



GS Monitoraggio clinico a lungo termine del paziente:
tossicità delle terapie antitumorali

RISCHIO CARDIVASCOLARE E SALUTE DELL'OSSO NELLE PAZIENTI TRATTATE PER CARCINOMA DELLA MAMMELLA

Dott. Enrico Brignardello – Dr.ssa Nicoletta Fortunati

Monitoraggio clinico a lungo termine



Gruppo di Studio del Monitoraggio clinico a lungo termine del paziente: tossicità delle terapie antitumorali.

Coordinatore: Brignardello Enrico

Componenti Gruppo di Studio: Bellini Elisa, Biasin Eleonora, Boccomini Carola, Buzzi Elena, Caramuta Margherita, Chiadò Cutin Simona, Corsetti Maria Teresa, Denaro Nerina, Dongiovanni Diego, Felicetti Francesco, Fortunati Nicoletta, Giaccone Luisa, Moretto Francesco, Piva Cristina, Piano Patrizia, Pizzini Andrea, Polimeni Maria Antonia, Ponzetti Agostino, Pregno Patrizia, Sorasio Roberto.

PROSSIMI INCONTRI

Incontro

Monitoraggio clinico a lungo termine

Mercoledì, 13 Dic 2017 (14:30-18:30)

 [Visualizza Tutti](#)

ULTIMI ARTICOLI

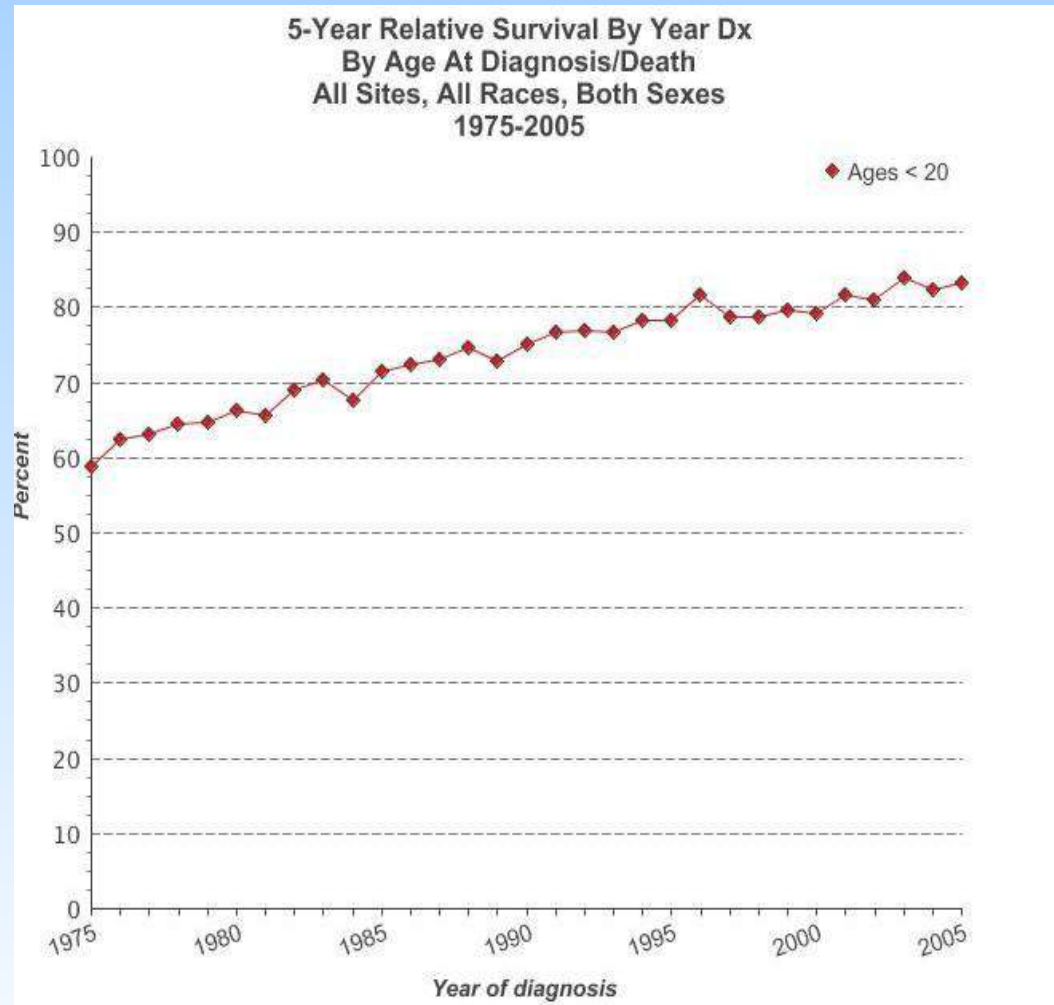
Percorso di comunicazione per medici: i pazienti, i familiari, il gruppo di lavoro

[Slide Gallery / Slide App 2017](#)

Background

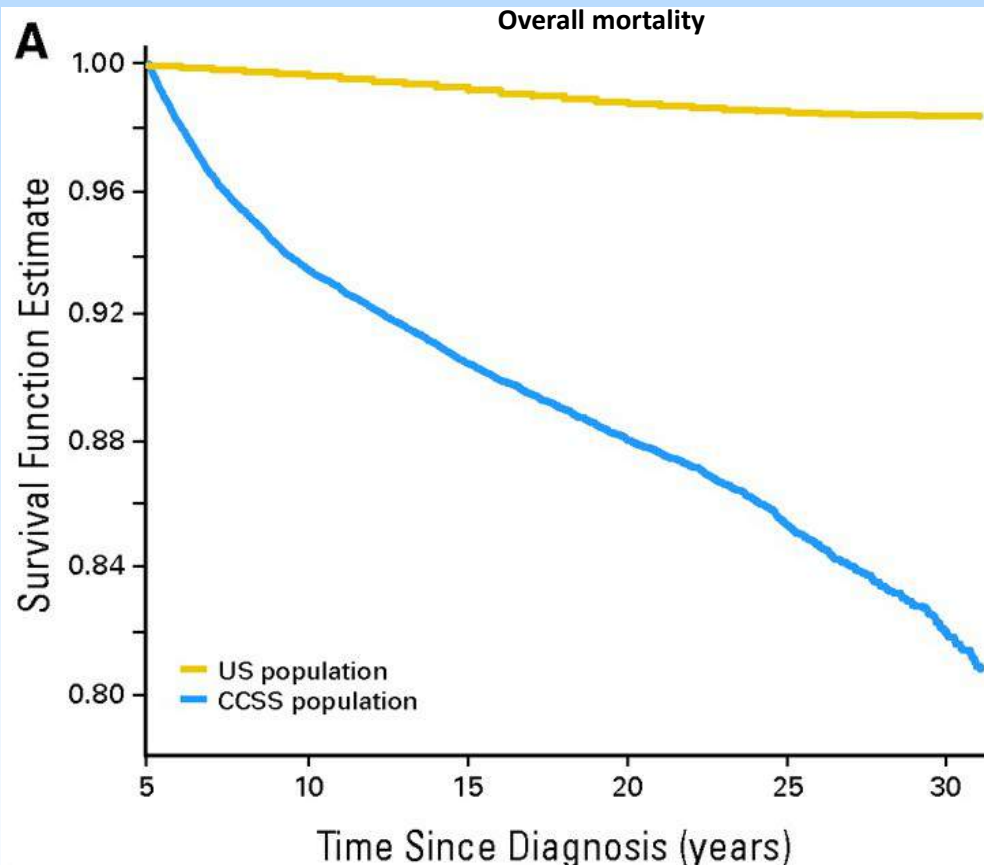
- Nel corso degli ultimi 40 anni le percentuali di guarigione sono notevolmente aumentate ed oggi la maggior parte dei bambini e degli adolescenti a cui viene diagnosticata una neoplasia “guarisce” e diventa un **childhood cancer survivors (CCS)**.

- Attualmente 1/450 adulti fra 20 e 45 anni è “guarito” da una neoplasia dell’età evolutiva, e si stima che nell’anno 2020 il rapporto sarà 1/350.



Background

Il concetto di "guarigione" fa riferimento alla guarigione dal tumore primitivo, indipendentemente da ogni **eventuale rischio o presenza di alterazioni patologiche riferibili a tossicità tardiva delle cure.**

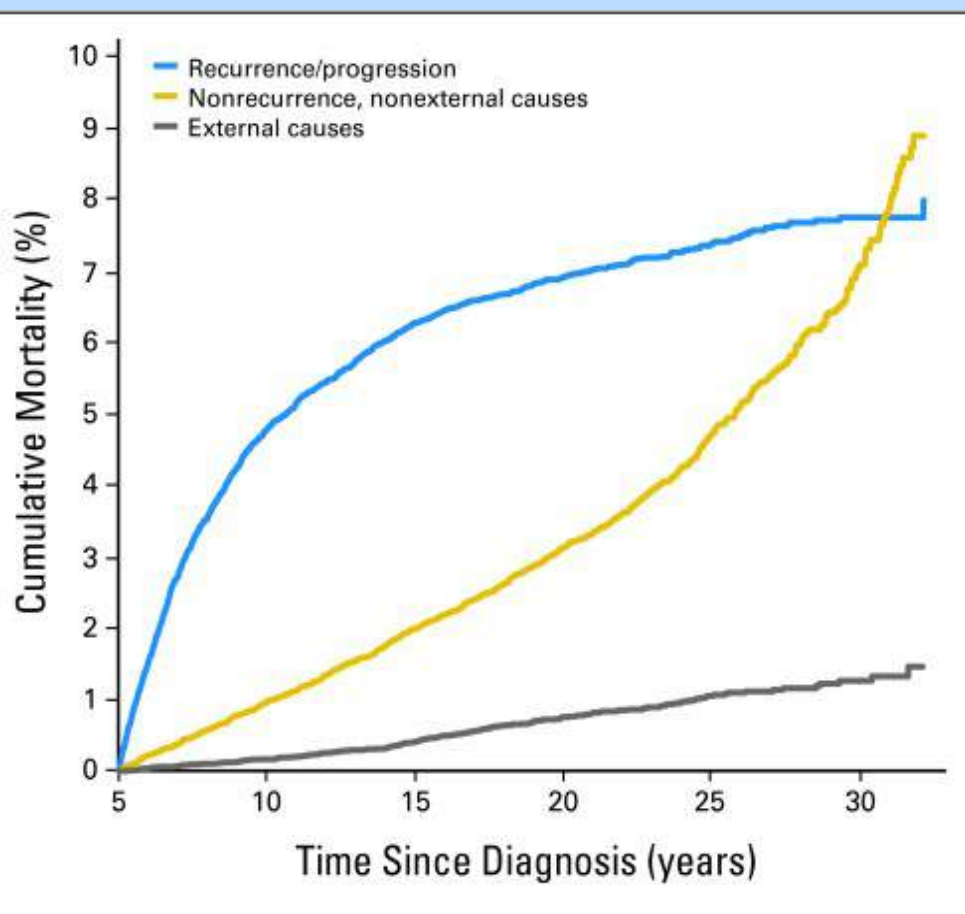


I soggetti guariti da una neoplasia dell'età evolutiva risultano infatti spesso affetti da patologie inquadrabili come **complicanza cronica** dei pregressi trattamenti antitumorali.

La mortalità complessiva è 18.1% (95% CI, 17.3 to 18.9) a 30 anni dalla diagnosi di tumore pediatrico

Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: A Summary From the Childhood Cancer Survivor Study

Gregory T. Armstrong, Qi Liu, Yutaka Yasui, Joseph P. Neglia, Wendy Leisenring, Leslie L. Robison, and Ann C. Mertens

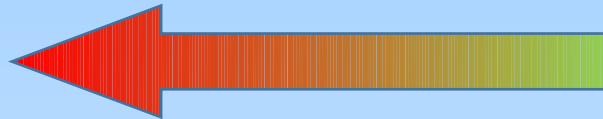


- With time mortality attributable to recurrence or progression of primary disease is decreasing, with **increases in rates of mortality attributable to late effects** of anticancer treatments.

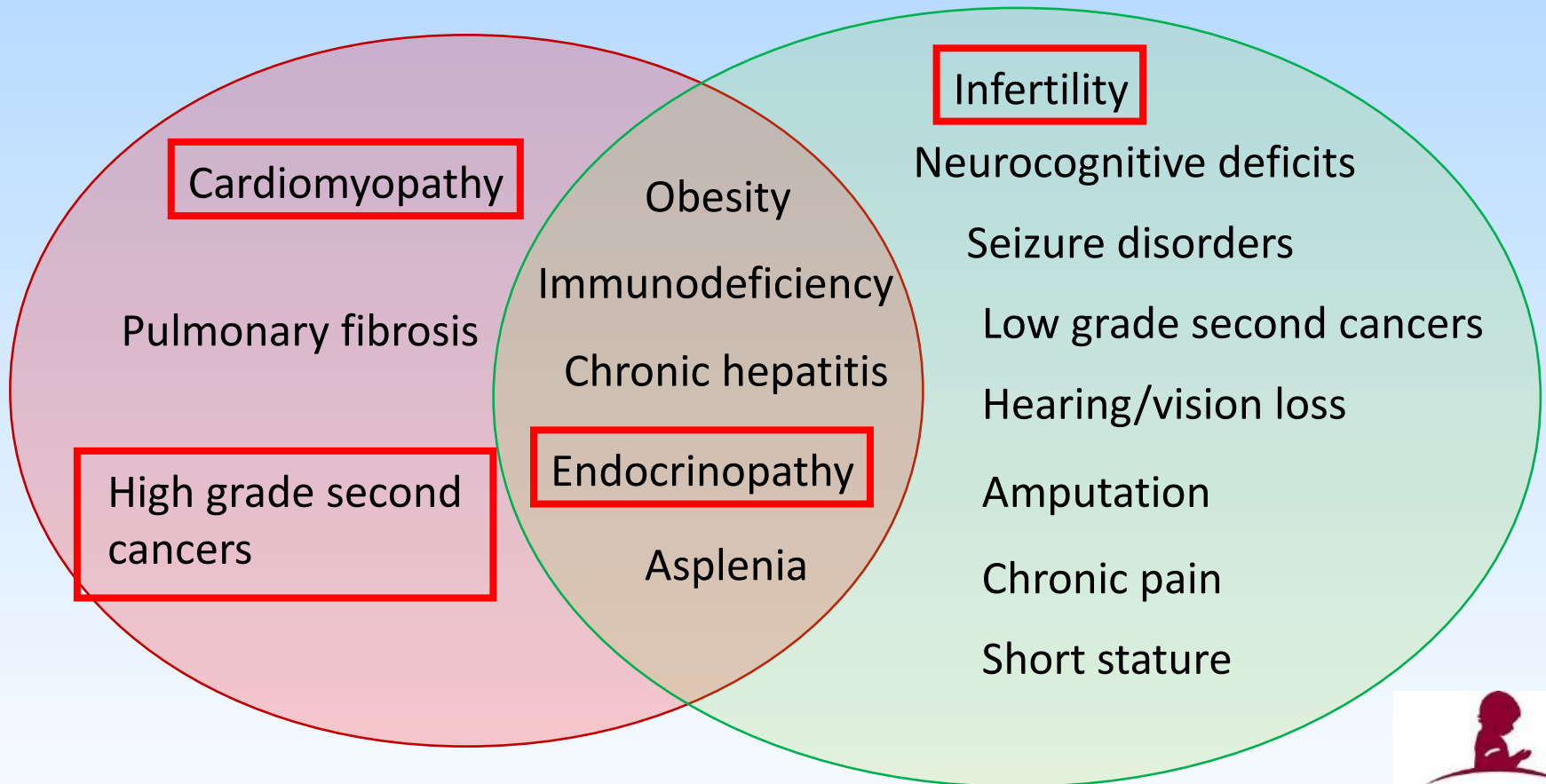
- **Subsequent neoplasms** (SMR, 15.2; 95% CI, 13.9 to 16.6) and **cardiac death** (SMR, 7.0; 95% CI, 5.9 to 8.2) are the most common cause of death.

Spectrum of Physical Late Effects

Life Threatening



Life Altering



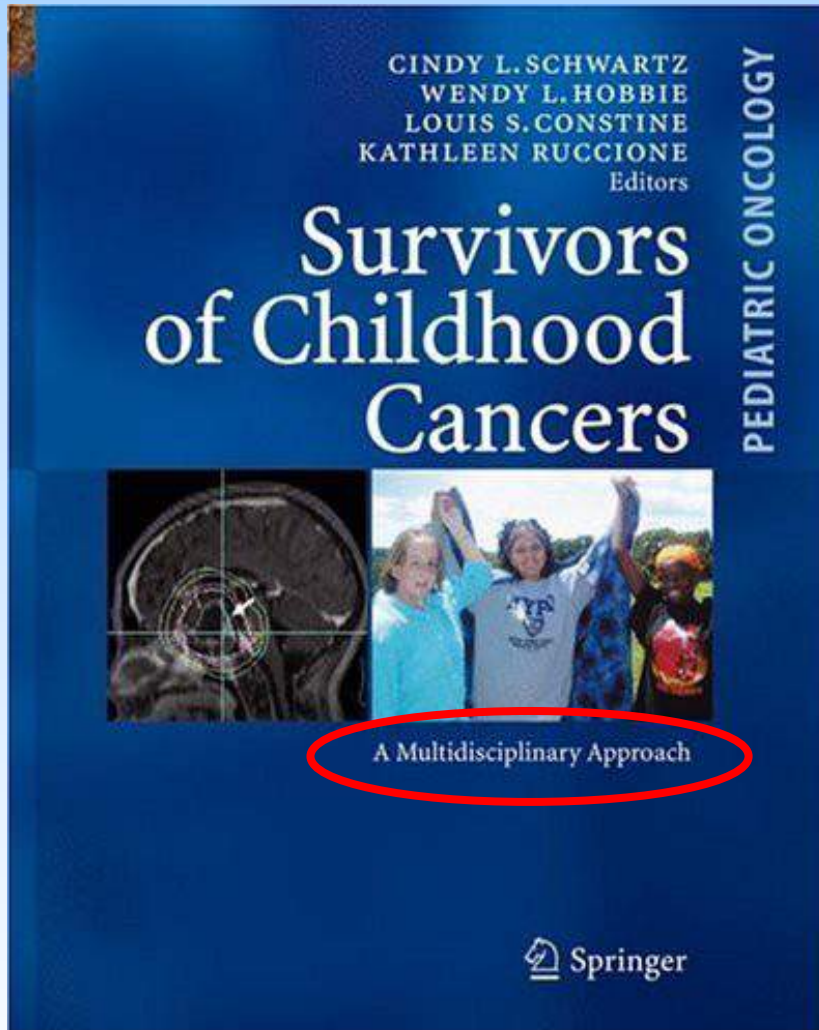
CONFERENZA DI CONSENSO
DALLA PRATICA
DEL **FOLLOW UP** ALLA
CULTURA DI
SURVIVORSHIP CARE

Presidenti della conferenza: Carmine Pinto, Gianmauro Numico



ROMA • 10 -11 SETTEMBRE 2015

Controllo delle tossicità tardive



Bisogno sanitario nuovo ed emergente, che pone ai clinici problematiche inedite delle quali sempre più i Servizi Sanitari dovranno occuparsi e che per la sua natura e la sua complessità necessita di un approccio multidisciplinare.

19th Edition

HARRISON'S™

PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE



“Because of the very high cure rate in patients with Hodgkin’s lymphoma, **long-term complications have become a major focus for clinical research.** In fact, in some series of patients with early-stage disease, **more patients died from late complications of therapy than from Hodgkin’s lymphoma itself.** This is particularly true in patients with localized disease. The most serious late side effects include second malignancies and cardiac injury”.

Childhood Cancer Survivors → Adult cancer Survivors

Prevalenza: 0.15% → 2.7%
(Dati AIRTUM 2014)

- ✓ Per **quali adult cancer survivors** può essere utile il LTFU?
- ✓ **Chi** deve fare il LTFU?
- ✓ Quali **criteri** per l'eventuale transition degli *adult cancer survivors*?



FORMAZIONE

Supportive care after curative treatment for breast cancer (survivorship care): Resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement

Patricia A. Ganz^a, Cheng Har Yip^b, Julie R. Gralow^{c,d}, Sandra R. Distelhorst^d, Kathy S. Albain^e, Barbara L. Andersen^f, Jose Luiz B. Bevilacqua^g, Evandro de Azambuja^h, Nagi S. El Saghirⁱ, Ranjit Kaur^j, Anne McTiernan^d, Ann H. Partridge^k, Julia H. Rowland^l, Savitri Singh-Carlson^m, Mary M. Vargoⁿ, Beti Thompson^d, Benjamin O. Anderson^{c,d,*}

- ***breast cancer survivor*** = pazienti che sono entrate nella fase post-trattamento dopo l'iniziale trattamento chirurgico, con/senza CT e/o RT
- lo scopo della survivorship care è promuovere la salute ed il benessere delle pazienti, monitorando le possibili recidive e i ***late-effects*** dei trattamenti
- la gestione delle pazienti BCSs deve coinvolgere la rete della medicina di famiglia e del territorio

Breast Cancer Survivorship: A Comprehensive Review of Long-Term Medical Issues and Lifestyle Recommendations

Balazs I Bodai, MD, FACS; Phillip Tusso, MD, FACP, FASN

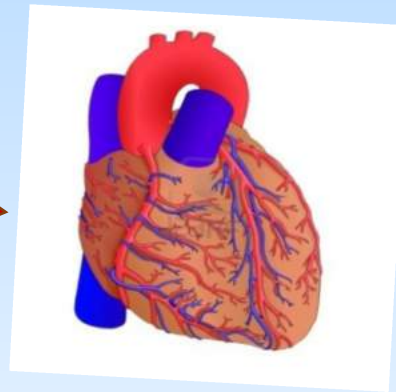
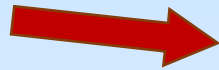
Perm J 2015 Spring;19(2):48-79

<http://dx.doi.org/10.7812/TPP/14-241>

1. **MALATTIE CARDIOVASCOLARI**
2. **OSTEOPOROSI**
3. **SECONDI TUMORI**
4. **LINFEDEMA SECONDARIO**
5. **EVENTI TROMBOEMBOLICI**
6. **DECADIMENTO COGNITIVO**
7. **DISTURBI PSICO-EMOTIVI**

Rischio cardiovascolare in cancer survivors

Radiotherapy



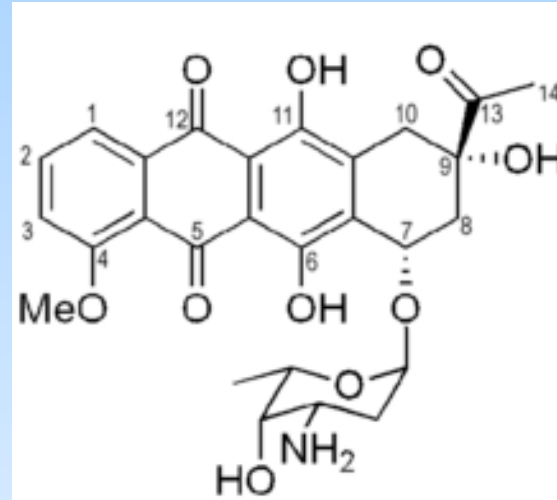
Anthracyclines



Cardiotossicità da antracicline

- Antracicline

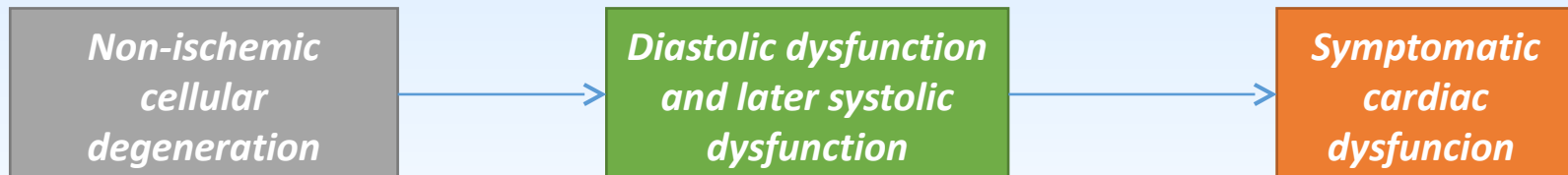
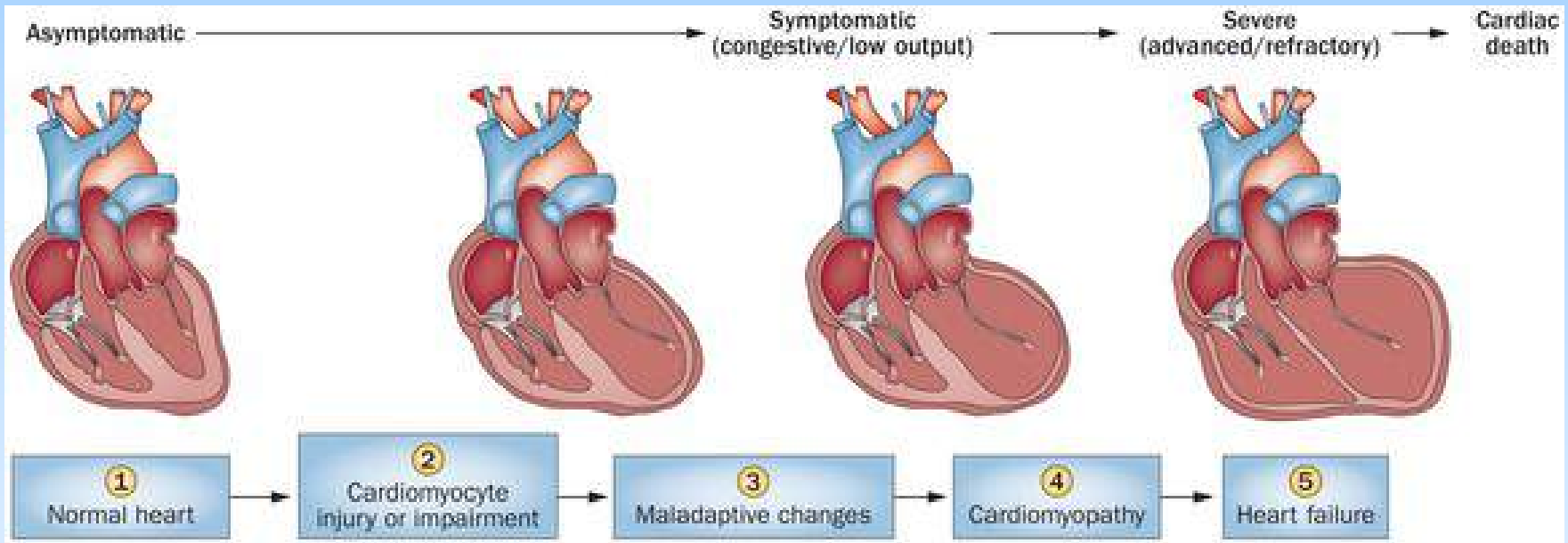
- 5-FU, capecitabina
- Taxani
- Alchilanti
- TK-inibitori
- Ab monoclonali (trastuzumab)



*“Doxorubicin administration was associated with a dose-related **increase in the degree of myocyte damage**, and 27 of 29 patients biopsied at doses \geq 240 mg/m² had doxorubicin-associated degenerative changes identified on biopsy. “*

Ann Intern Med. **1978**;88(2):168-175.

Anthracycline: pathophysiology



Cardiotossicità da antracicline: prevalenza

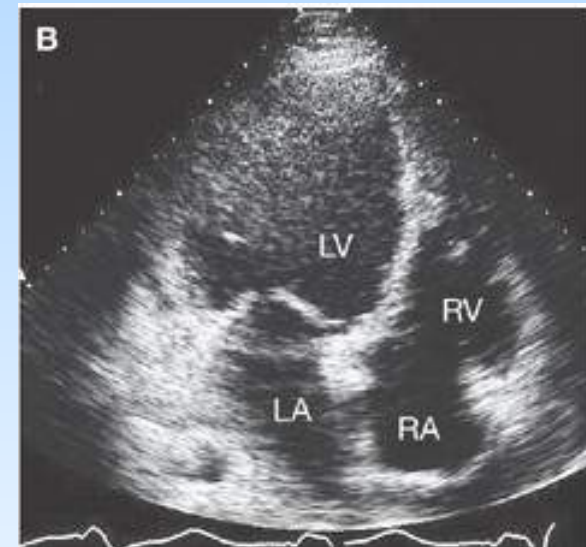
Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity

- 18 studi inclusi pubblicati fra il 1979 e il 2011.
- **49.017** pazienti complessivi (48% trattati con antracicline), di cui 23.764 trattati per tumore della mammella.
- Dopo un follow-up mediano di 9 anni, l'incidenza di **cardiopatie subcliniche** era del ~~17.9%~~, quella di **cardiopatie conclamate** del **6.3%**.

Cardiotossicità da antracicline

Fattori di rischio:

- Dose cumulativa (>450 mg/m²)
- Età alla prima somministrazione (< 5 o > 65 aa.)
- Concomitante RT toracica/mediastinica
- Fattori genetici (trisomia 21, altri?)
- Altri chemioterapici (alchilanti, bleomicina, vincristina)



Cardiotossicità da RT

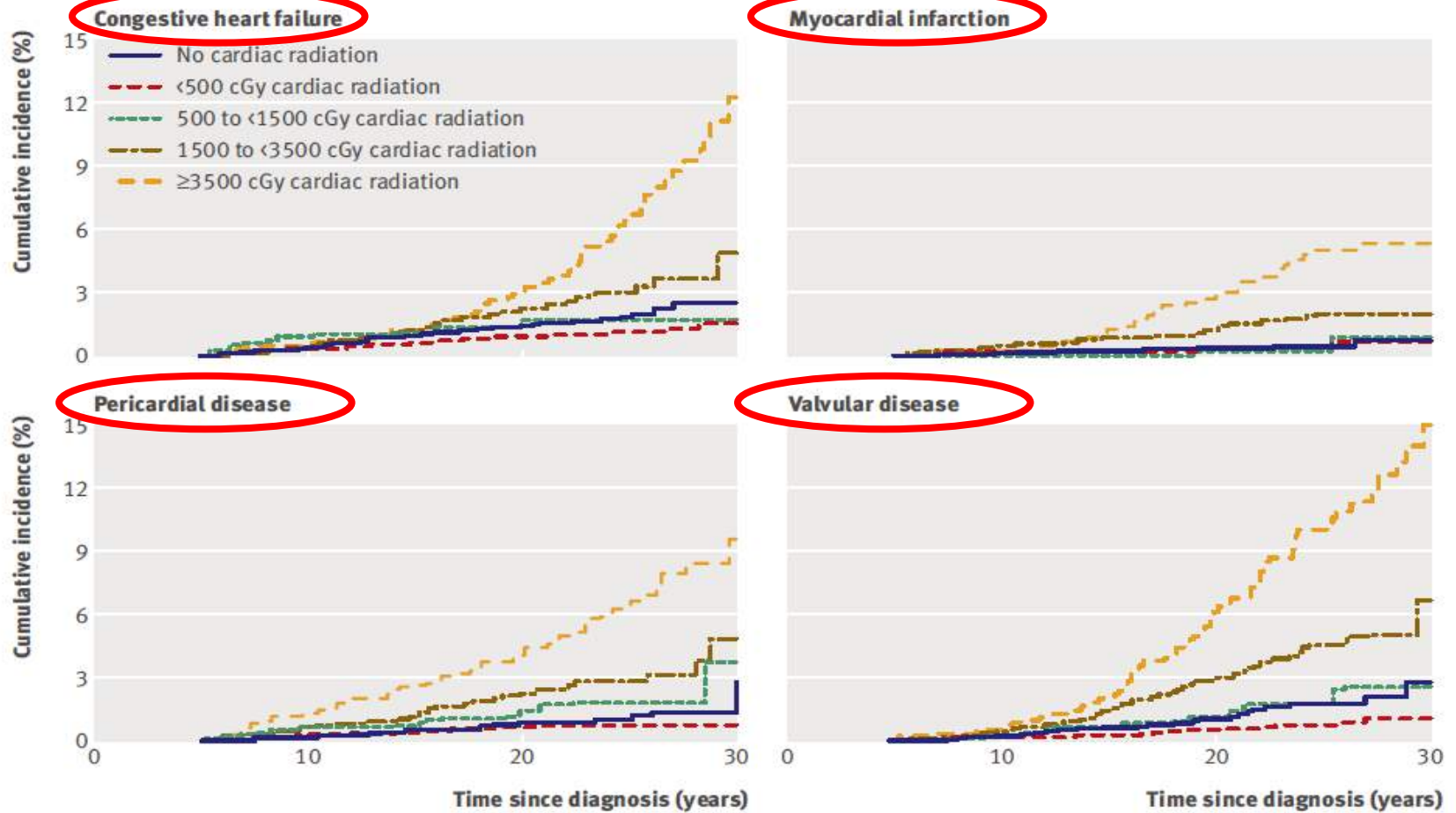
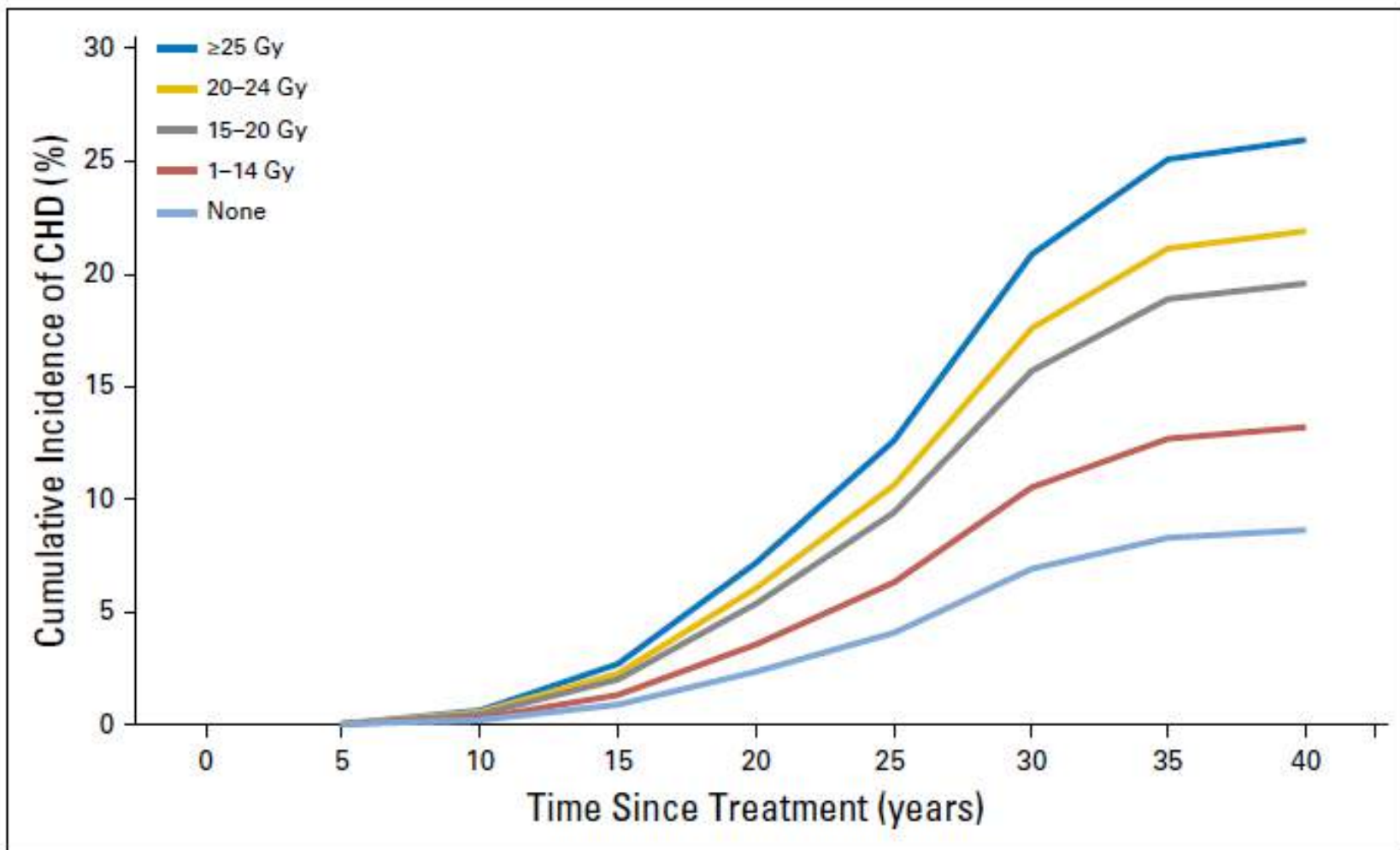


Fig 4 | Cumulative incidence of cardiac disorders among childhood cancer survivors by average cardiac radiation dose

Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma

Frederika A. van Nimwegen, Michael Schaapveld, David J. Cutter, Cécile P.M. Janus, Augustinus D.G. Krol, Michael Hauptmann, Karen Kooijman, Judith Roesink, Richard van der Maazen, Sarah C. Darby, Berthe M.P. Aleman, and Flora E. van Leeuwen



Coronaropatie in *HL* survivors

Prospective Coronary Heart Disease Screening in Asymptomatic Hodgkin Lymphoma Patients Using Coronary Computed Tomography Angiography: Results and Risk Factor Analysis

Theodore Girinsky, MD,* Radhia M'Kacher, PhD,† Nathalie Lessard, MD,* Serge Koscielny, PhD,‡ Eric Elfassy, MD,§ François Raoux, MD,§ Patrice Carde, MD,|| Marcos Dos Santos, MD,* Jean-Pierre Margainaud, MD,¶ Laure Sabatier, PhD,† Mithra Ghalibafian, MD,* and Jean-François Paul, MD,§

Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 89, No. 1, pp. 59–66, 2014

- **169 CS** curati per **linfoma di Hodgkin**, con follow-up mediano di **11,6 anni**.
- In 46 soggetti (**26%**) sono state riscontrate **alterazioni coronariche**, in assenza di sintomi anginosi.
- in 12 di questi (**6.7%**) la stenosi era di **grado severo** ed ha richiesto l'esecuzione di procedure di rivascolarizzazione.

RT e fattori di rischio CV «classici»

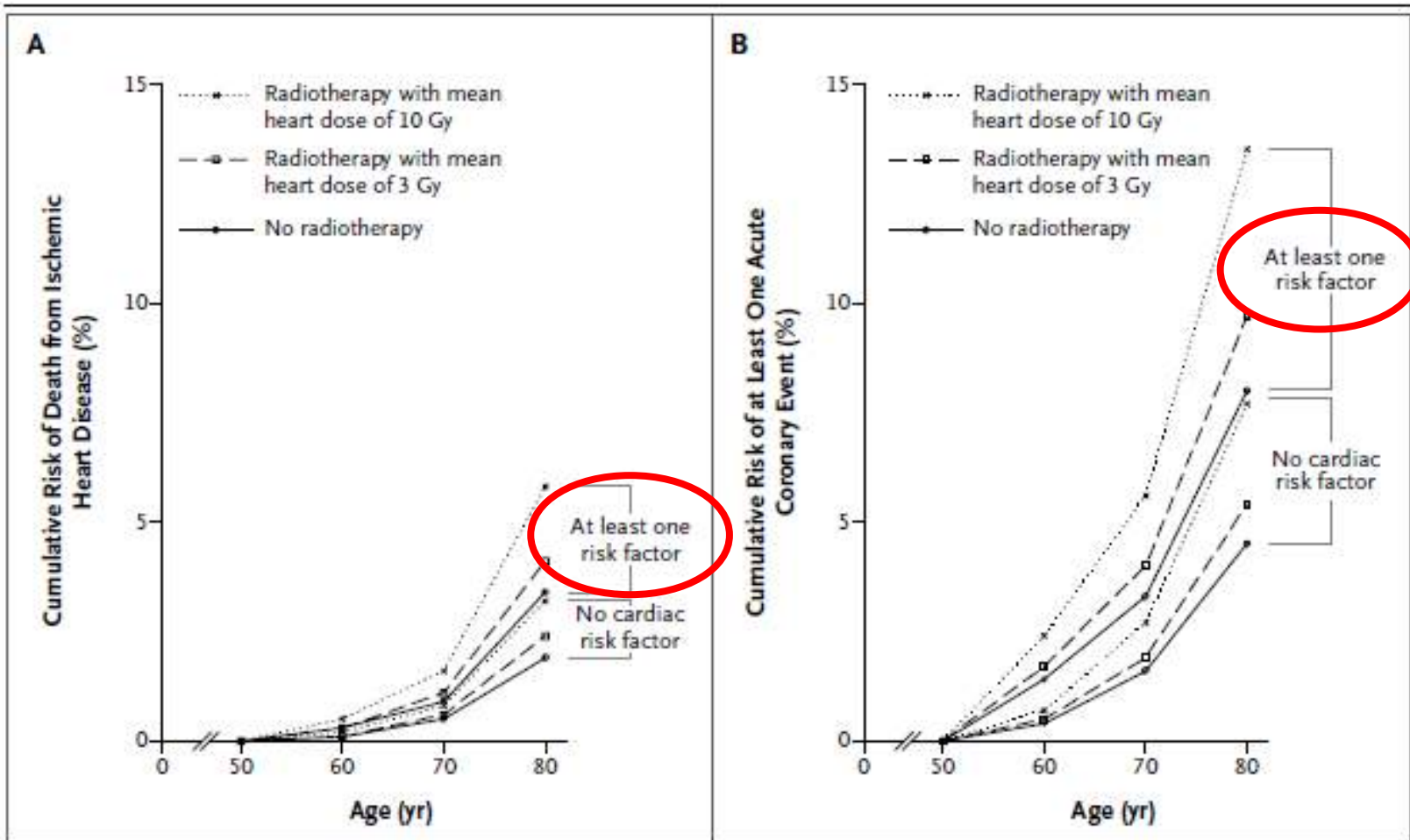
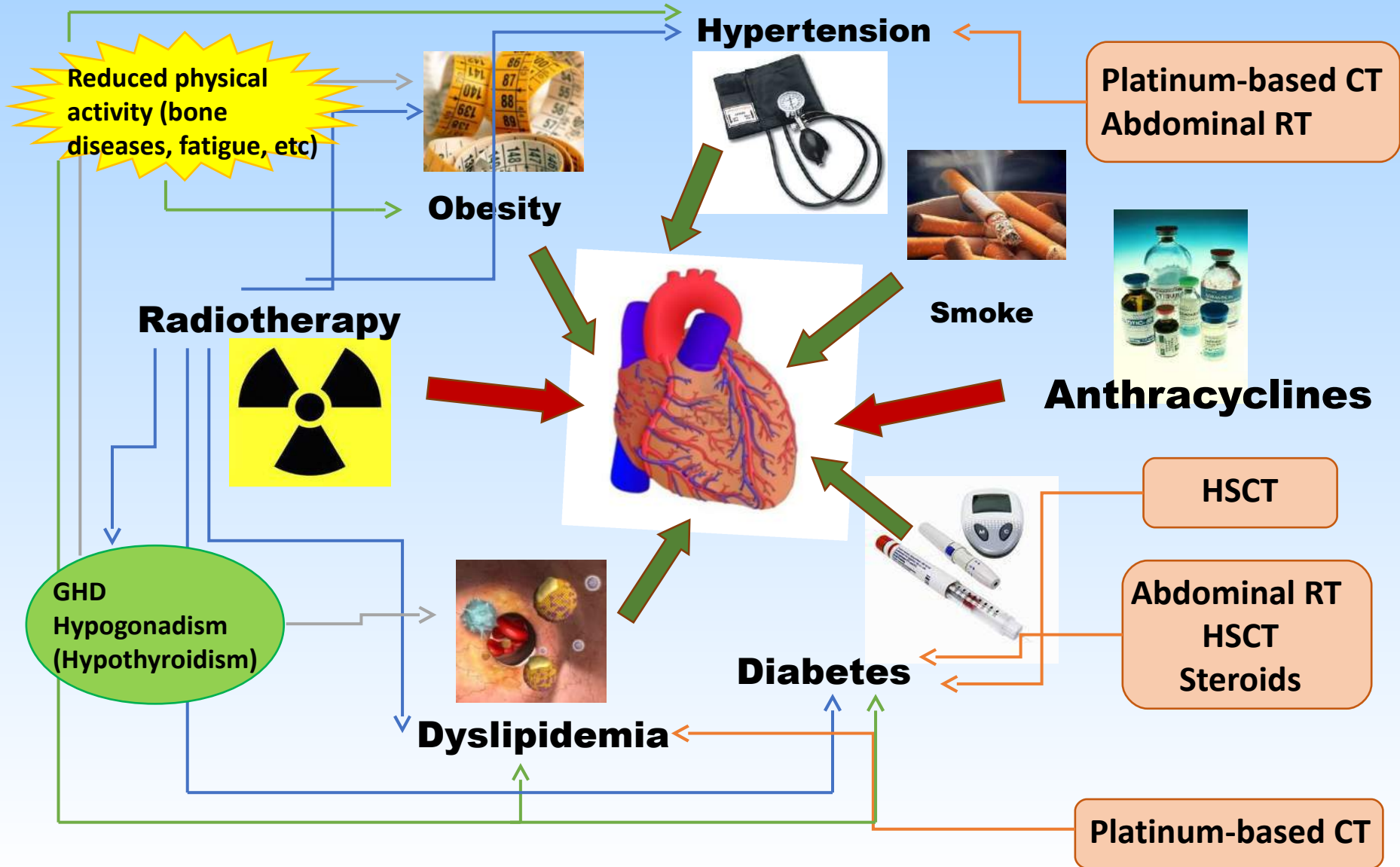


Figure 2. Cumulative Risks of Death from Ischemic Heart Disease and of at Least One Acute Coronary Event.

Rischio cardiaco o cardiometabolico?

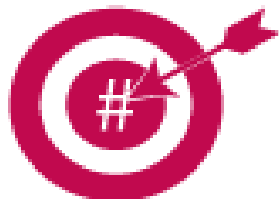


THE AMERICAN HEART ASSOCIATION'S "LIFE'S SIMPLE 7" STEPS

Get Started Now



GET
ACTIVE



CONTROL
CHOLESTEROL



EAT
BETTER



MANAGE BLOOD
PRESSURE



LOSE
WEIGHT



REDUCE
BLOOD SUGAR



STOP
SMOKING



International Guideline
Harmonization Group
for Late Effects of Childhood Cancer

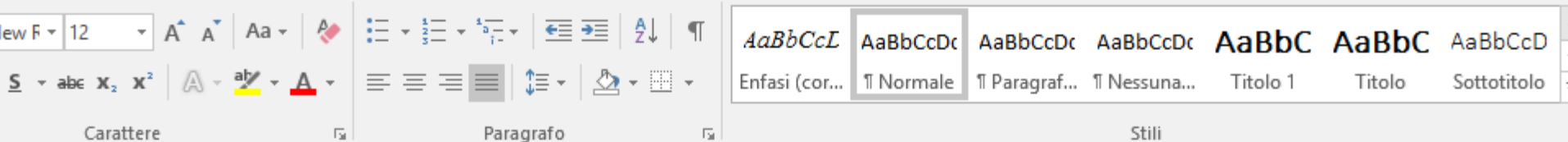
Generally, health-care providers **are asked to educate and counsel all survivors** of childhood cancer about the importance of maintaining a **heart-healthy lifestyle** [...]. Extensive studies done in non-oncology populations support the benefits of interventions to reduce modifiable risk factors [...].

Si stima che in Italia vivano 767.000 donne con una pregressa diagnosi di carcinoma mammario, un terzo dei quali diagnosticati meno di 5 anni prima, e che ogni anno vi siano circa 50.000 nuovi casi [AIOM-AIRTUM. I Numeri del Cancro in Italia, 2017].

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono rivolte a pazienti *breast cancer survivors* entrate nella fase post-trattamento dopo l'iniziale intervento chirurgico, più o meno associato a chemioterapie e/o radioterapia, e libere da malattia.

Tali pazienti sono esposte sia a potenziali comorbidità non correlate al cancro, sia a possibili tossicità tardive dovute ai pregressi trattamenti, incluse nuove neoplasie (mammarie e non).

Lo scopo della *survivorship* care è promuovere la salute ed il benessere delle pazienti, considerando sia le possibili recidive di malattia sia gli effetti indesiderati delle terapie oncologiche.



I *late effects* delle terapie oncologiche sono numerosi. La **tossicità cardiovascolare e le alterazioni del metabolismo osseo**, che rappresentano l'oggetto delle seguenti raccomandazioni, rientrano fra quelli più gravi e più frequentemente osservati nelle pazienti curate per carcinoma della mammella.

È innegabile che la componente farmacologica abbia un ruolo preponderante nel manifestarsi di tali tossicità tardive, ma **vi è sempre maggiore evidenza che stili di vita inadeguati e abitudini voluttuarie costituiscono fattori di rischio che possono aggravare tali tossicità.**

Pertanto, una sensibilizzazione su tali aspetti - modificabili dalle pazienti stesse - costituisce una parte fondamentale del follow-up.

Relativamente a questo aspetto, si possono considerare valide le **raccomandazioni della American Cancer Society** genericamente rivolte a tutti i *Cancer Survivors*.

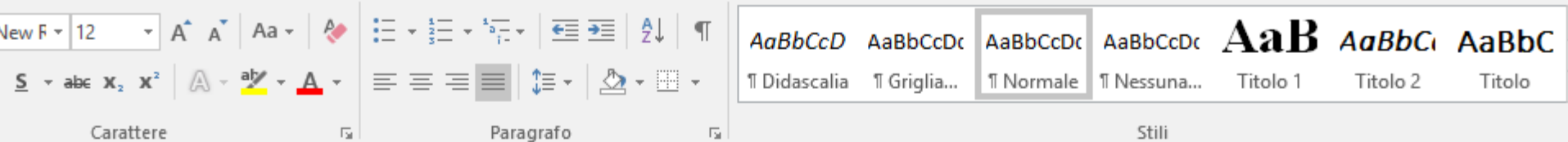
<i>Peso</i>	<ul style="list-style-type: none"> • mantenere un peso “sano” per tutta la vita • bilanciare introito calorico e attività fisica • evitare eccessivo aumento di peso • raggiungere e mantenere il peso forma, se sovrappeso o obesi
<i>Attività fisica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • svolgere almeno 30' di attività fisica moderata-intensa, oltre alle abituali attività, in almeno 5 giorni della settimana
<i>Dieta</i>	<ul style="list-style-type: none"> • mantenere una dieta sana, privilegiando i vegetali • assumere almeno 5 varietà di frutta e verdura al giorno • scegliere farine integrali • limitare il consumo di carni rosse e conservate
<i>Alcool</i>	<ul style="list-style-type: none"> • non più di 1 drink/die nella donna e 2/die nell'uomo
<i>Supplementazioni</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ottenere sostanze nutritive dagli alimenti

3 FOLLOW-UP: monitoraggio cardiologico nelle pazienti *breast cancer survivors*

- Nelle pazienti a rischio di cardiotoxicità tardiva, in base alle evidenze disponibili appare proponibile un controllo ecocardiografico (+ ECG) poco prima della chiusura del follow-up ambulatoriale e successivamente un controllo ogni 5anni, ovviamente da anticipare nel caso in cui dovesse insorgere una sintomatologia specifica.
- Nelle pazienti che presentano un rischio cardiovascolare elevato (terapia in età avanzata, dose cumulativa di antracicline > 300 mg/mq, dose di RT > 30 Gy, trattamento RT associato a chemioterapia con antracicline, concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare) può essere raccomandata una cadenza più ravvicinata degli esami strumentali (2-3 anni).
- Nelle pazienti ad alto rischio per coronaropatia (soprattutto in funzione della dose di RT e della concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolari classici), valutare esecuzione di test ergometrico 5-10 anni dopo il completamento della radioterapia (se età > 30 anni), poi a cadenza quinquennale.
- In caso di anomalie negli esami eseguiti, avviare la paziente a consulenza specialistica possibilmente in centri con expertise in campo cardioncologico.

FATTORI DI RISCHIO PRE-ESISTENTI

Diabete, ipertensione e dislipidemia concorrono ad aumentare il rischio cardiovascolare della



FATTORI DI RISCHIO PRE-ESISTENTI

Diabete, ipertensione e dislipidemia concorrono ad aumentare il rischio cardiovascolare della paziente trattata per il tumore mammario.

In particolare **la dislipidemia**, preesistente ai trattamenti o indotta da alterazioni ormonali a loro volta secondarie ai trattamenti oncologici (in particolare l'ormonoterapia), **deve essere soggetta ad indagini di screening ed a provvedimenti terapeutici per ridurre il rischio cardiovascolare ad essa correlato**. Lo **screening lipidologico** (determinazione di colesterolo totale, HDL e trigliceridi), **che deve essere effettuato all'inizio delle terapie oncologiche, se normale può essere ripetuto dopo 3 anni**. Naturalmente, nelle pazienti dislipidemiche i controlli saranno più ravvicinati (indicativamente, a cadenza annuale).

Come già detto in precedenza, è importante convincere le pazienti a modificare stili di vita inadeguati ed abitudini voluttuarie potenzialmente dannose per il cuore (es. fumo).

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, le linee guida disponibili suggeriscono di trattare in maniera aggressiva i cancer survivors con livelli elevati di colesterolo LDL. **La terapia farmacologica di elezione per il trattamento delle dislipidemie è rappresentata dalle statine**. In assenza di indicazioni specifiche, **per le pazienti** affette da carcinoma della mammella con dislipidemia e **precedentemente trattate con antracicline, trastuzumab e/o RT sulla parete toracica sx**, è ipotizzabile l'utilizzo degli stessi target individuati per altre categorie di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, come ad esempio **i pazienti diabetici**:

	Senza precedenti CV	Con precedenti CV
Colesterolo LDL	<100 mg/dl	<70 mg/dl
Colesterolo HDL	>40-50 mg/dl (M-F)	
trigliceridi	<150 mg/dl	

Bibliografia principale

- Armenian S.H et al: Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. JCO 34:1122-1130, 2016
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, Criscitiello C, Goldhirsch A, Cipolla C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 23 Suppl 7:vii155-66, 2012
- Jaworski C. et al: Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol 61:2319-2328, 2013
- Lipshultz SE et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 128:1927-1995, 2013
- Zamorano JL, Lancellotti P et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. European Heart Journal 37:2768–2801, 2016

Issues in Breast Cancer Survivorship: Optimal Care, Bone Health, and Lifestyle Modifications

Michelle E. Melisko, MD, William J. Gradishar, MD, and Beverly Moy, MD, MPH

e22 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK | asco.org/edbook

KEY POINTS

- Care for the estimated 3.1 million survivors of breast cancer is logistically and medically complex, given the long course of disease, continued risk of recurrence, and treatment-related side effects.
- Additional research to provide evidence about the optimal way to deliver survivorship care to this large and growing population is needed.
- To date, there is no uniform consensus about the role of bone-modifying agents in the treatment of early-stage breast cancer.
- Data on breast cancer risk reduction are based on multiple epidemiologic studies.
- Independent of the potential for reducing risk of breast cancer recurrence, strong evidence exists that lifestyle factors, such as modification of diet, increasing physical activity, weight management, and smoking cessation, influence other medical comorbidities that ultimately impact overall survival.

WOMEN & BONE HEALTH



VOLUME 34 · NUMBER 6 · FEBRUARY 20, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline

*Carolyn D. Runowicz, Corinne R. Leach, N. Lynn Henry, Karen S. Henry, Heather T. Mackey,
Rebecca L. Cowens-Alvarado, Rachel S. Cannady, Mandi L. Pratt-Chapman, Stephen B. Edge, Linda A. Jacobs,
Arti Hurria, Lawrence B. Marks, Samuel J. LaMonte, Ellen Warner, Gary H. Lyman, and Patricia A. Ganz*

Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement

Florence A. Trémollières^{a,*}, Iuliana Ceausu^b, Herman Depypere^c, Irene Lambrinoudaki^d, Alfred Mueck^e, Faustino R. Pérez-López^f, Yvonne T. van der Schouw^g, Levent M. Senturk^h, Tommaso Simonciniⁱ, John C. Stevenson^j, Petra Stute^k, Margaret Rees^l

Maturitas 95 (2017) 65–71



Linee Guida Neoplasia della Mammella
Linee Guida Trattamento delle Metastasi Ossee

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial



*Michael Gnant, Georg Pfeiler, Peter C Dubsy, Michael Hubalek, Richard Greil, Raimund Jakesz, Viktor Wette, Marija Balic, Ferdinand Haslbauer, Elisabeth Melbinger, Vesna Bjelic-Radisic, Silvia Artner-Matuschek, Florian Fitzal, Christian Marth, Paul Sevelda, Brigitte Mlineritsch, Günther G Steger, Diether Manfreda, Ruth Exner, Daniel Egle, Jonas Bergh, Franz Kainberger, Susan Talbot, Douglas Warner, Christian Fesl, Christian F Singer, on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group**

Lancet 2015; 386: 433-43

Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis

M. Rossini, S. Adami, F. Bertoldo, D. Diacinti, D. Gatti, S. Giannini,
A. Giusti, N. Malavolta, S. Minisola, G. Osella, M. Pedrazzoni,
L. Sinigaglia, O. Viapiana, G.C. Isaia

Commissione Intersocietaria per l'Osteoporosi



SOCIETÀ ITALIANA DELL'OSTEOPOROSI, DEL METABOLISMO MINERALE E DELLE MALATTIE DELLO SCHELETRO



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE



**Linee guida sulla gestione dell'Osteoporosi e delle
Fratture da fragilità**

Riunione del 18/10/2017

BOZZA DOCUMENTO

**GS Monitoraggio clinico a lungo termine del
paziente:**

tossicità delle terapie antitumorali

BREAST CANCER SURVIVORSHIP

Un'attenta valutazione del quadro osseo (BMD e rischio fratturativo) insieme a quella del metabolismo calcio-fosforico deve essere prevista per le seguenti BCS:

1. Pazienti in terapia con inibitori delle aromatasi (IA)
2. Pazienti in trattamento con LH-RH Analoghi in associazione o meno con tamoxifene
3. BCS in menopausa prematura indotta da CT
4. BCS in menopausa fisiologica

In tutte le categorie sopracitate vanno previsti:

- esecuzione di DEXA basale (femorale se età > 65 anni e femorale + lombare se età < 65 anni). La DEXA andrà ripetuta ogni 2 anni per le pazienti in terapia con IA o con tamoxifene+/LHRH analoghi o in menopausa prematura da CT o in tutti i casi di BMD significativamente alterata.
- valutazione basale del rischio di frattura a 10 anni (utilizzando algoritmi specifici quali FRAX o DeFRA e DeFRA79 che prendono in considerazione insieme alla BMD gli eventuali fattori di rischio per frattura).
- prelievo di sangue venoso per valutazione di calcemia, albuminemia, PTH, 25OH Vitamina D, VES, emocromo + formula, creatinemia, elettroforesi proteica, fosfato inorganico, ALP, e valutazione calciuria sulle urine delle 24 ore

In tutte le pazienti andranno corretti dove necessario i fattori di rischio noti, consigliando attività fisica regolare, stop al fumo, riduzione dell'assunzione di alcool, alimentazione adeguata come apporto calcico e proteico.

Si consiglia la pratica di attività fisica quantificabile in 20 minuti per 5 giorni la settimana, oppure 30 minuti almeno 3 volte alla settimana. In particolare appare particolarmente efficace l'allenamento funzionale, perchè esercita i muscoli a lavorare in modo coordinato per le attività quotidiane simulando movimenti che si potrebbero fare comunemente a casa, a lavoro o, anche, facendo attività sportiva.

Si consiglia supplementazione per os con calcio (max 1200 mg/die) (valutando la calcemia) e Vitamina D3 (600-2000 IU/die o in somministrazione settimanale, bisettimanale o mensile di dosi equivalenti)

Il trattamento farmacologico con bifosfonati per os (e.g. alendronato 70 mg/settimanale, risendronato 35 mg/settimana o 75 mg/2 giorni al mese, ibandronato 150 mg/mese) o denosumab 60 mg s.c. ogni 6 mesi andrà deciso in base a: T score < -2 o presenza di 2 o più fattori di rischio (tab1), ovvero indice fratturativo a 10 anni .

Alla luce delle attuali evidenze scientifiche non esiste univocità sulle indicazioni relative all'inizio della terapia antiriassorbitiva all'inizio della terapia con IA nelle pazienti con BMD normale.

Le pazienti in terapia con IA sono eleggibili in base alla Nota 79 AIFA alla terapia con Denosumab anche indipendentemente dalla loro BMD (vedi DeFra79).

Non esiste al momento alcuna indicazione relativa alla durata della terapia antiriassorbitiva e delle modificazioni del rischio fratturativo al termine della terapia con IA.