



SABATO

**11 MARZO 2017**

**BRESCIA**

Università di Brescia

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

Sistema Socio Sanitario  
 Regione  
Lombardia  
ASST Spedali Civili



Sistema Socio Sanitario  
 Regione  
Lombardia  
ASST Spedali Civili

**Le fratture vertebrali in pazienti con  
tumore della mammella sottoposti a  
terapia adiuvante con inibitori  
dell'aromatasi: esperienza della  
Breast Unit degli Spedali Civili di  
Brescia**

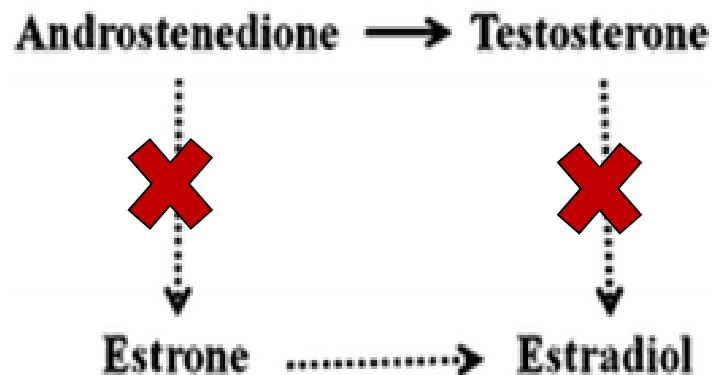
Dott. Rebecca Pedersini

# Il carcinoma della mammella

- Tumore più frequente nella donna (30%)
- 50.000 nuovi casi in Italia nel 2016
- ↓ della mortalità dalla fine 80'
- ↑ dei lungo-sopravvissuti
- 80% dei tumori mammari esprime recettori per ER
- Terapia endocrina esclusiva o sequenziale dopo CT:  
trattamento adiuvante standard

# TERAPIA ENDOCRINA

In menopausa → trattamento adiuvante del carcinoma mammario endocrino-responsivo è rappresentato dagli INIBITORI DELL'AROMATASI per 5 anni



Diminuzione di  
estrogeni  
intratumorali e  
plasmatici

# IA E SALUTE DELL'OSSO

## RANDOMIZED STUDIES (IES, BIG 1-98, ATAC)

↓ BMD

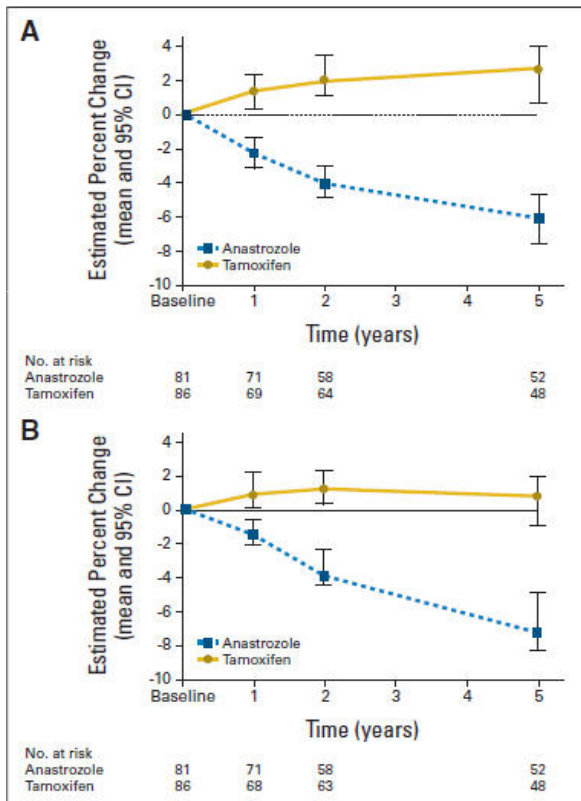


Fig 2. Mean percentage changes in bone mineral density after 1, 2, and 5 years, for patients with data at each time point. Bars represent 95% CI. (A) Lumbar spine change over time; (B) total hip change over time.

Eastell et al,  
JCO 2008 (ATAC)

↑ bone turnover markers

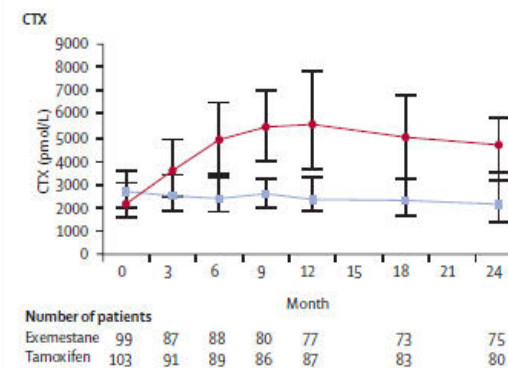
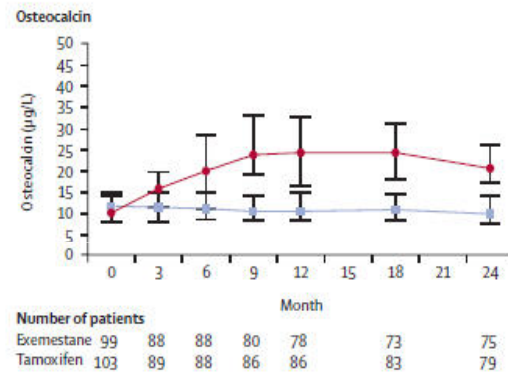
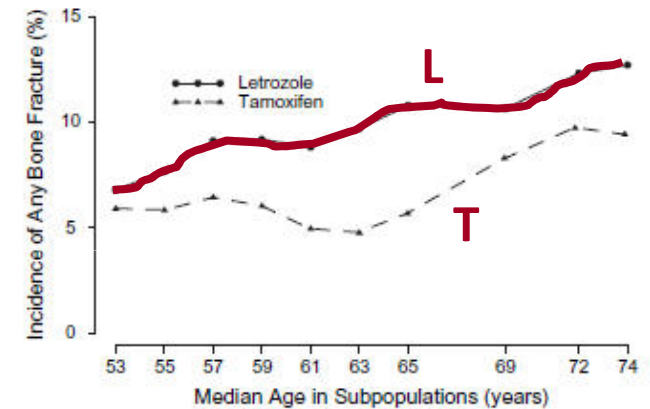


Figure 4: Median (IQR) changes in bone resorption and formation markers

Coleman et al,  
Lancet Oncol 2007 (IES)

↑ fracture risk



Rabaglio et al,  
Ann Oncol 2009 (BIG 1-98)

**Clinically evident fractures**

# TERAPIA EXTENDED CON AI

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 21, 2016

VOL. 375 NO. 3

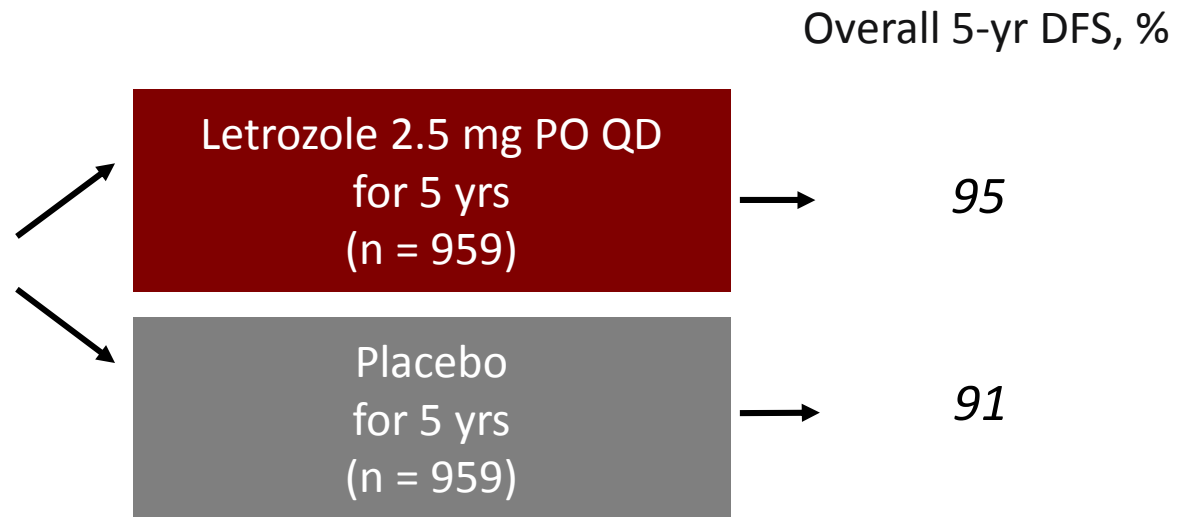
## Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years

P.E. Goss, J.N. Ingle, K.I. Pritchard, N.J. Robert, H. Muss, J. Gralow, K. Gelmon, T. Whelan, K. Strasser-Weippl, S. Rubin, K. Sturtz, A.C. Wolff, E. Winer, C. Hudis, A. Stopeck, J.T. Beck, J.S. Kaur, K. Whelan, D. Tu, and W.R. Parulekar

**Primo studio che dimostra l'efficacia di un trattamento con AI  
per 10 vs 5 anni**

# DISEGNO DELLO STUDIO MA.17R

Postmenopausal pts with ER+ and/or PgR+ breast cancer who completed 4.5-6 yrs of letrozole 2.5 mg PO QD ± prior tamoxifen (N = 1918)



**Letrozolo ↓ rischio di recidiva del 34% (HR 0.66, p 0,01)**

Bone Events, %	Letrozole (n = 959)	Placebo (n = 959)	P Value
Bone fracture	14	9	.001
New-onset osteoporosis	11	6	< .0001

– **Bone health remains important in weighing risks/benefits**

## **Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel**

P. Hadji<sup>1,†</sup>, R. E. Coleman<sup>2\*,†</sup>, C. Wilson<sup>2</sup>, T. J. Powles<sup>3</sup>, P. Clézardin<sup>4</sup>, M. Aapro<sup>5</sup>, L. Costa<sup>6</sup>, J.-J. Body<sup>7</sup>, C. Markopoulos<sup>8</sup>, D. Santini<sup>9</sup>, I. Diel<sup>10</sup>, A. Di Leo<sup>11</sup>, D. Cameron<sup>12</sup>, D. Dodwell<sup>13</sup>, I. Smith<sup>14</sup>, M. Gnant<sup>15</sup>, R. Gray<sup>16</sup>, N. Harbeck<sup>17</sup>, B. Thurlimann<sup>18</sup>, M. Untch<sup>19</sup>, J. Cortes<sup>20</sup>, M. Martin<sup>21</sup>, U.-S. Albert<sup>1</sup>, P.-F. Conte<sup>22</sup>, B. Ejlertsen<sup>23,24</sup>, J. Bergh<sup>25</sup>, M. Kaufmann<sup>26</sup> & I. Holen<sup>2</sup>

### **Valutazione accurata del rischio di fratture →**

#### **Fattori di rischio:**

- Età alla diagnosi, età della menopausa
- Farmaci (glucocorticoidi)
- Fumo, alcol, basso BMI
- Storia familiare o personale di fratture di fragilità
- Bassa BMD

# FRATTURE VERTEBRALI

- Complicanza più frequente dell'osteoporosi
- Sono associate a
  - ↑ rischio di fratture successive
  - ↓ dell'altezza, cifosi, dolore cronico, analgesici
  - ↓ qualità di vita
  - ↓ sopravvivenza
- 1/3 FV è riconosciuto clinicamente; 2/3 asintomatiche



# FRATTURE VERTEBRALI: DIAGNOSTICA

La DXA e la morfometria rappresentano il metodo di scelta per valutare la prevalenza delle fratture:

- **20%** in donne con carcinoma mammario alla diagnosi
- **27%** in donne con carcinoma mammario in terapia con AI

## STUDIO SPINAL: RAZIONALE

- L'impatto degli AI sul rischio di frattura non completamente chiarito
- Studi randomizzati (IES, BIG 1-98, ATAC):  
fratture cliniche
- 2/3 fratture sono asintomatiche



Full Length Article

Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study



Rebecca Pedersini <sup>a,b</sup>, Sara Monteverdi <sup>a,b</sup>, Gherardo Mazziotti <sup>c</sup>, Vito Amoroso <sup>a,\*</sup>, Elisa Roca <sup>a</sup>, Filippo Maffezzoni <sup>d,e</sup>, Lucia Vassalli <sup>a,b</sup>, Filippo Rodella <sup>a,b</sup>, Anna Maria Formenti <sup>d,e</sup>, Stefano Frara <sup>f</sup>, Roberto Maroldi <sup>e</sup>, Alfredo Berruti <sup>a</sup>, Edda Simoncini <sup>b</sup>, Andrea Giustina <sup>f</sup>

## OBIETTIVO PRIMARIO

Valutazione della prevalenza di **fratture vertebrali** in pazienti con carcinoma della mammella operato in terapia con inibitori dell'aromatasi

## OBIETTIVI SECONDARI

Valutazione della BMD, vitamin D, PTH

# STUDIO SPINAL

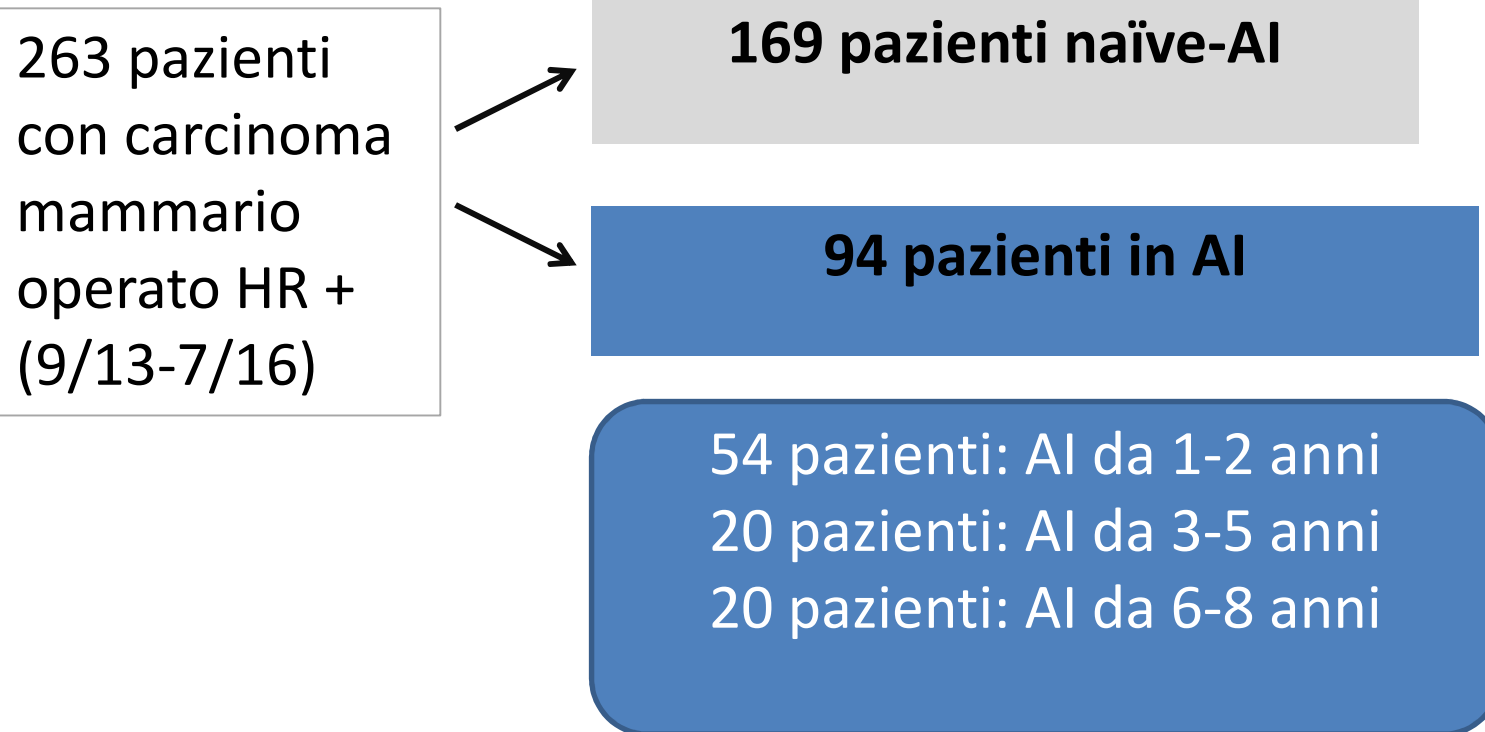
## CRITERI DI INCLUSIONE

- Diagnosi istologica di carcinoma infiltrante della mammella operato (ogni pT, ogni pN);
- Stato menopausale
- Pazienti candidate a terapia con I.A o già in terapia con gli stessi

## CRITERI DI ESCLUSIONE

- Malattia localmente avanzata o metastatica (M1)
- Anamnesi di grave osteoporosi prima della diagnosi di carcinoma mammario
- Terapia con bifosfonati e glucocorticoidi prima della diagnosi di carcinoma mammario

# DISEGNO DELLO STUDIO E METODI



# STUDIO SPINALI: METODI

✓ Esecuzione della **densitometria ossea** e **morfometria vertebrale**

-**BMD (g/cm<sup>2</sup>)**

-**T-score:**

- $\geq -1$  normale

-1.0 -2.5 osteopenia

- $\leq -2.5$  osteoporosi

- $\leq -2.5 + F$  severa osteoporosi

- **Morfometria**

La frattura vertebrale : **definita** secondo il metodo semiquantitativo (SQ) di Genant come **una riduzione del 20% di una delle altezze del corpo vertebrale**

✓ **Prelievo** per dosaggio di vit D, PTH, ALP, calcemia

# MORFOMETRIA: ALTEZZA DEL CORPO VERTEBRALE



**Vertebra normale**



**Frattura Lieve:** diminuzione del 20-25%



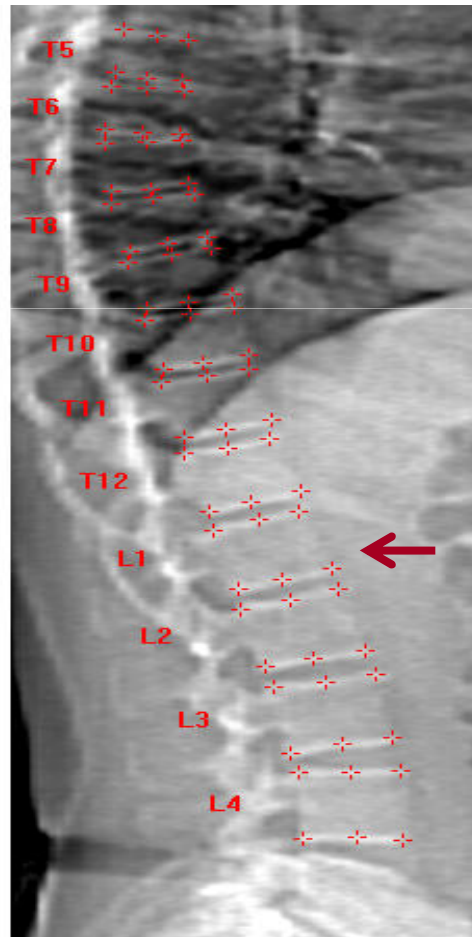
**Frattura Moderata:** diminuzione del 26-40%



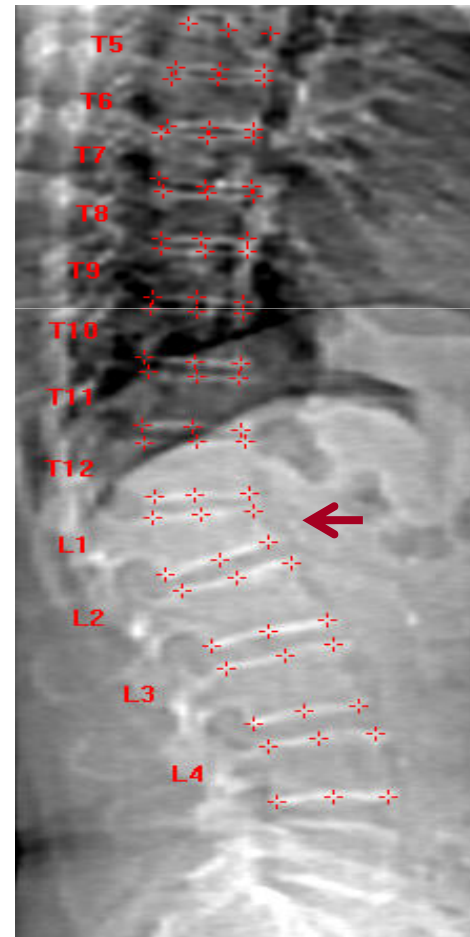
**Frattura Severa:** diminuzione del > 40%

# MORFOMETRIA SU DEXA

Non fratture



Frattura severa:  $\downarrow > 40\%$



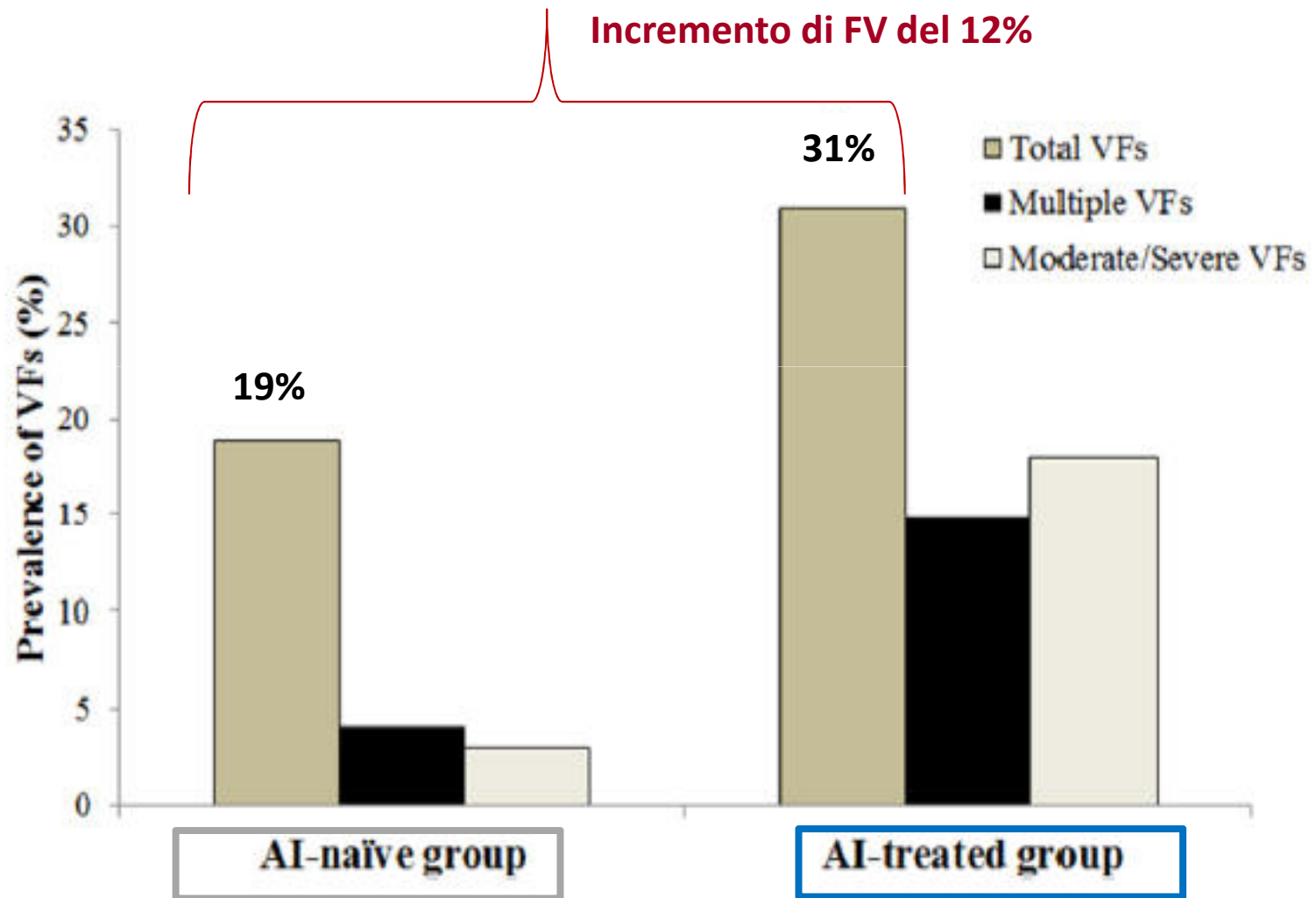


# STUDIO SPINAL: RISULTATI

	AI-naïve patients	AI-treated patients	p-values
N. of cases	169	94	
Age (years)	64 (41–83)	65 (59–85)	0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 (18–39)	27 (16–39)	0.19
Duration of post-menopausal period (years)	15 (0–29)	16 (1–39)	0.29
Prior chemotherapy (N, %)	46 (27.2%)	31 (32.9%)	0.33
Lumbar spine BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.873 (0.610–1.370)	0.851 (0.571–1.101)	<b>0.03</b>
Femoral neck BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.693 (0.470–1.072)	0.690 (0.361–0.943)	0.55
Total hip BMD (g/cm <sup>2</sup> )	0.990 (0.580–1.930)	0.950 (0.671–1.812)	<b>0.01</b>
Serum 25(OH)-vitamin D (ng/ml)	21 (5–63)	32 (9–64)	<b>&lt;0.001</b>
Serum calcium (mg/dl)	9.3 (8.2–10.4)	9.4 (8.4–10.6)	0.06
Serum PTH (pg/ml)	33 (9–167)	41 (13–132)	<b>0.006</b>



# PREVALENZA E SEVERITA' DELLE FRATTURE VERTEBRALI



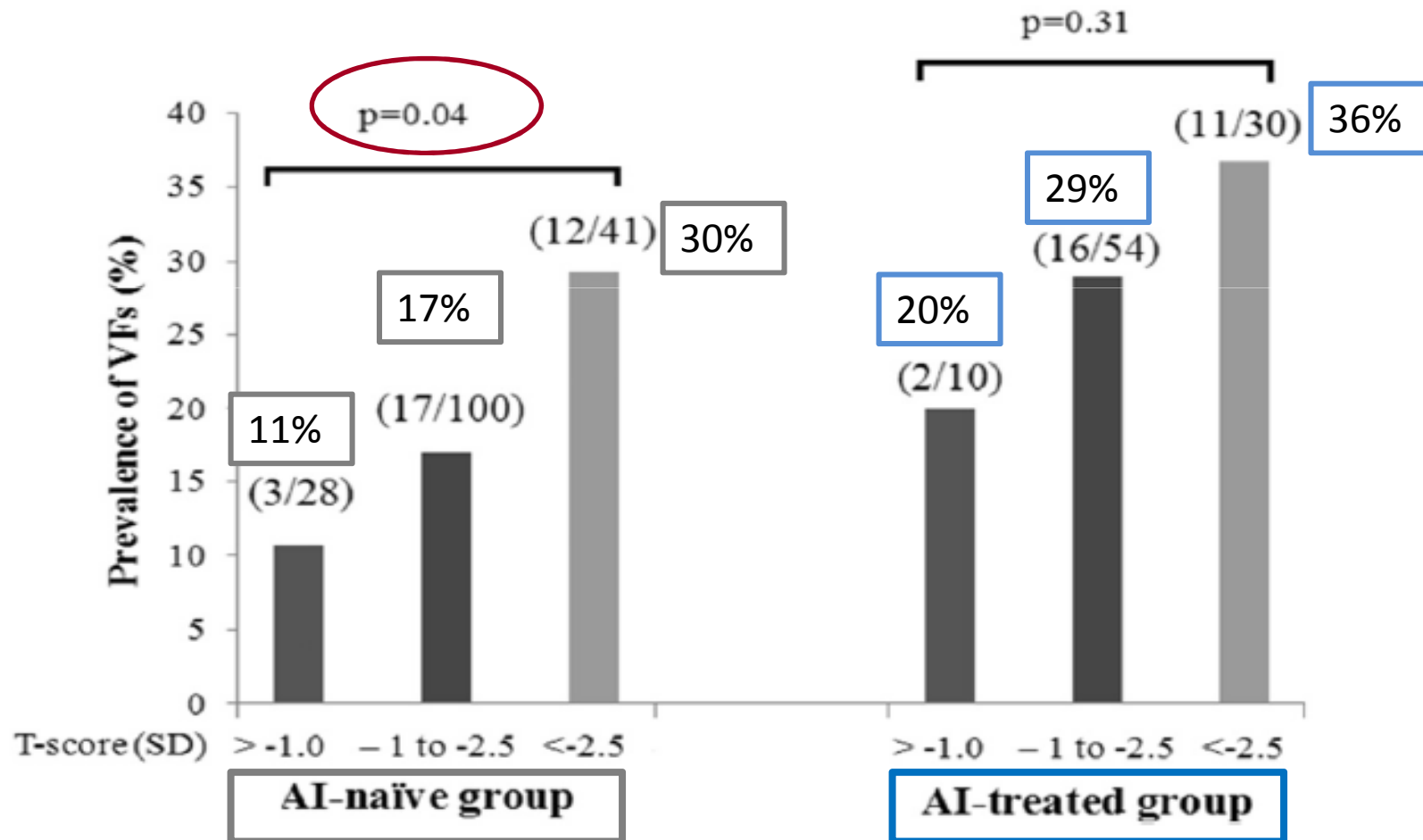
# FRATTURE VERTEBRALI ED ALTRI PARAMETRI

- Età
- BMI
- Precedente chemioterapia
- BMD
- Vitamina D
- Calcio
- PTH

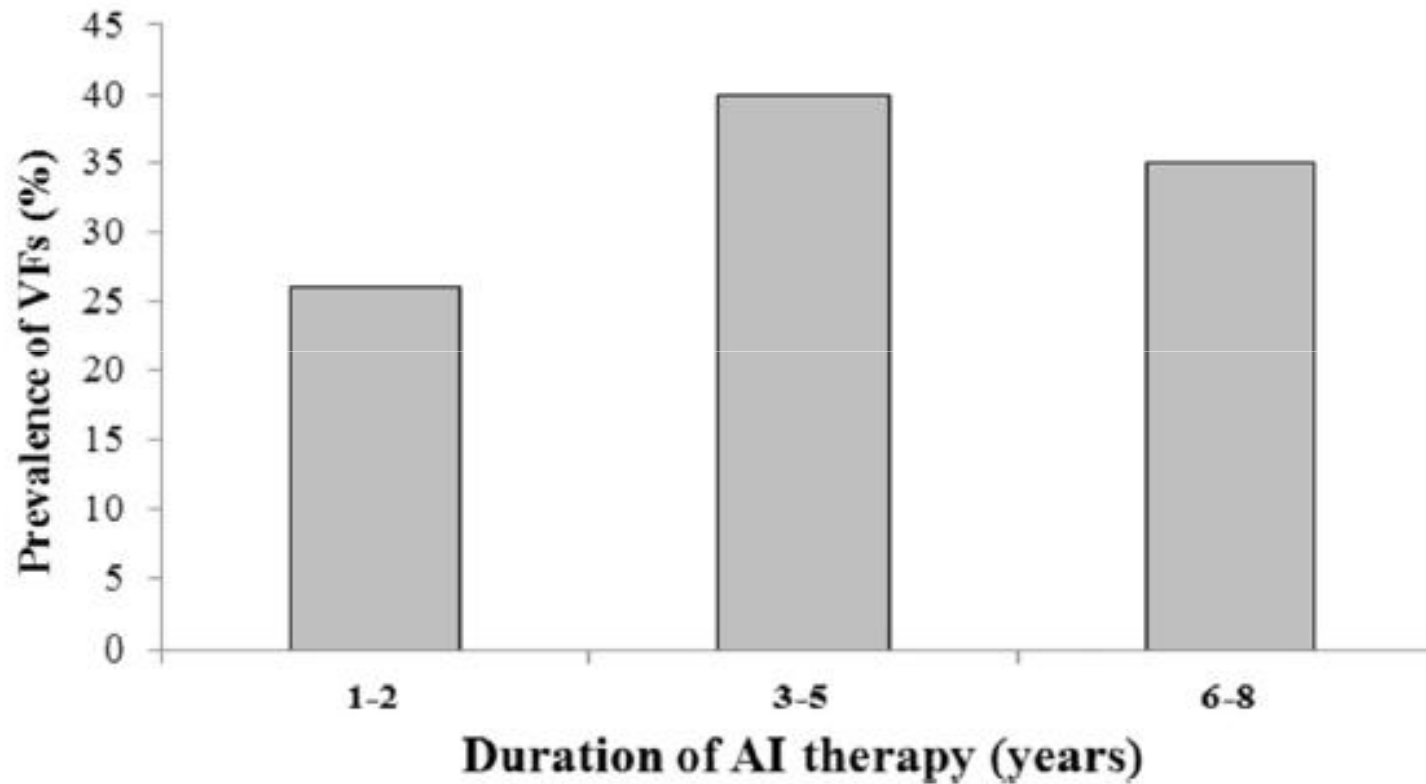
Nei pazienti naïve-AI le FV erano associate all'età avanzata e alla bassa BMD

Nei pazienti in AI le FV non erano associate ad alcun parametro

# PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI IN RAPPORTO AL T-score



## PREVALENZA DI FRATTURE VERTEBRALI A SECONDA DELLA DURATA DELLA TERAPIA



**Non incremento SS del rischio di frattura a seconda della durata del trattamento**

# STUDIO SPINAL: CONCLUSIONI

- Alta prevalenza di fratture vertebrali in pazienti in terapia con AI: 31% (+12%)

- No correlazione tra fratture e BMD nelle pz in terapia con AI

20% FV in pz con T-score normale

Ipotesi: AI → qualità dell'osso, non rilevata dalla DXA

# STUDIO SPINAL: CONCLUSIONI

- Nonostante la supplementazione di vitamina D, calo BMD e aumento del PTH

Ipotesi: AI → ipoestrogenismo potrebbe influenzare la biodisponibilità periferica di VIT D

- Non incremento SS del rischio di frattura a seconda della durata del trattamento

# STUDIO SPINAL: LIMITI

- Disegno cross-sectional

Timing dello sviluppo delle fratture durante il trattamento?



# STUDIO COMFORT

## Studio prospettico

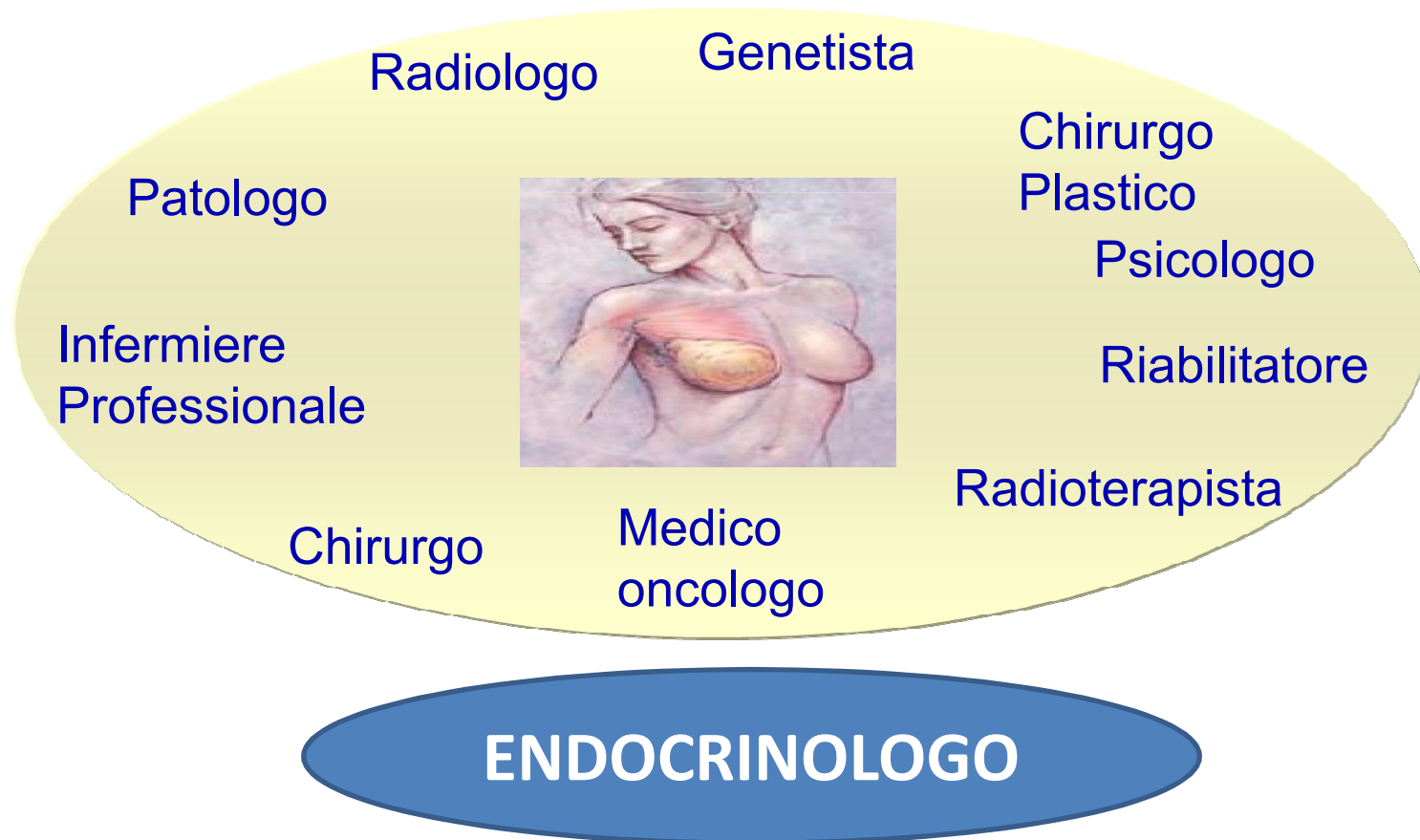
### **OBIETTIVO PRIMARIO**

Valutazione della prevalenza e **incidenza** delle **fratture vertebrali** in pazienti menopausali con carcinoma della mammella operato HR+ in terapia con inibitori dell'aromatasi

### **OBIETTIVO SECONDARIO**

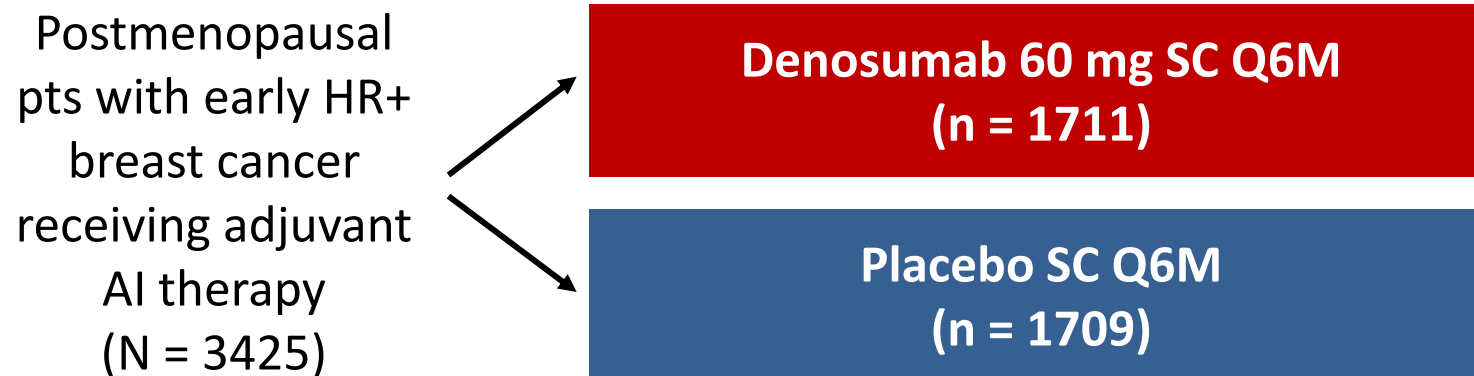
Valutazione della massa ossea, massa grassa e massa magra, qualità di vita e correlazione reciproca dei diversi parametri

# PIANIFICAZIONE TERAPEUTICA MULTIDISCIPLINARE: cura e supporto



# Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18):

Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



- **Primary endpoint: time to first clinical fracture**
- Secondary endpoints: % change in BMD, vertebral fractures, DFS, OS, BMFS, safety