



OSTEONECROSI DELLE OSSA
MASCELLARI (ONJ)
DA BIFOSFONATI
E ALTRI FARMACI:
PREVENZIONE, DIAGNOSI,
FARMACOVIGILANZA,
TRATTAMENTO - UPDATE 2014



Alessandria, 10 maggio 2014
Associazione Cultura e Sviluppo

ONJ: AGENTI ANTIANGIOGENETICI E TARGET THERAPY
Le altre neoplasie
Giordana Bettini





ANTIRESORPTIVE agents

Bisfosfonati (NBP)

Denosumab (DEN) Prolia, Xgeva

ANTI-TARGET therapy

Bevacizumab (BEV) Avastin

Sunitinib (SUN) Sutent

Sorafenib (SOR) Nexavar

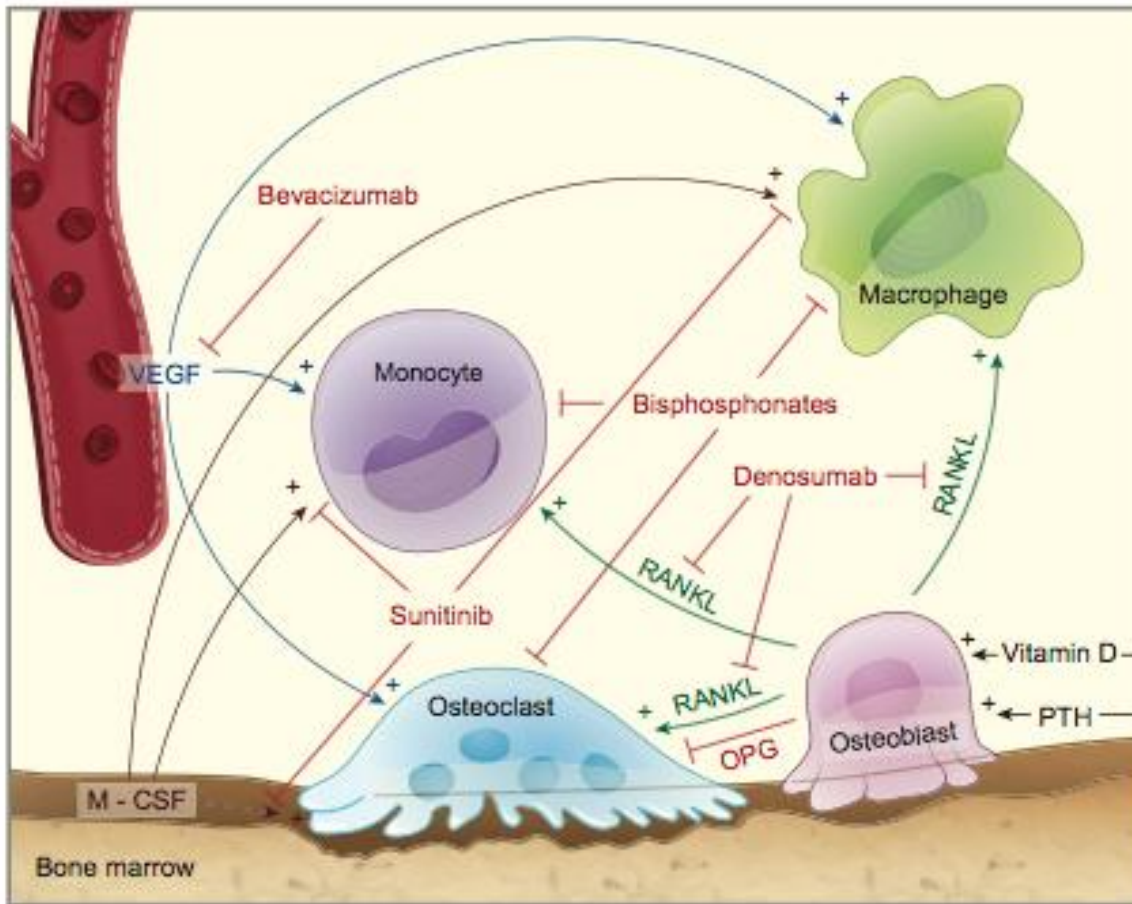
Pazopanib (PAZ) Votrient

Anti-angiogenetic drugs

Temsirolimus (TEM) Torisel

Everolimus (EVE) Afinitor

mTOR inhibitors



NBP

Inibizione enzima farnesil-difosfato sintetasi

- Alterazioni citoscheletriche a carico osteoclasti
- Apoptosi osteoclasta maturo

DEN

Ab monoclonale anti-ligando RANKL (sul recettore RANK)

- Blocco attivazione RANK
- Blocco maturazione osteoclasti da precursori

MECCANISMO D'AZIONE:

inibizione riassorbimento osseo osteoclasto-mediato

MECCANISMO D'AZIONE

BEV

Ab monoclonale anti-VEGF

- legame a VEGF libero
- blocco link a VEGFR₁ e ₂

↓ neoangiogenesi tumorale,
migrazione endotelio, permeabilità
vascolare

SUN/SOR

Inibitori recettori tirosin-
chinasi trasmembrana

↓ neoangiogenesi,
distruzione endotelio tumorale,
apoptosi cellule tumorali

EVE (mTOR

Bersaglio selettivo mTORⁱⁿ
rapamicina: serina-treonina
chinasi

↓ VEGF, blocco proliferazione
endotelio, fibroblasti e cellule
tumorali

+ Indicazioni di utilizzo



	indicazione	posologia
DEN	<ul style="list-style-type: none"> tum. solidi metastatici (no MM) osteoporosi post-menopausale prev. osteopenia ormono-dip. ca mamm. e prost. <p>FDA 2010 FDA 2010 2011</p>	<ul style="list-style-type: none"> 60 mg/6m s.c. 120 mg/4w s.c.
BEV	<ul style="list-style-type: none"> ca. mammario metastatico ca. renale ca. coloretale, ca. ovarico NSCLC glioblastoma 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg/2w e.v. 15 mg//kg/3w e.v.
SUN/SO R	<ul style="list-style-type: none"> GIST pNET ca. renale recidivante ca. epatocellulare 	<ul style="list-style-type: none"> 50 mg day/4w os 800 mg day os
EVE	<ul style="list-style-type: none"> ca. mammario avanzato ca. renale avanzato pNET prev. rigetto in tapiantati artrite reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg day os

+ ONJ e ANTIANGIOGENETICI_1



■ BRONJ

- 0.8-12%
- 1.2-2.4% MM e ca. mammario

AAOMS 2013

Hoff AO, J Bone Miner Res 2008
Lo JC, J Oral Maxillofac Surg 2010

- BEV-onj: 55 casi/800.000 esposti
- SUN-onj: 27 casi/100.000 esposti

British and French Reg Ag. Prescribe Int. 2011
Sexton PJ, Med Sci 2011

- case reports descritti
- incidenza non nota

Hoefert S, OOOO 2010
Bozas G, Onkologie 2010
Koch FP, J Oral Maxillofac Surg 2011

CASE REPORTS 2008-2013

Estilo	2008	J Clin Oncol
Estilo	2008	J Clin Oncol
Greuter	2008	Annals of Oncology
Serra	2009	J Immunopathol Pharmacol
Guarnieri	2010	Breast Cancer Res Pract
Guarnieri	2010	Breast Cancer Res Pract
Koch	2011	Oral and Maxillofacial Surg
Hopp	2011	J Oral Maxillofac Surg
Fleissing	2012	Oral Med Oral Surg Oral Pathol
Nicolatou-Galitis	2012	Oral Med Oral Surg Oral Pathol
Megremanne	2012	J Oral Maxillofacial Surg
Disel	2012	Oral Oncology
Brunamonti	2012	J Immunopathol Pharmacol
Pakosch	2012	Oral and Maxillofacial Surg
Bettini	2012	BMJ Case Report
Sato	2013	Nihon Shokakibyō
Santos-Silva	2013	Oral Med Oral Surg Oral Pathol

Ca. mammario	BEV
Glioblastoma	BEV
Ca. mammario	BEV
Ca. mammario	BEV
Ca. mammario	BEV
Ca. mammario	BEV
Ca. rene	SUN
Trombosi retina	BEV
Ca. rene	SUN
Ca. rene	SUN
Glioblastoma	BEV
Ca. colon	BEV
Adenoca. parotide	BEV
Ca. pancreas	BEV
Ca. polmone	BEV
Ca. colon	BEV
Ca. rene	BEV

- 14 casi in BEV



- 5 ca. mammario
- 2 ca. colon
- 1 ca. pancreas, 1 ca. polmone, 1 ca. rene
- 2 glioblastoma
- 1 adenoca. parotide
- 1 trombosi retinica

- 3 casi di ca. renale m+ in SUN

- età media 55 aa; M:F=7:9 (1 np)
- durata terapia 1-48 m
- sospensione BEV/SUN dalla diagnosi ONJ in 8 casi
- follow-up 1-36 m

+ ONJ e ANTIANGIOGENETICI_2



- **NBP + BEV/SUN**

- 2-2.4 %

Aragon-Ching JB, Cancer Invest 2009
Christodoulou C, Oncology 2009
Van Poznak C, Breast Cancer Res Treat 2010
Guarnieri V, Breast Cancer Res Treat 2010
Fusco V, J Clin Oncol 2011
Bozas G, J Clin Oncol 2011

- Presentazione più precoce e severa

Brunello A, Bone 2009
Aragon-Ching JB, Cancer Invest 2009
Ayllon J, Ann Oncol. 2009
Hoefert S, OOOO 2010
Lescaille G, Bone 2014


+ ONJ e ANTIANGIOGENETICI_2

■ NBP + BEV/SUN

Guarnieri V, Breast Cancer Res Treat 2010: 3.560 pz. con neoplasia solida m+
Incidenza onj in NBP: 0.2%
Incidenza onj in NBP + BEV: 0.9 %

Christodoulou C, Oncology 2009: 25/116 pz. oncologici NBP + BEV/SUN
Incidenza onj in NBP: 1.1%
Incidenza onj in NBP + BEV: 16 % (p=0.008)

Lescaille G, Bone 2014: 10/42 pz. oncologici NBP + BEV/SUN
↑ incidenza onj in NBP + BEV (p=0.01)
NBP + BEV esordio precoce (12.4m vs 23m in NBP; p<0.05)
6.7 volte rischio di onj 'spontanea' in NBP + BEV
> frequenza lesioni multiple, non differenze in estensione
limitato n° casi non consente confronto tra neoplasie



NBP + BEV presentano malattia oncologica più avanzata
potenziale aumento del rischio di sviluppare onj

+ ONJ e inibitori mTOR



- NBP + EVE: 2 case reports

- ONJ mascellare

RCC in Ac. Zoledronico + Everolimus os per metastasi polmonari

Campisi G et al., Annali Stomatol 2013

- ONJ mandibola

Ca. tiroide in Ac. Zoledronico + Everolimus os per metastasi ossee

Kim DW et al., BJOMS 2013



ONJ e DENOSUMAB (antiresorptive drug)



- ASCO: inizio tp. alla diagnosi radiologica di metastasi ossee

Van Poznak CH, et al. ASCO executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:1221–7.

- ≈ 100% MM; 65-80% ca. mammario e prostata, 30-40% ca. polmone sviluppano metastasi ossee

Langer C, Lung Cancer 2010; Pentylala SN, Med oncol 2000

- Efficacia DEN nella prevenzione di eventi scheletrici avversi superiore a NBP in ca. mamamario m+ e ca. prostata m+

- DEN+: ↑ sopravvivenza in NSCLC
 - ↑ mortalità in MM
 - ↑ nuove metastasi in ca. prostata ormono-resistente (p=non sign)

Henry DH, J Clin Oncol 2011; Fizazi K, Lancet 2011

- Effetto DEN reversibile con ↓ livelli sierici, non legame con osso

Bone HG, J Clin Endocrinol Metab 2011; Pichardo SEC, J Cranio Maxillofac Sur 2013

+ ONJ e DENOSUMAB (antiresorptive drug)



- incidenza DEN-onj in malattia oncologica avanzata: 0-4.6% (trial clinici)

Lipton A, J Clin Oncol 2007
Fizazi K, et al. J Clin Oncol 2009
Smith MR, Lancet 2012

- ↑ rischio DEN+ vs DEN-

Stopeck AT, J Clin Oncol 2010; Fizazi K, Lancet 2011; Smith MR, Lancet 2012

- = rischio DEN+ vs DEN-

Lipton A, J Clin Oncol 2007; Smith MR, NEJM 2009; Henry DH, J Clin Oncol 2011;
Van den Wyngaert T, Support Care Cancer 2011; Saad F, Ann Oncol 2012

+ ONJ e DENOSUMAB (antiresorptive drug)

Metanalisi principali RCT

Qi WX, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014;19:403–410.

- 7 RCT / 325 articoli correlati (5 RCT fase III; 2 RCT fase II)
- 8963 pz con tum. solido: 4585 DEN+, 3135 NBP+, 1450 placebo

RISULTATI

- Incidenza DEN-onj: 1.7%
- ↑ rischio onj in DEN+ vs NBP+ e placebo ($p=0.029$; RR=1.48 e 16.3)
- ↑ DEN-onj in ca. prostata vs non ca. prostata ($p=0.02$)

Incidenza bassa, ma alto RR in DEN+

Lipton A, *J Clin Oncol* 2007
Fizazi K, et al. *J Clin Oncol* 2009
Smith MR, *NEJM* 2009
Stopeck AT, *J Clin Oncol* 2010
Henry DH, *J Clin Oncol* 2011
Fizazi K, *Lancet* 2011
Smith MR, *Lancet* 2012

+ ONJ e DENOSUMAB (antiresorptive drug)



CASE REPORTS

Aghaloo TL, J Oral Maxillofac Surg 2010

Hutchinson M, J Oral Maxillofac Surg 2010

Fedele S, Am J Med 2010

Pichardo SEC, J Cranio Maxillofac Sur 2013

Aghaloo TL, J Oral Maxillofac Surg 2014



tum. solido m+

Neuprez A, Osteopor Int 2013

giordanabettini@libero.it
UOC Chir. Maxillo-facciale, Dip. Neuroscienze
Univeristà degli Studi di Padova