



VI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI OSTEONCOLOGIA (ISO)

Ruolo della prevenzione non farmacologica sulla qualità dell'osso: ruolo dell'attività fisica

Dott. Andrea Gasperetti



Azienda Ospedaliera - Università di Padova
Dipartimento di Medicina (DIMED)
U.O.C di Medicina dello sport e dell'esercizio



L'**esercizio fisico** è considerato uno dei più importanti strumenti per rallentare e prevenire la perdita di massa ossea
(Todd JA, 2003; Wallace BA, 2000)

Nella popolazione sana sono numerosi gli studi che hanno evidenziato come l'esercizio fisico sia in grado di migliorare la qualità dell'osso

Attività fisica e picco di massa ossea: attuali evidenze
(36 RCTs, 20 studi osservazionali, 9942 individui)

Gli effetti positivi dell'attività fisica sono:

- **Evidenza di classe A** sulla **densità** e **massa ossea**
- **Evidenza di classe B** sulla **struttura dell'osso**

Effetti dell'attività fisica sulla crescita ed il rimodellamento osseo

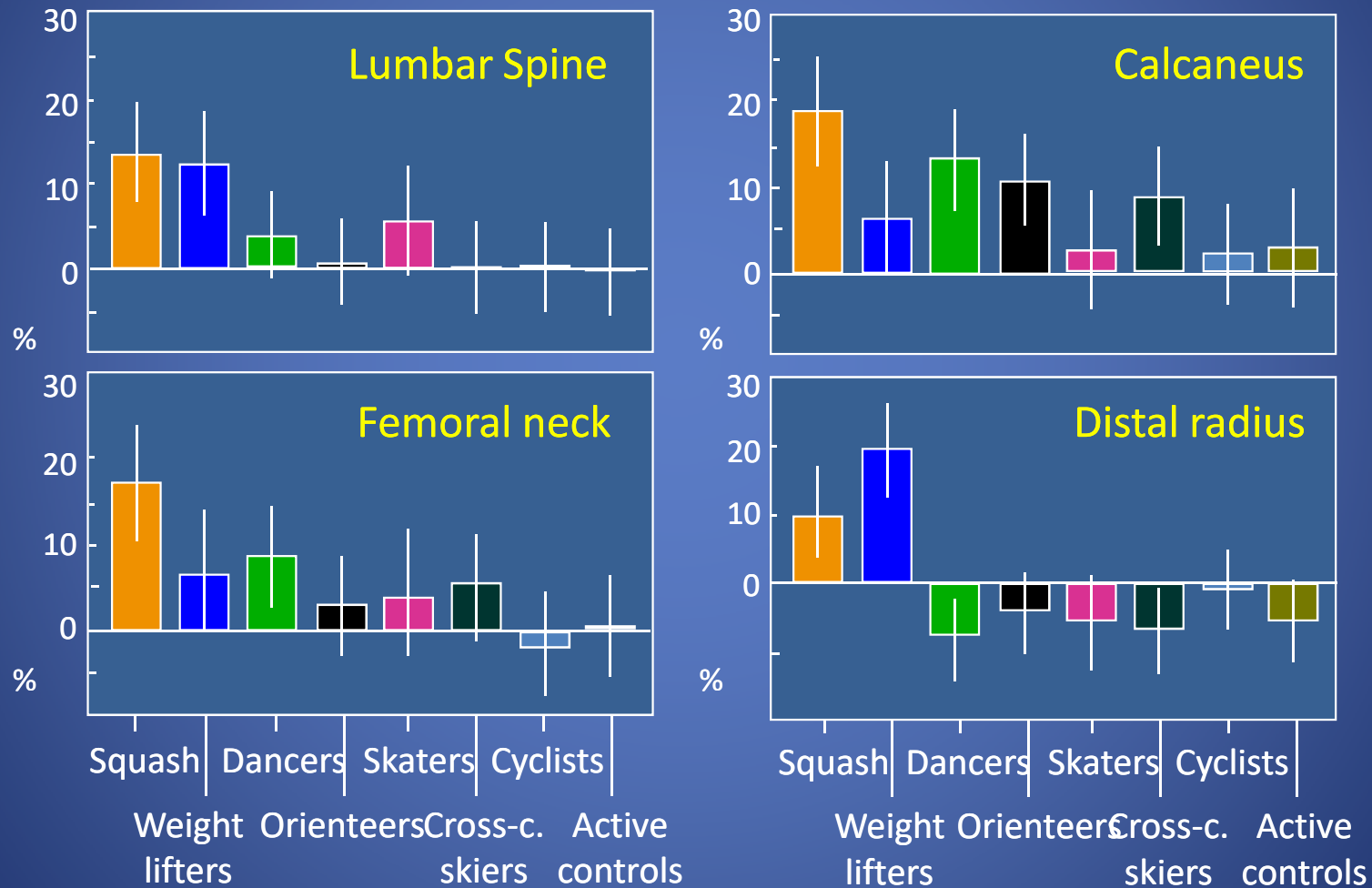
IN DONNE GIOVANI E IN PRE-MENOPAUSA:

Attività fisiche che comportano corsa e salto (es. calcio, basket, pallavolo, corsa, tennis) sono associati ad una maggiore BMD (densità minerale ossea) nel femore prossimale e nella colonna vertebrale, superiore ai valori riscontrati in una popolazione sedentaria



Non incremento della BMD nel nuoto, sci di fondo, ciclismo, etc.

Bone mineral density in women performing different activities (Heinonen et al., 1995)

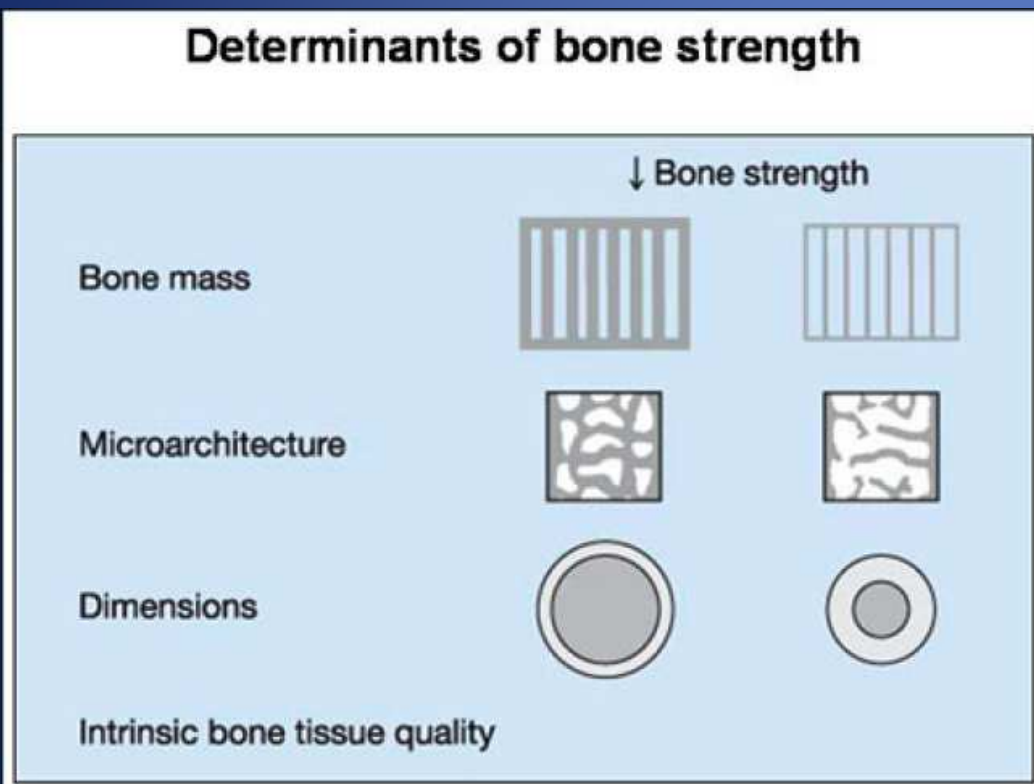


RCT e Metanalisi

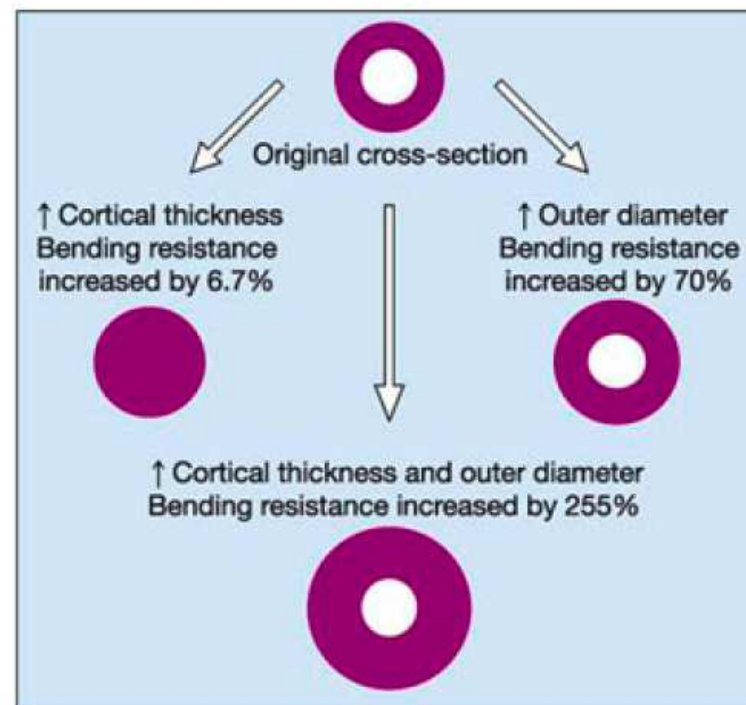
- Attività fisica “weight-bearing” che comporti impatti, come ad esempio salti e saltelli e/o esercizi di forza a carico progressivo, da soli o combinati, è in grado di migliorare differenti parametri di densità ossea in donne in pre- e post-menopausa (Kelley et al., 2013; Zhao et al., 2015) e anziani (Kelley et al., 2013).

La **qualità dell'osso** non è però legata solo alla densità minerale ossea ma anche alla sua architettura ed agli spessori compartimentali (corticale e sottocorticale)

Determinants of bone strength



Size, microarchitecture, and bone strength



RCT e Metanalisi

- Infatti nell'adulto, l'**esercizio fisico** è in grado di aumentare la resistenza dell'osso in modo indipendente dalle variazioni di BMD, attraverso **alterazioni della struttura ossea e adattamenti localizzati della distribuzione dell'osso nelle sedi soggette alle maggiori sollecitazioni meccaniche**

(Allison et al., 2015; Warden et al., 2007)

- Un incremento nello spessore corticale secondario ad apposizione periostale riduce il riassorbimento endocorticale, incrementando la resistenza dell'osso alla flessione

(Warden et al., 2014)

- **L'aumento della massa muscolare** stimolata dall'esercizio determina maggiori forze gravitazionali sullo scheletro e forze di trazione locali sull'osso determinando un effetto osteogenico

(Marcus R, 2001)

- Una buona efficienza muscolare riduce inoltre il rischio di caduta, la maggiore causa di frattura in soggetti con ridotta densità minerale ossea

(Pavol MJ, 2006)

Esercizi di forza ed effetti sull'osso a lungo termine

- Esistono evidenze di un mantenimento dell'effetto dell'esercizio sull'osso, anche dopo la sua interruzione:
- Donne in post-menopausa a distanza di 8 anni dal termine di 2 anni di pratica di esercizi di rinforzo della muscolatura dorsale presentavano un rischio relativo di andare incontro ad una frattura vertebrale 2.7 volte inferiore a quello di un gruppo di controllo (Sinaki et al., 2002).

Esercizio, densità ossea e rischio di frattura in donne in età post-menopausale

Studio longitudinale con somministrazione di esercizio, della durata di 16 anni
(Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS))

riduzione della densità ossea che è significativamente inferiore nel gruppo sperimentale vs. controllo (sedentario)

Colonna lombare: **-1.5%** (-0.1 ÷ -2.8%) vs **-5.8%** (-3.3 ÷ -7.2 %);

Collo femorale **-6.5%**, (-5.2 ÷ -7.7 %) vs. **-9.6%** (-8.2 ÷ -11.1 %) $p < .001$

- Anche il rischio di frattura risultava significativamente ridotto
(**RR: 0.51**; 95%CI: (0.23 to 0.97) $p < .05$)

Kemmler et al., 2015

Qualsiasi tipo di attività fisica ha effetti positivi?

Camminate regolari e altri esercizi a bassa intensità e a basso impatto, hanno **effetti minimi o nulli** sull'osso di donne in peri- e in post-menopausa

Ma D et al., 2013;

Beck BR et al., 2017

Martin-St James M et al., 2008



Effetti osteogenici dell'esercizio

Dipendono da

1. Stimolazione meccanica dinamica/ciclica (vs statica, continua)
2. Intensità sopra soglia di attivazione/deformazione (vs bassa intensità)
3. Frequenza delle deformazioni elevata/applicata rapidamente
4. Numero di ripetizioni separate da periodi di riposo
5. Tipologie di carico non abituali (multidirezionalità)

RCTs protocolli di esercizio: maggiormente efficaci quando ...

Progressive Resistance Training (PRT)

2 sedute/sett per grandi gruppi muscolari di anca e colonna, con carichi (80-85% max) che aumentano progressivamente



Weight Bearing Activities (WBA)

Carichi $> 2x$ BW, 10-50 impatti/die, $>3v$ /sett progressivi, multidirezionali

Zhao et al., 2015; Kerr et al., 1996; Martyn St-James et al., 2006; Steib et al., 2010; Niu et al., 2010; Vainionpaa et al., 2006; Allison et al., 2013; Bailey et al., 2010; Babatunde et al., 2012.

Esercizio e rischio di caduta:

- PRT
- WBA
- Equilibrio
- Postura
- Biomeccanica di marcia

Programmi
Personalizzati



Woo et al., 2007 (RCT); Dukham et al., 2015 (RCT); Gillespie et al., 2012 (Cochrane);
Chu et al., 2013 (Meta-analisi);

Table 2. Summary of meta-analysis results: reductions in falls from exercise programs with different combinations of components

Component	Reduction in falls in studies with this combination of components		
	Reduction %	95% CI	Studies <i>n</i>
Balance training, no walking training and a higher exercise dose	38	27–46	8
Balance training, walking training and a higher exercise dose	21	11–30	14
CI = confidence interval.		<i>Sherrington et al., 2011 Meta-analysis</i>	



**AMERICAN COLLEGE
of SPORTS MEDICINE®**

Kohrt WM, American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. 2004

Shaw JM, Exercise for Skeletal Health and Osteoporosis Prevention, ACSM Resource Manual, 2001

For Preserving Bone Health in Adulthood

- **Mode**: Weight-bearing endurance activities (tennis; stair climbing; jogging, at least intermittently during walking), activities that involve jumping (volleyball, basketball), and resistance exercise (weight lifting)
- **Intensity**: Moderate to high
- **Frequency**: Weight-bearing endurance activities 3-5 times per week; resistance exercise 2-3 times per week
- **Duration**: 30-60 minutes/day of a combination of weight-bearing endurance activities, activities that involve jumping, and resistance exercise that targets all major muscle groups

For individuals with diagnosed osteoporosis

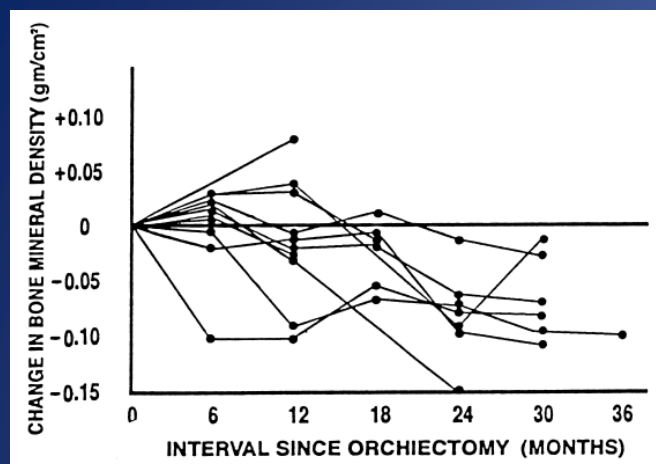
- 1 to 3 sets with 5-8 repetitions of 4 to 6 weight-bearing activities, lower-body strength exercises using body weight as resistance
- Activities performed 2 to 3 days/week
- Additional resistance may be applied gradually and conservatively (up to 10 lbs.) with weighted vest
- Therapy bands & rubber tubing may be used to facilitate range-of-motion exercises
- Avoid impact exercise, spinal flexion against resistance, spinal extension, high compressive forces on the spine, quick trunk rotation

Che ruolo gioca l'esercizio fisico sulla salute dell'osso del paziente oncologico?

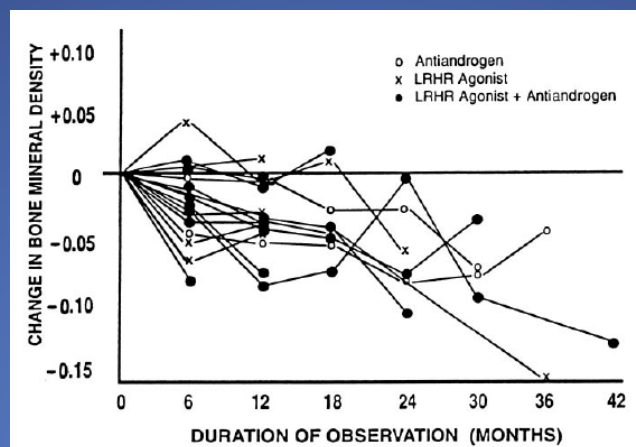
Chemioterapia, radioterapia e terapia ormonale hanno modificato positivamente la sopravvivenza dei pazienti oncologici ma nell'ultima decade, sono stati messi in evidenza gli effetti collaterali di tali trattamenti che determinano l'accelerata perdita di massa ossea e l'aumento del rischio di fratture

(Frost et al.; 2001 e 2011; Reid DM et al., 2008; Saad F et al., 2008; Grossmann M et al. 2011; Chen et al., 2005; Winster-Stone et al.; 2009 e 2011)

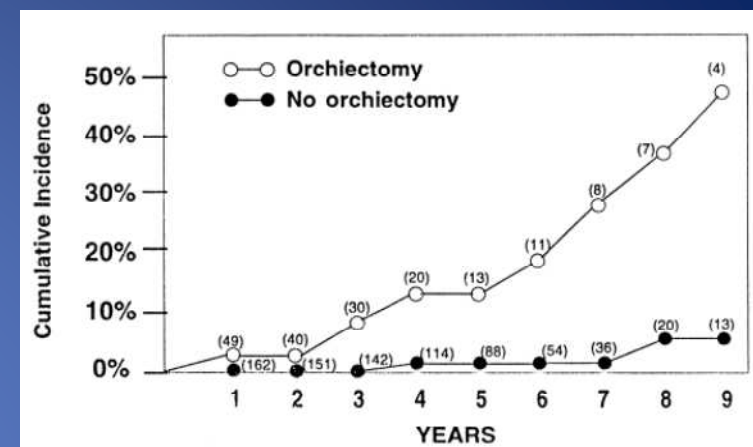
spesso dovute a cadute, anch'esse secondarie agli effetti collaterali farmacologici sulla massa e funzione muscolare (Demark-Wahnefried et al., 2001; Freedman et al., 2004), sull'equilibrio (Wamper et al., 2007), da neuropatie (Kuori et al., 2004) e sulla visione (Eisner et al., 2006 e 2007)



Changes in bone mineral density in 10 men after orchiectomy for prostate cancer

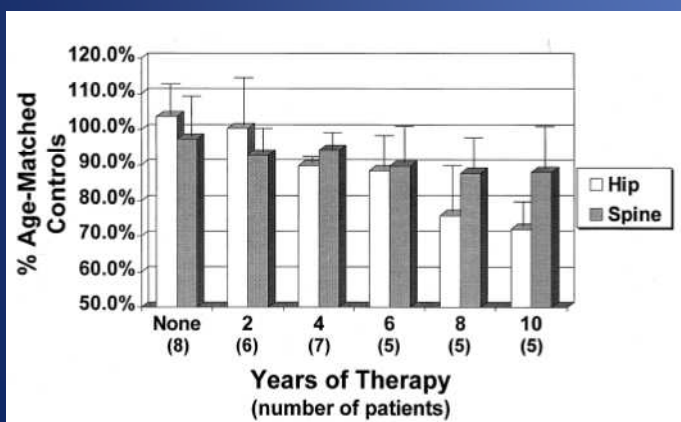


Changes in bone mineral density measurements in men after onset of chemical castration



Cumulative incidence of first osteoporotic fractures

Daniell HW et al. 2001



Kirtali BJ et al. 2001

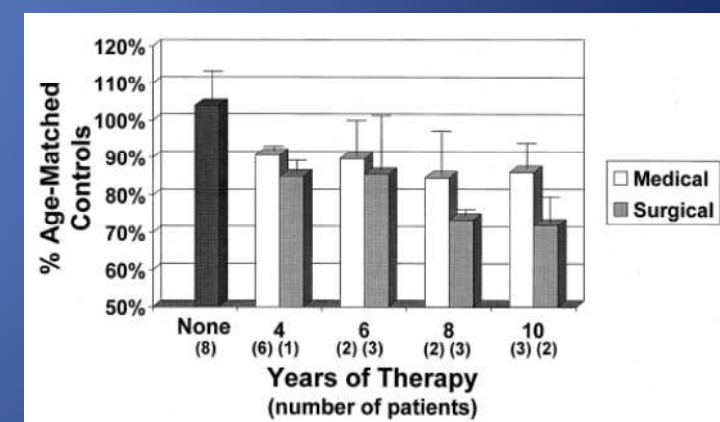
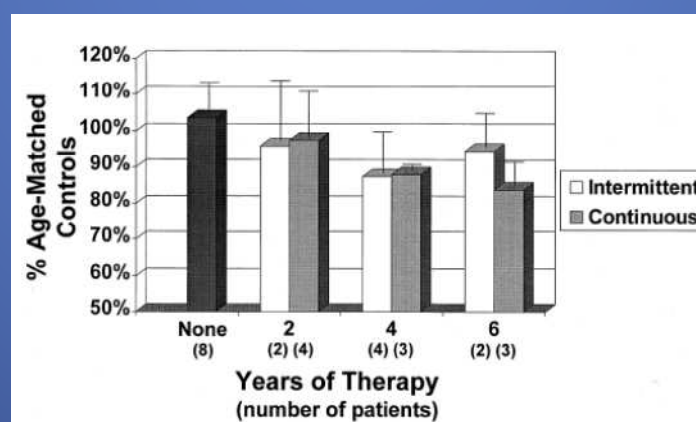


Table 1 Impact of endocrine therapy on BMD in postmenopausal women with breast cancer

Trials	Intervention	BMD changes (%)	<i>p</i> value	Fracture rate (%)
ATAC [6]	Arimidex	Hip: -7.24 Spine: -6.08	<0.01	11
	Tamoxifen, alone or in combination	Hip: 0.74 Spine: 2.77		7.7
NCIC CTG MA.17/ BIG 1-97 [6]	Letrozole (post Tamoxifen)	Hip: -3.4 Spine: -4.1	0.009	5.3
	Placebo	Hip: 2 Spine: 1.0		4.6
IES [6, 24]	Exemestane post Tamoxifen	Hip: -2.9 Spine: -3.9	<0.001	7
	Tamoxifen (continued)	Hip: -1 Spine: -0.6		4.9
Gonelli [6]	Tamoxifen	Hip: -2.01 Spine: -3.0	<0.01	Not available
	Exemestane (post Tamoxifen)	Hip: 0 Spine: 0.0		
BIG 1-98 [6, 17]	Letrozole (L)	Not available	0.002	5.7
	Tamoxifen (T)			4.0

Table 1: Summary of chemotherapy agents and their effects on bone and mineral metabolism.

Chemotherapy agent	Effect on bone and mineral metabolism
Cyclophosphamide	Arrests the cell division of preosteoblasts and osteoclasts, and Amenorrhea.
Cyclosporine	Stimulate osteoclasts, suppress osteoblasts, and inhibit mineral apposition.
Doxorubicin	Inhibits the proliferation and differentiation of osteoblasts, alters the interaction of PTH to its receptor on osteoblasts.
Estramustin	Hypophosphatemia, hypocalcemia → secondary hyperparathyroidism, osteomalacia
5-Fluorouracil + Leucovorin	Decrease in 1 alpha hydroxylase activity → decreased 1, 25 (OH) ₂ vitamin D levels.
Ifosfamide	Fanconi syndrome → renal phosphate wasting → osteomalacia.
Methotrexate	Increased bone resorption, increased incidence of fractures.
Platinum based compounds	Hypomagnesemia

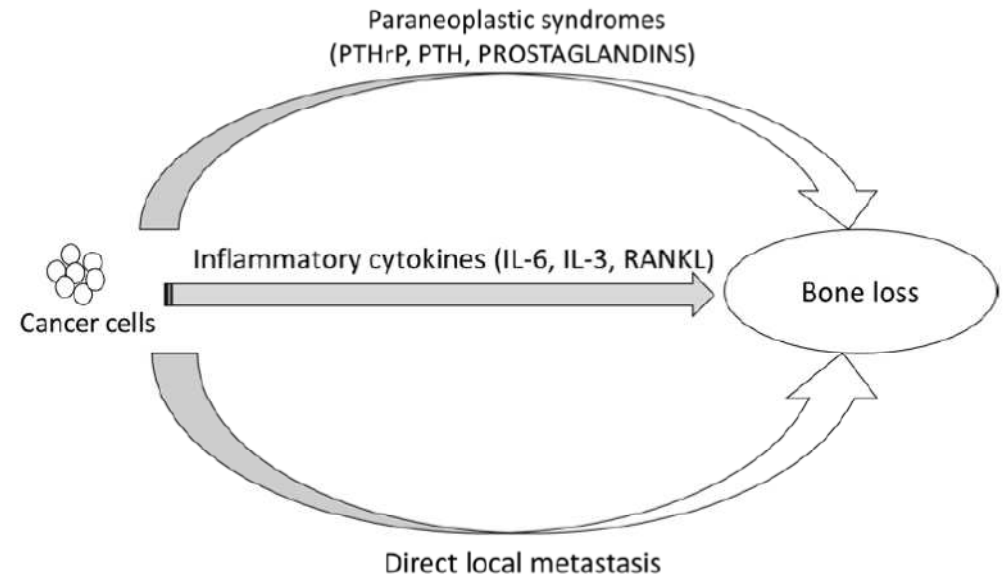


Figure 2: Schematic diagram detailing the pathogenesis of cancer induced bone loss. PTHrP: Parathyroid Hormone related Peptide, PTH: Parathyroid hormone, IL-6: interleukin 6, IL-3: interleukin 3, RANKL: Receptor activator of nuclear factor B ligand.

E noto come l'esercizio fisico sia in grado di contrastare diversi effetti collaterali della malattia oncologica e del suo trattamento (migliora la capacità funzionale, la composizione corporea, l'equilibrio, la fatigue durante i trattamenti, l'aspetto psicologico, la funzione sessuale e la qualità di vita)

(Gardner JR et al., 2014; Ostergren PB et al., 2012; Loprinzi PD et al., 2012; Casla S et al., 2015)

Si conosce ancora poco circa l'efficacia dell'esercizio fisico sulla prevenzione di perdita di massa ossea nel paziente oncologico

Attualmente non esistono specifiche linee guida per la prescrizione di esercizio fisico nelle differenti neoplasie, così come non vi sono specifiche e precise indicazioni di esercizio per la prevenzione ed il mantenimento della qualità dell'osso nel paziente oncologico.

Table 2 Characteristics of 12 randomised controlled trials examining the effects of exercise on bone mineral density in cancer survivors included in this systematic review

Authors	Year	Sample (cancer type, stage, menopausal status, mean age, country, other)	Treatment details	N randomised (% retention)	Intervention details				Control group	BMD outcome (exercise vs control)
					Duration	Mode	Setting	Prescription		
Uth et al. [26]	2016	Prostate 66.8 years Denmark Non-osteoporotic	Current ADT 15.6 months	Total: 57 INT: 29 (72%) CON: 28 (71%)	32 weeks	Soccer training	Soccer field (outdoors)	<i>Supervised:</i> Soccer games, 2–3 times per week for a total of 30–60 min per session	Usual care	↔ Spine (L2–4) ↑ Total hip (left and right) ↔ Femoral neck (left and right) ↑ Femoral shaft (left and right)
Winters-Stone et al. [22]	2014	Prostate 70.2 years USA No current chemotherapy, non-osteoporotic	Current ADT 33.8 months	Total: 51 INT: 29 (90%) CON: 22 (77%)	12 months	Resistance and impact training	Gym and home	<i>Supervised:</i> <i>Resistance exercise:</i> Free weight exercises (weighted vests for lower body, dumbbells for upper body), 2 times per week for 60 min, 1–2 sets of 6–14 repetitions of 8 exercises (4 upper body, 4 lower body) with intensity of 0–15% body weight (lower body) or 8–15 repetition maximum (upper body) <i>Impact exercise:</i> Two-footed jumping (with weighted vests), 2 times per week for 60 min, 1–10 sets of 10 jumps with 0–10% body weight <i>Unsupervised:</i> As per supervised except 1 time per week, without weighted vests and resistance bands in place of free weights	Flexibility training (exercise placebo)	↔ Spine (L1–4) ↑ L4 ↔ Total hip ↔ Femoral neck ↔ Greater trochanter
Thomas et al. [27]	2017	Breast Stage I–III Postmenopausal 61.3 years USA Arthralgia, inactive	6 months to 4 years post diagnosis, >6 months AI treatment	Total: 121 INT: 61 (94%) CON: 60 (81%)	12 months	Aerobic and resistance training	Gym and home	<i>Supervised:</i> <i>Resistance exercise:</i> 2 times per week, 3 sets of 8–12 repetitions of 6 exercises (3	Usual care	↔ Total body

Dalla Via J et al., 2017

Authors	Year	Sample (cancer type, stage, menopausal status, mean age, country, other)	Treatment details	N randomised (% retention)	Intervention details		Setting	Prescription	Control group	BMD outcome (exercise vs control)
					Duration	Mode				
Kim et al. [24]	2016	Breast Stage 0-III Postmenopausal 56.0 years South Korea Osteopenic	>3 months post primary treatment (surgery, radiotherapy or chemotherapy) SERM: 51% AI: 30%	Total: 43 INT: 23 (87%) CON: 20 (95%)	6 months	Aerobic and resistance training with supplementation (500 mg calcium, 1000 IU vitamin D)	Home	upper body, 3 lower body) Unsupervised: <i>Aerobic exercise:</i> Brisk walking (or any other aerobic training), 150 min per week at 50–80% maximum heart rate Unsupervised: <i>Aerobic exercise:</i> Walking, 2–5 times per week for 20–60 min at an RPE of 11–13 <i>Resistance exercise:</i> Resistance band exercises, 2–3 times per week, 2 sets of 8–10 repetitions of 9 exercises (5 upper body, 4 lower body) at low to moderate intensity	Supplementation only (500 mg calcium, 1000 IU vitamin D)	↔ Spine (L1–4) ↔ Total hip ↔ Femoral neck
Knobf et al. [25]	2016	Any female (83% breast, 12% gynaecologic, 5% lymphoma/other) Early postmenopausal 51.9 years USA Non-osteoporotic	≤36 months post non-hormonal treatment SERM: 34% AI: 32%	Total: 154 INT: 76 (84%) CON: 78 (84%)	12 months	Aerobic and resistance training with supplementation (1200 mg calcium, 400 IU vitamin D)	Gym	Supervised (0–6 months): <i>Aerobic exercise:</i> Brisk walking, 3 times per week for 30 min at either 65–70% maximum heart rate or 13–16 RPE with a weight belt of up to 5 lb <i>Resistance exercise:</i> Weight machine exercises, 3 times per week, 1 set of 8 repetitions of 5 lower body exercises at 70% of 1 repetition maximum Unsupervised (6–12 months): As per supervised Supervised (0–3 months):	Home physical activity (received physical activity guidelines) with supplementation (1200 mg calcium, 400 IU vitamin D)	↔ Spine (L1–4) ↔ Total hip ↔ Femoral neck ↔ Greater trochanter
Winters-Stone et al. [23]	2014	Breast Stage I-III		Total: 295	12 months	Resistance training	Gym	Usual care		↔ Spine (L1–4) ↔ Total hip

Authors	Year	Sample (cancer type, stage, menopausal status, mean age, country, other)	Treatment details	N randomised (% retention)	Intervention details		Setting	Prescription	Control group	BMD outcome (exercise vs control)
					Duration	Mode				
AI: 31%										
Winters-Stone et al. [19]	2011	Breast Stage 0-IIIa Postmenopausal 62.3 years USA Non-osteoporotic	≥1 year post-chemotherapy or radiotherapy SERM: 15% AI: 41%	Total: 106 INT: 52 (69%) CON: 54 (57%)	12 months	Resistance and impact training	Gym and home	week for 60 min at 14–16 RPE Unsupervised: <i>Aerobic exercise:</i> Walking (or any other aerobic training), 2–3 times per week for 60 min at 14–16 RPE <i>Impact exercise:</i> 100 leaps/jumps replicating those used in circuit sessions Supervised: <i>Resistance exercise:</i> Free weight exercises (weighted vests for lower body, dumbbells for upper body), 2 times per week for 45–60 min, 1–2 sets of 6–14 repetitions of 9 exercises (4 upper body, 5 lower body) with intensity of 0–15% body weight (lower body) or 8–15 repetition maximum (upper body) <i>Impact exercise:</i> Two-footed jumping (with weighted vests), 2 times per week for 45–60 min, 1–6 sets of 10 jumps with 0–10% body weight Unsupervised: As per supervised except 1 time per week, without weighted vests and resistance bands in place of free weights	Flexibility training (exercise placebo)	↑ Spine (L1–4) ↔ Total hip ↔ Femoral neck ↔ Greater trochanter
Waltman et al. [18]	2010	Breast Stage 0-II Postmenopausal	>6 months post non-hormonal treatment (surgery,	Total: 249 INT: 124 (89%)	24 months	Resistance training with medication (35 mg	Home (0 to 9 months) and gym	Unsupervised: Free weight exercises (home) or weight	Medication (35 mg risedronate) and supplementation only	↔ Spine (L1–4) ↔ Total hip ↔ Femoral neck

Authors	Year	Sample (cancer type, stage, menopausal status, mean age, country, other)	Treatment details	N randomised (% retention)	Intervention details			Control group	BMD outcome (exercise vs control)
					Duration	Mode	Setting	Prescription	
Irwin et al. [17]	2009	Breast Stage I-III Postmenopausal 55.8 years USA Inactive	radiotherapy and/or chemotherapy SERM: 30% AI: 9%	CON: 125 (90%)	12 months	risedronate and supplementation (1200 mg calcium, 400 IU vitamin D)	(10 to 24 months)	machines (gym), 2 times per week for 30-45 min, 2 sets of 8-12 repetitions of 8 exercises (3 upper body, 5 lower body)	↔ Total radius ↔ 33% radius
			>6 months post-chemotherapy and/or radiotherapy SERM: 30% AI: 34%	Total: 50 INT: 25 (100%) CON: 25 (92%)	12 months	Aerobic training	Gym and home	Supervised: Walking, 3 times per week for 15-30 min at 50-80% maximum heart rate Unsupervised: As for supervised except 2 times per week	↑ Total body
Schwartz et al. [16]	2007	Breast Stage I-III Pre- or postmenopausal 48.2 years USA	Starting chemotherapy with or without radiotherapy SERM: 77%	Total: 66 INT: 43 AT: 22 (92%) RT: 21 (91%) CON: 23 (92%)	6 months	Aerobic training (AT) group, Resistance training (RT) group	Home	<i>Aerobic training group:</i> Aerobic activity of choice, 4 times per week for 15-30 min at a moderate intensity <i>Resistance training group:</i> Resistance band exercises, 4 times per week, 2 sets of 8-10 repetitions of 8 exercises (4 upper body, 4 lower body)	AT v CON: ↑ Spine (L1-4) RT v AT: ↔ Spine (L1-4) RT v CON: ↔ Spine (L1-4)

BMD, bone mineral density; INT, intervention group; CON, control group; ADT, androgen deprivation therapy; N, number of participants; % retention, proportion of participants that completed follow-up testing; SERM, selective oestrogen receptor modulators; AI, aromatase inhibitors; mg, milligrammes; IU, international units; RPE, rating of perceived exertion; AT, aerobic training; RT, resistance training

The effect of exercise on bone mineral density in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis

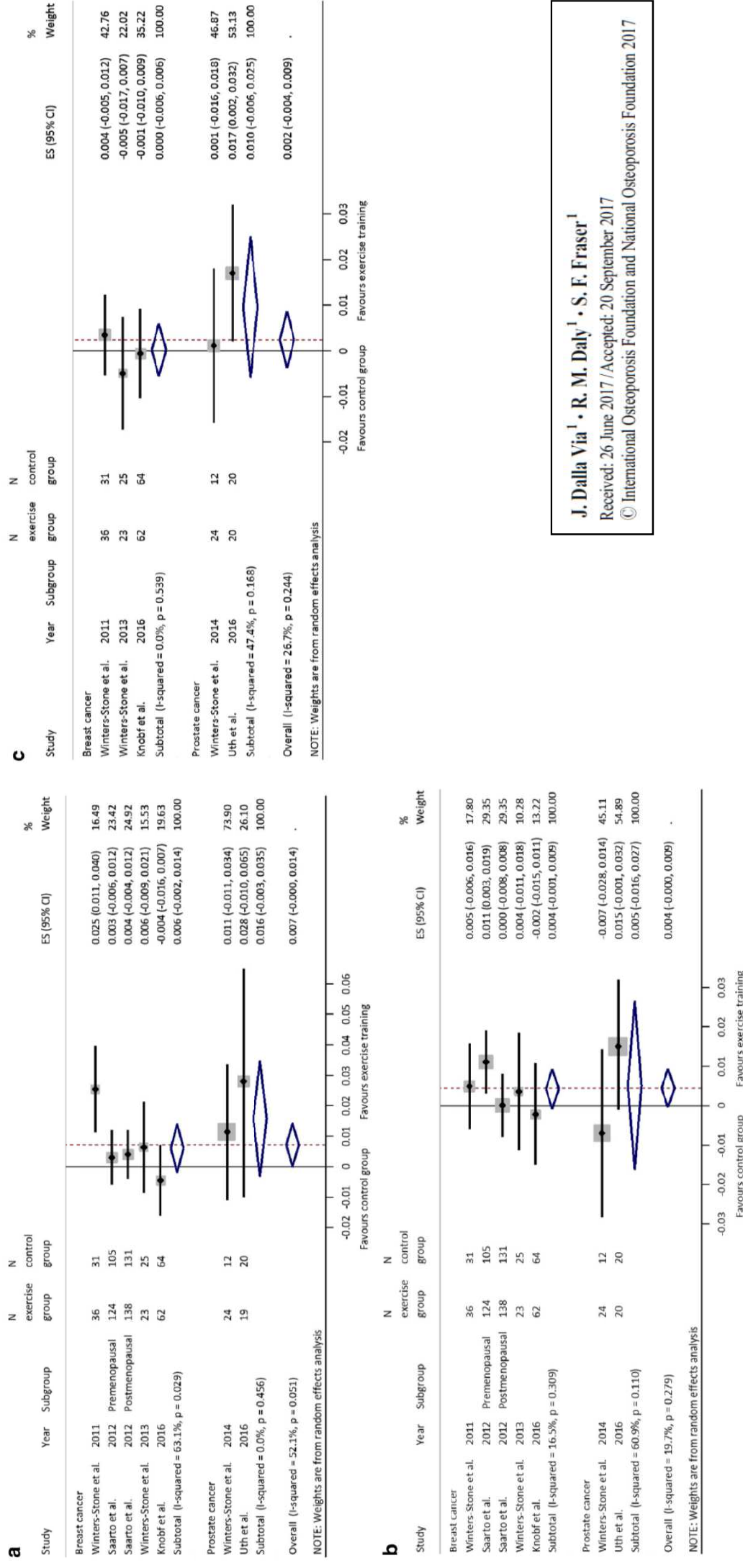


Fig. 3 Forest plots of the effect sizes with 95% confidence intervals for the absolute difference in the change in bone mineral density between the exercise and control groups at a lumbar spine, b femoral neck and c total hip

Table 3 Summary of the primary and subgroup analyses of the six randomised controlled trials which examined the effects of exercise on BMD in cancer survivors

Category	Subgroup	BMD site			Femoral neck			Total hip		
		Lumbar spine								
		N	ES (95% CI)	P	N	ES (95% CI)	P	N	ES (95% CI)	P
Primary analysis										
Overall		7*	0.0071 (−0.0002, 0.0145)	0.057	7*	0.0044 (−0.0005, 0.0093)	0.077	5	0.0024 (−0.0038, 0.0086)	0.443
Subgroup analysis										
Cancer type	Breast	5*	0.0060 (−0.0021, 0.0141)	0.149	5*	0.0042 (−0.0008, 0.0092)	0.101	3	0.0002 (−0.0056, 0.0060)	0.952
	Prostate	2	0.0157 (−0.0034, 0.0349)	0.107	2	0.0051 (−0.0164, 0.0265)	0.643	2	0.0095 (−0.0060, 0.0251)	0.229
Exercise type	Resistance + impact	3	0.0151 (0.0025, 0.0277)	0.019	3	0.0028 (−0.0054, 0.0109)	0.503	3	0.0007 (−0.0060, 0.0073)	0.840
	Aerobic + impact	2*	0.0036 (−0.0024, 0.0095)	0.243	2*	0.0055 (−0.0053, 0.0163)	0.317	0	NA	
	Resistance + aerobic	1	−0.0045 (−0.0161, 0.0071)	0.449	1	−0.0022 (−0.0152, 0.0108)	0.739	1	−0.0006 (−0.0104, 0.0092)	0.901
	Soccer	1	0.0280 (−0.0095, 0.0655)	0.143	1	0.0150 (−0.0015, 0.0315)	0.075	1	0.0170 (0.0020, 0.0320)	0.026
Targeted to improve BMD	Yes	6*	0.0064 (−0.0010, 0.0138)	0.092	6*	0.0036 (−0.0012, 0.0085)	0.143	4	0.0003 (−0.0052, 0.0058)	0.922
	No	1	0.0280 (−0.0095, 0.0655)	0.143	1	0.0150 (−0.0015, 0.0315)	0.075	1	0.0170 (0.0020, 0.0320)	0.026
Menopausal status	Premenopausal	1	0.0030 (−0.0060, 0.0120)	0.514	1	0.0110 (0.0030, 0.0190)	0.007	0	NA	
	Postmenopausal	4	0.0072 (−0.0039, 0.0183)	0.206	4	0.0013 (−0.0041, 0.0067)	0.640	3	0.0002 (−0.0056, 0.0060)	0.952
Analysis type	Intention to treat	4*	0.0024 (−0.0033, 0.0080)	0.415	4*	0.0053 (−0.0023, 0.0130)	0.170	2	0.0072 (−0.0099, 0.0244)	0.409
	Per protocol	3	0.0151 (0.0025, 0.0277)	0.019	3	0.0028 (−0.0054, 0.0109)	0.503	3	0.0007 (−0.0060, 0.0073)	0.840
Sensitivity analysis										
Low risk of detection bias		6*	0.0093 (0.0017, 0.0170)	0.016	6*	0.0053 (0.0001, 0.0106)	0.047	4	0.0036 (−0.0046, 0.0119)	0.388
Low risk of attrition bias		4*	0.0024 (−0.0033, 0.0080)	0.415	4*	0.0053 (−0.0023, 0.0130)	0.170	2	0.0072 (−0.0099, 0.0244)	0.409

BMD, bone mineral density; N, number of studies; ES, effect size (absolute net difference in mean change in BMD between groups); CI, confidence interval; NA, not assessed

*Includes two subgroups from one study that were reported separately

I risultati ottenuti circa l'azione dell'esercizio fisico sulla densità minerale ossea in soggetti neoplastici, non hanno identificato effetti significativi a livello della colonna lombare, sulla testa del femore e sull'anca.

Nonostante questo è però dimostrato un **trend molto favorevole** circa l'effetto positivo dell'esercizio su BMD a livello della colonna lombare ($p=0.057$) e sul collo del femore ($p=0.077$) tale da sostenere e promuovere il ruolo dell'esercizio fisico sul mantenimento e miglioramento della BMD nei pazienti affetti da tumore

Tutti gli studi esaminati però sono stati estremamente variabili, per popolazione di studio, per tipologia di tumore e stadio, per tipologia di terapia e timing della stessa, per età, per stato in rapporto alla menopausa, per l'abitudine all'attività fisica iniziale, per supplemento di calcio/Vit D, nonché per tipologia, intensità e durata dell'esercizio fisico somministrato, libero o supervisionato

Donne in premenopausa hanno un maggiore effetto osteogenico dell'esercizio sull'osso, rispetto alle donne in postmenopausa e che quindi l'assetto estrogenico influisca in modo significativo anche sull'azione dell'esercizio

(Bassey E et al., 1998; Saugiyama T et al., 2002; Schwartz AL et al., 2007; Saarto T et al. 2012)

Esercizi quali il cammino o esercizi aerobici da soli o in associazione ad esercizio di resistenza a basso carico, hanno effetti minimi sulla BMD in donne affette da cancro al seno

(Kim SH et al., 2016; Knobf MT et al., 2016; Thomas GA et al.; 2017)

La risposta osteogenica all'esercizio di resistenza **dipende in modo importante dalla sua intensità** che nella maggior parte degli studi in soggetti neoplastici viene eseguita come moderata (70% di 1-RM) o costituita da 8-15 ripetizioni a peso libero o con macchine da palestra e solo in pochi studi mediante utilizzo di elastici a resistenza.

(Waltman NL et al., 2010; Winters-Stone KM et al. 2011, 2013, 2014; Knobf MT et al., 2016; Thomas GA et al., 2017)

Le attuali linee guida di esercizio per la prevenzione dell'osteoporosi nel soggetto sano raccomandano esercizi di resistenza costituiti da 2-3 serie di 8-10 ripetizioni a **moderata-elevata intensità (75-85% 1-RM)**

(Beck BR et al. 2003)

Fondamentale è inoltre la **specificità dell'esercizio di resistenza e la sua progressione (Progressive Resistance Exercise)** con l'incremento progressivo del peso o il progressivo grado di resistenza degli elastici utilizzati

(Schwartz AL et al., 2007; Kim SH et al. 2016; Waltman NL et al., 2010; Winters-Stone KM et al. 2011, 2013, 2014; Knobf MT et al., 2016; Thomas GA et al., 2017)

Pochi studi hanno incluso attività fisica **“weight-bearing”** ovvero attività fisica che comporti impatti, come ad esempio salti e saltelli e/o esercizi di forza a carico progressivo, da soli o combinati

(Winters-Stone KM et al., 2011; 2013 e 2014)

- L'attività fisica può avere pertanto un impatto positivo sulla **densità** e **resistenza (qualità)** dell'osso, e sul **rischio di frattura** dei pazienti oncologici
- L'effetto è **sito-specifico** e **solo per attività fisiche con determinate caratteristiche** (intensità, variabilità e progressione del carico)
- Il **miglioramento della forza muscolare, della composizione corporea e dell'equilibrio** riduce il **rischio di caduta e di frattura**
- Gli effetti sull'osso si realizzano in un tempo non inferiore ai 12 mesi

Sono quindi necessari studi futuri e trial clinici più approfonditi per comprendere meglio l'effetto dell'esercizio fisico nel prevenire e contrastare la perdita ossea nelle differenti neoplasie in modo da poter **definire precise linee guida di prescrizione** da associare agli altri interventi (nutrizionali e farmacologici).

L'esercizio fisico nel paziente oncologico deve essere **individualizzato** e **adattato** alle caratteristiche del singolo paziente dopo attenta valutazione clinico/funzionale e somministrato e supervisionato da personale esperto e competente.

