



L'importanza della
protezione dell'osso
NELLE DONNE
in **terapia con inibitori**
dell'aromatasi

A cura di:

prof. Francesco Bertoldo

Centro Malattie del Metabolismo
Minerale e Osteoncologia,
Policlinico GB. Rossi, Verona

dott.ssa Vania Braga

Centro Osteoporosi,
Azienda ULSS 9, Verona

L'importanza della
protezione dell'osso
NELLE DONNE
in terapia con inibitori
dell'aromatasi

INDICE

1

Scheletro, estrogeni e inibitori dell'aromatasi
pag.3

2

**L'importanza di proteggere e curare le ossa per
la donna in terapia con inibitori dell'aromatasi**
pag.5

3

Le opzioni terapeutiche
pag.7

4

**Come proteggere le proprie ossa
con l'alimentazione e l'attività fisica**
pag.9

Bibliografia
pag.14

1 Scheletro, estrogeni e inibitori dell'aromatasi

A cura del prof. Francesco Bertoldo

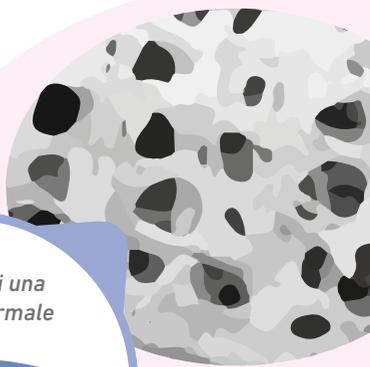
Le nostre ossa e gli estrogeni

Gli estrogeni sono ormoni chiave che regolano lo sviluppo e la funzione dell'apparato sessuale e sono molto importanti nel periodo fertile della donna per la riproduzione; sono fondamentali anche per lo sviluppo dell'apparato scheletrico.

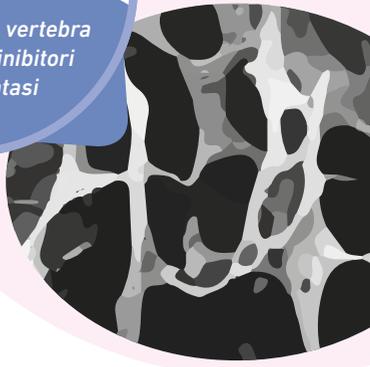
Servono non solo per la crescita e lo sviluppo armonico della nostra struttura scheletrica, ma anche per l'acquisizione e il mantenimento di un'adeguata quantità di tessuto osseo che definiremo in seguito come "massa ossea", quella, per intenderci, che viene misurata con l'esame di densitometria ossea (MOC, Mineralometria Ossea Computerizzata) e che troverete espressa con l'acronimo BMD (in inglese *Bone Mass Density*).

La carenza degli estrogeni, come avviene fisiologicamente in menopausa, determina una graduale perdita di massa ossea e una consensuale alterazione anche della struttura del tessuto osseo.

Tale perdita sarà molto variabile tra le donne e determinerà, negli anni, in circa il 20-30% di esse, una condizione di fragilità dello scheletro nota come osteoporosi post-menopausale. La variabilità del rischio di osteoporosi dipenderà dal "conto in banca" di massa ossea da cui si parte, dalla rapidità



Struttura di una vertebra normale



Struttura di una vertebra con danno da inibitori dell'aromatasi

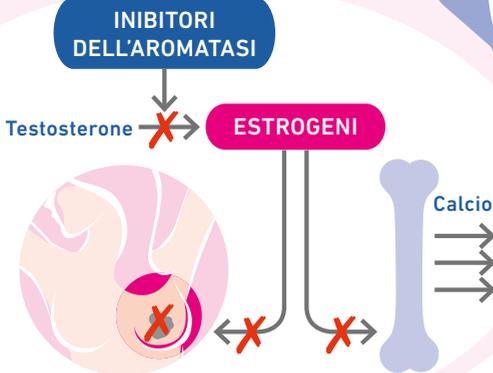
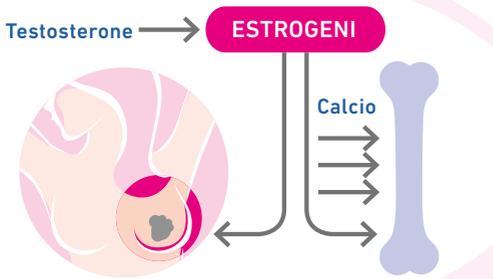
della riduzione del livello estrogenico, dai livelli di Vitamina D, dall'introito dietetico di calcio e dall'attività fisica.

In particolare, quanto più rapida e completa sarà la caduta dei livelli di estrogeni del sangue, tanto più rapida sarà l'alterazione della quantità e qualità del tessuto osseo e, quindi, il rischio di fragilità scheletrica.

Le nostre ossa e gli inibitori dell'aromatasi

In menopausa, anche se la sintesi di estrogeni da parte delle ovaie risulta praticamente azzerata, l'organismo riesce a produrre una certa quota di estrogeni in altri tessuti, partendo da altri ormoni androgeni circolanti derivanti dal surrene. In

particolare, un enzima chiamato "aromatasi" trasforma, ad esempio, il testosterone in estrogeni.



Come funzionano gli inibitori dell'aromatasi: bloccando la trasformazione del testosterone in estrogeni, proteggono il seno dal tumore, ma si danneggia l'osso.

Nel caso di tumore della mammella, in un'alta percentuale di casi,

il tumore

presenta recettori

specifici per gli estrogeni

ed è per questo che il

blocco totale dell'attività

dell'enzima aromatasi (con

letrozolo, anastrozolo ed exemestane)

rappresenta oggi il miglior standard di

prevenzione della ripresa del carcinoma della

mammella.

L'azione dei farmaci inibitori dell'aromatasi determina in maniera molto efficace e rapida l'azzeramento dei livelli di estrogeni nei tessuti, determinando una "super-menopausa".

Se da un lato questo garantisce la miglior protezione oggi possibile verso la recidiva della neoplasia al seno, dall'altro espone il tessuto osseo a una accelerazione della velocità di perdita (quasi doppia rispetto a una donna di pari età) e a una rapida compromissione della sua resistenza meccanica.

2 L'importanza di proteggere e curare le ossa per la donna in terapia con inibitori dell'aromatasi

A cura del prof. Francesco Bertoldo

In una donna in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi, l'effetto di azzeramento degli estrogeni circolanti si completa in breve tempo. Pertanto, **l'effetto di protezione sul tumore del seno è rapido tanto quanto il danno allo scheletro**. Entro il primo anno di terapia inizia ad aumentare il rischio di fragilità ossea con fratture silenti, ma indicatrici di uno stato di fragilità. Le più frequenti sono a livello della colonna vertebrale. Si tratta di modesti cedimenti o schiacciamenti delle vertebre, in genere nel tratto dorsale. Anche se da un punto di vista medico sono delle vere e proprie fratture, sono spesso completamente asintomatiche o si accompagnano a un modesto dolore che viene, in genere, trascurato. Il rischio aumenta con la durata della terapia che, mediamente, è di 5 anni, ma può essere protratta anche per 10 anni, in caso di situazioni più a rischio di recidiva.



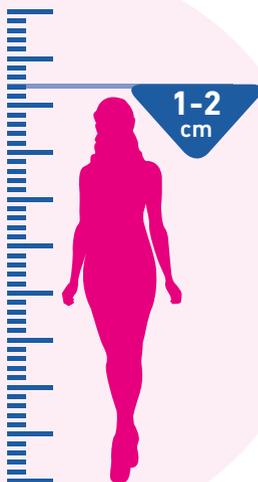
Sebbene le fratture siano prevalentemente a carico della colonna vertebrale, potenzialmente tutto lo scheletro è più fragile, per cui possono essere coinvolti anche il polso, il femore, il bacino e l'omero. Un aspetto assolutamente rilevante è che queste fratture avvengono per traumi non particolarmente importanti o anche senza traumi veri e propri come, ad esempio, nel sollevare dei pesi.

Ovviamente la situazione scheletrica di partenza è importante. Se vi è già stata, prima di iniziare la terapia con inibitori dell'aromatasi, una frattura di quelle elencate o se si è già a conoscenza di una massa ossea ridotta, il rischio di frattura aumenta ulteriormente.

Spesso le fratture legate a questa terapia avvengono in presenza di un esame densitometrico (MOC) quasi normale o solo modicamente ridotto, a differenza di quanto avviene nell'osteoporosi menopausale, dal momento che **il danno riguarda principalmente la "qualità" dell'osso più che la massa ossea.**

Poiché queste fratture avvengono senza un vero e proprio trauma, non danno importante dolore e la massa ossea non è mai molto alterata, come possiamo verificare la situazione?

La perdita di 1-2 cm di altezza è già un valido sospetto di un danno alla colonna; alcuni esami biumorali relativi al metabolismo osseo saranno molto indicativi e, infine, un esame radiologico della colonna confermerà o escluderà la presenza di una frattura vertebrale.



3 Le opzioni terapeutiche

A cura del prof. Francesco Bertoldo

La terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi è la prima scelta rispetto ad altri trattamenti come, ad esempio, il tamoxifene **per la prevenzione della ripresa di malattia al seno.**

Poichè l'effetto negativo sullo scheletro è oggi ben conosciuto nelle sue peculiarità ed esistono gli strumenti per gestirlo al meglio, si può ottimizzare la terapia adiuvante abbinando un trattamento per la salute dell'osso. Ciò permetterà di non doversi più preoccupare degli effetti negativi degli inibitori dell'aromatasi anche se la terapia dovrà essere protratta a lungo o se c'è già osteoporosi e un rischio di frattura ancor prima di iniziare la terapia stessa. In altri termini, non è più accettabile oggi rinunciare agli inibitori dell'aromatasi per una terapia meno efficace come il tamoxifene per "paura" degli effetti sull'osso o sospenderla in caso di un peggioramento della situazione scheletrica.

Oggi è ben chiaro che il danno scheletrico avviene molto precocemente e in maniera subdola senza dare particolari sintomi. Questo aspetto è stato riconosciuto dall'**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)** che dal 2015 non solo ha reso **rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale la terapia antirassorbitiva** (farmaci che inibiscono il riassorbimento osso) per la protezione delle ossa nei pazienti in blocco ormonale adiuvante, ma, cosa molto rilevante, l'ha resa possibile in "prevenzione primaria" ovvero da iniziare appena si inizia la terapia con inibitori dell'aromatasi, prima che si verifichi un evento negativo quale la riduzione della massa ossea o, ancora peggio, una frattura da fragilità.



Oggi è possibile per la paziente stessa verificare direttamente la sua situazione di rischio fratturativo e la possibilità di accedere alla terapia, mediante un semplice strumento messo a disposizione sul sito web del Ministero della Salute e di AIFA:

Algoritmo Osteoporosi AIFA

<https://www.agenziafarmaco.gov.it/piattaformaAlgoritmi/index.php/787365/lang-it>.



Cosa fare dunque per prevenire la fragilità ossea?

Per prima cosa bisognerà garantire la normalizzazione dei livelli di Vitamina D che non è assolutamente sufficiente da sola come terapia per l'osso, ma è fondamentale perché la terapia specifica possa funzionare al meglio.

Come terapia specifica sono rimborsati dall'AIFA (con la Nota 79) i farmaci antiassorbitivi.

Per maggiori informazioni confrontarsi con il proprio Oncologo o con uno Specialista dell'osso suggerito dal proprio Oncologo.



Il trattamento andrà protratto almeno per la medesima durata della terapia con inibitori dell'aromatasi.

Una volta sospesi quest'ultimi, il Medico valuterà se vi sono le condizioni per sospendere anche i farmaci per la protezione della salute dell'osso.



4 Come proteggere le proprie ossa anche con l'alimentazione e l'attività fisica

A cura della dott.ssa Vania Braga

Per supportare le terapie antirassorbitive, lo stile di vita è molto importante. Oltre ad evitare le cattive abitudini, come il consumo eccessivo di alcool e il fumo, è fondamentale assumere Calcio e Vitamina D e condurre una vita attiva fin dalla giovane età.

Il Calcio

Il Calcio rappresenta un elemento indispensabile per il nostro scheletro tanto che, se il suo apporto è insufficiente, possono svilupparsi malattie da carenza di Calcio come il rachitismo nei bambini e l'osteomalacia negli adulti.

Il Calcio è contenuto in diversi alimenti, di cui i più ricchi sono i latticini, i formaggi e il pesce azzurro (Tabella 1).

Tabella 1.

*Contenuto in Calcio
di alcuni cibi più ricchi
(mg per 100 g
di prodotto)*

Latte (intero o scremato)	120
Yogurt	140
Tuorlo	147
Bel Paese	604
Emmental	1145
Fontina	870
Gorgonzola	612
Mozzarella	403
Parmigiano	1192
Ricotta	274
Stracchino	567
Acciughe e sardine	100
Salmone	47
Noci	131
Broccoli, cime di rapa, legumi	97
Carciofi	86

La Dieta Mediterranea e le diete attuali, in realtà, risultano poco ricche di grassi animali contenenti il Calcio oppure non sono adeguatamente corrette per l'apporto di Calcio.

Spesso latte e formaggi non possono essere assunti per ragioni dietetiche differenti, legate alla presenza di intolleranze ai latticini o di livelli elevati del colesterolo, oppure a causa dell'obesità.

In presenza di un inadeguato apporto di Calcio che non può essere corretto con la dieta, è necessario ricorrere ai supplementi in accordo col proprio Medico.



Oltre ai cibi elencati, sono disponibili anche alcune **acque minerali** che risultano ad elevato contenuto di Calcio, superiore a 100 mg/l.

Il fabbisogno giornaliero di calcio alimentare varia durante le diverse fasi della vita di una persona: è molto elevato nei soggetti in accrescimento, aumenta durante la gravidanza, con l'allattamento e con l'invecchiamento (**Tabella 2**).

Tabella 2.

Fabbisogno giornaliero di Calcio (mg) nel corso della vita

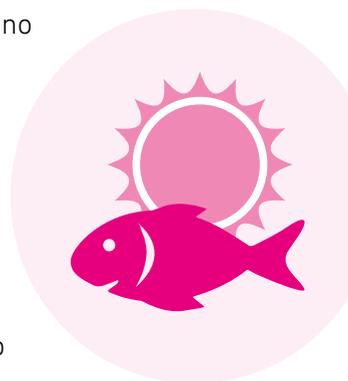
Bambini	500-700
Adolescenti	1000-1300
Adulti giovani	500
Donne in gravidanza	1500
Donne che allattano	2000
Donne in menopausa	1500

La Vitamina D

La presenza di Vitamina D è necessaria per il nostro organismo in quanto favorisce l'assorbimento del Calcio dagli alimenti e garantisce un'adeguata protezione ossea.

La Vitamina D regola non solo le funzioni dello scheletro, ma anche quelle dei muscoli, contribuendo a migliorare il tono e la forza muscolari.

La Vitamina D si forma principalmente attraverso un'adeguata esposizione della nostra cute ai raggi ultravioletti e, alle nostre latitudini, si forma solo nel periodo estivo. Purtroppo, con l'avanzare dell'età, a parità di esposizione solare, la nostra pelle risulta meno efficiente nel produrre Vitamina D, tanto che gli anziani non solo tendono a prendere poco sole, ma producono solo un decimo di Vitamina D rispetto a una persona giovane.



La carenza di Vitamina D è frequente in Italia e ne sono particolarmente colpiti i soggetti anziani che risiedono nelle case di riposo o che vivono in aree poco soleggiate.

La Vitamina D si può ottenere in parte anche attraverso l'assunzione di alimenti particolari (salmone, pesci grassi e uova) di cui la Dieta Mediterranea non è molto ricca (**Tabella 3**).

Tabella 3.

Alcuni alimenti ricchi di Vitamina D (UI per 100 gr)

Olio di fegato di merluzzo	8000
Salmone	600
Sgombro	300
Tonno	200
Aringa	1600
Sardine	300
Anguilla	5000
Uova	200
Tuorlo d'uovo	350

L'introito medio di Vitamina D raccomandato è di 400-800 unità al giorno, ma può variare.

In condizioni di carenza, occorre ricorrere a supplementi di Vitamina D per integrare la dieta, consigliandosi con il proprio Medico. L'apporto di Vitamina D, infatti, va personalizzato e stabilito sulla base dello stato carenziale del singolo soggetto (Linee Guida AIOM 2016). Ad esempio, possono ritenersi necessari anche dosaggi elevati di questa vitamina in condizioni di ridotta esposizione solare, cronica o forzata, di malassorbimenti intestinali oppure nel caso di assunzione di particolari farmaci come il cortisone o gli anticonvulsivanti.

Importanza dell'attività fisica

Gli effetti benefici anti-osteoporosi dell'attività fisica valgono per tutti i soggetti, indipendentemente dall'età e dal peso.

L'esercizio fisico moderato contribuisce a mantenere la massa ossea.

L'attività motoria, se praticata regolarmente, è fondamentale per l'osteoporosi.

L'esercizio fisico non aumenta in maniera diretta la massa ossea, ma può preservarla stimolando il metabolismo dell'osso.

Al contrario, chi fa una vita sedentaria si trova purtroppo esposto a un impoverimento della struttura scheletrica e a un aumento del rischio di osteoporosi, nonché alla possibilità di andare incontro a fratture. L'attività fisica, inoltre, migliora il tono muscolare, la coordinazione, l'equilibrio e i riflessi.

È stato riportato che condurre una vita attiva è fondamentale non solo per la salute dell'osso, ma anche per migliorare la prognosi del cancro della mammella.

Nella vita di tutti i giorni si consigliano almeno trenta o quaranta minuti al giorno di esercizio fisico generico di intensità moderata, ad esempio la camminata o il ballo, che rappresentano uno stimolo positivo per ogni età.

In alternativa, possono essere utili dei semplici esercizi di aerobica ed esercizi di resistenza adeguati alla propria età, da svolgere per almeno cinque giorni nell'arco della settimana. A chi è



immobilizzato o è costretto a una vita sedentaria, andrebbe riservato un programma assistito e specifico di riabilitazione motoria su consiglio del Medico.

In generale, vanno evitati gli esercizi fisici eccessivi come, ad esempio, il sollevamento dei pesi o le rotazioni non controllate delle articolazioni e della colonna vertebrale, in particolare.

I movimenti che vengono messi in atto dal nostro corpo durante la nostra vita quotidiana, vanno accompagnati ed eseguiti in maniera corretta, senza forzare o inclinare la colonna vertebrale, per evitare le fratture.

L'esercizio fisico previene le cadute

Le cadute rappresentano la causa più frequente di frattura a qualunque età. Le fratture di femore, in particolare, sono riconducibili, nella stragrande maggioranza dei casi, a una caduta. Pertanto, è importante prevenire le cadute e fare esercizio fisico può contribuire a raggiungere questo obiettivo.

Un programma di base fondamentale potrebbe essere rappresentato dalla combinazione di alcune attività come **il training aerobico, il rinforzo muscolare e lo stretching, praticati regolarmente tre volte a settimana**. Nei pazienti anziani e soprattutto nei pazienti con l'osteoporosi, è necessario programmare interventi specifici combinati di attività respiratoria e motoria personalizzati.

Esistono, inoltre, dei fattori ambientali che vanno eliminati o modificati, in quanto possono favorire le cadute accidentali, come l'illuminazione inadeguata o le calzature inadatte, oppure gli ostacoli presenti in ambiente domestico, come i tappeti e le superfici scivolose.

È molto importante farsi consigliare in ogni caso dal proprio Medico relativamente all'utilizzo di farmaci sedativi o di antipertensivi e conoscere gli effetti collaterali di quei farmaci che possono causare debolezza muscolare e perdita dell'equilibrio.



BIBLIOGRAFIA

cap. 1-2-3

Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Aug 1;386(9992):433-43.

Hadji P, Aapro MS, Body JJ, et al.

Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol*. 2017 Mar 23;7:1-12.

Lüftner D, Niepel D, Steger GG.

Therapeutic approaches for protecting bone health in patients with breast cancer. *Breast*. 2018 Feb; 37:28-35. doi: 10.1016/j.breast.2017.10.007.

Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al.

Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016 Jun 23;68(1):1-39. doi: 10.4081/reumatismo.2016.870.

cap. 4

Holick MF.

High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-373.

Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri M, Adami S.

Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003;14:577-82.

Rossini M, Mattarei A, Braga V, Viapiana O, Zambarda C, Benini C, et al. Risk factors for hip fracture in elderly persons. *Reumatismo* 2010;62:273-82.

Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, Scillitani A, Giusti A, Rossini M, Gatti D, Nuti R, Minisola S.

Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011;63:129-147.

Hamer J, Warner E.

Lifestyle modifications for patients with breast cancer to improve prognosis and optimize overall health. *CMAJ* 2017;189:E268-74. doi: 10.1503/cmaj.160464201.7.



Codice ITA-P-000-0000-000000