Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

2° Incontro Istituzionale sulla Salute della Donna

World Health Organization

Fattori Critici della Salute della Donna
"Il Tumore del Seno"

5 e 6 Febbraio 2010; Sede dell'O.M.S., Ginevra

Gli Effetti Collaterali della Terapia Adiuvante

Maria Luisa Brandi

Unità Operativa di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Firenze

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

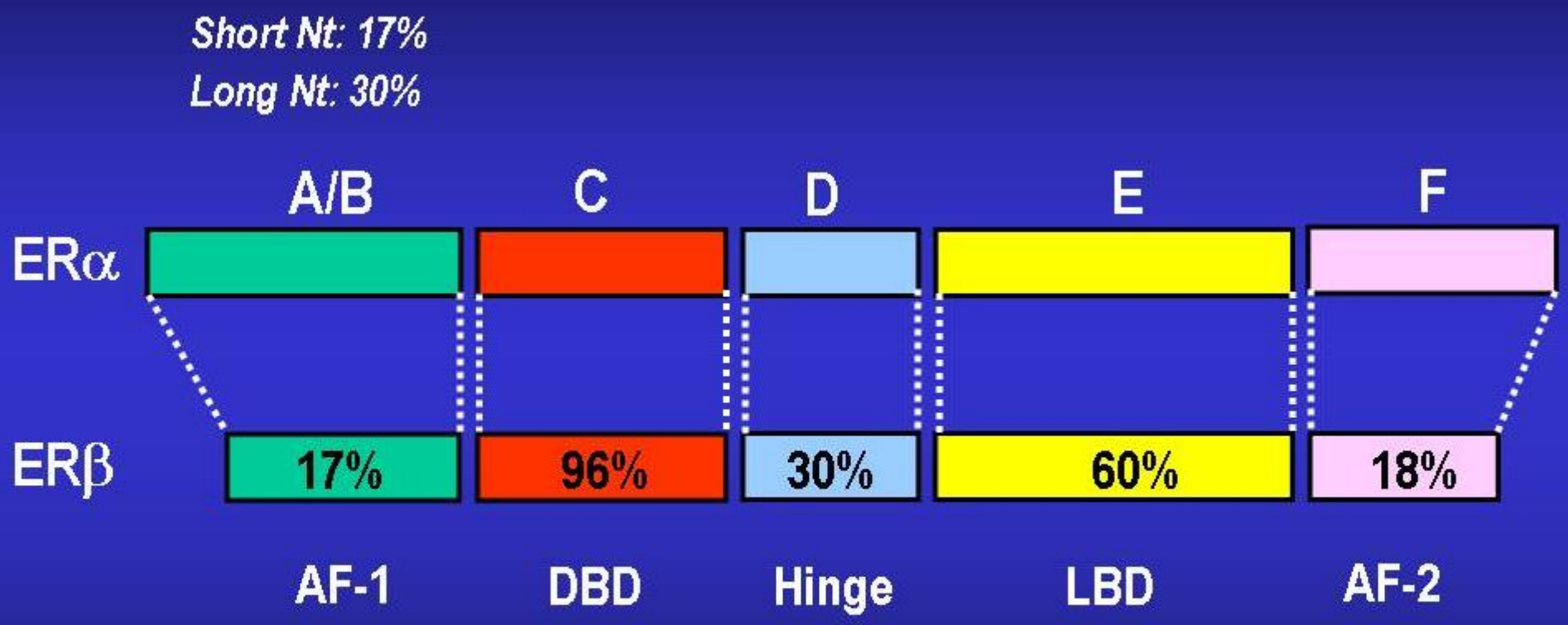
La Terapia (Anti)Ormonale nel Tumore Mammario

- Il cancro mammario è la più comune malattia tumorale femminile nel mondo Occidentale
- La mortalità per cancro mammario è diminuita negli ultimi 15 anni per la più precoce diagnosi ed il più efficace trattamento
- La dipendenza estrogenica di questo tipo di tumore ha permesso lo sviluppo di interventi di riduzione della secrezione di ormoni sessuali femminili (dall'ablazione ovarica alle terapie farmacologiche odierne)

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

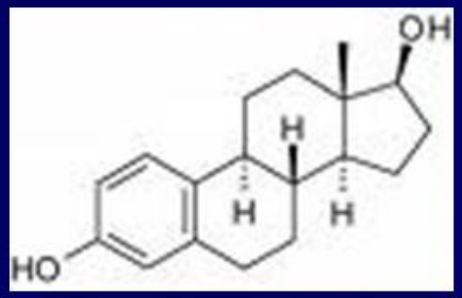
I Recettori Estrogenici: i Primi Target Farmacologici



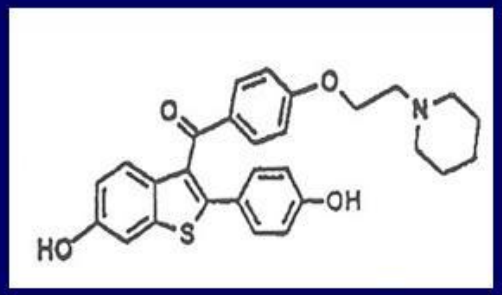
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

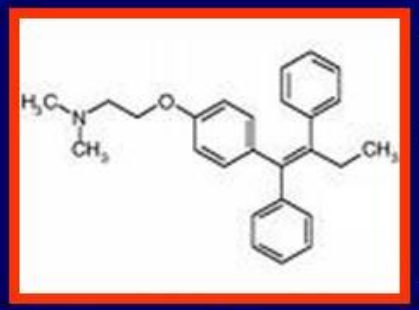
I Modulatori Selettivi dei Recettori Estrogenici (SERMs)



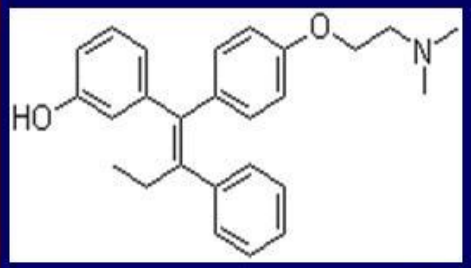
Estradiolo



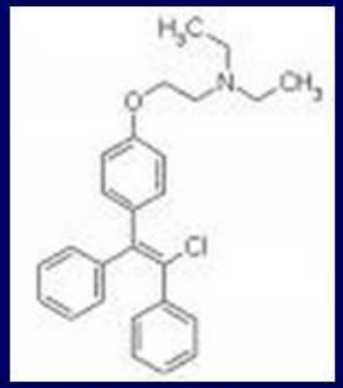
Raloxifene



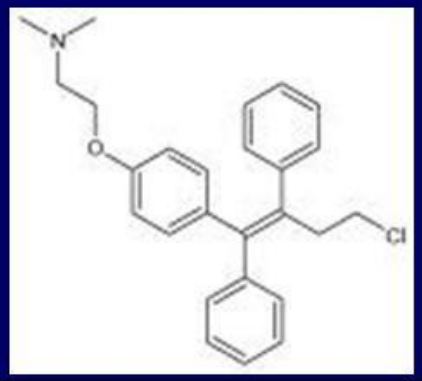
Tamoxifene



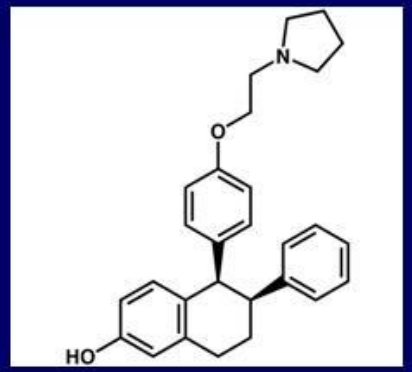
Droloxifene



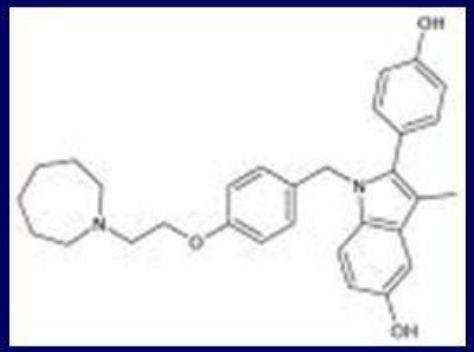
Clomifene



Toremifene



Lasofoxifene



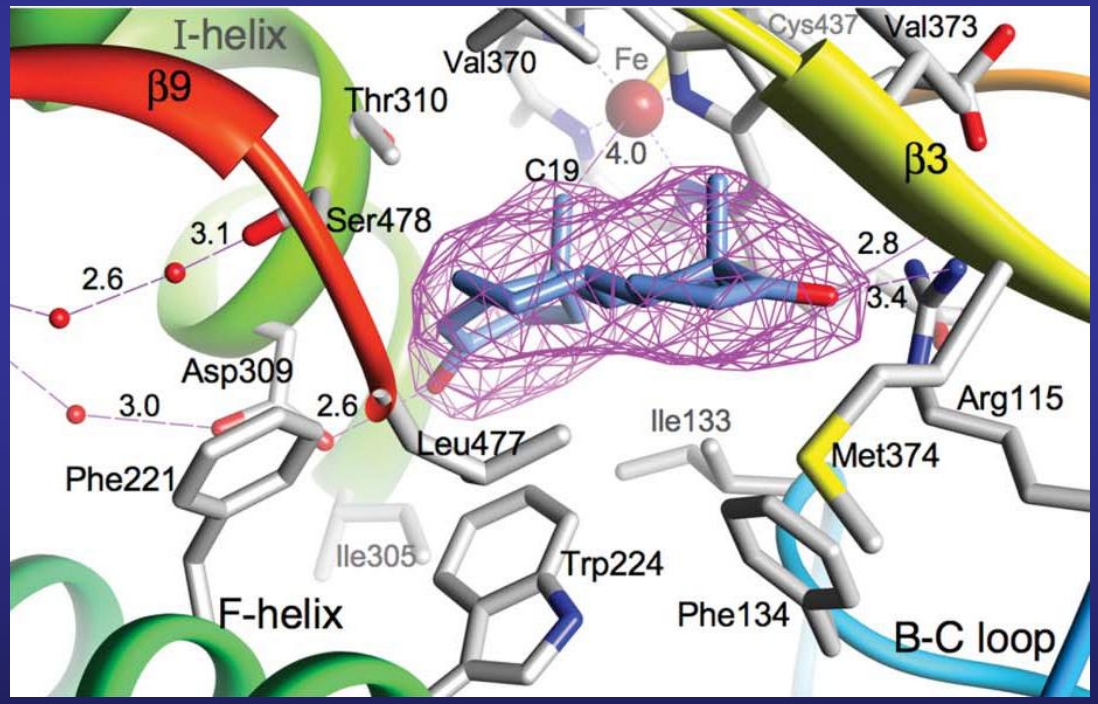
Bazedoxifene

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

L'Enzima Aromatasi: il Secondo Target Farmacologico

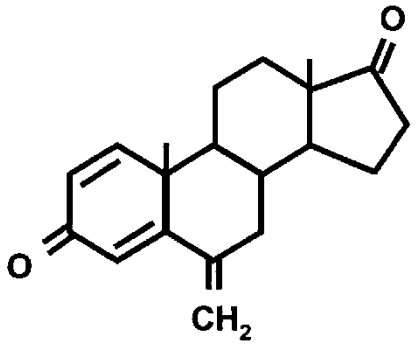
Androgeni —Aromatasi→ **Estrogeni**



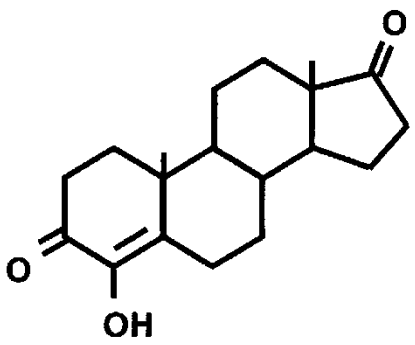
Struttura tridimensionale dell'enzima Aromatasi

Struttura degli Inibitori dell'Aromatasi

Inattivatori Steroidei

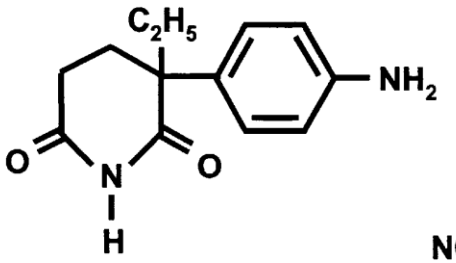


Exemestano

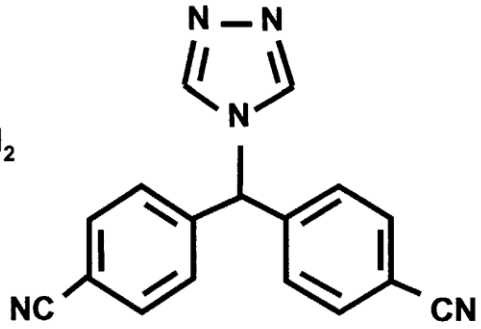


Formestano

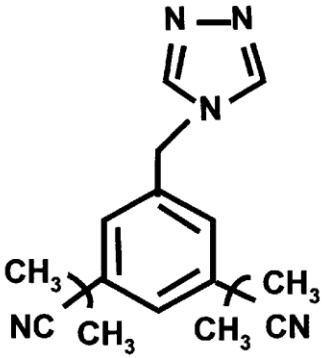
Inattivatori Non-Steroidei



Aminoglutetimide



Letrozolo

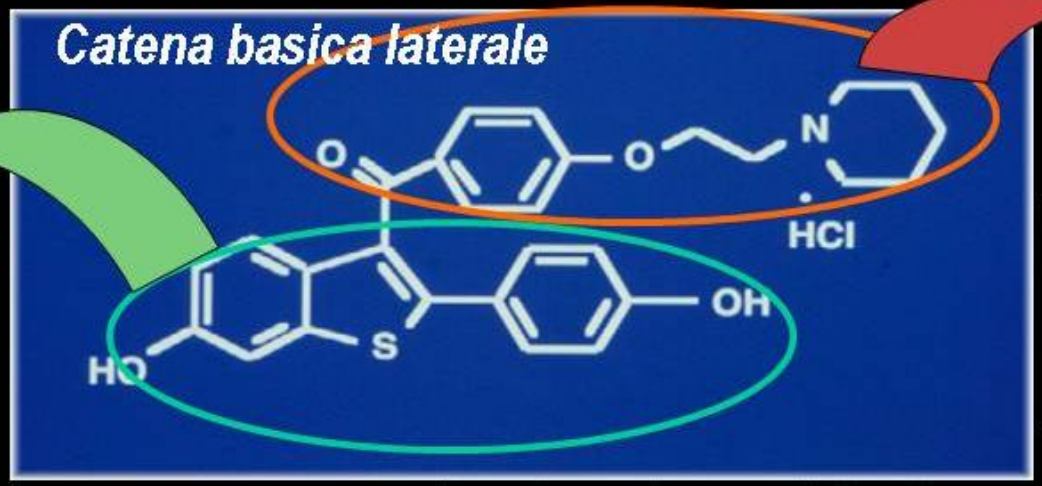


Anastrozolo

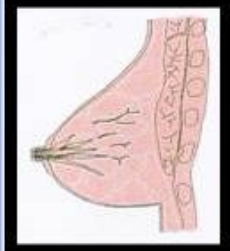
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

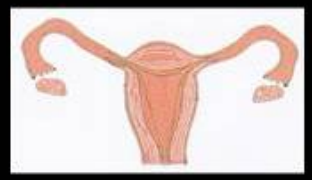
World Health Organization

Meccanismo di Azione dei SERMs



Porzione benzotiofenica





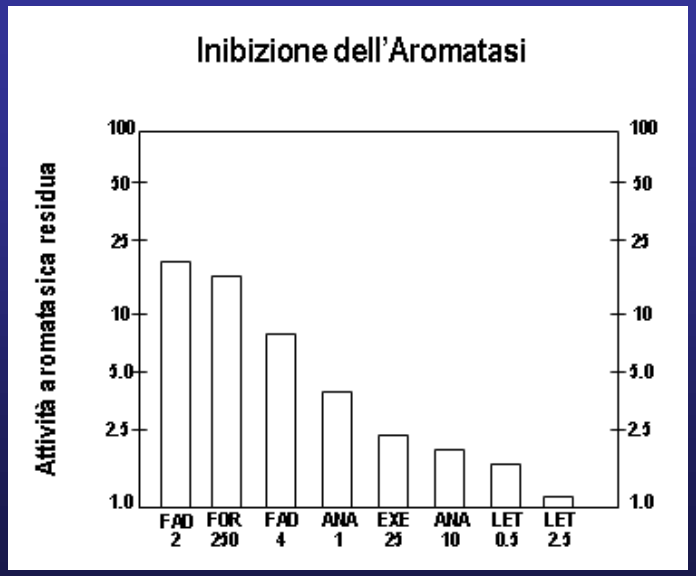
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

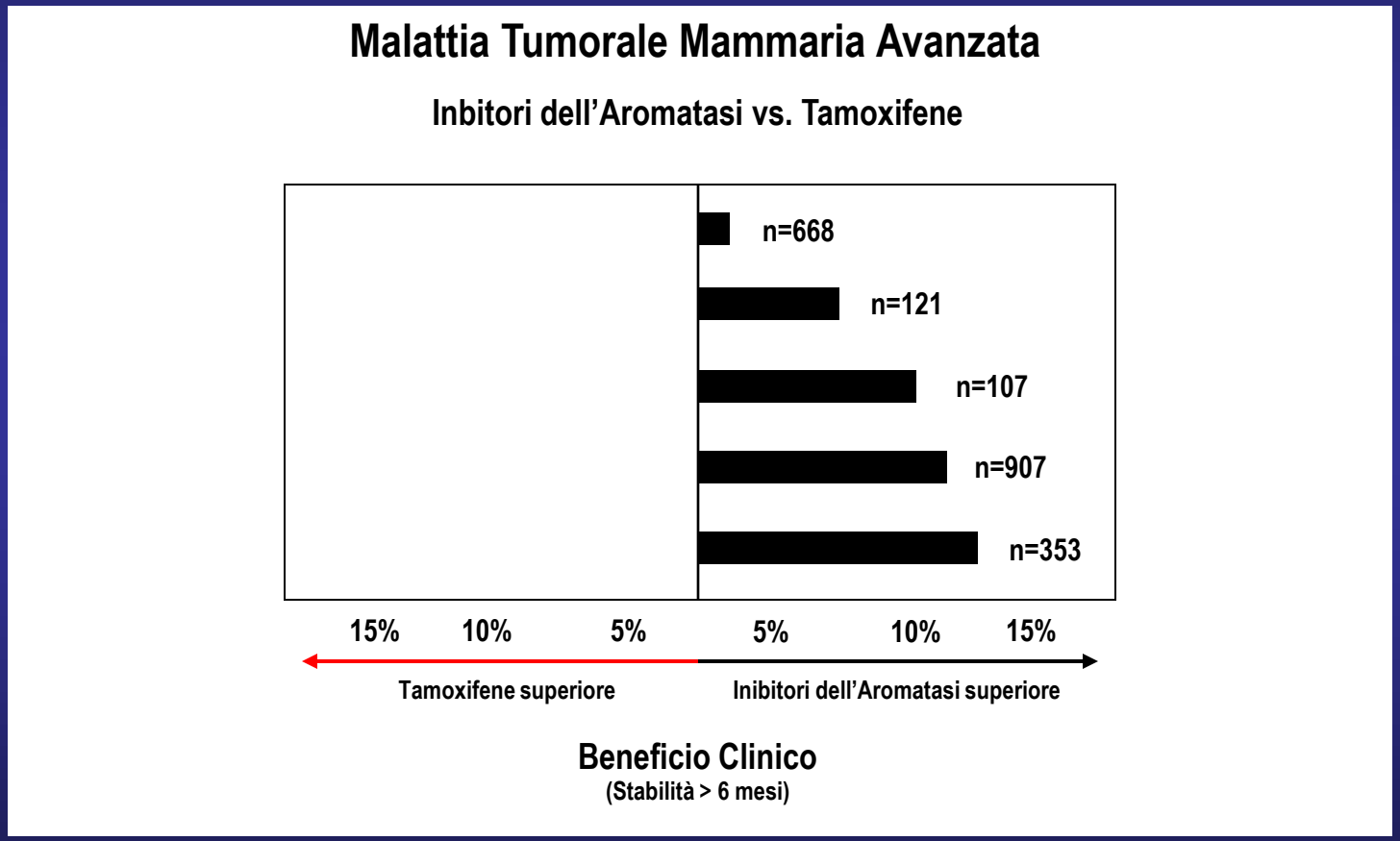
Terapia Farmacologica del Tumore Mammario

SERMs oppure Inibitori dell'Aromatasi?

- Tamoxifene sviluppato negli anni '70 ha mantenuto per almeno 20 anni la posizione di scelta di "prima linea"
- Per gli inibitori dell'aromatasi è stato necessario sviluppare molecole selettive e potenti per diventare molto promettenti



Oggi la Situazione si è Capovolta



Adattata da: H. Kronenberg et al. 2008, Williams Textbook of Endocrinology

O.N.Da
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Rischi e Benefici della Terapia Ormonale nel Trattamento Farmacologico del Tumore Mammario

↓ Cancro al Seno Controlaterale
↓ Rischio di Osteoporosi
↓ Sindrome Mialgica
↓ Iperlipidemia

↓ Cancro al Seno Controlaterale
↓ Trombosi Venosa Profonda
↓ Cancro Endometriale
↓ Vampate di Calore

Capacità Cognitive?
Funzione Sessuale?
Malattie Cardiovascolari?

TAMOXIFENE

INIBITORI AROMATASI

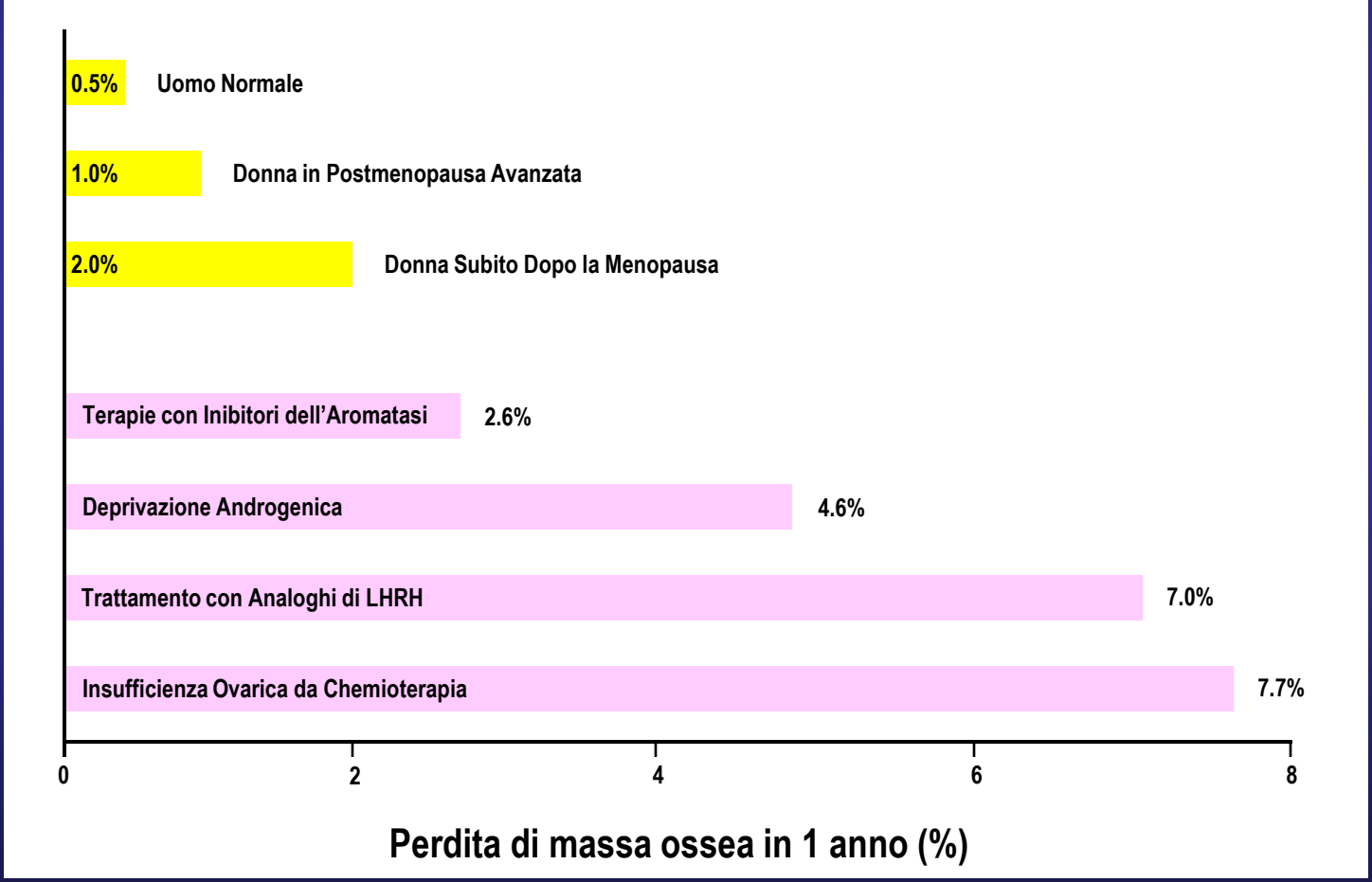
↑ Vampate di Calore
↑ Tromboembolismo
↑ Cancro Endometriale
↑ Eventi Avversi Urogenitali

↑ Artralgia / Mialgia
↑ Rischio di Osteoporosi

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Riduzione della Massa Ossea Annuale nelle Terapie Ormonali dei Tumori Maligni



Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Osteoporosi Secondaria a Trattamenti Farmacologici

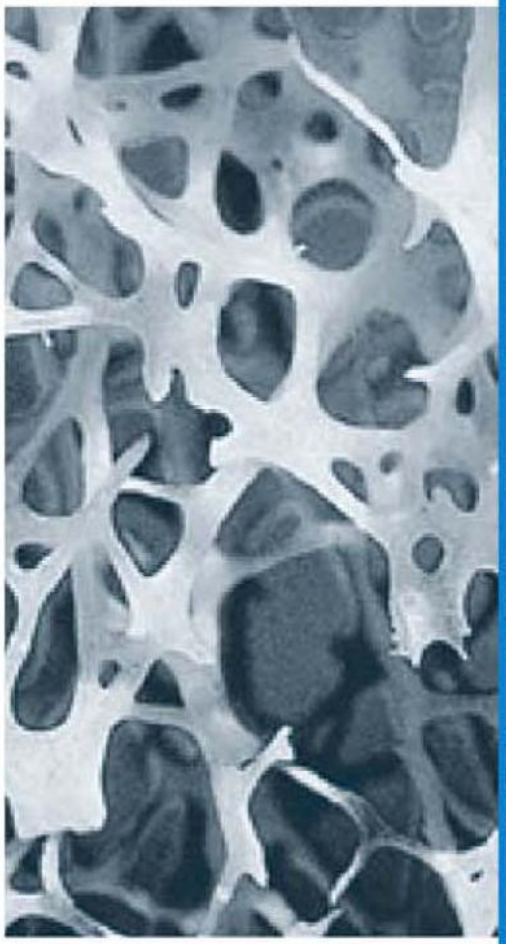
Glucocorticoidi
Inibitori delle Fosfatasi (Calmodulina-Calcineurina)
Terapia Soppressiva Ormone Tiroideo
LH-RH Agonisti
Inibitori dell'Aromatasi
Eparina
Neurolettici
Anticonvulsivi
Metotrexate
Alluminio
Antiacidi
Litio
Resine a Scambio Ionico
Saccarato Ferrico
Fluoruro di Sodio
PPAR Agonisti (i.e. rosiglitazone)
.....

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Che cosa è l'osteoporosi?

L'osteoporosi è una condizione caratterizzata da una bassa densità delle ossa e da modificazioni della microarchitettura ossea.
Con l'aumento della porosità e fragilità delle ossa il rischio di fratture da trauma minore aumenta di pari passo.
Il deterioramento del tessuto osseo procede "silenziosamente" e progressivamente.
Spesso non vi sono sintomi fino alla prima frattura.

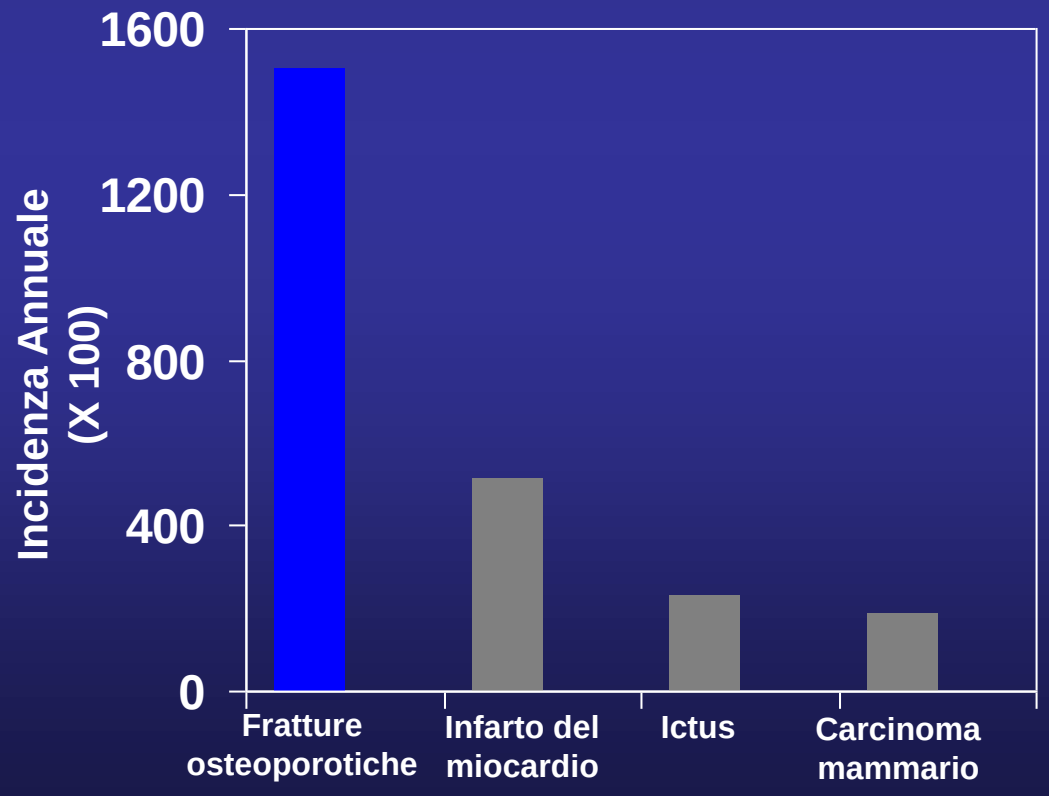


Tessuto osseo sano

Tessuto osseo osteoporotico

Osteoporosi: un Problema in Aumento

L'incidenza annuale di fratture osteoporotiche nelle donne è superiore all'incidenza combinata dell'infarto del miocardio, dell'ictus e del carcinoma mammario



O.N.Da
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

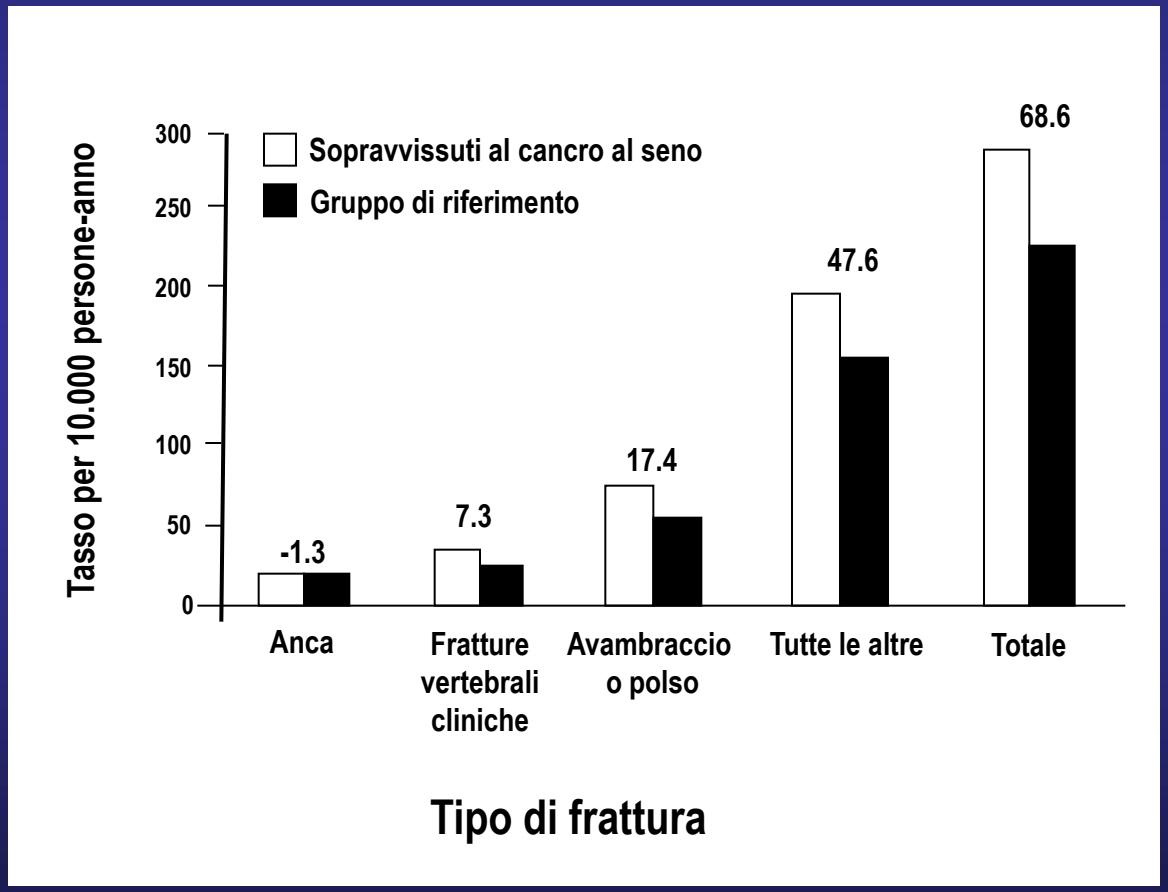
Conseguenze dell'Osteoporosi

- Dolore acuto e cronico
- Difficoltà respiratorie
- Problemi digestivi
- Depressione
- Mancanza di autosufficienza
- Complicanze chirurgiche
- Aumento della mortalità

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Incidenza di Fratture da Fragilità in Donne Sopravvissute al Tumore Mammario



Adattata da: WHI Observational Study Cohort

Strategia per il Trattamento dell'Osteoporosi in Donne con Cancro al Seno che Effettuano Terapia con Inibitori dell'Aromatasi

Pazienti con cancro al seno che effettuano terapia con inibitori dell'aromatasi

T score ≥ -2.0 senza fattori di rischio aggiuntivi

→ **Supplementi di Calcio e vitamina D**

→ **Monitoraggio stato di rischio e della densità minerale ossea una volta ogni 2 anni ***

Almeno 2 dei seguenti fattori di rischio:

- T score < -1.5
- Età superiore ai 65 anni
- Basso indice di massa ossea (< 20Kg/m^2)
- Storia familiare di fratture all'anca
- Storia personale di fratture da fragilità dopo 50 anni di età
- Uso di corticosteroidi orali per più di 6 mesi
- Fumatrice accanita

→ **Terapia con calcio, vitamina D e bisfosfonati (zoledronato 4mg ogni 6 mesi)**

→ **Monitoraggio della densità minerale ossea ogni 2 anni**

T score < -2.0

→ **Terapia con calcio, vitamina D e bisfosfonati (zoledronato 4mg ogni 6 mesi)**

→ **Monitoraggio della densità minerale ossea ogni 2 anni**

* Nel caso di pazienti con diminuzione annuale della densità minerale ossea del 5% o più, dovrebbe essere prevista una terapia con bisfosfonati

" Pratical Guidance for the Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss"
by P. Hadji, J.J. Body, M.S. Aapro, A. Brufsky, R.E. Coleman, T. Guise, et al., *Annals of Oncology, 19*(8), p.1413, 2008

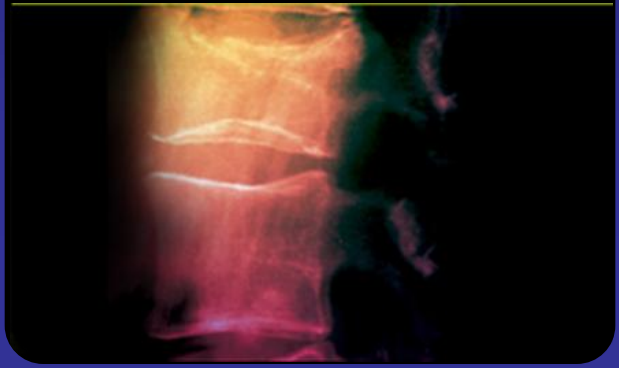
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

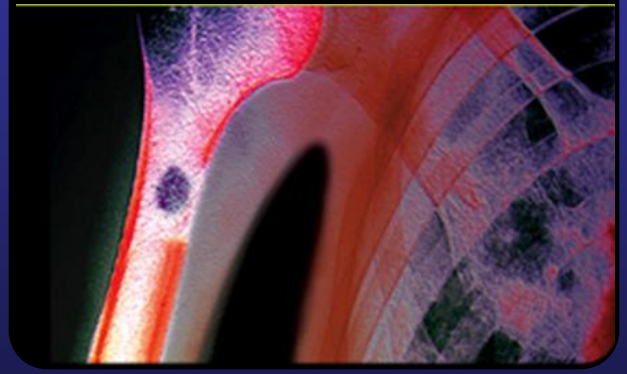
Denosumab È Stato Sperimentato in Molte Condizioni di Perdita e Distruzione Ossea

Postmenopausal Osteoporosis

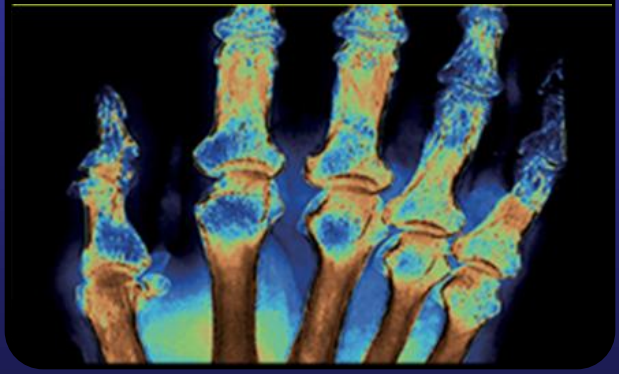
Treatment-Induced Bone Loss*



Cancer-Related Bone Destruction



Bone Erosion of RA



*Cancer treatment-induced bone loss.
Available at: www.clinicaltrials.gov. Accessed June 16, 2008.

O.N.Da
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Stiamo Trattando le Pazienti in Trattamento Adiuvante con Inibitori dell'Aromatasi con Farmaci Antifratturativi?

La Nota 79

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

La Nota 79

World Health Organization

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

•soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi
ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3.
•soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore
•soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi)
•soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi

- storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore
- artrite reumatoide e altre connettiviti
- pregressa frattura osteoporotica al polso
- menopausa prima 45 anni di età
- terapia cortisonica cronica

ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, ranelato di stronzio.
•soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3,risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3,risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale.
La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano
teriparatide, ormone paratiroideo
•soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.
La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.
teriparatide
Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati).La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l' applicazione della Nota 79 la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.
La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

O.N.Da
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

World Health Organization

Rischio di Osteoporosi e Fratture da Fragilità nelle Pazienti in Trattamento Farmacologico per Carcinoma Mammario

AZIONI FUTURE

- Sviluppare linee guida per la corretta gestione del problema
- Promuovere l'agenda di ricerca clinica per la valutazione del tipo e tempo di trattamento
- Costruire programmi educazionali che mettano l'oncologo nelle condizioni di saper gestire le complicanze ossee
- Permettere l'accesso alla prevenzione primaria delle fratture da fragilità alle pazienti per cui si prospetta una terapia ormonale prolungata