Artralgia, fatigue e insonnia nella donne curate con gli inibitori dell'aromatasi

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Bauml J, Chen L, Chen J, Boyer J, Kalos M, Li SQ, DeMichele A, Mao JJ.
Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia?
Breast Cancer Res. 2015 Jun 28; 17 (1): 89 [Epub ahead of print]

Accertare le relazioni fra artralgia, stanchezza cronica (fatigue), insonnia e infiammazione nelle donne colpite da cancro al seno in fase iniziale e curate con gli inibitori dell'aromatasi: è questo l'obiettivo dello studio di Joshua Bauml e collaboratori, dell'Abramson Cancer Center di Philadelphia, Stati Uniti.

Gli **inibitori dell'aromatasi**, utilizzati nella terapia post operatoria quando le condizioni della donna non richiedano il ricorso alla chemioterapia, determinano una soppressione totale della sintesi di estrogeni: nelle donne in età fertile, quindi, inducono una menopausa precoce iatrogena, mentre nelle donne in menopausa aggravano i sintomi già presenti, anche per la concomitante impossibilità di ricorrere alla terapia ormonale sostitutiva. In questo contesto, **l'artralgia è uno dei sintomi più significativi e invalidanti**, e induce spesso ad abbandonare precocemente la terapia.

La ricerca ha coinvolto **203 donne**, che hanno:

- compilato una versione modificata del Brief Pain Inventory, il Brief Fatigue Inventory e l'Insomnia Severity Index;
- fornito un campione di sangue per la verifica dei livelli di 34 diversi marker infiammatori.

Il **Brief Pain Inventory** è uno degli strumenti più diffusi per la valutazione del dolore da cancro. E' costituito da 15 item che indagano la presenza di dolore nelle 24 ore precedenti, la sua localizzazione, l'intensità, il sollievo e l'interferenza con la qualità della vita (7 aree di attività fisiche e psicosociali). Utilizza principalmente scale di valutazione numeriche da 0 a 10. E' stato tradotto e validato in numerose lingue, fra cui l'italiano.

Il **Brief Fatigue Inventory** è un questionario che valuta il livello di astenia prima e dopo un ciclo di supplementazione energetico-metabolica. La versione semplificata è costituita da 9 item: a ciascuno viene assegnato un punteggio variabile da 0 a 10, secondo una scala analogico-visuale (da 0=nessuna fatica a 10=la peggior fatica che si possa immaginare). Sulla base della somma dei punteggi riportati per ogni domanda, il paziente è classificabile come affetto da astenia grave (punteggio 61-90), moderata (punteggio 31-60) o lieve (punteggio 1-30).

L'**Insomnia Severity Index** è articolato in sette domande: a ciascuna viene assegnato un punteggio variabile da 0 a 4. Sommando i valori così ottenuti l'insonnia può essere classificata come non clinicamente rilevante (punteggio 0-7), sotto soglia (punteggio 8-14), moderata (punteggio 15-21) o severa (punteggio 22-28).

Con un apposito metodo statistico sono stati confrontati **i livelli di marker infiammatori** nelle

pazienti con o senza artralgia da moderata a severa. In parallelo, per tali concentrazioni di marker infiammatori, si è valutata **la correlazione fra artralgia, fatigue e insonnia**.
Questi, in sintesi, i risultati:
- i livelli di gravità dell'artralgia, della fatigue e dell'insonnia appaiono **correlati fra loro** (p < 0.001 per ciascun confronto);
- dopo aver corretto i dati per razza, storia personale di chemioterapia, utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei, età e indice di massa corporea, la coesistenza di artralgia, fatigue e insonnia risulta associata a **elevati livelli** di proteina C-reattiva (distribuzione β 93.1, 95% CI [25.1, 161.1], p = 0.008), eotaxina (β 79.9, 95% CI [32.5, 127.2], p = 0.001), proteina chemiotattica 1 (β 151.2, 95% CI [32.7, 269.8], p = 0.013) e proteina legante la vitamina D (β 19422, 95% CI [5500.5, 33344], p = 0.006).
Questi risultati suggeriscono come:
- la carenza estrogenica determinata dagli inibitori dell'aromatasi determini **uno stato infiammatorio cronico e sistemico**;
- tale stato infiammatorio sia **alla radice dei tre disturbi osservati in comorbilità**.