

# VI Congresso Nazionale della Società Italiana Di Osteoncologia

*Padova 15 Novembre 2017 – Palazzo Zacco*

## OSTEONECROSIS OF THE JAW AND TREATMENT WITH BONE ANTIRESORPTIVE AGENTS IN PATIENTS WITH BONE METASTASES FROM SOLID TUMOURS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

**Selma Ahcene-Djaballah, MD**

*U.O.C. Oncologia Medica 1*

*Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale*

*Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova*



# Le metastasi ossee

---

- L'osso è una delle più frequenti sedi di metastasi da tumori solidi
- Circa 2/3 dei pazienti affetti da ca. mammella e ca. prostata e 1/3 ca. polmonare
- Causa di morbidità nel paziente oncologico
- Rischio di SRE e complicanze
- Impatto sulla qualità di vita, sulla sopravvivenza (anni), costi sociali.

# Trattamento delle metastasi ossee

---

Approccio multidisciplinare integrato

```
graph TD; A[Approccio multidisciplinare integrato] --> B[TERAPIA LOCALE]; A --> C[TERAPIA SISTEMICA]; B --> B1[Radioterapia]; B --> B2[Chirurgia]; B --> B3[Vertebroplastica]; C --> C1[Chemioterapia]; C --> C2[Endocrinoterapia]; C --> C3[Inibitori del riassorbimento osseo];
```

TERAPIA LOCALE

Radioterapia  
Chirurgia  
Vertebroplastica

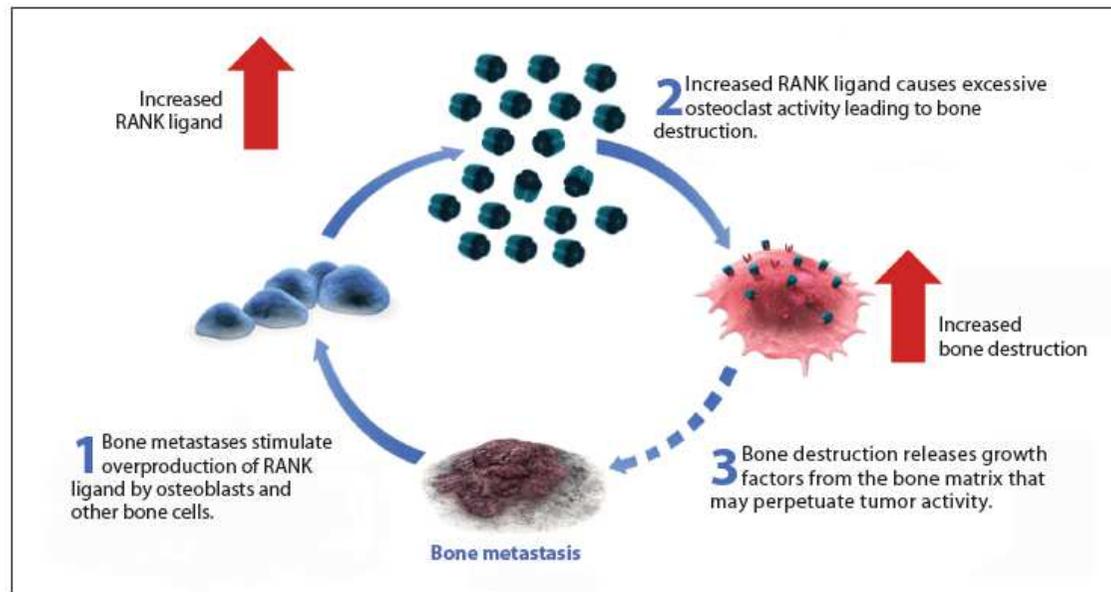
TERAPIA SISTEMICA

Chemioterapia  
Endocrinoterapia  
Inibitori del  
riassorbimento osseo

# Terapia con inibitori del riassorbimento osseo

→ **BISFOSFONATI**: attraverso un saldo legame con i cristalli di idrossiapatite modulano il turnover scheletrico e inibiscono selettivamente il riassorbimento osseo osteoclasto-mediato.

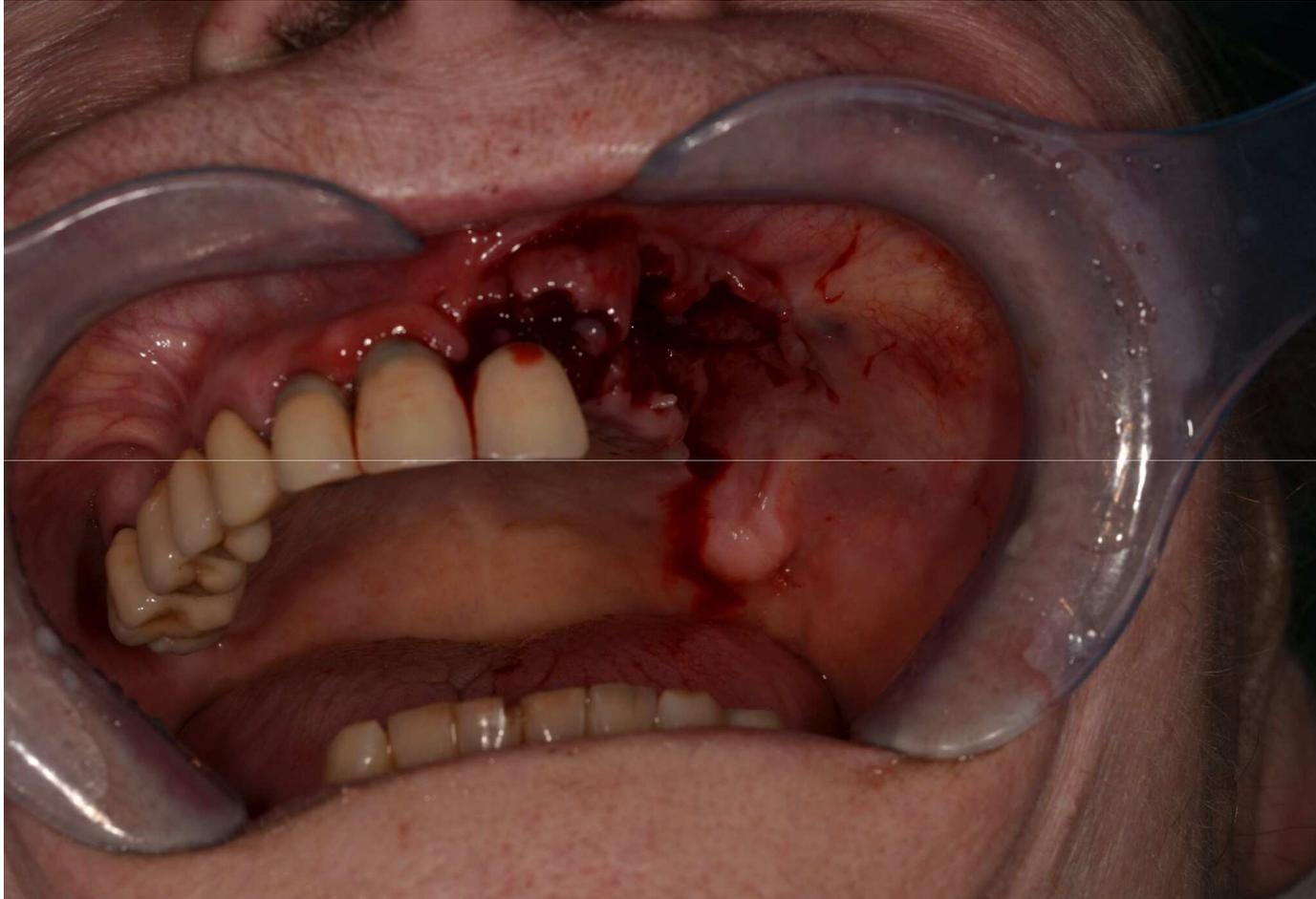
→ **DENOSUMAB**: anticorpo umanizzato contro RANKL in grado di bloccare l'attivazione degli osteoclasti indotta dall'interazione RANKL e ritardare la comparsa di SRE.



**Figure 2: The Vicious Cycle of Bone Destruction From Metastases: the Role of RANK Ligand**—Increased levels of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK) ligand are both the result of the presence of bone metastases and the cause of excessive osteoclast activity that in turn increases bone destruction. Data from: Mundy GR. *Nat Rev Cancer*. 2002[2] and Roodman GD. *N Engl J Med*. 2004.[97]

# Trattamento con inibitori del riassorbimento osseo: ONJ

---



Area di esposizione dell'osso nella regione maxillo-facciale che non guarisce entro 8 settimane dal suo riscontro

# Osteonecrosi della mandibola

Incidenza di 1-2% negli studi randomizzati;  $\approx$  6 - 10% in studi osservazionali;

Al momento non esistono studi esaustivi per stabilire se il rischio sia maggiore con i Bisfosfonati o con il Denosumab;

Fisiopatologia poco chiara:

- Ridotto turn-over osseo
- Azione antiangiogenica
- Elementi genetici:

- ↳ farnasil-pirofosfato sintetasi
- ↳ citocromo CYP450 CYP2C8



# Obiettivi dello studio

---

- Determinare prevalenza di Osteonecrosi della mandibola in popolazione non selezionata sottoposta a terapia antiriassorbitiva ossea
- Valutare il tempo d'insorgenza (Time to Onset of ONJ)

# Pazienti e metodi

---

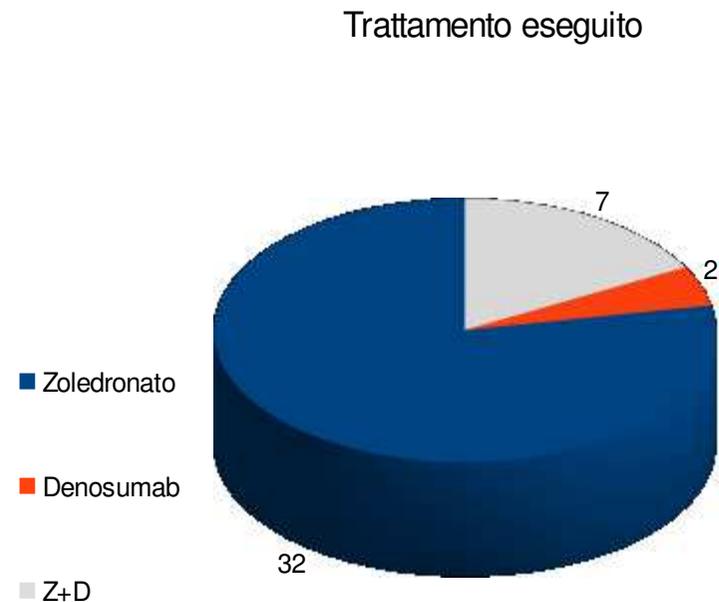
- Pazienti con metastasi ossee
- In trattamento con Zoledronate o Denosumab tra Gennaio 2010 a Dicembre 2016
- Conferma clinico-radiologica di Osteonecrosi della mandibola c/o Chirurgia Maxillo-facciale (Regional Center for Prevention, Diagnosis and Treatment of Medication and Radiation-related Bone Diseases of the Head and Neck, University Hospital of Padua.)

## Criteria di Esclusione:

- Neoplasie del distretto cervico-facciale
- Pregressa radioterapia a livello cervicale

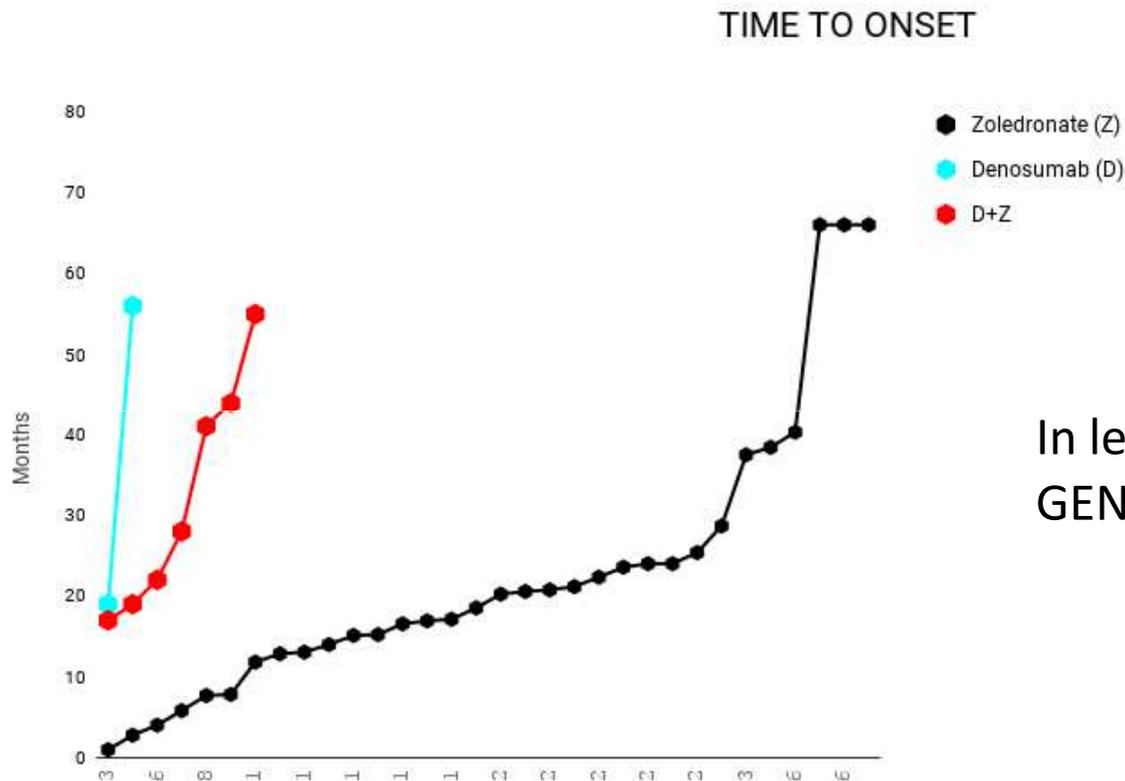
# Risultati – pazienti con ONJ

	N (%)
Donne	27 (66)
Uomini	14 (34)
<b>Tumore primitivo</b>	
Mammella	24 (59)
Prostata	9 (22)
Polmone	2 (5)
Altri	6 (14)
<b>Misure preventive odontoiatriche</b>	
Si	17 (42)
No	24 (58)



**PREVALENZA 3.5%**

# Risultati – Time to onset of ONJ



In letteratura TTO tra 1.4 a 3 anni  
GENVABO study: TTO=2.2 [2.1-2.8]

<b>Median time to onset:</b>	<b>21 mesi [1 -66]</b>
<b>Solo Zoledronato:</b>	<b>17,4 mesi [1 -66]</b>
<b>Solo Denosumab:</b>	<b>37,5 mesi [19-56]</b>
<b>Associazione Zol + Den:</b>	<b>28 mesi [17-55]</b>

# Follow-up

---

Dopo sospensione della terapia con inibitore del riassorbimento osseo:

- 16 PAZIENTI (39%) HANNO AVUTO PROGRESSIONE OSSEA
- 9 PAZIENTI (22%) HANNO PRESENTATO UN EVENTO SCHELETRICO
- 6 PAZIENTI HANNO RIPRESO TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA
- 12 PAZIENTI VIVI AL MOMENTO DELL'ANALISI

# Conclusioni

---

ONJ nella pratica clinica ha prevalenza piu alta rispetto agli studi randomizzati;

Necessità di studi prospettici osservazionali (DB metastasi ossee?)

Durata e schedula ottimale da valutare anche in considerazione del rapporto costo -beneficio

# Acknowledgements

---

**UOC Oncologia Medica 1, Dipartimento  
Oncologia Clinica e Sperimentale,  
Istituto Oncologico Veneto  
IRCCS,Padova**  
B.Chiusole  
A.Brunello  
M.Maruzzo  
G.Pusole  
V.Zagonel

**Unit of Maxillo-facial Surgery,  
Department of Neurosciences,  
University Hospital of Padua**  
G.Bettini  
A.Bedogni  
G.Saia

**Farmacia Ospedaliera, Istituto  
Oncologico Veneto IRCCS,Padova**  
F.Todino  
A.Palozzo

**Familial Cancer Clinic, Istituto  
Oncologico Veneto - IRCCS,  
Padova**  
S.Zovato

# GRAZIE



*[selma.ahcenedjaballah@iov.veneto.it](mailto:selma.ahcenedjaballah@iov.veneto.it)*

---