

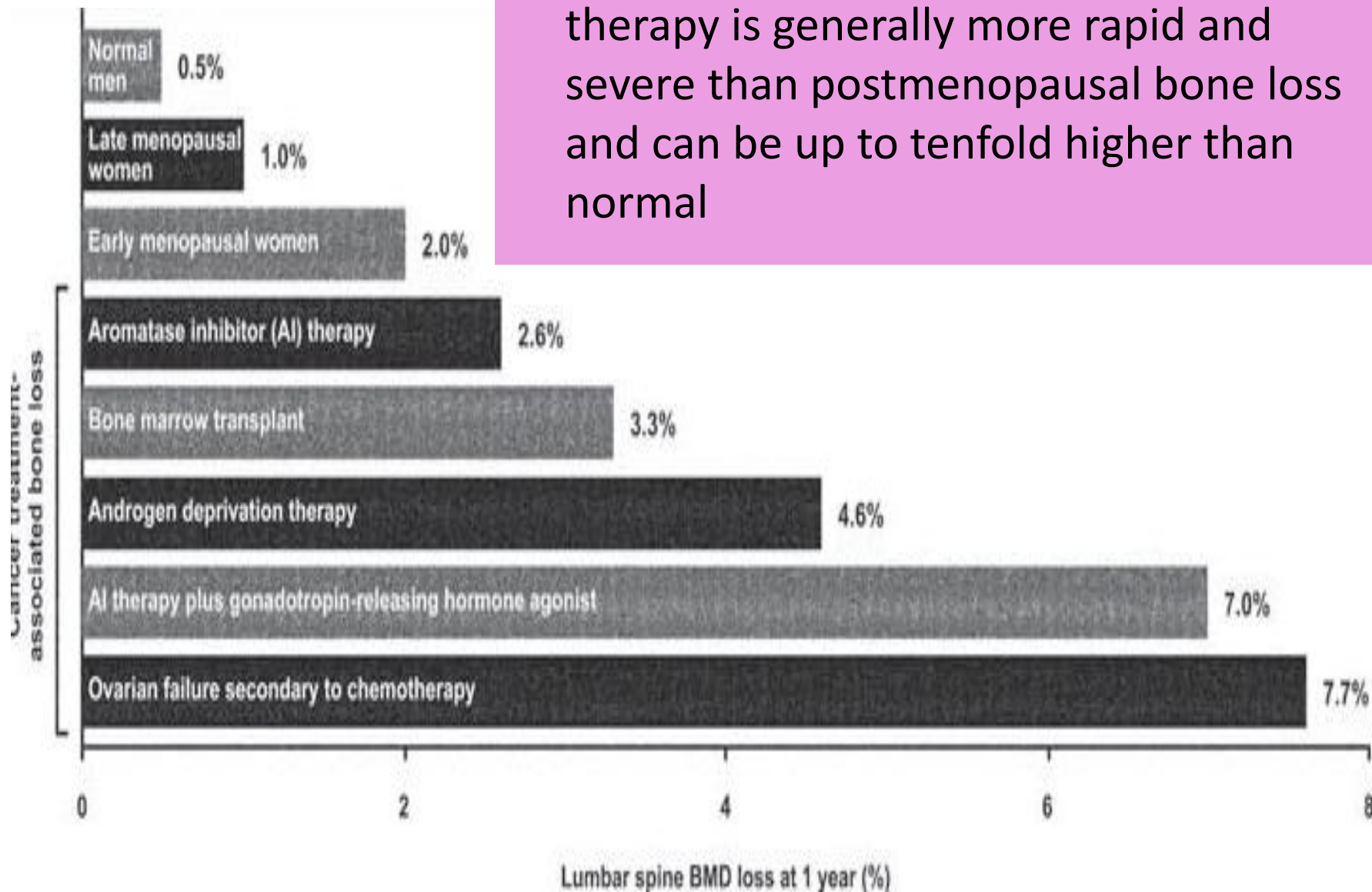
Πρωτόκολλο πρόληψης
οστικής απώλειας και
καταγμάτων σε γυναίκες
υπό αγωγή για
ορμονοεξαρτώμενο
καρκίνο μαστού
Ευαγγελία Κασκάνη
Ρευματολόγος
Διδάκτωρ ΕΚΠΑ





- 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 έως 10πλάσιος των 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)).

- Bone loss that occurs with cancer therapy is generally more rapid and severe than postmenopausal bone loss and can be up to tenfold higher than normal





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 Zillikens^{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



- Μετά από εκτίμηση της σωρείας των δεδομένων που προέκυψαν από το 2017 και μετά, οι ογκολογικές σε συνεργασία με τις επιστημονικές εταιρείες που ασχολούνται με τον οστικό μεταβολισμό, δημοσίευσαν πρόσφατα τις **αναθεωρημένες οδηγίες για την διάγνωση και αντιμετώπιση του αυξημένου κινδύνου κατάγματος σε γυναίκες υπό αγωγή για ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού σε πρώιμα στάδια.**
- 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
- Β) Τα φάρμακα που έχουν ισχυρή ένδειξη για τον συγκεκριμένο πληθυσμό
- Γ) Την συμπλήρωση ειδικών οδηγιών για την ομάδα των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών.



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

Επίδραση των θεραπειών για τον καρκίνο μαστού στον οστικό μεταβολισμό



- Αναστολή της παραγωγής των στεροειδών του φύλου από τις γονάδες
- Αναστολή της περιφερικής αρωματοποίησης σε οιστρογόνα
- Συμπληρωματικά κάποιες θεραπείες έχουν άμεση επίδραση στην οστική παραγωγή

Medications associated with bone loss and/or increased fracture risk

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

• Έχουν παρόμοια δράση σε χρόνια χορήγηση στον υποθάλαμο , είτε κατόπιν αρχικής διέγερσης (αγωνιστές) είτε αμέσως μετά την χορήγηση (ανταγωνιστές) με αποτέλεσμα την καταστολή της έκκρισης των γοναδοτροπινών και της παραγωγής στεροειδών ορμονών από τις γονάδες

• Οι κυριότεροι αγωνιστές της GnRH είναι: λευπρολίδη (leuprolide), μπουσερελίνη (buserelin), τριπτορελίνη (triptorelin), ναφαρελίνη (nafarelin), γοσερελίνη (goserelin), ιστρελίνη (histrelin), δεσλορελίνη (deslorelin).

• Οι ανταγωνιστές της GnRH είναι: cetrorelix, ganirelix abarelix και από το στόμα elagolix

Ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH analogs)

- Η χορήγησή τους προκαλεί παρατεταμένη διέγερση των γοναδοτρόφων κυττάρων της υπόφυσης (flare up) με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση (down regulation) των υποδοχέων GHRH σε 3-21 μέρες και με αναστολή παραγωγής LH και τελικά ανεπάρκεια γοναδοτροφινών

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

- Η ταμοξιφαίνη εμποδίζει τη δράση των οιστρογόνων στους οιστρογονικούς υποδοχείς του μαστού
- Ανάλογα με τον ιστό που δρα έχει αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση
- Στα οστά δρα διαφορετικά ανάλογα με την ορμονική φάση της γυναίκας
- Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλεί μικρού βαθμού ελάττωση της οστικής πυκνότητας λόγω της ανταγωνιστικής ως προς τα οιστρογόνα σύνδεσης της με τους ορμονικούς υποδοχείς
- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει ουδέτερη δράση ή προκαλεί μικρή αύξηση της οστικής πυκνότητας λόγω της δράσης της στους υποδοχείς σαν ασθενές οιστρογονικό ανάλογο κατά τρόπο ανάλογο της ραλοξιφαίνης την στιγμή που τα επίπεδα ισχυρότερων αναλόγων (οιστραδιόλη) είναι εξαιρετικά χαμηλά

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 αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό την χρήση ταμοξιφαίνης, καθώς έχουν δείξει καλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες όσον αφορά την ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια
- Καθώς όμως αναστέλλουν την περιφερική μετατροπή ανδρογόνων σε οιστρογόνα, μειώνουν τα επίπεδα αυτών σε πολύ χαμηλότερα από ότι σε μια φυσιολογική εμμηνόπαυση, με συνέπεια την εκσεσημασμένη οστική απώλεια (2-4 φορές μεγαλύτερη από την μετεμμηνοπαυσιακή) και την μεγάλη αύξηση του κινδύνου κατάγματος.

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΑΜΟΞΙΦΑΙΝΗΣ ΚΑΙ
ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ
ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ**

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Επίδραση ταμοξιφαίνης(TAM) και αναστολέων αρωματάσης (AIs) στην οστική πυκνότητα και την μικροαρχιτεκτονική

- **Head-to-head RCTs με TAM και AIs/OFS σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο ορμονοεξαρτώμενο καρκίνο μαστού (EBC)**
 - AIs/OFS: αύξηση έως 11% στην ετήσια οστική απώλεια
 - TAM: αύξηση ως 2% στην ετήσια οστική απώλεια σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
1. Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG, J Bone Oncol. 7 (2017) 1–12.
 2. Lancet Oncol. 9 (9) (2008) 840–849.
 3. J. Clin. Oncol. 22 (18) (2004) 3694–3699.
 4. J. Clin. Oncol. 14 (1) (1996) 78–84.
 5. Osteoporos. Int.14 (12) (2003) 1001–1006.
- **Αλλοίωση της μικροαρχιτεκτονικής (TBS (2% μείωση μετά 24 μήνες AET)**
1. Osteoporos. Int. 26 (1) (2015) 353–360.
 2. J. Endocrinol. Invest. (2019).

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Επίδραση ταμοξιφαίνης(TAM) και αναστολέων αρωματάσης (AIs) στα κατάγματα

- Τα κατάγματα σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναφέρονται είτε σαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε RCTs ή έχουν αναφερθεί σε case-control studies.
- Παλαιότερες μελέτες (ABCSCG-12 trial 2011) δεν ανέφεραν διαφορά στην εμφάνιση καταγμάτων σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό αγωγή με **TAM και AIs/OFS** στους 62 μήνες του follow-up
- **Πρόσφατη ανάλυση δύο μεγάλων RCTs [The Tamoxifen and Exemestane Trial(TEXT) -The Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT)], 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

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Επίδραση ταμοξιφαίνης(TAM) στα κατάγματα

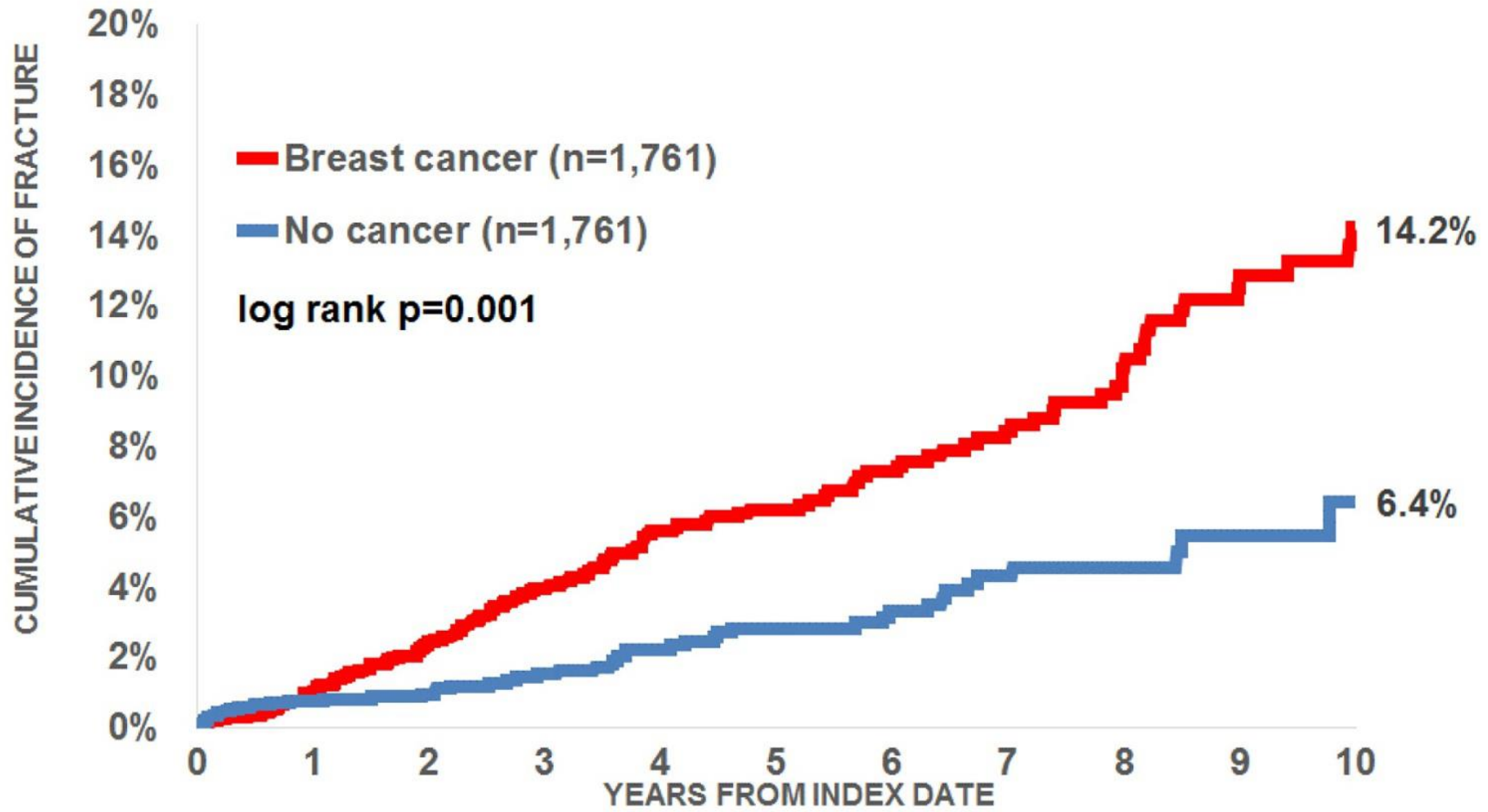
Incidence of fractures in young women with breast cancer –
a retrospective cohort study

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

- Σε αναδρομική μελέτη (cohort study), οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με EBC (n = 1761) σε παρακολούθηση 10 ετών, παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (n = 1761)
- Η αύξηση αυτή σχετίστηκε κυρίως με την TAM (hazard ratio HR 2.67, 95% CI = 1.58–4.53) καθώς η αύξηση σε σχέση με τις υγιείς μάρτυρες σε ασθενείς που δεν ελάμβαναν TAM δεν ήταν στατιστικά σημαντική (HR = 1.63, 0.80–1.33)

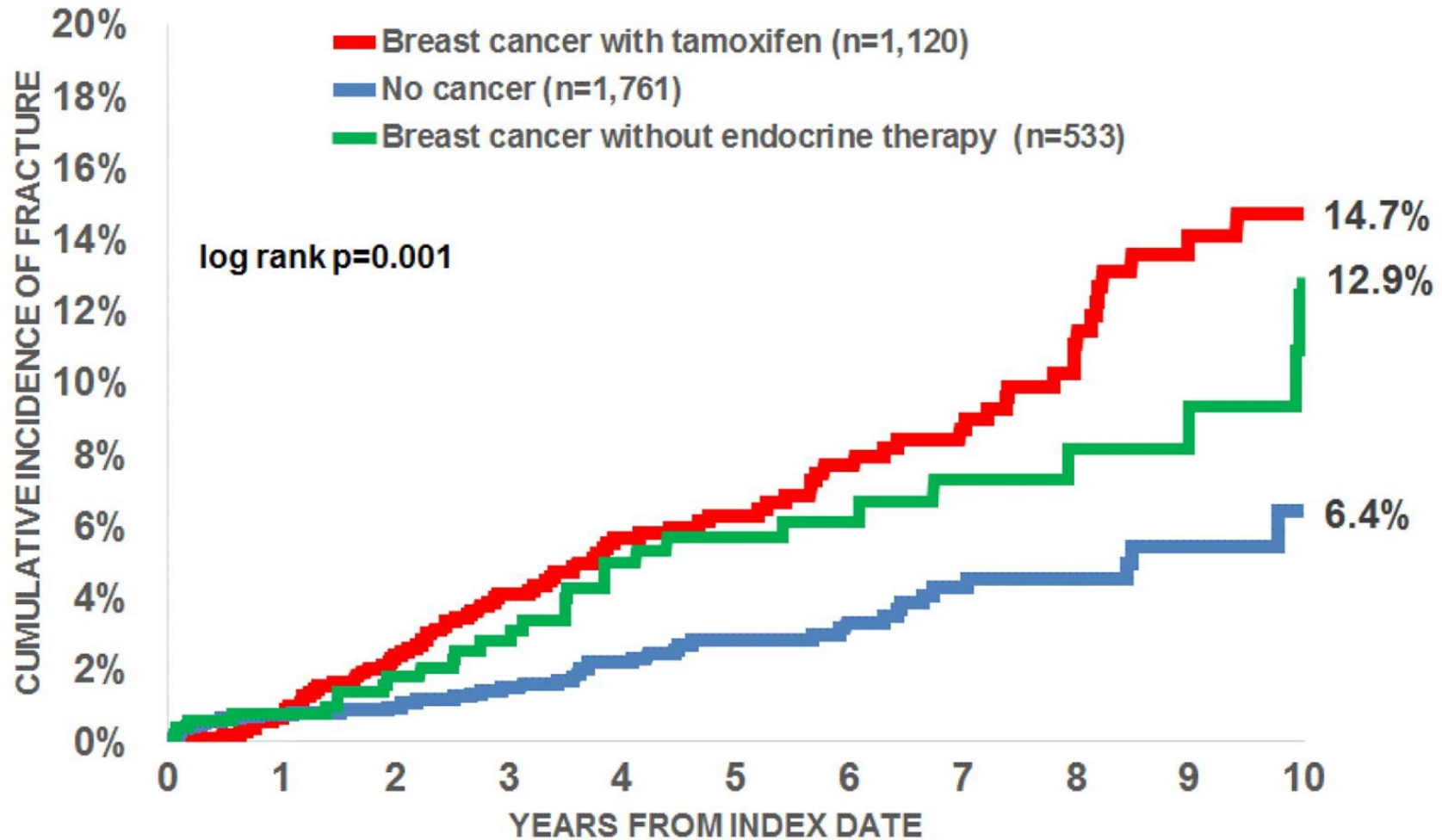
Incidence of fractures in young women with breast cancer - a retrospective cohort study

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



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

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

[I Kyvernitakis](#)^{1,2,3}, [K Kostev](#)⁴, [P Hadji](#)^{5,6}

- Case-control μελέτη 5.520 ασθενείς 18-90 ετών με ταμοξιφαίνη versus 5.520 υγιών μαρτύρων
- Αύξηση του κινδύνου κατάγματος κατά 75% (HR 1.75, 1.25– 2.48) σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (18-50 ετών) με TAM (n = 1817) σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (n = 1817)
- Σε γυναίκες 55 έως 90 years (n = 7406), ο κίνδυνος κατάγματος στις γυναίκες με TAM ήταν 10.1% ενώ στις υγιείς μάρτυρες ήταν 9.3% (HR 0.97; 95% CI 0.81-1.16).

Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

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

- ❑ Η ταμοξιφαίνη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει προστατευτική ή ουδέτερη δράση στο οστόν
- ❑ Οι αναστολείς αρωματάσης προκαλούν:
 - Μείωση της οστικής πυκνότητας 2-4 φορές περισσότερο από την μετεμμηνοπαυσιακή
 - Από 35% - 50% αυξημένο κίνδυνο κατάγματος σε σχέση με την ταμοξιφαίνη.
 - Αύξηση του πραγματικού κινδύνου κατάγματος σε μελέτες πενταετούς παρακολούθησης (*real-world fracture risk : case-control studies, prescription based analysis, single center studies*)
 - Αύξηση του απόλυτου κινδύνου κατάγματος στην πενταετία σε ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) με περαιτέρω αύξηση ανάλογη με την διάρκεια επέκτασης της αγωγής μεγέθους 2-3% πέραν της δεκαετίας.
 - Τέλος, ασθενείς που υφίστανται κάταγμα που απαιτεί νοσηλεία παρουσιάζουν σχεδόν διπλάσια θνητότητα (HR 01.83) 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

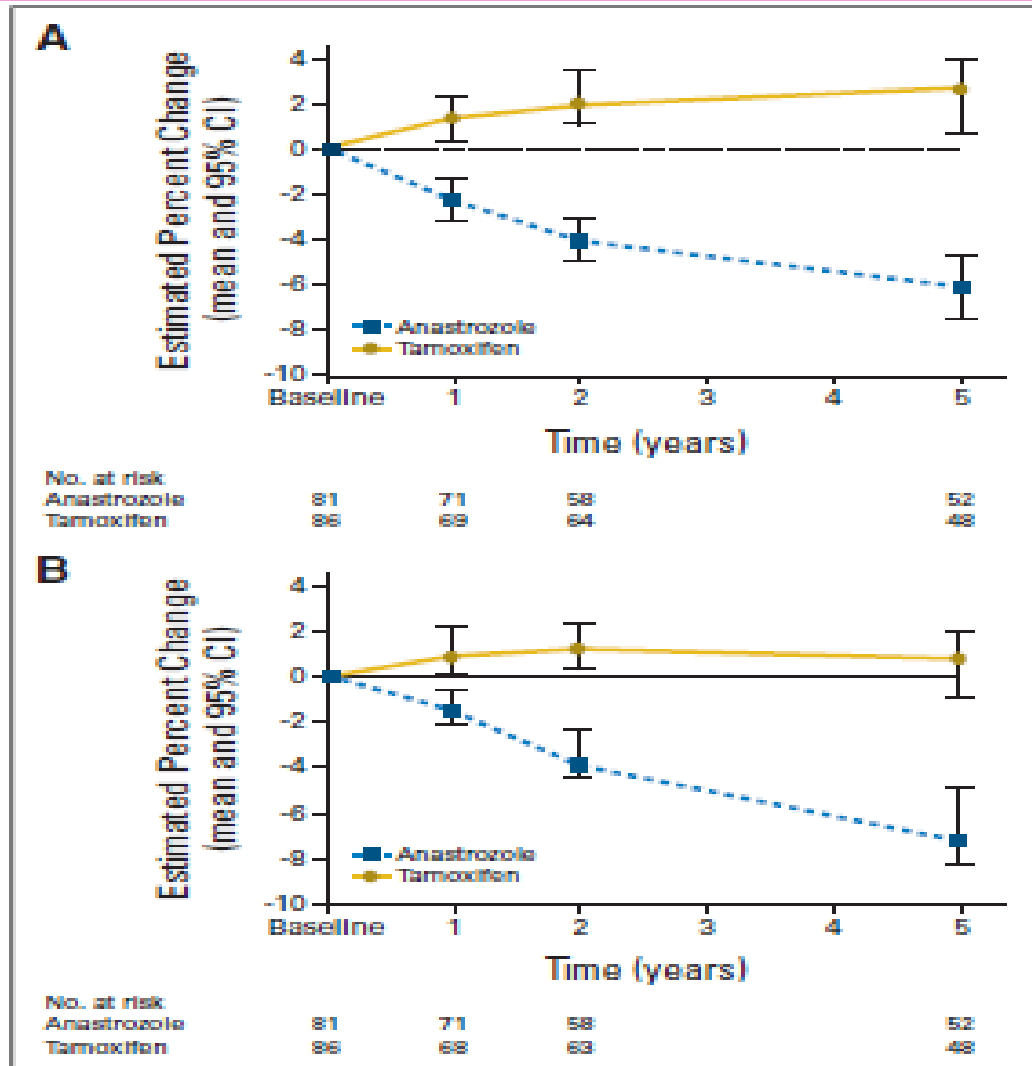


Fig 2. Mean percentage changes in bone mineral density after 1, 2, and 5 years, for patients with data at each time point. Bars represent 95% CI. (A) Lumbar spine change over time; (B) total hip change over time.

Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry based cohort study

Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Nobelsva"g 12A, Stockholm SE-171 77

- Compared with the general population, breast cancer patients had incidence rate ratios of **1.25** and **1.18** for **hospitalisation** due to any bone fracture and hip fracture, respectively.
- **Women taking aromatase inhibitors were at an increased risk as compared with women taking tamoxifen (HR '01.48)**
- Breast cancer patients hospitalised for a bone fracture showed a **higher risk of death (HR '01.83)** compared with those without bone fracture.

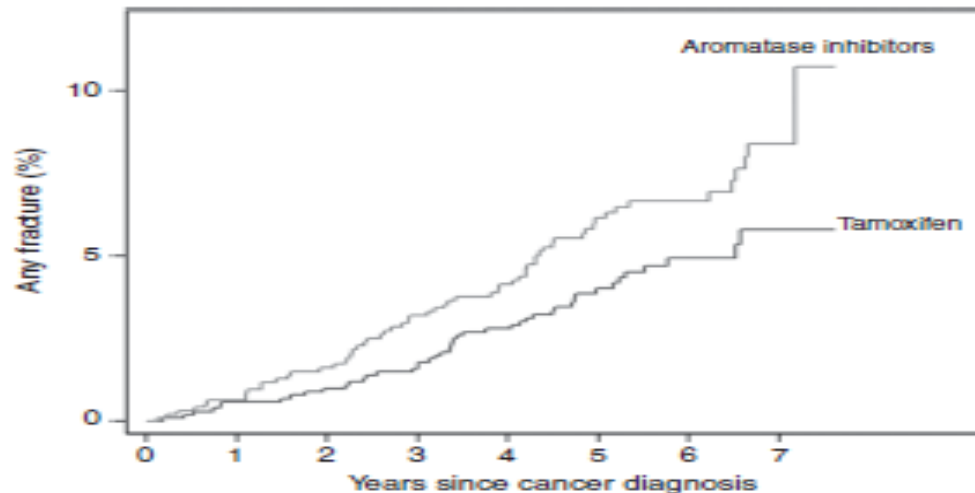


Figure 2. Risk of first hospitalisation due to bone fracture after breast cancer diagnosis by age and Charlson Comorbidity Index (CCI) in women from the SBCR regional cohort, Stockholm-Gotland counties, 1990-2006.

- Μετανάλυση (7 RCTs, n = 30,023) το 2011 έδειξε 47% υψηλότερο κίνδυνο κατάγματος για 5 ετή χορήγηση (odds ratio, OR 1.47, 95% CI = 1.34–1.61, p < 0.001) AIs σε σχέση με TAM

Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis [Eitan Amir¹](#), [Bostjan Seruga](#), [Saroj Niraula](#), [Lindsay Carlsson](#), [Alberto Ocaña](#) Review J Natl Cancer Inst 2011 Sep 7;103(17):1299-309

Παρόμοια αύξηση κινδύνου κατάγματος κατά 35% στην ομάδα ασθενών με ALS αναφέρθηκε και σε πρόσφατη μετανάλυση το 2018 με 20,403 ασθενείς σε σχέση με την ομάδα της TAM και διάρκεια αγωγής 1-6 έτη

Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis [Olivia L. Tseng](#), [John J. Spinelli](#), [Carolyn C. Gotay](#), [Wan Y. Ho](#), [Mary L. McBride](#) and [Martin G. Dawes](#) Ther Adv Musculoskel Dis 2018, Vol. 10(4) 71–90

- Αύξηση κατά 40% σε μελέτη (large-scale real-world, cohort study) με 36,472), επίσης σε σχέση με την TAM

- Assessment of early therapy discontinuation and health-related quality of life in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors: B-ABLE cohort study, *Breast Cancer Res. Treat.*
- [M. Pineda-Moncusí](#), [S. Servitja](#), [I. Tusquets](#), [A. Diez-Perez](#), [A. Rial](#), [M.L. Cos](#), et al., (2019).

- (Because of ethical reasons, no placebo controlled RCTs with AIs vs. Placebo have been performed but only head-to-head trials with TAM in post-MP women)

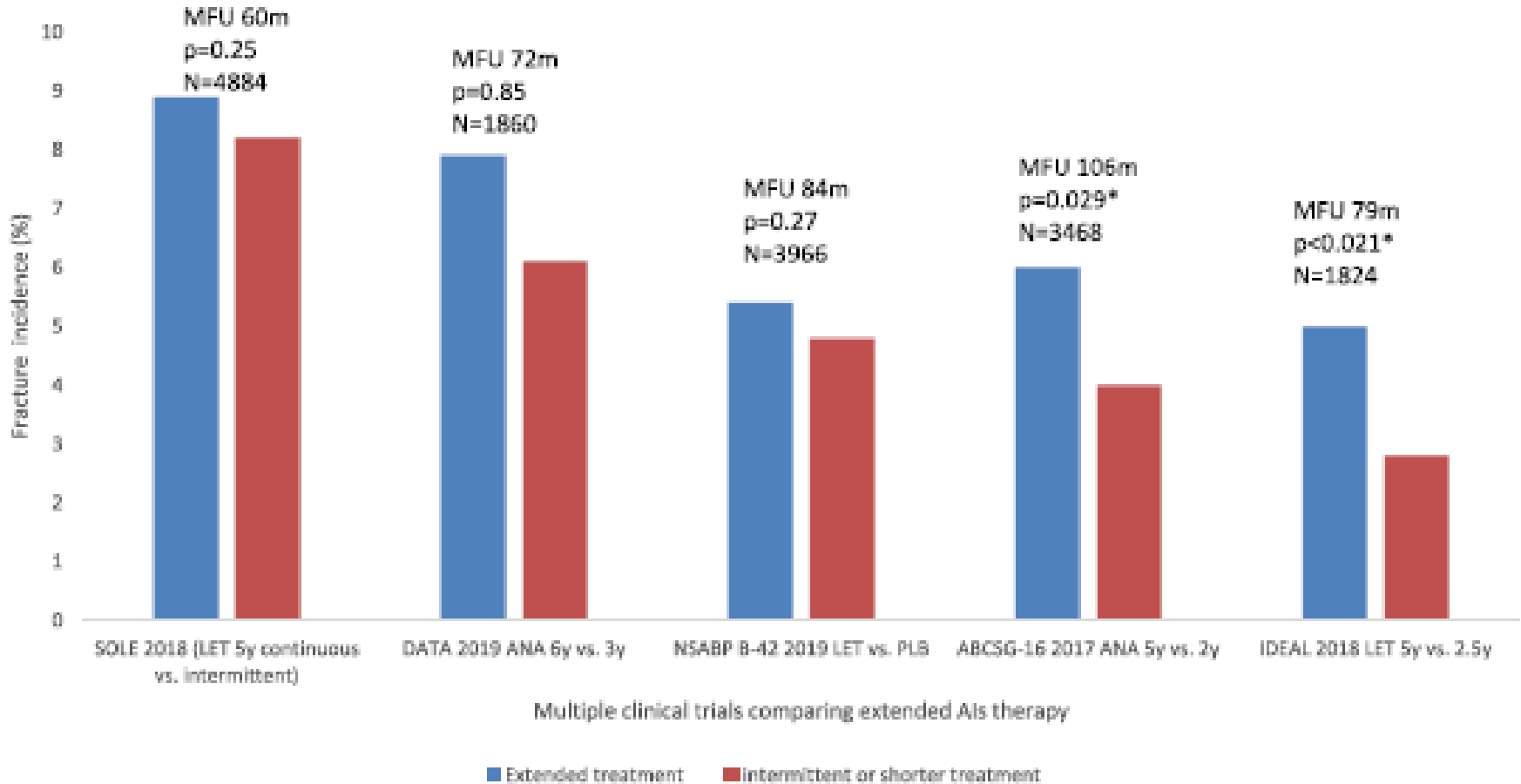
**Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
Μακροχρόνια (>5 έτη) χορήγηση
ταμοξιφαίνης(TAM) και αναστολέων αρωματάσης
(AIs) στα κατάγματα**

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.

* 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).

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

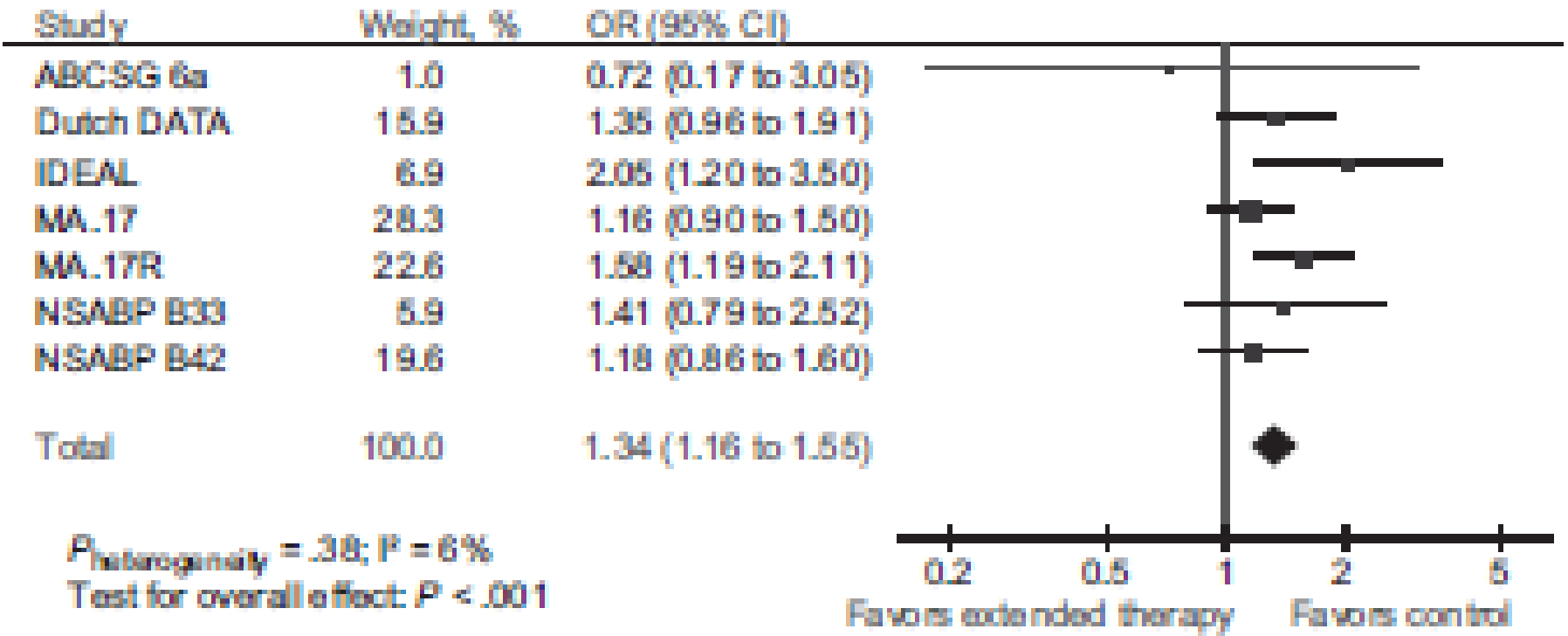
Toxicity of Extended Adjuvant Therapy With Aromatase Inhibitors in Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

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



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ**

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 endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer:
5-year follow up
of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy, M. Gnant, B. Mlineritsch, G.

Luschin-Ebengreuth, F. Kainberger, H. Kassmann,
J.C. Piswanger-Solkner, et al.,

- The Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12 (ABCSG-12) bone substudy assesses zoledronic acid for preventing bone loss associated with adjuvant endocrine therapy and reports on long-term findings of bone-mineral density (BMD) during 3 years of treatment and 2 years after completing adjuvant treatment with or without zoledronic acid.
- The aim of this substudy is to gain insight into bone health in this setting

Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy

, M. Gnant, B. Mlineritsch, G. Luschin-Ebengreuth, F. Kainberger, H. Kassmann,
J.C. Piswanger-Solkner, et al.,

- 404 patients were prospectively included in the bone substudy and randomly assigned to endocrine therapy alone (goserelin and anastrozole or goserelin and tamoxifen; n=199) or endocrine therapy concurrent with zoledronic acid (goserelin, anastrozole, and zoledronic acid or goserelin, tamoxifen, and zoledronic acid; n=205).
- **At 3 years, ZOL vs. no ZOL: +0.4% vs. -11.3% at lumbar spine and +0.8% vs. -7.3% at trochanter**
- **Patients who did not receive zoledronic acid, anastrozole caused greater BMD loss than tamoxifen at 36 months at the lumbar spine (-13.6%)**
- **2 years after the completion of treatment patients not receiving zoledronic acid still had decreased BMD at both sites compared with baseline (lumbar spine -6.3%, trochanter -4.1%)**
- **Patients who received zoledronic acid had stable BMD at 36 months and increased BMD at 60 months at both sites (lumbar spine +4.0%, trochanter +3.9%,**

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες Επίδραση ζολενδρονικού στην οστική απώλεια

- Μικρές άλλες μεταanalύσεις RCTs έχουν ισχυροποιήσει την αποτελεσματικότητα της ζολενδρονάτης στην πρόληψη της οστικής απώλειας στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με AIs/OFS, TAM/OFS ή μόνο TAM
1. H. Goldvaser, T.A. Barnes, B. Seruga, D.W. Cescon, A. Ocaña, D. Ribnikar, et al., Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis, *J. Natl Cancer Inst.* 110 (1) (2018) 31–39.
 2. C.P. Fornusek, S.L. Kilbreath, Exercise for improving bone health in women treated for stages I-III breast cancer: a systematic review and meta-analyses, *J. Cancer Surviv.* 11 (5) (2017) 525–541.

Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΑ ΚΑΤΑΓΜΑΤΑ

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

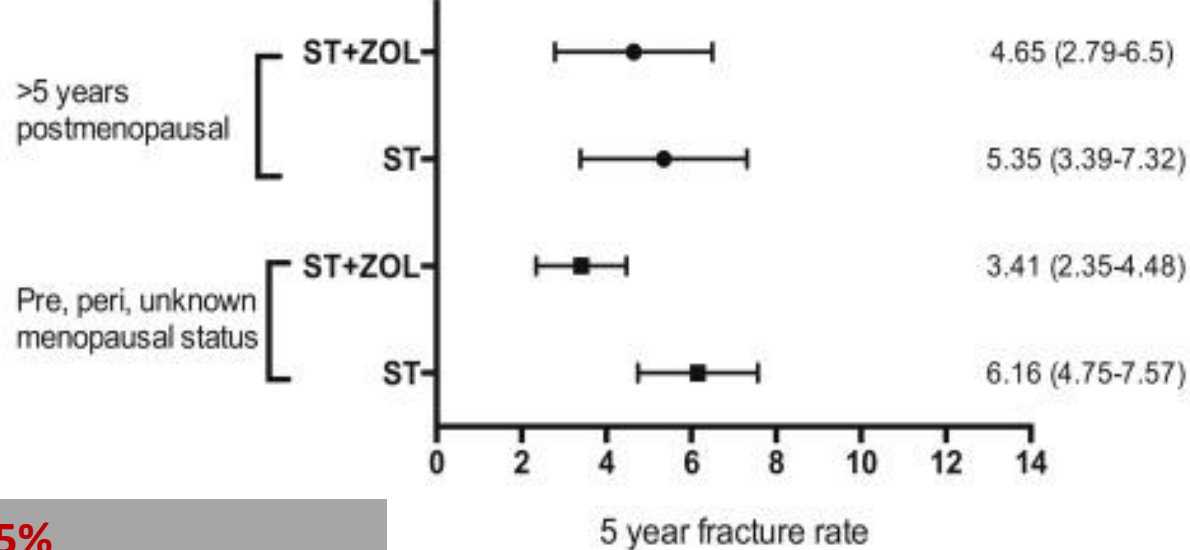
[C Wilson](#)¹, [R Bell](#)², [S Hinsley](#)³, [H Marshall](#)³, [J Brown](#)⁴, [D Cameron](#)⁵, [D Dodwell](#)⁶, [R Coleman](#)⁴

- The AZURE trial is an academic, multi-centre, randomised phase III study, evaluating as a secondary end-point the addition of ZOL 4 mg to standard therapy (neo/adjuvant chemotherapy and/or endocrine therapy) for 5 years (administered by intravenous (iv) infusion every 3-4 weeks for 6 doses, then 3 monthly × 8 and 6 monthly × 5) data on fractures in patients with stage II/III early breast cancer

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

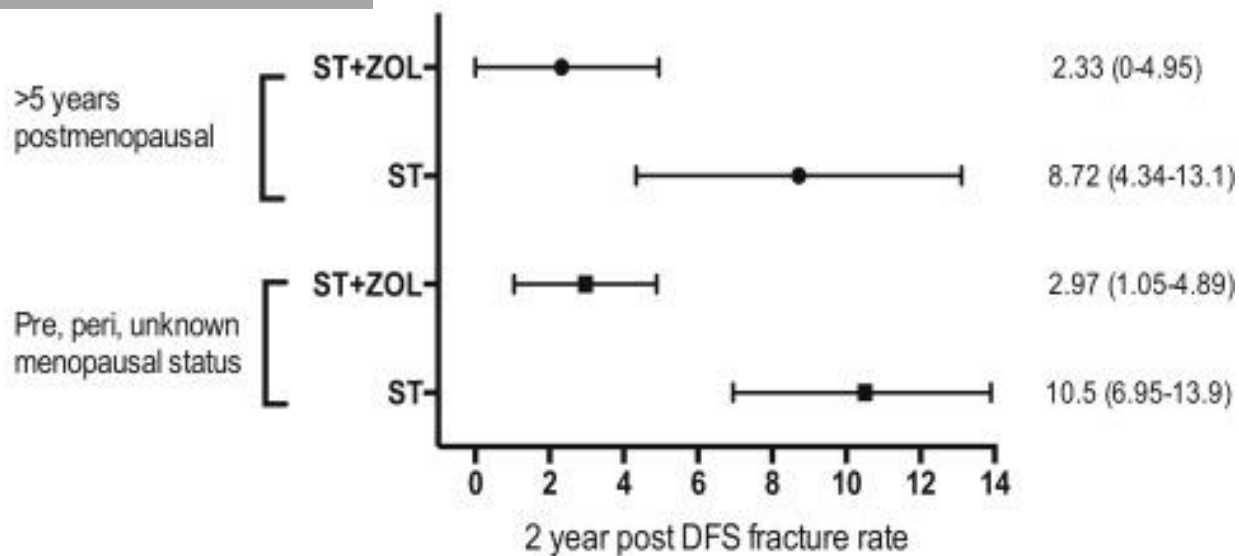
A



(45% προ και 55% μεταμηνόπαυσιακές γυναίκες)

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

B



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](#)

- The addition of ZOL to (neo)adjuvant chemotherapy and/or endocrine therapy in a group of pre-,peri-menopausal or women with unknown menopausal status (n = 1507) showed a 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 ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ**

- 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 στην οστική πυκνότητα και κατάγματα με από του στόματος διφωσφονικά

- Ολιγάριθμες μικρές μελέτες μετά το 2017 με χρήση ριζενδρονάτης ή ιβανδρονάτης σε σχέση με την ομάδα placebo επιβεβαίωσαν την βελτίωση στην BMD (έως + 6.0% στην ΟΜΣΣ σε 24 μήνες) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΑΙs
- 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 ΑΙs υψηλού κινδύνου για κάταγμα (γυναίκες με οστεοπόρωση)

Variable	AI-highRF	
	No BP-treated N=764.9	BP-treated N=2,741.1
Mean Age (years) \pm (SD)	72.1 \pm 9.82	69.4 \pm 9.34
Mean BMI (kg/m ²) \pm (SD)	24.3 \pm 3.74	24.4 \pm 3.89
Charlson co-morbidity index (n):		
0	79.9 (10.4%)	335.7 (12.2%)
1	35.9 (4.69%)	112.7 (4.11%)
2	392 (51.2%)	1,554.2 (56.7%)
3	161.7 (21.1%)	513.1 (18.7%)
4 or >4	225.4 (8.22%)	225.4 (8.22%)
Smoke (n(%)):		
Never Smokers	656.2 (85.8%)	2,305.2 (84.1%)
Current Smokers	61.8 (8.08%)	263.1 (9.60%)
Ex-smokers	46.9 (6.13%)	172.8 (6.30%)
Previous fracture (n(%))	58.5 (7.65%)	164.4 (6.00%)
Previous use of systemic corticosteroids (n(%))	14.6 (1.91%)	37.7 (1.38%)
Rheumatoid arthritis (n(%))	9 (1.18%)	27.2 (0.99%)
Chronic kidney failure (n(%))	32.1 (4.20%)	65.5 (2.39%)
Hypnotics/sedative (n(%))	480.8 (62.9%)	1,726.1 (63.0%)
Abbreviations: AI-highRF, aromatase inhibitors patients at high risk of fracture; BMI, body mass index; BP, bisphosphonates.		

M. Pineda-Moncusí, N. Garcia-Giralt, A. Diez-Perez, S. Servitja, I. Tusquets, D. Prieto-Alhambra, et al., Increased Fracture Risk in Women Treated With Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates, *J. Bone Miner. Res.* (2019).

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

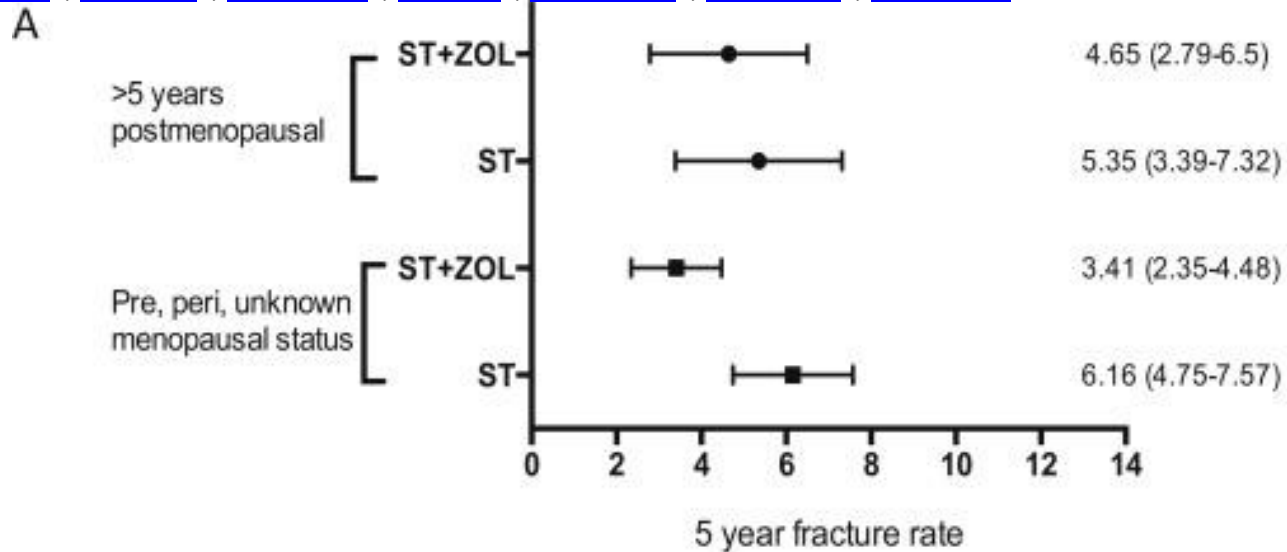
Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study

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

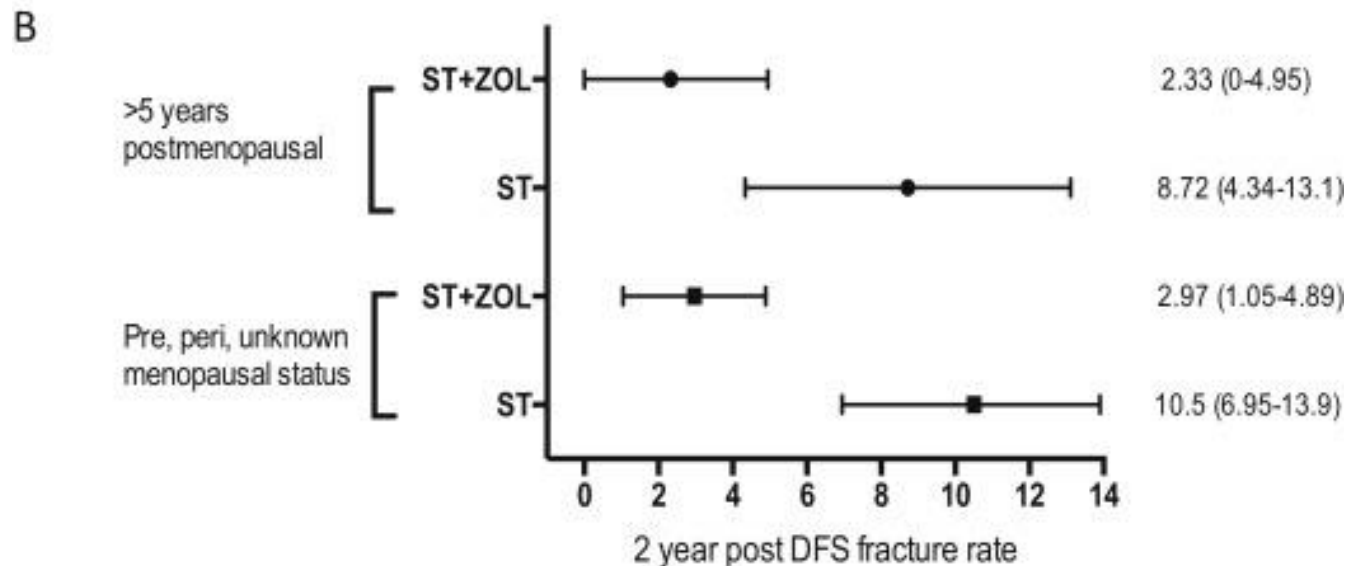
- In a secondary end-point analysis in 2018, the AZURE trial (n = 3359) reported **the 5-year fracture rate to be significantly reduced (3.9% vs. 5.8%)** in women receiving adjuvant ZOL vs. controls during AET
- A larger reduction in fracture rate occurred after disease-free survival event (ZOL vs. controls: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

- Few studies have been published regarding the role of adjuvant Dmab (60 mg every 6 months) in bone health improvement in EBC post-MP women

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

- 3,425 postmenopausal women with early-stage hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant AI therapy
- 1:1 to either Denosumab 60 mg (n=1,711) or placebo (n=1,709) subcutaneously twice a year
- Primary endpoint was time to first clinical fracture
- Secondary endpoints
 1. percentage change in total lumbar spine, total hip and femoral neck BMD from baseline to 3 years
 2. incidence of both new vertebral fractures and new/worsening of vertebral fractures at 3 years

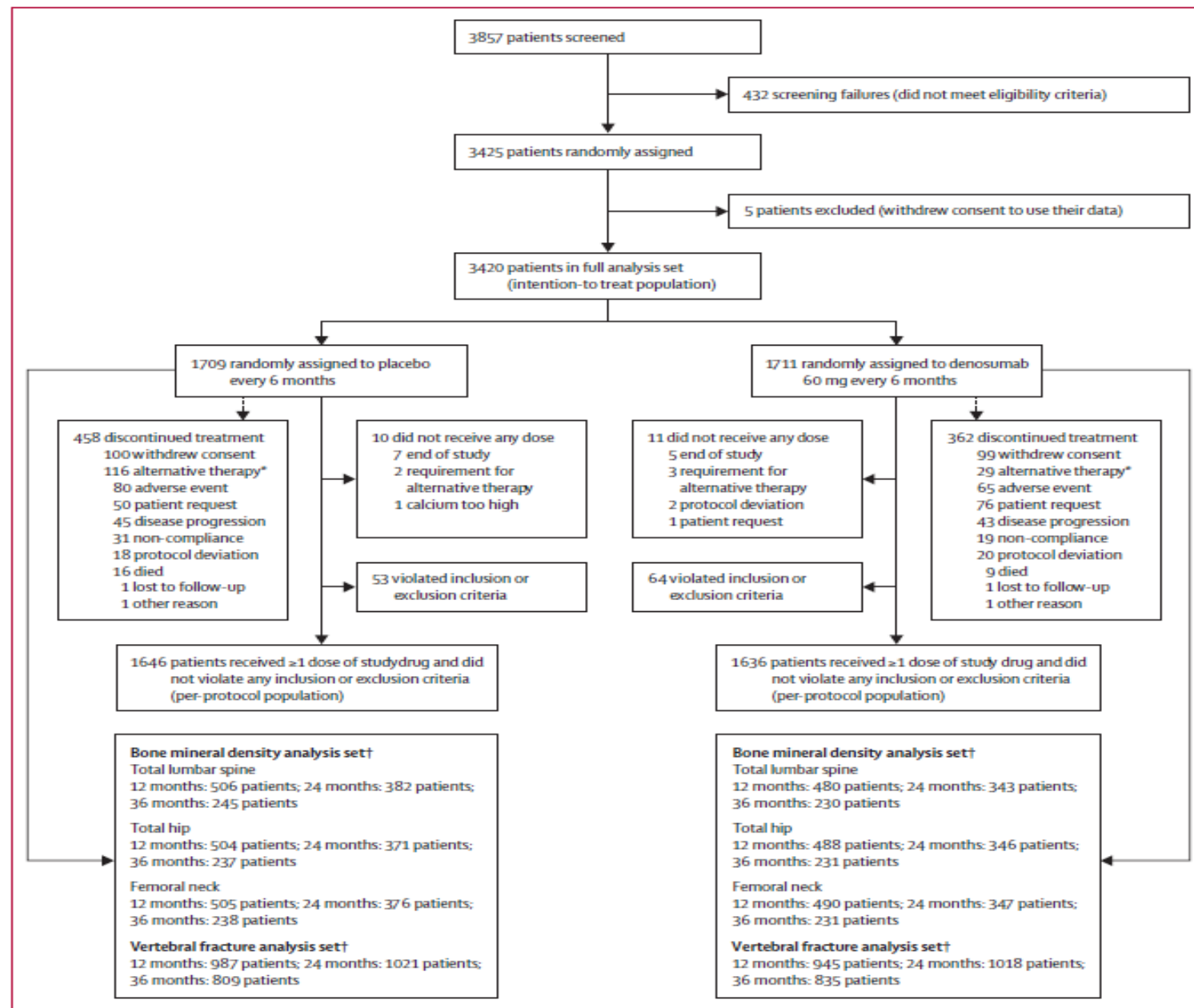


Figure 1: Trial profile

Treatment discontinuations refer to all patients who received at least one dose of study drug. Dashed arrows indicate special features of respective patients rather than an exclusion. *The difference between the groups in the numbers of patients who had alternative therapy can be explained by informed discussions that took place with patients who had a decrease in bone mineral density of more than 10% per year regarding the need for appropriate bone-specific treatment as described in the Methods. †The numbers of patients here indicate the number of patients in the analysis set at the analysed timepoint (12, 24, or 36 months).

Adjuvant denosumab in breast cancer (ABC SG-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

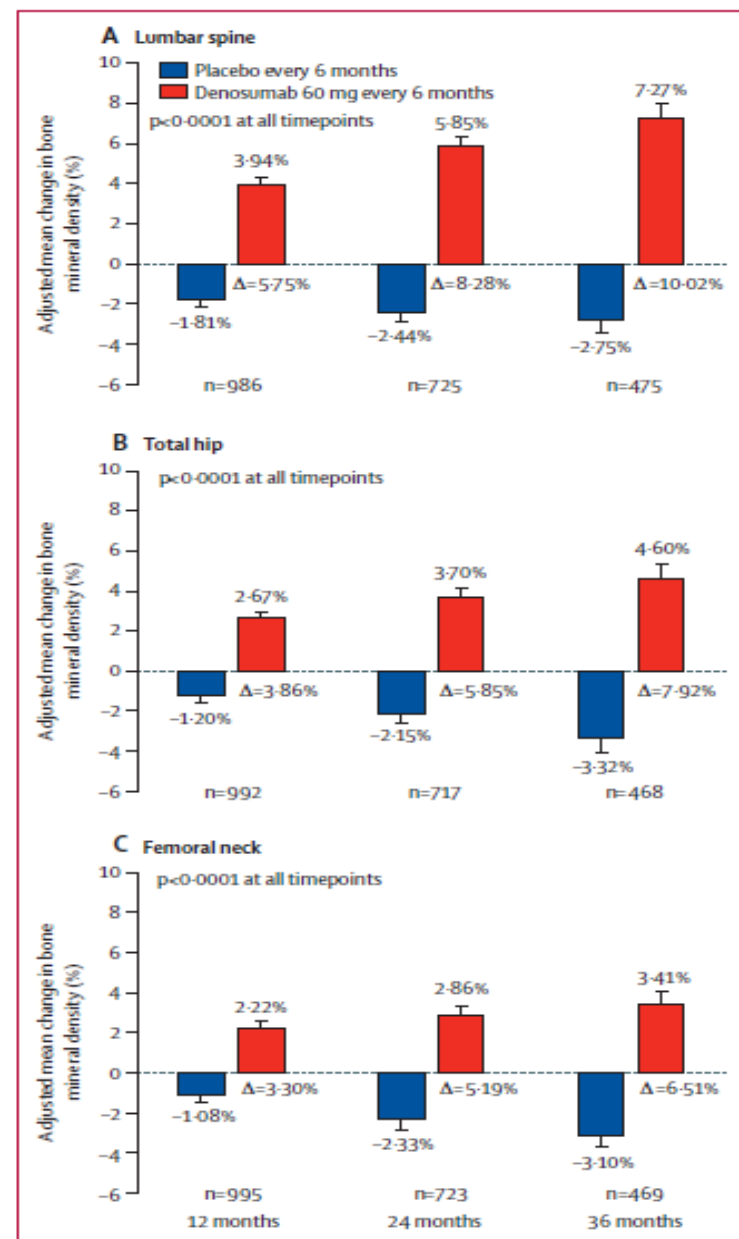
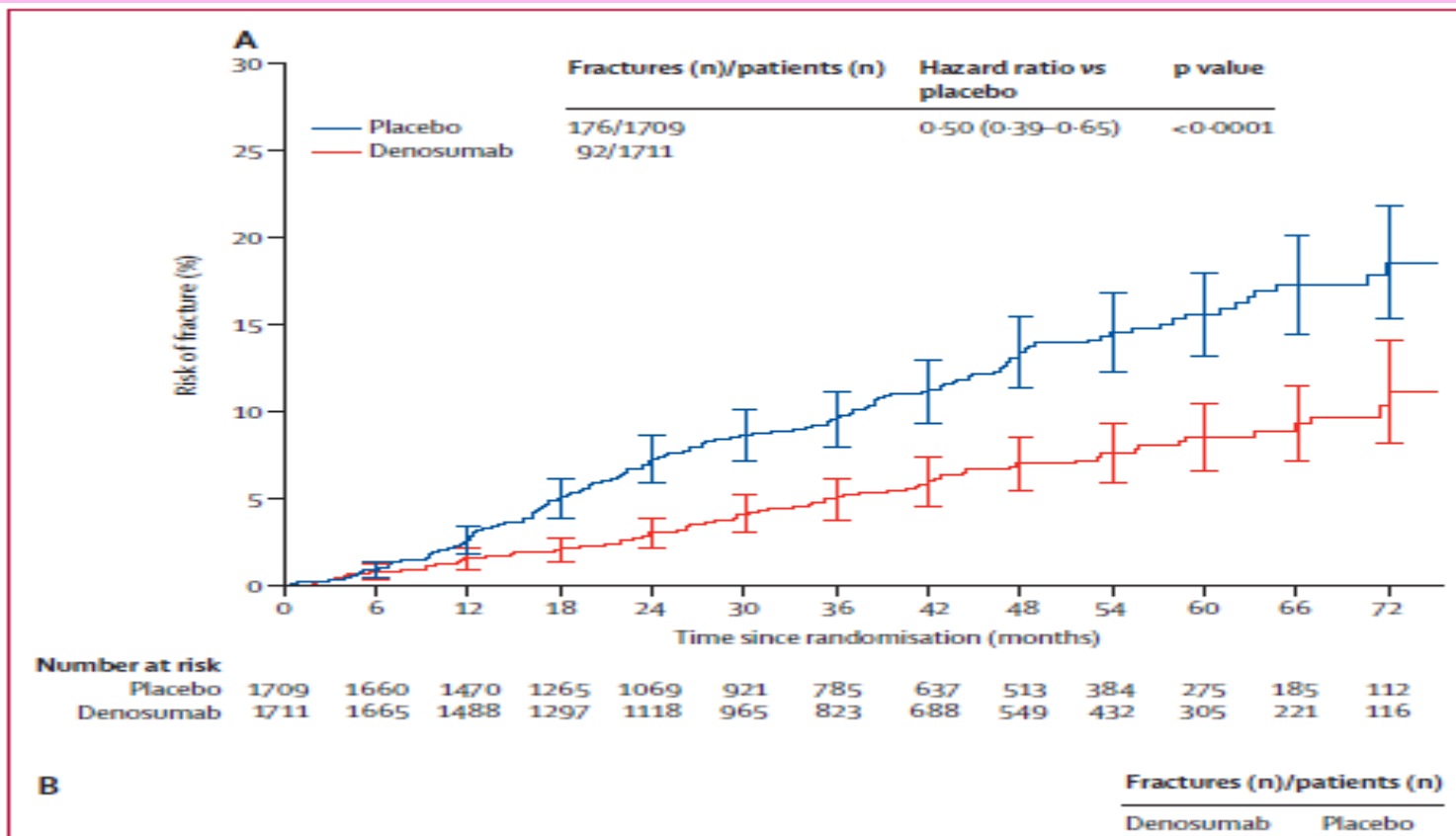


Figure 3: Bone mineral density changes
 Mean recorded percentages changes in bone mineral density at (A) total lumbar spine, (B) total hip, and (C) femoral neck for each treatment group at 12, 24, and 36 months. Differences between treatment groups at each timepoint and the corresponding p values are 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.



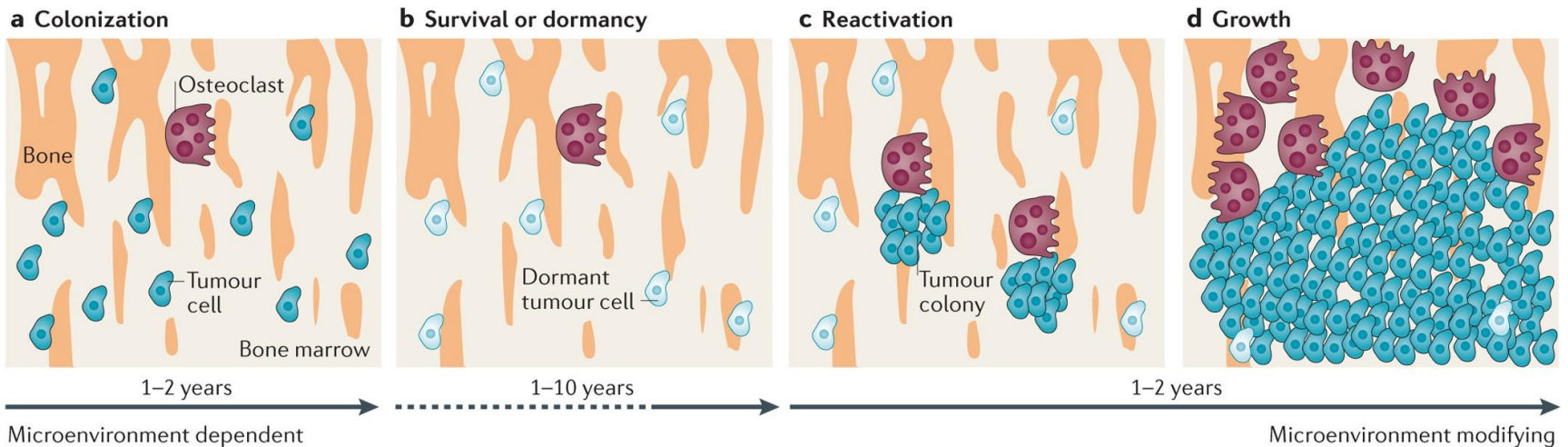
Denosumab treatment furthermore significantly decreased the number of incident morphometric vertebral fractures and worsening of prevalent vertebral fractures over 36 months (odds ratio 0.54 [95% CI 0.34–0.84], p=0.007).

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

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, % LS	Mean BMD/T-score change from baseline, % TH or FN	Fracture data
Denosumab	Nakatsukasa et al, 2019 [65,67]	Post-MP Osteoporotic HR + I-III A BC Adj AI Mean age: 65y N = 103	24	60 mg, Q6M Subcutaneous	BMD: +7.0, 95% CI = 5.9-8.0 (24 M)	BMD: +3.4% to + 3.6% (24 M)	Any symptomatic clinical fractures (24 M)

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 Προεμμηνοπαυσιακες 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**

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).

The objective of this study was to investigate the association between therapy with bone-modifying agents (BMAs) and survival in older women with early breast cancer.

METHODS: The authors conducted a retrospective cohort study of women aged ≥ 66 years with breast cancer who were included in the Surveillance.

Associations were examined between the receipt of BMAs at dosages indicated for osteoporosis within 2 years after diagnosis and overall and breast cancer-specific survival

RESULTS : The receipt of a bisphosphonate was associated with improved overall survival (hazard ratio [HR], 0.87; 95% CI, 0.82-0.93) and breast cancer-specific survival (HR, 0.77; 95% CI, 0.64-0.92) after multivariable adjustment.

No benefits were observed with denosumab (stage II: HR, 1.05 [95% CI, 0.90-1.22]; stage III: HR, 1.09 [95% CI, 0.66-1.82])

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

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

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

Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABC SG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

[Prof Michael Gnant, MD](#) [Georg Pfeiler, MD](#) [Prof Günther G Steger, MD](#) [Daniel Egle, MD](#) [Prof Richard Greil, MD](#) [Florian Fitzal, MD](#) et al. **Lancet Oncol.** 20 (3) (2019) 339–351.

Regarding anticancer effects of denosumab, the ABC SG-18 trial compared DFS as a secondary endpoint between Dmab (60 mg, every 6 months (Q6M)) and placebo arms in 3420 post-MP EBC women on Ais

- At a median follow-up of 96 months, Dmab was associated to higher DFS compared with placebo (80.6% vs. 77.5%, $p = 0.025$)
- Nevertheless, a closer look revealed that the majority of the DFS benefits in ABC SG-18 were due to a reduction in histologically verified second primary invasive non-breast carcinoma in the Dmab group, with little effect on contralateral or distant breast cancer recurrence

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

- Δεδομένα επίσης από πρόσφατη phase 3 RCT (D-CARE) δεν στηρίζουν την θετική επίδραση του denosumab στο DFS (HR 1.04, 95% CI = 0.91–1.19) και OS (HR 1.03, 95% CI = 0.85–1.25) σε σχέση με την ομάδα placebo
- Πρόσφατη επίσης μελέτη (n = 37,724 retrospective cohort study) δεν απέδειξε καμία βελτίωση στην OS (HR = 1.05, 95% CI = 0.90–1.22), ούτε στο breast cancer specific survival (HR = 1.09, 95% CI = 0.66–1.82) (n = 1204) από την χορήγηση denosumab, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν λάβει

1. Lancet Oncol. 20 (5) (2019) 236.
2. Lancet Oncol. (2019)
3. Cancer (2020).



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΓΕΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ
ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ
ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΣΥΣΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗΣ
ΣΥΛΛΟΓΙΚΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ

Ταχ. Δ/ση : Αριστοτέλους 17
Ταχ. Κώδικας : 104 33 – Αθήνα
Πληροφορίες : Κ. Κόντε
Τηλέφωνο : 2132161709
E-mail : syllogika@moh.gov.gr

Αθήνα, 02 /07/2021
Αριθ. πρωτ. Α1β/Γ.Π.οικ.41455

Συγκροτούμε Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για την Οστεοπόρωση και τη νόσο Paget και ορίζουμε τα μέλη αυτής, χωρίς αναπληρωτές, ως ακολούθως:

1. ΚΑΣΚΑΝΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ, Ρευματολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών.
2. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ, Ενδοκρινολόγος.
3. ΚΟΣΜΙΔΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ, Ορθοπαιδικός, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών.
4. ΚΟΥΚΚΟΥ ΕΥΓΥΧΙΑ, Ενδοκρινολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια ΕΣΥ, Γ.Ν. Μαιευτήριο Αθηνών «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ».
5. ΠΑΤΡΙΚΟΣ ΔΗΜΟΣ, Ρευματολόγος, Διευθυντής, ΜΕΤΡΟΠΟΥΤΑΝ.
6. ΑΓΓΕΛΟΥΣΗ ΑΝΝΑ, Ενδοκρινολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας, Α' Παθολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.)
7. ΣΑΒΒΙΔΟΥ ΟΛΓΑ, Ορθοπαιδικός, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ε.Κ.Π.Α., Α' Ορθοπαιδική Κλινική Ε.Κ.Π.Α., Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
8. ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ, Ειδικός Παθολόγος- Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρικών Ασθενών.
9. ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ, Γενικός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

ΘΕΜΑ: «Συγκρότηση και ορισμός μελών στην Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για την Οστεοπόρωση και τη νόσο Paget».

Κ Ο Ι Ν Η Α Π Ο Φ Α Σ Η

Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ

Έργο της Επιστημονικής Ομάδας Εργασίας είναι η συνεργασία με το Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρικών Ασθενών, με στόχο τη σύνταξη εισήγησης για την ανάπτυξη και την περιοδική επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για την Οστεοπόρωση και τη νόσο Paget.

**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 (οκατοστά) []

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

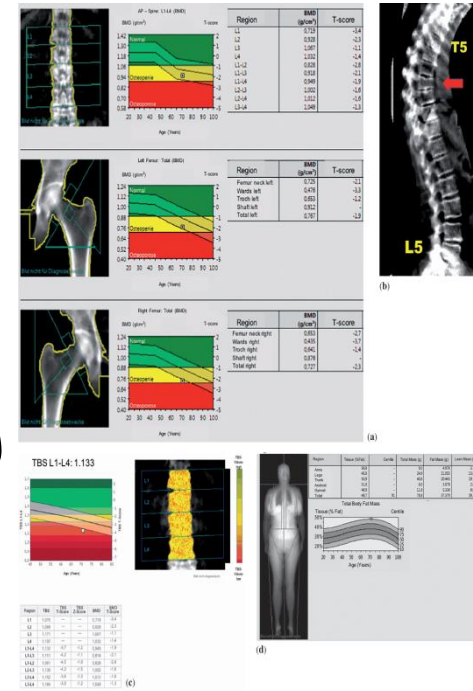
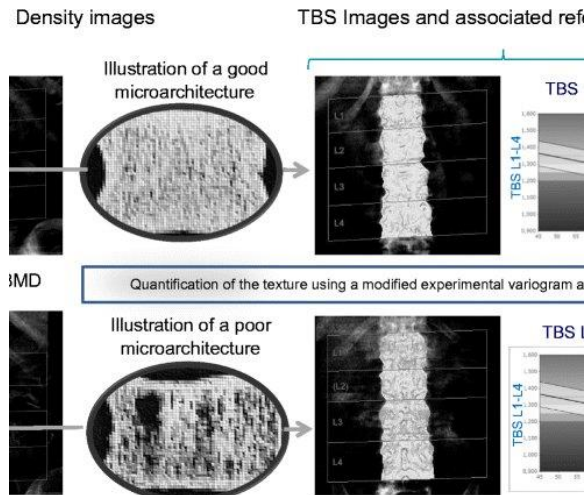
10. Δευτεροπαθής οστεοπόρωση Όχι Ναι

11. 3 ή περισσότερες μονάδες ελασάδα ημερησίως 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.



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 οиноπνεύματος > 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**



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

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

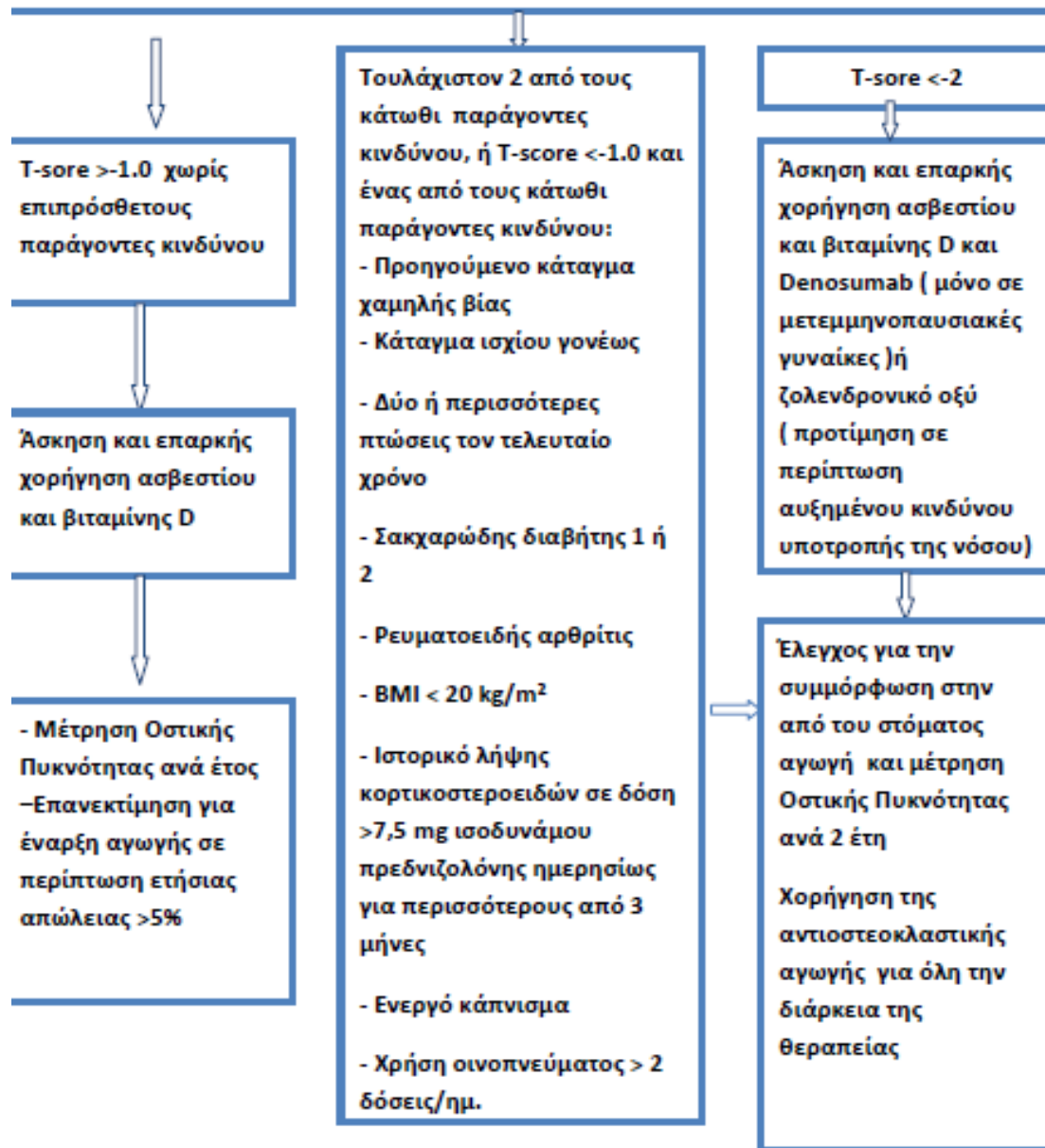
Φαρμακευτική αγωγή

- 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

- Σε όλες τις ασθενείς πρό- και μετεμμηνοπαυσιακές με αρχικά στάδια ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του μαστού που πρόκειται να λάβουν θεραπεία αναστολής οιστρογόνων πρέπει να γίνεται εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για οστεοπορωτικό κάταγμα καθώς και βιοχημικός έλεγχος οστικού μεταβολισμού
- Να δίνονται συστάσεις για σωματική άσκηση και επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D.
- Θεραπευτική αγωγή με αντιοστεοκλαστικούς παράγοντες πρέπει να χορηγείται σε όλες τις ασθενείς με T-score < -2.0. ή με T-score < -1 SD με έναν επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου ή 2 παράγοντες κινδύνου (χωρίς BMD) για όλη την διάρκεια της αγωγής.
- Ασθενείς με T-score > -1 SD , χωρίς παράγοντες κινδύνου πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας ανά έτος. Σε περίπτωση ετήσιας οστικής απώλειας >5% συνιστάται επανεκτίμηση για έναρξη αγωγής

Συμπεράσματα

- Ασθενείς που λαμβάνουν αντιοστεοκλαστική αγωγή πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση οστικής πυκνότητας ανά διετία.
- Θεραπεία με διφωσφονικά για μία διετία μετά την διακοπή της αγωγής με denosumab, για την πρόληψη της οξείας οστικής απώλειας και καταγμάτων
- Στην περίπτωση προεμμηνοπαυσιακών γυναικών υπό αγωγή μόνο με ταμοξιφαίνη, συνιστάται αρχική εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου και βιοχημικός έλεγχος και 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 .

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 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