



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ

Υβριδικό
Με φυσική παρουσία



Ρόδος

29 ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΥ – 2 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2022

Ξενοδοχείο Rodos Palace



www.epemy.gr

Αναστολείς της αρωματάσης: Η επίδρασή τους στον οστίτη ιστό

Ευαγγελία Γ
Κασκάνη
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Θεραπίες για τον ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού και οστική απώλεια



1. Άμεση επίδραση με μείωση στην οστική παραγωγή (ΧΘ/ΑΚΘ)
2. Έμμεση επίδραση με αύξηση της οστικής απώλειας μέσω ορμονοθεραπείας
 - Αναστολή της παραγωγής των στεροειδών του φύλου από τις γονάδες
 - Αναστολή της σύνδεσης των οιστρογόνων στους οιστρογονικούς υποδοχείς
 - Αναστολή της περιφερικής αρωματοποίησης σε οιστρογόνα

Αγωνιστές (ανάλογα) και ανταγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists and antagonists)

- Η χορήγησή των αγωνιστών της **εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών** προκαλεί παρατεταμένη διέγερση των γοναδοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης (flare up) με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση (down regulation) των υποδοχέων GnRH σε 3-21 μέρες και αναστολή παραγωγής των γοναδοτροφινών
- Η χορήγηση των ανταγωνιστών προκαλεί άμεσα αναστολή των γοναδοτροφινών

Εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων (Selective Estrogen Receptor Modulators-SERMs) : Ταμοξιφαίνη

- Ανάλογα με τον ιστό που δρα έχει αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση με τα οιστρογόνα
- Στον μαστό έχει ανταγωνιστική δράση αναστέλλοντας την σύνδεση των οιστρογόνων με τους οιστρογονικούς υποδοχείς
- Στα οστά δρα διαφορετικά ανάλογα με την ορμονική φάση της γυναίκας
- Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ανταγωνίζεται τα οιστρογόνα ως προς την σύνδεση τους με τους ορμονικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα αρνητική επίδραση στο οστόν
- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς τα επίπεδα ισχυρότερων αναλόγων (οιστραδιόλη) είναι εξαιρετικά χαμηλά, δρα σαν ασθενές οιστρογονικό ανάλογο κατά τρόπο ανάλογο της ραλοξιφαίνης

Αναστολείς της αρωματάσης (Aromatase inhibitors [AI])

- Αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου αρωματάση που μετατρέπει τα ανδρογόνα σε οιστρογόνα (περιφερική μετατροπή)
- Οι αναστολείς της αρωματάσης έχουν αποδείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με την ταμοξιφαίνη στον έλεγχο της νόσο και λιγότερες παρενέργειες όσον αφορά την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Η μείωση όμως των επίπεδα των οιστρογόνων σε επίπεδα πολύ χαμηλότερα από αυτών της φυσιολογικής εμμηνόπαυσης, έχουν συνέπεια την εκσεσημασμένη οστική απώλεια και την μεγάλη αύξηση του κινδύνου κατάγματος.



- Ο ρυθμός και το μέγεθος της οστικής απώλειας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαρκινική θεραπεία για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού είναι μεγαλύτερος από τον ρυθμό της οστικής απώλειας μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και μπορεί να αγγίξει το δεκαπλάσιο του ρυθμού της οστικής εναλλαγής φυσιολογικών ενηλίκων
- Ανεξάρτητα από τον παθογενετικό μηχανισμό της κάθε θεραπευτικής αγωγής και τον βαθμό της αρνητικής της επίπτωσης στο οστόν, οι ασθενείς με καρκίνο μαστού είναι σε κίνδυνο για ανάπτυξη οστικής απώλειας από την αντικαρκινική θεραπεία (cancer treatment-induced bone loss (CTIBL)).



Review Article

Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG



Peyman Hadji^{a,*,1,2,3}, Matti S. Aapro^{b,7}, Jean-Jacques Body^{c,1}, Michael Gnant^{d,4}, Maria Luisa Brandi^{e,1,5}, Jean Yves Reginster^{f,5}, M. Carola Zillickens^{g,3}, Claus-C. Glüer^{h,1,3}, Tobie de Villiers^{i,1,6}, Rod Baber^{j,6}, G. David Roodman^{k,2}, Cyrus Cooper^{l,1}, Bente Langdahl^{m,3}, Santiago Palacios^{n,6}, John Kanis^{o,1}, Nasser Al-Daghri^{p,5}, Xavier Nogues^{q,5}, Erik Fink Eriksen^{r,3}, Andreas Kurth^{s,4}, Rene Rizzoli^{t,1,5}, Robert E. Coleman^{u,2,4}

^a Krankenhaus Nordwest, Frankfurt, Germany

^b Genolier Cancer Center, Switzerland

^c CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles, Belgium

^d Medical University of Vienna, Austria

^e University of Florence, Italy

^f University of Liège, Belgium

^g Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands

^h University of Kiel, Germany

ⁱ University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa

^j University of Sydney, Australia

^k Indiana University School of Medicine, USA

^l University of Southampton, UK

^m Aarhus University, Denmark

ⁿ Instituto Palacios Madrid, Spain

^o Catholic University of Australia, Melbourne, Australia and University of Sheffield, UK

^p University of Riyadh, Saudi Arabia

^q Autonomous University of Barcelona, Spain

^r University of Oslo, Norway

^s Klinikum Birkenswerder, Germany

^t Geneva University, Switzerland

^u University of Sheffield, UK



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Bone Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jbo



Review Article

Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer



Komal Waqas^a, Joana Lima Ferreira^b, Elena Tsourdi^{c,d}, Jean-Jacques Body^d, Peyman Hadji^{e,1}, M.C. Zillikens^{a,*}

^a Bone Centre, Department of Internal Medicine, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands

^b Department of Endocrinology, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos Local Health Unit, Matosinhos, Portugal

^c Department of Medicine III and 4, Center for Healthy Aging, Technische Universität Dresden Medical Center, Dresden, Germany

^d Department of Medicine, CHU Brugmann, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium

^e Frankfurt Center of Bone Health, Goethestrasse 23, Frankfurt, Germany and Philipps-University of Marburg, Germany

- Συγκριτικά με τις οδηγίες του 2017 οι νεότερες ανανεωμένες οδηγίες έχουν τροποποιήσεις όσον αφορά:
- Α) τις παραμέτρους που λαμβάνονται υπ όψιν στην εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος και θεραπευτική αγωγή
- Β) Τα φάρμακα που έχουν ισχυρή ένδειξη για τον συγκεκριμένο πληθυσμό
- Γ) Την συμπλήρωση ειδικών οδηγιών για την ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών.

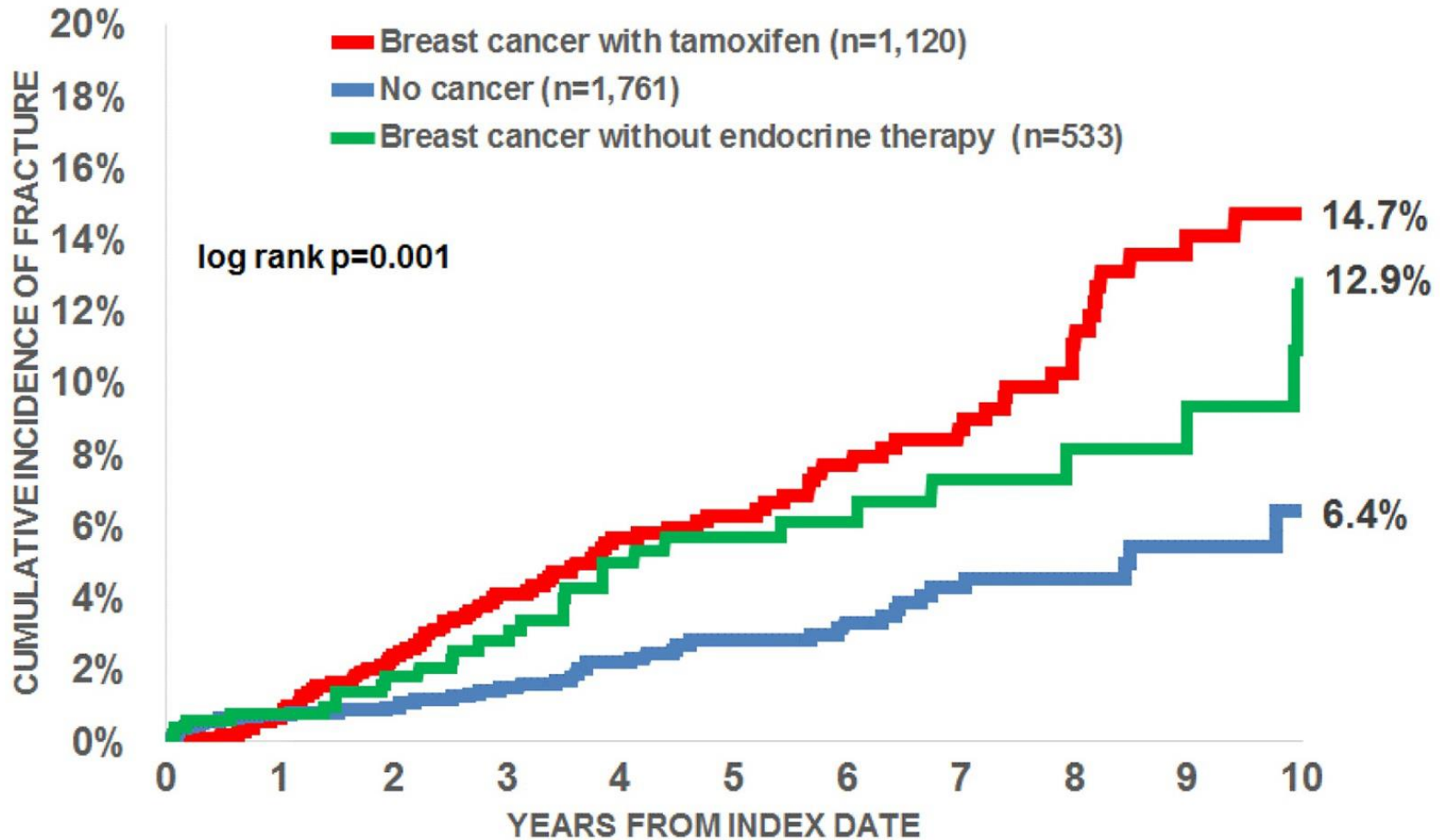
The tamoxifen paradox-influence of adjuvant tamoxifen on fracture risk in pre- and postmenopausal women with breast cancer

[I Kyvernitakis^{1,2,3}](#), [K Kostev⁴](#), [P Hadji^{5,6}](#)

- **Case-control μελέτη 5.520 ασθενών 18-90 ετών με ταμοξιφαίνη versus 5.520 υγιών μαρτύρων**
- **Αύξηση του κινδύνου κατάγματος κατά 75% σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με TAM σε σχέση με υγιείς μάρτυρες**
- **Ο κίνδυνος κατάγματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με TAM σε σχέση υγιείς μάρτυρες ήταν παρόμοιος (10.1% με 9.3% αντίστοιχα)**

Incidence of fractures in young women with breast cancer - a retrospective cohort study

[Ulla Stumpf](#),^a [Karel Kostev](#),^{b,*} [Iannis Kyvernitakis](#),^c [Wolfgang Böcker](#),^a and [Peyman Hadji](#)^d



Breast cancer/TAM	1,120	1,113	986	819	667	537	419	318	228	160	107
Breast cancer/no TAM	533	529	442	354	276	229	177	135	104	79	55
No cancer	1,761	1,748	1,341	1,083	877	728	576	417	260	157	87

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Αναστολείς αρωματάσης (AIs) versus ταμοξιφαίνης(TAM) Επίδραση στην οστική πυκνότητα και μικροαρχιτεκτονική

- **Head-to-head RCTs με TAM και AIs/OFS σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού (EBC)**
- Αύξηση έως 2% της ετήσιας οστικής απώλειας με ταμοξιφαίνη
- Αύξηση έως 11% στην ετήσια οστική απώλεια με AIs/OFS
- Αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής (TBS) (2% μείωση μετά 24 μήνες ΑΕΤ)

1. Osteoporos. Int. 26 (1) (2015) 353–360.
2. J. Endocrinol. Invest. (2019).
3. Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG, J Bone Oncol. 7 (2017) 1–12.
4. Lancet Oncol. 9 (9) (2008) 840–849.
5. J. Clin. Oncol. 22 (18) (2004) 3694–3699.
6. J. Clin. Oncol. 14 (1) (1996) 78–84.
7. Osteoporos. Int.14 (12) (2003) 1001–1006.

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Ταμοξιφαίνη(TAM) versus αρωματάσης (AIs) στα κατάγματα

Στοιχεία από RCTs ή από case-control studies

- Παλαιότερες μελέτες δεν ανέφεραν διαφορά στην εμφάνιση καταγμάτων μεταξύ **TAM και AIs** σε γυναίκες με αναστολή ωοθηκικής λειτουργίας
- Πρόσφατη ανάλυση δύο μεγάλων RCTs το 2019, αναφέρει διπλάσιο κίνδυνο οστεοπόρωσης (14.8% vs. 7.2%) και αύξηση των καταγμάτων (7.7% vs. 6.0%) με τον συνδυασμό AI/OFS σε σχέση με τον συνδυασμό TAM/OFS

Lancet Oncol. 12 (7) (2011) 631–641

New Engl J Med. 379 (2) (2018) 122–.137

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες Επίδραση ταμοξιφαίνης(TAM) στην οστική πυκνότητα και τα κατάγματα

- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ταμοξιφαίνη έχει προστατευτική ή ουδέτερη δράση στο οστόύν

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Επίδραση αναστολέων αρωματάσης (AIs) στην οστική πυκνότητα και τα κατάγματα

- ❑ Οι αναστολείς αρωματάσης προκαλούν:
 - 35% - 50% αύξηση του κινδύνου κατάγματος σε σχέση με την ταμοξιφαίνη
 - Από τις RCTs, αύξηση του κινδύνου κατάγματος στην πενταετία, με περαιτέρω αύξηση ανάλογη με την διάρκεια επέκτασης της αγωγής (2-3% για κάθε έτος πέραν της δεκαετίας)
 - Αύξηση του κινδύνου κατάγματος στην πενταετία σε μελέτες παρακολούθησης (*real-world fracture risk : case-control studies, prescription based analysis, single center studies*)
 - Σχεδόν διπλάσια θνητότητα (HR Ό1.83) ασθενών που υφίστανται κάταγμα που απαιτεί νοσηλεία, σε σχέση με ασθενείς με καρκίνο μαστού χωρίς κάταγμα

Effect of Anastrozole on Bone Mineral Density: 5-Year Results From the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial

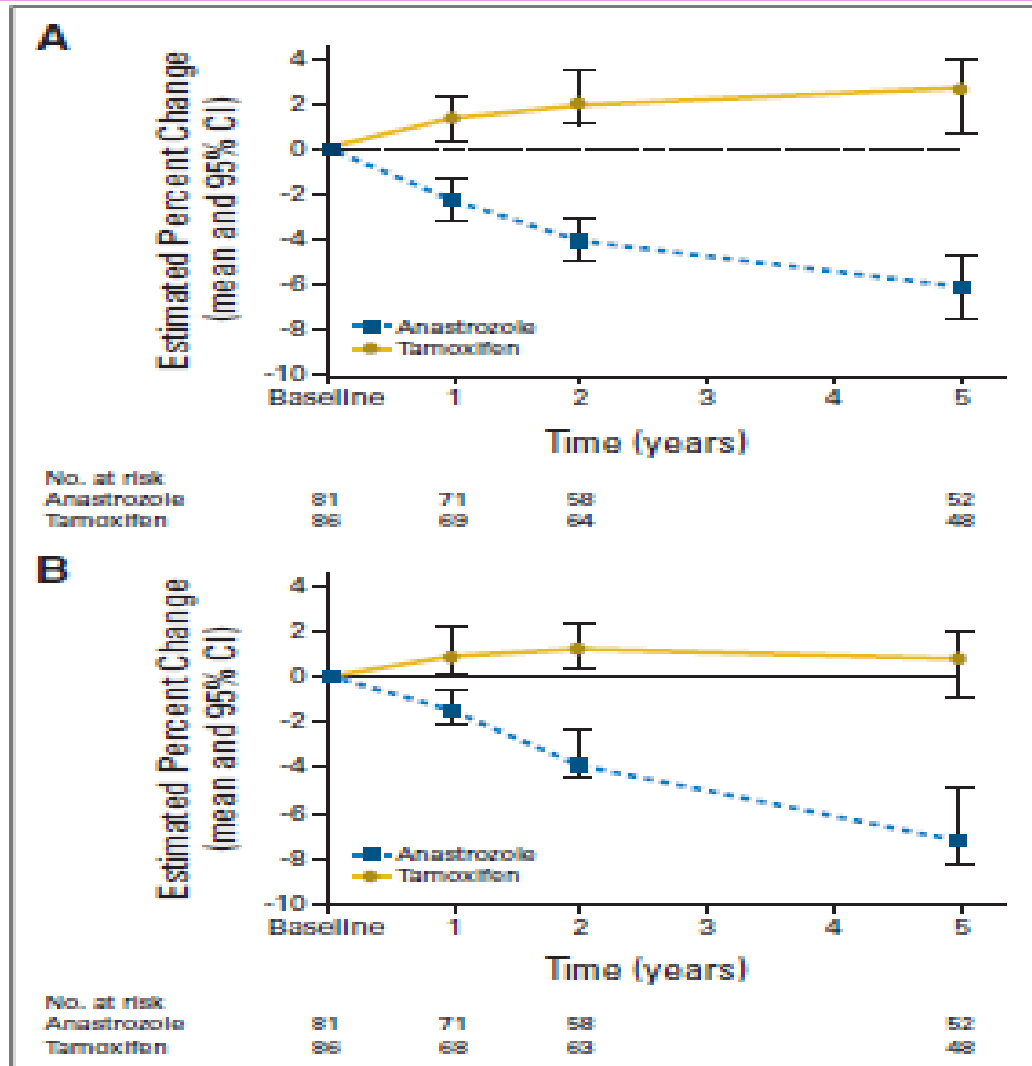


Fig 2. Mean percentage changes in bone mineral density after 1, 2, and 5 years, for patients with data at each time point. Bars represent 95% CI. (A) Lumbar spine change over time; (B) total hip change over time.

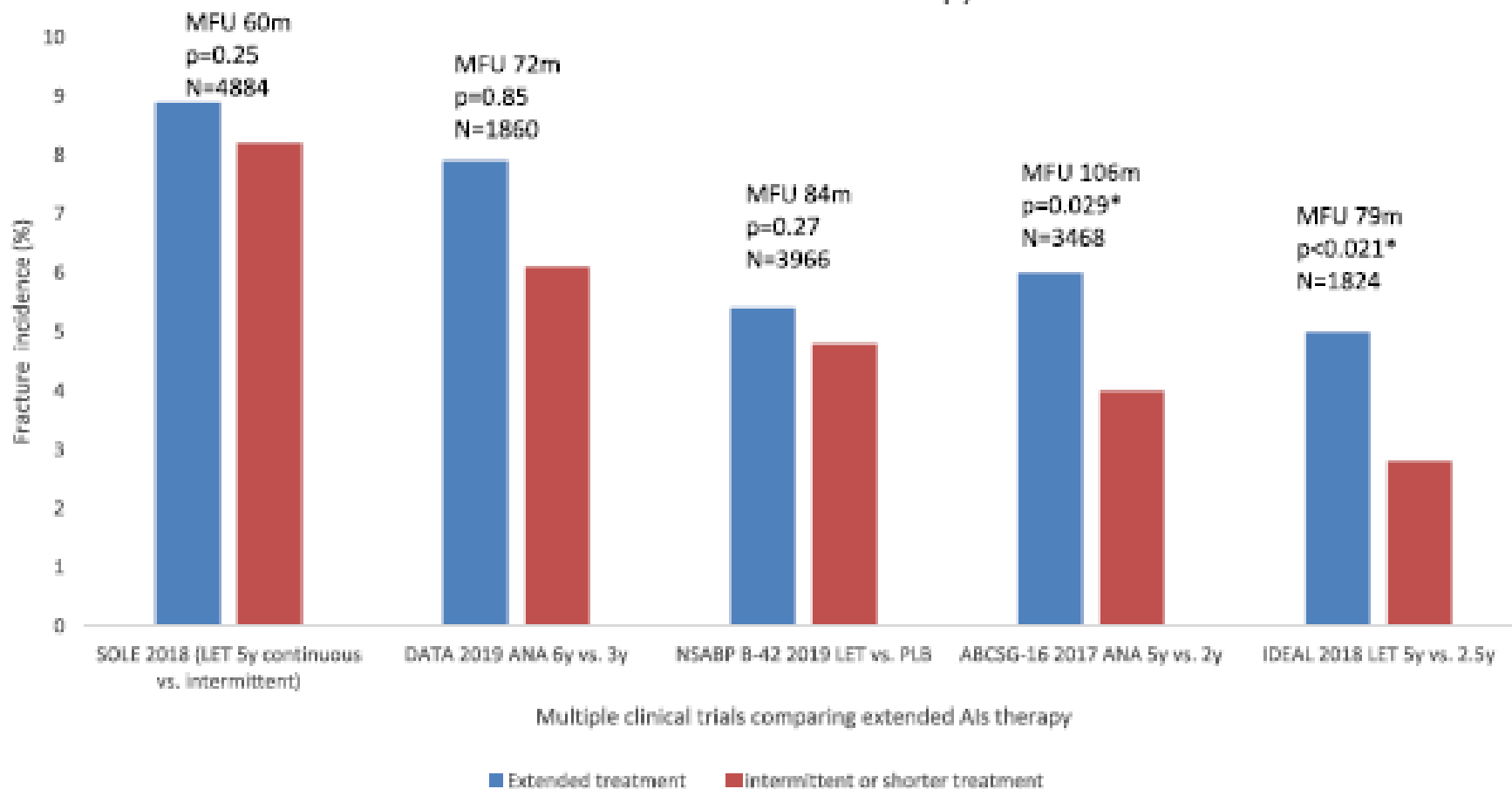
**Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
Μακροχρόνια (>5 έτη) χορήγηση
ταμοξιφαίνης(TAM) και αναστολέων αρωματάσης
(AIs) στα κατάγματα**

Comparison of the major trials on extended AI therapy published between 2017 and 2019 and fracture risk (after first 5 years of treatment with adjuvant endocrine therapy)

MFU, mean follow-up; ANA, anastrozole; LET, letrozole; PLB, placebo.

*

Effect of extended aromatase inhibitor therapy on fracture risk



MFU, mean follow-up; ANA, anastrozole; LET, letrozole; PLB, placebo.

Journal of Bone Oncology 28 (2021) 100355

* Post-MP women included in these trials received prior AET therapy for an average duration of 5 years (except DATA women who received 3 years of TAM alone).

REVIEW

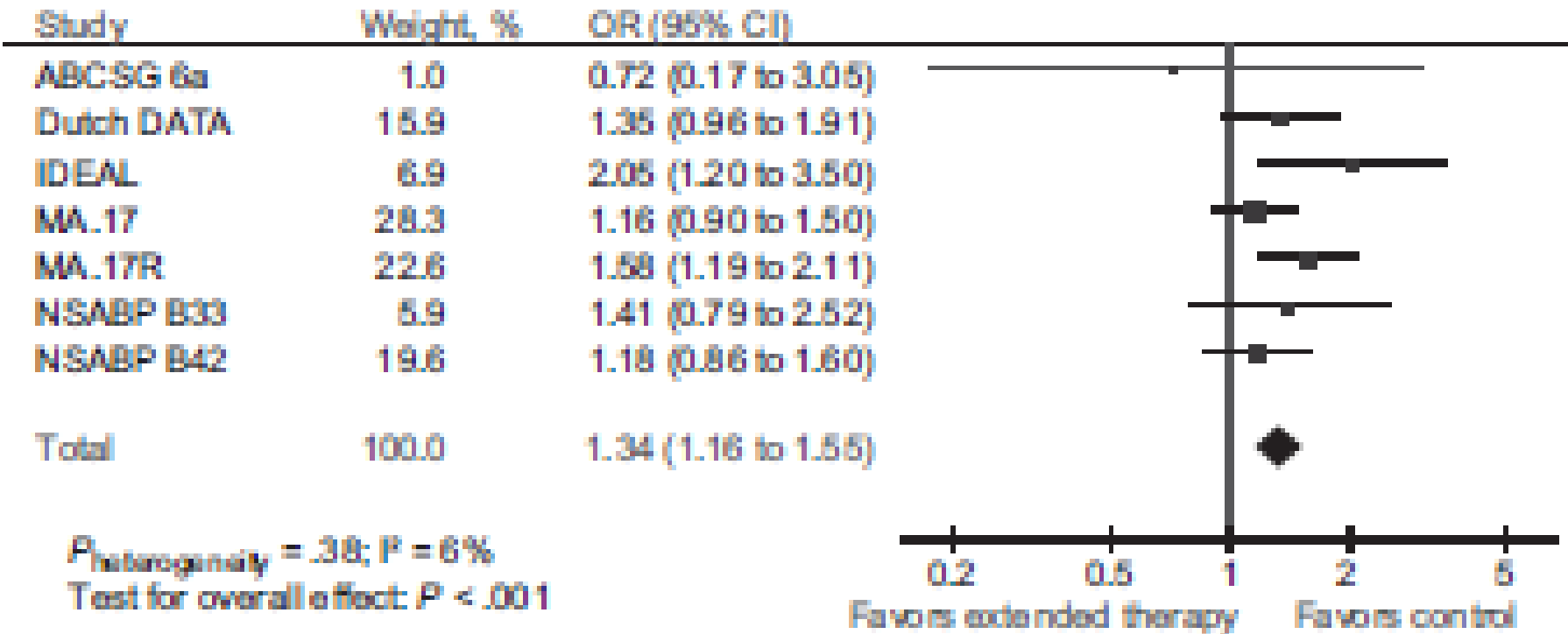
Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Hadar Goldvaser, Tristan A. Barnes, Boštjan Šeruga, David W. Cescon, Alberto Ocaña, Domen Ribnikar, Eitan Amir

Affiliations of authors: Division of Medical Oncology, University of Toronto and Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada (HG, TAB, DWC, DR, EA); Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel (HG); Department of Medical Oncology, Institute of Oncology Ljubljana, Ljubljana, Slovenia (BŠ); Research Unit, Albacete University Hospital, Albacete, Spain (AO); Translational Oncology Laboratory, Regional Center for Biomedical Research (CRIB), Castilla La Mancha University, Albacete, Spain (AO).

Correspondence to: Eitan Amir, MD, PhD, Princess Margaret Cancer Centre, 700 University Ave, 7-721, Toronto ON, M5G 2M9, Canada (e-mail: eitan.amir@uhn.ca).

Meta-analysis from 2018 including seven RCTs (n = 16,349) which reported higher odds of fractures (OR = 1.34, 95% CI = 1.16–1.55) with extended AIs therapy compared to placebo or no treatment



Journal of the National Cancer Institute, Volume 110, Issue 1, January 2018, 31–39,

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



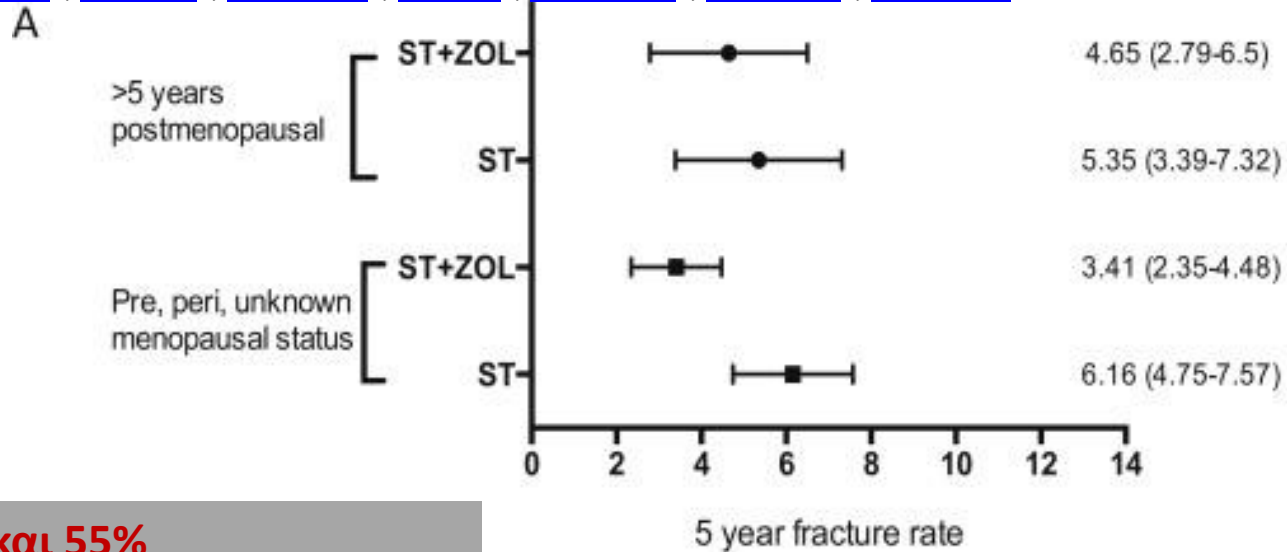
Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ**

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

- Μελέτες με πρωταρχικό στόχο τα δεδομένα από την χορήγηση αντικαταβολικής αγωγής στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με EBC είναι εξαιρετικά περιορισμένα
- Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ (4 mg εφ κάθε 3–6 μήνες) έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της οστικής απώλειας και πιθανώς στα κατάγματα
- Δεν υπάρχουν μελέτες με χρήση προληπτικής αγωγής με διφωσφονικά από το στόμα ή denosumab για την πρόληψη της οστικής απώλειας ή των καταγμάτων σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδοκρινική θεραπεία για EBC

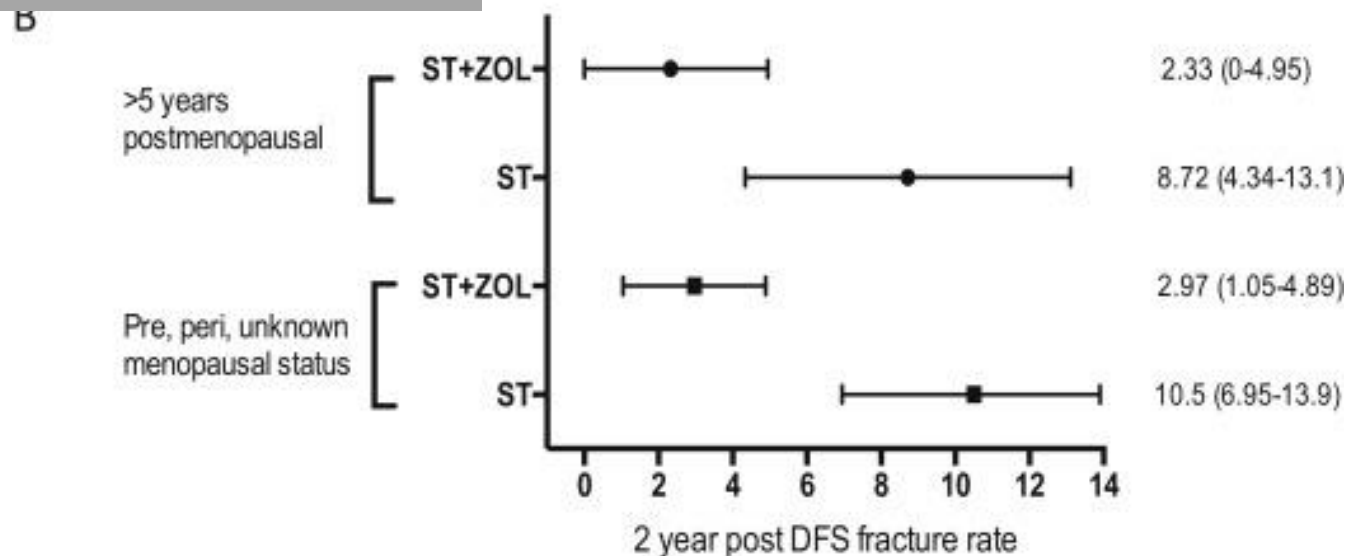
Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study

C Wilson¹, R Bell², S Hinsley³, H Marshall³, J Brown⁴, D Cameron⁵, D Dodwell⁶, R Coleman⁴



(45% προ και 55%
μεταμμηνοπαυσιακές γυναίκες)

Eur J Cancer. 2018 May;94:70-78.



Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study

[C Wilson](#)¹, [R Bell](#)², [S Hinsley](#)³, [H Marshall](#)³, [J Brown](#)⁴, [D Cameron](#)⁵, [D Dodwell](#)⁶, [R Coleman](#)⁴

- Addition of ZOL to (neo)adjuvant chemotherapy and/or endocrine therapy in a group of pre-,peri-menopausal women (n = 1507)
- Fracture incidence of 2.9% in the ZOL arm and 4.2% fractures in the control arm at 5-years and increased time-to-first fracture (HR, 95% CI = 0.45–0.88)

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΑ
ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ**

- Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα πριν και μετά το 2017 το Denosumab το ζολενδρονικό οξύ, τα από του στόματος διφωσφονικά (ριζενδρονάτη, αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη), έχουν αποδείξει ευνοϊκή επίδραση στην οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αρωματάσης

ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ ΚΑΙ ALBL ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΩΣ ΤΟ 2017

Antiresorptive agent (Trial)	N	BMD data, n ^a	Dose	Treatment duration	Follow-up, months	Mean BMD increase from baseline, %	
						LS	TH
Risedronate (SABRE) [85]	154	111	35 mg/wk	2 yr	24	2.2	1.8
Risedronate [86]	87	87	35 mg/wk	2 yr	24	0.4	0.9
Clodronate [87]	61	61	1,600 mg/day	3 yr	60	-1.0	-0.1
Risedronate (IBIS II- Stratum II) [88]	260	150	35 mg/wk	3 yr	36	1.1	-0.7
	1410	903	35 mg/wk	3 yr	36	1,1%	-0,7%
Risedronate (IBIS II) [106]	213	132	35 mg/wk	2 yr	24	5,7%	1,6%
Risedronate (ARBI) [106]							
Ibandronate (ARIBON) [89]	131	50	150 mg/mo	5 yr	60	5.01%	1.19%
Risedronate [90]	118	11	35 mg/wk	1 yr	12	4.1	1.8
Alendronate (BATMAN)[109].	303	303	70 mg/wk	3 yr	36	15.6 (osteoporotic) 6.3 (osteopenic)	5.6 (osteoporotic) 6.3 (osteopenic)

Major studies and updates from January 2017 to May 2020 regarding bone loss and fracture prevention of antiresorptive agents in women with EBC.

	Study	Population at study entry, N	Intervention, n	FU, M	Dose, route of administration	Mean BMD/T-score change from baseline, %		Fracture data
						LS	TH or FN	
Bisphosphonates	Wilson et al, 2018, AZURE trial [50]	Stage II-III BC Adj AI (55.5%) Median age: NA N = 3359	ZOL = 1681 vs. Controls = 1678	84	4 mg, Q4W x6; 4 mg, Q3M x8; 4 mg, Q6M x5. IV	-	-	5y rate: 3.8% vs. 5.9%; Time to first fracture: HR 0.69, 95% CI = 0.53-0.90, p = 0.005
	Santa-Maria et al, 2018, ZAP trial [101]	Post-MP Stage 0-III BC Adj AI Median age: 59y N = 262	ZOL + L (ZAP trial) = 59 vs. L (ELPh trial) = 203	12	4 mg, Q6M. IV	T-score: +0.23, 95% CI = 0.13-0.33, p < 0.001 (12 M)	T-score: +0.12, 95% CI = 0-0.23, p = 0.046 (12 M)	-
	Sestak et al, 2019, IBIS-II Bone substudy [102]	Post-MP Osteopenic At high risk of BC Median age: NA N = 127	Risedronate = 68 vs. Placebo = 59	60	35 mg, Q1W. Oral	T-score: -0.4% vs. -4.2% p < 0.0001	T-score: -2.5% vs. -3.8%, p = 0.2	No difference in rate (20 vs. 18; RR = 0.91 (0.46 vs. 1.81))
	Livi et al, 2019, BONADIVV trial [99]	Post-MP Osteopenic HR + BC Adj AI Median age: 60y N = 171	Ibandronate = 89 vs. Placebo = 82	63	150 mg, Q4W. Oral	T-score: +0.35 vs. -0.24, p < 0.0001 (24 M)	T-score: +0.28 vs. -0.09, p = 0.0002 (24 M)	-
	Monda et al, 2017 [103]	Post-MP Osteopenic HR + EBC Adj AI Mean age: 56y N = 64	Risedronate = 42 vs. No treatment = 42	24	35 mg, Q1W. Oral	T-score: +6.86% vs. -4.8%, p < 0.0001	T-score: +2.8% vs. -3.5% p < 0.0001	Fractures: 0 vs. 3 (short FU and relatively young age)

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Επίδραση στα κατάγματα με από του στόματος διφωσφονικά

- Δεδομένα για επίδραση από του στόματος διφωσφονικών στα κατάγματα μετά από το 2017 αναφέρονται μόνο από μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης (observational cohort study n = 36,472) με μέσο χρόνο παρακολούθησης 10 έτη στην οποία το ποσοστό εμφάνισης κατάγματος ήταν 30% χαμηλότερο σε υποομάδα γυναικών με AIs υψηλού κινδύνου για κάταγμα (γυναίκες με οστεοπόρωση)

ΕΦ ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ ΚΑΙ ALBL ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΕΩΣ ΤΟ 2017

4 independent studies with a total of more than 2700 postmenopausal women with early breast cancer

Antiresorptive agent (Trial)	N	BMD data, n ^a	Dose	Treatment duration	Follow-up, months	Mean BMD increase from baseline, %	
						LS	TH
Zoledronate (ZO-FAST) [69]	1,065	1,065	4 mg q6mo	5 yr	36 ^b	4.39	1.9
Zoledronate (Z-FAST) [81]	602	602	4 mg q6mo	5 yr	61	6.19	2.57
Zoledronate (N03CC) [82]	558	395	4 mg q6mo	5 yr	24	4.94	1.22
Zoledronate (E-ZO-FAST) [83]	527	527	4 mg q6mo	5 yr	36	5.98	NR

ZO-FAST studies confirmed that immediate zoledronate not only prevented bone loss, but patients continued to gain BMD 6% at LS and 2.6 at total hip during the 5 years of therapy

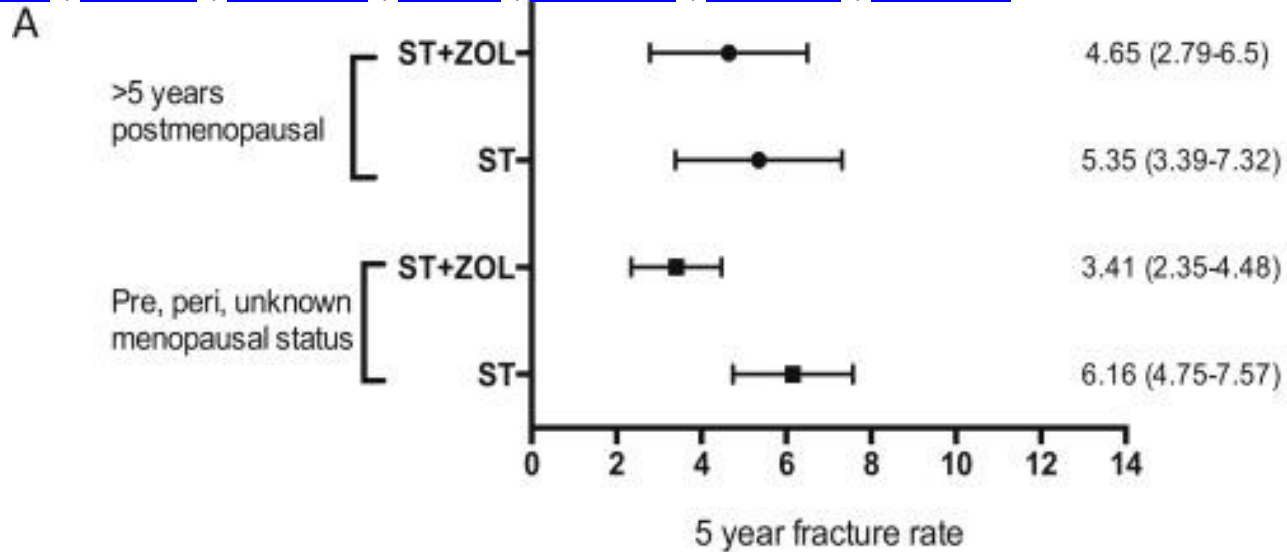
Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study

[C Wilson¹](#), [R Bell²](#), [S Hinsley³](#), [H Marshall³](#), [J Brown⁴](#), [D Cameron⁵](#), [D Dodwell⁶](#), [R Coleman⁴](#)

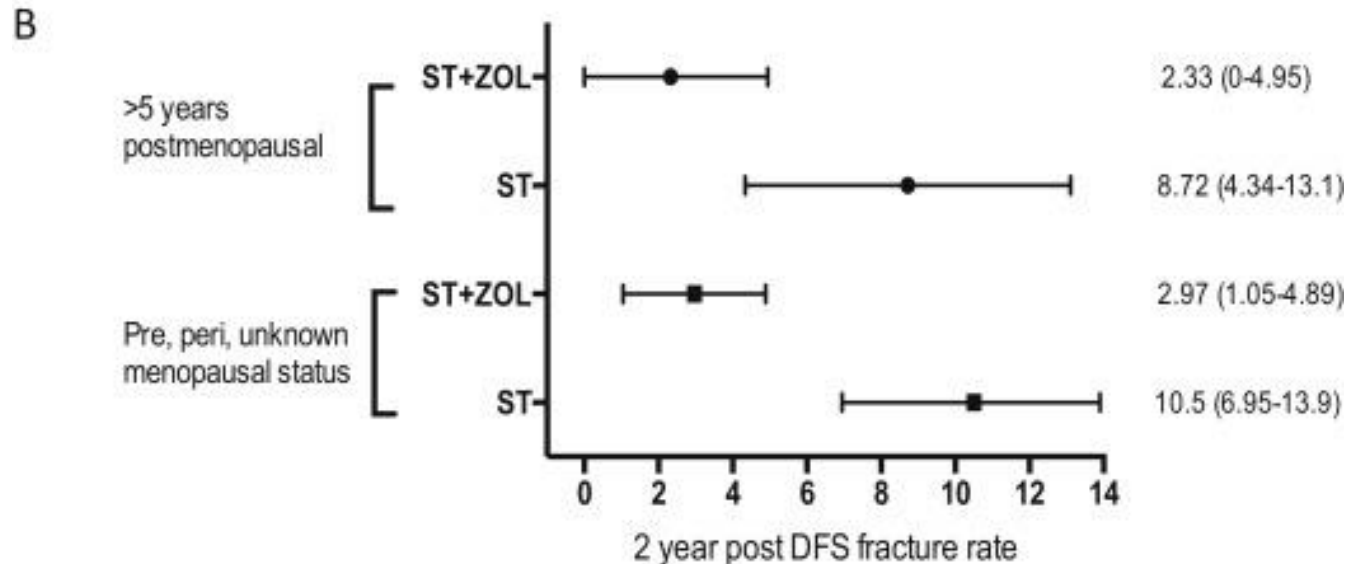
- In a secondary end-point analysis in 2018, the AZURE trial (n = 3359) reported the 5-year fracture rate to be significantly reduced (3.9% vs. 5.8%) in women receiving adjuvant ZOL vs. controls during AET
- A larger reduction in fracture rate occurred after disease-free survival event (ZOL vs. controls: 2.8% vs. 9.8%) than before (3.8% vs. 3.3%)

Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study

[C Wilson](#)¹, [R Bell](#)², [S Hinsley](#)³, [H Marshall](#)³, [J Brown](#)⁴, [D Cameron](#)⁵, [D Dodwell](#)⁶, [R Coleman](#)⁴



Eur J Cancer. 2018 May;94:70-78.



Denosumab

- Ολιγάριθμες μελέτες υπάρχουν για την επίδραση του Denosumab (60 mg every 6 months) στην οστική υγεία γυναικών με ορμονοάντοχο καρκίνο μαστού

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

- Relative BMD increases at key sites: 10.02%, 7.92% and 6.51% in the lumbar spine, total hip and femoral neck, respectively, at 3 years
- Increases were similar for all patient groups regardless of T-scores at baseline

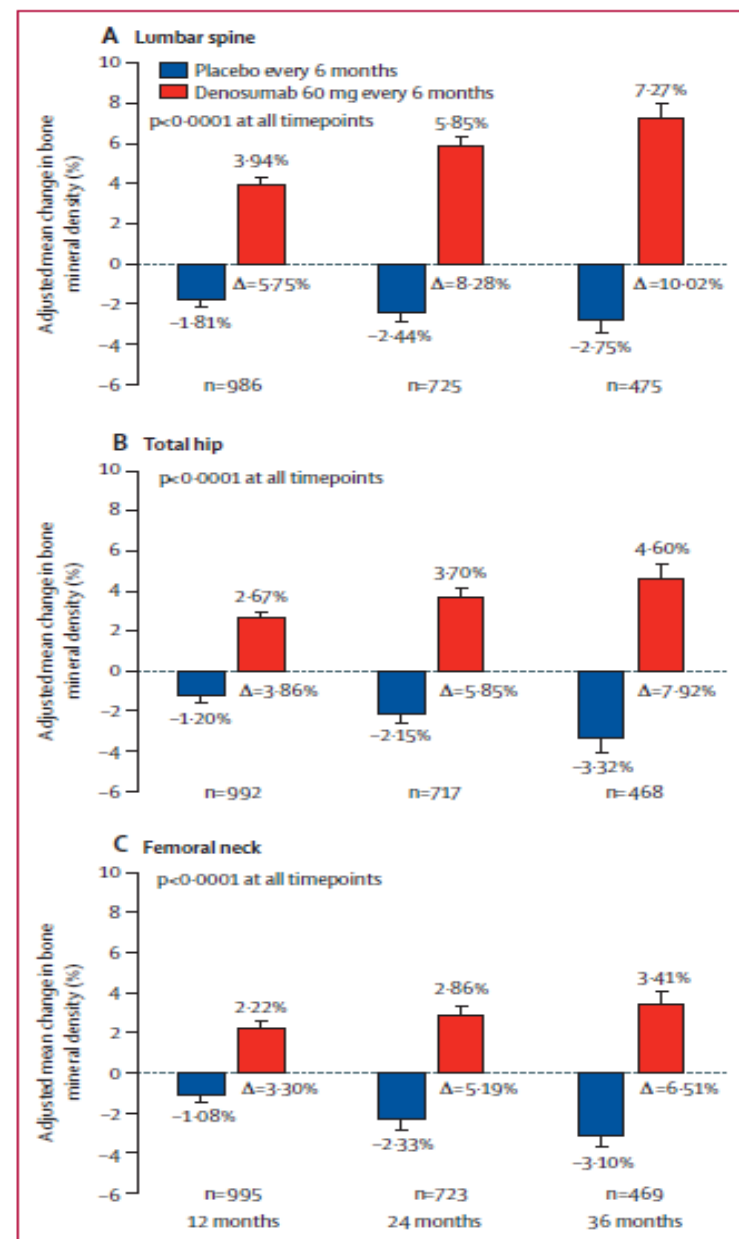
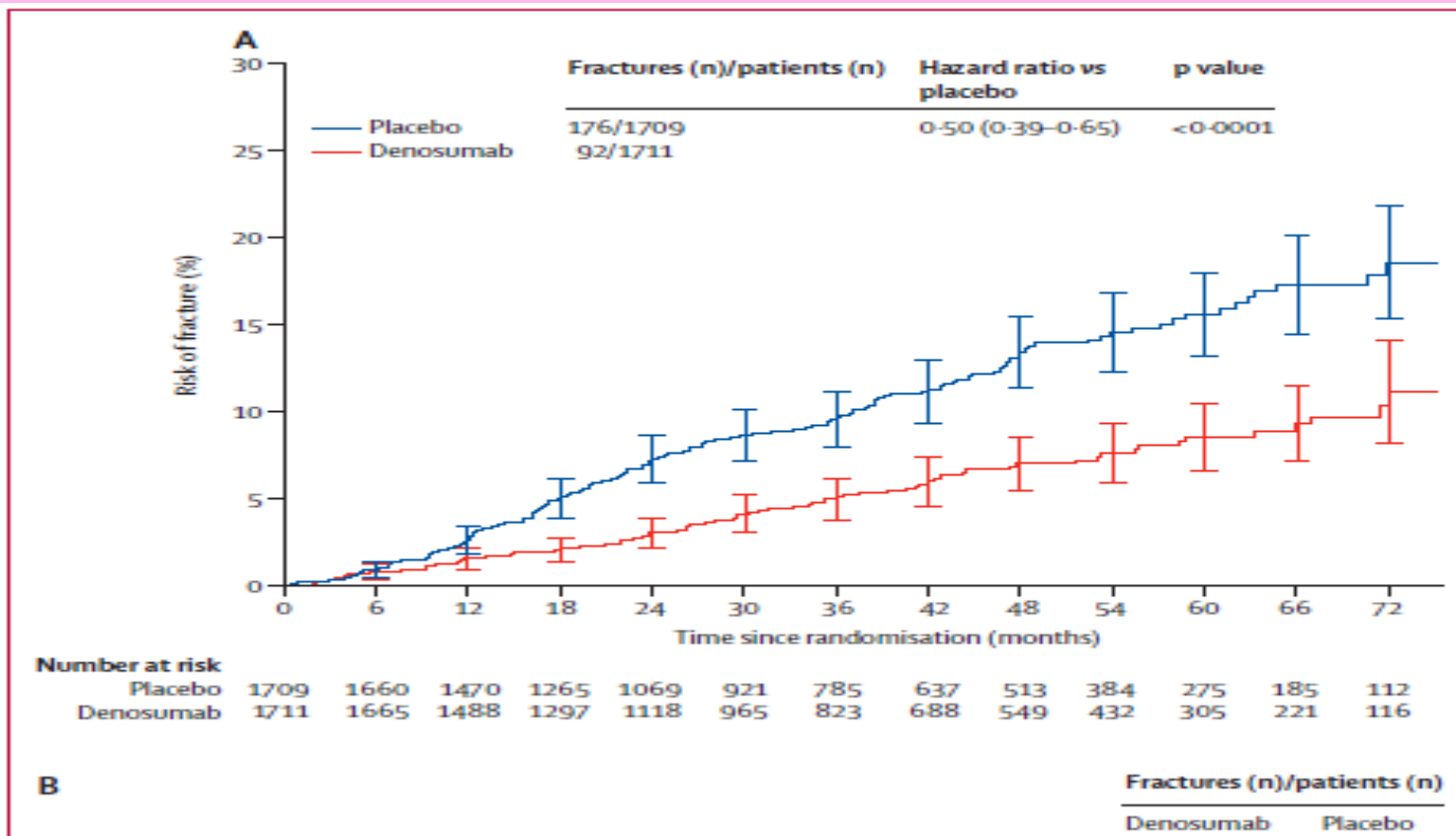


Figure 3: Bone mineral density changes
Mean recorded percentages changes in bone mineral density at (A) total lumbar spine, (B) total hip, and (C) femoral neck for each treatment group at 12, 24, and 36 months. Differences between treatment groups at each timepoint and the corresponding p values are provided. Δ =percentage difference between denosumab and placebo values. Error bars are 95% CIs.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCBSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet 386 (2015) 433–443.



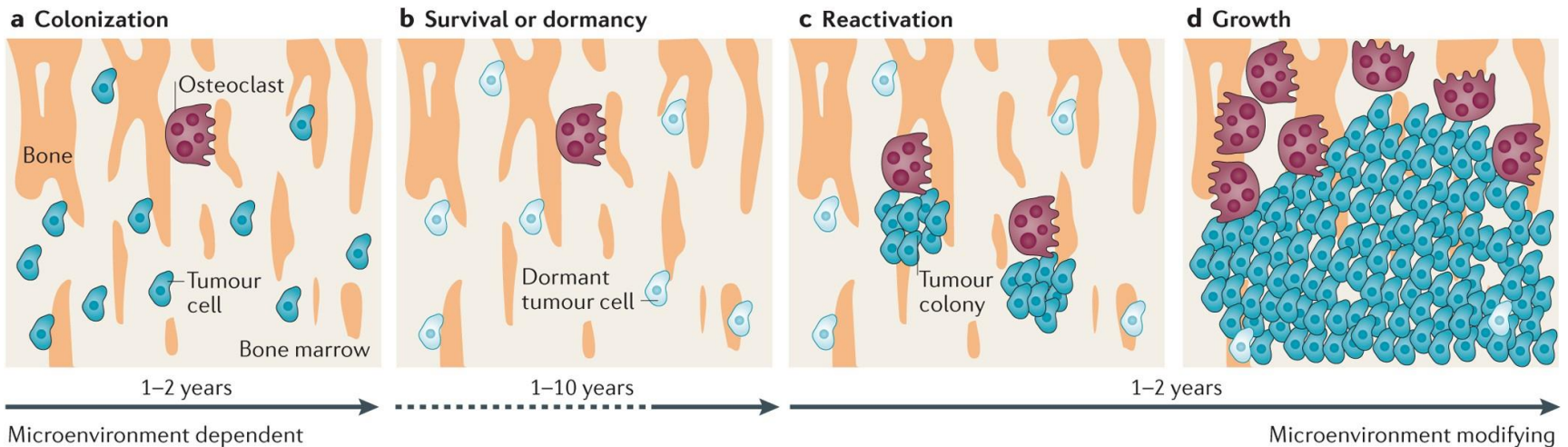
Denosumab treatment furthermore significantly decreased the number of incident morphometric vertebral fractures and worsening of prevalent vertebral fractures over 36 months (odds ratio 0.54 [95% CI 0.34–0.84], $p=0.007$).

The fracture risk reduction appeared to be irrespective of age and baseline BMD.

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

- The total number of adverse events did not differ between the groups
- No case of osteonecrosis of the jaw (ONJ) out of 31 suspected cases
- This result contrasts with reports from trials of monthly denosumab 120 mg in the metastatic setting, which revealed an ONJ risk of around 1% per year on treatment that is similar to the ONJ risk during long term 3–4 weekly IV bisphosphonate therapy

Επίδραση διφωσφονικών στην υποτροπή της νόσου-οστικές μεταστάσεις-επιβίωση



Nature Reviews | [Cancer](#)

- Προκλινικές μελέτες έχουν αποδείξει τον ρόλο του αυξημένου οστικού μεταβολισμού στην αυξημένη διασπορά των καρκινικών κυττάρων
- Τα ευρήματα αυτά σε συνδυασμό με τα ευρήματα κλινικών μελετών, αποδεικνύουν το σημαντικό όφελος από την χρήση διφωσφονικών για την πρόληψη της υποτροπής της νόσου, της οστικής διασποράς και επιβίωσης με αποτέλεσμα τα διφωσφονικά να έχουν συμπεριληφθεί σε πολλές οδηγίες

1. *Lancet* 2015; 386: 1353–61

2. R. Coleman, P. Hadji, J.J. Body, D. Santini, E. Chow, E. Terpos, et al., Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann. Oncol.* 31 (12) (2020) 1650–1663.

Επίδραση διφωσφονικών στην υποτροπή της νόσου- οστικές μεταστάσεις-επιβίωση Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ, έχει ασθενείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα του στην υποτροπή της νόσου από τρεις κλινικές μελέτες

- Η μελέτη ABCSG-12 του 2012 έδειξε 36% μείωση στην υποτροπή της νόσου(ZOL + endocrine therapy vs. Endocrine therapy alone in all pre-MP women receiving OFS)
- Η μελέτη AZURE δεν έδειξε τάση μείωσης της υποτροπής πιθανώς λόγω μικρού αριθμού συμβάντων
- Πρόσφατη HOBOE (three-arm RCT) που συνέκρινε την επίδραση TAM/OFS vs. Letrozol/OFS (L) +/- ZOL στην επιβίωση 1065 προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, έδειξε τάση μείωσης της υποτροπής πιθανώς λόγω μικρού αριθμού συμβάντων

1. Lancet Oncol. 12 (7) (2011) 631–641

2. Eur J Cancer. 2018 May;94:70-78.

3. HOBOE phase 3 randomised trial, Eur. J. Cancer (2019).

[

**Επίδραση διφωσφονικών στην υποτροπή της
νόσου-οστικές μεταστάσεις-επιβίωση
ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

Επίδραση διφωσφονικών στην υποτροπή της νόσου-οστικές μεταστάσεις-επιβίωση ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ, έχει RCTs με ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα του στην υποτροπή της νόσου και επιβίωση
- Κάποια δεδομένα για την χρήση των ευρέως σήμερα χρησιμοποιούμενων διφωσφονικών (αλενδρονάτη, ριζενδρονάτη) προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials

- 18 766 women (18 206 [97%] in trials of 2–5 years of bisphosphonate) with median follow-up 5.6 woman-years

Adjuvant bisphosphonates (i.v. zoledronate, oral clodronate and oral ibandronate) reduce the rate of breast cancer recurrence in the bone by 34% and improve breast cancer survival by 17%, but there is definite benefit only in women who were postmenopausal or those receiving ovarian suppression with goserelin

Survival in older women with early stage breast cancer receiving low-dose bisphosphonates or denosumab

M.E. Suarez-Almazor, R. Herrera, X. Lei, M. Chavez-MacGregor, H. Zhao, S.H. Giordano,
Cancer (2020).

No benefits were observed with denosumab

CONCLUSIONS: Bisphosphonates at the doses recommended for osteoporosis are associated with improved survival in older postmenopausal women with early breast cancer.

**ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ
ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ**

**Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και
επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών
Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για την Οστεοπόρωση
και τη νόσο Paget**

ΑΘΗΝΑ 2021



**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η
ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ
ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ
ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ**

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

- Ο δείκτης FRAX δεν σχεδιάστηκε για να συμπεριλάβει την εκτίμηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, συνεπώς η επιλογή στον υπολογισμό της «δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης» για τις ασθενείς με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αρωματάσης, οδηγεί σε υποεκτίμηση του καταγματικού κινδύνου.

Χώρα: Ελλάδα ΟνομαΚωδικός Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου

Ερωτηματολόγιο:

1. Ηλικία (μεταξύ 40 και 90 ετών) ή ημερομηνία γέννησης
Ηλικία: [] Ε [] Μ [] Η []
Ημερομηνία γέννησης: [] [] [] [] [] []

2. Φύλο Άνδρας Γυναίκα

3. Βήρος (kg) []

4. Ύψος (κεντοστά) []

5. Προηγούμενο κάταγμα Όχι Ναι

6. Ιστορικό κατάγματος στον αστράγαλο Όχι Ναι

7. Κάπνισμα Όχι Ναι

8. Γλυκοκορτικοειδή Όχι Ναι

9. Ρευματοειδής αρθρίτιδα Όχι Ναι

10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση Όχι Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες ολικόα ήμερησίως Όχι Ναι

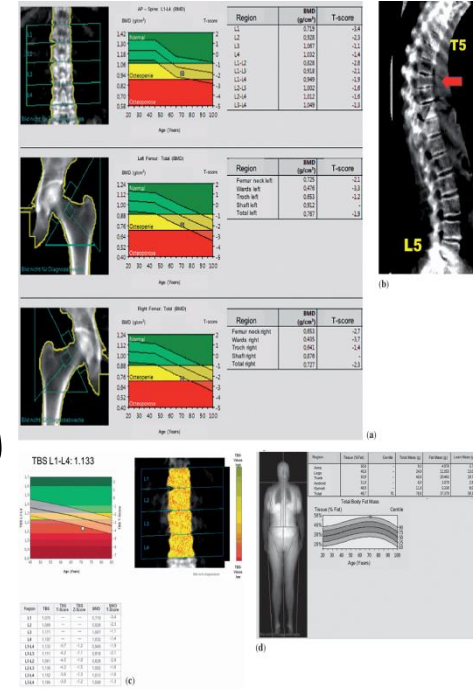
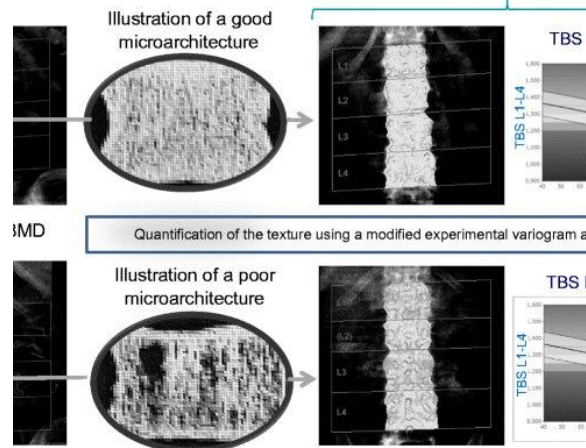
12. BMD αυχένα μηριαίου (g/cm²)
Επιλέξτε DXA []
Καθαρισμός πεδίων Υπολογισμός

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

- Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες παρακολούθησης η τιμή της οστικής πυκνότητας (BMD), σε συνδυασμό με τους δείκτες VFA και TBS αντίθετα, φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για κάταγμα.

Density images

TBS Images and associated ref



Παράγοντες κινδύνου που έχει βρεθεί να αυξάνουν τον κίνδυνο κατάγματος σε γυναίκες υπό αγωγή για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού σε πρώιμα στάδια

- T-score $\leq -1,0$
- Προηγούμενο κάταγμα χαμηλής βίας
- Κάταγμα ισχίου γονέα
- Δύο ή περισσότερες πτώσεις τον τελευταίο χρόνο
- Σακχαρώδης διαβήτης 1 ή 2
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$
- Ιστορικό λήψης κορτικοστεροειδών σε δόση $>7,5 \text{ mg}$ ισοδυνάμου πρεδνιζολόνης ημερησίως για περισσότερους από 3 μήνες
- Ενεργό κάπνισμα
- Χρήση οινόπνεύματος > 2 δόσεις/ημ.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

- **1) Εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα σε όλες τις γυναίκες υπό ορμονοθεραπεία για καρκίνο μαστού, πρό- και μετεμμηνοπαυσιακές**
- **2) Βιοχημικός έλεγχος με Ca, PO₄, LF_ς, TSH, κρεατινίνη, Αλκαλική φωσφατάση, Κρεατινίνη, GFR, 25-OH Vit D, Ca ούρων 24h και σε περίπτωση που αυτό απαιτείται PTH, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων και αντιγλιανδινικά αντισώματα**
- **3) Εκτίμηση με αρχική μέτρηση BMD με την μέθοδο DXA και εκτίμηση αν είναι δυνατόν με VFA και TBS**

ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΟΣΤΙΚΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΥΞΗΜΕΝΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΠΡΟ Η ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΕΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΟΡΜΟΝΟΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ ΣΕ ΠΡΩΙΜΑ ΣΤΑΔΙΑ

- **Στην περίπτωση προεμμηνοπαυσιακών γυναικών υπό αγωγή μόνο με ταμοξιφαίνη, συνιστάται αρχική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου , DEXA και βιοχημικός έλεγχος**
- **Χορήγηση αντιοστεοπορωτικής αγωγής σε ασθενείς με Z-score <2.0 SD ή σε περίπτωση Z-score μεταξύ -1.0 και -2.0 SD και ενός κατάγματος ευθραυστότητας**

Γενικές αρχές θεραπείας

- Συνιστάται συστηματική άσκηση.
- Σύσταση για ημερήσια πρόσληψη 1200 mg ασβεστίου και 800–1000 IU βιταμίνης D όπως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
- Σε ηλικιωμένες γυναίκες, ή γυναίκες με μειωμένη φυσική δραστηριότητα και έκθεση στον ήλιο είναι δυνατόν να απαιτείται αυξημένη πρόσληψη αυτών των συστατικών. Σε αυτές γυναίκες με υψηλό κίνδυνο κατάγματος, συνιστάται προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης D και χορήγηση υψηλών δόσεων για την διόρθωση της έλλειψης/ανεπάρκειας.
- Για την συντήρηση των επαρκών επιπέδων σε γυναίκες με ορμονοθεραπεία συνιστάται καθημερινή χορήγηση 800-1000 IU βιταμίνης D ή και έως 2000 ή περισσότερο σε ειδικές περιπτώσεις με πρόσθετους επιβαρυντικούς παράγοντες πχ δυσσαπορρόφηση

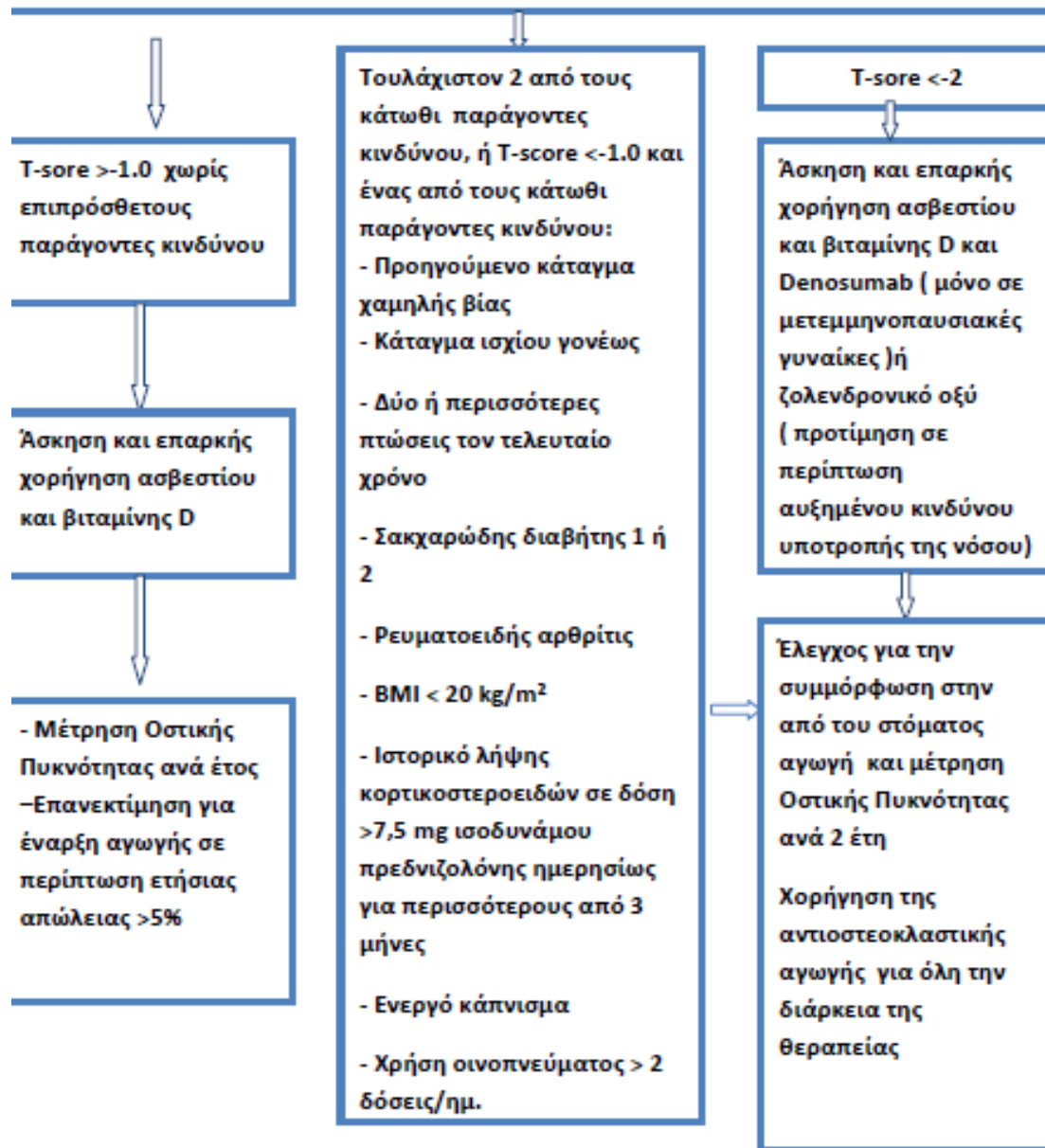
Φαρμακευτική αγωγή

- Τα διφωσφονικά (BPs) και το Denosumab (Dmab) αποτελούν τα μοναδικά έως στιγμής φάρμακα που έχουν δεδομένα και σύσταση την χρήση τους στην αναστολή της οστικής απώλειας στον συγκεκριμένο πληθυσμό
- Οι αναβολικές θεραπείες όπως τα ανάλογα της PTH-analogues ή το romosozumab δεν συστήνονται καθώς δεν υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα
- Επιπρόσθετα για τα ανάλογα της PTH αιωρείται ο δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης οστεοσαρκώματος από τις προκλινικές μελέτες και το φάρμακο αντενδείκνυται σε όσους πάσχουν από μεταστατικό καρκίνο ή έχουν λάβει ακτινοβολίες

Ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό ορμονοθεραπεία που χρήζουν θεραπευτικής αγωγής με

Ζολεδρονικό οξύ ή Denosumab

- 1) προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με / ταμοξιφαίνη ή αναστολείς αρωματάσης και αναστολείς ωθηκικής λειτουργίας
- 2) μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αναστολείς αρωματάσης



Συμπεράσματα

- Φαρμακευτική αγωγή: Σύμφωνα με σύγχρονα βιβλιογραφικά δεδομένα το Denosumab το ζολεδρονικό οξύ, τα από του στόματος διφωσφονικά (ριζενδρονάτη, αλενδρονάτη, ιμπανδρονάτη), έχουν αποδείξει ευνοϊκή επίδραση στην οστική πυκνότητα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς αρωματάσης.
- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ και το denosumab, έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του κατάγματος με ισχυρότερα δεδομένα για το denosumab, ενώ τα διφωσφονικά έχουν δείξει αποτέλεσμα και στην πρόληψη της υποτροπής της νόσου.
- Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μόνο το ζολεδρονικό οξύ, έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της οστικής απώλειας και του κατάγματος και πιθανώς στην υποτροπή της νόσου.

Συμπεράσματα

- Πρόσφατες μελέτες, υποστηρίζουν επιπρόσθετο όφελος αντικαρκινικής επίδρασης από την χορήγηση adjuvant αγωγής με διφωσφονικά σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή σε γυναίκες με αναστολή της ωοθηκικής λειτουργίας με κατά 34% σχετική μείωση του κινδύνου οστικών μεταστάσεων και 17% σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου από την νόσο, γεγονός που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στον σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής.
- Επισημαίνεται ότι οι συγκεκριμένες οδηγίες αφορούν την πρόληψη και θεραπεία της οστικής απώλειας και του κινδύνου κατάγματος και όχι την πρόληψη ή θεραπεία οστικών μεταστάσεων



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ