



Dott. Stefano Frara – Prof. Andrea Giustina
Università Vita-Salute, Ospedale San Raffaele
Milano



SABATO

11 MARZO 2017

BRESCIA

Università di Brescia

Aula Magna S. Faustino, via S. Faustino 74/b

**Cure simultanee e di supporto:
l'integrazione fra ospedale e
territorio nella gestione delle
patologie oncologiche rese
croniche dai trattamenti.**

**QUANDO IMPIEGARE I FARMACI INIBITORI
DEL RIASSORBIMENTO OSSEO?**

WHY?



WHO?



WHY?

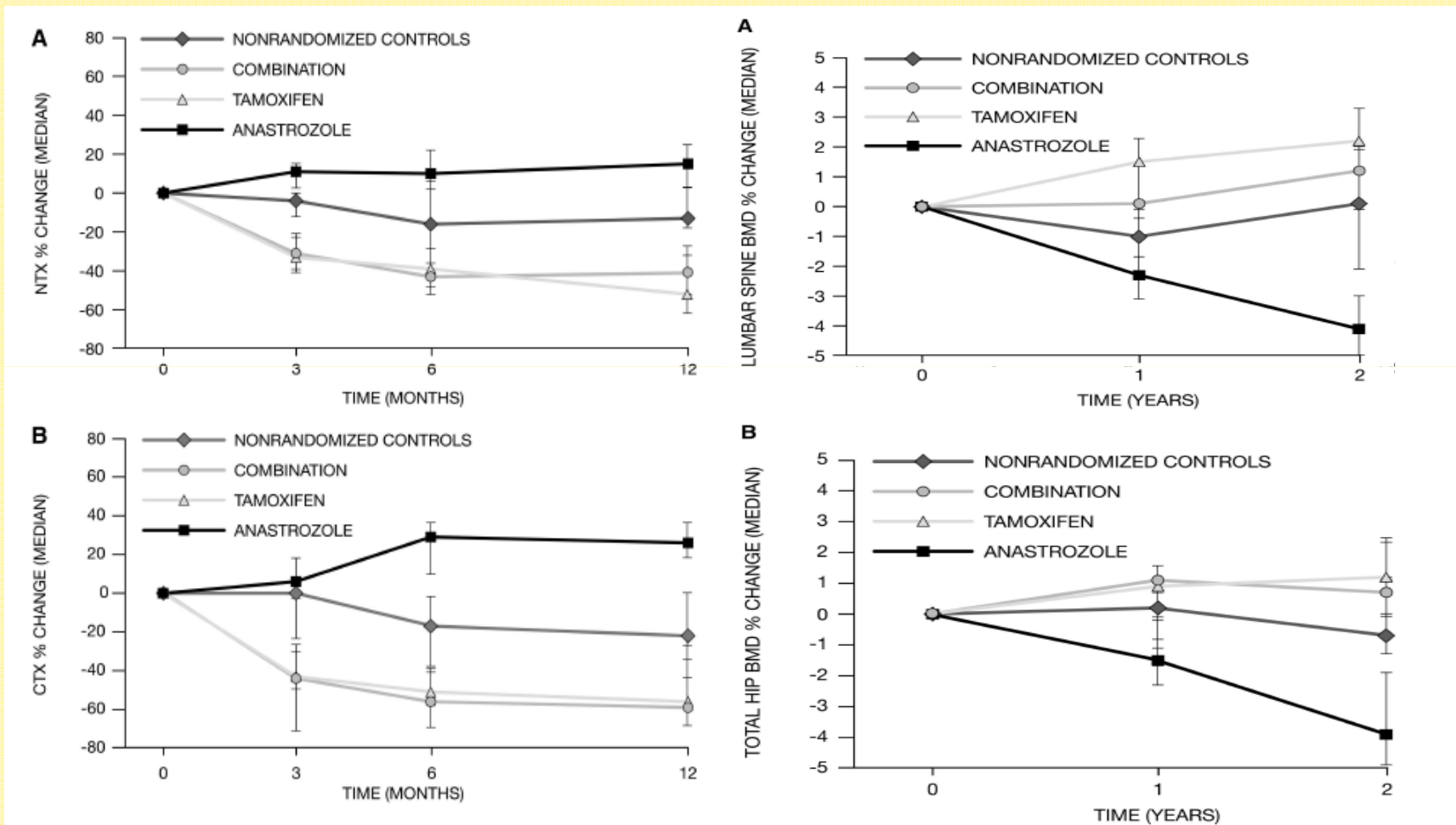


WHO?



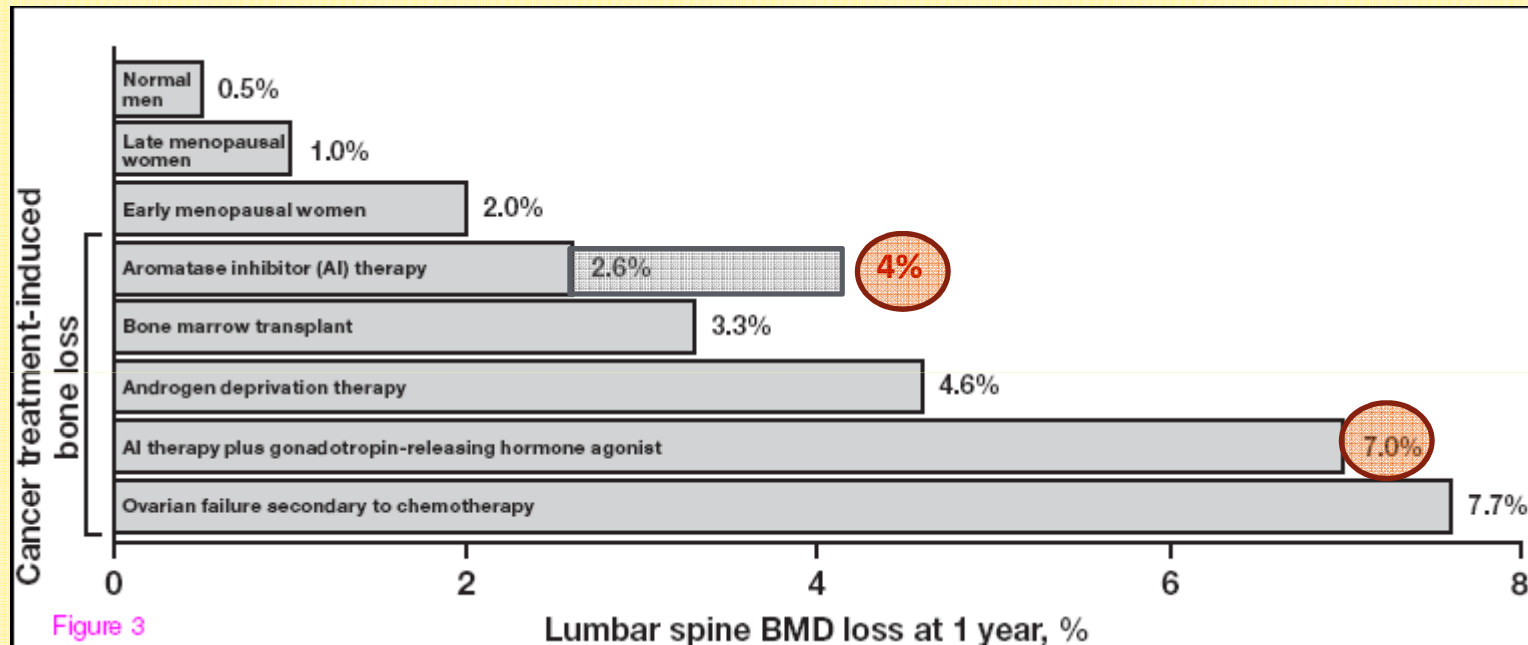
Effetti scheletrici degli inibitori dell'aromatasi

Markers di turnover osseo e BMD



Effetti scheletrici degli inibitori dell'aromatasi

Perdita di massa ossea



Body, *BMC Cancer*, 2011
Coleman, *Lancet Oncol*, 2007

“More than 30% of patients treated with anastrozole will have a diagnosis of osteoporosis in the subsequent years.”

Eastell, *J Clin Oncol*, 2008



Effetti scheletrici degli inibitori dell'aromatasi

Correlazione fratture cliniche-BMD

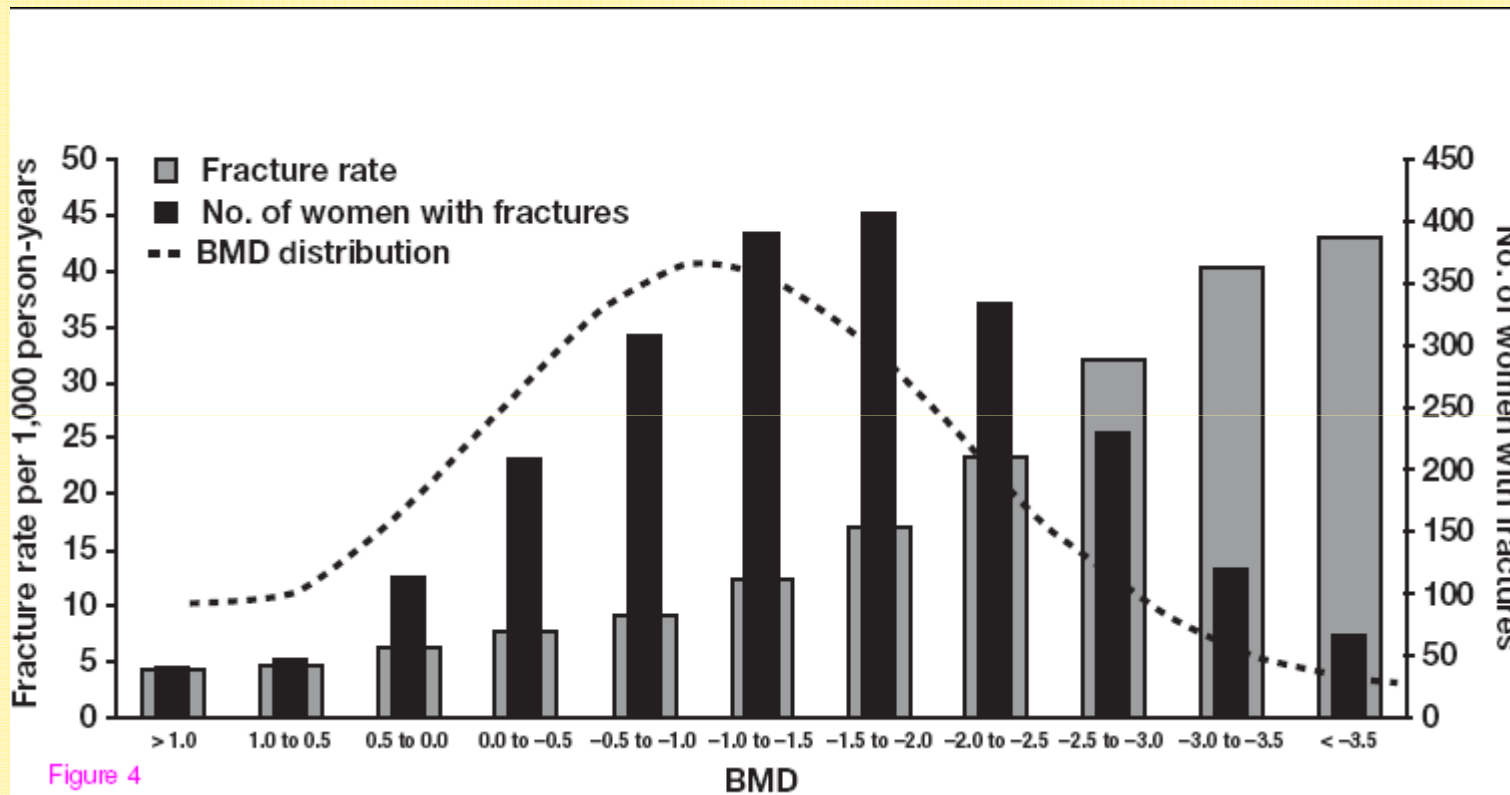
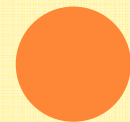


Figure 4

Body, *BMC Cancer*, 2011

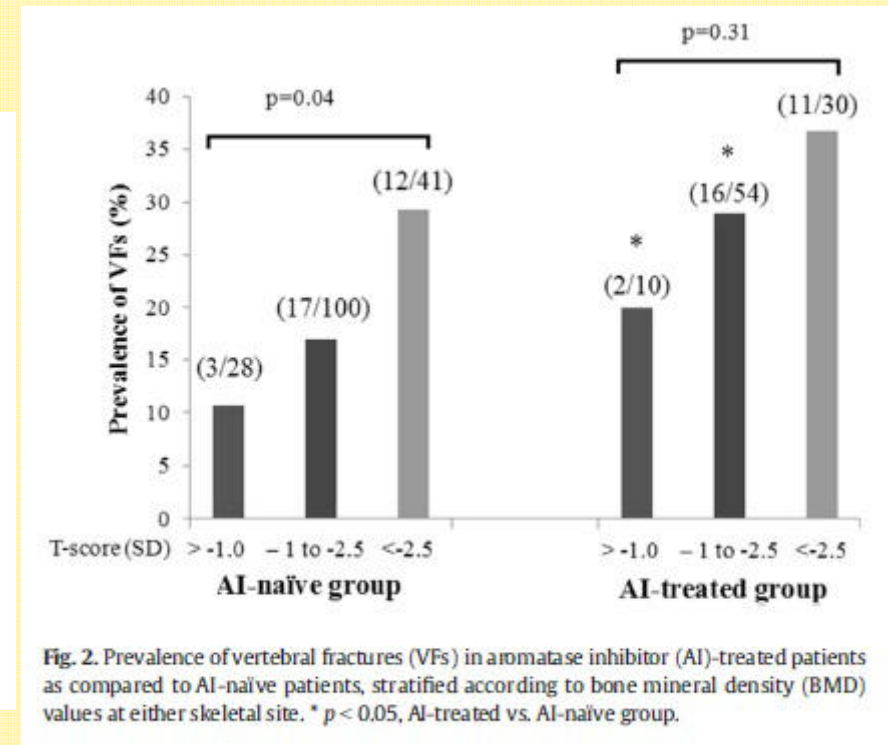
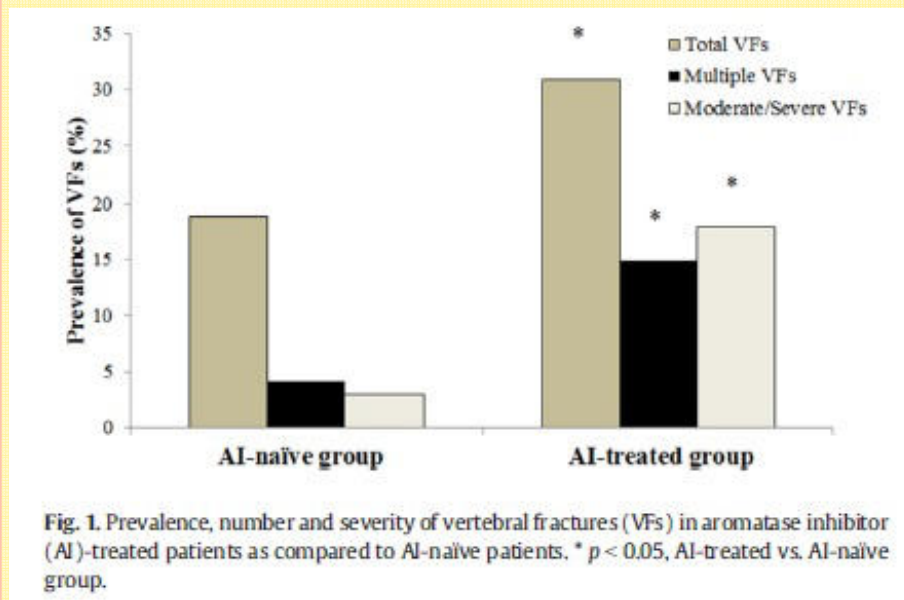
“Women treated with AIs present a more than 30% higher risk of fractures compared to age-matched healthy postmenopausal women.”

Chen, *Cancer*, 2005



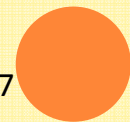
Effetti scheletrici degli inibitori dell'aromatasi

Correlazione fratture morfometriche vertebrali-BMD



“AI therapy is associated with high prevalence of radiological VFs, which were shown to be independent of BMD values during the adjuvant treatment.”

Pedersini, *Bone*, 2017



WHY?



WHO?



La premessa


Un corretto e completo inquadramento clinico

A.O. SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
SERVIZIO DI RADIOLOGIA
U.O. RADIOLOGIA 2

Nome: Sesso: Altezza: 170.0 cm
ID paziente: 3720393 Etnia: Bianco Peso: 71.6 kg
Data di nascita: Età della menopausa: Età: 50

Medico di riferimento:

Informazioni sulla scansione:
Data scansione: 26 Febbraio 2015 ID: A0226150
Tipo di scansione: fe Left Hip
Analisi: 26 Febbraio 2015 12:39 Versione 12.7.3.2.3
Femore sinistro
Operatore:
Modello: Explorer (S/N 90753)
Commento:



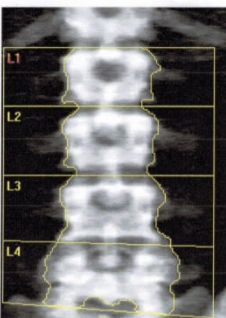
Riepilogo risultati DXA:

Regione	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score (%)	PR (%)	Z-score (%)	AM (%)
Collo	5.33	4.75	0.891	-0.3	96	0.5	108
Troce	13.76	11.42	0.830	0.4	107	0.7	112
Totale	41.79	44.16	1.057	0.2	102	0.5	107
di Ward	1.11	0.75	0.674	-0.8	86	0.5	112

Totale BMD CV 1.0%, ACF = 0.990, BCF = 0.991, TI1 = 5.587

Medico di riferimento:

Informazioni sulla scansione:
Data scansione: 26 Febbraio 2015 ID: A022615
Tipo di scansione: fe Lumbar Spine
Analisi: 26 Febbraio 2015 12:43 Versione 12.7.3.2.3
Lombare
Operatore:
Modello: Explorer (S/N 90753)
Commento:



Riepilogo risultati DXA:

Regione	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score (%)	PR (%)	Z-score (%)	AM (%)
L2	18.03	19.61	1.088	-0.1	99	0.3	103
L3	20.67	21.24	1.027	-0.7	93	-0.3	97
L4	24.31	23.88	0.983	-1.5	86	-1.1	89
Totale	63.01	64.74	1.027	-0.8	92	-0.4	96

Totale BMD CV 1.6%, ACF = 0.990, BCF = 0.991, TI1 = 6.821

A.O. SPEDALI CIVILI DI BRESCIA
SERVIZIO DI RADIOLOGIA
U.O. RADIOLOGIA 2

Nome: Sesso: Altezza: 170.0 cm
ID paziente: 3720393 Etnia: White Peso: 71.6 kg
Data di nascita: Età della menopausa: Età: 50

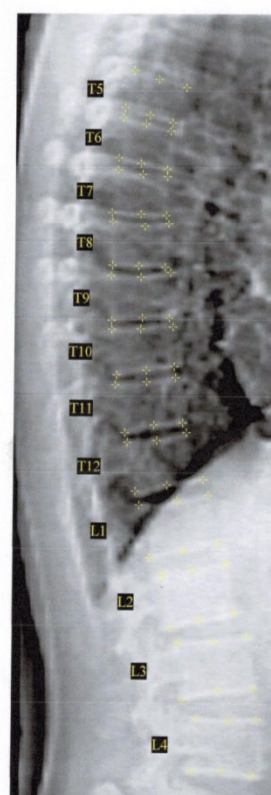
Medico di riferimento:

Informazioni sulla scansione:
Data di scansione: 26 February 2015 - A02261512
Tipo di scansione: e Immagine laterale D/S SE
Analisi: 26.02.2015 14:54
Operatore:
Modello: Explorer (S/N90753)
Commento:

Risultati QM:

	Post Hght (mm)	Med Hght (mm)	Ant Hght (mm)	Med Cuneo	Med Cuneo
T5	19.0	18.3	18.8	0.99	0.96
T6	20.2	19.9	19.3	0.96	0.99
T7	21.6	19.8	19.3	0.89	0.92
T8	22.2	20.0	21.8	0.98	0.90
T9	22.2	20.2	22.6	1.02	0.91
T10	22.7	20.8	19.7	0.87	0.92
T11	24.4	21.8	22.9	0.94	0.89
T12	24.5	22.7	24.8	1.01	0.93
L1	26.9	25.0	24.8	0.92	0.93
L2	26.7	24.8	24.8	0.93	0.93
L3	27.9	24.5	26.4	0.95	0.88
L4	25.8	25.1	27.6	1.07	0.97
Std Dev	1mm	1mm	1mm	.05	.05

Commento del medico:



HOLOGIC®

Calcio

Fosforo

Vitamina 25OH-D

PTH

Calciuria 24 ore

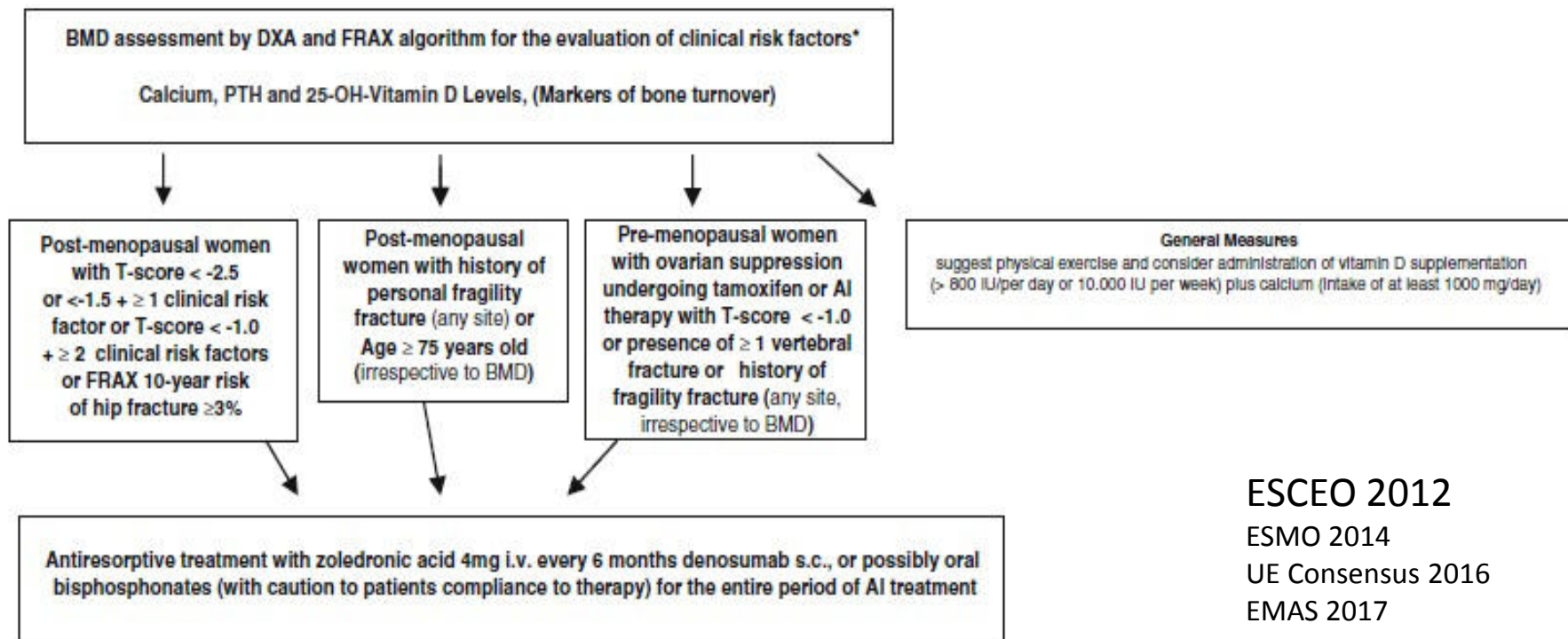
Fosfaturia 24 ore

Markers turnover osseo

Le linee-guida

Chi trattare?

ASCO 2003	Revisione 2008
T-score \leq -2.5DS \rightarrow Bifosfonati	T-score \leq -2.0DS \rightarrow Bifosfonati
T-score \leq -1.0DS e $>$ -2.5DS TAILORED-THERAPY	Bifosfonati se (2 criteri) \rightarrow T-score \leq -1.5DS, Over 65 anni, BMI $<$ 20 Kg/m ² , Fumo, Familiarità per frattura di femore, Pregressa frattura patologica in età $<$ 50anni, Terapia corticosteroidica per $>$ 6 mesi.



ESCEO 2012

ESMO 2014

UE Consensus 2016

EMAS 2017

WHY?



WHO?



Il farmaco “ideale”

- Aumento della densità minerale ossea in tutti i siti
- Coerente riduzione delle fratture (vertebrali, non vertebrali e di femore)
- NO effetti collaterali
- Basso costo, facile da reperire e da somministrare
- **Dimostrata efficacia e tollerabilità a lungo termine**



I farmaci reali

Allegato 1

NOTA 79

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio di frattura osteoporotica:

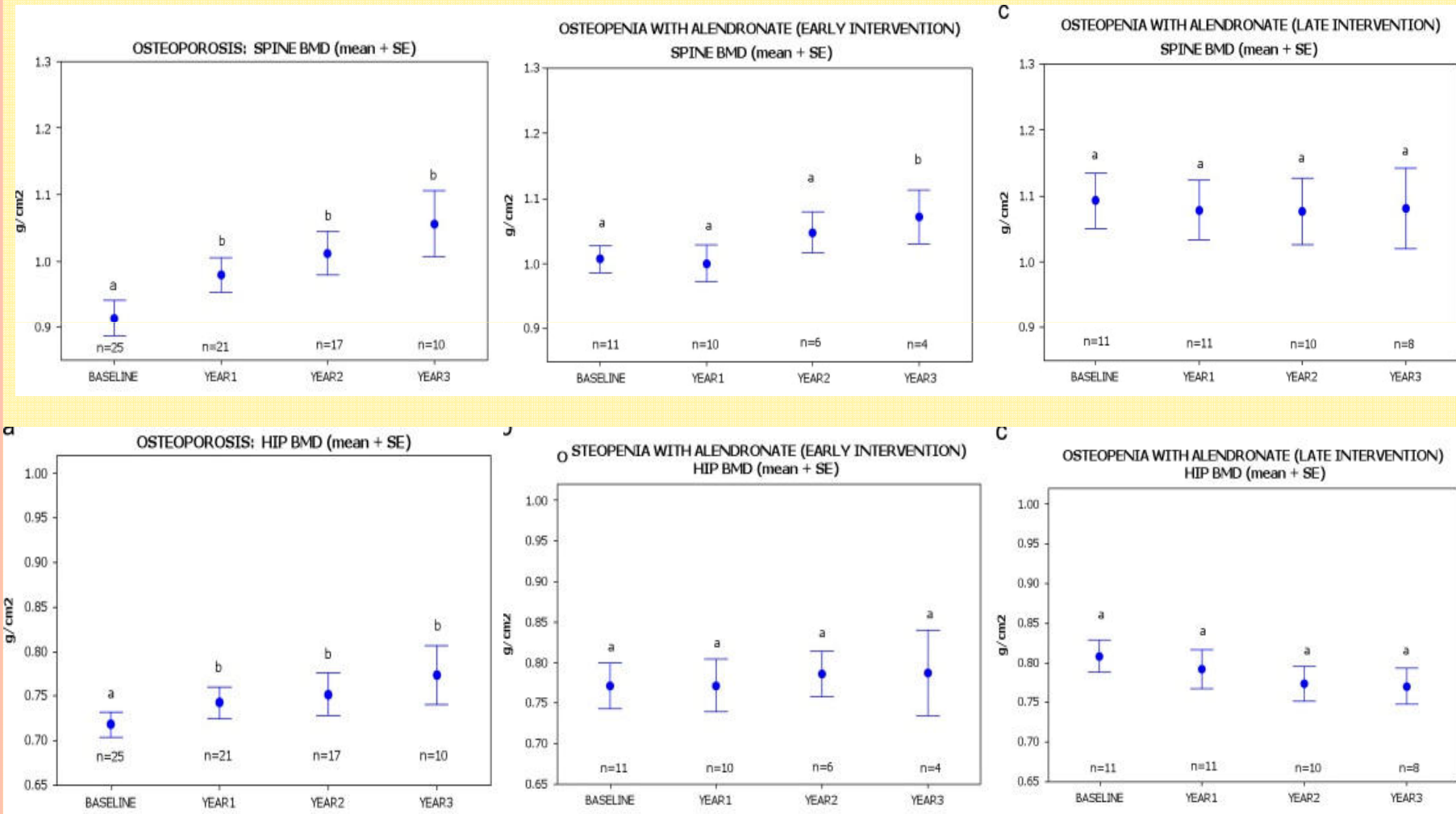
- **Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età ≥ 50 anni a rischio elevato di frattura a causa di almeno una delle condizioni sottoelencate:**

Condizione	I scelta ^a	II scelta	III scelta
Trattamento in atto o previsto per > 3 mesi con prednisone equivalente ≥ 5 mg/die	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (\pm vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ^f ≤ -4			



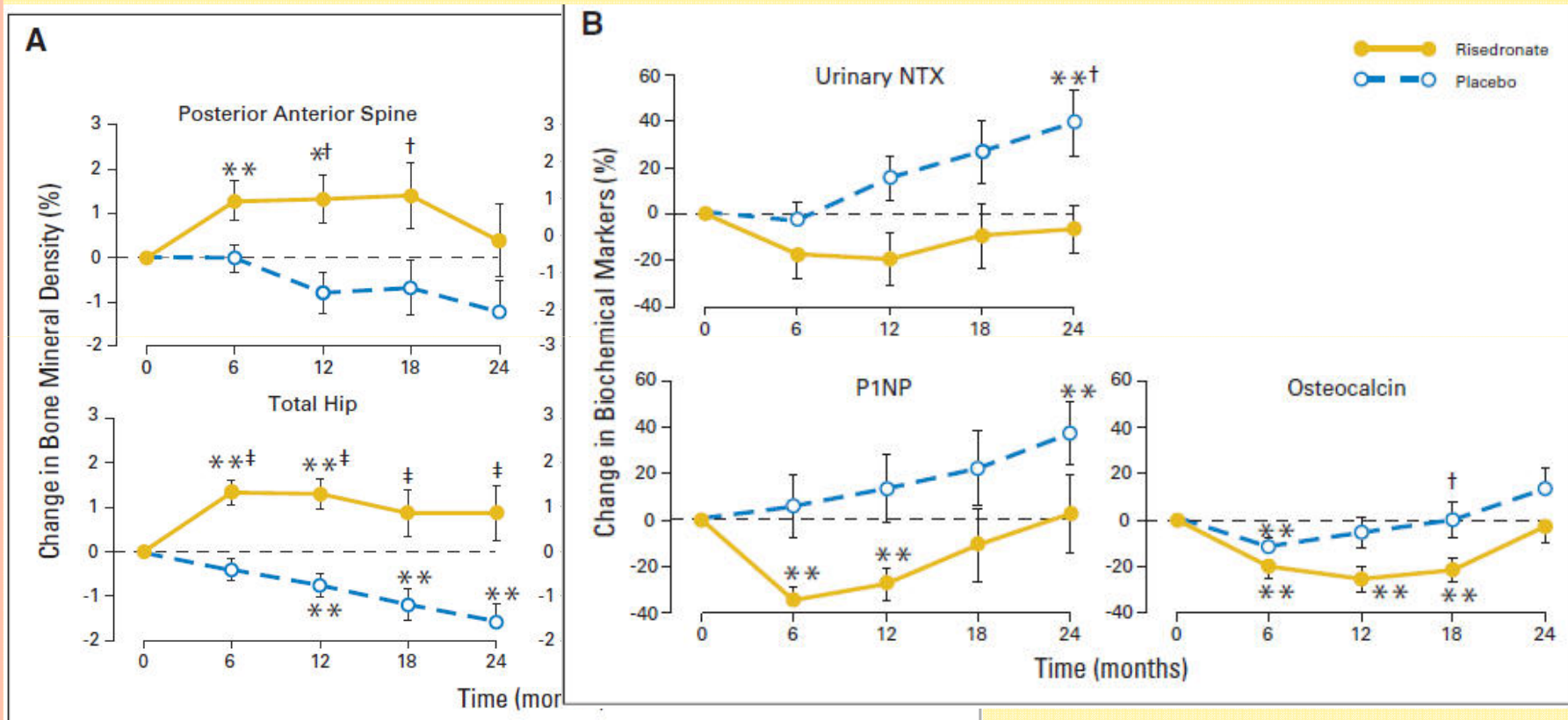
Bifosfonati e inibitori dell'aromatasi

Alendronato per os (BATMAN trial)



Bifosfonati e inibitori dell'aromatasi

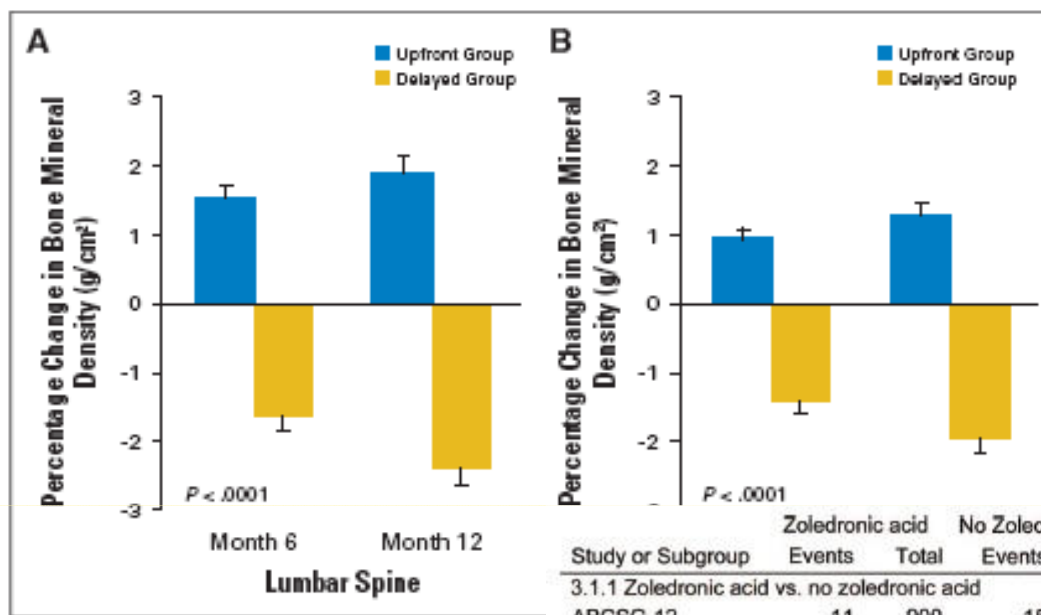
Risedronato per os (REBBeca study)



Bifosfonati e inibitori dell'aromatasi

Zoledronato ev (gli studi Z-FAST e ZO-FAST)

Brufsky, *J Clin Oncol*, 2007



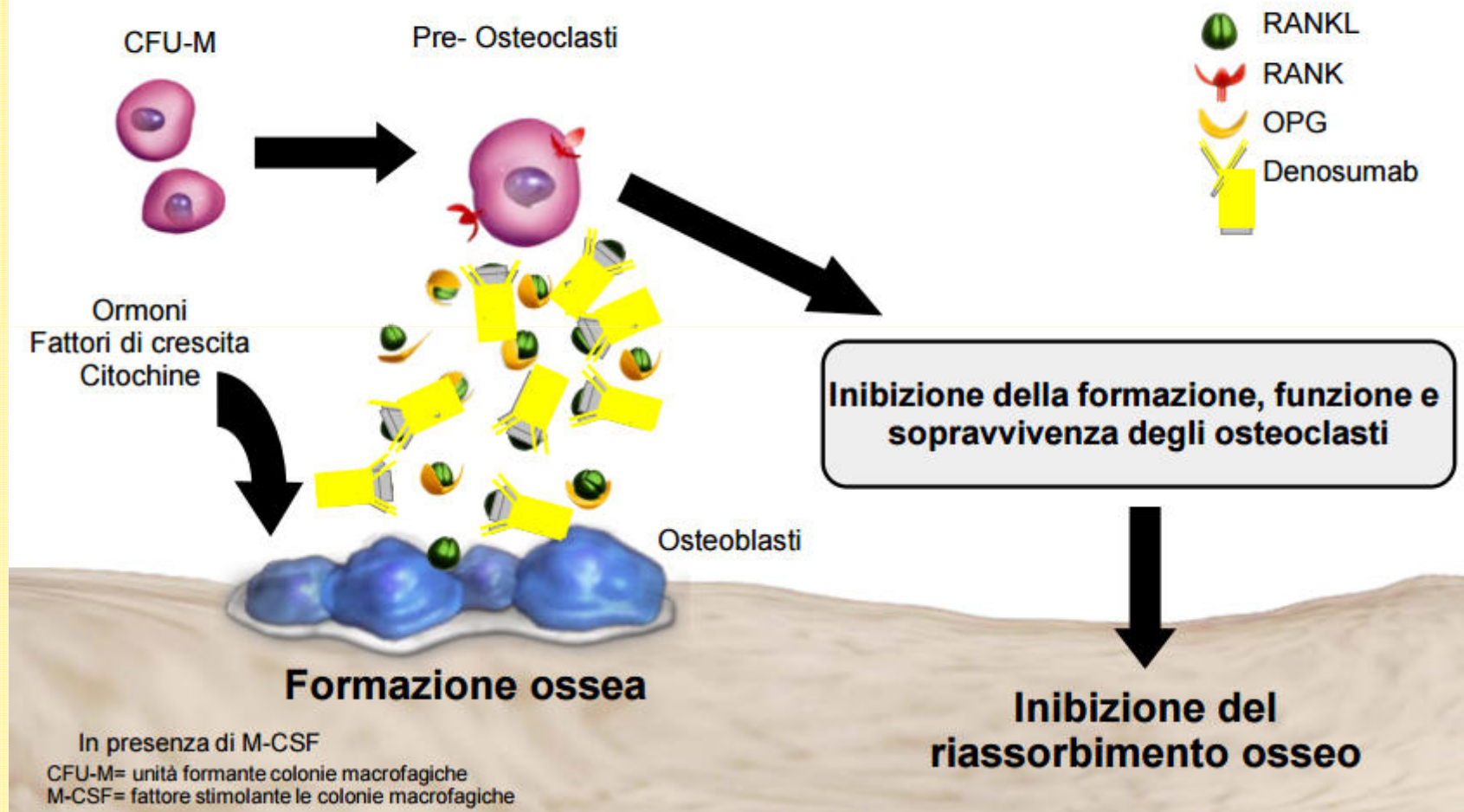
Study or Subgroup	Zoledronic acid		No Zoledronic acid		Weight	Odds Ratio M.H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M.H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
3.1.1 Zoledronic acid vs. no zoledronic acid							
ABCSG-12	11	900	15	903	7.9%	0.73 [0.33–1.60]	
AZURE	60	1681	92	1678	47.2%	0.64 [0.46–0.89]	
Swenson KK et al	1	33	3	29	1.6%	0.27 [0.03–2.76]	
Subtotal (95% CI)		2614		2610	56.7%	0.64 [0.47–0.87]	
Total events	72		110				
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.64$, $df = 2$ ($p = .73$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 2.88$ ($p = .004$)							
3.1.2 Upfront vs. delayed zoledronic acid							
EZO-FAST	5	263	9	264	4.7%	0.55 [0.18–1.66]	
NO3CC	12	274	8	277	4.0%	1.54 [0.62–3.83]	
Z-FAST	28	300	33	300	15.9%	0.83 [0.49–1.42]	
ZO-FAST	39	533	38	534	18.7%	1.03 [0.65–1.64]	
Subtotal (95% CI)		1370		1375	43.3%	0.95 [0.70–1.30]	
Total events	84		88				
Heterogeneity: $\chi^2 = 2.38$, $df = 3$ ($p = .50$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.30$ ($p = .76$)							
Total (95% CI)		3984		3985	100.0%	0.78 [0.63–0.96]	
Total events	156		198				
Heterogeneity: $\chi^2 = 6.20$, $df = 6$ ($p = .40$); $I^2 = 3\%$							
Test for overall effect: $Z = 2.30$ ($p = .02$)							
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 3.23$, $df = 1$ ($p = .07$); $I^2 = 69.0\%$							

Valachis, *Oncologist*, 2013

Ab monoclonale anti RANK-L

Denosumab (Prolia®)

Denosumab lega il RANK Ligando inibendo la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti



Denosumab e inibitori dell'aromatasi

AMG162 clinical trial

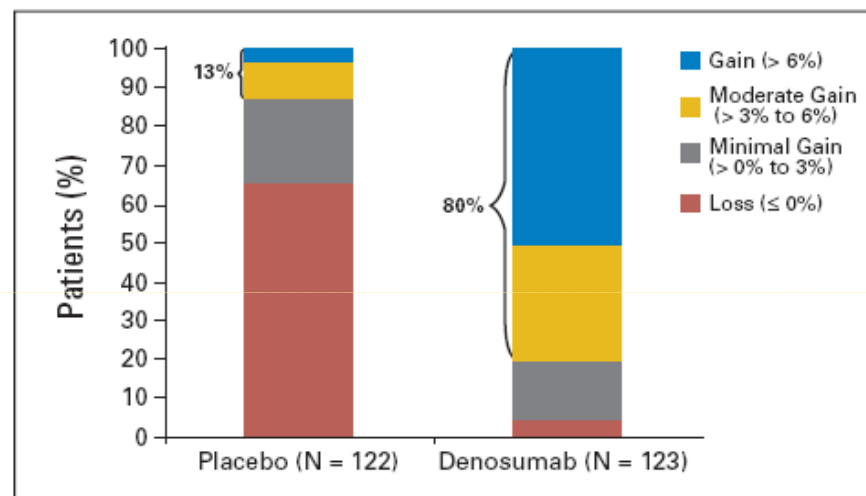
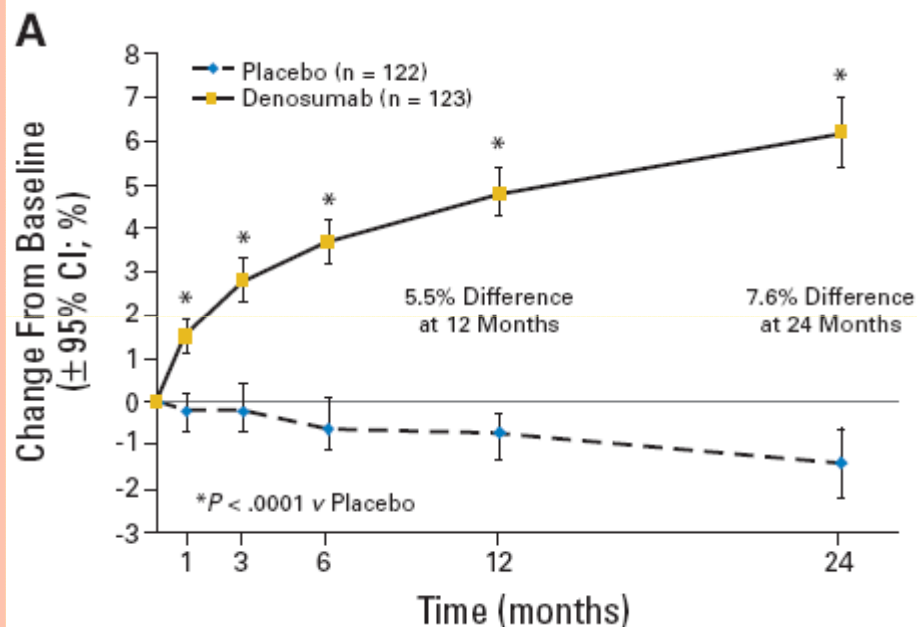
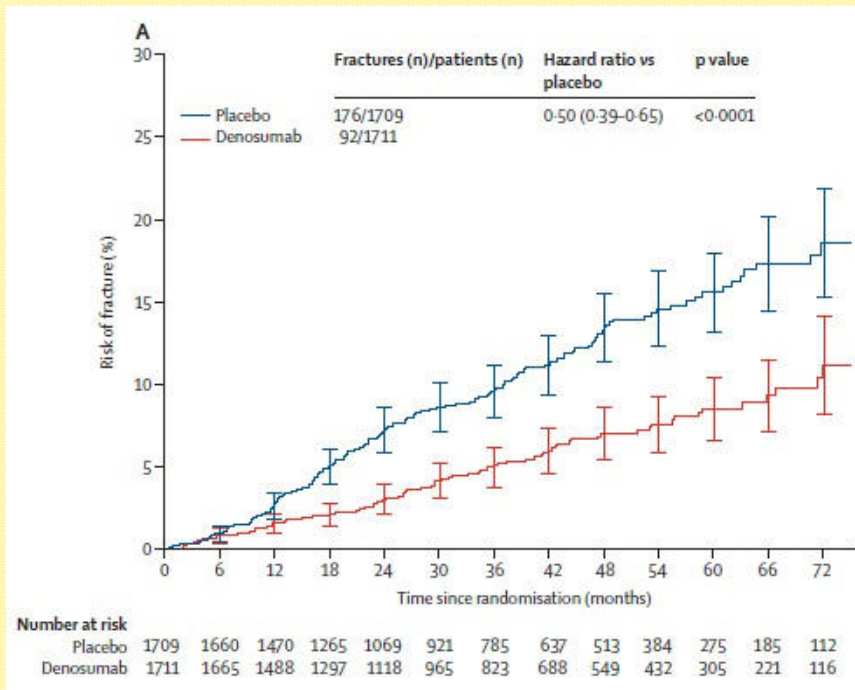


Fig 3. Proportion of patients at 24 months with preservation of lumbar spine bone mineral density (BMD), defined as more than 0% increase from baseline in lumbar spine BMD.

Ellis, *J Clin Oncol*, 2008



Denosumab e inibitori dell'aromatasi



ABCSG-18

Adjuvant denosumab 60 mg twice per year **reduces the risk of clinical fractures** in postmenopausal women with breast cancer receiving aromatase inhibitors, and can be administered without added toxicity. Since a main side-effect of adjuvant breast cancer treatment can be substantially reduced by the addition of denosumab, this treatment should be considered for clinical practice.

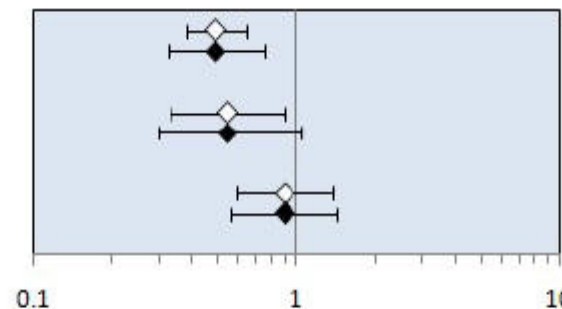
Gnant, *Lancet*, 2015

For immediate denosumab versus zoledronic acid, there was a significant difference when analyzed by fixed effects models but not by random effects model. Further subsequent analyses are needed at different time points in order to better understand the long term protective effects of both agents.

Treatment 1 vs. Treatment 2

O.R. (95% Cr.I.)

Immediate denosumab versus Delayed treatment



Heterogeneity (Inform.) = 0.121
95% CrI (0.04101 - 0.3983)

Favours Treatment 1

Favours Treatment 2

◊ Fixed Effects

● Random Effects (Informative Prior)

Abdel-Rahman, *Expert Rev Anticancer Ther*, 2016

Conclusioni

- Le donne che intraprendono una terapia con inibitori dell'aromatasi sono ad aumentato e precoce rischio di fratture da fragilità.
- I farmaci anti-riassorbitivi sono efficaci nel prevenire la perdita di massa ossea causata dagli inibitori dell'aromatasi e nel ridurre il rischio fratturativo (Zoledronato sulle fratture cliniche e Denosumab sulle fratture morfometriche vertebrali).
- La terapia anti-riassorbitiva va pertanto iniziata precocemente, già all'inizio del trattamento anti-neoplastico.
- La terapia va praticata sempre nei pazienti con T-score ≤ -2.5 DS ed individualizzata in presenza di osteopenia (sulla base del profilo di rischio che deve necessariamente comprendere la valutazione morfometrica vertebrale).



Grazie per
l'attenzione