

A decorative pattern of white-outlined squares of various sizes is arranged in a grid-like fashion on the left side of the slide. The squares are scattered across the vertical space, with some appearing in pairs or small groups.

# Prévention des complications osseuses

Journée scientifique en oncologie, Rimouski  
7 octobre 2011

Geneviève Desaulniers, pharmacienne

A decorative pattern of white squares of various sizes is arranged on the left side of the slide. Some squares are solid white, while others are hollow. They are scattered across the vertical space, with a higher concentration in the middle and lower sections.

# Plan de la présentation

- Contexte clinique
- Facteurs de risque
- Recommandations
  - Myélome multiple
  - Cancer du sein
  - Cancer de la prostate
- Régulateurs métabolisme osseux
  - Biphosphonates
  - Denosumab
  - Suppléments calcium + vitamine D



## Contexte clinique

- Morbidité squelettique associée au cancer
  - Traitements contre le cancer
    - Cancer sein, cancer prostate, etc.
  - **Métastases osseuses**
    - Incidence métastases osseuses
      - 73% cancer du sein métastatique
      - 68 % cancer de la prostate
      - Presque tous les myélomes
- Prévention complications osseuses
  - Dépistage
  - Modification des habitudes de vie
  - Traitements
    - Régulateurs du métabolisme osseux

A decorative pattern of white squares of various sizes is arranged on the left side of the slide. Some squares are solid white, while others are hollow. They are scattered across the vertical axis, with a higher density in the upper half.

# Facteurs de risques

- Facteurs oncologiques
  - Ménopause précoce induite par la chimiothérapie
  - Inhibiteurs de l'aromatase (cancer du sein)
  - Castration androgénique (cancer prostate)
  - Glucocorticoïdes
- Facteurs non-oncologiques
  - Tabagisme
  - ROH
  - Manque d'exercice
  - Faible prise calcium
  - Déficience vitamine D
  - Etc.



# Myélome multiple

- Indications de traitement
  - Lésion(s) lytique(s) 2<sup>e</sup> ostéopénie
  - Fracture de compression 2<sup>e</sup> ostéopénie
  - Douleurs 2<sup>e</sup> aux lésions lytiques
  - Ostéopénie sans lésion lytique : raisonnable...
  - Myélome multiple actif sous tx (NCCN)
- Traitement non indiqué
  - Myélome indolent sans lésion lytique
- Régulateurs métabolisme osseux
  - Aredia<sup>®</sup>
  - Zometa<sup>®</sup>
  - +/- Suppléments Calcium + vitamine D (risque d'hyperCa<sup>2+</sup>)
- Durée traitement
  - 2 ans puis réévaluer (risques vs bénéfices)

Guidelines ASCO 2007  
NCCN Guidelines Multiple Myeloma



# Cancer du sein

- Indications de traitement

- Adjuvant

- Suivre les recommandations canadiennes en ostéoporose

- Mesurer la DMO si patient à risque (Annexe I)

- Score-T  $\leq$  - 2.5 = Tx (Annexe II)

- Régulateurs du métabolisme osseux

- Biphosphonates PO (IV)

- Suppléments Calcium + vitamine D

CMAJ 182(17). Nov 23, 2010. 1864-73

J Clin Oncol 2003;21:4042

# Cancer du sein

- Indications de traitement
  - Adjuvant + Inhibiteurs de l'aromatase (IA)
    - IA = Facteur de risque → Mesurer la DMO
    - Recommandations générales
      - Score-T  $\leq$  -2.5 : Tx
      - Score-T -1.0 à -2.5 avec un FR de fx + IA : Tx
    - UK Expert Group
      - Tx : âge > 75 ans +  $\geq$  1 FR fx ostéoporotique
      - Tx : âge < 75 ans préménopausée + suppression ovarienne + Score-T  $\leq$  - 1.0
    - Suivi DMO : q 1 an ad DMO  $\leq$  -2.5 ou q 2 ans après début tx (ø consensus)

Cancer Treat Rev 2008; 34 Suppl 1:S3

J Clin Oncol 2003;21:4042

# Cancer du sein

- Indications de traitement
  - Métastatique (Ø métastase osseuse)
    - Ø régulateur du métabolisme osseux
      - Suivre les lignes directrices en ostéoporose
  - Métastases osseuses
    - ASCO : signes de destruction osseuse à la radiographie, TDM ou IRM +/- symptômes)
    - NCCN : +/- lésions lytiques + survie  $\geq$  3 mois : raisonnable si tx actif
      - Régulateurs métabolisme osseux
        - Xgeva<sup>®</sup>
        - Aredia<sup>®</sup> ou Zometa<sup>®</sup>
        - Suppléments Calcium + vitamine D
  - Durée traitement
    - Ø clair (données limitées > 2 ans)
      - ASCO : jusqu'à ↓ état général
      - NCCN : réévaluer après 2 ans de tx





# Cancer de la prostate

- Indications de traitement
  - Adjuvant
    - Suivre les recommandations canadiennes en ostéoporose
    - Quand débiter les biphosphonates chez patient avec traitement anti-androgénique?
      - Pas de consensus
  - Métastases osseuses
    - Régulateurs métabolisme osseux
      - Zometa® (Aredia®)
      - Xgeva®
      - Suppléments Calcium + Vitamine D
- Durée de traitement
  - Ø clair

NCCN Guidelines - Prostate cancer

# Régulateurs métabolisme osseux

## Biphosphonates

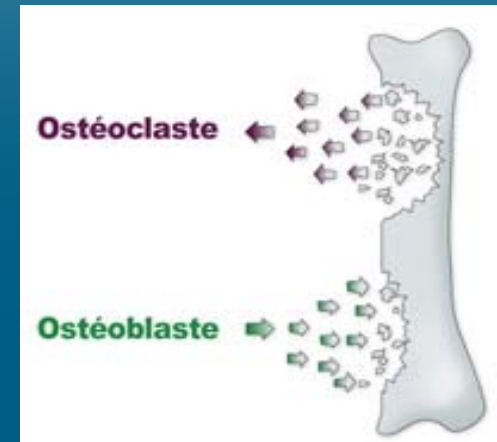
- Biphosphonates : inhibe résorption osseuse par suppression de l'activité ostéoclastique


- Non-nitrogène

- Etidronate (Didronel<sup>®</sup>)
- Clodronate (Bonefos<sup>®</sup>)

- Nitrogène : +++ puissant

- Alendronate (Fosamax<sup>®</sup>)
- Risedronate (Actonel<sup>®</sup>)
- Pamidronate (Aredia<sup>®</sup>) = 36 \$ / 90 mg
- Acide zolédronique (Zometa<sup>®</sup>) = 559\$ / 4 mg





# Régulateurs métabolisme osseux

## Biphosphonates intraveineux

- Posologies
  - Aredia® 90 mg IV en 2 h q 3-4 sem
  - Zometa® 4 mg IV en 15 min. q 3-4 sem
- Suivi
  - Créatinine: avant chaque tx
    - Suspendre tx si détérioration fct rénale sans autre cause apparente (Annexe III)
  - Ca<sup>2+</sup>, PO<sup>4-</sup>, Mg<sup>2+</sup>, électrolytes, Hb : régulièrement
  - Protéinurie : q 3-6 mois (myélome multiple)
- Précautions : IR
  - Zometa®
    - Clcr 30-60 ml/min : Ajuster la dose (Annexe III)
    - Clcr < 30 ml/min : Non recommandé
  - Aredia®
    - Créatinine >265 µmol/L ou Clcr < 30 ml/min
      - Administrer en 4-6 h



# Régulateurs métabolisme osseux

## Complications associées aux biphosphonates

- Symptômes pseudo-grippaux
  - 30-50 % des patients à la 1<sup>ère</sup> dose
  - Tx : acétaminophène ou AINS
- Toxicités oculaires (Santé Canada octobre 2003)  
(conjonctivite, uvéite, inflammation orbitale, etc.)
  - Tx : Cesser le biphosphonate
- Insuffisance rénale
  - Dose et durée de perfusion dépendante
  - Tx : hydratation, éviter mx néphrotoxiques, ajuster durée perfusion +/- dose
- Désordres électrolytiques
- Ostéonécrose de la mâchoire
  - 0.8-12 % (Zometa<sup>®</sup> > Aredia<sup>®</sup>)
  - Tx : hygiène buccale, examen dentaire avant de débuter le tx, éviter procédure dentaire invasive si possible

# Régulateurs métabolisme osseux

## Denosumab (Xgeva®)



- Anticorps monoclonal - Inhibiteur du ligand RANK
- Indications
  - Prévention des complications osseuses chez pts avec métastases osseuses 2<sup>e</sup> tumeur solide (sein, prostate, CPNPC et autres tumeurs solides)
- Posologie :
  - Xgeva® 120 mg SC q 4 semaines (Prolia® 60 mg SC q 6 mois)
- Ajustements des doses
  - Clcr < 60 ml/min : ↑ risque hypocalcémie (Clcr < 30ml/min : ø étude)
  - Peut être administré en HD : 50% de la dose
- Effets indésirables
  - HypoCa<sup>2+</sup>, hypoPO<sub>4</sub><sup>-</sup>, fatigue/asthénie, dyspnée, ostéonécrose de la mâchoire...
- Suivi
  - Fonction rénale : non recommandé...
  - Ca<sup>2+</sup> : si pt à risque d'hypocalcémie
- Coût : Xgeva = 559\$/unité (≈ 7 000\$/an)
- Couverture:
  - Mx d'exception (Prolia®) : ostéoporose post-ménopausique avec une C-I aux biphosphonates oraux
  - Patient d'exception
  - Programme Victoire



## Suppléments calcium et vitamine D

- Recommandé : si  $\emptyset$  contre-indication
  - Diminue le risque d'hypocalcémie
  - Maintien de l'homéostasie osseuse
- Études avec biphosphonates incluait des suppléments de calcium et vitamine D
- Cancer du sein : à risque de déficience en vitamine D
- Posologie (par jour)
  - 1200 mg Calcium élémentaire (alimentation + suppléments)
  - 400 à 800-1000 UI vitamine D
    - Selon risque de déficience en vitamine D

CMAJ 182(17). Nov 23, 2010. 1864-73

NCCN

Cancer 2008;113:1438

# Annexe I

## Indications de mesurer la DMO

- Adultes  $\geq 50$  ans
  - Âge  $\geq 65$  ans (homme ou femme)
  - Facteurs de risque de fx (femmes postménopausées ou hommes 50-64 ans)
    - Fx fragilité  $\geq 40$  ans
    - Usage prolongé de glucocorticoïdes
    - Mx à risque\*
    - Fx de la hanche
    - Fx vertébrale ou ostéopénie
    - Tabagisme
    - ROH
    - Poids  $> 60$  kg ou perte de poids majeure
    - Arthrite rhumatoïde
    - Maladie associée à l'ostéoporose
- Adultes  $< 50$  ans
  - Usage prolongé de glucocorticoïdes
  - Mx à risque\*
  - Hypogonadisme ou ménopause prématurée
  - Syndrome de malabsorption
  - Hyperparathyroïdie primaire
  - Maladie associée à perte osseuse et/ou fx

\* IA ou castration androgénique

Guidelines osteoporosis Canada 2010

## Annexe II

### Critères WHO

Score-T $\geq -1.0$	Normal
Score-T -1.0 à -2.5	Ostéopénie
Score-T $\leq -2.5$	Ostéoporose



## Annexe III - Ajustement Zometa<sup>®</sup> selon la fonction rénale

Clcr (ml/min) au départ	Dose de Zometa <sup>®</sup> recommandée
> 60	4.0 mg
50-60	3.5 mg
40-49	3.3 mg
30-39	3.0 mg

- Suspendre le tx si détérioration de la fct rénale
  - Créatinine de départ < 123 µmol/L : ↑ 44 µmol/L
  - Créatinine de départ > 123 µmol/L : ↑ 88 µmol/L
- Reprendre le Zometa<sup>®</sup> lorsque créatinine revient à ≈10% de la valeur de départ



# Questions ???

# Références

- Hillner B et al. American Society of clinical Oncology 2003 update on the role of biphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:4042
- Kyle A et al. American Society of Clinical Oncology 2007. Clinical practice Guideline update on the role of biphosphonates in multiple myeloma. JCO 2007. Vol 25, No 17 :2464-72
- Hatoum HT et al. Zoledronique acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone métastases: analysis of a national medical claims database. Cancer 2008;113:1438
- NCCN Guidelines Version 2.2011 Updates Breast Cancer
- NCCN Guidelines Version1.2012 Multiple Myeloma - Updates
- NCCN Guidelines Version 4.2011 - Prostate Cancer
- NCCN Task Force Report : Bone Health in Cancer Care J Natl Compr Canc Netw. 2009 June;7(Suppl 3):S1-35
- Papaioannou A et al. 2010 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada : summary. CMAJ 182(17). Nov 23, 2010. 1864-73
- Reid D 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 2008; 34 Suppl 1:S3
- Van Poznak C et al. American Society of Clinical Oncology Clinical practice guideline update of the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. ASCO 2011
- [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories\\_avis/prof/zometa\\_aclasta\\_hpc-cps-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories_avis/prof/zometa_aclasta_hpc-cps-fra.php) (consulté le 1er août 2011)