

Libro Bianco

Interventi urgenti per la tutela della salute della donna con diagnosi di tumore al seno: prevenzione delle fratture indotte dalle terapie anti-ormonali

Promosso dalla F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli

*Prisco Piscitelli | Luigi Cataliotti | Toni Ibrahim | Lucio Luzzato |
Raffaella Michieli | Paolo Veronesi | Veronica Zuber |
Maria Luisa Brandi*

Libro Bianco

**Interventi urgenti per la tutela
della salute della donna
con diagnosi di tumore al seno:
prevenzione delle fratture
indotte dalle terapie
anti-ormonali**

**F.I.R.
M.O.**
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

Promosso dalla F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli
per la ricerca sulle malattie ossee

Con il Patrocinio di:

Associazione Italiana di Oncologia Medica

Europa Donna Italia

European School of Oncology

European Society for Medical Oncology

Fondazione F.I.R.M.O. Raffaella Becagli

Fondazione Sandro Pitigliani per la Lotta Contro i Tumori

Forza Operativa Nazionale sul Carcinoma Mammario

Human Health Foundation

Istituto Europeo di Oncologia

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

Istituto Toscano Tumori

Lega Italiana per la Lotta Contro i Tumori Firenze

Komen

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Osservatorio Nazionale per la Salute della Donna

Sbarro Health Research Organization

Società Italiana Medici di Medicina Generale

Società Italiana di Osteoncologia

**Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro**

Faculty

Maria Luisa Brandi

Firenze

Luigi Cataliotti

Firenze

Toni Ibrahim

Forlì

Lucio Luzzato

Firenze

Raffaella Michieli

Venezia

Prisco Piscitelli

Firenze

Paolo Veronesi

Milano

Veronica Zuber

Milano

Introduzione

Il tumore mammario è una malattia cronica che la donna si trova ad affrontare sempre impreparata, nonostante la comunicazione a riguardo sia molto intensa.

Il nostro Paese è sicuramente all'avanguardia nel riconoscimento precoce del tumore, nelle terapie avanzate e nel successo del follow-up. È proprio per questo che il tumore mammario è diventato una malattia cronica e dobbiamo essere grati alla classe medica dei progressi perseguiti e ottenuti.

Eppure esiste un'area ancora oscura nella gestione della paziente con tumore mammario, quella della complicità che la terapia adiuvante anti-ormonale provoca a livello osteoarticolare. Le informazioni ad oggi disponibili sono sufficienti per iniziare un percorso diagnostico-terapeutico utile a prevenire tali complicanze.

Per far sì che le conoscenze accumulate possano tradursi in interventi capillari, è necessario informare il clinico oncologo, i medici di medicina generale, le associazioni di pazienti e i decisori.

Un Libro Bianco serve a questo, a far conoscere il problema a molti e per questo motivo abbiamo disegnato un progetto che ci accompagna negli anni a venire per la promozione della salute della donna affetta da tumore mammario.

Siamo fiduciosi che il nostro lavoro potrà aiutare un universo di pazienti e operatori sanitari coinvolti nella gestione di una malattia oggi curabile.

Maria Luisa Brandi

Presidente F.I.R.M.O. Fondazione Raffaella Becagli

Sinossi

Il cancro al seno è il primo tumore nelle donne sia per incidenza, che per mortalità. Si stima che ogni anno in Italia ne vengano diagnosticati 40-45.000 nuovi casi. La maggioranza dei tumori al seno esprime il recettore per gli estrogeni (ER+), ormoni che favoriscono la crescita tumorale e devono pertanto essere bloccati. Dopo la menopausa, gli estrogeni circolanti si formano per lo più a partire dagli androgeni grazie all'azione dell'enzima aromatasi.

Per questo motivo, da circa un decennio si utilizzano farmaci inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo, esemestane) come terapia adiuvante nelle donne in menopausa con tumore mammario positivo al recettore per gli estrogeni (ER+).

Effetto collaterale di tutti questi farmaci è la riduzione della massa ossea, che è rapida e rilevante, fino al punto di provocare fratture da fragilità, che impongono in ogni caso l'esecuzione di una serie di esami diagnostici al fine di escludere che non si tratti di metastasi ossee. Oltre ai costi enormi legati all'esecuzione di visite mediche e di ulteriori esami diagnostici sofisticati (Risonanza Magnetica e TAC sono gli esami base, ma anche la scintigrafia ossea e la PET vengono sistematicamente proposte alle pazienti che si fratturano dopo un tumore al seno), non possono essere trascurate le enormi sofferenze e gli inconvenienti (tra cui anche la perdita di giornate lavorative) causate alle donne e ai loro familiari dal presentarsi di un sospetto di recidiva neoplastica, che invece è più semplicemente una frattura causata da un processo osteoporotico secondario di tipo iatrogeno.

Le fratture che si sviluppano nelle pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma mammario nel corso del trattamento con inibitori dell'aromatasi sono più frequentemente fratture di polso e vertebrali (ma avvengono anche in altri siti scheletrici), come dimostrato da numerosi studi.

Dal momento che abbiamo a disposizione farmaci molto efficaci nel prevenire la perdita di massa ossea e ridurre il rischio di fratture da fragilità, non si comprende perché le pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi per tumore mammario non possano vedere riconosciuta la possibilità di accesso alle terapie antifratturative. Infatti, l'attuale regolamentazione (Nota AIFA 79) non prevede la rimborsabilità in prevenzione primaria di questi farmaci alle donne con tumore al seno in terapia con inibitori dell'aromatasi (tra l'altro questa categoria di pazienti è frequentemente esclusa anche dalla possibilità di accesso gratuito all'esame densitometrico secondo i vigenti LEA).

Al contrario l'accesso gratuito alle terapie antifratturative è garantito a pazienti che assumono corticosteroidi, un'altra categoria di farmaci che induce un'osteoporosi secondaria iatrogena ed aumenta il rischio di fratture da fragilità. È dunque più che auspicabile l'inserimento delle donne con diagnosi di tumore mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi tra le categorie che hanno diritto ad una terapia antifratturativa rimborsata dal SSN (Nota AIFA 79), così come già avviene per i pazienti trattati con corticosteroidi.

Al contempo, va individuata la modalità per garantire a queste pazienti anche la possibilità di eseguire esami densitometrici (DEXA) nell'ambito delle esenzioni previste per la patologia neoplastica della mammella.

La ricerca scientifica di base, potrebbe in futuro operare un'ulteriore discriminazione (ancora più favorevole in termini di valutazioni costo-efficacia), individuando le donne a maggior rischio di sviluppare un'osteoporosi secondaria nel corso del trattamento anti-ormonale, sulla base della presenza di profili genetici predisponenti.

Sezione I

Il tumore al seno in Italia

Le informazioni sulla prevalenza delle neoplasie in Italia sono ricavabili dal rapporto AIRTUM 2010, in base al quale sono 2.250.000 gli Italiani che vivono con una diagnosi di tumore. Si tratta del 4% dell'intera popolazione. La maggior parte dei "casi prevalenti" (che non bisogna mai dimenticare di pensare come persone e come ammalati anziché numeri) sono donne (1.250.000), per lo più anziane. Tra le donne che si ammalano di tumore, la diagnosi più frequente è rappresentata dal carcinoma della mammella: il 42% di tutte le donne che vivono con un tumore ("casi prevalenti"), cioè 522.000 donne, vivono con diagnosi di carcinoma mammario.

Per comprendere quanto sia enorme l'impatto del tumore al seno nelle donne si può ricorrere al raffronto con il sesso maschile, in cui il 22% dei "casi prevalenti" (circa 220.000 uomini) vive con tumore della prostata. Tra tutte le 522.000 italiane che al 1 gennaio 2006 sopravvivevano ad una pregressa diagnosi di carcinoma mammario (Rapporto AIRTUM 2010 [1]):

- 82 117 l'avevano avuto da meno di 2 anni (16% dei casi prevalenti)
- 108 338 l'avevano avuto da 2-5 anni (21% dei casi prevalenti)
- 131 591 l'avevano avuto da 5-10 anni (25% dei casi prevalenti)
- 86 647 l'avevano avuto da 10-15 anni (17% dei casi prevalenti)
- 53 812 l'avevano avuto da 15-20 anni (10% dei casi prevalenti)
- 59 732 l'avevano avuto da più di 20 anni (11% dei casi prevalenti)

Le informazioni più aggiornate sull'incidenza delle neoplasie in

Italia sono riportate dal Rapporto AIRTUM 2011, all'interno del quale si conferma che il tumore della mammella è il primo tumore per incidenza nelle donne, rappresentando il 25% di tutte le nuove diagnosi di tumori femminili ogni anno.

L'AIRTUM ne stima oltre 100 nuovi casi ogni 100.000 donne quarantenni, ma fino a 200 nuovi casi nelle cinquantenni e 300 nelle ultrasessantenni. Ancora una volta torna utile il raffronto con gli uomini, per i quali il tumore prostatico (prima neoplasia per incidenza) non supera il 18% di tutte le nuove diagnosi di neoplasie.

Secondo l'AIRTUM ogni anno in Italia sono diagnosticati circa 38.000 nuovi tumori della mammella (contro i 23.000 della prostata). Nell'arco della vita, 1 donna su 8 si ammala di tumore mammario e 1 su 33 ne muore.

Per raffronto con la popolazione maschile, nell'arco della vita, 1 uomo su 7 si ammala di tumore prostatico e 1 su 33 ne muore (invece 1 uomo su 9 si ammala di tumore polmonare e 1 uomo su 10 ne muore). Il tumore della mammella è anche la neoplasia al primo posto per mortalità nel sesso femminile. Il 16% di tutte le donne che muoiono ogni anno a causa di un tumore muoiono per carcinoma mammario (negli uomini il tumore della prostata è responsabile di 8.5% dei decessi dovuti a neoplasie).

Secondo l'ISTAT, ogni anno sono oltre 12.000 i decessi per tumore della mammella (mentre quelli per cancro della prostata si attestano a quota 9.000). In Tabella 1, sono riportati il numero di decessi registrati dall'ISTAT sulla base delle schede compilate dai medici al momento dell'accertamento della morte, con relativo tasso grezzo per 10.000 donne residenti. Nell'interpretazione di questo dato, che rappresenta l'unica fonte ufficiale e affidabile di informazioni relativamente alla mortalità in Italia, vanno tenuti in debito conto i pregi (in primis l'obbligatorietà di compilazione per qualsiasi decesso avvenuto in Italia prima del rilascio dell'autorizzazione alla sepoltura) e i limiti della scheda di rilevazione predisposta dall'ISTAT (in particolare la

discrezionalità nell'indicazione delle cause di morte in soggetti con pluripatologie, oltre all'arresto cardio-respiratorio).

Tabella 1. Numero di decessi per tumore mammario in Italia e tasso grezzo per 10.000 (ISTAT)

ITALIA		
Anno	Decessi	Tasso/10.000
1990	10.924	3,7
1994	11.343	3,8
1996	11.579	3,9
1998	11.031	3,7
2000	11.354	3,8
2001	11.525	3,9
2002	11.309	3,8
2003	11.461	3,8
2006	11.476	3,8
2007	11.916	3,9
2009	12.195	4,0

In ogni caso, se non la mortalità in sé, per il tumore alla mammella si registra un miglioramento della prognosi, pur con qualche doverosa precisazione.

Secondo i dati dell'AIRTUM (Rapporto 2011), la sopravvivenza a 5 anni ha raggiunto l'85% come dato medio riferito all'intero territorio nazionale. Permangono, tuttavia, forti differenze inter-regionali: la sopravvivenza al Sud è più bassa per tutti i tipi di tumore (per la mammella è l'81-83% contro l'89-90% del Nord), sebbene in media europea (79-80%).

Per di più, la sopravvivenza a 5 anni per il tumore della mammella non sembra migliorare nelle donne sotto i 40 anni e al di sopra dei 75 anni. Il Rapporto AIRTUM 2011 rileva l'assenza di picchi di sopravvivenza a 5 anni nelle fasce di età sottoposte a screening, dato che sicuramente sarà da approfondire.

Per quanto riguarda tutti i tumori, oltre i 75 anni di età la sopravvivenza è più bassa e persino le differenze tra uomini e donne o addirittura tra sede del tumore sembrano scomparire [2]. Infine si rileva un continuo aumento del numero di interventi chirurgici di mastectomia e quadrantectomia eseguiti in Italia anche nelle donne più giovani [3].

Sezione II

Effetti ossei dei farmaci inibitori dell'aromatasi

La maggioranza dei tumori al seno esprime il recettore per gli estrogeni (ER+). Gli estrogeni favoriscono la crescita tumorale in circa due tumori al seno su tre, legandosi al recettore che si trova nelle cellule tumorali. Nelle donne prima della menopausa si preferisce bloccare il recettore estrogenico con il tamoxifene. Dopo la menopausa si utilizzano preferibilmente farmaci inibitori dell'enzima aromatasi (anastrozolo, letrozolo, esemestane) [4-13].

Effetto collaterale di questi ultimi farmaci è la riduzione della massa ossea, che è acuta e rilevante, fino al punto di provocare fratture da fragilità, spesso interpretate come metastasi [14]. Si tratta soprattutto di fratture di polso e vertebrali, ma anche in altra sede scheletrica. Gli inibitori dell'aromatasi riducono la massa ossea e aumentano il rischio di fratture da fragilità in studi condotti utilizzando il tamoxifene come confronto [16,17].

Nelle donne sane dopo la menopausa, si perde circa 1-2% di massa ossea all'anno [18]. Questa percentuale si attesta stabilmente al 2.5% l'anno nelle donne in menopausa trattate con inibitori dell'aromatasi [19]. Sebbene questi farmaci non rappresentino il trattamento standard nelle donne prima della menopausa, uno studio sull'anastrazolo ha accertato un tasso di perdita ossea annua del 7% in questa età [20].

Infine, la menopausa indotta da chemioterapia in giovani donne si associa ad una perdita di massa ossea pari almeno all'8% dopo un anno [21].

Tutte le evidenze scientifiche dimostrano che la perdita ossea nelle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi è maggiore di quella che si riscontra nell'osteoporosi post-menopausale [20, 22].

Si stima che più del 30% delle pazienti trattate con anastrozolo andrà incontro a una diagnosi di osteoporosi col passare degli anni [23], ma l'effetto demineralizzante è comune a tutti i farmaci della classe in esame. Una perdita significativa è stata dimostrata per l'anastrozolo – l'inibitore dell'aromatasi più utilizzato – sia a livello della colonna vertebrale (da 2% ad 1 anno fino a 7% a 5 anni) che del femore (da 1% ad 1 anno fino a 8% a 5 anni) [23]. Un confronto indiretto dei tre maggiori studi (ATAC, BIG, MA-17 e IES) sui principali inibitori dell'aromatasi ha dimostrato una riduzione della densità minerale ossea (BMD) vertebrale pari a 2-4% dopo 1 anno di terapie con anastrozolo, con effetti più mitigati per letrozolo (3% a 7 anni) e per esemestane (2% a 5 anni) [9, 24-25].

In uno studio di confronto, condotto utilizzando i dati degli stessi studi registrativi, sono state evidenziate riduzioni della BMD con anastrozolo pari a 2.3%, 4.0%, 6% (alla colonna vertebrale) e 1.5%, 3.9%, 7.2% (al femore), rispettivamente dopo 1, 2 e 5 anni [26]. Analogamente, la terapia con letrozolo riduceva la BMD vertebrale di 3.3% ad un anno 5.3% a due anni, mentre al femore si raggiungevano valori di 1.4% ad un anno e 3.6% a due anni [26]. L'effetto sembrerebbe più contenuto in caso di utilizzo di esemestane con riduzioni di 1.7% e 1.0% (BMD vertebrale) e di 1.4% e 0.8% (BMD femorale), rispettivamente dopo 6 e 24 mesi [26].

Questi risultati sono stati confermati in una recente metanalisi che ha dimostrato riduzioni significative della BMD sia lombare che femorale (6.1% e 7.2% per anastrozolo a cinque anni, 5.3% e 3.6% per letrozolo a due anni e 4.0% e 2.0% per esemestane a due anni) [27].

L'effetto di demineralizzazione per questa classe di farmaci è dunque ben documentato, rapido e di notevole entità, oltre che reversibile con l'interruzione del trattamento [28]. L'inibizione

sulla produzione di estrogeni da parte degli inibitori dell'aromatasi influenza il rimodellamento osseo e aumenta l'attività osteoclastica, come comprovato dall'aumento dei marcatori del riassorbimento osseo [29].

Nel complesso, le donne trattate con inibitori dell'aromatasi per tumore al seno hanno un rischio di frattura che è di 30% più elevato rispetto a quello delle donne sane in menopausa [22]. Inoltre, tra le donne trattate con inibitori dell'aromatasi, la popolazione a maggior rischio di frattura risulta più giovane di quella normalmente osservata dopo la menopausa, quindi con un rischio basale più basso rispetto a quanto osservato negli studi sull'osteoporosi e con livelli di estrogeni di partenza più elevati [30-36].

Tabella 2. Incidenza di Fratture negli Studi di Trattamento con Inibitori dell'Aromatasi

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

La Tabella 2 riassume l'incidenza di fratture da fragilità in confronto al tamoxifene o al placebo nei principali studi clinici sugli inibitori dell'aromatasi, utilizzati come terapia adiuvante per il tumore mammario. Le fratture nelle pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento sono più frequenti in siti scheletrici periferici piuttosto che alla colonna vertebrale o al femore [37]. D'altra parte, ciò è spiegabile dall'età relativamente giovane della popolazione trattata rispetto ai classici studi sull'osteoporosi e dal fatto che gli studi sugli inibitori dell'aromatasi sono stati condotti in confronto al tamoxifene (che ha un effetto protettivo sul rischio di fratture) e registravano le fratture come eventi avversi e non come endpoint primario.

Sezione III

Possibilità di prevenzione delle fratture da fragilità

Sono già numerose le evidenze scientifiche sull'utilizzo concomitante dei farmaci usati nell'osteoporosi post-menopausale e degli inibitori dell'aromatasi nelle donne con diagnosi di tumore mammario. Prima di presentare i diversi studi e le linee guida disponibili, va sottolineato che il farmaco più studiato è l'acido zoledronico (terapia già utilizzata per la cura delle metastasi ossee ma con dosaggi e frequenza di somministrazione completamente diversi) alla dose di 4 mg ogni 6 mesi in infusione endovenosa (e.v.).

Un fondamentale studio clinico randomizzato controllato denominato Z-FAST/ZOFAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) ha potuto valutare nell'arco di 5 anni l'effetto della somministrazione di zoledronato e.v. alla dose di 4 mg ogni sei mesi, a partire dall'avvio della terapia con letrozolo e in somministrazione ritardata rispetto al momento in cui le pazienti iniziavano ad assumere l'inibitore dell'aromatasi [39-44]. I risultati di questo studio hanno dimostrato che già dopo un anno la BMD aumentava di 2% rispetto al basale nel gruppo di pazienti che iniziava contemporaneamente entrambe le terapie. Al contrario, nel gruppo in cui la somministrazione di zoledronato veniva ritardata, si osservava una riduzione del 2.4% della BMD dopo un anno [39-42].

Lo studio Z-FAST ha coinvolto 602 pazienti, dimostrando una differenza statisticamente significativa a favore della somministrazione di zoledronato pari a un aumento di 4.4% ad un anno e 6.7% a 3 anni in termini di BMD misurata alla colonna vertebrale [39,43].

Analogamente, lo studio ZO-FAST (con 1066 pazienti arruolati) dimostrava un miglioramento della BMD vertebrale di 5.3% dopo un anno e di 9.3% dopo 3 anni a favore della somministrazione immediata e contemporanea di zoledronato e letrozolo [40-43].

Anche la BMD femorale a 3 anni era aumentata nel gruppo trattato con zoledronato sia nello studio Z-FAST che nello studio ZOFAST [39,41]. Nello studio austriaco ABCSG-12 in donne in premenopausa (con 1803 pazienti con tumore mammario arruolate), la contemporanea somministrazione di anastrozolo o tamoxifene con acido zoledronico alla dose di 4 mg e.v. ogni sei mesi si traduceva in un significativo aumento della BMD a 3 anni [45,46]. Al contrario, nelle pazienti non trattate con zoledronato si è osservata una riduzione della BMD femorale e vertebrale [46,47]. L'efficacia dei bisfosfonati orali nella prevenzione della demineralizzazione ossea indotta dagli inibitori dell'aromatasi è stata anche oggetto di ricerca. Lo studio ARIBON (che ha coinvolto 131 donne con tumore mammario trattate per 2 anni con anastrozolo) ha dimostrato l'utilità di ibandronato in somministrazione orale, alla dose di 150 mg una volta al mese, con variazioni positive della BMD (3.0% alla colonna e 0.6% al femore) rispetto a chi non assumeva il farmaco antifratturativo (riduzione di 3.2% alla colonna e 3.9% al femore) [48]. Nella stessa categoria di pazienti, il risedronato (154 pazienti arruolate nello studio SABRE), alla dose di 35 mg per via orale una volta a settimana, ha dimostrato di migliorare la BMD lombare (2.2%) e femorale (1.8%) dopo due anni [49].

Infine, anche denosumab, un anticorpo monoclonale umano che inibisce potentemente il riassorbimento osseo, alla dose standard di 60 mg, somministrato mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 6 mesi ha dimostrato di poter migliorare in maniera evidente la BMD vertebrale (+7.6%), radiale (+6.1%) e femorale (+4.7%) dopo due anni in una coorte di 252 donne con diagnosi di tumore mammario non metastatico trattate con inibitori dell'aromatasi [50]. Il miglioramento della BMD vertebrale indotto da denosumab è risultato statisticamente

significativo già dopo un anno (+5.5% rispetto al gruppo senza terapia antifratturativa) [50].

Il mantenimento di adeguati livelli di vitamina D è fondamentale in queste pazienti, essendo l'ipovitaminosi molto comune nella donna dopo la menopausa e ancor di più nelle donne con tumore mammario [51-54].

Oltre ad essere associati ad un aumento della mortalità [55-56], livelli ematici di vitamina D inferiori a quello minimo desiderabile di 30 ng/ml possono aumentare la produzione di paratormone, con aumento del riassorbimento osseo [56-57]. Inoltre, la supplementazione con vitamina D (alla dose di 800 IU/day) ha di per sé un effetto antifratturativo [58] e potenzialmente antineoplastico [58-61].

Una concentrazione ematica di 25-OH-vitamina D superiore a 40 ng/ml si associa a minore incidenza di artralgie indotte da inibitori dell'aromatasi [59], disturbo che sembra più frequente in caso di livelli sierici di vitamina D inferiori a 30 ng/ml [60]. Su queste basi, dovrebbe essere garantita una supplementazione con vitamina D a tutte le donne con diagnosi di tumore mammario [61].

Sebbene ulteriori studi clinici randomizzati controllati siano necessari per trarre conclusioni definitive, le attuali evidenze suggeriscono un effetto positivo su "disease free survival" con riduzione del rischio di recidiva tumorale e metastasi da parte di zoledronato e denosumab [62-67], ma anche della stessa vitamina D [68].

Esistono numerose raccomandazioni predisposte dalla Società Europea dell'Osteoporosi ed Osteoartrosi (ESCEO), dalla società americana di oncologia (ASCO) e da alcuni gruppi di esperti nazionali e internazionali [69-74].

Il recentissimo position paper dell'ESCEO [68], riassume ed integra tutte le evidenze prodotte finora, raccomandando l'uso di

zoledronato 4 mg e.v. ogni 6 mesi e lasciando aperta la possibilità di un trattamento con farmaci antiassorbitivi per via orale (settimanale o mensile) o con il nuovo farmaco antifratturativo denosumab in somministrazione sottocutanea una volta ogni 6 mesi, sulla base della compliance della paziente alla terapia.

Tutte le linee guida e opinioni di esperti concordano sulla necessità di somministrare farmaci antifratturativi per tutta la durata del trattamento con inibitori dell'aromatasi.

Viene raccomandata innanzitutto un'attenta valutazione del rischio di frattura in tutte le donne per cui si propone una terapia con inibitori dell'aromatasi.

Per questo motivo può risultare utile eseguire una densitometria ossea (DXA) prima di iniziare il trattamento anti-ormonale e usare l'algoritmo FRAX per la valutazione dei fattori di rischio clinici, così come dosare i livelli ematici di calcio, PTH e 25-OH-Vitamina D (eventualmente anche i markers biochimici di osteoformazione o riassorbimento nel caso di risultati dubbi). In base al recente position paper ESCEO [68], le raccomandazioni per le donne con diagnosi di tumore mammario in terapia con inibitori dell'aromatasi includono un esercizio fisico regolare, la supplementazione con vitamina D e con calcio (solo se l'apporto alimentare non raggiunge i 1000 mg/die) e l'inizio di una terapia con farmaci antifratturativi in:

A) donne a partire dai 75 anni di età (con qualsiasi valore di T-score);

B) donne in post-menopausa con pregressa frattura da fragilità (in qualsiasi sito scheletrico);

C) donne in post-menopausa con BMD misurata con DXA lombare e T-score inferiore a -2.5 oppure con T-score inferiore a -1.5 ma con almeno 1 fattore di rischio clinico (apporto alimentare di calcio inferiore a 1000 mg/die; ipovitaminosi D; sedentarietà o immobilità forzata; fumo di sigaretta; menopausa precoce (<45 anni);

familiarità per fratture femorali; utilizzo di corticosteroidi; patologie o assunzione di farmaci che aumentano il rischio di cadute; patologie che si associano a osteoporosi);

D) donne con T-score appena inferiore a -1.0 ma con almeno 2 fattori di rischio clinico (come sopra);

E) donne con carta del rischio FRAX che esprime un rischio di frattura femorale a 10 anni $\geq 3\%$ (o rischio di fratture a 10 anni in altra sede scheletrica $\geq 20\%$);

F) donne non ancora in menopausa con soppressione ovarica dovuta alla chemioterapia se il T-score è inferiore a -1.0 oppure se è presente almeno 1 frattura vertebrale o un'altra pregressa frattura da fragilità (in qualsiasi sito scheletrico e indipendentemente dal T-score).

Algoritmo di Riepilogo delle Linee Guida ESCEO

Densitometria Ossea e Algoritmo FRAX per la Valutazione del Rischio di Frattura

Calcio, PTH e 25-OH-Vitamina D,
(marcatori del rimodellamento osseo)



Donne in menopausa con T-score < -2.5 o < -1.5 + ≥ 1 fattore di rischio o T-score < -1.0 + ≥ 2 fattori di rischio oppure FRAX ≥3% per frattura femorale

Donne in menopausa con fratture da fragilità o età ≥ 75 anni (con qualsiasi valore di BMD)

Donne in Pre-menopausa con soppressione ovarica trattate con tamoxifene o AI con T-score < -1.0 o con ≥ 1 frattura da fragilità



Terapia antifratturativa con zoledronato 4mg e.v. ogni 6 mesi oppure denosumab s.c., o bisfosfonati orali (facendo attenzione alla compliance) per tutta la durata dell'assunzione di inibitori dell'aromatasi

Misure Generali

Suggerire attività fisica e valutare supplementazione di vitamina D (800 IU/die o 10.000 IU/settimana) e calcio (se apporto alimentare < 1000 mg/die)

Sezione IV

Attuali regole di rimborsabilità per i farmaci antifratturativi

A seconda del principio attivo, i farmaci antifratturativi possono essere prescritti a carico del SSN su ricettario regionale secondo le regole emanate dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nella NOTA AIFA 79, oppure attraverso il canale distributivo ospedaliero (farmaci di Fascia H), o ancora seguendo uno specifico piano terapeutico online sul sito AIFA riservato agli specialisti autorizzati. Purtroppo, però, tutti i criteri di rimborsabilità previsti escludono le donne con diagnosi di tumore mammario in trattamento con inibitori dell’aromatasi.

Con piano terapeutico online è rimborsabile il denosumab (nuovo farmaco somministrabile con una singola iniezione sottocutanea una volta ogni 6 mesi) nelle donne affette da osteoporosi post-menopausale che soddisfino tutti seguenti criteri:

- (1) età non inferiore a 70 anni;
- (2) presenza di almeno una pregressa frattura osteoporotica femorale o vertebrale;
- (3) valori di densità minerale ossea (BMD) espressi da un T-score inferiore a -4 deviazioni standard (in caso di densitometria ossea eseguita con esame DXA in sede femorale) o T-score inferiore a -5 deviazioni standard (nel caso la misurazione sia eseguita con apparecchi ad ultrasuoni in sede falangea).

Ai fini della rimborsabilità, sono ammessi anche valori di T-score

inferiori a -3 deviazioni standard (per la DXA femorale) o -4 (per gli ultrasuoni delle falangi) nel caso in cui sia presente almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi: storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore; artrite reumatoide o connettivite; pregressa frattura osteoporotica del polso; menopausa insorta prima dei 45 anni di età; terapia cronica con corticosteroidi.

Ad esclusiva prescrizione e distribuzione ospedaliera (Fascia H) è l'acido zoledronico, che prevede una somministrazione mediante infusione endovenosa annuale di una 1 fiala da 5 mg per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa e negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca e da trauma lieve.

Sempre in distribuzione ospedaliera (Fascia H), la somministrazione di acido zoledronico è rimborsata anche per il trattamento dell'osteoporosi associata a terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi in donne in post-menopausa ed uomini ad aumentato rischio di frattura.

Per quanto riguarda la rimborsabilità dei farmaci antifratturativi su ricettari dei servizi sanitari regionali, dopo la determinazione 7 giugno 2011 (pubblicata sulla G.U. del 15 giugno 2011, n. 137 "*modifiche alla nota AIFA 79 di cui alla determinazione del 16 luglio 2009*"), è possibile la prescrizione a carico del SSN di farmaci efficaci nel ridurre il rischio di frattura limitatamente alle seguenti condizioni di rischio e ai seguenti principi attivi secondo quanto previsto dalla Nota AIFA 79:

- 1) soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi (trattamento autorizzato con ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3);
- 2a) soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore;
- 2b) soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-4 (o <-5 per ultrasuoni

falangi);

2c) soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD emorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < -4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:

- storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore
- artrite reumatoide e altre connettiviti
- pregressa frattura osteoporotica al polso
- menopausa prima 45 anni di età
- terapia cortisonica cronica (trattamento autorizzato con ac.alendronico,ac.alendronico+vitaminaD3,ac.risedronico, ac. ibandronico, raloxifene, bazedoxifene, ranelato di stronzio).

3a) soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della Nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale.

La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile per un totale complessivo di 24 mesi (trattamento autorizzato con teriparatide, ormone paratiroideo).

3b) soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisione o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale

severa o due fratture vertebrali moderate. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile per un totale complessivo di 24 mesi (trattamento autorizzato con teriparatide).

Raccomandazioni riportate nella Nota AIFA 79.

Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati).

La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi.

Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN. La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.

Background riportato nella Nota AIFA 79.

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura.

I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque.

L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso

complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La Nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI).

Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili.

Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord-Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio.

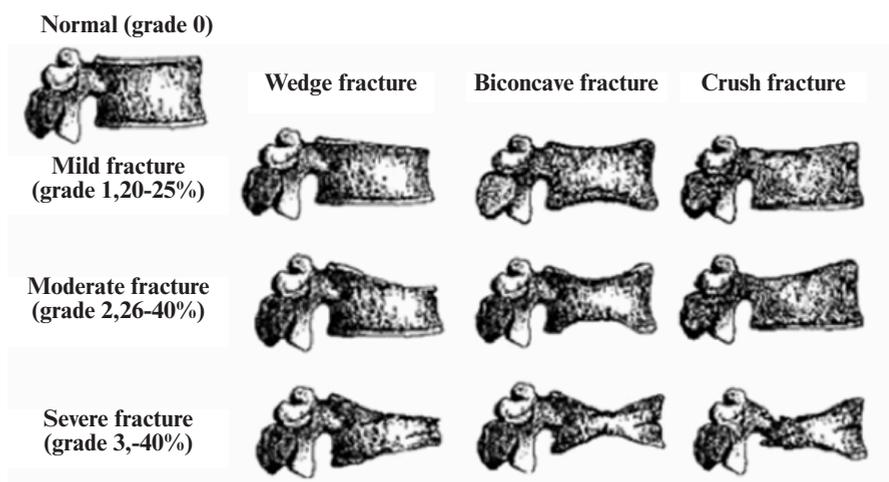
Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: <-4.0 o -3.0 di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide e l'ormone paratiroideo per il loro profilo di

sicurezza vanno riservati a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità.

Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci.

La nota prevede che un paziente può essere in Nota 79 per teriparatide o paratormone se ha multiple pregresse fratture vertebrali moderate-severe o di femore o, limitatamente a teriparatide, se sono presenti fratture pregresse moderate-severe ed il paziente è in terapia steroidea cronica. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base dei seguenti schemi:



Evidenze disponibili riportate a corredo della Nota AIFA 79.

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (Number Needed to Treat, NNT), compresa fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto

sulle fratture di femore è ben documentata solo per alcuni farmaci.

Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. È stato documentato che la carenza di vitamina D vanifica del tutto l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi. L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D.

L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti carenti di vitamina D, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in trials controllati e randomizzati per alendronato e risedronato ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del trials era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche.

L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea. In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bisfosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più trial randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in trial randomizzati per risedronato e l'alendronato.

In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti.

È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bisfosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa.

In un recente studio la terapia con teriparatide si è dimostrata

superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza.

Sezione V

La proposta del gruppo di lavoro promosso da F.I.R.M.O.

L'attuale regolamentazione (Nota AIFA 79) non prevede la rimborsabilità in prevenzione primaria dei farmaci antifratturativi alle donne con tumore al seno in terapia con inibitori dell'aromatasi (tra l'altro questa categoria di pazienti è frequentemente esclusa anche dalla possibilità di accesso gratuito all'esame densitometrico secondo i vigenti LEA).

Mentre l'accesso gratuito alle terapie antifratturative è invece garantito ai pazienti che assumono farmaci a base di cortisone, un'altra categoria di medicinali che aumenta notevolmente il rischio di perdita di massa ossea e fratture.

La proposta della Fondazione F.I.R.M.O. e di tutte le organizzazioni che hanno partecipato alla stesura di questo libro bianco è di **inserire nella Nota AIFA 79 le donne con diagnosi di tumore mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi** tra le categorie che hanno diritto ad una terapia antifratturativa rimborsata dal SSN in prevenzione primaria, così come è già stato fatto per i pazienti trattati con cortisonici, definendo la tipologia di farmaci a cui poter accedere sulla base delle linee guida disponibili.

Al contempo, va individuata la modalità per garantire a queste pazienti anche la possibilità di eseguire esami densitometrici (DXA) nell'ambito delle esenzioni previste per la patologia neoplastica della mammella. La rimborsabilità della densitometria ossea (DXA) come esame basale e di controllo periodico dello stato osseo in queste

pazienti permetterebbe di riconoscere meglio le donne che necessitano di terapie antifratturative, con ricadute positive in termini di costo/beneficio.

Lungi dal rappresentare un aggravio dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale, la prevenzione delle fratture da fragilità nelle donne con tumore al seno trattate con inibitori dell'aromatasi permetterà di evitare nuove visite dall'oncologo e l'esecuzione di esami diagnostici invasivi, sofisticati e costosi. Tra questi ultimi, al fine di escludere metastasi, Risonanza Magnetica, TAC, scintigrafia ossea e PET sono esami che vengono proposti alle pazienti che presentano una frattura da fragilità durante terapie con inibitori dell'aromatasi.

Riconoscere l'osteoporosi in queste pazienti e trattarle farmacologicamente permetterebbe un risparmio nelle diagnosi radiologiche inutili.

Ulteriori risparmi deriverebbero dall'evitare i costi di trattamento delle fratture stesse (gessi, plastiche vertebrali, interventi di riduzione, controlli medici ortopedici, fisioterapia). Oltre a ciò, vanno considerate le giornate lavorative perse dalle pazienti (che spesso sviluppano una frattura da fragilità dopo essere tornate ad una vita pressoché normale) e dai loro familiari, ma soprattutto i costi indiretti e quelli intangibili legati alle ulteriori sofferenze e angosce causate alle donne, già turbate dall'irrompere della neoplasia nella loro vita.

Secondo i dati OSMED (Rapporto sull'utilizzo dei farmaci in Italia) del 2010 sono **125.000 le donne** con tumore mammario in trattamento con inibitori dell'aromatasi. La spesa per questi farmaci è scesa da 160 milioni di euro del 2009 a **119 milioni** nel 2011 per sopraggiunte scadenze di brevetto. Il solo anastrozolo pesava per **109 milioni di euro** (1% della spesa farmaceutica nazionale) nel 2008 e meno di 80 milioni nel 2011.

Dato che l'incidenza di fratture da fragilità in corso di terapia con inibitori dell'aromatasi viene riportata tra 5% e 11%, tra le 125.000 donne

con tumore mammario trattate con anastrozolo, letrozolo o esemestane nel 2010 **si sarebbero verificate da 6.000 a 14.000 fratture da fragilità.**

Una frattura in una paziente oncologica è sempre qualcosa che allarma il medico ed esige approfondimenti diagnostici procurando grande preoccupazione alla donna. Oltre alla visita medica specialistica, vengono richiesti esami strumentali: radiografia (costo 54 euro), TAC (220 euro), RMN (240 euro), scintigrafia ossea (440 euro), PET (500 euro).

È possibile prefigurare, alla luce di tali dati, i possibili costi degli esami eseguiti nelle 6-14.000 fratture occorse nelle donne con diagnosi di tumore al seno trattate con inibitori dell'aromatasi: fino a un massimo di 324.000 euro spesi per radiografie, da 1.3 a 3 milioni di euro spesi per esami TAC, da 1.4 a 3.4 milioni di euro spesi per risonanze magnetiche, da 2.6 a 6.1 milioni di euro spesi per scintigrafie ossee, da 3 a 7 milioni di euro spesi per esami PET.

Mentre esistono reali possibilità di prevenzione farmacologica delle fratture da fragilità nelle donne con tumore mammario in terapia con inibitori dell'aromatasi! In primis, la vitamina D si è dimostrata utile nel ridurre l'incidenza di fratture, ma anche di artralgie (rischio se vitamina D <30 ng/ml; protezione se >40 ng/ml) dovute all'azione antiestrogenica degli inibitori dell'aromatasi. Inoltre i farmaci antifratturativi sono ampiamente sotto-utilizzati in una popolazione a così alto rischio.

Nell'ipotesi estrema che il 40% di tutte le 40.000 donne che ogni anno si ammalano di carcinoma mammario ricevano un inibitore dell'aromatasi, la potenziale spesa annua per farmaci antifratturativi (stimabile in circa 10 milioni di euro) sarebbe bilanciata dalla mancata spesa pubblica e privata sostenuta dalle pazienti per il percorso clinico diagnostico conseguente alla frattura, nonché dai costi non sostenuti per la cura delle fratture stesse. In prospettiva, il farmaco antifratturativo di scelta sarebbe somministrato solo una o due volte l'anno per la durata della terapia ormonale (quindi solo 5 o 10

somministrazioni in 5 anni per paziente). Tutte le cifre presentate in questa preliminare valutazione farmaco-economica vanno considerate alla luce dell'attuale peso di singoli farmaci sulla spesa farmaceutica: la sola atorvastatina costa 360 milioni di euro l'anno e tra i primi 20 farmaci a più alta spesa non ce n'è nessuno che scende sotto i 40 milioni di euro.

Una futura valutazione farmaco-economica potrebbe mettere in luce in modo più dettagliato il positivo bilancio in termini di costo-beneficio - a breve e medio termine - del tipo di intervento proposto in questo documento per l'adozione da parte del Legislatore e delle Autorità Regolatorie.

Bibliografia

1. AIRTUM, i tumori in Italia, Rapporto 2010. Prevalenza. *Epidemiol Prev.* 2010;34 (5-6), settembre-dicembre.
2. AIRTUM 2011, Rapporto 2011. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev.* 2011;35 (5-6) suppl 3: 1-200.
3. Piscitelli P, Santoriello A, Buonaguro FM, Di Maio M, Iolascon G, Gimigliano F, Marinelli A, Distante A, Serravezza G, Sordi E, Cagossi K, Artioli F, Santangelo M, Fucito A, Gimigliano R, Brandi ML, Crespi M, Giordano A; CROM; Human Health Foundation Study Group. Incidence of breast cancer in Italy: mastectomies and quadrantectomies performed between 2000 and 2005. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Jun;19;28:86.
4. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J et al (2010) Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 28:509-18.
5. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, et al (2006) Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *JNCI* 98:1285–1291.
6. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al (2010) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11:1135-41.
7. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF et al (2007) Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
8. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS (2005) A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *Engl. J. Med* 353:2747-57.
9. Goss PE, Ingle JN, Martino S et al (2005) Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA17. *J Natl Cancer Inst.* 97:1262-71.
10. Smith IE, Dowsett M (2003) Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348:2431-42.
11. McCloskey E (2006) Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 42:1044-51.
12. Mouridsen HT, Robert NJ (2005) The role of aromatase inhibitors as adjuvant

- therapy for early breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 41:1678-89.
13. Perez EA (2007) Safety profiles of tamoxifen and the aromatase inhibitors in adjuvant therapy of hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 18:26-35.
 14. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al (2007) Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer - a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 18:1439-50.
 15. Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J (2010) American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28:3784-96.
 16. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al (2007) Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25:486-92.
 17. Lonning, P (2006) Bone safety of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *International Journal of Gynecological Cancer* 16:518–520.
 18. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C et al (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137-41.
 19. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al (2006) Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 21:1215-23.
 20. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G (2008) 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. *Lancet Oncol* 9:840-9.
 21. Shapiro CL, Manola J, Leboff M (2001) Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19:3306-11.
 22. Chen Z, Maricic M, Pettinger M et al (2005) Osteoporosis and rate of bone loss among postmenopausal survivors of breast cancer. *Cancer* 104:1520-30.
 23. Eastell R, Adams JE, Coleman RE et al (2008) Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 26:1051-7.
 24. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI et al (2007) Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal

women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 8:119-27.

25. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al (2007) Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 25:486-92.

26. Tang SC (2010) Women and bone health: maximizing the benefits of aromatase inhibitor therapy. *Oncology*, 79:13-26.

27. Ghazi M, Roux C (2009) Hormonal deprivation therapy-induced osteoporosis in postmenopausal women with breast cancer. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 23:805-11.

28. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI (2010) Reversal of skeletal effects of endocrine treatments in the Intergroup Exemestane Study. *Breast Cancer Res Treat* 124:153-61.

29. Lønning PE, Geisler J, Krag LE (2005) Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 23:5126-37.

30. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T et al (1999) A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 79:1179-81.

31. Edwards SA, Chiarelli AM, Ritvo P et al (2011) Satisfaction with initial screen and compliance with biennial breast screening at centers with and without nurses. *Cancer Nurs* 34:293-301.

32. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-82.

33. Ensrud KE, Black DM, Palermo L et al (1997) Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 157:2617-24.

34. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11:83-91.

35. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637-45.

36. Cummings SR, Duong T, Kenyon E et al (2002) Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 287:216-20.
37. Rabaglio M, Sun Z, Price KN et al (2009) Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 20:1489-98.
38. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al (2005) Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366:455-62.
39. Brufsky A, Bossermann L, Caradonna R et al (2009) Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the Z-FAST study 36 months follow-up results. *Clin Breast Cancer*: 9(2):77-85.
40. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al (2008) Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole: the ZO-FAST study results. *Cancer* 112:1001-10.
41. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N (2010) Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 21:2188-94.
42. De Boer R, Eidtmann H, Lluch A et al (2007) The ZO-FAST trial: zoledronic acid effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss in post-menopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 24 month BMD results. *Breast Cancer Res Treat* 106:S501.
43. Brufsky A, Bundred N, Coleman R et al (2008) Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 13:503-14.
44. De Boer RH, Bundred N, Eidtmann H et al (2010) The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the ZO-FAST study 5-year final follow-up. Poster presented at: the 2010 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 11, 2010; San Antonio, Texas.
45. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al (2007) Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 25:820-8.

46. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al (2011) Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:631-41.
47. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al (2008) 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. *Lancet Oncol* 9:840-9.
48. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP et al (2008) Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 14:6336-42.
49. Eastell R, Van Poznak CH, Hannon RA et al (2007) The SABRE study (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate RisedronatE): 12 month analysis. *J Bone Miner Res* 22:S113.
50. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al (2009) Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 118:81-7.
51. Prentice A.M (2008) Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 66:S153-64.
52. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP et al (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*.20:1807-20.
53. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S et al (2010) Emerging drugs for the management of cancer treatment induced bone loss. *Expert Opin Emerg Drugs* 15:323-42.
54. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B et al (2010) Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 21:1121-32.
55. Peterlik M, Grant WB, Cross HS et al (2007) Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res* 29:3687-98.
56. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-81.
57. Adami S, Giannini S, Bianchi G et al (2009) Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 20:239-44.
58. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB (2009) Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 169:551-61.
59. Servitja S, Nogués X, Prieto-Alhambra D et al, Bone health in a prospective cohort of postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast

- cancer. *Breast*. 2011 Sep 15. [Epub ahead of print].
60. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S et al, Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb;125(3):869-78.
61. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. [Epub ahead of print].
62. De Boer R, Eidtmann H, Lluch A et al (2007) The ZO-FAST trial: zoledronic acid effectively inhibits aromatase inhibitor associated bone loss in post-menopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 24 month BMD results. *Breast Cancer Res Treat* 106:S501.
63. De Boer RH, Bundred N, Eidtmann H et al (2010) The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the ZO-FAST study 5-year final follow-up. Poster presented at: the 2010 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 11, 2010; San Antonio, Texas.
64. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al (2007) Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 25:820-8.
65. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H et al (2011) Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:631-41.
66. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al (2009) Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679-91.
67. Bundred N (2012) Antiresorptive therapies in oncology and their effects on cancer progression. *Cancer Treat Rev*. 38:776-86.
68. Chen P, Hu P, Xie D et al (2010) Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 121:469-77.
69. Rizzoli R, Body JJ, De Censi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML; on behalf of the European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). (2012) Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int*. 23:2567-76.

70. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. ASCO Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 4042-57, 2003.
71. Hadji P, Body JJ, Aapro MS et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor- associated bone loss. *Ann Oncol* 19: 1407-1416, 2008.
72. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol*, in press.
73. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int* 18: 1439-1450, 2007.
74. Reid DM, Doughty J, Eastell R et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 34 (Suppl.1): S3-S18, 2008.

NOTE

F.I.R.
M.O.
FONDAZIONE RAFFAELLA BECAGLI

Via Pian Dei Giullari, 28 - 50125 Firenze

info@fondazionefirmo.com
www.fondazionefirmo.com