

# CIVITAS HIPPOCRATICA



ANNO XLVII  
NUMERO 1/2  
GENNAIO/APRILE  
2026

ISSN 1124 - 5301  
Spedizione in a.p. art. 2 comma 20/c  
legge 662/96 - Filiale di Salerno

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**



IL SINDACATO DEI MEDICI

Essere medico oggi significa affrontare responsabilità importanti.

Ma chi si prende cura di te?

Con noi avrai sempre una guida esperta, un supporto concreto e una rete solida pronta ad aiutarti nelle sfide professionali quotidiane.

Scopri come possiamo sostenerti ogni giorno con un'ampia gamma di servizi pensati per rispondere concretamente alle tue esigenze professionali, legali e personali.

**Medici Dipendenti, Convenzionati e Libero Professionisti Contrattualizzati NUOVI ISCRITTI accesso gratuito a TUTTI i SERVIZI CIMO e:**

**Polizza RC Colpa Grave e Condanna in Solido** conforme alla vigente normativa Legge Gelli e DM nr.232/2024

- **Massimale pari a € 1.000.000.**
- Retroattività dal 01/01/2013.
- Ultrattività decennale (postuma cessata attività): automatica e gratuita, attivabile dagli eredi in caso di decesso dell'assicurato.

**OFFERTA GRATUITAMENTE DA CIMO**

### SPECIALIZZANDI

**costo di iscrizione agevolato di 50 euro + ACCESSO GRATUITO a tutti i servizi CIMO e**

**Polizza RC Colpa Grave** conforme alla vigente normativa Legge Gelli e DM nr.232/2024:

- **Massimale pari a € 500.000.**
- Nessuna Franchigia.
- Retroattività dal 31/12/2012.
- È coperta anche la responsabilità amministrativa e amministrativo/patrimoniale senza costi aggiuntivi e senza alcuna formalità ulteriore.
- Sono coperte per tutte le attività professionali che lo specializzando sia legalmente autorizzato a svolgere nel contesto delle strutture sanitarie pubbliche, unicamente legate alla propria scuola di specializzazione
- In caso di esistenza di altre assicurazioni, questa opera a completa integrazione delle stesse senza alcuna preliminare comunicazione se non in caso di sinistro.

**OFFERTA GRATUITAMENTE DA CIMO**



**Non solo promesse, ma soluzioni concrete.**

Perché tutelarsi è un atto di responsabilità.

**Perché quando hai gli strumenti giusti, sei più forte.**

**Per questo motivo CIMO OFFRE:**

## GRATIS

### A TUTTI GLI ISCRITTI

- **POLIZZA TUTELA LEGALE COLLETTIVA**
- **VERIFICA BUSTA PAGA**
- **S.O.S CONTRATTO**
- **L'ESPERTORISPONDE**
- **CONSULENZA PSICOLOGICA**
- **FORMAZIONE / CREDITI ECM**
- **ANTICIPO TFS E CONSULENZA**
- **PREVIDENZIALE - PENSIONISTICA**
- **SCONTI, CONVENZIONI E MOLTO**
- **ALTRO...**

**Unisciti a noi!**

**Da oggi è ancora più facile tramite l'iscrizione online sul sito**

**[www.cimomedici.it](http://www.cimomedici.it)**



**GRATIS PER TUTTI GLI ISCRITTI LA NUOVA POLIZZA TUTELA LEGALE COLLETTIVA**

**CIMO offre ai suoi iscritti una nuova polizza di tutela legale** con un massimale da € 10.000 che garantisce la difesa per: **Reati colposi** (compresi gli eventi derivanti dalla circolazione stradale); **Controversie di lavoro** nei confronti del proprio datore di lavoro; **Danni subiti a seguito di fatto illecito**; Impugnazione dei **provvedimenti disciplinari**; **Difesa in sede civile** da pretese risarcitorie di danni da responsabilità extracontrattuale; Partecipazione, per i soli casi di responsabilità professionale, alle procedure di mediazione obbligatoria o di accertamento tecnico preventivo.

**NEW**

# CIVITAS HIPPOCRATICA

ANNO XLVII  
NUMERO 1/2  
GENNAIO/APRILE  
2026

Rivista bimestrale  
del Centro Studi  
di Medicina



**HIPPOCRATICA  
CIVITAS  
SALERNO**



## Publicazione bimestrale del Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”

Via degli Etruschi, 13 - 84135 Salerno

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

Autorizzazione del Tribunale di Salerno n. 515 del 15/12/1979

Spedizione in abbonamento postale art. 2 comma 20/c L. 662/96 - Filiale di Salerno

La Rivista viene inviata gratuitamente ai Soci del Centro Studi  
Socio Ordinario € 30,00 - Socio Onorario € 60,00  
Numeri arretrati e Supplementi € 10,00 - Atti Congressi € 20,00  
Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa Sanpaolo  
(IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049)  
intestato al Centro Studi di Medicina “Civitas Hippocratica”.

### Direttore Responsabile

Domenico Della Porta

### Direttore

Mario Colucci

### Comitato di redazione

Giuseppe Battimelli, Alberto Catalano, Giovanni D'Angelo, Domenico Serino, Loredana Serino, Bruno Talento, Pio Vicinanza.

### Comitato scientifico

C. Carella / Napoli, A. Carli / Siena, C. D'Aniello / Siena, S. Formisano / Napoli.

### Norme per i collaboratori

Coloro che desiderano inviare scritti da pubblicare su questa Rivista debbono farli pervenire al seguente indirizzo:

### Redazione della Rivista “CIVITAS HIPPOCRATICA”

e-mail: civitashippocratica@yahoo.it

La Direzione della Rivista si riserva la scelta dei lavori da pubblicare nei vari numeri, essendo la precedenza condizionata alla migliore armonizzazione dei contenuti e di apportare modifiche strutturali al lavoro per uniformarlo alle norme redazionali.

I lavori devono essere inediti e inviati in duplice copia, dattiloscritti a doppio spazio, in una sola facciata. E' auspicabile l'invio del lavoro via e-mail. Le figure devono essere inviate, in un altro file, in formato TIF, JPG o EPS.

Nella prima pagina verranno indicati: il titolo, il nome e cognome per esteso degli Autori, l'Ospedale o Istituto di appartenenza e l'indirizzo dell'Autore al quale inviare eventuali comunicazioni, bozze ed estratti.

Ad ogni lavoro bisognerà allegare un riassunto (non più di 200-250 parole) e le parole chiave in italiano ed in inglese.

Il testo, redatto in italiano o inglese, dovrà articolarsi in: introduzione, materiale (o pazienti) e metodi, risultati, discussione, conclusioni.

La bibliografia dovrà essere completa secondo le norme internazionali (cognome per esteso, iniziale del nome, titolo del lavoro in lingua originale, titolo del periodico, anno, volume, pagina di inizio e di fine).

La correzione delle bozze di stampa dovrà essere limitata alla semplice revisione tipografica. Le bozze di regola vengono inviate una sola volta all'Autore: diligentemente corrette e definitivamente licenziate, debbono essere restituite a stretto giro di posta. In caso di ritardo verranno corrette in redazione. Unitamente alle bozze verrà comunicato agli Autori l'importo realtivo al contributo stampa ed estratti.

Gli articoli pubblicati impegnano esclusivamente la responsabilità degli Autori.

Nel caso di pubblicazione di sperimentazioni eseguite su soggetti umani occorre indicare se le procedure eseguite sono in accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1975, e relative aggiunte del 1983, e comunque con la normativa etica vigente.

E' riservata la proprietà di qualsiasi articolo pubblicato nella Rivista e ne è vietata la riproduzione anche parziale senza citare la fonte.

Tipografia Tirrena s.r.l. - Viale B. Gravagnuolo, 36 - 84013 Cava de' Tirreni (SA)

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2026

## SOMMARIO

### Editoriale

IV

*Giuseppe Fotia*

**Il tempo rubato: time toxicity e il suo impatto sulla qualità di vita nei pazienti con tumore al seno e nei lungosopravvivenenti**

Pag. 1

*Giuseppe Battimelli*

**Gli xenotrapianti: tra sfide scientifiche, dilemmi etici e legislazione**

Pag. 5

*Greta Schivardi, Rebecca Pedersini*

**Salute dell'osso e terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario**

Pag. 8

*Pamela Rizzo, Marika Cava, Angelo Cioffi, Paola Scala, Mario Scala, Aristide Barone*

**AI in radioterapia: quanto possiamo fidarci del processo di autocontouring degli organi?**

Pag. 14

*Libri ricevuti**Claudio Droghetti, Alberto Tomasi*

**Il Medico e i Viaggiatori**

Pag. 16

## *Editoriale*

*Per chi non l'avesse ancora fatto, invitiamo a rinnovare l'abbonamento e, quindi, l'iscrizione al Centro Studi "Civitas Hippocratica" per il 2026*

*M.C.*

**Socio Ordinario: € 30,00**

**Socio Sostenitore: € 60,00**

Versamento sul c/c n. 1000/14049 presso Intesa San Paolo di Salerno (IBAN: IT33 H030 6915 2161 0000 0014 049) intestato al Centro Studi di Medicina "Civitas Hippocratica".

La Rivista è consultabile online nelle rubriche Pubblicazioni dei siti della S.P.E.ME ([www.speme.com](http://www.speme.com)) e di CIMO Campania ([www.cimocampania.it](http://www.cimocampania.it))

# *Il tempo rubato: time toxicity e il suo impatto sulla qualità di vita nei pazienti con tumore al seno e nei lungosopravvissenti*

Giuseppe Fotia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Milano

<sup>2</sup>Università degli Studi – Milano

Ricevuto in Redazione il 2 dicembre 2025

**Parole chiave:** Tossicità temporale, Time Toxicity, Oncologia, Tumore della Mammella, Terapia Adjuvante, Lungosopravvissenti, Carico di Cura.

**Key Words:** Time Toxicity, Oncology, Breast Cancer, Adjuvant Therapy, Long-Term Survivors, Treatment Burden.

## RIASSUNTO

*I progressi nell'oncologia hanno significativamente incrementato la sopravvivenza dei pazienti affetti da cancro, trasformando la malattia in una condizione sempre più cronicizzabile.*

*Parallelamente alla tossicità farmacologica (acuta e tardiva), emerge un nuovo e cruciale endpoint di cura: la "time toxicity". Il dispendio di tempo, energie e risorse che il paziente e i caregivers devono dedicare alle attività correlate al trattamento e alla sorveglianza possono essere racchiuse in questa definizione. Lo scopo di questa analisi e revisione della letteratura è quello di valutare l'impatto della time toxicity, concentrandosi in particolare sulle pazienti con carcinoma della mammella e sui pazienti lungosopravvissenti, per i quali la gestione cronica della malattia può avere un notevole impatto sulla qualità della vita (Quality of Life, QoL) e sull'aderenza terapeutica.*

*L'analisi della letteratura dimostra che la time toxicity è un fattore prognostico indiretto che può compromettere l'efficacia del trattamento minando l'aderenza, in particolare nell'ambito della terapia endocrina adjuvante per il carcinoma mammario operato. Strategie di mitigazione, quali la de-escalation della sorveglianza e l'impiego della telemedicina, potrebbero essere soluzioni per ridurre l'impatto che tale problematica riveste per queste popolazioni.*

## SUMMARY

*Progress in oncology has significantly increased the survival rates of cancer patients, transforming the disease into a chronic condition.*

*Parallel to clinical toxicity (both acute and delayed), a new and crucial care endpoint emerges: time toxicity. This definition comprehends the time, energy, and resources that patients and caregivers must dedicate to activities related to treatment and surveillance. The aim of this analysis and literature review is to evaluate the impact of time toxicity, focusing specifically on breast cancer patients and long-term survivors, for whom the chronic management of the disease affects their quality of life (QoL) and therapeutic adherence.*

*Literature analysis shows that time toxicity could be an indirect prognostic factor and that may compromise long-term adherence and ultimately reduce real-world effectiveness. Mitigation strategies, such as surveillance de-escalation and the use of telemedicine, could be solutions to reduce the impact of this issue on these populations.*

## INTRODUZIONE

L'oncologia moderna vive un progressivo e costante miglioramento delle opzioni terapeutiche e l'evoluzione continua ha portato ad un aumento senza precedenti dei tassi di guarigione e della sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, questa "cronicizzazione" della malattia ha spostato l'attenzione scientifica su aspetti meno prettamente clinici ma ugualmente importanti in termini di qualità della vita (Quality of Life, QoL) per i pazienti. Storicamente, gli studi clinici si sono focalizzati su endpoint primari clinici e legati alla malattia come la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) e la sopravvivenza libera da progressione (Progress-Free Survival, PFS) e sulla valutazione della tossicità organo-specifica.

Negli ultimi anni la comunità scientifica ha riconosciuto la necessità di adottare una prospettiva più globale che includesse il "carico di cura" o "treatment burden" imposto dalla malattia e dai trattamenti. Il treatment burden comprende l'insieme degli sforzi pratici, logistici e psicologici richiesti al paziente. In questo contesto si inserisce quella che si può definire come la "tossicità temporale" o "time toxicity", un termine coniato per descrivere specificamente la quantità di tempo e l'impatto logistico che la cura del cancro richiede al paziente<sup>(1,2)</sup>. Questa tossicità non è causata dal farmaco in sé, ma dalla sua modalità di somministrazione, dalla frequenza del monitoraggio e dalla necessità di visite mediche e procedure diagnostiche. La time toxicity include: il tempo impiegato per i viaggi da e verso la struttura sanitaria, le ore spese in sala d'attesa, la durata dell'infusione o della procedura, il tempo necessario per riprendersi dagli effetti collaterali e, in un'ottica più ampia, il tempo dedicato all'autogestione dei farmaci orali e degli effetti collaterali a casa<sup>(3,4)</sup>. Quando questo onere è significativo e cronico può ridurre la QoL, interferire con la vita lavorativa e sociale del paziente e, in ultima istanza, compromettere l'aderenza terapeutica, trasformandosi in un potenziale fattore che influenza negativamente l'efficacia del trattamento. Questo è particolarmente vero per le terapie che richiedono un impegno di anni, anche in assenza di sintomi percepiti direttamente legati alla malattia come nel caso dei trattamenti adjuvanti volti a ridurre il rischio di recidiva di malattia.

L'obiettivo di questa revisione è esplorare la definizione e le implicazioni della time toxicity evidenziando il suo im-

patto in due popolazioni oncologiche specifiche: le pazienti con carcinoma della mammella e la crescente coorte di lungosopravvivenenti, pazienti che affrontano cure croniche e che richiedono una stretta sorveglianza clinico-laboratoristica.

## MATERIALI E METODI

È stata condotta una revisione della letteratura scientifica utilizzando le banche dati elettroniche PubMed/MEDLINE ed Embase. La ricerca è stata focalizzata su articoli pubblicati in un periodo che va da gennaio 2015 a dicembre 2024, per usufruire soltanto della letteratura più aggiornata e specifica sul concetto di time toxicity e treatment burden in oncologia. Sono stati esclusi studi non oncologici e pediatrici.

I termini di ricerca (parole chiave) utilizzati, in diverse combinazioni e con i relativi operatori booleani, sono stati: “time toxicity”, “treatment burden”, “long-term survivors”, “breast cancer”, “adherence”, “endocrine therapy” e “quality of life”. Sono stati inclusi studi prospettici, revisioni sistematiche, meta-analisi e articoli di prospettiva che fornissero una chiara definizione o tentativi di misurazione della tossicità temporale e/o del carico di cura associato. I criteri di inclusione hanno privilegiato gli articoli che quantificassero l’impegno temporale in ore/giorni o che valutassero l’impatto del carico logistico sulla vita del paziente, in particolare nei setting di cura adiuvante e di trattamento a lungo termine. È stata quindi condotta una narrative review con elementi di scoping, senza pretesa di sistematicità completa.

## RISULTATI

### Misurazione e Quantificazione della Time Toxicity

La quantificazione standardizzata della time toxicity è un campo emergente e non sono ancora disponibili strumenti pienamente validati e universalmente accettati per la misurazione della time toxicity, sebbene alcuni modelli concettuali siano stati proposti<sup>(1,2)</sup>. L’integrazione di queste misurazioni obiettive con le Patient-Reported Outcomes (PROs) che misurano la percezione soggettiva del carico di cura è fondamentale. L’assenza di strumenti specifici per la misurazione della time toxicity limita il suo utilizzo nel confronto standardizzato tra regimi terapeutici diversi negli studi clinici di fase III, dove spesso un nuovo farmaco viene confrontato con lo standard of care solo in termini di efficacia e tossicità clinica.

### Focus sul carcinoma della mammella e terapia adiuvante

Le pazienti con carcinoma della mammella rappresentano un caso emblematico di time toxicity dovuta a trattamenti prolungati. Nelle pazienti con malattia ormonosensibile, che rappresentano la maggioranza delle pazienti affette da questa neoplasia, la terapia endocrina adiuvante è il caposaldo del trattamento post-operatorio. In alcuni casi selezionati le maggiori linee guida internazionali suggeriscono di prolungare la durata di queste cure fino anche a 10 anni<sup>(7-9)</sup>. L’aderenza a questi regimi a lungo termine è notoriamente sub-ottimale, con tassi di interruzione che possono raggiungere il 30-50% dopo 5 anni<sup>(10)</sup>. Sebbene gli effetti collaterali clinici (alterazioni della sfera sessuale, vampate, artralgie, alterazioni del

tono dell’umore) siano i fattori più comunemente citati per la non aderenza, il carico temporale e logistico gioca un ruolo cruciale ed ampiamente sottovalutato, soprattutto quando la paziente è asintomatica e/o percepisce di essere guarita. Nella pratica clinica, la discontinuità terapeutica in corso dei canonici cinque anni di terapia può raggiungere anche tassi elevati, con un impatto significativo sugli esiti oncologici<sup>(11)</sup>.

La gestione degli effetti avversi richiede una serie di impegni temporali ricorrenti:

- Visite di Monitoraggio: controllo degli effetti collaterali, rinnovo delle prescrizioni e valutazione oncologica.
- Esami Diagnostici: monitoraggio periodico della densità ossea, ecografie o mammografie di controllo o altri esami diagnostici, più o meno invasivi, a discrezione del clinico.
- Vita quotidiana: il costante onere psicologico e pratico della autosomministrazione giornaliera di una compressa fino anche ad un decennio. Questo carico logistico e temporale può agire come un costante promemoria della malattia, erodendo subdolamente la QoL e la motivazione all’aderenza, trasformando l’impegno richiesto in qualcosa che mina l’efficacia del trattamento salvavita. Studi qualitativi hanno riportato che la “stanchezza” del follow-up è un fattore significativo che contribuisce all’interruzione precoce delle terapie<sup>(11,12)</sup>.

### Il peso delle attese per i lungosopravvivenenti

Con l’avvento delle terapie biologiche e dell’immunoterapia la popolazione dei lungosopravvivenenti, in passato poco numerosa, è in costante crescita. Questo gruppo di pazienti è il più esposto alla time toxicity. Non vi è attualmente un consenso nella definizione di tale popolazione tuttavia è ragionevole definire come lungosopravvivenenti i pazienti vivi dopo almeno 5 anni dalla diagnosi<sup>(13)</sup>. Il trattamento attivo per i pazienti con neoplasia metastatica, può essere esteso per decenni (ad es. terapia anti-HER2 o immunoterapia) e anche nei casi in cui si decide, in accordo con il paziente, di sospendere temporaneamente il trattamento in atto, le visite di follow-up e le rivalutazioni radiologiche devono essere rigorosamente cadenzate.

Sebbene il follow-up sia essenziale per la diagnosi precoce di recidive o progressioni di malattia nel caso dei lungosopravvivenenti, l’intensità e la durata della sorveglianza possono causare un significativo impegno. In alcuni casi un serrato follow-up clinico-strumentale può essere poco giustificabile.

La letteratura mostra che l’impatto della sorveglianza include:

- Accesso presso la struttura ospedaliera ed assenza da attività lavorativa: molti appuntamenti di controllo comportano la perdita di giornate lavorative o la necessità di permessi. Questo ha un impatto economico significativo (financial toxicity)<sup>(14,15)</sup>.
- Stress e ansia da controllo: la visita medica ha il ruolo di rassicurare il paziente relativamente al suo stato di salute, tuttavia può, in maniera più o meno

consua, generare nel paziente una sorta di stato di “ansia da controllo”, che con un neologismo può riassumersi con la parola scanxiety, impedendo al paziente di percepirsi come “guarito” ma piuttosto come “malato cronico”<sup>(16)</sup>. La time toxicity, in questo contesto, si manifesta come una sorta di frammentazione della vita normale, dove il calendario personale rimane costantemente subordinato agli appuntamenti medici, anche in assenza di malattia attiva. Il paziente non è libero di pianificare la propria vita senza considerare la prossima visita o la prossima rivalutazione diagnostica, tale situazione limita l'autonomia e il completo reinserimento sociale e professionale.

## DISCUSSIONE

I risultati della revisione evidenziano che la time toxicity dovrebbe essere un endpoint sempre più da considerare nella pianificazione e nella valutazione dei trattamenti oncologici. La sua importanza è amplificata nei contesti di cronicità, come nel carcinoma della mammella e nella gestione del lungosopravvivenente.

### Implicazioni Cliniche e Aderenza Terapeutica

Per le pazienti con carcinoma mammario ormono-sensibile, l'aderenza alla terapia endocrina adiuvante è fondamentale ed è direttamente correlata alla sopravvivenza<sup>(11)</sup>. Pertanto, qualsiasi fattore che mini tale aderenza è un fattore di rischio per l'esito clinico. La time toxicity non è solo un “fastidio”, ma un elemento che può portare anche all'interruzione del trattamento, specialmente quando il paziente si sente bene. I clinici devono pertanto integrare la valutazione del carico di cura percepito come parte integrante della discussione pre-trattamento e di follow-up. Questo implica l'adozione di un approccio decisionale condiviso (shared decision making) che tenga conto non solo dell'efficacia e della tossicità clinica, ma anche dell'impatto temporale del regime proposto.

### Strategie di Mitigazione e Innovazione

L'identificazione della time toxicity come problema clinico richiede lo sviluppo di strategie di mitigazione mirate, che puntino a ottimizzare il tempo del paziente e a spostare il baricentro dell'assistenza dall'ospedale al domicilio:

Ottimizzazione della logistica e de-escalation della sorveglianza: la riduzione dei tempi di attesa e il miglioramento dei processi di check-in e check-out sono misure basilari. Tuttavia, l'intervento più impattante sui lungosopravvivenenti è la personalizzazione dei protocolli di follow-up. Per i pazienti a basso rischio di recidiva andrebbe sempre valutata una de-escalation della frequenza delle visite e degli esami strumentali. Questo non solo riduce il carico emotivo e il tempo impiegato nella ricerca ed esecuzione degli esami richiesti ma, soprattutto, sposta il focus clinico verso la gestione delle sequele a lungo termine (es. tossicità cardiaca, fatigue) piuttosto che sulla sola ricerca di recidiva.

Telemedicina e monitoraggio remoto: l'adozione della

telemedicina e dei consulti virtuali è una delle soluzioni più efficaci per abbattere la time toxicity legata al viaggio e all'attesa. Per i pazienti con tumori mammari in endocrinoterapia, il monitoraggio remoto dei sintomi (ad esempio tramite app) e l'invio delle prescrizioni possono sostituire alcune visite fisiche di routine. Questo approccio consente di liberare tempo prezioso sia per il paziente che per le strutture sanitarie ed alleggerire il carico emotivo legato alla visita in presenza<sup>(17)</sup>.

Integrazione dell'assistenza primaria: un modello di assistenza in cui il medico di medicina generale o le case di comunità, supportati da linee guida oncologiche specifiche, assumono un ruolo centrale nella sorveglianza e nella gestione delle tossicità croniche. Questo approccio potrebbe contribuire a ridurre la dipendenza del paziente dai centri oncologici specializzati.

### Limiti della ricerca e prospettive future

La ricerca sulla time toxicity è ancora in fase di maturazione concettuale e metodologica. Un limite significativo è la mancanza di un singolo strumento di misurazione universalmente accettato, che impedisce confronti robusti tra studi diversi. Inoltre, molti degli studi che quantificano il tempo sono retrospettivi o basati sull'autovalutazione del paziente, introducendo un potenziale bias di recall<sup>(6)</sup>.

Le prospettive future dovrebbero includere l'integrazione della time toxicity come endpoint standard negli studi clinici. L'oncologia di precisione deve evolvere dal concentrarsi solo sul “cosa” e “quanto” trattare, per includere anche “per quanto tempo” e “con quale dispendio temporale e logistico” il paziente può e vuole sostenere il trattamento.

## CONCLUSIONI

La tossicità temporale o time toxicity è un onere significativo e spesso sottovalutato che interessa una larga parte di pazienti, in particolare quelli affetti da patologia oncologica. Questo carico può compromettere l'aderenza terapeutica e la qualità della vita a lungo termine, trasformandosi in un fattore che limita l'efficacia globale del trattamento oncologico.

È imperativo che l'oncologia clinica evolva, adottando una misurazione proattiva e strategie di mitigazione della time toxicity. La personalizzazione dei piani di cura e di follow-up non deve più basarsi solo sul rischio oncologico, ma deve incorporare anche la tollerabilità logistica e l'impatto temporale sulla vita del paziente. Implementare modelli di cura che preservano il tempo libero da ospedale (“time at home”) dovrebbero essere integrati come obiettivo primario dell'assistenza per garantire un'assistenza incentrata non solo sulla sopravvivenza, ma anche sul benessere globale e duraturo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gupta A, Eisenhauer EA, Booth CM: *The time toxicity of cancer treatment*. J Clin Oncol, 2022;40(11):1234–1237. PMID: 35234867
2. Chan RJ, Gordon LG, Tan CJ, et al.: *Minimally disruptive medicine in oncology: a scoping review*. Lancet Oncol, 2021;22(7):e301–e313. PMID: 33836146

3. Gupta A, Johnson SJ, Ness KK, et al.: *Time-related burdens of cancer care*. JCO Oncol Pract, 2022;18(4):245–246
4. Gupta A, Johnson WV, Henderson NL, et al.: *Patient, caregiver, and clinician perspectives on the time burdens of cancer care*. JAMA Netw Open, 2024;7(11):e2447649
5. Nwozichi C, Omolabake S, Ojewale MO, et al.: *Time toxicity in cancer care: a concept analysis using Walker and Avant's method*. Asia Pac J Oncol Nurs, 2024;11(12):100610
6. Fundytus A, Prasad V, Booth CM: *Has the current oncology value paradigm forgotten patients' time? Too little of a good thing*. JAMA Oncol, 2021;7(12):1757–1758
7. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee guida: Carcinoma della mammella (early breast cancer)*. Milano: AIOM; 2023
8. ESMO Guidelines Committee. *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Lugano: European Society for Medical Oncology; 2023
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 8.2025*. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025.
10. Lobo-Martins S, Tryfonidis K, Loibl S, et al.: *Extended adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: finding the individual balance*. ESMO Open, 2025;10(5):105057
11. Eliassen FM, Blåfjellidal V, Helland T, et al.: *Importance of endocrine treatment adherence and persistence in breast cancer survivorship: a systematic review*. BMC Cancer, 2023;23:625
12. Brett J, Boulton M, Fenlon D, et al.: *Adjuvant endocrine therapy after breast cancer: a qualitative study of factors associated with adherence*. Patient Prefer Adherence, 2018;12:291–300. PMID: 29497284; PMCID: PMC5819578
13. KC M, Fan J, Hyslop T, et al.: *Relative burden of cancer and noncancer mortality among long-term survivors of breast, prostate, and colorectal cancer in the US*. JAMA Netw Open, 2023;6(7):e2323115
14. Mols F, Tomalin B, Pearce A, Kaambwa B, Koczwara B: *Financial toxicity and employment status in cancer survivors: a systematic literature review*. Support Care Cancer, 2020;28(12):5693–5708
15. Tangka FK, Trogdon JG, Nwaise I, et al.: *State-level estimates of cancer-related absenteeism costs*. J Occup Environ Med, 2013;55(9):1015–1020. PMID: 23969498; PMCID: PMC4731096
16. Bui KT, Liang R, Kiely BE, Brown C, Dhillon HM, Blinman P: *Scanxiety: a scoping review about scan-associated anxiety*. BMJ Open, 2021;11(5):e043215
17. Graetz I, Hu X, Kocak M, et al.: *Remote monitoring app for endocrine therapy adherence among patients with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial*. JAMA Netw Open, 2024;7(6):e2417873.

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Giuseppe Fotia**

e-mail: giuseppe.fotia@istitutotumori.mi.it

## Gli xenotrapianti: tra sfide scientifiche, dilemmi etici e legislazione

Giuseppe Battimelli

Presidente della Società Italiana per la Bioetica e i Comitati Etici (SIBCE)

Ricevuto in Redazione il 12 gennaio 2026

**Parole chiave:** Xenotrapianto, sperimentazione animale, specismo.

**Key Words:** Xenotransplantation, animal experimentation, speciesism.

### RIASSUNTO

*L'interesse scientifico per gli xenotrapianti ovvero il trapianto di organi, tessuti o cellule di una specie animale in un'altra specie, nasce dalla possibilità di far fronte alla grave carenza di organi, laddove la chirurgia trapiantologica rappresenta la terapia d'elezione e risolutiva per diverse patologie umane, ma su di essi gravano molti e complessi aspetti di tipo scientifico e tecnico e anche dilemmi di ordine etico e bioetico.*

### SUMMARY

*The scientific interest in xenotransplantations, or the transplantation of organs, tissues or cells of one animal species into another species, arises from the possibility of dealing with the serious shortage of organs, where transplant surgery represents the elective and decisive therapy for various human pathologies, but they are burdened by many complex scientific and technical aspects and also ethical and bioethical dilemmas.*

### INTRODUZIONE

In Italia<sup>a</sup>, come in tutto il mondo, la sproporzione fra domanda e offerta di organi umani è ridicibile ma difficilmente eliminabile e per questo è divenuto necessario sviluppare la ricerca di trapianti d'organo da altre specie, soprattutto suini. Sugli xenotrapianti, rispetto ai trapianti convenzionali, gravano diverse e complesse incognite di tipo scientifico di cui nella presente riflessione si farà solo un cenno, per approfondire invece alcune questioni e dilemmi di ordine etico e bioetico.

### Gli xenotrapianti: complessità scientifiche e dubbi etici

Gli xenotrapianti non sono di per sé una novità, se si considera che le valvole cardiache suine sono già ordinariamente impiegate, così come la pelle, che talvolta viene utilizzata come intervento provvisorio per le gravi ustioni, o anche le cellule, come le isole di Langerhans trapiantate nei diabetici.

Rispetto ai primati non umani (specie protette tra l'altro

come lo scimpazè, il gorilla e l'orango ecc. e considerati non buoni modelli, anche se più vicini all'uomo dal punto di vista filogenetico e allo stato attuale delle conoscenze scientifiche ancora necessari nella ricerca biomedica solo all'uso regolatorio come i farmaci), è stato identificato invece il maiale quale animale ideale, perché le dimensioni degli organi sono abbastanza simili a quelli dell'uomo ed è possibile modificare il loro DNA; inoltre sono animali già utilizzati per l'alimentazione e si riproducono in tempi rapidi.

I complessi problemi scientifici e tecnici degli xenotrapianti d'organo non sono ancora risolti e riguardano in particolare il problema del rigetto e l'immunologia dello xenotrapianto.

Come è noto, è possibile il rigetto iperacuto, dovuto agli anticorpi xenoreattivi preesistenti e al complemento del ricevente, ma è da annoverare anche il rigetto acuto vascolare, attivato dagli anticorpi xenoreattivi indotti dalle cellule natural killer attivate e dai monociti del ricevente, e tutto ciò causa infiammazione e trombosi. È possibile anche il rigetto mediato dalle cellule T ed infine il rigetto cronico come si verifica nell'allotrapianto.

Questi risultati scientifici hanno suggerito la produzione di maiali transgenici, cioè modificati geneticamente con le tecniche di editing genico (anche attraverso la tecnologia del Crispr-Cas9) in modo tale che il maiale non produca un particolare zucchero (l'alfa 1,3 galattosio o alfa-gal), principale responsabile della risposta immunitaria al rigetto iperacuto.

L'altro grave problema paventato è il verificarsi di fenomeni di xenozoonosi, il cosiddetto salto di agenti infettivi virali dal maiale all'uomo (spillover), che diventano particolarmente pericolosi; in particolare, i maiali contengono nel loro DNA sequenze che codificano retrovirus (PERV - Porcine Endogenous RetroViruses -); in questo caso il passaggio di specie avverrebbe in modo diretto, rispetto per esempio al caso del Covid-19 avvenuto casualmente.

Parimenti importante è il problema della transgenesi, per cui l'animale con l'ingegneria genetica viene modificato mediante l'introduzione nel suo patrimonio genetico di nuovi geni anche umani.

Oltre gli aspetti tecnici, sono di rilievo come detto gli aspetti etici e, preliminari ad essi, sono da considerare anche

a Ministero della Salute. Istituto Superiore di Sanità. Centro Nazionale Trapianti. Sistema Informativo Trapianti. [https://trapianti.sanita.it/statistiche/liste\\_attesa\\_1.aspx](https://trapianti.sanita.it/statistiche/liste_attesa_1.aspx) consultato il 9.1.2025: pazienti in lista d'attesa 8.561. trapianti effettuati anno 2024 n. 4621 - tempo di attesa in aa per organi: cuore 3,3- fegato 1,6- pancreas 6,3- polmone 2,6- rene 3.1- intestino 5,7

gli elementi antropologici, filosofici, psicologici, né sono da omettere questioni giuridiche e legislative.

Dal punto di vista strettamente bioetico gli xenotrapianti rispondono alle seguenti domande: quanto e in che modo, l'organo di un animale può incidere sull'integrità della persona ricevente, tenuto conto che per integrità è da intendersi l'identità corporea, ma anche quella psicologica e finanche genetica? Fino a che punto è accettabile il rischio clinico per un trapianto tuttora sperimentale? Quale tollerabilità è da considerare nel rapporto rischio/beneficio degli xenotrapianti?

Importante è la questione dell'identità personale (che è rappresentata ad un tempo dall'ontologia "essere persona" e dalla psicologia "sentirsi persona") che potrebbe modificarsi, ed in questo è il limite etico, in riferimento a taluni organi del corpo che certamente hanno rispetto ad altri un significato paradigmatico dell'essere umano (è noto per esempio che l'encefalo e le gonadi, hanno una relazione identitaria con la persona e difatti la legge 1 aprile 1999, n.91 ne vieta il prelievo).

Tra l'altro, per quanto detto sulla problematica "zoonosi", e quindi per le insorgenti malattie virali, è imprescindibile in via preventiva uno stretto monitoraggio del paziente trapiantato che va esteso anche ai familiari e a quelli che vivono a stretto contatto, fino alla preclusione della procreazione per evitare possibili trasmissioni di modificazioni genetiche.

Come detto in precedenza, però, considerata anche una diversa sensibilità espressa in ambito filosofico e giuridico, altre domande preliminari rispetto a quelle bioetiche riguardanti l'uomo si impongono e sono: è accettabile e fino a che punto è tollerabile l'intervento dell'uomo sull'ordine naturale del creato? È eticamente lecito l'utilizzazione di animali per la sopravvivenza e il benessere dell'uomo?

Per questo, risultano evidenti almeno due interpretazioni nel rapporto uomo-animale in generale e nella pratica degli xenotrapianti in particolare, per elaborare un giudizio etico, che riflettono due visioni etico-antropologiche differenti e contrapposte: da una parte c'è chi ritiene che l'uomo e l'animale siano due creature che hanno dignità equivalente e quindi è un vero e proprio specismo la pretesa dell'uomo di uno status superiore rispetto agli animali di cui non è lecito nessun uso; dall'altra c'è chi ritiene che in virtù proprio di quella supremazia è lecito all'uomo usare gli animali senza alcun limite anche etico, considerati alla stregua di puri oggetti.

Una terza posizione è quella dell'etica della responsabilità, sia scientifica che etica stessa e che sostiene: a) l'animale ha un suo intrinseco valore che l'uomo deve rispettare; b) la persona umana nella creazione e nella gerarchia degli esseri viventi possiede una dignità unica e superiore; c) nell'ambito degli xenotrapianti l'uso dell'animale si giustifica eticamente solo quando e perché si vuole raggiungere il bene salute e addirittura il bene vita dell'uomo, che sono rilevanti beni primari per l'uomo; d) tale finalità deve avvenire sempre senza determinare intollerabili sofferenze dell'animale e con

procedure scientificamente validate e condivise.

La contrapposizione tra specismo e antispecismo, di cui certamente punto di riferimento del mondo animalista sono il filosofo australiano Peter Singer e al filosofo e attivista statunitense Tom Regan<sup>b</sup>, ha inciso anche sui risvolti giurisprudenziali e legislativi, che meriterebbero particolare ed ulteriore approfondimento.

Ci limitiamo solamente a tale proposito a ricordare la modifica introdotta con la legge n. 1/2022 che ha modificato gli Artt. 9 e 41 della Costituzione italiana, e menzionata peraltro nell'ambito della parte dedicata ai 'principi fondamentali', laddove insieme alla tutela dell'ambiente, si sancisce che "...la legge dello Stato disciplina i modi e le forme di tutela degli animali".

Importante ci pare fare anche riferimento, per l'argomento oggetto della trattazione, alla controversia in ambito regolatorio e legislativo, tra il mondo accademico e scientifico e il mondo animalista ed anche nell'opinione pubblica, riguardo alla sperimentazione animale, che in Europa è disciplinata dalla Direttiva 2010/63 in materia di protezione di animali a fini scientifici.

Tale direttiva è stata recepita dall'Italia con decreto legislativo n. 26 del 2014, che in difformità all'articolo 2 della suddetta direttiva europea, introduceva norme più restrittive, non permettendo l'utilizzo di animali per le ricerche sugli xenotrapianti e sulle sostanze d'abuso; divieti peraltro che hanno subito una moratoria che è stata più volte rinnovata negli anni.

Sulla questione è intervenuta qualche anno fa il mondo accademico con un documento della Conferenza dei Rettori e delle Università Italiane (CRUI) ribadendo la necessità, allo stato, dell'impiego imprescindibile di animali vivi per ricerche sulla tossicità, la tolleranza e l'efficacia di un farmaco, tra l'altro come previsto da linee guida internazionali e dagli enti regolatori.

Come pure sull'argomento si è espresso più volte il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), e da ultimo il 25 febbraio 2025 il Comitato Nazionale per la Biosicurezza le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV) con una mozione, laddove si invitava il Governo a rimuovere tali divieti in materia di xenotrapianti e di ricerca sulle sostanze di abuso, perché pregiudizievoli per la ricerca scientifica italiana.

Ora ciò è avvenuto molto recentemente perché in sede governativa il D.L. n. 200/2025 del 31 dicembre 2025, cosiddetto decreto Milleproroghe, ha abrogato definitivamente i divieti italiani della Direttiva 2010/63/UE di cui s'è detto e quindi anche la relativa moratoria, non più necessaria, riguardanti le ricerche sugli xenotrapianti e le ricerche sulle dipendenze da fumo, alcol e altre sostanze d'abuso.

È anche da dire che nell'ambiente accademico e della ricerca, ma già nella stessa direttiva europea<sup>c</sup>, si auspicava una incentivazione di percorsi e metodi alternativi e di sostituzione alla sperimentazione animale, magari grazie a strumenti informatici e all'IA rispettando il benessere animale

b Tom Regan, filosofo, nel 1983 pubblica "The Case for Animal Rights" (trad. it. I diritti degli animali, Garzanti, Milano, 1990) getta le basi del Movimento per i diritti animali.

c Direttiva EU 2010/63: al n. 11 viene statuito che per svolgere una ricerca coinvolgente la sperimentazione sugli animali sussiste l'obbligo di rispettare il principio delle 3R della sostituzione, della riduzione e del perfezionamento nel rigido rispetto della gerarchia dell'obbligo di ricorrere a metodi alternativi. Il principio delle 3R Replacement, Reduction, Refinement formulate da William Russell e Rex Burch, sono utilizzate come quadro etico per la sperimentazione degli animali da laboratorio

e tenendo ben conto di utilizzare animali solo quando non esistono alternative valide, innanzitutto per ragioni etiche e tra l'altro anche per ragioni economiche, perché l'utilizzo del modello animale è estremamente costoso e richiede tempi a volte molto lunghi.

## CONCLUSIONI

Gli xenotrapianti rappresentano una svolta nella medicina trapiantologica?

Le prospettive offerte sono reali e percorribili? Quali sono queste prospettive?

L'ammissibilità degli xenotrapianti riprende l'interesse scientifico verso una sperimentazione dei trapianti sollecitata dalla carenza di organi e con la finalità di salvare vite umane.

Verosimilmente per le motivazioni sopra menzionate e per le esperienze numericamente esigue, è opportuno per il tempo presente una sperimentazione animale-animale e poi la verifica dei risultati riproducibili animale-uomo, a conferma della praticabilità e della sicurezza e pertanto vale il principio etico di precauzione, quale approccio alla gestione del rischio di fronte a un possibile pericolo per la salute umana e tenuto conto della mancanza di altri mezzi che siano risolutivi delle patologie.

Negli xenotrapianti, anche se la tecnica è percorribile ed è verificata la liceità in linea di principio di tale procedura terapeutica (inderogabile è la necessità di salvare una vita umana da un lato e il rispetto dell'animale dall'altro), pur tuttavia si mette alla prova, con notevoli dubbi ed incertezze, il limite scientifico ed il limite etico sia verso l'uomo che verso l'animale, e pertanto è doveroso anche esplorare vie alternative allo xenotrapianto, così come, per esempio l'uso terapeutico delle cellule staminali adulte magari dello stesso paziente per ricostituire cellule, tessuti ed organi danneggiati.

Al momento quindi gli xenotrapianti sono una suggestiva prospettiva per il futuro e al presente sono irrinunciabili le donazioni di organi dell'allotrapianto che devono essere incentivate, costruendo un diffusa cultura del dono.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pontificia Accademia per la Vita: *La prospettiva degli Xenotrapianti. Aspetti scientifici e considerazioni etiche*. 26.09.2001
2. RESCIGNO A: *I diritti animali nella prospettiva contemporanea: l'antispesismo giuridico e la soggettività animale*. Contributo in volume: *Cibo e Diritto. Una prospettiva comparata*. Atti del XXV colloquio biennale Associazione Italiana di Diritto Comparato, Parma 23-25 maggio 2019, Roma, 2020
3. MEOLA F: *Al crocevia tra i diritti delle diverse specie: a proposito degli xenotrapianti*. *Bioweb Journal. Rivista di Biodiritto*, 2019;1:453-75
4. MELE V: *Per un'ecologia personalista, fra antropocentrismo ed ecocentrismo*. in J. Vial Correa, E. Sgreccia (a cura di): *La cultura della vita: fondamenti e dimensioni*. Libreria Editrice Vaticana, Città del Vaticano 2002
5. Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB): *Mozione sulla Sperimentazione animale con riferimento ai divieti posti dal D.L. 26/2014 in merito agli xenotrapianti e alle sostanze di abuso*. 27 marzo 2020
6. Comitato Nazionale per la Biosicurezza le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV): *Mozione sulla Regolazione della Sperimentazione su modelli animali*. 25 febbraio 2025
7. Legge Costituzionale 11 febbraio 2022, n. 1: *Modifiche agli articoli 9 e 41 della Costituzione in materia di tutela dell'ambiente*. *Gazzetta Ufficiale* n. 44 del 22 febbraio 2022
8. Direttiva 2010/63/EU: *Per la tutela degli animali impiegati a fini scientifici*
9. D.L. 4 marzo 2014, n. 26: *Attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici*. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 61 del 14.3.2014
10. D.L. 31 dicembre 2025, n. 200: *Disposizioni urgenti in materia di termini normativi*. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 302 del 31.12.2025

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott. Giuseppe Battimelli**

e-mail: battimelligiuseppe@libero.it

# Salute dell'osso e terapia endocrina adiuvante nel carcinoma mammario

Greta Schivardi, MD<sup>1,2</sup>; Rebecca Pedersini, MD<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences, and Public Health (DSMC), University of Brescia, Brescia, Italy

<sup>2</sup>Medical Oncology Unit, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy

<sup>3</sup>Medical Oncology Department, SSVD Breast Unit, ASST Spedali Civili of Brescia, 25123, Brescia, Italy

Ricevuto in Redazione il 31 gennaio 2026

**Parole chiave:** Tumore mammario, terapia ormonale, salute dell'osso, fratture cliniche, terapia anti-riassorbitiva.

**Key Words:** Breast cancer, endocrine therapy, bone health, clinical fractures, anti-resorptive drugs.

## RIASSUNTO

La terapia endocrina adiuvante rappresenta il cardine del trattamento del carcinoma mammario luminal-like; tuttavia, la deprivazione estrogenica indotta espone le pazienti a un aumentato rischio di perdita ossea e di fratture, configurando la cancer treatment-induced bone loss (CTIBL). Si tratta di una tossicità clinicamente rilevante, con potenziali ripercussioni sulla qualità di vita e sull'aderenza alle terapie oncologiche.

Il presente lavoro propone una revisione narrativa dei principali meccanismi fisiopatologici alla base della CTIBL e delle strategie di valutazione del rischio, approfondendo il ruolo della densitometria ossea nella diagnosi e nel monitoraggio di tale condizione, evidenziandone al contempo i limiti. Vengono discusse le opzioni di prevenzione e trattamento attualmente disponibili nella pratica clinica, sottolineando l'importanza di un approccio preventivo precoce basato su misure generali e sull'impiego di terapie anti-riassorbitive. Particolare attenzione è dedicata al denosumab, alla luce delle evidenze contrastanti disponibili nel setting adiuvante. Infine, vengono esplorate le prospettive future legate all'integrazione della composizione corporea come ulteriore strumento di personalizzazione della prevenzione della fragilità scheletrica.

## SUMMARY

Adjuvant endocrine therapy represents a cornerstone in the treatment of luminal-like breast cancer; however, treatment-induced estrogen deprivation exposes patients to an increased risk of bone loss and fractures, a condition known as cancer treatment-induced bone loss (CTIBL). CTIBL is a clinically relevant toxicity with potential negative effects on quality of life and adherence to oncological therapies.

This narrative review summarizes the main pathophysiological mechanisms underlying CTIBL and the strategies for fracture risk assessment, with particular focus on the role of bone mineral density assessment in the diagnosis and monitoring of this treatment-related adverse effect, while highlighting its limitations. Preventive and therapeutic options currently available in clinical practice are discussed, emphasizing the importance of an early preventive approach based on lifestyle measures and the use of anti-resorptive therapies. Special attention is given to denosumab, considering the conflicting evidence reported in the adjuvant setting.

Finally, future perspectives related to the integration of body composition assessment as an additional tool for personalized prevention of skeletal fragility are explored.

## INTRODUZIONE

Il carcinoma mammario rappresenta la neoplasia più frequentemente diagnosticata nella popolazione femminile, principale causa di morbidità oncologica<sup>(1)</sup>. Negli ultimi decenni, l'introduzione di programmi di screening, il miglioramento delle tecniche chirurgiche e l'ottimizzazione delle terapie sistemiche hanno determinato un significativo incremento della sopravvivenza. Ciò ha determinato il crescere dell'attenzione verso gli effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti, che possono incidere in modo rilevante sulla qualità di vita delle pazienti<sup>(2,3)</sup>.

Il carcinoma mammario luminal-like, caratterizzato dalla presenza di espressione dei recettori ormonali per estrogeni e/o progesterone, è la forma più comune (70% dei casi)<sup>(4)</sup>. La terapia antiormonale, in questo sottotipo biologico, si è consolidata nel tempo come trattamento cardine. In particolare, in setting precoce, ha l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva locale e a distanza attraverso il blocco diretto o indiretto della stimolazione estrogenica<sup>(5,6)</sup>. Le opzioni terapeutiche includono il tamoxifene e gli inibitori dell'aromatasi, che vengono associati, nelle pazienti in premenopausa e sulla base del rischio di recidiva di malattia, alla soppressione ovarica farmacologica (LHRH analogo). La durata del trattamento è di almeno cinque anni, ma si può considerare una strategia estesa nelle pazienti a maggiore rischio di recidiva tardiva<sup>(7)</sup>.

Se da un lato la terapia anti-ormonale adiuvante ha contribuito in modo sostanziale al miglioramento degli outcomes oncologici<sup>(6)</sup>, dall'altro ha portato all'emergere di problematiche croniche correlate alla deprivazione estrogenica<sup>(8,9)</sup>. Tra queste, la salute dell'osso riveste un ruolo cruciale. Gli estrogeni svolgono infatti una funzione chiave nel mantenimento dell'equilibrio del rimodellamento osseo<sup>(10)</sup> e la loro riduzione si associa a un aumento del turnover osseo e a una progressiva fragilità scheletrica con insorgere di fratture cliniche impattanti sulla qualità di vita<sup>(11)</sup>.

Con queste premesse, la valutazione del rischio di perdita ossea e di fratture non può più essere considerata un aspetto secondario nella gestione degli effetti collaterali del trattamento, ma deve entrare a pieno titolo nella presa in carico globale della paziente.

## Fisiologia del metabolismo osseo

Il tessuto osseo è un organo metabolicamente attivo, sottoposto a un continuo processo di rimodellamento fisiologico regolato dall'equilibrio tra riassorbimento e neoformazione. Questo processo è garantito dall'interazione tra osteoclasti, responsabili del riassorbimento osseo, e osteoblasti, che depositano nuova matrice e ne regolano la mineralizzazione. Una quota di osteoblasti maturi rimane inglobata nella matrice mineralizzata differenziandosi in osteociti, cellule chiave nella percezione degli stimoli meccanici e nella regolazione del turnover osseo. L'omeostasi scheletrica è mantenuta da un complesso sistema di fattori locali e sistemici, tra cui riveste un ruolo centrale l'asse RANK/RANKL/osteoprotegerina, che regola la differenziazione e l'attività degli osteoclasti e modula i processi di riassorbimento osseo<sup>(12,13)</sup>. Questo equilibrio è ulteriormente influenzato da fattori sistemici, quali il paratormone, coinvolto nella regolazione dell'omeostasi del calcio, e la vitamina D attivata, che favorisce l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo.

Anche il tessuto muscolare contribuisce al mantenimento della salute scheletrica, sia attraverso stimoli meccanici diretti sull'osso sia mediante la secrezione di miochine in grado di modulare il rimodellamento osseo<sup>(14)</sup>. La riduzione della massa e della funzione muscolare, frequente nelle pazienti oncologiche, può pertanto concorrere all'aumento del rischio di fragilità ossea e di fratture<sup>(15)</sup>.

In questo contesto, gli ormoni sessuali svolgono un ruolo cruciale. Gli estrogeni, attraverso i recettori espressi su osteoblasti e osteoclasti, riducono i processi di riassorbimento osseo e favoriscono il mantenimento della massa e della qualità dell'osso. La deprivazione estrogenica indotta dalla menopausa fisiologica altera tale equilibrio, determinando un aumento del turnover osseo con prevalenza del riassorbimento sulla neoformazione<sup>(16,17)</sup>. Le terapie endocrine utilizzate nel carcinoma mammario amplificano questi meccanismi fisiopatologici, inducendo una deprivazione estrogenica più marcata e prolungata che si traduce nella cancer treatment-induced bone loss (CTIBL), caratterizzata da una perdita accelerata di massa e qualità ossea e da un aumento del rischio di fratture<sup>(18)</sup>.

## Terapie anti-ormonali e Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL)

La CTIBL rappresenta una complicanza clinica rilevante nelle pazienti con carcinoma mammario sottoposte a terapia adiuvante, in particolare agli inibitori dell'aromatasi. La riduzione dei livelli estrogenici altera l'equilibrio del rimodellamento osseo, determinando un aumento del turnover con prevalenza dei processi di riassorbimento e una progressiva perdita di massa minerale ossea (BMD) che può portare a osteopenia, osteoporosi e fragilità ossea con aumento del rischio di fratture<sup>(19)</sup>.

A differenza di quanto osservato nella menopausa fisiologica<sup>(20)</sup>, la CTIBL non determina solo una diminuzione quantitativa della BMD, ma influisce anche sulla qualità micro-architetturale dell'osso, compromettendone ulteriormente la resistenza meccanica<sup>(21)</sup>. Studi osservazionali hanno documentato un incremento delle fratture osteoporotiche nelle donne con carcinoma mammario in trattamento anti-ormonale rispetto a pazienti simili per età e stato menopausale<sup>(22,23)</sup>. Le fratture osteoporotiche si associano a dolore, riduzione dell'autonomia funzionale e peggioramento della qualità

di vita, e possono compromettere l'aderenza alle terapie oncologiche, determinando interruzioni o modifiche del trattamento con potenziali ripercussioni sugli esiti complessivi di cura<sup>(11)</sup>.

## Valutazione densitometrica e stratificazione del rischio di frattura

La densitometria ossea mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) rappresenta lo strumento di riferimento per la valutazione iniziale e il monitoraggio della salute scheletrica nelle pazienti con carcinoma mammario candidate a terapie endocrine adiuvanti<sup>(24)</sup>. La misurazione della densità minerale ossea a livello della colonna lombare e del femore prossimale consente non solo l'identificazione di quadri di osteoporosi conclamata (T score  $\leq -2.5$  DS), ma anche una prima stratificazione del rischio di frattura, oltre a costituire un parametro oggettivo per il follow-up nel tempo. In questo contesto, la DXA dovrebbe essere ripetuta a intervalli regolari, generalmente ogni 18–24 mesi per tutta la durata del trattamento endocrino<sup>(24)</sup>, intercettando precocemente un'accelerazione della perdita di massa ossea o la comparsa di nuovi fattori di rischio<sup>(25,26)</sup>, permettendo un adeguamento tempestivo delle strategie preventive e terapeutiche.

Nonostante ciò, il rischio di frattura nelle pazienti con CTIBL può risultare sottostimato quando la valutazione si basa esclusivamente sui valori densitometrici. Non sempre la DXA è in grado di intercettare il danno qualitativo dell'osso<sup>(27,28)</sup>. Per questo motivo, la valutazione del rischio di frattura deve essere interpretata alla luce del contesto clinico e terapeutico complessivo, integrando l'analisi dei principali fattori di rischio clinici. Tra questi, assumono particolare rilievo l'età avanzata, il basso indice di massa corporea, il fumo attivo o pregresso, la storia familiare di fratture di femore o di osteoporosi, la presenza di fratture da fragilità in età adulta e l'uso prolungato di glucocorticoidi. Anche valori di T-score solo moderatamente ridotti, se associati a più fattori di rischio clinici, possono identificare pazienti con una probabilità significativamente aumentata di sviluppare fratture durante la terapia endocrina adiuvante<sup>(29)</sup>.

## Gestione della salute ossea in terapia endocrina adiuvante

In linea con le indicazioni delle principali società scientifiche internazionali, la valutazione del rischio osseo dovrebbe tradursi in interventi proporzionati al profilo clinico individuale, integrando misure generali e, quando indicato, terapie farmacologiche specifiche<sup>(18,29,30)</sup>. Le misure di base comprendono la promozione di uno stile di vita attivo, l'esercizio fisico regolare con carico e un adeguato apporto di calcio e vitamina D. La correzione della carenza di vitamina D rappresenta un presupposto essenziale per qualsiasi strategia di prevenzione o trattamento della fragilità ossea, in quanto la sua insufficienza è frequente nelle pazienti oncologiche e può compromettere l'efficacia dei trattamenti anti-riassorbitivi. In Italia, la supplementazione di vitamina D e l'impiego dei farmaci anti-riassorbitivi rientrano tra gli interventi riconosciuti e rimborsabili secondo i criteri definiti dalla Nota 79, facilitandone l'appropriatezza prescrittiva nella pratica clinica<sup>(31)</sup>. Quando la stratificazione del rischio identifica una probabilità aumentata di perdita ossea o di fratture, l'approccio preventivo assume un ruolo centrale: l'avvio precoce di una terapia anti-riassorbitiva, contestualmente all'inizio della terapia endocrina, consente di contrastare fin

dalle fasi iniziali l'accelerazione del turnover osseo indotta dalla deprivazione estrogenica, riducendo il rischio di danni strutturali irreversibili<sup>(18,29,30)</sup>. Un recente update delle linee guida AIOM suggerisce che i farmaci anti-riassorbitivi debbano essere avviati in prevenzione primaria della fragilità ossea in tutte le pazienti candidate a terapia anti-ormonale adiuvante<sup>(32)</sup>.

I bisfosfonati rappresentano da tempo una delle principali opzioni terapeutiche disponibili, con evidenze consolidate nel ridurre la perdita di massa ossea e l'incidenza di fratture da fragilità nelle pazienti con carcinoma mammario<sup>(33)</sup>, nonché prevenzione del rischio di metastasi ossee<sup>(34,35)</sup>. La scelta del farmaco anti-riassorbitivo, il timing di inizio e la durata del trattamento devono essere valutati in modo individualizzato, tenendo conto del profilo di rischio, dell'età, delle comorbidità, della tollerabilità e delle preferenze della paziente<sup>(32)</sup>. Un'attenzione particolare deve essere riservata all'aderenza terapeutica, soprattutto nel caso di trattamenti orali, e alla prevenzione degli eventi avversi, mediante un'adeguata valutazione odontoiatrica e un corretto monitoraggio clinico<sup>(36)</sup>. In questo contesto si inserisce il ruolo dei farmaci anti-riassorbitivi di nuova generazione, tra cui il denosumab, il cui impiego nelle pazienti con carcinoma mammario in terapia endocrina adiuvante è stato oggetto di studi clinici dedicati<sup>(32)</sup>.

### **Ruolo del denosumab nella prevenzione della fragilità ossea**

Il denosumab, anticorpo monoclonale diretto contro il ligando RANK, è stato valutato come trattamento adiuvante nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, ma non è caldeggiato dalle linee guida internazionali in setting precoce<sup>(29,34)</sup>, a causa dei risultati non univoci sulla prevenzione delle metastasi ossee emersi dagli studi randomizzati disponibili<sup>(37)</sup>. In particolare, due trial di fase III hanno analizzato il ruolo del denosumab in questo contesto: lo studio ABCSG-18<sup>(38)</sup> e il trial D-CARE<sup>(39)</sup>.

Lo studio ABCSG-18 ha arruolato pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario ormono-responsivo in stadio iniziale, trattate con inibitori dell'aromatasi, valutando l'efficacia del denosumab somministrato alla dose di 60 mg per via sottocutanea ogni sei mesi. L'endpoint primario dello studio, rappresentato dalla prevenzione delle fratture cliniche, è stato raggiunto, con una significativa riduzione del rischio di frattura rispetto al placebo confermata anche nel follow-up a lungo termine.<sup>38</sup> Lo studio ha inoltre suggerito un possibile beneficio sulla sopravvivenza libera da metastasi ossee e sulla sopravvivenza libera da malattia, sebbene questi outcomes rappresentassero endpoint secondari<sup>(40)</sup>.

Il trial D-CARE, includeva invece una popolazione più eterogenea e a più alto rischio di recidiva, comprendente pazienti sia in pre- che in post-menopausa, spesso trattate anche con chemioterapia e terapie target. Lo studio è formalmente negativo in quanto l'endpoint primario, rappresentato dalla sopravvivenza libera da metastasi ossee, non è stato raggiunto. Tuttavia, anche in questo studio è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza di fratture, confermando l'efficacia del farmaco nella protezione scheletrica<sup>(39)</sup>.

Alla luce delle evidenze disponibili, tenuto conto delle diversità di disegno e limiti dei due studi<sup>(41)</sup>, il denosumab dovrebbe essere considerato tra le opzioni terapeutiche per la prevenzione delle fratture nelle donne con carcinoma mammario in trattamento adiuvante anti-ormonale, in particolare nelle pazienti in post-menopausa (anche indotta

farmacologicamente). La dose raccomandata è di 60 mg ogni sei mesi, come da studio ABCSG-18, in quanto l'impiego di regimi ad alte dosi e a somministrazioni ravvicinate, come nel trial D-CARE, non è supportato dalle evidenze disponibili e non è consigliabile in ambito adiuvante<sup>(32)</sup>.

### **Osteonecrosi della mandibola: un evento raro da prevenire**

L'osteonecrosi della mandibola rappresenta un evento avverso raro ma clinicamente rilevante associato all'impiego dei farmaci anti-riassorbitivi<sup>(42)</sup>. Nel setting adiuvante del carcinoma mammario, il rischio di osteonecrosi risulta complessivamente basso<sup>(43)</sup>, soprattutto quando i trattamenti vengono somministrati a dosaggi e intervalli standard per la prevenzione della fragilità ossea<sup>(39)</sup>. Tuttavia, la possibilità di tale complicanza impone un'attenta valutazione preventiva e un corretto inquadramento odontoiatrico prima dell'inizio della terapia<sup>(44)</sup>.

Un'adeguata igiene orale, la gestione preventiva delle patologie dentarie e l'astensione da procedure odontoiatriche invasive durante il trattamento rappresentano elementi fondamentali per ridurre ulteriormente il rischio. In questo contesto, la collaborazione multidisciplinare tra oncologo, specialista dell'osso e odontoiatra assume un ruolo centrale nel garantire la sicurezza delle terapie anti-riassorbitivi e nel favorire l'aderenza al trattamento nel lungo periodo<sup>(44)</sup>.

### **Prospettive future: composizione corporea e rischio scheletrico**

Nonostante i progressi nella valutazione densitometrica e nella stratificazione del rischio di frattura, emergono sempre più evidenze che suggeriscono come la salute scheletrica non possa essere interpretata esclusivamente sulla base della densità minerale ossea<sup>(27,28)</sup>. La composizione corporea, in particolare la massa muscolare e la distribuzione del tessuto adiposo, sta assumendo un ruolo crescente nella comprensione del rischio di fragilità ossea nelle pazienti oncologiche<sup>(45)</sup>, superando l'impiego del BMI, essendo ormai evidente che questo parametro presenta importanti limiti nell'identificazione delle pazienti a rischio di fragilità ossea<sup>(46,47)</sup>. Tecniche di imaging già ampiamente utilizzate nella pratica clinica, come la densitometria ossea (DXA) e la tomografia computerizzata (TC), permettono una valutazione dettagliata della distribuzione della massa magra e della massa grassa<sup>(25,48)</sup>.

In questo contesto, il concetto tradizionale di obesità come fattore "protettivo" per la salute ossea appare sempre più superato in pazienti in terapia endocrina per il carcinoma mammario<sup>(14)</sup>. Dati emergenti suggeriscono che l'obesità non solo può perdere il suo effetto protettivo, ma potrebbe addirittura assumere un ruolo peggiorativo in condizioni di deprivazione estrogenica indotta dagli inibitori dell'aromatasi, configurando uno scenario diverso rispetto a quanto osservato nella menopausa fisiologica<sup>(49)</sup>.

Uno studio in letteratura ha dimostrato come un'elevata massa grassa corporea percentuale, sia associata a un aumento dell'incidenza e a una maggiore progressione delle fratture vertebrali nelle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi in setting adiuvante<sup>(50)</sup>. Questi risultati suggeriscono che la composizione corporea, più che il BMI in sé<sup>(29)</sup>, possa rappresentare un determinante chiave del rischio scheletrico in questo setting clinico. Ulteriori analisi sono necessarie per consolidare questi aspetti.

## CONCLUSIONI

La salute dell'osso rappresenta un elemento centrale nella gestione delle pazienti lungosopravvivenenti con carcinoma mammario sottoposte a terapia endocrina adiuvante. La CTIBL costituisce una tossicità clinicamente rilevante, che richiede un approccio integrato basato su una corretta valutazione del rischio, un monitoraggio adeguato e l'attivazione tempestiva di strategie preventive e terapeutiche. Queste includono la promozione di uno stile di vita sano, l'esercizio fisico regolare con carico, un adeguato apporto di calcio e vitamina D e l'avvio tempestivo di trattamenti anti-riassorbitivi con l'obiettivo prioritario di ridurre il rischio di fratture. In questo contesto, il denosumab, ai dosaggi impiegati per la prevenzione della fragilità ossea, rappresenta un'opzione efficace e sicura quando correttamente integrata nel percorso terapeutico complessivo della paziente. In prospettiva futura, l'integrazione della composizione corporea nella stratificazione del rischio potrebbe consentire un approccio più accurato e personalizzato alla prevenzione della fragilità scheletrica, favorendo interventi mirati alla preservazione della massa muscolare e al contenimento dell'eccesso di massa grassa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wagle NS, Nogueira L, Devasia TP, et al.: *Cancer treatment and survivorship statistics, 2025*. CA Cancer J Clin, 2025;75(4):308-340. doi:10.3322/caac.70011
2. Schmidt ME, Goldschmidt S, Hermann S, Steindorf K: *Late effects, long-term problems and unmet needs of cancer survivors*. Int J Cancer, 2022;151(8):1280-1290. doi:10.1002/ijc.34152
3. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al.: *American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline*. J Clin Oncol, 2016;34(6):611-635. doi:10.1200/JCO.2015.64.3809/SUPPL\_FILE/DS\_JCO.2015.64.3809.PDF
4. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G: *Breast cancer*. The Lancet. 2021;397(10286):1750-1769. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
5. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al.: *Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update*. J Clin Oncol, 2019;37(5):423-438. doi:10.1200/JCO.18.01160/ASSET/75D8DE7A-FD02-4EAD-9F3C-E9AF91EB485F/ASSETS/IMAGES/LARGE/JCO.18.01160TA2.JPG
6. Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al.: *Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update*. J Clin Oncol, 2019;37(33):3152-3165. doi:doi.org/10.1200/JCO.19.01472
7. Cucciniello L, Gerratana L, Del Mastro L, Puglisi F: *Tailoring adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: When, how, and how long?* Cancer Treat Rev, 2022;110. doi:10.1016/j.ctrv.2022.102445
8. Link-Rachner CS, Göbel A, Jaschke NP, Rachner TD: *Endocrine health in survivors of adult-onset cancer*. Lancet Diabetes Endocrinol. Elsevier Ltd, 2024;12(5):350-364. doi:10.1016/S2213-8587(24)00088-3
9. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, et al.: *Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis*. Ann Oncol, 2019;30(11):1784-1795. doi:10.1093/annonc/mdz298
10. Ramchand SK, Cheung YM, Grossmann M: *Bone health in women with breast cancer*. Climacteric, 2019;22(6):589-595. doi:10.1080/13697137.2019.1580257
11. Suzuki N, Ogikubo O, Hansson T: *The course of the acute vertebral body fragility fracture: Its effect on pain, disability and quality of life during 12 months*. Eur Spine J, 2008;17(10):1380-1390. doi:10.1007/s00586-008-0753-3
12. Liu W, Zhang X: *Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL)/RANK/osteoprotegerin system in bone and other tissues (Review)*. Mol Med Rep, 2015;11(5):3212-3218. doi:10.3892/mmr.2015.3152
13. Takegahara N, Kim H, Choi Y: *RANKL biology*. Bone, 2022;159. doi:10.1016/j.bone.2022.116353
14. Ma C, Tonks KT, Center JR, Samocha-Bonet D, Greenfield JR: *Complex interplay among adiposity, insulin resistance and bone health*. Clin Obes, 2018;8(2):131-139. doi:10.1111/COB.12240
15. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al.: *Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer*. JAMA Oncol, 2018;4(6):798-804. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0137
16. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al.: *Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology*. Physiol Rev, 2017;97:135-187. doi:10.1152/physrev.00033.2015.-Estrogens
17. Cheng CH, Chen LR, Chen KH: *Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover*. Int J Mol Sci. MDPI, 2022;23(3). doi:10.3390/ijms23031376
18. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body JJ, Hadji P, Zillikens MC: *Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer*. J Bone Oncol. Elsevier GmbH, 2021;28. doi:10.1016/j.jbo.2021.100355
19. Santen RJ: *Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients*. J Clin Endocrinol Metabol, 2011;96(2):308-319. doi:10.1210/jc.2010-1679
20. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al.: *American association of clinical endocrinologists/American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update*. Endocr Pract, 2020;26(s1):1-46. doi:10.4158/GL-2020-0524SUPPL
21. Catalano A, Gaudio A, Agostino RM, Morabito N, Bellone F, Lasco A: *Trabecular bone score and quantitative ultrasound measurements in the assessment of bone health in breast cancer survivors assuming aromatase inhibitors*. J Endocrinol Invest, 2019;42(11):1337-1343. doi:10.1007/s40618-019-01063-0

22. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, et al.: *Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial.* Ann Oncol, 2009;20(9):1489-1498. doi:10.1093/annonc/mdp033
23. Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, et al.: *Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study.* Bone, 2017;97:147-152. doi:10.1016/J.BONE.2017.01.013
24. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al.: *Assessment and management of bone health in women with oestrogen receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy: Position statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia.* Clin Endocrinol (Oxf), 2018;89(3):280-296. doi:10.1111/CEN.13735
25. Rouach V, Greenman Y, Chodick G, Goldstein I: *DXA assessment and fracture prevention in hormone positive breast cancer patients after treatment initiation with aromatase inhibitors: A registry-based cohort study.* J Bone Oncol, 2023;42. doi:10.1016/j.jbo.2023.100501
26. Garcia-Giralt N, Ovejero D, Servitja S, et al.: *Changes in femoral 3D-DXA cortical and trabecular indices in postmenopausal women with early breast cancer treated with aromatase inhibitors: a prospective study of the B-ABLE cohort.* Maturitas, 2025;201. doi:10.1016/j.maturitas.2025.108708
27. Dalla Volta A, Mazziotti G, Maffezzoni F, et al.: *Bone mineral density and frax score may not predict fracture risk in patients with cancer undergoing hormone deprivation therapies.* J Clin Oncol, 2020;38(29):3363-3366. doi:https://doi.org/10.1200/JCO.20.00434
28. McCloskey E V., Odén A, Harvey NC, et al.: *A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX.* J Bone Miner Res, 2016;31(5):940-948. doi:10.1002/jbmr.2734
29. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al.: *Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines †.* Ann Oncol, 2020;31(12):1650-1663. doi:10.1016/j.annonc.2020.07.019
30. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, et al.: *Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline.* J Clin Oncol, 2019;37(31):2916-2946. doi:10.1200/JCO.19.01696
31. Nota 79 (Determina n. 589 Della GU n. 115 Del 20/05/2015).
32. Zambelli A, Gerosa R, Cinquini M, et al.: *The use of bone-modifying agents in early breast cancer: AIOM Guidelines update and perspectives.* Tumori, SAGE Publications Ltd, 2025;111(5):366-378. doi:10.1177/03008916251367339
33. Sestak I, Singh S, Cuzick J, et al.: *Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: An international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet Oncol, 2014;15(13):1460-1468. doi:10.1016/S1470-2045(14)71035-6
34. Eisen A, Somerfield MR, Accordino MK, et al.: *Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update.* J Clin Oncol, 2022;40:787-800. doi:10.1200/JCO.21
35. O’Carrigan B, Wong MHF, Willson ML, Stockler MR, Pavlakis N, Goodwin A: *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer.* Cochrane Database Syst Rev, John Wiley and Sons Ltd, 2017;2017(10). doi:10.1002/14651858.CD003474.pub4
36. Kizub DA, Miao J, Schubert MM, et al.: *Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307).* Support Care Cancer, 2021;29(5):2509-2517. doi:10.1007/s00520-020-05748-8
37. Mastrantoni L, Garufi G, Di Monte E, et al.: *Adjuvant denosumab in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Ther Adv Med Oncol, 2023;15. doi:10.1177/17588359231173180
38. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al.: *Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCBSG-18): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* The Lancet, 2015;386(9992):433-443. doi:10.1016/S0140-6736(15)60995-3
39. Coleman R, Finkelstein DM, Barrios C, et al.: *Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2020;21(1):60-72. doi:10.1016/S1470-2045(19)30687-4
40. Gnant M, Pfeiler G, Steger GG, et al.: *Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCBSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2019;20(3):339-351. doi:10.1016/S1470-2045(18)30862-3
41. Moretti L, Richelmi L, Cosentini D, et al.: *Adjuvant denosumab for early breast cancer—Evidence and controversy.* Breast, 2024;78. doi:10.1016/j.breast.2024.103826
42. Brunner C, Arvandi M, Marth C, et al.: *Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer during a 20-Year Follow-Up: A Population-Based Multicenter Retrospective Study.* J Clin Oncol, 2025;43(2):180-188. doi:10.1200/JCO.24.00171
43. Gnant M, Frantal S, Pfeiler G, et al.: *Long-Term Outcomes of Adjuvant Denosumab in Breast Cancer.* NEJM Evidence, 2022;1(12). doi:10.1056/evidoa2200162
44. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al.: *Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ).* Oral Dis, John Wiley and Sons Inc, 2024;30(6):3679-3709. doi:10.1111/odi.14887
45. Dalla Volta A, Caramella I, Di Mauro P, 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. doi:10.1007/S11912-023-01447-9,
46. Caramella I, Dalla Volta A, Valcamonico F, Grisanti S, Berruti A: *Is BMI a reliable prognostic parameter in metastatic prostate cancer patients?* Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022;25(4):797. doi:10.1038/S41391-021-00474-6;SUBJMETA
47. Di Renzo L, Itani L, Gualtieri P, Pellegrini M, El Ghoch M, De Lorenzo A: *New BMI Cut-Off Points for Obesity in Middle-Aged and Older Adults in Clinical Nutrition Settings in Italy: A Cross-Sectional Study.* Nutrients, 2022;14(22). doi:10.3390/nu14224848
48. Linder N, Denecke T, Busse H: *Body composition analysis by radiological imaging - methods, applications, and prospects.* Rofo, 2024;196(10). doi:10.1055/A-2263-1501
49. Pedersini R, Amoroso V, Maffezzoni F, et al.: *Association of Fat Body Mass With Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer Undergoing Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy.* JAMA Netw Open, 2019;2(9):e1911080-e1911080. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.11080
50. Cosentini D, Pedersini R, Di Mauro P, et al.: *Fat Body Mass and Vertebral Fracture Progression in Women with Breast Cancer.* JAMA Netw Open, 2024;7(1):E2350950. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.50950

*Indirizzo per corrispondenza:*

**Dott.ssa Greta Schivardi**

e-mail: g.schivardi001@unibs.it

**Conflitti di interessi:** gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse per il presente lavoro.

**Contributo degli Autori:** tutti gli Autori hanno contribuito in modo sostanziale alla concezione e alla stesura del manoscritto, ne hanno revisionato criticamente i contenuti e approvato la versione finale.

**Aspetti etici:** il presente lavoro è una revisione narrativa della letteratura e non prevede il coinvolgimento diretto di pazienti né l'utilizzo di dati sensibili.

# AI in radioterapia: quanto possiamo fidarci del processo di autocontouring degli organi?

Pamela Rizzo, Marika Cava, Angelo Cioffi, Paola Scala, Mario Scala, Aristide Barone

Casa di Cura "Tortorella" - Salerno

Ricevuto in Redazione il 17 dicembre 2025

**Parole chiave:** Intelligenza artificiale, Radioterapia, Contornamento automatizzato, Limbus AI, Impatto clinico.

**Key Words:** Artificial intelligence, Radiotherapy, Automated contouring, Limbus AI, Clinical impact.

## RIASSUNTO

Questo studio descrive gli errori riscontrati durante il contornamento automatizzato degli organi a rischio (OAR) con il software Limbus AI, che sono già stati documentati in letteratura(1,2). L'algoritmo ha fuso in modo improprio i volumi di due organi differenti, interpretandoli come un'unica struttura, con conseguente necessità di una revisione manuale slice-by-slice e un aumento del tempo di pianificazione(3).

## SUMMARY

This study describes errors found during the automated contouring of organs at risk (OARs) with Limbus AI software, which have already been documented in the literature(1,2). The algorithm improperly merged the volumes of two different organs, interpreting them as a single structure, resulting in the need for manual slice-by-slice review and increased planning time(3).

## INTRODUZIONE

L'applicazione dell'intelligenza artificiale (IA) nei processi di pianificazione radioterapica ha portato vantaggi significativi in termini di rapidità e uniformità, soprattutto nella fase di segmentazione automatica degli organi(4). Tra i software disponibili, Limbus AI (deep learning, architettura U-Net) è ampiamente utilizzato. Tuttavia, permangono criticità legate a errori di riconoscimento anatomico e discrepanze rispetto ai contorni di riferimento clinico(1,5). Queste imprecisioni possono compromettere la qualità del piano dal punto di vista dosimetrico(6). Perciò, la supervisione da parte del medico radioterapista è essenziale per garantire la validazione finale del contouring e la sicurezza del paziente(7). L'integrazione tra automazione e competenza specialistica rimane il paradigma più affidabile per un uso clinico sicuro dell'IA in radioterapia(8).

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso il reparto di Radioterapia della Casa di Cura "Tortorella" (Salerno). Le immagini TC di simulazione sono state importate in Limbus Contour (versione 1.5) per eseguire il contornamento automatico di OAR e volumi bersaglio(1).

Durante il processo automatizzato sono stati identificati due casi problematici:

- in un paziente maschio, Limbus ha fuso vescica e mesoretto in un'unica struttura non anatomica (Fig. 1);

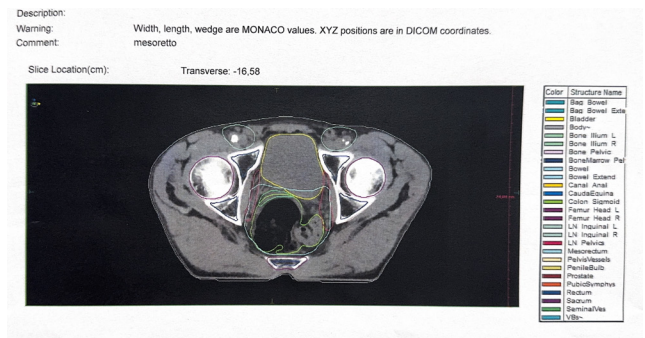


Figura 1: Contouring di una pelvi maschile con sovrapposizione del mesoretto alla vescica. Utilizzo del software Limbus.

- in una paziente femminile, Limbus ha delineato erroneamente una prostata - organo assente nell'anatomia femminile (Fig.2).

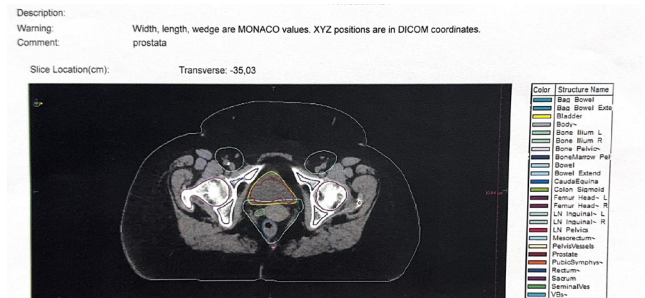


Figura 2: Contouring di una pelvi femminile con erronea individuazione della ghiandola prostatica. Utilizzo del software Limbus.

Entrambe le anomalie sono state corrette manualmente slice-by-slice da operatori esperti e successivamente validate clinicamente(3).

## RISULTATI

In entrambi i casi, i contorni generati da Limbus non erano utilizzabili direttamente per la pianificazione senza una revisione approfondita. La correzione manuale ha portato a un aumento significativo del tempo di workflow, vanificando parzialmente il risparmio temporale atteso con l'automazione(1,3).

Se non rilevati, questi errori avrebbero potuto causare discrepanze dosimetriche rilevanti, con potenziali implicazioni per la sicurezza del trattamento<sup>(2,6)</sup>.

## DISCUSSIONE

I casi evidenziano limiti nell'algoritmo di classificazione anatomica, probabilmente dovuti alla variabilità del distretto pelvico e alla possibile carenza di varianti anatomiche nei dati di training<sup>(8,9)</sup>.

Questi errori sottolineano l'importanza della supervisione clinica continua. Nonostante l'automazione acceleri molte fasi, può introdurre nuovi passaggi di verifica manuale<sup>(3,4)</sup>.

## CONCLUSIONE

Limbus AI può essere un valido supporto nella segmentazione automatica, ma non sostituisce l'esperienza clinica. È fondamentale mantenere una supervisione esperta e una verifica manuale per garantire precisione anatomica e sicurezza del trattamento radioterapico<sup>(7)</sup>.

Fino a quando gli algoritmi non saranno ulteriormente ottimizzati e addestrati su dataset più variabili, l'integrazione tra IA e competenza umana resta indispensabile<sup>(8)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tabita G, Savi C, Aguzzi M, Mangiacotti MG, Iacoboni F: *Using an Artificial Intelligence System "Limbus AI" for Automatic Segmentation of OAR's in Radiotherapy: Evaluation of Effectiveness and Dosimetric Impact*. J Adv Health Care, 2025;7(5):442
2. Guo H, Wang J, Xia X, et al.: *The dosimetric impact of deep learning-based auto-segmentation of organs at risk on nasopharyngeal and rectal cancer*. Radiat Oncol, 2021;16:113
3. Meyer C, Huger S, Bruand M, et al.: *Implementation of a Commercial Deep Learning-Based Auto Segmentation Software in Radiotherapy: Evaluation of Effectiveness and Impact on Workflow*. Life (Basel), 2022;12(12):2088
4. Systematic review: *Automatic segmentation with deep learning in radiotherapy*. Information, 2025;16(3):215. (review su vari prodotti, incluso Limbus)
5. Sykes JR, McDowell LJ, MacManus MP, et al.: *Clinical evaluation of the efficacy of Limbus AI software to augment contouring for prostate and nodes radiotherapy*. Br J Radiol, 2024;97(1158):1125–1132
6. Xianghua Guo, et al.: *Correlazione geometrica-dosimetrica nell'auto-segmentazione OAR usando deep learning. (studio su correlazione tra metriche geometriche e differenze dosimetriche)* BioMed Central, 2021; 16:113
7. Kamath A, Mercado Z, Poel R, Willmann J, Ermis E, Riggensbach E, Reyes M: *Comparing the Performance of Radiation Oncologists versus a Deep Learning Dose Predictor to Estimate Dosimetric Impact of Segmentation Variations for Radiotherapy*. MIDL. 2024
8. George Smith A, Kutnár D, Vogelius IR, Darkner S, Petersen J: *Localise to segment: crop to improve organ at risk segmentation accuracy*. arXiv. 2023. arXiv.2304.04606
9. Crespi L, Portanti M, Loiacono D: *Comparing Adversarial and Supervised Learning for Organs at Risk Segmentation in CT Images*. arXiv. 2023. arXiv.2303.17941

Indirizzo per corrispondenza:

**Dott. Aristide Barone**

e-mail: aristide.barone@casadicuratorella.it

## Libri ricevuti

Claudio Droghetti, Alberto Tomasi

### Il Medico e i Viaggiatori

Manuale di Travel Medicine

Ed. Minerva Medica, 4 dicembre 2025, pagg. 270, €. 23,75

Gli ultimi mesi della pandemia da COVID-19 non hanno solo colpito profondamente tutti i cittadini, i contagiati e le loro famiglie, ma hanno anche gravato finanziariamente sulle imprese, sugli imprenditori e sulla forza lavoro, richiedendo quasi a tutti importanti sacrifici.

Se gestiti correttamente, in modo sicuro e organizzato, i mesi a venire potrebbero offrire a tutti i cittadini la possibilità di riposarsi e rilassarsi, respirare aria fresca, e di ritrovarsi con amici e familiari, nelle proprie nazioni od oltre confine. A molti basta questo pensiero per stare meglio, ma vogliono comunque essere rassicurati sul fatto che sarà possibile recarsi in sicurezza presso alberghi, campeggi, ristoranti e bar, che i percorsi di trekking, i lungomare e le piste ciclabili saranno accessibili, che sarà possibile visitare le attrazioni culturali, che i trasporti per raggiungerli non avranno restrizioni e soprattutto che è stato fatto tutto il possibile per garantire la massima sicurezza dall'infezione.

In Italia, il turismo è un fattore chiave del tessuto economico e sociale e fornisce posti di lavoro e reddito indispensabili, soprattutto in quelle regioni senza fonti alternative di occupazione. In considerazione del fatto che durante una stagione estiva media (giugno-agosto) i residenti dell'UE effettuano 385 milioni di viaggi turistici e spendono 190 miliardi di euro risulta fondamentale porre le basi per un "viaggiare in sicurezza".

Lo scopo di questo volume si basa sulla necessità di fornire al viaggiatore consigli, indicazioni e soluzioni per risolvere tutte quelle possibili evenienze, talvolta non piacevoli, che possono accompagnare il cittadino desideroso di evadere dopo mesi di confinamento.

