



Salute dell'osso nel paziente oncologico

Alfonso Massimiliano Ferrara
Istituto Oncologico Veneto, I.R.C.C.S. - Padova

Padova, 15 novembre 2017

Agenda

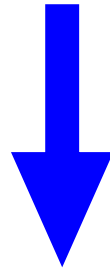
- Definizione di salute dell'osso nel paziente oncologico
- Morbidity e mortalità associate a fratture
- La salute dell'osso nel paziente oncologico: la posizione delle società scientifiche
- La salute dell'osso nel paziente oncologico: la pratica clinica
- Conclusioni

Definizione di salute dell'osso nel paziente oncologico

- **Salute dell'osso nel paziente oncologico:** diagnosi, prevenzione primaria e farmacologica e trattamento della *cancer-induced bone loss* (CTIBL) e delle metastasi e delle loro corrispondenti complicanze, le fratture osteoporotiche e gli SREs
- **CTIBL:** forma particolare di osteoporosi caratterizzata da elevata velocità di perdita di massa ossea e causata dai trattamenti oncologici
- **Osteoporosi:** compromissione della quantità e qualità della massa ossea

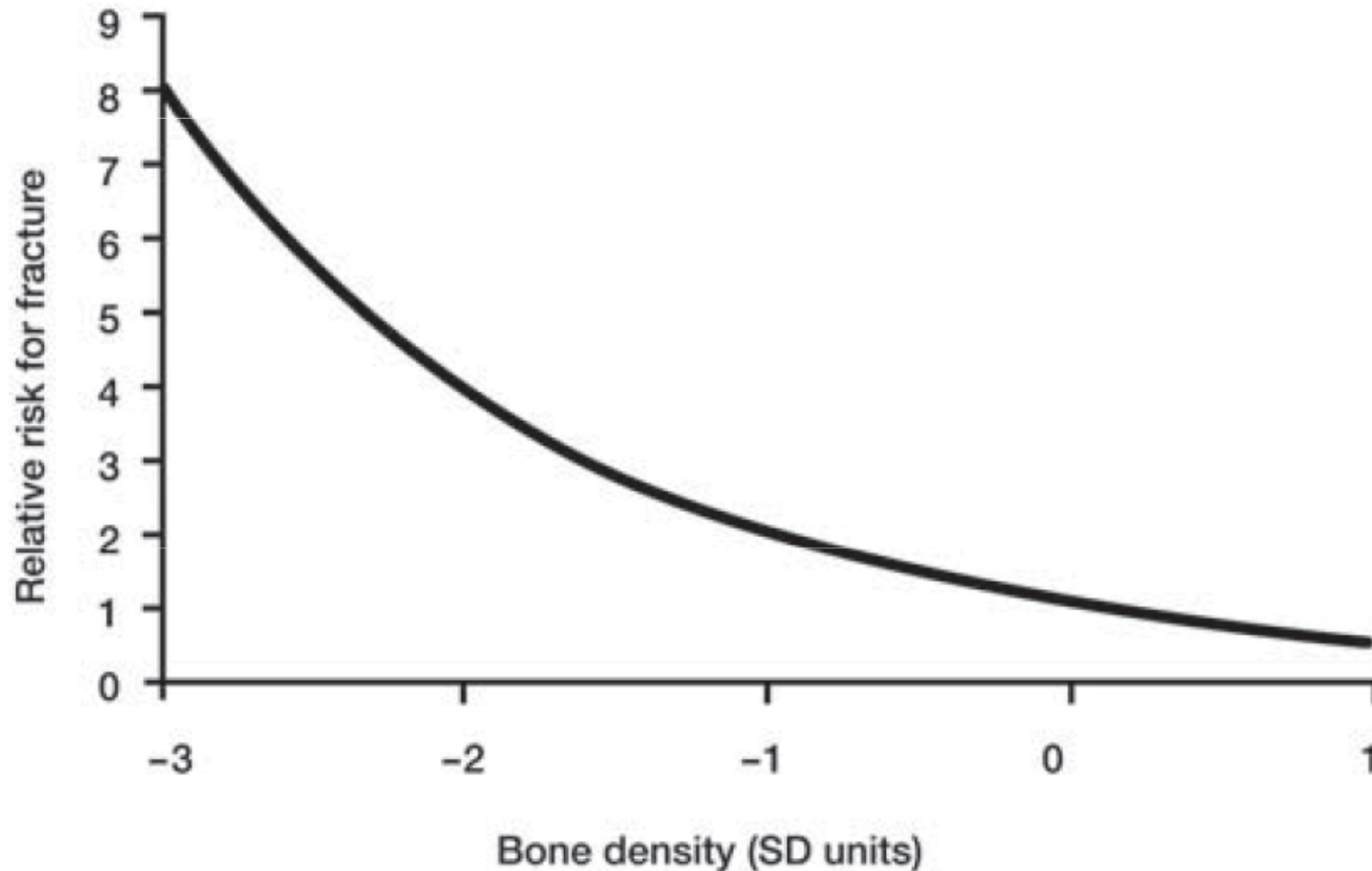
Morbidity e mortalità associate a fratture

CTIBL

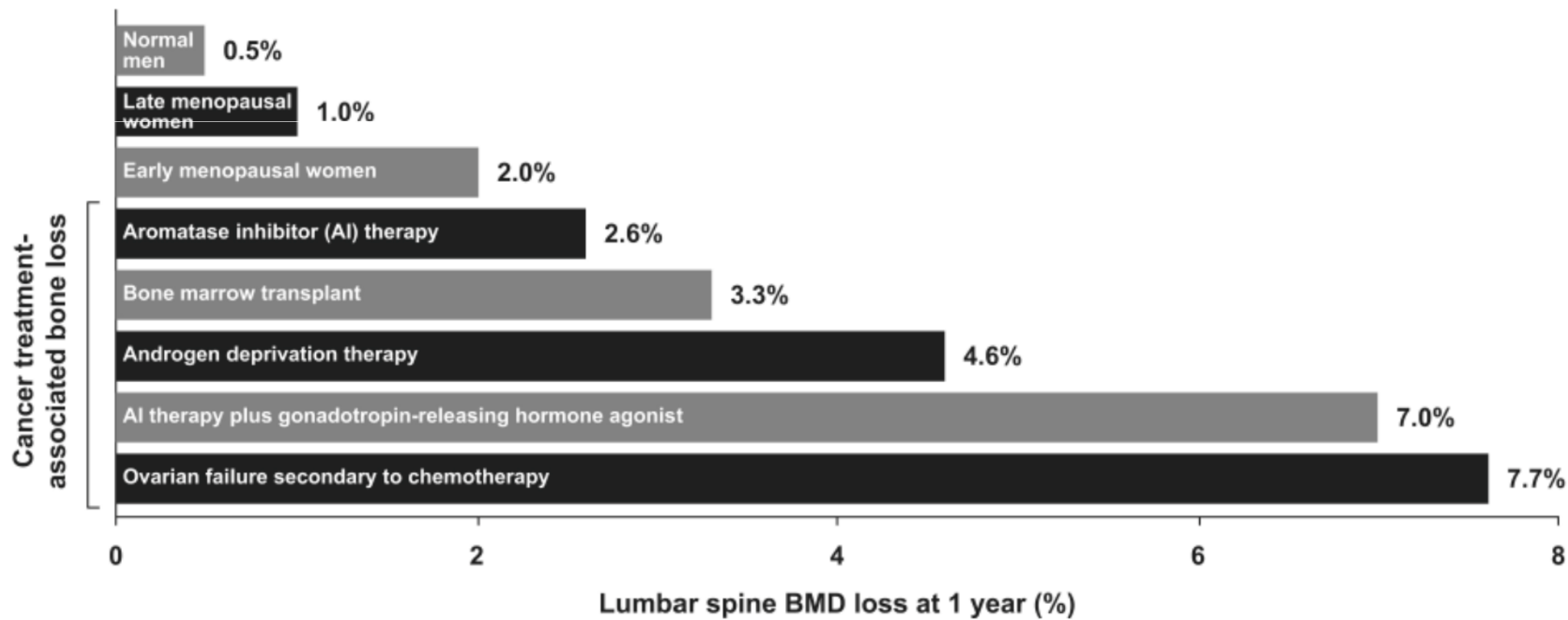


Fratture da fragilità

Relazione fra perdita di densità ossea e rischio di frattura



da Guise et al, *The Oncologist*, 2006

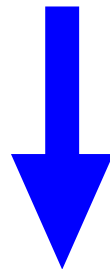


da Guise et al, *The Oncologist*, 2006

CTIBL



Fratture da fragilità



- aumento del rischio fratturativo
- deterioramento della qualità di vita
- impatto sulla morbidità e mortalità

Studio FIT: disabilità dopo fratture in donne in menopausa con ridotta densità ossea

Table 3 Bed days after fracture, by fracture site

Fracture site	Percentage of women per category of cumulative number of bed days after fracture ^a								Bed days per woman with fracture			
	0 days	1–7 days	8–14 days	15–30 days	31–60 days	61–90 days	91–180 days	> 180 days	25th percentile	Median	75th percentile	Mean (SD)
→ Hip	7	26	29	24	7	0	7	0	7.0	9.5	21.0	21.6 (33.5)
→ Lumbar spine	42	4	12	17	8	8	8	0	0.0	11.5	34.0	25.8 (36.7)
Thoracic spine	55	3	13	19	3	6	0	0	0.0	0.0	18.0	12.6 (21.3)
Ankle	47	29	7	11	2	4	0	0	0.0	1.0	7.0	8.5 (15.9)
Humerus	64	23	7	5	0	0	0	0	0.0	0.0	3.5	3.0 (6.0)
Distal forearm	80	16	1	3	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	1.3 (4.4)
Foot	81	12	5	1	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	1.3 (4.3)

^aWithin each fracture site, the sum of percentages from the separate categories of cumulative bed days may not equal 100 due to rounding

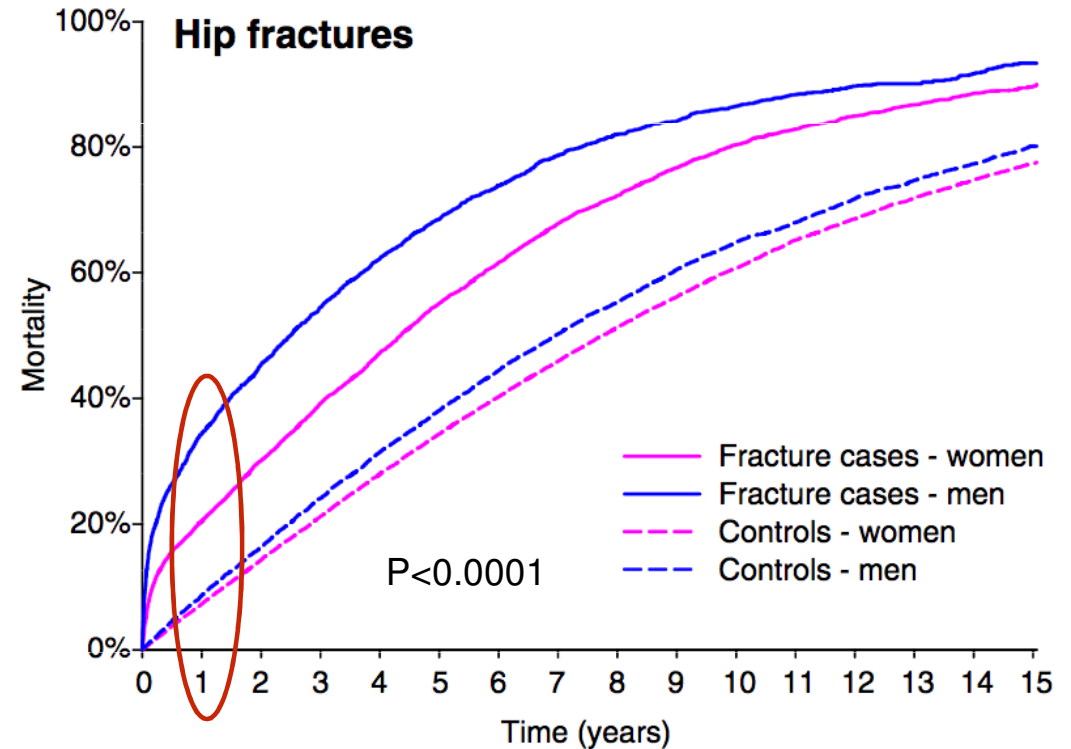
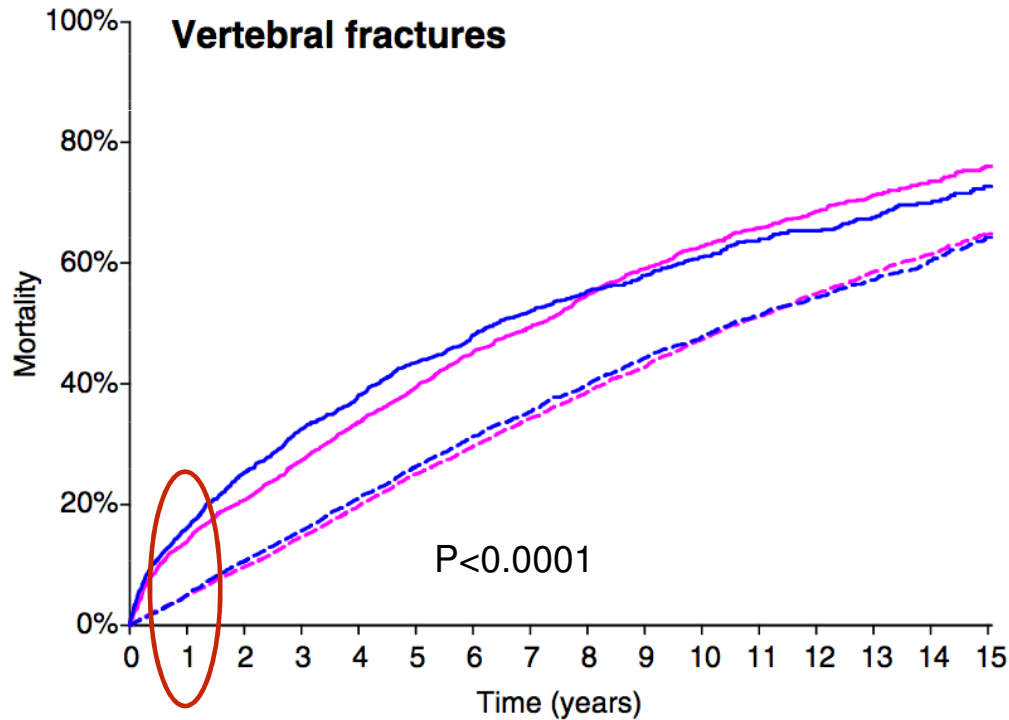
Table 4 Limited activity days after fracture, by fracture site

Fracture site	Percentage of women per category of cumulative number of limited activity days after fracture ^a								Limited activity days per woman with fracture			
	0 days	1–7 days	8–14 days	15–30 days	31–60 days	61–90 days	91–180 days	> 180 days	25th percentile	Median	75th percentile	Mean (SD)
→ Hip	0	0	5	12	21	14	36	12	37.0	86.0	157.0	101.5 (75.5)
→ Lumbar spine	4	0	4	8	8	8	42	25	63.0	116.0	185.0	158.5 (184.8)
Thoracic spine	26	3	3	6	16	10	29	6	0.0	45.0	129.0	73.6 (81.7)
Humerus	5	2	9	14	29	14	16	11	24.5	53.5	98.0	82.9 (108.4)
Ankle	11	4	0	9	29	20	20	7	31.0	60.0	91.0	72.1 (69.1)
Distal forearm	13	8	6	7	25	23	14	3	14.0	49.0	80.0	55.6 (51.3)
Foot	23	9	11	17	19	12	7	1	4.0	21.0	48.0	33.6 (40.5)

^aWithin each fracture site, the sum of percentages from the separate categories of cumulative limited activity days may not equal 100 due to rounding

da Fink HA, Osteoporos Int, 2003

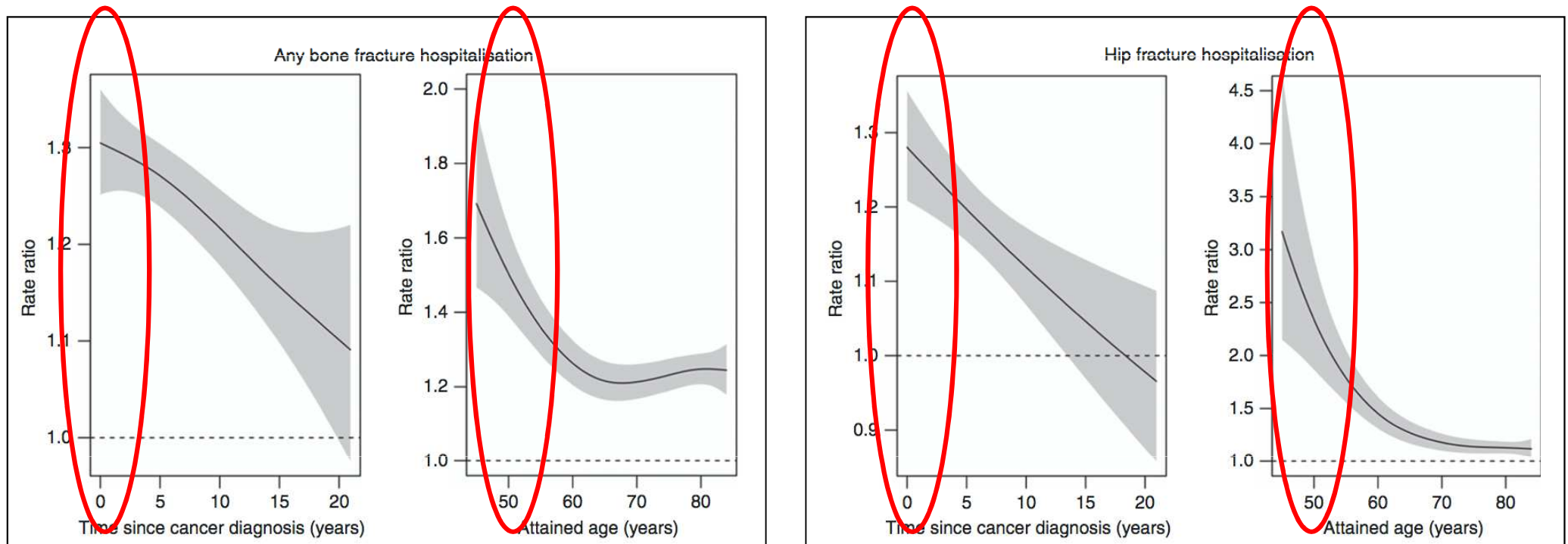
Rischio di mortalità associato alle fratture osteoporotiche



Retrospective cohort study based on public health database of Canada

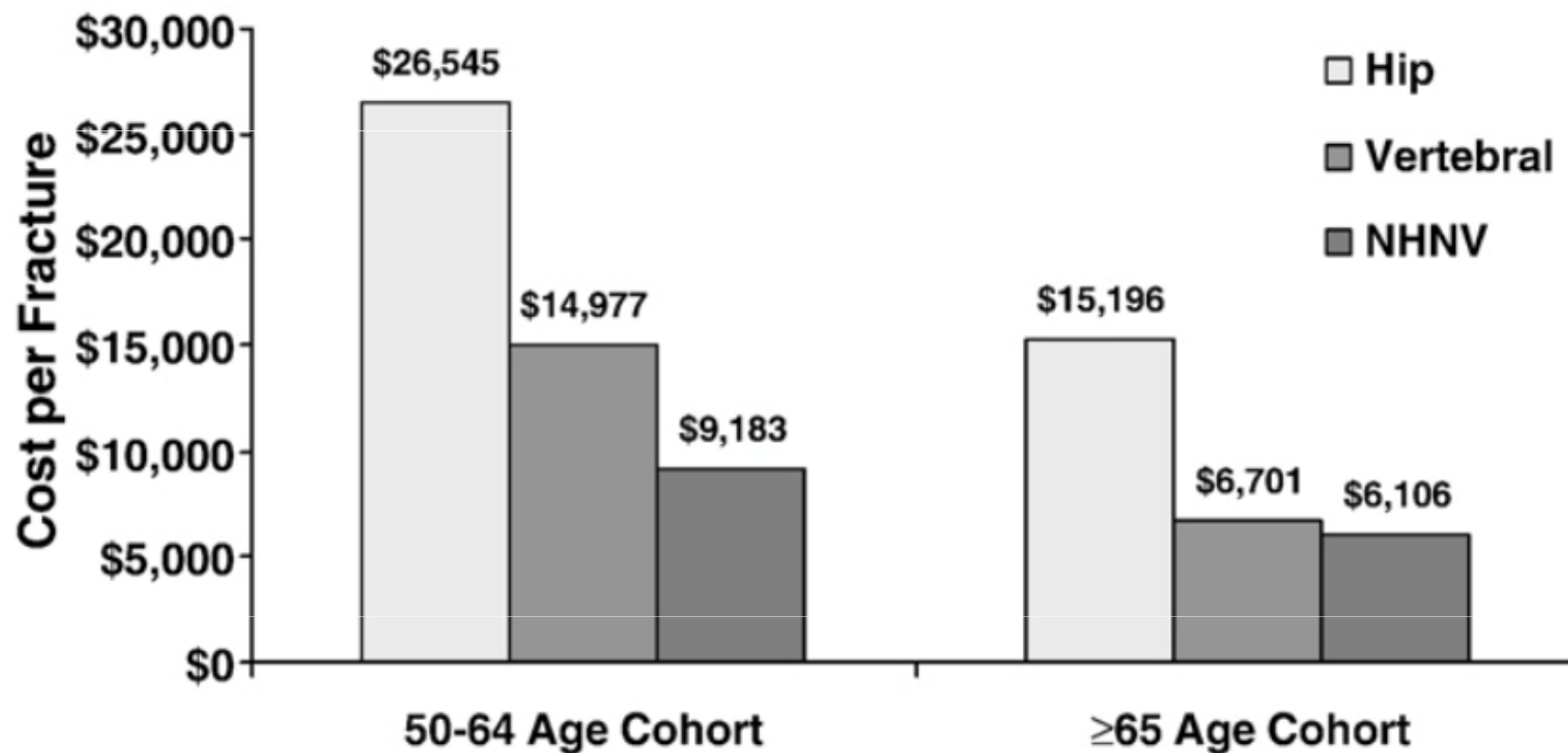
da Morin S, *Osteoporos Int*, 2011

Rischio di ospedalizzazione per fratture ossee dopo la diagnosi di carcinoma mammario



da Colzani E, BJC. 2016

Costi di ospedalizzazione per fratture ossee



NHHV: not hip, not vertebral

da Shi N, Bone., 2009

La salute dell'osso nel paziente oncologico:
la posizione delle società scientifiche

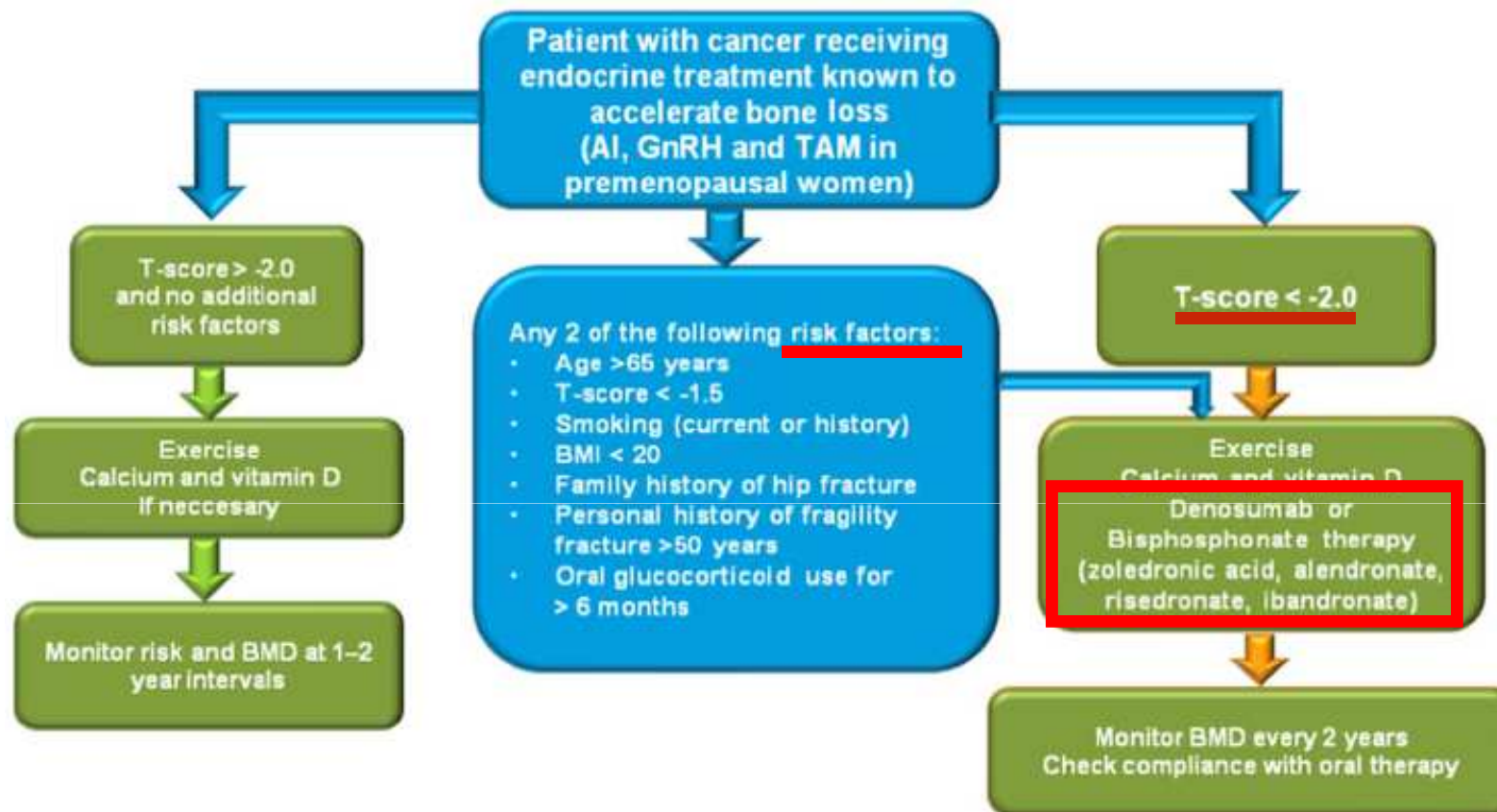
Table 1
Summary of guidelines for antiresorptive use in women with breast cancer^{a,b}.

ANNO	Source	Whom to treat	Antiresorptive	Dose	Duration of treatment
2008	ESMO [5]	All women receiving AI therapy with ≥ 1 of the following <u>T-score</u> ≤ -2.0 . Any 2 of the following <u>risk factors</u> <u>T-score</u> < -1.5 , age > 65 yr, low BMI (< 20 kg/m ²), family history of hip fracture, personal history of fragility fracture after age 50, oral corticosteroid use > 6 mo, and smoking	Zoledronate Denosumab	4 mg IV q6mo 60 mg SC q6mo	As long as AI therapy As long as AI therapy
2008	SIOG [5]				
2003	ASCO [48]	Women with <u>T-score</u> ≤ -2.5 Women with <u>T-score</u> between -1.0 and -2.5 should receive individualized therapy	Alendronate Risedronate Zoledronate	Not given	Not given
2009	St. Gallen [6]	No treatment for women with normal BMD	—	—	—
2008	UK Expert Group [49]	Premenopausal women with ovarian suppression/failure and ≥ 1 of the following AI therapy and <u>T-score</u> < -1.0 <u>T-score</u> < -2.0 <u>Vertebral fracture</u> <u>Annual bone loss</u> $> 4\%$ at LS or TH Postmenopausal women receiving AI therapy with ≥ 1 of the following <u>T-score</u> < -2.0 <u>Vertebral fracture</u> <u>Annual bone loss</u> $> 4\%$ at LS or TH	Alendronate Risedronate Ibandronate Zoledronate Alendronate Risedronate Ibandronate Zoledronate	70 mg/wk 35 mg/wk 150 mg PO/mo or 3 mg IV q 3 mo 4 mg IV q6mo 70 mg/wk 35 mg/wk 150 mg PO/mo or 3 mg IV q 3 mo 4 mg IV q6mo	Follow-up at 2 yr to reassess Follow-up at 2 yr to reassess
2007	Belgian Bone Club [47]	Women with <u>T-score</u> < -2.5 or history of fragility fracture Women with <u>T-score</u> between -1.0 and -2.5 plus other risk factors	Zoledronate Other BPs may be considered	4 mg IV q6mo 4 mg IV q6mo	As long as AI therapy
2008	International Expert Group (Hadji et al.) [5]	All women receiving AI therapy with ≥ 1 of the following <u>T-score</u> ≤ -2.0 . Any 2 of the following <u>risk factors</u> <u>T-score</u> < -1.5 , age > 65 yr, low BMI (< 20 kg/m ²), family history of hip fracture, personal history of fragility fracture after age 50, oral corticosteroid use > 6 mo, and smoking	Zoledronate	4 mg IV q6mo	At least 2 yr, possibly as long as AI therapy
2008	International Expert Panel (Aapro et al.) [46]	Women with ≥ 2 of the following <u>risk factors</u> ; AI use, <u>T-score</u> < -1.5 , age > 65 yr, corticosteroid use > 6 mo, family history of hip fracture, personal history of fragility fracture after age 50; <u>T-score</u> < -2.0	Zoledronate	4 mg IV q6mo	As long as AI therapy
2010	ESCEO position paper (Rizzoli et al.) [50]	All women receiving AI therapy with (<u>T-score</u> hip/spine < -2.5 or ≥ 1 prevalent fragility fracture), to women aged ≥ 75 irrespective of BMD, and to patients with <u>T-score</u> < -1.5 + ≥ 1 clinical risk factor or <u>T-score</u> < -1.0 + ≥ 2 clinical <u>risk factors</u> or FRAX-determined 10-year hip fracture probability $\geq 3\%$	Zoledronate Denosumab s.c., or possibly oral BP	4 mg IV q6mo 60 mg s.c. q6mo	As long as AI therapy

modificato da Hadji P, J Bone Oncol. 2017

Joint Position Statement of IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, SIOG

2017



da Hadji P, J Bone Oncol. 2017

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

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

	Groups	Patients without VFs	Patients with VFs	p-values
Age (years)	AI-naïve	64 (41–81)	68 (52–83)	0.002
	AI-treated	65 (51–85) [*]	66 (57–77)	0.52
BMI (kg/m ²)	AI-naïve	26 (18–39)	24 (18–34)	0.10
	AI-treated	25 (16–37)	27 (18–34) [*]	0.08
Prior chemotherapy (N, %)	AI-naïve	38 (27.7%)	8 (25.0%)	0.75
	AI-treated	19 (29.2%)	12 (41.4%)	0.25
Lumbar spine BMD (g/cm ²)	AI-naïve	0.874 (0.630–1.370)	0.858 (0.610–1.170)	0.37
	AI-treated	0.852 (0.571–1.070) [*]	0.824 (0.670–1.101)	0.75
Femoral neck BMD (g/cm ²)	AI-naïve	0.700 (0.540–1.072)	0.643 (0.470–1.020)	0.04
	AI-treated	0.679 (0.361–0.943)	0.707 (0.510–0.870)	0.19
Total hip BMD (g/cm ²)	AI-naïve	1.000 (0.580–1.930)	0.927 (0.772–1.194)	0.007
	AI-treated	0.949 (0.770–1.812)	0.955 (0.671–1.600)	0.82

Si propone di estendere quanto proposto ai soggetti sopra i 70 anni nelle precedenti linee guida AIOM 2013 ovvero di iniziare trattamento denosumab 60 mg/ ogni 6 mesi o alternativamente bisfosfonati alle dosi utilizzate nell'osteoporosi postmenopausale e maschile, a prescindere dai livelli di massa ossea ed altri fattori di rischio. Ciò vale per le donne che iniziano terapia ormonale adiuvante o che hanno menopausa indotta da chemioterapia (indipendentemente dall'età) e ai maschi che iniziano blocco androgenico dopo i 50 anni.

- La mancanza di una evidenza di una soglia di T-score validata (generalmente definita su expert opinion)
- La bassa (e non validata) predittività della BMD sul rischio di frattura in questo setting di pazienti
- ~~Una velocità di perdita particolarmente elevata in tutte le forme di osteoporosi indotta da terapia ormonale adiuvante, come fattore di rischio indipendente~~
- Una elevatissima prevalenza di osteoporosi/fratture e/o altri fattori di rischio per frattura in pazienti con neoplasia della mammella e prostata
- L'evidenza forte che sia nel maschio che nella femmina (in pre- e postmenopausa) la terapia con inibitori del riassorbimento è più efficace se utilizzata up-front anziché dopo una frattura o perdita di BMD
- L'evidenza che la riduzione del rischio fratturativo (con Denosumab) prescinde dai livelli di BMD al momento dell'inizio della terapia antiriassorbitiva
- L'evidenza che la terapia con farmaci per osteoporosi aumenta la sopravvivenza (soprattutto in menopausa)

da Bertoldo F, AIOM Linee guida- Trattamento metastasi ossee 2016

La normativa riguardo la salute dell'osso

La nuova nota AIFA n. 79 (2017)

No T-score
No fattori di rischio

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

- Prevenzione secondaria in soggetti con pregresse fratture osteoporotiche
 - vertebrali o di femore

Condizione	Trattamento I scelta ^a	II scelta	III scelta
1-2 fratture ^b	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
≥ 3 fratture	Teriparatide ^g	Denosumab ^e , Zoledronato ^d	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Ibandronato Stronzio ranelato ^f
≥ 1 frattura + T-score colonna o femore ^c ≤ -4			
≥ 1 frattura + trattamento > 12 mesi con prednisone o equivalenti ≥ 5 mg/die			
Nuova frattura vertebrale o femorale nonostante trattamento in nota 79 da almeno 1 anno			

- non vertebrali e non femorali

+ T-score colonna o femore ≤ -3	Alendronato (± vit.D), Risedronato, Zoledronato ^d ,	Denosumab ^e , Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
---------------------------------	--	---	--------------------------------

- 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 (± vitD), Risedronato, Zoledronato ^d ,	denosumab	-----
Trattamento in corso di blocco ormonale adiuvante in donne con carcinoma mammario o uomini con carcinoma prostatico	Alendronato (± vitD), Risedronato, Zoledronato ^d , Denosumab ^e	-----	-----
T-score colonna o femore ^c ≤ -4	Alendronato (± vit.D), Risedronato,	Denosumab ^e , Zoledronato ^d , Ibandronato Raloxifene, Bazedoxifene	Stronzio ranelato ^f
T-score colonna o femore ^c ≤ -3 + almeno una delle seguenti condizioni:			
1) Familiarità per fratture di vertebre o femore			
2) Comorbilità a rischio di frattura (artrite reumatoide o altre connettiviti, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, malattia infiammatoria cronica intestinale, AIDS, parkinson,			

La salute dell'osso nel paziente oncologico:
cosa succede nella pratica clinica?

1. Valutazione del paziente

TABLE 2. PERCENT OF PATIENTS NOT RECEIVING BONE MINERAL DENSITY TESTING WITHIN SELECTED TIME PERIODS AFTER STARTING AROMATASE INHIBITORS

Sample	% of patients who did not receive BMD testing		
	0–14 months	14.1–26 months	26.1–38 months
Remained on AI ≥ 9 months with no indication of osteoporosis in 1 year before starting AI ($n=342$)	56	NA ^a	NA ^a
Remained on AI ≥ 23 months with no indication of osteoporosis 1 year before through 14 months after AI start ($n=251$)	56	75	NA ^a
Remained on AI ≥ 35 months with no indication of osteoporosis 1 year before through 26 months after AI start ($n=174$)	52	77	66

^aNA, not applicable.

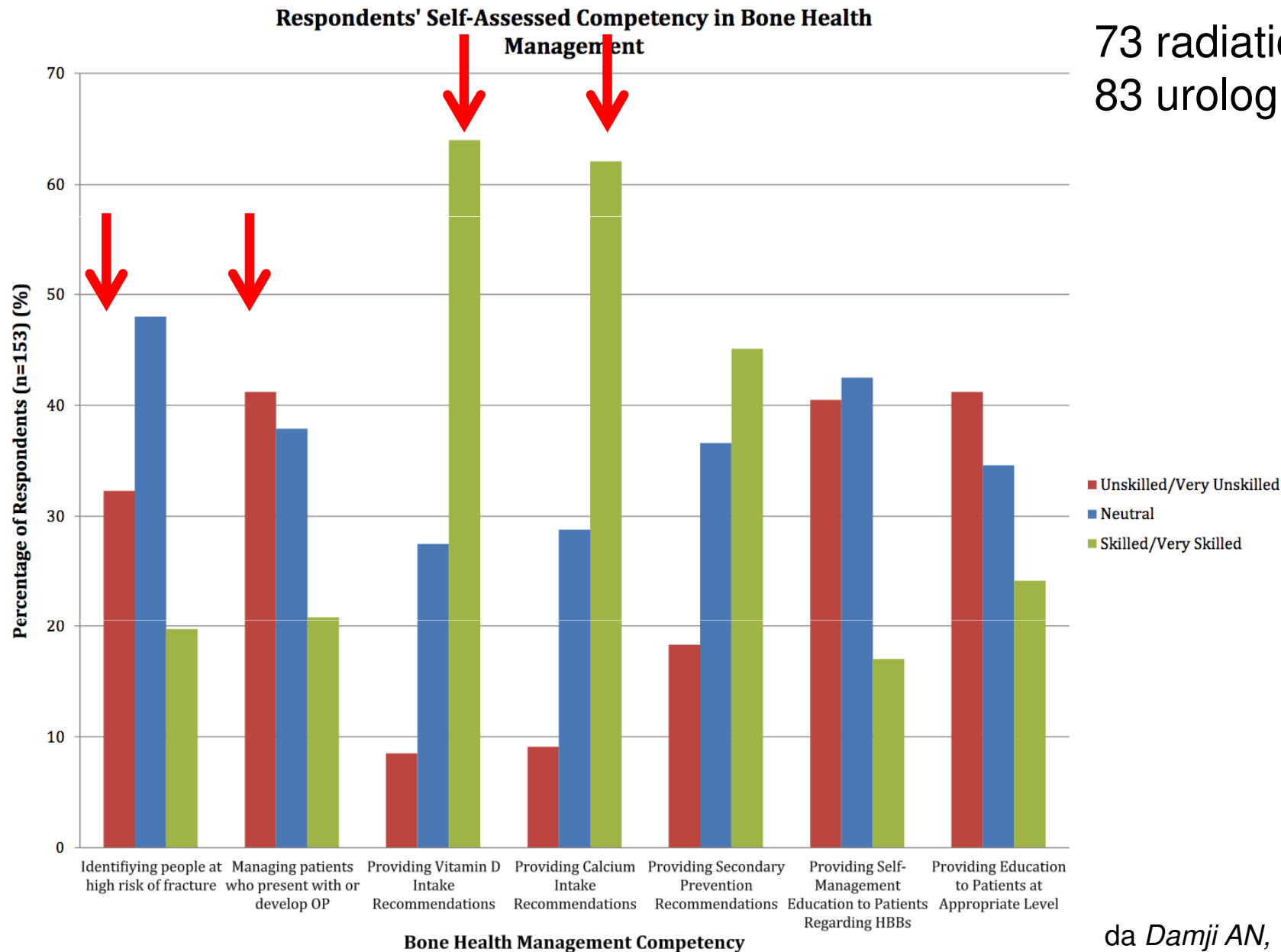
da Spangler L, J Womens Health (Larchmt). 2013

2. Peso della salute dell'osso

	Medical oncologists, breast cancer (N=141)	Medical oncologists, prostate cancer (N=63)	Urologists (N=113)
How concerned are you about fractures due to treatment-induced bone loss in these patients?			
Very concerned	18 %	27 %	16 %
Concerned	27 %	31 %	30 %
Somewhat concerned	51 %	41 %	50 %
Not at all concerned	4 %	1 %	4 %
How does a treatment-induced fracture affect your management of these patients? ^a			
Need for additional intervention	90 %	91 %	76 %
Interruption of treatment	55 %	61 %	43 %
Change in treatment	51 %	55 %	42 %
Additional time spent with patient	36 %	52 %	44 %
Insurance issues	16 %	29 %	19 %
Other	5 %	3 %	4 %
No consequences	2 %	0	3 %
Although there are no approved treatment options for the delay of bone metastases, which of the following have you discussed with your patients with nonmetastatic cancer? ^a			
Bisphosphonates	68 %	62 %	66 %
Cancer treatment	29 %	40 %	29 %
Investigational therapy	18 %	28 %	18 %
Other	3 %	2 %	4 %
I do not discuss treatment options to delay bone metastasis in this setting	23 %	18 %	22 %

da Tripathy D, Support Care Cancer, 2014

3. Confidenza nel selezionare i pazienti a rischio



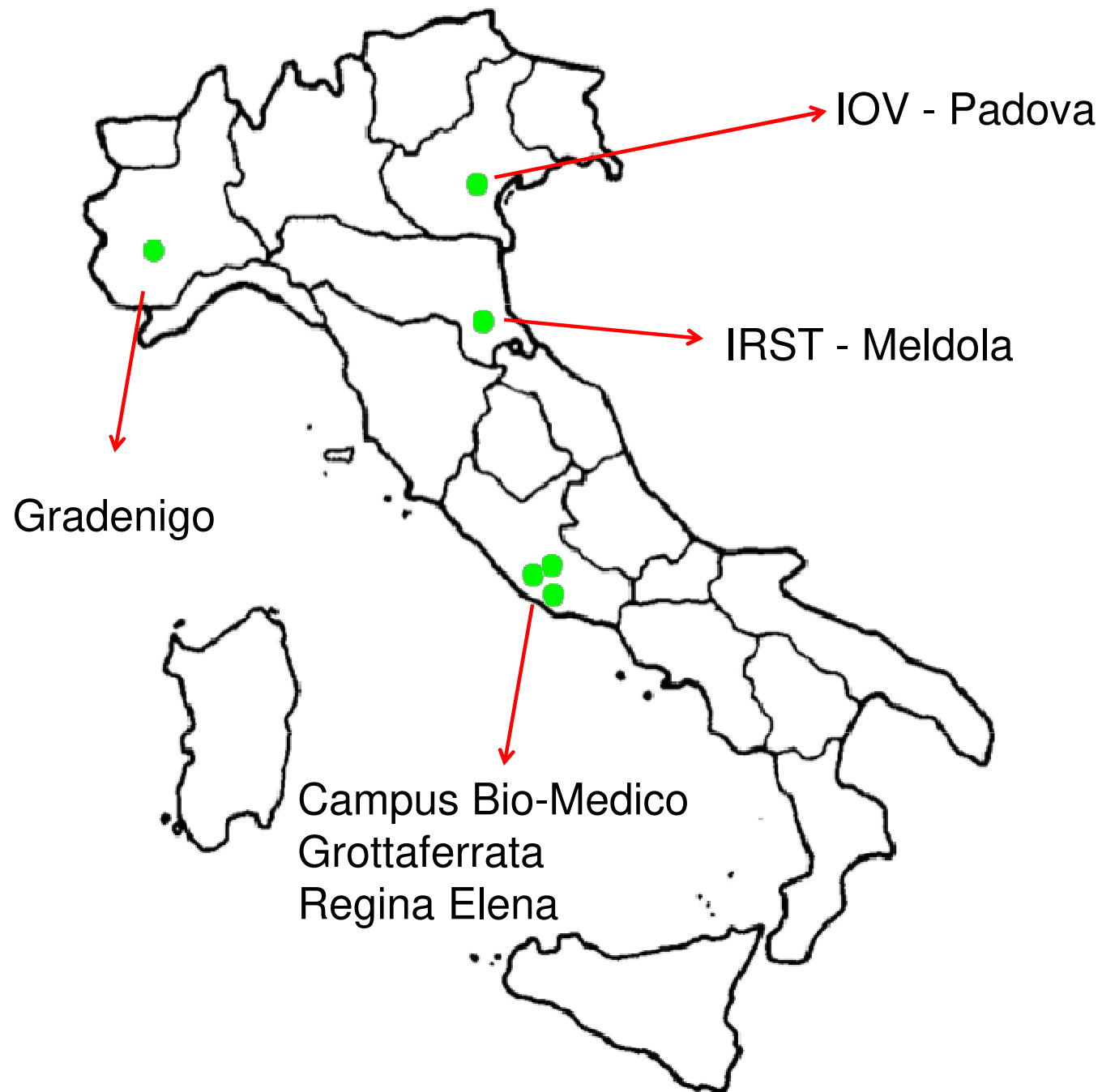
da Damji AN, Osteoporos Int., 2015

Soluzioni?

Multidisciplinarietà



Centri di Osteoncologia



Conclusioni

- esiste un divario fra pratica clinica e linee guida sulla gestione della salute dell'osso
- la mancata considerazione dell'osteoporosi nel paziente oncologico può avere implicazioni significative sulla salute pubblica
- una migliore educazione medico/paziente e l'approccio multidisciplinare al paziente oncologico possono rappresentare alcune soluzioni al problema

Grazie per l'attenzione