



Roma, 8-11 novembre 2018

---

# **RISCHIO DI FRATTURA DELLE TERAPIE ORMONALI ANTITUMORALI**

**Dr. Armando Orlandi**

Dirigente Medico  
UOC di Oncologia Medica  
DH Oncologia Medica



Roma, 8-11 novembre 2018

# Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Amgen
- Merck Serono
- Roche



# AGENDA



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

- ✓ **Terapie ormonali in oncologia:**
  - ✓ Carcinoma della Mammella
  - ✓ Carcinoma della Prostata
  
- ✓ **Fisiopatologia del danno osseo (CTIBL) e rischio di frattura.**
  
- ✓ **Trattamento del danno osseo: Evidence Based Medicine.**
  - ✓ A chi? Quando? Cosa?
  
- ✓ **Trattamento del danno osseo: Evidence Based Oncologo.**
  - ✓ A chi? Perché? Cosa?



Roma, 8-11 novembre 2018

# AGENDA



ITALIAN CHAPTER



- ✓ **Terapie ormonali in oncologia:**
  - ✓ Carcinoma della Mammella
  - ✓ Carcinoma della Prostata
- ✓ Fisiopatologia del danno osseo (CTIBL) e rischio di frattura.
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Medicine.
  - ✓ A chi? Quando? Cosa?
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Oncologo.
  - ✓ A chi? Perché? Cosa?



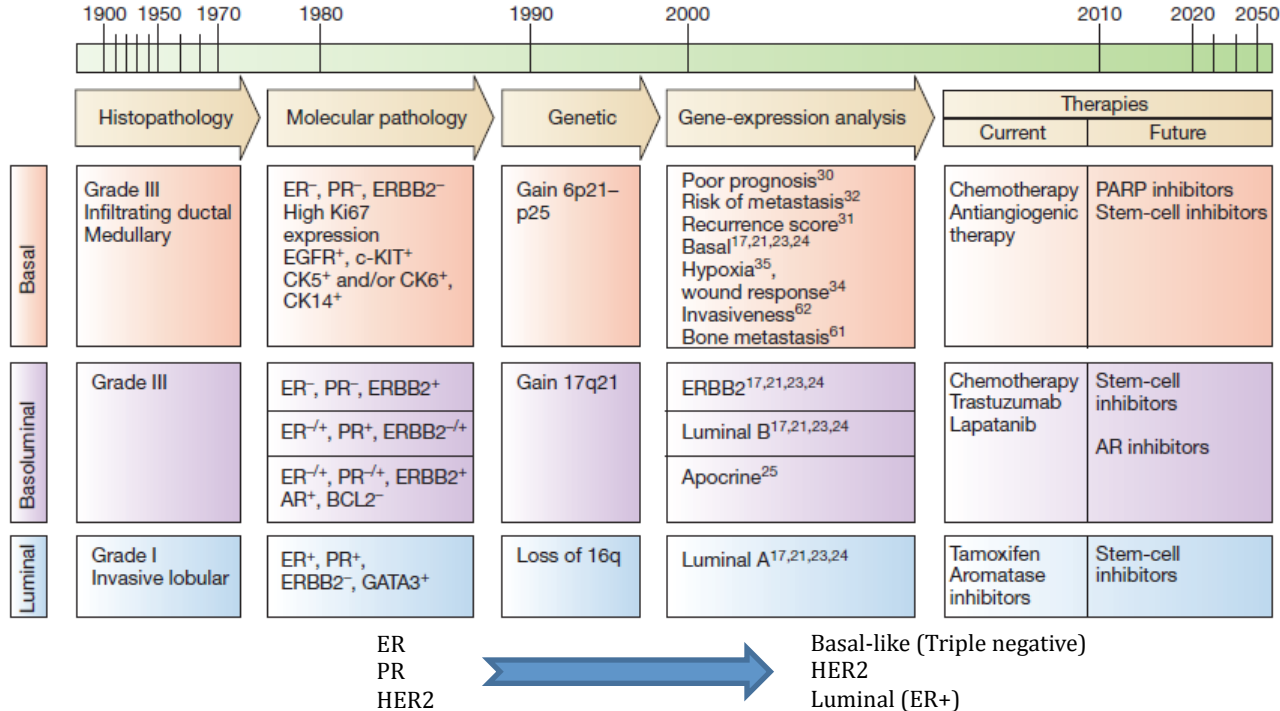
# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA MAMMARIO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Breast Cancer Biology





# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA MAMMARIO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ~75% express estrogen receptor (ER+)<sup>1,2</sup>
- ~65-70% express progesterone receptor (PR+)<sup>2,3</sup>
- Antagonising estrogen is a key strategy in the treatment of breast cancer<sup>4,5</sup>
  - Adjuvant therapy in early disease
  - Treatment in advanced disease

<sup>1</sup>Harrell JC, *et al.* Cancer Res 2007; 67:10582-91;

<sup>2</sup>Dowsett M, *et al.* Ann Oncol 2006; 17:818-26;

<sup>3</sup>Elledge RM, *et al.* Int J Cancer 2000; 89:111-7;

<sup>4</sup>Rugo HS. Ann Oncol 2008; 19:16-27;

<sup>5</sup>Smith IE, Dowsett M. N Engl J Med 2003; 348:2431-42.



# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA MAMMARIO



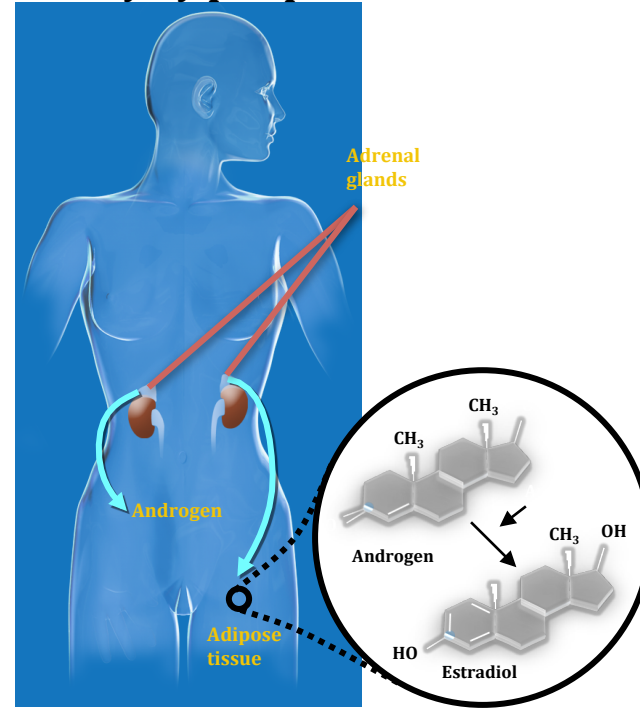
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

**Estrogen in postmenopausal women is produced primarily by peripheral conversion of androgens**

- Overall estrogen production declines and remains low in postmenopausal women
- Aromatase enzymes in tissues\* convert androgens to estrogen derivatives (estradiol, estriol, estrone)

\*Peripheral fat, skin, muscle, bone, central nervous system, breast and peritumoural fibroblast, metastases



American Cancer Society. Breast Cancer Detailed Guide 2008;  
Smith IE, Dowsett M. N Engl J Med 2003; 348:2431-42.



# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA MAMMARIO

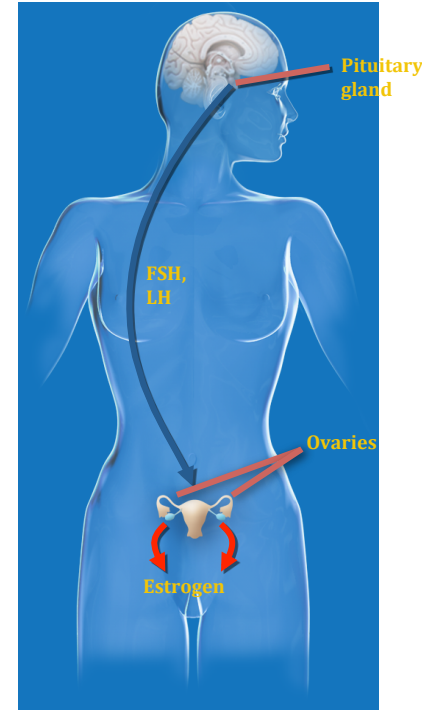


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

**Estrogen in premenopausal women is produced primarily by the ovaries**

- Estrogen production is stimulated by follicle stimulating hormone (FSH) and luteinising hormone (LH) produced by the pituitary gland.
- Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue plus Tamoxifen (antagonist/agonist of estrogen receptor) or Aromatase inhibitor is the recommended treatment in premenopausal women.







Roma, 8-11 novembre 2018

# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA MAMMARIO



ITALIAN CHAPTER



**NEW**



---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA PROSTATICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**

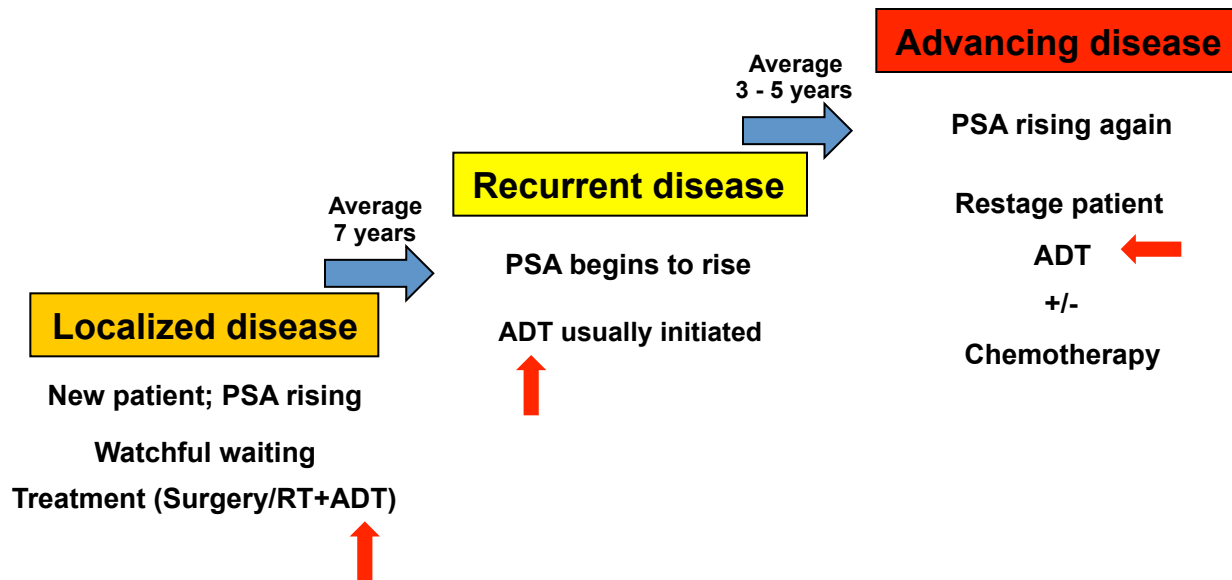


# TERAPIA ORMONALE IN ONCOLOGIA: CARCINOMA PROSTATICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018





# AGENDA



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

- ✓ Terapie ormonali in oncologia:
  - ✓ Carcinoma della Mammella
  - ✓ Carcinoma della Prostata
- ✓ Fisiopatologia del danno osseo (CTIBL) e rischio di frattura.
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Medicine.
  - ✓ A chi? Quando? Cosa?
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Oncologo.
  - ✓ A chi? Perché? Cosa?

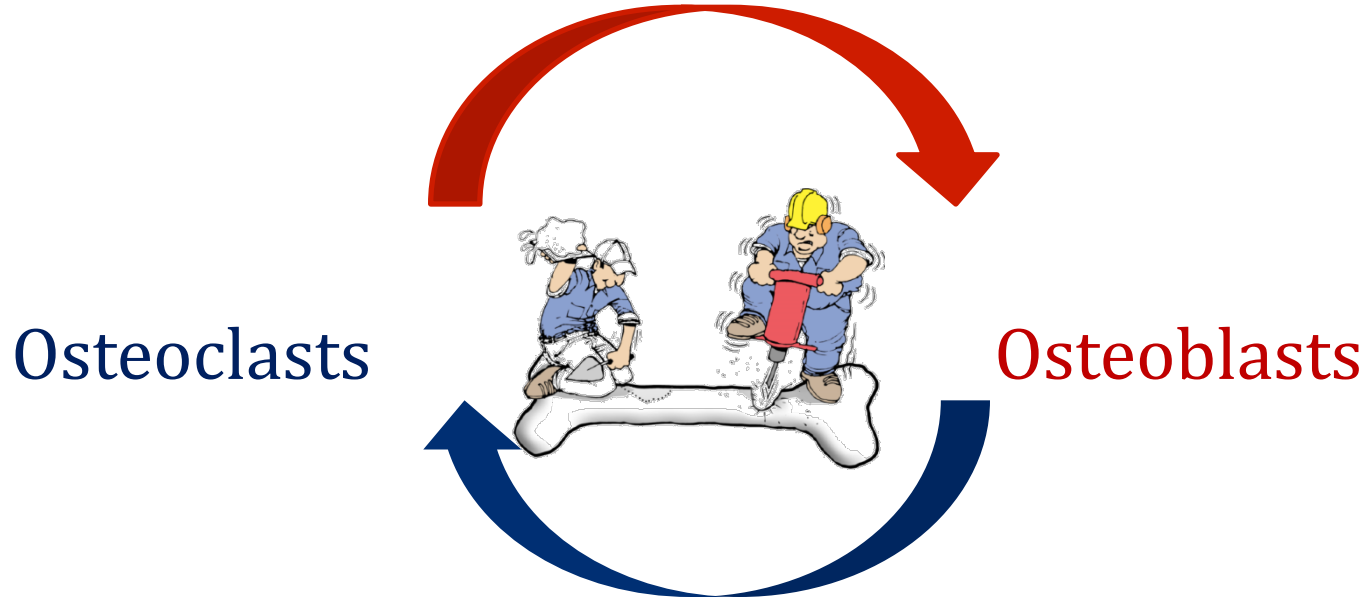


Roma, 8-11 novembre 2018

# FISIOPATOLOGIA DEL DANNO OSSEO (CTBL) E RISCHIO DI FRATTURA



ITALIAN CHAPTER



**Osteoblasts - build new bone**

**Osteoclasts - remove old or damaged bone**



# FISIOPATOLOGIA DEL DANNO OSSEO (CTIBL) E RISCHIO DI FRATTURA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

## Medications That Cause Bone Loss

Anticoagulants (Heparin)

Methotrexate

Anticonvulsants (Dilantin)

PPIs (Nexium, Prilosec,  
Zantac)

Aromatase  
inhibitors

SSRIs (Prozac, Zoloft, Paxil)

Androgen deprivation  
therapy

Oral steroids (Prednizone)

Chemotherapy drugs

Tamoxifen + LHRH  
(premenopausal use)

Cyclosporine

Thyroxine - high doses  
(Synthroid)



Roma, 8-11 novembre 2018

# **FISIOPATOLOGIA DEL DANNO OSSEO (CTIBL) E RISCHIO DI FRATTURA**



ITALIAN CHAPTER



---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**

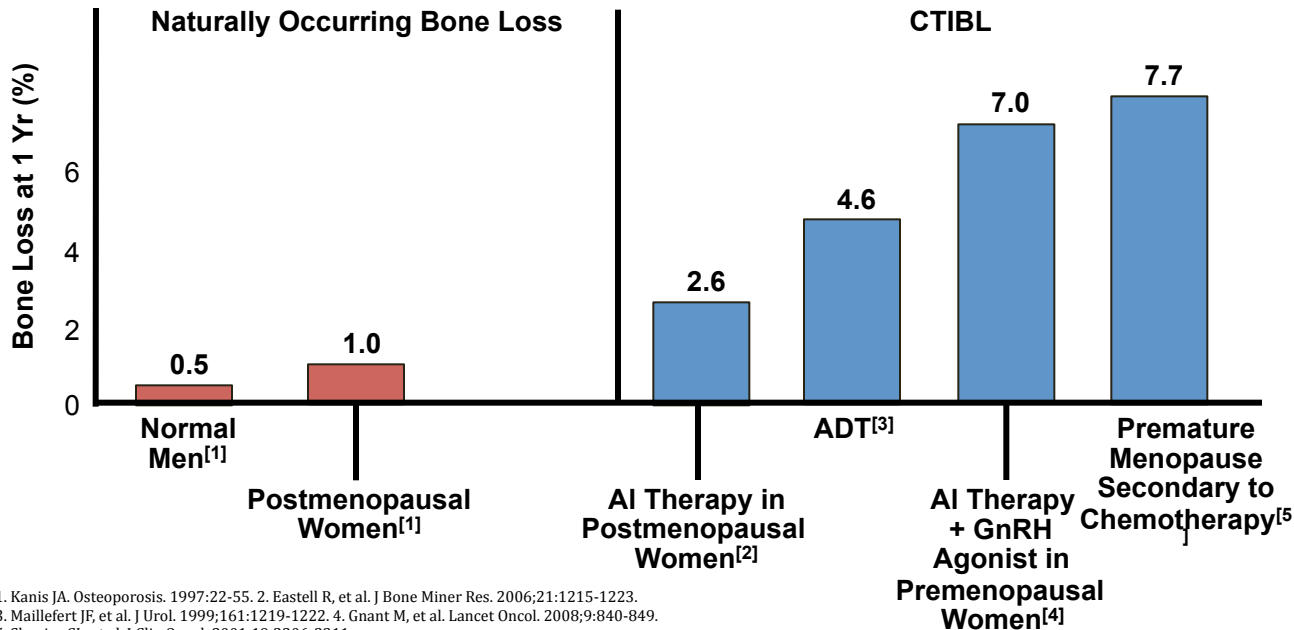


# FISIOPATOLOGIA DEL DANNO OSSEO (CTIBL) E RISCHIO DI FRATTURA



ITALIAN CHAPTER

## Rates of Bone Loss



1. Kanis JA. Osteoporosis. 1997;22:55. 2. Eastell R, et al. J Bone Miner Res. 2006;21:1215-1223.  
3. Maillfert JF, et al. J Urol. 1999;161:1219-1222. 4. Gnant M, et al. Lancet Oncol. 2008;9:840-849.  
5. Shapiro CL, et al. J Clin Oncol. 2001;19:3306-3311.



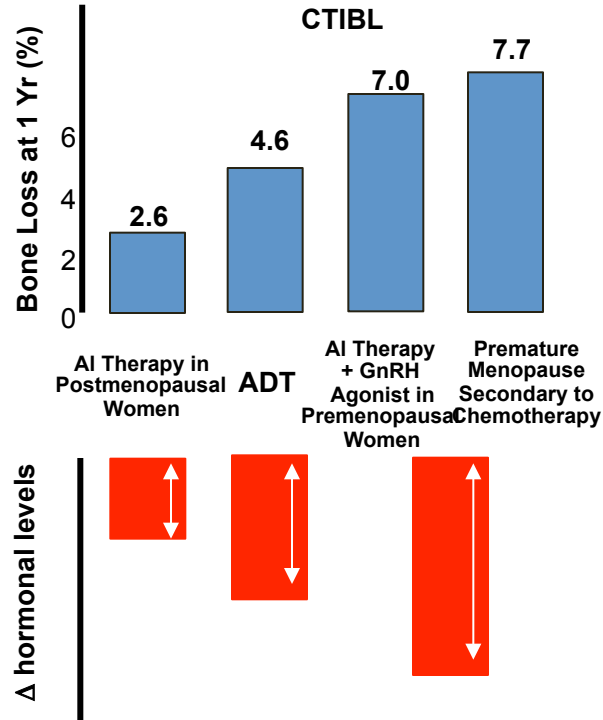


# FISIOPATOLOGIA DEL DANNO OSSEO (CTIBL) E RISCHIO DI FRATTURA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



**Δ hormonal levels**

*Endocrine Rev 35: 906-960, 2014*



# AGENDA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ Terapie ormonali in oncologia:
  - ✓ Carcinoma della Mammella
  - ✓ Carcinoma della Prostata
- ✓ Fisiopatologia del danno osseo (CTIBL) e rischio di frattura.
- ✓ **Trattamento del danno osseo: Evidence Based Medicine.**
  - ✓ A chi? Quando? Cosa?
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Oncologo.
  - ✓ A chi? Perché? Cosa?



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ A chi?

## Nota 79

Prevenzione primaria in donne in menopausa o uomini di età > 50 a rischio elevato di frattura a causa di trattamento di blocco ormonale adiuvante per carcinoma mammario o prostatico.



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ A chi?

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ A chi?

**Indipendentemente da BMD**



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ Quando?

Con l'inizio della terapia ormonale.



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ Quando?

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ Quando?





# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



✓ Cosa?

Nota 79:



BMD



- ✓ Alendronato
- ✓ Risedronato
- ✓ Zoledronato
- ✓ Denosumab



Rischio di  
frattura





Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ Cosa?

*Lancet 2015*

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED MEDICINE



ITALIAN CHAPTER



✓ Cosa?

*Lancet 2015*

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



# AGENDA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ Terapie ormonali in oncologia:
  - ✓ Carcinoma della Mammella
  - ✓ Carcinoma della Prostata
  
- ✓ Fisiopatologia del danno osseo (CTIBL) e rischio di frattura.
  
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Medicine.
  - ✓ A chi? Quando? Cosa?
  
- ✓ Trattamento del danno osseo: Evidence Based Oncology.
  - ✓ A chi? Perché? Cosa?



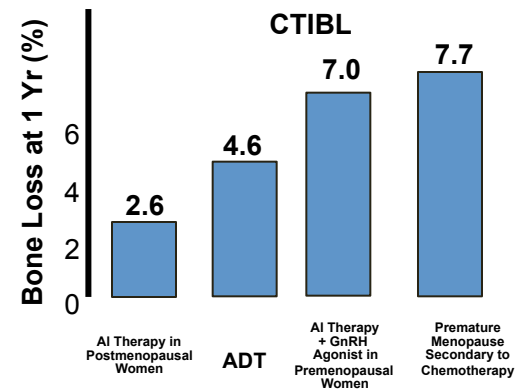
Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED ONCOLOGY



ITALIAN CHAPTER

✓ A chi?





Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED ONCOLOGY



ITALIAN CHAPTER



✓ A chi?

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED ONCOLOGY



ITALIAN CHAPTER



✓ Perché?

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**



Roma, 8-11 novembre 2018

# TRATTAMENTO DEL DANNO OSSEO EVIDENCE BASED ONCOLOGY



ITALIAN CHAPTER



✓ Come?

---

**Dr. Armando Orlandi**  
UOC di Oncologia Medica

**Roma, 10.11.2018**





# TAKE HOME MESSAGES



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- ✓ I pazienti a maggior rischio di frattura sono chiaramente identificati:
  - donne in pre-menopausa in terapia con AI + LHRH
  - uomini con carcinoma della prostata in ADT
  - donne in post-menopausa in terapia con AI
  
- ✓ Le evidenze scientifiche appaiono chiare nel raccomandare:
  - ✓ iniziare agenti anti-CTILB appena possibile
  - ✓ il Denosumab è l'unico farmaco che ha dimostrato di ridurre il rischio di frattura
  
- ✓ L'oncologo al momento non sembra affrontare adeguatamente il rischio di frattura nel corso delle terapia anti-ormonali: necessità di confronto e team multidisciplinare



Roma, 8-11 novembre 2018

# GRAZIE PER L'ATTENZIONE



ITALIAN CHAPTER



*[armando.orlandi@policlinicogemelli.it](mailto:armando.orlandi@policlinicogemelli.it)*