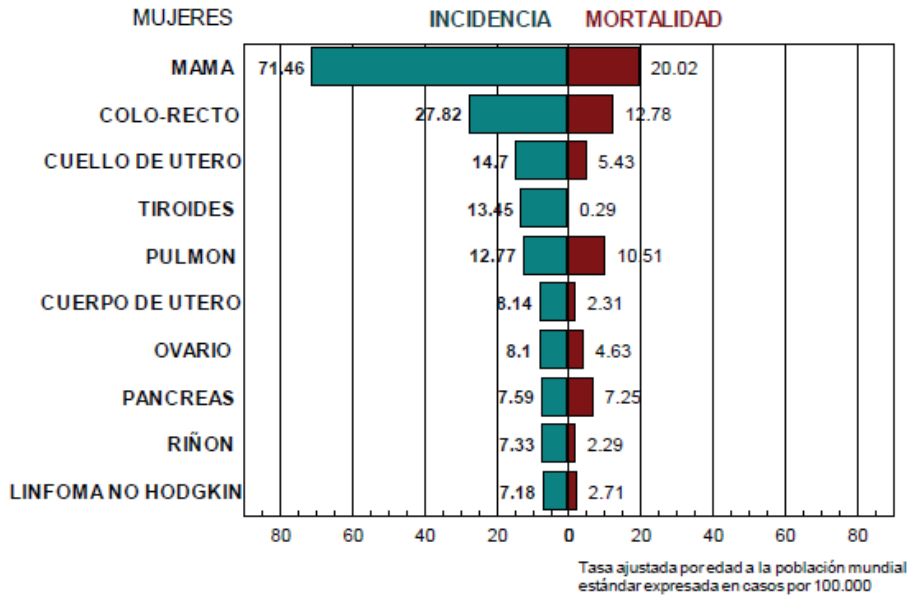
Salud ósea en pacientes que reciben terapia para cáncer de mama

Nicolás Mondino

23/04/2020

Cátedra de Reumatología

Figura 10. Incidencia y mortalidad de los principales sitios en Mujeres. Período 2011-2015



El cáncer de Mama es el cáncer más frecuente en la mujer en todo el mundo

El pronostico generalmente es bueno, la supervivencia está aumentando debido a las mejores opciones de tratamiento disponibles y los programas de detección establecidos

Por ello es importante conocer los efectos adversos del tratamiento oncoespecíico

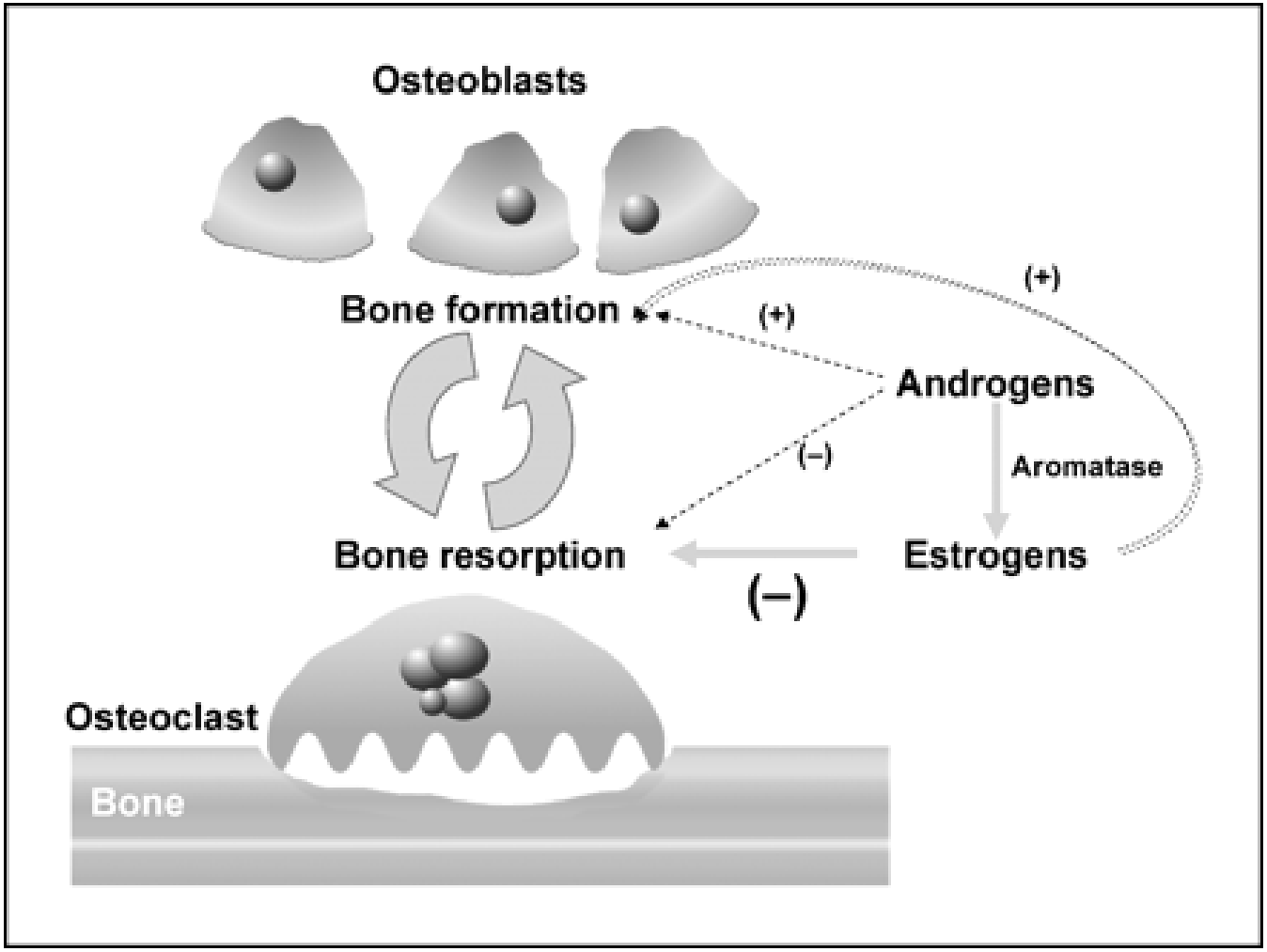
Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., et al. (2018). *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International Journal of Cancer.*

Los cánceres de mama que expresan receptores de estrógeno o receptores de progesterona se denominan cánceres con “receptor hormonal positivo”

Alrededor del 80% de los Ca de Mama expresan receptores hormonales y, por lo tanto, pueden beneficiarse de los tratamientos sistémicos hormonales:

- Supresión quirúrgica de la función ovárica por (ooforectomía quirúrgica)
- Agonistas de la GnRH (ooforectomía médica)
- Inhibidores de la Aromatasa (IA)
- Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). TAM
- Quimioterapia que produce insuficiencia ovárica prematura

La terapia hormonal crea un ambiente estrógeno deficiente que induce a una aceleración de la pérdida ósea, conocida como ***pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer (CTIBL)*** con mayor riesgo de osteoporosis y fracturas


Osteoblasts
Bone formation
(+)
(+)
Androgens
(–)
Aromatase
Bone resorption
Estrogens
(–)
Osteoclast
Bone

Agonistas GnRH

Se utilizan en mujeres premenopausicas con Ca de mama con RE+

Acción Ooforectomia química

Deprivación estrogénica severa, brusca y reversible

Pérdida ósea acelerada + aumento del riesgo de Fx

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM)

TAMOXIFENO

En la Mama antagonista puro del RE

En el Hueso agonista parcial del RE, en donde sus acciones dependen del estado de menopausia o no. (Maximov et al. 2013).

Mujeres PREmenopáusicas → Antagonista → Efecto óseo deletéreo

Mujeres PREmenopausicas con Ca de Mama / Tamoxifeno-Placebo por 3 años / DMO columna lumbar ↓ 1,4% con Tamoxifeno; en cambio ↑ 0.2% con Placebo.

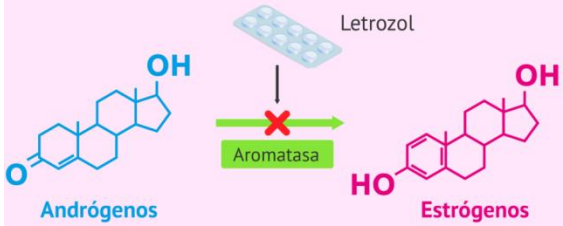
Mujeres POSTenopausicas → Agonista → Efecto óseo protector

Las concentraciones de Estradiol son bajas, el Tamoxifeno actúa como un Agonista Parcial, previniendo la pérdida ósea y reduciendo riesgo de fractura.

Inhibidores de la Aromatasa (IA)

Detienen la producción de estrógeno en mujeres postmenopáusicas, mediante el bloqueo de la enzima Aromatasa.

Se dividen en:
inhibidores esteroideos (irreversibles): Exemestano
inhibidores no esteroideos (reversibles): Anastrazol y Letrozol.



TAMOXIFENO → **INHIBIDORES DE LA AROMATASA**

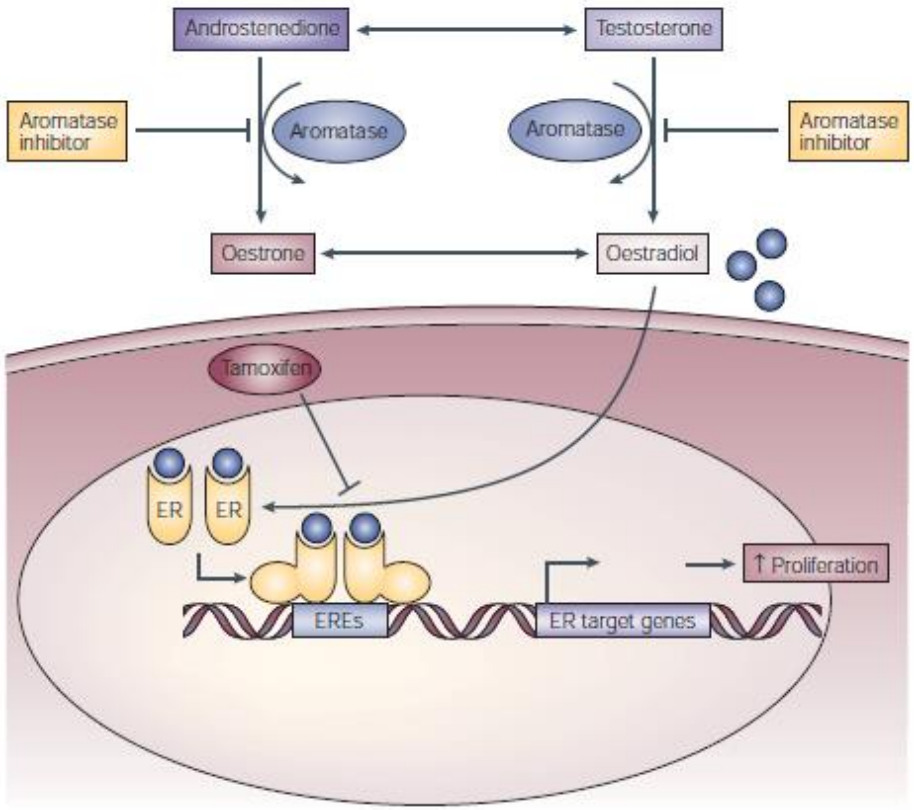
(> eficacia oncológica y < Efectos secundarios graves, como inducción de Ca de útero y eventos tromboembólicos

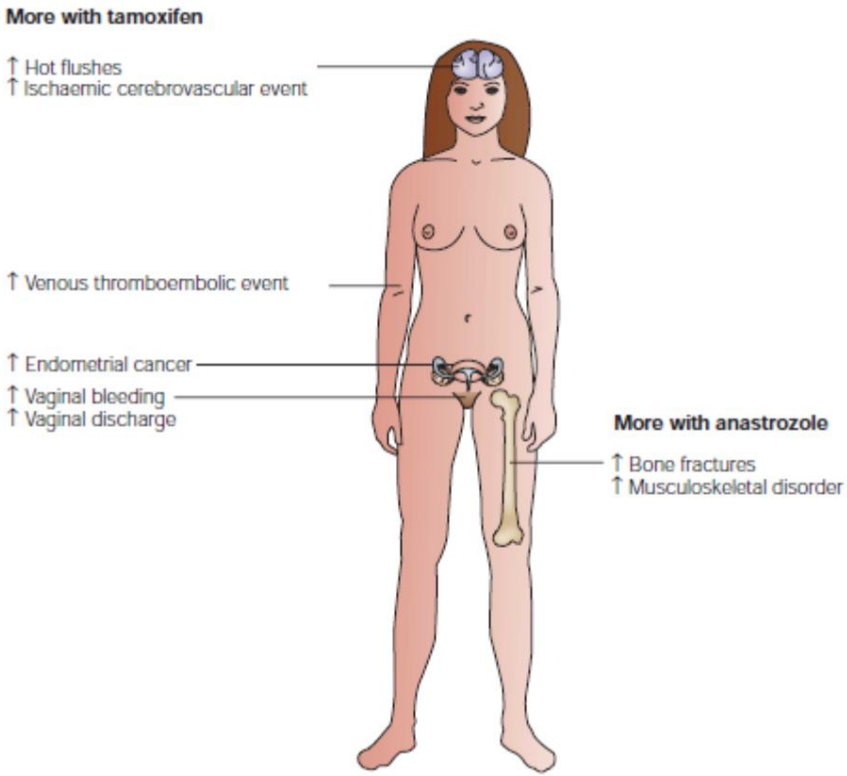
Mujeres POSTmenopáusicas tratadas con IA, en comparación con mujeres de la misma edad, han aumentado la remodelación ósea, pérdida ósea acelerada y aumento de las tasas de fractura.

Riesgo de fractura 47% mayor con IA que con Tamoxifeno (Amir et al. 2011).

3420 mujeres POSTmenopáusicas / 1 de cada 10 mujeres tuvo una fractura dentro de los 3 años de tratamiento con IA (Gnant et al. 2015), comparable a la tasa de fractura reportadas en mujeres 5 a 10 años mayores con osteoporosis no tratada (Lyles et al. 2007, Cummings et al. 2009).

Hadji P. Cancer Treat Rev 2012; 38: 798–806.





Johnston SR. Nat Rev Cancer. 2003;3(11):821-31.

En mujeres PREmenopáusicas los IA se utilizan en conjunto con Análogos GnRH (supresión de la función ovárica). Dicha combinación resulta en una profunda reducción en la concentración de estradiol y por lo tanto gran pérdida ósea.

La pérdida de la DMO en columna lumbar fue de 5.6% con Análogos GnRH + Tamoxifeno (Gnant et al. 2008), 8.2% con monoterapia de Análogos GnRH (Fogelman et al. 2003), y 9.3% con Análogos GnRH + IA (Gnant et al. 2008).

En un estudio de mujeres PREmenopáusicas (edad media 43 años) con Ca de Mama RE+ tratado con Análogos GnRH + AI, la DMO se redujo notablemente en comparación con controles sanos emparejados con la edad y resulto similar a mujeres de 20 años mayores con al menos 10 años de menopausia natural (Ramchand et al.2017).

EVALUACION DE LA SALUD OSEA EN PTES CON TERAPIA HORMONAL.

Diferentes guías y pautas para manejo de salud ósea en mujeres con Ca de Mama con RE+

↓

TODAS las pacientes deben tener una evaluación del riesgo de fractura

↓

Identificar riesgo y realizar medidas profilácticas

↓

DMO

+

FACTORES DE RIESGO

(Edad > 65 años; corticoterapia durante más de 6 meses; IMC < 20 Kg/m2; antecedente familiar de fractura de cadera; antecedente personal de fractura por fragilidad; artritis reumatoide; excesivo consumo de alcohol; tabaquismo)

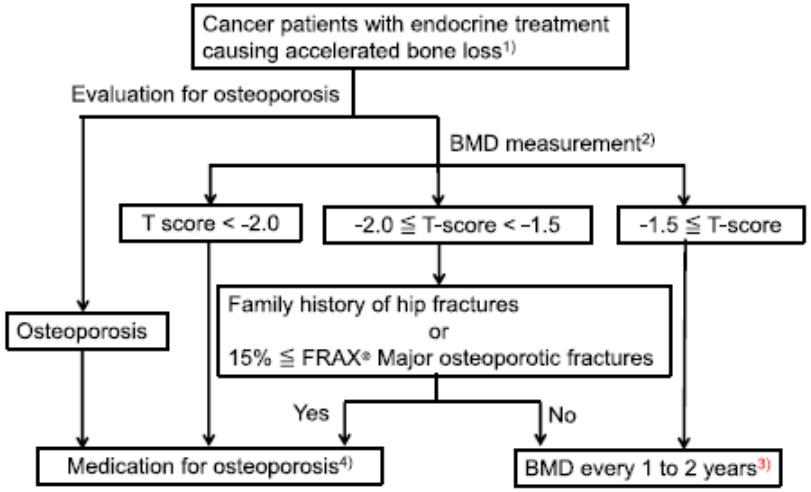
FRAX no está diseñado para evaluar el riesgo de fractura en mujeres con Ca de mama:

- No esta validado para pacientes menores de 40 años.
- No tiene en cuenta la pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer (CTIBL).

La opción de “osteoporosis secundaria” tiene un efecto mucho menor sobre el riesgo de fractura del que se esperaría para los IA; hay quienes defienden que el riesgo de fractura independiente a la AIBL es equivalente a lo visto en AR, por lo que sugieren usar la derivación de la artritis reumatoide.

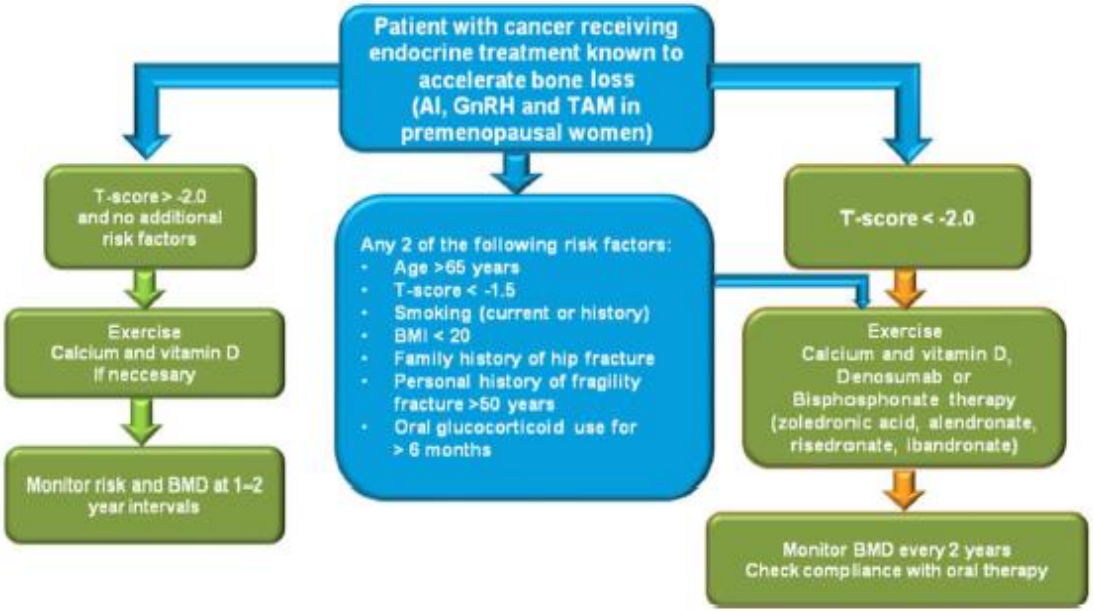
Paschou, S. A., Augoulea, A., & Lambrinoudaki, I. (2019). Bone health care in women with breast cancer. Hormones
Hadji P, Aapro M, Body, J., et al (2017). Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint positionstatement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. Journal of Bone Oncology
Shapiro C, Eastell R. Evaluation and management of aromatase inhibitor-induced bone loss. UpToDate
Revisión actualizada: Mar 2020. | Última actualización: 23 de agosto de 2018

SALUD OSEA EN PTES CON TERAPIA HORMONAL.



Notes
1) Provide general measures such as evaluation of serum 25(OH)D concentration and other risk factors for fractures, and encourage modest exercise.
2) Use lumbar vertebrae without fractures. Use femoral BMD if more than 2 lumbar vertebrae (L1-L4) without fractures are not available.
3) More frequent measurements are recommended for patients who are at risk of rapid progression of CTIBL due to powerful ADT such as apalutamide and abiraterone with prednisolone.
4) Encouraging results have been reported with bisphosphonates, especially zoledronic acid, and denosumab. Avoid the use of teriparatide that may aggravate primary or metastatic malignant bone lesions.

Fukumoto S, Soen S, Taguchi T, et al. (2020). Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. Journal of Bone and Mineral Metabolism



Hadji P, Aapro M, Body, J., et al (2017). Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint positions tatement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. Journal of Bone Oncology

Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) recomienda la DMO en mujeres posmenopáusicas que toman IA y para premenopáusicas que desarrollan menopausia prematura o falla ovárica secundaria al tratamiento.

Yale CANCER CENTER

Bone Density Screening in Postmenopausal Women with Early Stage Breast Cancer on Aromatase Inhibitors

Stratton J, Xin H, Soulos PR, Davidoff AJ, Pusztai L, Gross CP, Mougalian SS

COPPER Cancer Outcomes, Public Policy and Effectiveness Research Center

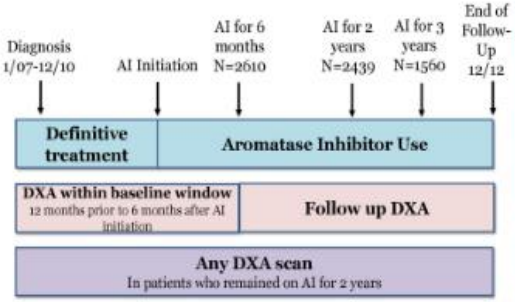
Background

- Aromatase inhibitors (AI) are associated with an increased risk of bone fractures and osteoporosis
- Most expert panels advise baseline bone density testing for AI users, with repeated exams every 1 to 2 years
- It is unknown what breast cancer characteristics are associated with receipt of baseline dual-energy X-ray absorptiometry scan (DXA), and how many women receive recommended follow-up scans

Methods

- SEER-Medicare database for women 67-94 with stage I-III breast cancer who were prescribed an AI from January 2008 – December 2010
- AI prescription was filled three times within 6 month period with additional refills assessed at 2 and 3 years
- Women with osteoporosis or recent bisphosphate use were excluded
- We used multivariable logistic regression to assess associations between patient characteristics and receipt of baseline DXA

Timeline and definition of variables

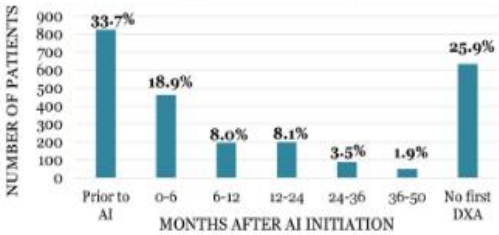


Results

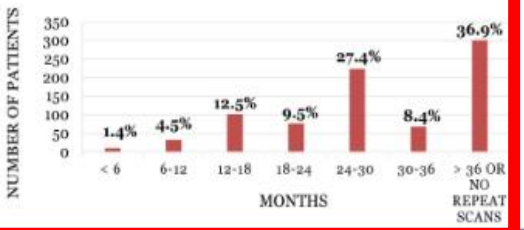
Patient demographics and clinical characteristics associated with receipt of baseline DXA

	Bivariate analysis					Multivariate analysis	
	Baseline DXA		No baseline DXA		p- value	Odds Ratio	p- value
	N	%	N	%			
Total patients	1337	51.2	1273	48.8			
Age (median)					<.001		<.001
67-69	331	56.6	254	43.4		Ref	
70-74	489	57.5	361	42.5		1.09 (0.87-1.37)	
74-79	292	48.7	307	51.3		0.91 (0.71-1.17)	
80-84	158	44.0	201	56.0		0.85 (0.63-1.14)	
85-94	67	30.9	150	69.1		0.61 (0.42-0.88)	
Race					<.001		.009
White	1224	53.4	1069	46.6		Ref	
Black	75	33.8	147	66.2		0.71 (0.50-1.00)	
Other	38	40.0	57	60.0		0.53 (0.32-0.87)	
Stage					<.001		.002
I	743	55.5	596	44.5		Ref	
II	481	49.2	496	50.8		0.96 (0.79-1.17)	
III	113	38.4	181	61.6		0.56 (0.40-0.79)	
Histologic grade					.001		.02
I	385	56.9	292	43.1		Ref	
II	678	52.0	626	48.0		0.90 (0.74-1.10)	
III	227	43.2	298	56.8		0.69 (0.54-0.90)	
Radiation					<.001		<.001
No	479	42.8	641	57.2		Ref	
Yes	858	57.6	632	42.4		1.54 (1.23-1.92)	
Aromatase Inhibitor					.04		.27
Anastrozole	937	52.9	834	47.1		Ref	
Letrozole	364	47.8	397	52.2		0.90 (0.75-1.09)	
Exemestane	36	46.2	42	53.8		0.72 (0.44-1.17)	
Comorbidities					<.001		<.001
None	607	57.8	443	42.2		Ref	
1-2	568	52.4	515	47.6		0.93 (0.77-1.12)	
≥ 3	162	34.0	315	66.0		0.56 (0.43-0.73)	
Primary care physician visit					.005		.092
No	38	37.6	63	62.4		Ref	
Yes	1299	51.8	1210	48.2		1.48 (0.94-2.33)	
Disability					<.001		<.001
No	1267	54.3	1066	45.7		Ref	
Yes	70	25.3	207	74.7		0.54 (0.39-0.74)	
Medicaid Dual Eligibility					<.001		.02
No	1151	55.4	928	44.6		Ref	
Yes	186	35.0	345	65.0		0.75 (0.59-0.96)	

Any DXA scan among patients with 2 years of AI use



Follow up DXA among patients with baseline scan prior to 12/31/09 with 3 years of AI use



Limitations

- We created strict inclusion criteria which limited our sample size
- Claims data do not include DXA results
- Our methods could not take into account adherence to AI therapy

Conclusions

- Only half of women initiating AI therapy received baseline bone density screening and less than two thirds had subsequent DXA to assess for on-going bone loss
- Lower rates of screening observed in racial minorities and dual Medicaid eligibility suggest commonly reported access barriers
- Effects of comorbidities, poor disability status, higher grade and stage disease on screening may reflect either a short life expectancy or additional access issues
- Development of standardized guidelines and improved communication of recommendations will help increase our current low rates of testing

ASCO Abstract ID: 6599

Please direct any questions to Jamie.Stratton@yale.edu

Bone health in women with breast cancer

S. K. Ramchand[a,b], Y. M. Cheung[a,b] and M. Grossmann[a,b]

[a]Department of Endocrinology, Austin Health, Heidelberg, VIC, Australia; [b]Department of Medicine, Austin Health, The University of Melbourne, Heidelberg, VIC, Australia

TODAS las pacientes deben tener una evaluación del riesgo de fractura

↓

DMO → Rx columna → Fx vertebral (FV)

+

FACTORES DE RIESGO

+

LABORATORIO

(Función renal, Funcional hepático, Vitamina D, TSH, Calcio y Fosfato)

↓

OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

(Déficit de Vitamina D, hipercalciuria idiopática, exceso de glucocorticoides, hiperparatiroidismo primario y secundario, hipertiroidismo, malabsorción, medicamentos, insuficiencia de órganos sólidos (pulmón, hígado, corazón y riñón) y trasplante)

Camacho P, Dayal A, Diaz J, et al. (2008).
Prevalence of Secondary Causes of Bone Loss Among Breast Cancer Patients With Osteopenia and Osteoporosis. Journal of Clinical Oncology.
Ramchand S, Cheung Y, Grossmann M. (2019). Bone health in women with breast cancer. Climacteric

High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy

B. Bouvard[1,2*], E. Hoppé[1,2], P. Soulié[3], M. Georgin-Mege[3], E. Jadaud[3], S. Abadie-Lacourtoisie[3], A. Petit Le Manac'h[1], A. Laffitte[1], R. Levasseur[1,2], M. Audran[1,2], D. Chappard[2] & E. Legrand[1,2]

497 mujeres posmenopáusicas con Ca de Mama no metastásico previo inicio de IA.

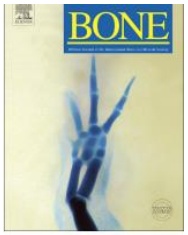
85% nivel no óptimo de vitamina D.

30% DMO Tscore -1 y -2,5.

20% fracturas vertebrales .

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

Rebecca Pedersini, Sara Monteverdi, Gherardo Mazziotti, Vito Amoroso, Elisa Roca, Filippo Maffezzoni, Lucia Vassalli, Filippo Rodella, Anna Maria Formenti, Stefano Frara, Roberto Maroldi, Alfredo Berruti, Edda Simoncini, Andrea Giustina



263 mujeres posmenopáusicas con Ca de Mama con RE+.

s/tratamiento previo con IA y c/tratamiento previo con IA.

FV: 18,9% en s/ tto con IA y 31,2% en c/tto con IA.

La terapia con IA está asociada con una alta prevalencia de FV, independientes de los valores de DMO .

Bouvard B, Hoppe E, Soulie P, et al. (2011).
High prevalence of vertebral fractures in women with breast cancer starting aromatase inhibitor therapy. Annals of Oncology
Pedersini R, Monteverdi S, Mazziotti G, et al. (2017).
Morphometric vertebral fractures in breast cancer patients treated with adjuvant aromatase inhibitor therapy: A cross-sectional study. Bone

Pacientes definidas como de Alto Riesgo de Fractura:

- DMO Tscore ≤ -2.5 o antecedentes de fractura por fragilidad
- DMO Tscore < -2
- Tscore < -1.5 con al menos un factor de riesgo de fractura diferente a la terapia con IA
- Sin conocer DMO y con 2 o más factores de riesgo de fractura diferente a la terapia con IA

TRATAMIENTO

NO FARMACOLOGICO

- Actividad física
- Ingesta adecuada de calcio y vitamina D
- Evitar tabaquismo

FARMACOLOGICO

TERAPIA ANTIRRESORTIVA

Bifosfonatos y Denosumab

BIFOSFONATOS

- *Mujeres POSTmenopáusicas:*

4 estudios evaluaron los efectos del Acido Zoledrónico (AZ) 4 mg cada 6 meses al comienzo de la terapia con IA o con cierto retraso luego del inicio del IA.

Todos estos estudios demostraron efectos beneficiosos sobre la DMO cuando el AZ se dio de forma inmediata con el IA en comparación a cuando se administro con cierto retraso una vez iniciado el IA. (Bundred et al. 2008)

A los 3 años la incidencia de fractura fue similar entre los dos grupos, pero el estudio no fue diseñado para evaluar los resultados de fractura como punto final primario y puede tener poca potencia para ello (Eidtmann et al. 2010).

Original Article

5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Immediate Versus Delayed Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Breast Cancer Starting Letrozole After Tamoxifen: N03CC (Alliance) Trial

Nina D. Wagner-Johnston, MD[1]; Jeff A. Sloan, PhD[2]; Heshan Liu, PhD[2]; Ann E. Kearns, MD, PhD[3]; Stephanie L. Hines, MD[4]; Suneetha Puttabasavaiah, BS[2]; Shaker R. Dakhil, MD[5]; Jacqueline M. Lafky, MS[3]; Edith A. Perez, MD[4]; and Charles L. Loprinzi, MD[3]

551 mujeres POSTmenopausicas / Tratamiento con Tamoxifeno completo y se encontraban en tratamiento con IA (Letrozol) / AZ 4 mg i/v cada 6 meses inicio temprano o inicio tardío.

Se observo una disminución del **5%** en la DMO vertebral en el **10,2%** de las mujeres con inicio temprano de AZ en comparación con el **40,2%** de las mujeres con inicio tardío de AZ.

No se observaron diferencias de fractura.

Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC

Stephanie L. Hines · Betty Mincey · Todor Dentchev · Jeff A. Sloan · Edith A. Perez · David B. Johnson · Paul L. Schaefer · Steve Alberts · Heshan Liu · Stephen Kahanic · Miroslaw A. Mazurczak · Daniel A. Nikcevich · Charles L. Loprinzi

395 mujeres POSTmenpausicas que completaron Tamoxifeno y actualmente IA (Letrozol)

AZ 4 mg cada 6 meses inicio temprano o tardío.

Al año, DMO columna lumbar, observo un aumento de **3,6%** en las mujeres que recibieron AZ de inicio temprano y una disminución de **1,6%** en las mujeres que recibieron AZ tardíamente.

Wagner N, Sloan J, Liu H, et al. (2015). *5-year follow-up of a randomized controlled trial of immediate versus delayed zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen: N03CC (Alliance) trial. Cancer*

Hines S, Mincey B, Dentchev T, et al. (2009)Immediate Versus Delayed Zoledronic Acid for Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Breast Cancer Starting Letrozole After tamoxifen-N03CC. Breast Cancer Res Treat

Prevention of Aromatase Inhibitor–Induced Bone Loss Using Risedronate: The SABRE Trial

Catherine Van Poznak, Rosemary A. Hannon, John R. Mackey, Mario Campone, Justus P. Apffelstaedt, Glen Clack, David Barlow, Andreas Makris, and Richard Eastell

Evaluar el efecto del Risedronato oral semanal sobre la pérdida ósea en 234 mujeres POSTmenopáusicas con Ca de Mama RE+ que reciben Anastrozol (IA)

Bajo Riesgo, T-score ≥-1.0 , *Riesgo Moderado, T-score -1.0 y -2.0* y *Alto Riesgo, T-score <-2.0*

Bajo Riesgo →Anastrozol; Riesgo Moderado → Risedronato 35 mg semanal /placebo; Alto Riesgo → Anastrozol y Risedronato.

A los 2 años, aumento DMO de columna lumbar y cadera con respecto al valor de la DMO inicial tanto en mujeres de riesgo moderado (2.2 vs. -1.8% y 1.8 vs. -1.1%, respectivamente) como de alto riesgo (ambas DMO aumentaron 2 a 3%). En cambio en el grupo de bajo riesgo la DMO en columna lumbar disminuyó (-2.1%).

La adición de Risedronato 35 mg v/o semanalmente en mujeres POSTmenopáusicas con Ca de Mama RE+ que reciben IA (Anastrazol) y que presentan riesgo de fractura resultó en efectos favorables en la DMO a 24 meses.

Van Poznak C, Hannon R, Mackey J, et al. (2010). *Prevention of Aromatase Inhibitor–Induced Bone Loss Using Risedronate: The SABRE Trial. Journal of Clinical Oncology*

- *Mujeres PREmenopáusicas*:

Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12

M. Gnant[1,*], B. Mlineritsch[2], H. Stoeger[3], G.Luschin-Ebengreuth[3], M. Knauer[4], M. Moik[2], R. Jakesz[1], M. Seifert[1], S. Taucher[5], V. Bjelic-Radisic[3], M. Balic[3], H. Eidtmann[6], W. Eiermann[7], G. Steger[1], W. Kwasny[8], P. Dubsky[1], U. Selim[9], F. Fitzal[1], G. Hochreiner[10], V. Wette[11], P. Sevelda[12], F. Ploner[3], R. Bartsch[1], C. Fesl[13], R. Greil[2], on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria

1803 mujeres PREmenopáusicas

Tratamiento con Análogos GnRH

Anastrozol o Tamoxifeno con o sin AZ 4 mg s/c cada 6 meses.

A los 3 años, DMO demostró que las mujeres que no recibieron AZ experimentaron una significativa pérdida de la DMO vertebral y femoral

Bifosfonatos previenen la pérdida ósea en Ca de Mama + terapia endocrina adyuvante tanto en mujeres PREmenopáusicas como POSTmenopáusicas.

Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, et al. (2014). *Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Annals of Oncology*

DENOSUMAB

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

*Michael Gnant, Georg Pfeiler, Peter C Dubsky, Michael Hubalek, Richard Greil, Raimund Jakesz, Viktor Wette, Marija Balic, Ferdinand Haslbauer, Elisabeth Melbinger, Vesna Bjelic-Radisic, Silvia Artner-Matuschek, Florian Fitzal, Christian Marth, Paul Sevelda, Brigitte Mlineritsch, Günther G Steger, Diether Manfreda, Ruth Exner, Daniel Egle, Jonas Bergh, Franz Kainberger, Susan Talbot, Douglas Warner, Christian Fesl, Christian F Singer, on behalf of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group**

Efectos del denosumab en 3420 mujeres POSTmenopausicas con Ca de Mama con RE+ tratadas con IA.
Denosumab o Placebo administrado cada 6 meses

- Denosumab 60 mg cada 6 meses redujo un 50% el riesgo de fractura clínica a los 36 meses. (independiente de DMO aunque el estudio puede haber tenido poco poder para este análisis. ¿?
- Retraso de la primer fractura: A los 36 meses, 10% de fractura con Placbebo, 5% con Denosumab.
- Reduce la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (6% vs. 3,2%).
- ↑ DMO en columna lumbar, cadera total y cuello femoral (diferencias entre grupos de 10, 7.9 y 6.5%, respectivamente).

Gnant M, Pfeiler G, Dubsky P, et al.(2015). *Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet.*

Denosumab 60 mg s/c cada 6 meses.

Efectos adversos más comunes: dolor musculoesquelético, hipercolesterolemia y cistitis.

Cuando se detiene el tratamiento con Denosumab, existe un mayor riesgo de fracturas vertebrales múltiples. Necesidad de comenzar tratamiento con Bifosfonato inmediatamente después de completar el tratamiento con Denosumab.

Otros efectos adversos graves: hipocalcemia, ONM, fracturas atípicas de fémur e infecciones graves.

Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. (2017)Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS.

Papel anticancerígeno de los fármacos antirresortivos???

HUESO ORGANO ALTAMENTE VASCULARIZADO

↓

FACTORES DE CRECIMIENTO Y CITOQUINAS

↓

SUPERVIVENCIA Y PROLIFERACIÓN DE CÉLULAS CANCEROSAS

↓

REMODELACIÓN ÓSEA

↓

FACILITAR EL DESARROLLO DE METÁSTASIS.

“posible” papel adicional de los Bifosfonatos y Denosumab, como terapia adyuvante para prevención de metástasis óseas y el aumento de la supervivencia general. (STRAVOULA)

Lüftner D, Niepel D, Steger G. (2018). *Therapeutic approaches for protecting bone health in patients with breast cancer. The Breast*

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials

*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**

18,766 Ca de mama (PRE y POST) / Terapia con Bifosfonatos de 2 a 5 años o no.

Pacientes con Bifosfonatos ↓ recurrencia de metástasis óseas y mortalidad por Ca de Mama en mujeres POSTmenopausicas.

Sociedades expertas, actualmente recomiendan el uso de Bifosfonatos o Denosumab como tratamiento adyuvante en mujeres posmenopáusicas con Ca de Mama, más alla de la protección de la salud ósea.

> beneficio oncológico > riesgo de recurrencia

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. (2015). *The Lancet*

TERAPIA ANABOLICA

TERIPARATIDA

↓

Posible estimulo para progresión tumoral.

+

mujeres con radioterapia aumenta el riesgo de osteosarcoma.

Nuevos agentes anabólicos como dickkopf-1 e inhibidores de esclerostina, no han sido valorados en mujeres tratadas con terapia endocrina adyuvante.

Shapiro C, Eastell R. Evaluation and management of aromatase inhibitor-induced bone loss. UpToDate
Revisión actualizada: Mar 2020. | Última actualización: 23 de agosto de 2018

DURACION DEL TRATAMIENTO ANTIRRESORTIVO

No hay evidencia de alto nivel específica para guiar el duración del tratamiento antirresortivo

La mayoría de las pautas sugiere el cese del tratamiento al finalizar el tratamiento endocrino adyuvante; a menos que persista un alto riesgo de fractura

Ramchand S, Cheung Y, Grossmann M. (2019). Bone health in women with breast cancer. Climacteric
Shapiro C, Eastell R. Evaluation and management of aromatase inhibitor-induced bone loss. UpToDate
Revisión actualizada: Mar 2020. | Última actualización: 23 de agosto de 2018

CONCLUSIONES:

En pacientes que inician terapia endocrina adyuvante es necesario conocer el riesgo de fractura: factores clínicos, perfil bioquímico y radiografía de columna

Alentar cambios en el estilo de vida que promuevan no solo la salud ósea, sino también la salud general (aumentar la actividad física (incluido el ejercicio con pesas), reducir o dejar de fumar y tomar suplementos de calcio y vitamina D

No todas las mujeres que reciben terapia endocrina adyuvante requieren tratamiento farmacológico

La estratificación del riesgo identifica quién tiene más probabilidades de beneficiarse de la terapia

Prevención de la pérdida ósea y la fractura: se sugiere iniciar con Bifosfonatos como terapia de primera línea debido a su eficacia, costo y disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo (Grado 2B)

El Denosumab es una opción alternativa para las mujeres que no toleran o no responden a los Bifosfonatos orales e intravenosos (IV).