Professor Francesco Bertoldo
Endocrinologo c/o Centro Malattie del Metabolismo Minerale e Osteoncologia del Policlinico GB Rossi – Università di Verona

La terapia ormonale con inibitori dell'aromatasi ha come effetto collaterale più importante la perdita di massa ossea. Dall'indagine emerge che sia proprio l'osteoporosi la conseguenza della terapia più temuta dalle donne ma, nonostante questo, rimane poco trattata. Alla luce delle novità introdotte dalla Nota 79, lei come interpreta questo dato?

Il dato veramente preoccupante che questa analisi ci restituisce è che tra le donne più giovani in terapia di blocco ormonale adiuvante solo il 24% è in trattamento per la fragilità ossea. Questo stride particolarmente con quella che è la possibilità terapeutica a disposizione sia dello specialista dell'osso sia dell'oncologo. L'aggiornamento della Nota 79, infatti, non stabilisce né una soglia di intervento in base alla densitometria né la necessità di appurare se si sia già verificata una frattura. Il Ministero riconosce, quindi, che il rischio fratturativo di queste donne è così alto e precoce che la paziente ha la possibilità e il diritto di essere trattata in prevenzione primaria fin dall'inizio della terapia ormonale e per tutta la sua durata a prescindere da una valutazione MOC o da pregresse fratture. Il risultato di questa analisi è ancora più eclatante se pensiamo che esistono dati che dimostrano come le donne con tumore della mammella, in trattamento con inibitori dell'aromatasi che fanno terapia per la fragilità ossea hanno una mortalità molto più bassa per il tumore rispetto alle donne che non la fanno e hanno un rischio di ripresa della malattia, che è circa il 30% più basso.

Forse alla base di tutto c'è un equivoco che è meglio chiarire: parlare di "osteoporosi" porta concettualmente a pensare a quello che, nella pratica clinica, si intende per "osteoporosi postmenopausale", per la quale il miglior predittore del rischio è la misurazione della massa ossea con densitometria. In realtà, le donne trattate con inibitori dell'aromatasi non subiscono precocemente un danno quantitativo a livello della massa ossea, bensì a livello qualitativo per cui l'esame densitometrico è spesso sostanzialmente "cieco".

Se noi utilizziamo, analogamente a quanto facciamo con osteoporosi postmenopausale, la densitometria come discriminante per scegliere chi trattare, ci sfugge circa il 70% delle donne che hanno già una frattura. Fatto importante è che la stragrande maggioranza delle fratture avviene a livello vertebrale; si tratta di fratture asintomatiche, ma facilmente rilevabili con una radiografia o semplicemente misurando l'altezza. Il calo di un centimetro, per esempio, è spesso indicativo. Queste fratture, non drammatiche da un punto di vista clinico ma fortemente prognostiche per successive rifratture, sono molto frequenti, ed è talmente alto il rischio, che l'AIFA ha deciso di rimborsare la terapia per la prevenzione della fragilità ossea fin dall'inizio del trattamento con inibitori dell'aromatasi. Questo è stato un grande passo avanti in termini di pratica clinica, che si parli di prevenzione o di trattamento vero e proprio.

Questo anche perché l'osteoporosi è una patologia solitamente associata all'immagine di una donna anziana, ma nel caso di fragilità ossea causata da inibitori dell'aromatasi parliamo anche di donne giovani. Ci può dire cosa succede al tessuto osseo di una giovane donna in blocco ormonale adiuvante e darci qualche dato epidemiologico?

Gli inibitori dell'aromatasi riducono gli estrogeni a un livello estremamente basso. Questo meccanismo d'azione, da una parte è funzionale e protettivo per il seno, ma dall'altra produce una notevole accelerazione del rimodellamento osseo. Il processo di distruzione dell'osso diventa, dunque, molto più veloce e molto più intenso di quanto non avvenga nell'osteoporosi legata all'età. Questa accelerazione estrema del riassorbimento osseo produce un danno che comporta un'alterazione qualitativa della

struttura trabecolare. Paradossalmente, tutto ciò è il segnale di un'ottima funzionalità dell'inibitore dell'aromatasi.
Il problema, nelle donne più giovani, è che il salto da una situazione ormonale tipica dell'età fertile ad una situazione di profondo ipoestrogenismo, è drammatico, mentre in una donna anziana, che è già in menopausa, le ripercussioni sono meno evidenti in quanto il suo livello ormonale di partenza è già basso. Per questo motivo le donne giovani sono un target che meriterebbe molta più attenzione.
Per quanto riguarda l'epidemiologia, sono circa 250.000 le donne che in Italia ogni anno iniziano il trattamento con inibitori dell'aromatasi, che di solito dura 5 anni. Attualmente, però, vi sono forti indicazioni per estendere a 10 anni la terapia adiuvate in alcuni casi. Essendo quindi l'esposizione ancora più lunga, il numero cumulativo di donne che saranno in corso di terapia con inibitori dell'aromatasi tenderà esponenzialmente ad aumentare. Da questa indagine emerge anche che le donne lamentano spesso dolore. È importante precisare che si tratta generalmente di un dolore legato all'effetto dell'inibitore dell'aromatasi di tipo muscolare e articolare e non strettamente osseo e tanto meno dovuto alla condizione di fragilità. Per la donna, però, questo ha un effetto molto negativo sulla soddisfazione verso la terapia per la fragilità ossea, che in realtà non ha alcun effetto sul dolore. L'insoddisfazione porta a una bassa aderenza alla cura con abbandono della terapia nella convinzione che non sia efficace. Questo fraintendimento deve essere chiarito alla persona in trattamento per la salute delle sue ossa.

Sono recenti gli aggiornamenti delle Linee Guida di AIOM e SIOMMMS di cui Lei è uno degli autori. Ci può illustrare le principali novità?
La novità più importante delle nuove Linee Guida è l'introduzione del concetto di rischio precoce, cosa che ci differenzia da tutti gli altri Paesi Europei. Le Linee Guida sono fondate sulle evidenze che il rischio fratturativo è elevato già nel primo anno dall'inizio della terapia ormonale adiuvante e non è correlato all'età della paziente. Su questa scorta è maturata la decisione, analogamente ad altre condizioni simili, di non definire una soglia di intervento terapeutico (ad esempio un determinato valore densitometrico). Le Linee guida, basate sull'evidenza, hanno una traduzione pratica nella nuova Nota 79 con l'aggiornamento dei criteri di rimborsabilità: basta iniziare la terapia con inibitori dell'aromatasi per poter accedere al rimborso di un farmaco antiriassorbitivo. Questo, mette le pazienti in una situazione di privilegio rispetto agli altri Paesi. Da una nostra analisi su un ampio campione di queste pazienti, applicando le autorevoli linee guida Europee dell'ESMO, solo il 24% di donne con almeno una frattura sarebbero state identificate come a rischio e quindi considerate per un trattamento di protezione per l'osso, lasciando quindi scoperta dall'attenzione terapeutica un'ampia fetta di donne con frattura meritevoli di terapia.