

## QUIZ 337

### Ma dottoressa se la DXA è normale, perché dovrei preoccuparmi?

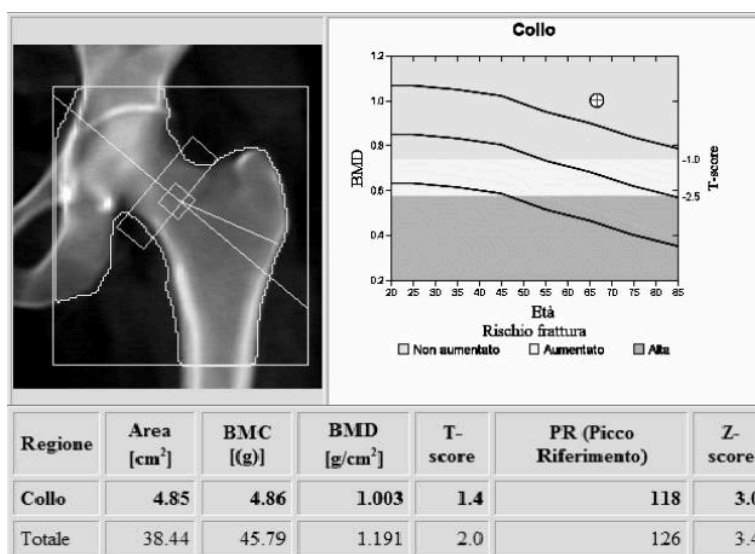
Sofia, 62 anni, riceve nel gennaio 2025 una diagnosi di neoplasia della mammella sinistra. È in menopausa dall'età di 50 anni ed è affetta da obesità di grado II con un BMI di 36 kg/m<sup>2</sup>. In anamnesi presenta un gozzo multinodulare tossico in trattamento con metimazolo, non ha mai assunto corticosteroidi e riferisce una familiarità significativa per osteoporosi (madre con frattura di femore). Non fuma e non consuma alcol.

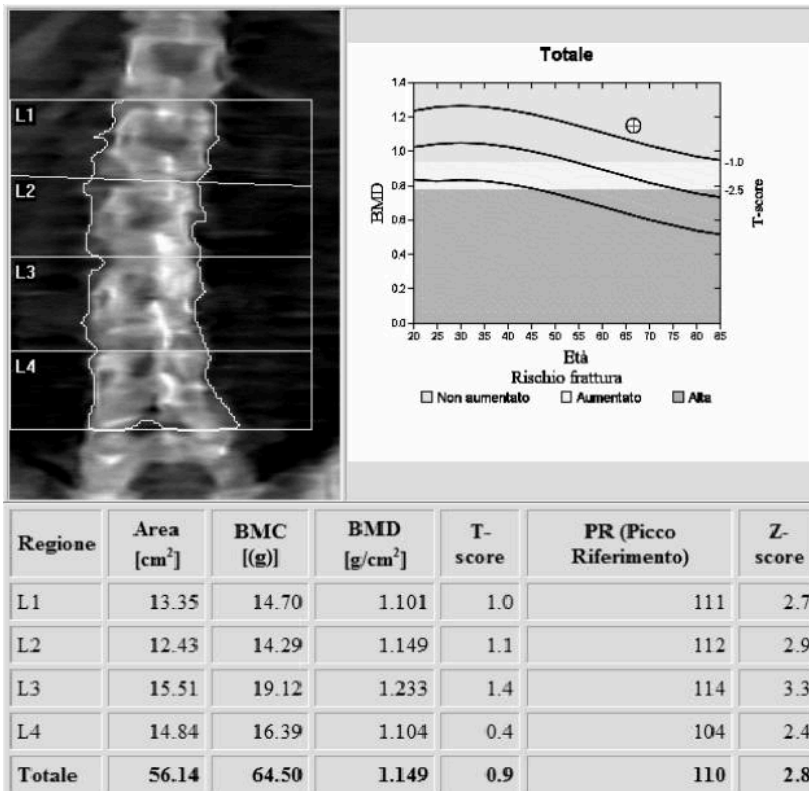
La paziente viene sottoposta il 18/03/2025 a quadrantectomia radioguidata della mammella sinistra con sampling linfonodale ascellare omolaterale.

L'esame istologico documenta: Carcinoma infiltrante NST (duttale), grado 2, con aspetti di carcinosi perineurale. Margini chirurgici indenni. 7 linfonodi negativi anche all'immunoistochimica. pT1b – pN0(i-) – Mx – LVI 0 – TILs 0% ER 99%, PgR 35%, Ki67 25%, HER2 1+ → Luminale. Stadio IA. La TC torace non evidenzia lesioni secondarie.

Sofia viene successivamente sottoposta a radioterapia adiuvante (26 Gy in 5 frazioni) e dal 18/04/2025 inizia terapia ormonale adiuvante con Anastrozolo 1 mg/die, programmata per 5 anni.

Prima dell'inizio della terapia con inibitore dell'aromatasi viene eseguita una RX della colonna dorsolombosacrale, risultata negativa per crolli vertebrali, e una DXA (04/04/25):





Il dato TBS non è disponibile.

Gli esami ematochimici del 09/05/25 mostrano:

Calcio 10.2 mg/dl (v.n. 8.6 - 10.5)

Fosforo 4.3 mg/dl (v.n. 2.5 - 4.5)

PTH 48 pg/ml (v.n. 12 - 88)

Osteocalcina 12.1 ng/ml (v.n. 5.4 - 59.1)

CTX 0.357 ng/ml (v.n. < 1.017)

Creatinina 0.72 mg/dl (v.n. 0.50 - 1.20)

Vitamina D 96.1 nmol/L (30 – 50 Insufficienza; > 50 Adeguatezza)

TSH 0.95 µU/ml (0.25 - 4.5)

Fosfatasi Alcalina 85 U/L (v.n. 30 – 120)

**In una paziente come Sofia, quale delle seguenti affermazioni è corretta riguardo al ruolo dell'obesità nel rischio di frattura?**

- 1) *L'obesità protegge dalle fratture, quindi il rischio di frattura in questa paziente è verosimilmente molto basso*
- 2) *L'obesità può contribuire ad aumentare il rischio di frattura indipendentemente dai valori DXA*
- 3) *L'obesità può influenzare il rischio di frattura, ma se la DXA è nei limiti il suo impatto sull'osso è poco rilevante*
- 4) *L'aumento di massa grassa durante la terapia con AI contribuisce a ridurre il rischio fratturativo*

## **Risposta corretta N. 2 – L'obesità può contribuire ad aumentare il rischio di frattura indipendentemente dai valori DXA**

Nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario ormono-responsivo, gli inibitori dell'aromatasi (AI) rappresentano un trattamento in grado di ridurre in modo significativo il rischio di recidiva. Tuttavia, la soppressione quasi completa della produzione estrogenica periferica determina una marcata attivazione del rimodellamento osseo, con aumento del riassorbimento e deterioramento della microarchitettura. Questo si traduce in un aumento del rischio di frattura già nei primi anni di terapia determinando il quadro di CTBIL (Cancer Treatment Induced Bone Loss). La CTBIL rappresenta una condizione di rischio fratturativo elevato, precoce rispetto all'inizio della terapia ormonale adiuvante e dipende dalla massa ossea (1).

Il recente position statement congiunto di IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS e SIOG (2), in accordo con le linee guida ESMO del 2020 (3) raccomanda, prima o all'inizio della terapia con AI, di eseguire una valutazione individualizzata del rischio di frattura basata su DXA, con valutazione del TBS quando disponibile, stima del rischio a 10 anni con algoritmo FRAX e un'accurata analisi dei fattori clinici indipendenti dalla BMD. Nelle pazienti con T-score > -2.0 e assenza di fattori di rischio clinici aggiuntivi (basso rischio), la gestione si concentra sulla prevenzione generale tramite esercizio fisico, adeguato introito di calcio e correzione di eventuale ipovitaminosi D, oltre alla riduzione dei fattori modificabili. L'introduzione di una terapia anti-riassorbitiva è raccomandata nelle pazienti ad alto rischio, in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

T-score lombare o femorale < -2.

presenza di almeno due dei seguenti fattori di rischio (età > 65 anni, T-score lombare o femorale < -1,5, tabagismo attuale o pregresso, BMI < 24 kg/m<sup>2</sup>, anamnesi familiare positiva per frattura di femore, storia personale di frattura da fragilità dopo i 50 anni, terapia steroidea di durata ≥ 6 mesi, prednisone 5 mg/die o equivalenti).

Perdita annuale di BMD superiore al 10% (o superiore al 4-5% se la paziente era già osteopenica all'inizio).

Le linee guida italiane AIOM del 2021 (4) raccomandano invece di iniziare la terapia anti-riassorbitiva sempre e in tutte le pazienti CTBIL, contestualmente all'inizio del blocco ormonale, indipendentemente dalla densitometria e dalla presenza o meno di fattori di rischio.

In accordo con queste linee guida, la Nota 79, che regola la rimborsabilità a carico del SSN dei farmaci antifratturativi per la prevenzione primaria e secondaria del rischio di frattura, permette di prescrivere una terapia anti-riassorbitiva a tutte le donne in trattamento con blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario indipendentemente dai valori DXA.

In passato l'obesità era considerata un fattore protettivo nei confronti dell'osteoporosi, principalmente per l'associazione con valori più elevati di densità minerale ossea (BMD) dovuti al maggiore carico meccanico e alla maggiore aromatizzazione periferica degli estrogeni. Evidenze più recenti hanno tuttavia dimostrato che l'obesità, a causa dello stato infiammatorio cronico che determina e della frequente associazione con la sarcopenia, si associa a un deterioramento della microarchitettura ossea, con aumento del rischio fratturativo (risposta 1 errata) (5).

Nelle pazienti in terapia con AI, la presenza di obesità determina un fattore di rischio importante indipendentemente dai valori densitometrici. Infatti, in queste pazienti la terapia con AI determina il blocco dell'aromatizzazione periferica anche nel tessuto adiposo, con un delta di riduzione dei livelli di estrogeni maggiore che nelle donne normopeso. Rimane invece attivo l'effetto biologicamente

sfavorevole del tessuto adiposo, che attraverso citochine pro-infiammatorie e adipokine favorisce il riassorbimento osseo e il deterioramento della qualità dell'osso (6). In parallelo, gli inibitori dell'aromatasi inducono un aumento della massa grassa e una riduzione della massa magra, configurando un quadro di obesità sarcopenica che riduce gli stimoli meccanici sull'osso e aumenta il rischio di cadute (risposta 4 errata) (7).

Recentemente numerosi studi hanno dimostrato che nelle donne trattate con inibitori dell'aromatasi una maggiore massa grassa rappresenta un fattore predittivo indipendente di fratture vertebrali e della loro progressione, anche in presenza di valori di BMD apparentemente normali (risposta 2 corretta, risposta 3 errata) (6, 8). Inoltre, parametri di qualità ossea come, il Trabecular Bone Score (TBS), in queste pazienti peggiorano precocemente in modo indipendente dalla BMD (9).

Per queste ragioni, in una paziente come Sofia il rischio fratturativo non può essere sottovalutato anche se i valori densitometrici risultano normali; al contrario, la paziente richiede un'attenta valutazione e un approccio preventivo mirato. La nostra paziente Sofia è stata quindi avviata a supplementazione con calcio e vitamina D. È stato inoltre impostato un programma di attività fisica mirato all'incremento della massa muscolare. Si prevede uno stretto monitoraggio clinico-strumentale; in caso di significativa progressione della perdita ossea, verrà considerato l'avvio di terapia anti-riassorbitiva.

## **Bibliografia di riferimento**

1. Pizarro, M., Conti, F. Salute ossea in corso di trattamento adiuvante anti-ormonale nella patologia oncologica: rischio fratturativo e temporizzazione della terapia. *L'Endocrinologo* 23, 386–393 (2022).
2. Hadji P. et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in women with hormone-sensitive breast cancer: An updated joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2025;53:100694.
3. Cancer treatment-induced bone loss nel carcinoma mammario. *AME Flash* Nr 9 di maggio 2022
4. AIOM. Linee guida metastasi ossee e salute dell'osso. 2021
5. Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, et al. Obesity and Bone: A Complex Relationship. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13662. Published 2021 Dec 20.
6. Dalla Volta A et al. Role of Body Composition in the Prediction of Skeletal Fragility Induced by Hormone Deprivation Therapies in Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* 2023;25(10):1141-1152.
7. Pedersini R et al. Changes in body composition in early breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(12):3119-3128
8. Cosentini D et al. Fat Body Mass and Vertebral Fracture Progression in Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 2024;7(1):e2350950. Published 2024 Jan 2
9. Bioletto, F., Procopio, M. & Barale, M. Il ruolo del Trabecular Bone Score (TBS) nella gestione dell'osteoporosi primaria e secondaria. *L'Endocrinologo* 25, 634–639 (2024).

## **AUTORI**

Camilla Alice Cattaneo<sup>1</sup>

Maria Rosaria Ambrosio<sup>2</sup>

1. UO di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara

2. Endocrinologia e Malattie Metabolismo, Sezione di Endocrinologia, Geriatria e Medicina Interna, Università degli Studi di Ferrara, Ferrara

---

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore. È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale