denosumab + Vit D ha inoltre dimostrato una superiorità analgesica statisticamente significativa rispetto all'alendronato + Vit D, tuttavia esso non sostituisce la terapia anti-dolorifica convenzionale ma contribuisce ad essa con effetto additivo co-analgesico.

## **Bibliografia**

1. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2546- 55.
2. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-43.
3. Gralow J, William E. Barlow WE, Alexander H. G. Paterson AHG, et al. Phase III trial of bisphosphonates as adjuvant therapy in primary breast cancer: SWOG/Alliance/ECOG-ACRIN/NCIC Clinical Trials Group/NRG Oncology study S0307. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 503)
4. Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA, Edizione 2018, AIOM- Associazione Italiana Oncologia Medica. 28 ottobre 2018.