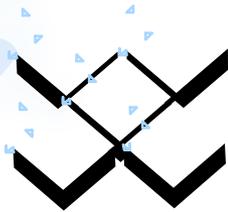


# **OSTEOPOROSI DA INIBITORI DELLE AROMATASI: COME TRATTARLA?**

**Silvia Vai**



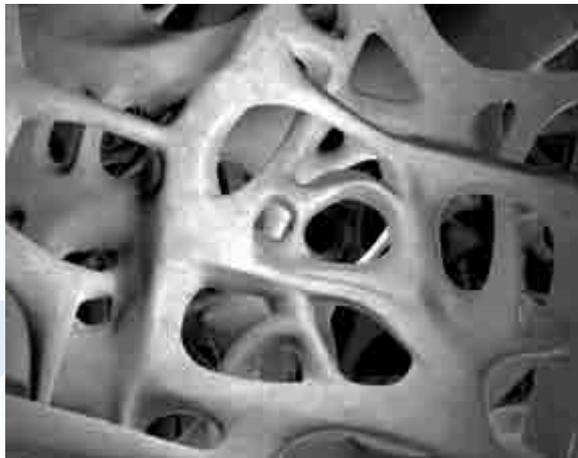
**CENTRO MALATTIE METABOLICHE OSSEE  
ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, IRCCS  
MILANO**

# FARMACI E OSSO

- ❖ Negli ultimi decenni si è verificato un significativo incremento della sopravvivenza e delle guarigioni di molti tumori.
- ❖ Tuttavia, soprattutto quando vengono utilizzati regimi terapeutici combinati, compaiono effetti secondari a lungo termine, tra i quali l'osteoporosi, che devono essere presi in considerazione e trattati tempestivamente.

# OSTEOPOROSI - definizione

- ❖ Malattia scheletrica sistemica caratterizzata da ridotta massa ossea e deterioramento micro-architetturale del tessuto osseo.
- ❖ Incremento della fragilità ossea ed aumentato rischio di frattura



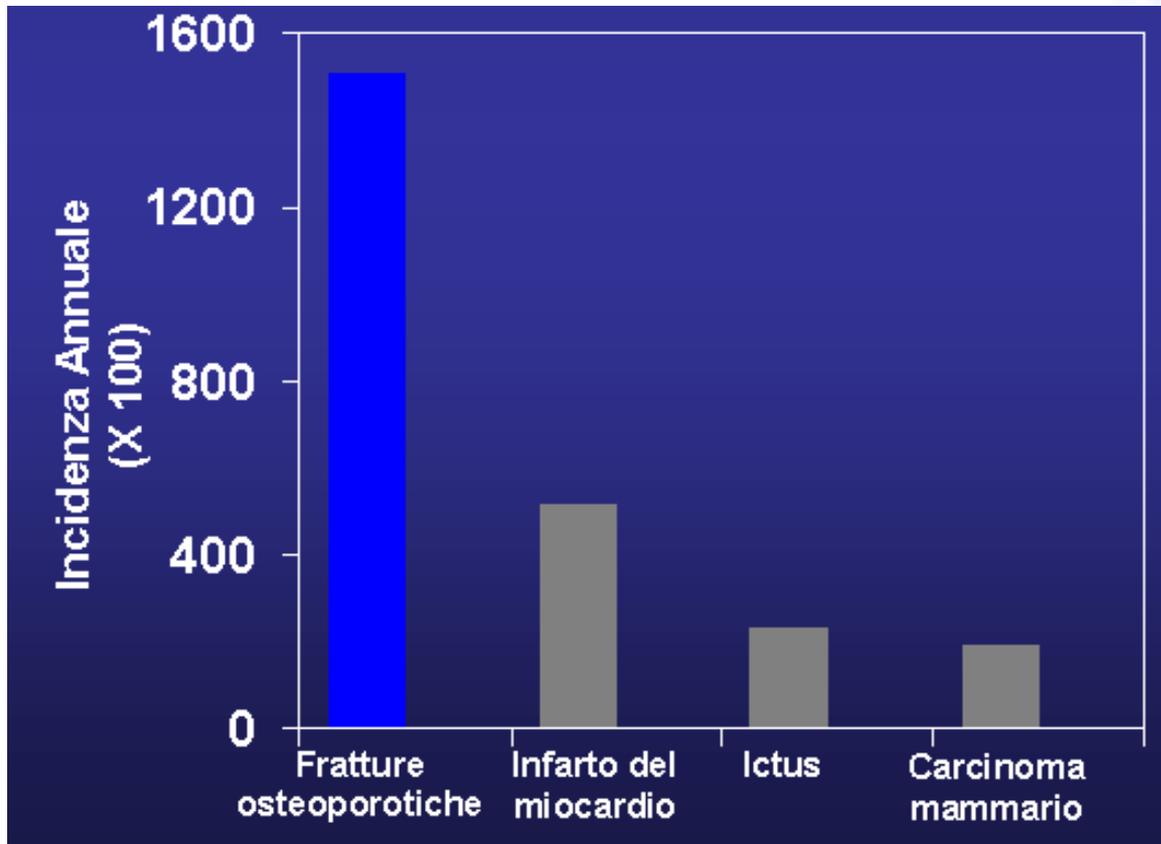
**Tessuto osseo sano**



**Tessuto osseo osteoporotico**

# OSTEOPOROSI: un problema in aumento

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

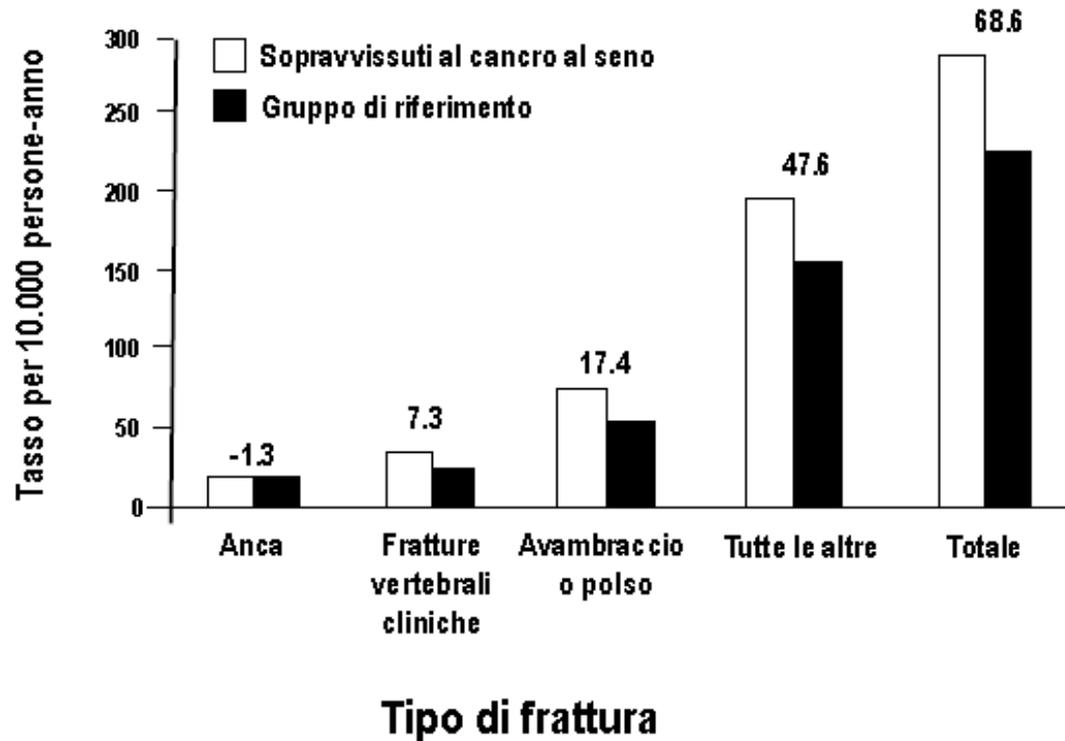


# OSTEOPOROSI

## conseguenze delle fratture

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

# Incidenza di fratture da fragilità in donne sopravvissute al tumore mammario



# FARMACI E OSSO

- ❖ In teoria, tutte le sostanze in grado di stimolare il riassorbimento osseo o di inibirne la neoformazione riducono la BMD e aumentano il rischio di fratture.
- ❖ Numerosi farmaci interferiscono con il metabolismo osseo attraverso tre meccanismi principali:
  - ✓ aumentata attivazione osteoclastica e induzione di un elevato turnover osseo;
  - ✓ soppressione diretta della neoformazione ossea osteoblastica;
  - ✓ inibizione della normale mineralizzazione osteoide.

# TUMORI MALIGNI LA CUI TERAPIA PUO' DETERMINARE OSTEOPOROSI

NEOPLASIA	MECCANISMO
Mammella	Ipogonadismo
Prostata	Ipogonadismo
Testicolo	Ipogonadismo
Linfomi	Ipogonadismo/Chemioterapia
Leucemia Linfatica Acuta	Chemioterapia/Osteopatia tumorale
Neoplasie ematologiche e tumori solidi	Ipogonadismo Osteopatia post-trapianto
Osteosarcoma	
Neoplasie ematologiche Tumori solidi	Metotrexate/Isofosfamide
Tumori cerebrali	Metotrexate/Deficit di GH dopo RT
Tumori tiroidei	Terapia soppressiva con L-tiroxina
Carcinoma gastrico	Malnutrizione/malassorbimento
Carcinoma epatocellulare	Osteopatia post-trapianto

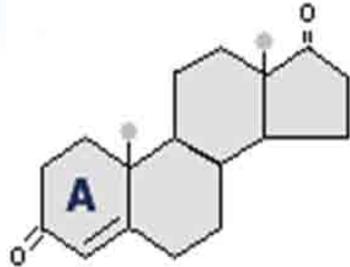
# TERAPIE ANTINEOPLASTICHE E IPOGONADISMO

- ❖ In entrambi i sessi gli ormoni sessuali giocano un ruolo fondamentale nel raggiungimento del picco di massa ossea durante la pubertà e nel suo mantenimento nell'età adulta.
- ❖ L'ipogonadismo può costituire l'obiettivo primario del trattamento di tumori ormono-dipendenti, oppure può rappresentare un effetto secondario della terapia di neoplasie non ormono-dipendenti:
  - ✓ qualora la disfunzione gonadica si manifesti prima della pubertà viene a mancare l'incremento di crescita puberale e il picco di massa ossea risulterà ridotto;
  - ✓ se invece l'insufficienza gonadica si verifica in età adulta, la perdita di massa ossea sarà simile a quella tipica della menopausa, oppure dei soggetti di sesso maschile divenuti ipogonadici.

# AROMATASI

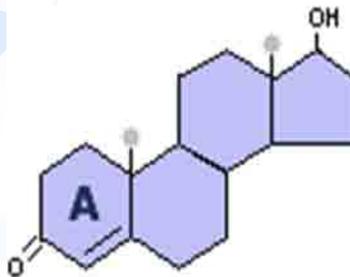
- ❖ L'aromatasi è l'enzima finale nella via di conversione da androgeni surrenalici a estrogeni nei tessuti periferici (muscolo, tessuto adiposo, tessuto mammario).
- ❖ Grazie ad esso, nelle donne in menopausa viene mantenuta una seppur modesta produzione estrogenica.

# AROMATASI biochimica



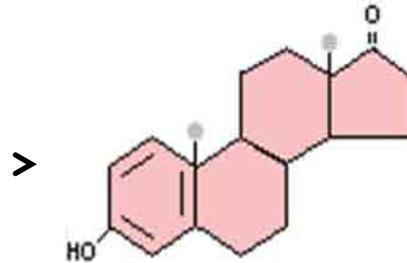
Androstenedione

17  $\beta$ HSD



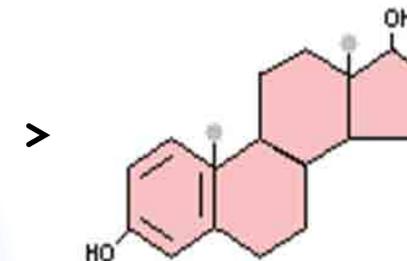
Testosterone

Ar  
o  
m  
a  
t  
a  
s  
i



Estrone

17  $\beta$ HSD



Estradiolo

# AROMATASI

## sedi di produzione

- Ipotalamo
- Fegato
- Muscolo
- **Ovaio (premenopausa)**
- **Tessuto adiposo**
- Tessuto canceroso

# INIBITORI AROMATASI

- ❖ Nelle donne in post-menopausa i livelli residui di estrogeni circolanti derivano in gran parte dagli androgeni ovarici e surrenalici, convertiti perifericamente in estrogeni dall'aromatasi.
- ❖ Nella tarda menopausa, anche ridotti livelli di steroidi sessuali (<30 pg/ml) modulano il turnover osseo, correlando inversamente con l'incidenza di fratture vertebrali e femorali.
- ❖ Gli inibitori delle aromatasi sopprimono la residua attività estrogenica.

# INIBITORI AROMATASI

## classificazione

<b>Generazione</b>	<b>Inibitore steroideo Tipo I</b>	<b>Inibitore non steroideo Tipo II</b>
Prima	Nessuno	Aminoglutetimide Testololattone
Seconda	Formestano	Fadrozolo Rogletimide Vorozolo
Terza	Esamestano	Anastrazolo Votrozolo

# INIBITORI AROMATASI

## effetti della carenza estrogenica

- RENE:** perdita di calcio,  
ridotto riassorbimento tubulare di NaCl
- INTESTINO:** ridotto assorbimento di Ca, dovuto a  
ridotta sintesi di 1,25(OH)-vitD3
- OSSO:** aumentato riassorbimento osseo,  
per mancata inibizione della produzione  
delle interleuchine (IL-1 e IL-6)  
e per legame diretto con osteoblasti.

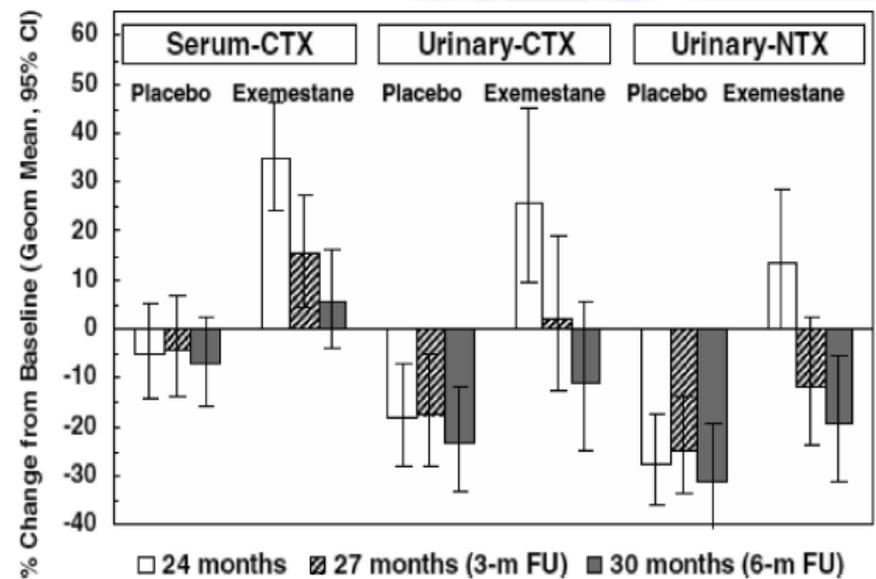
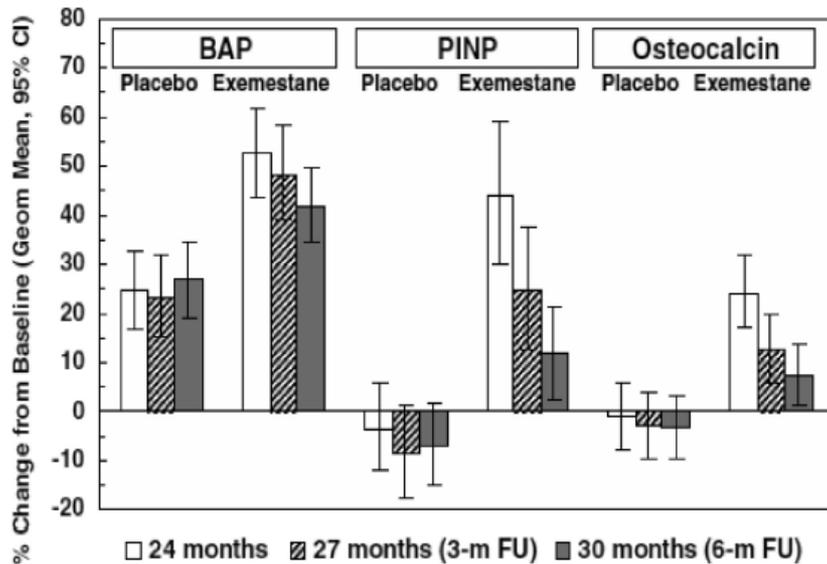
# INIBITORI AROMATASI

## evidenze sperimentali

- ❖ Alterano i markers turnover
- ❖ Riducono la BMD
- ❖ Aumentano il rischio di frattura

# INIBITORI AROMATASI

## alterazione dei markers

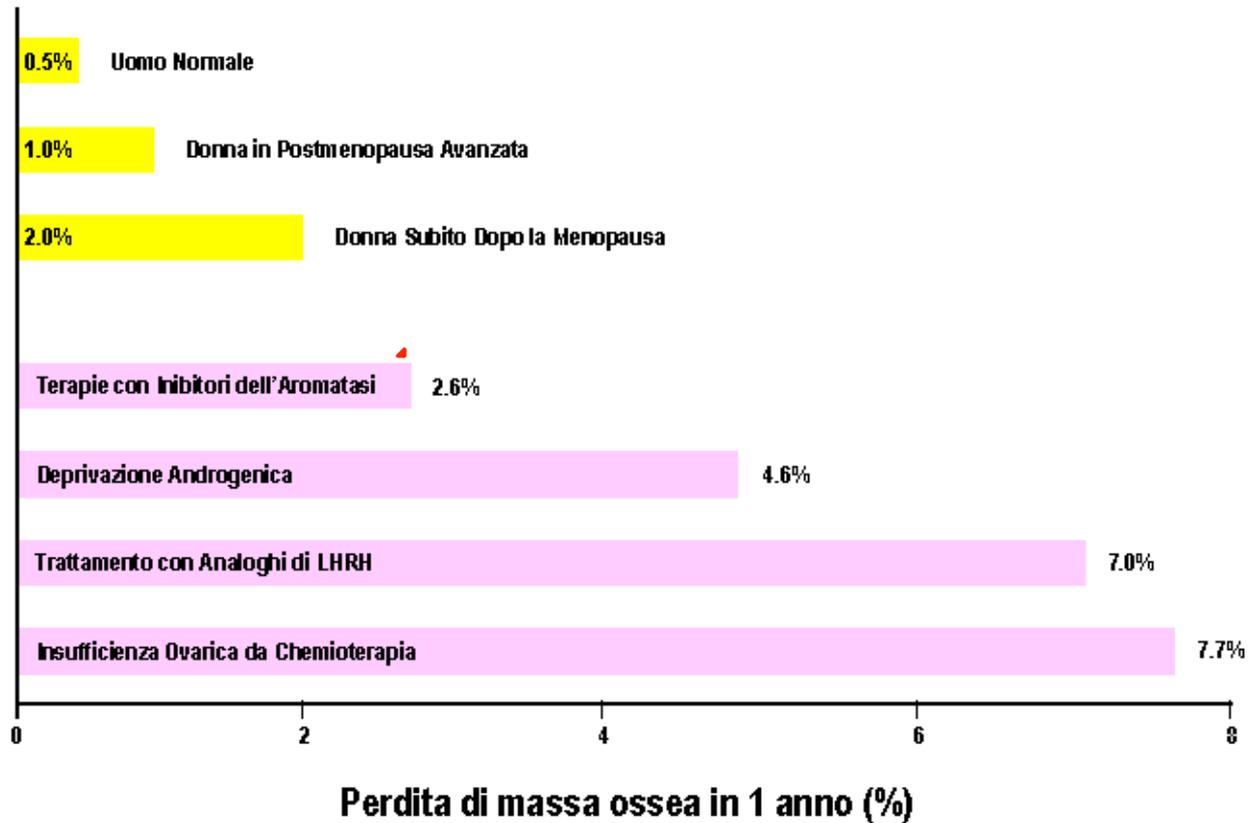


N=147

Geisler J, et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study

# INIBITORI AROMATASI

## riduzione della BMD



# INIBITORI AROMATASI

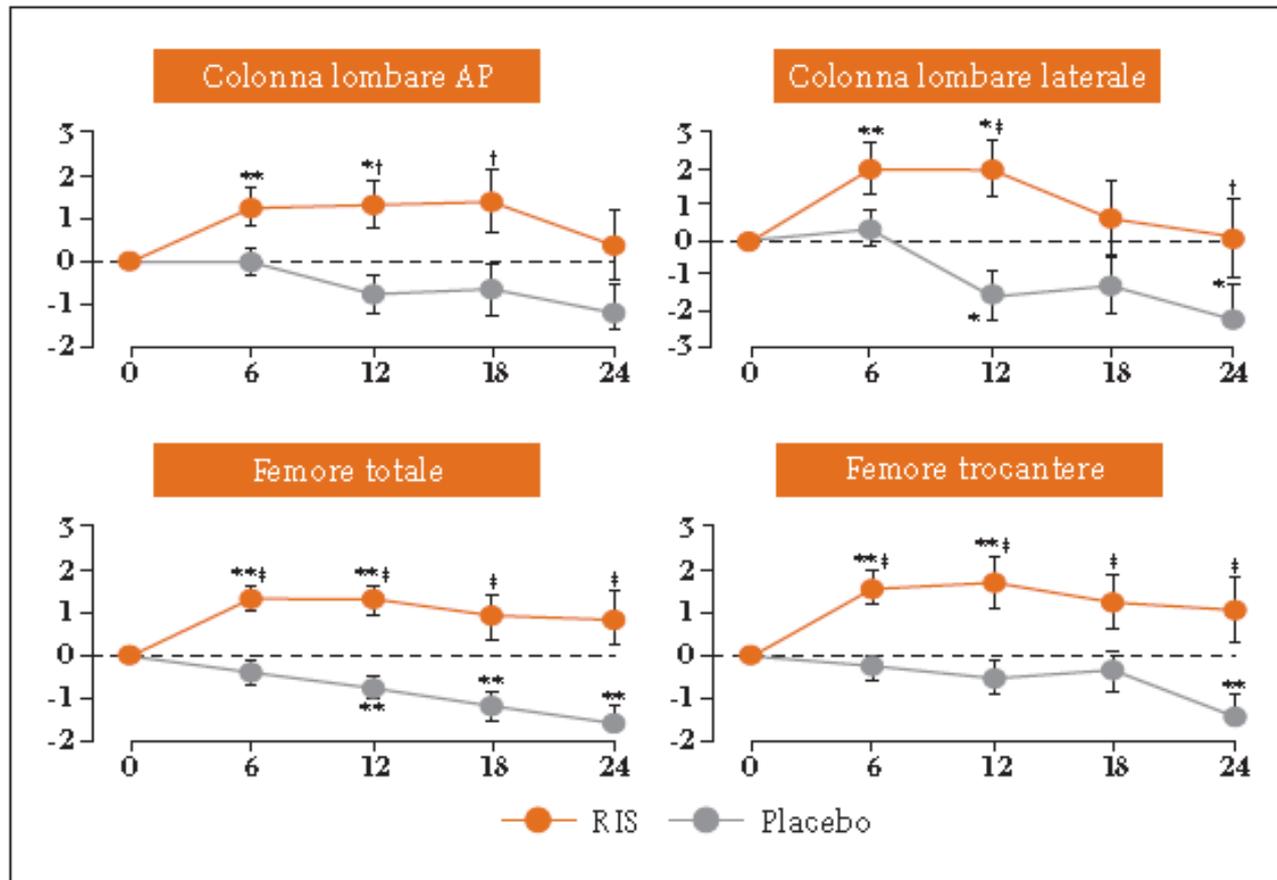
## aumento del rischio di frattura

Trial	N	Durata in mesi	Fratture %		P Value
			Inibitori della Aromatasi	Tamoxifene	
ATAC <sup>6</sup>	6241	68	11.0% (anastrozolo)	7.7	< .0001
BIG <sup>16</sup>	8010	35.5	5.8% (letrozolo)	4.1	< .0006
IES <sup>24</sup>	4742	30.6	3.1% (esemestane)	2.3	< .08
ARNO <sup>38</sup>	3224	28	2.4% (anastrozolo)	1.2	= .015

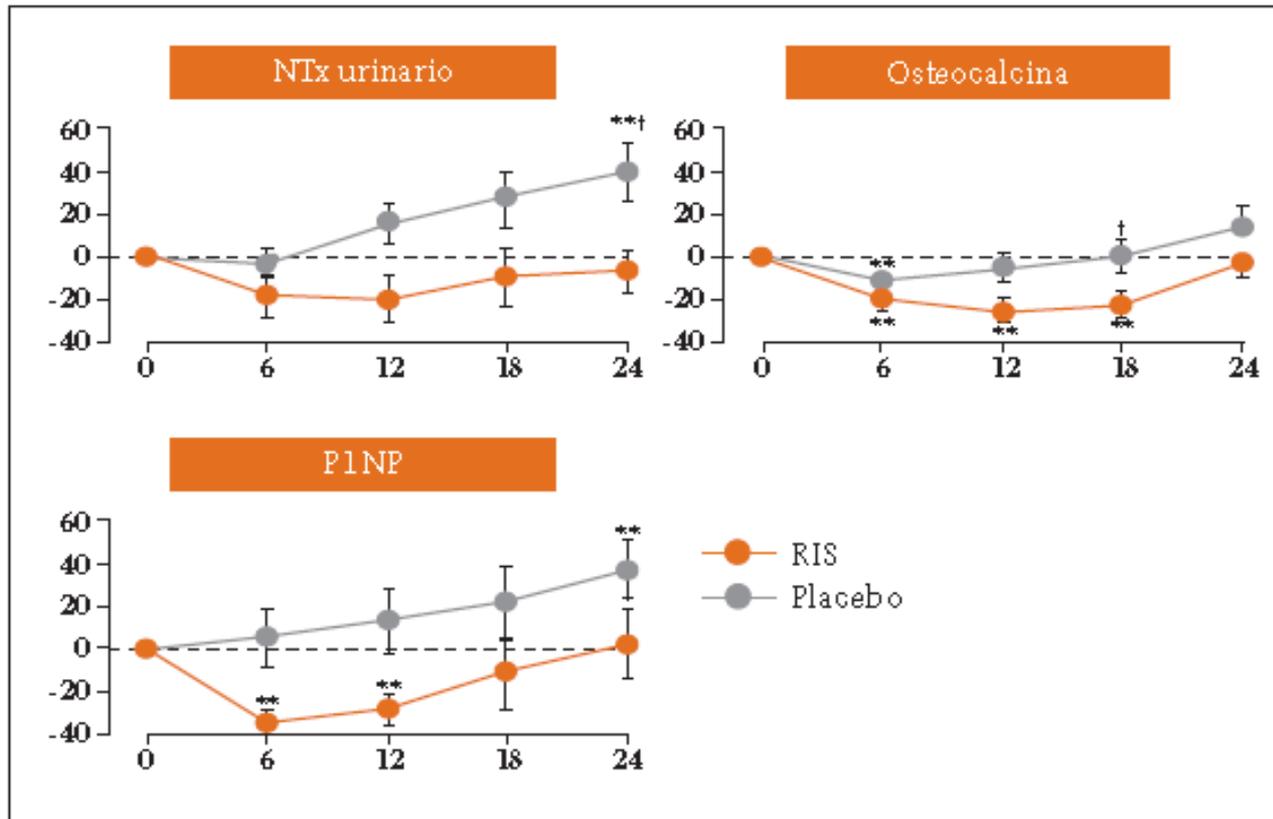
# Effetto dei bisfosfonati e del denosumab sulla BMD

Farmaco	Modalità di somministrazione	Durata (anni)	Incremento della BMD versus placebo, %	
			LS	Hip
Zoledronato (Zo-Fast)	ev	3	6.7	5.2
Ibandronato	os	2	6.2	4.5
Risedronato	os	2	4.0	2.9
Denosumab	sc	2	7.6	4.7

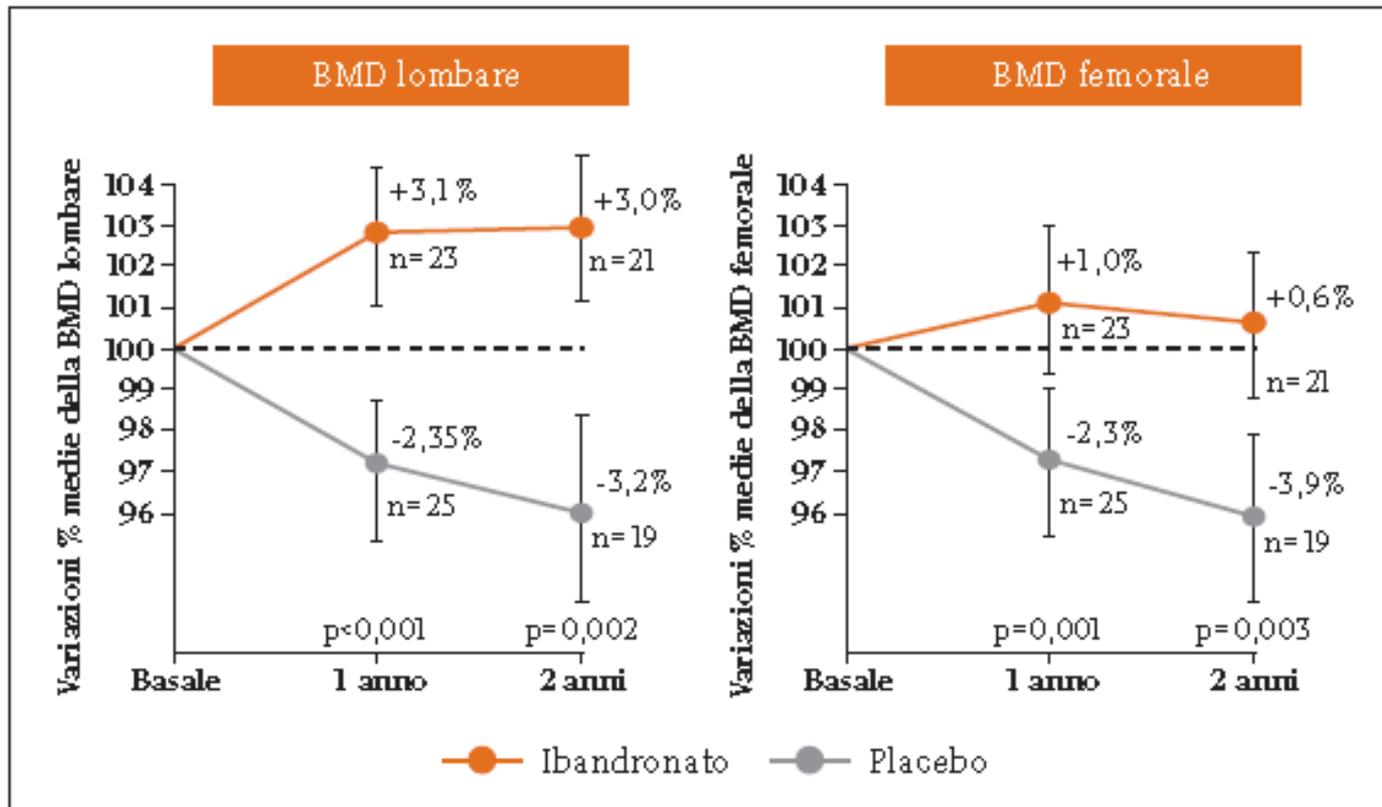
# Effetto del RISEDRONATO sulla BMD



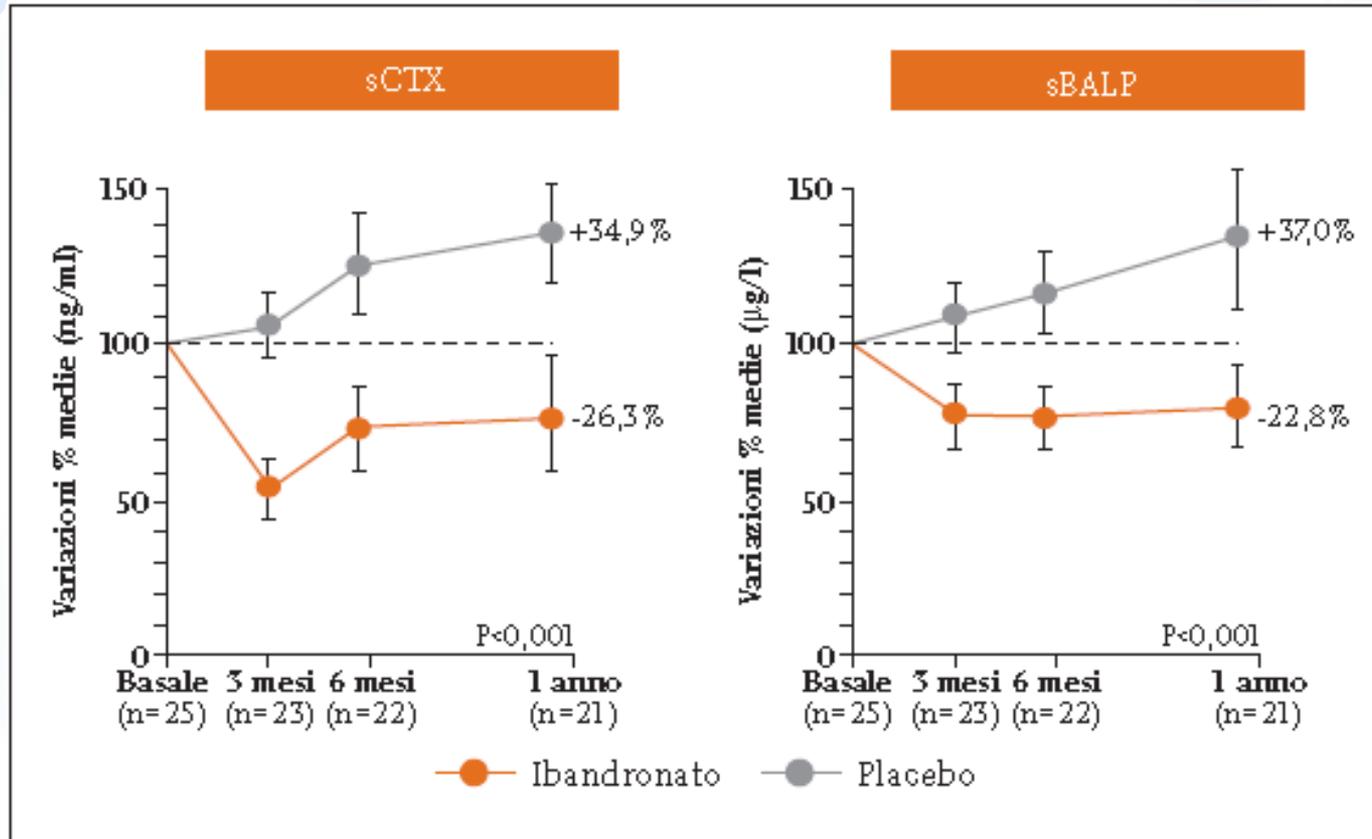
# Effetto del RISEDRONATO sui markers del turnover osseo



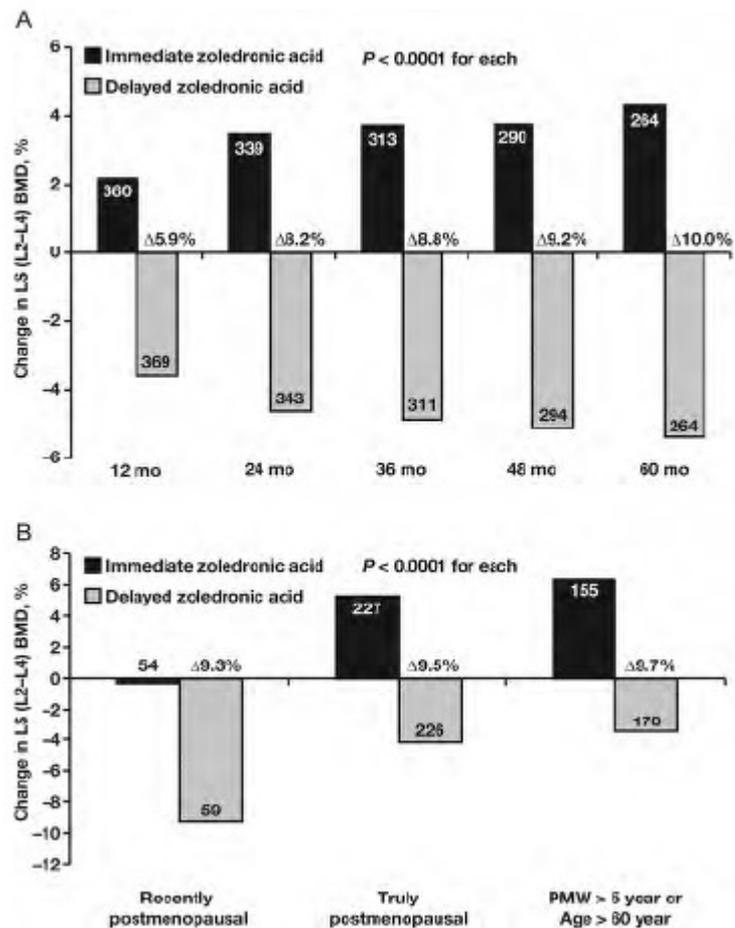
# Effetto dell'IBANDRONATO sulla BMD



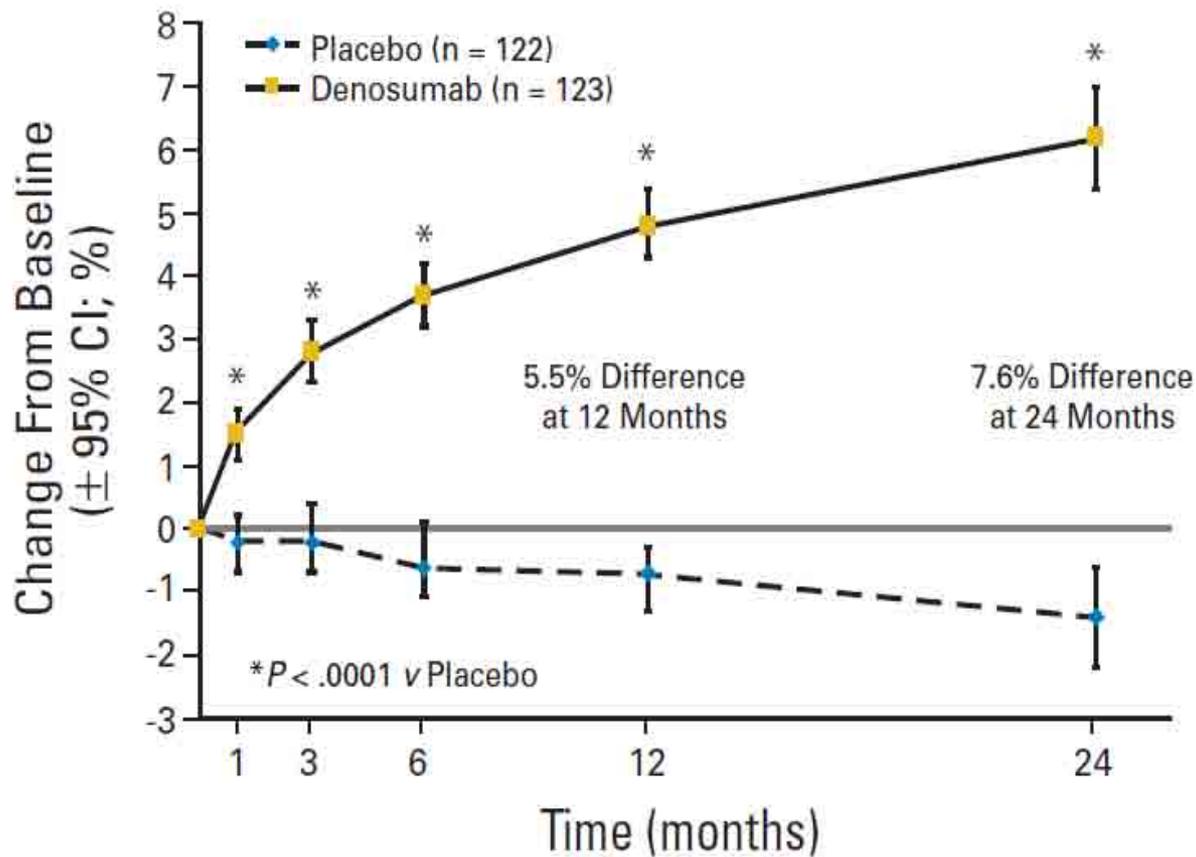
# Effetto dell'IBANDRONATO sui markers del turnover osseo



# Effetto dello ZOLEDRONATO sulla BMD ZO-FAST Study

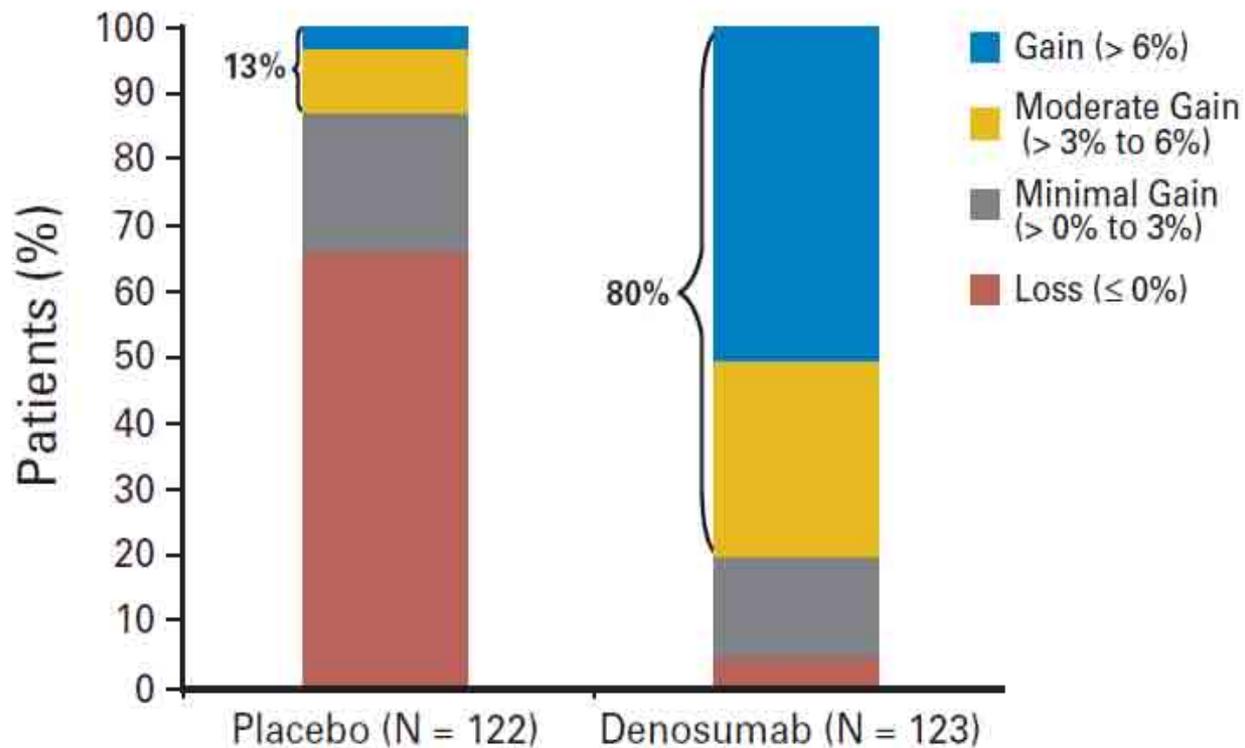


# Effetto del DENOSUMAB sulla BMD



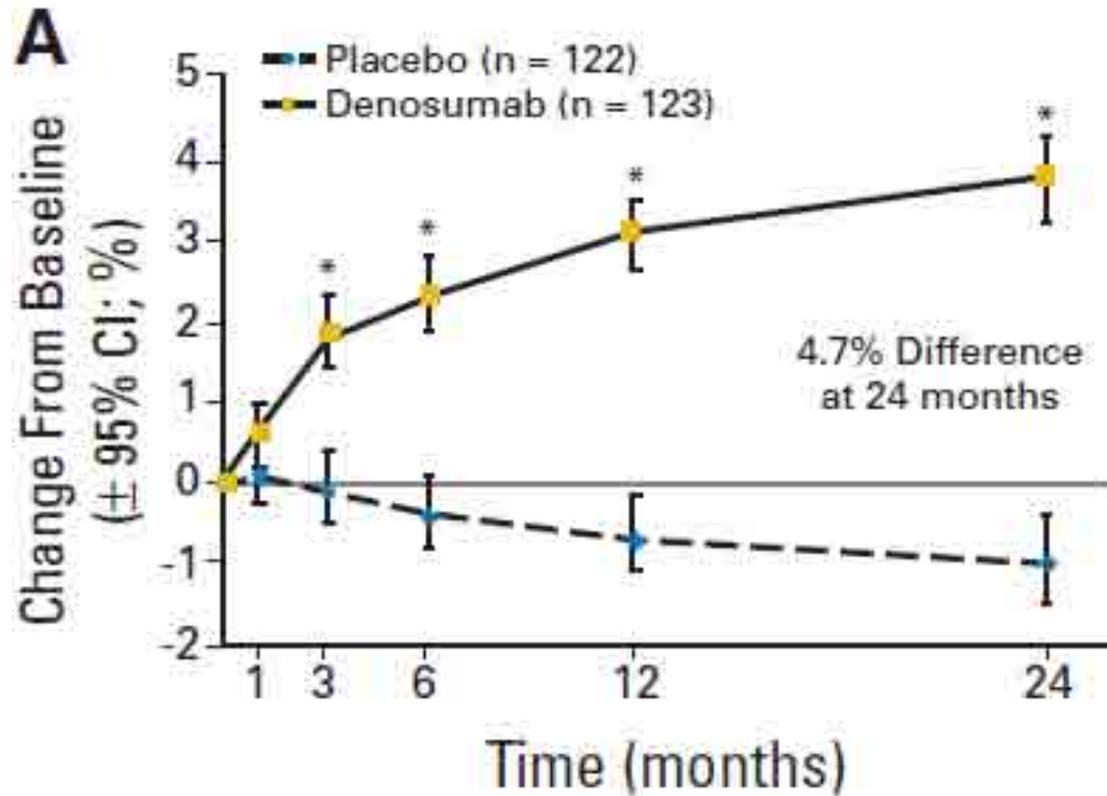
Variazione percentuale in BMD vertebrale rispetto al basale ( $\pm$  95%CI)

## Effetto del DENOSUMAB sulla BMD



Proporzione di pazienti che a 24 mesi variano il loro BMD vertebrale rispetto al basale

# Effetto del DENOSUMAB sulla BMD



Variazione percentuale in BMD femorale rispetto al basale ( $\pm$  95%CI)

# Linee guida per la gestione delle pazienti con tumore alla mammella trattate con inibitori delle aromatasi

