



**VI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA  
DI OSTEONCOLOGIA (ISO)**

**Padova, 14-15 Novembre 2017  
PALAZZO ZACCO**

*Presidenti: D. Santini, V. Zaganel*

*Comitato Scientifico ISO: A. Berruti, F. Bertoldo, N. Calipari, R. Casadei, T. Ibrahim, G. Lanzetta*

*Responsabili Scientifici: A. Brunello, S. Zovato*



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

**Network**

Adult Cancers  
(ERN EURACAN)



**Caso Clinico  
Trattamento con Bone Modifying Agents (BMAs)  
in una  
Paziente Lungo-sopravvivenente  
affetta da  
Carcinoma Della Mammella**

Alberto Bongiovanni

Centro di Osteoncologia e Tumori Rari (CDO-TR)

IRST IRCCS Meldola

[alberto.bongiovanni@irst.emr.it](mailto:alberto.bongiovanni@irst.emr.it)

ISTITUT  
SCIENTIFIC  
ROMAGNOLI  
PER LO STUDIO E LA CURA  
DEI TUMORI

# Caso Clinico

- F, 37 anni
- PS=0 ECOG
- Anamnesi Patologica Remota: NDR

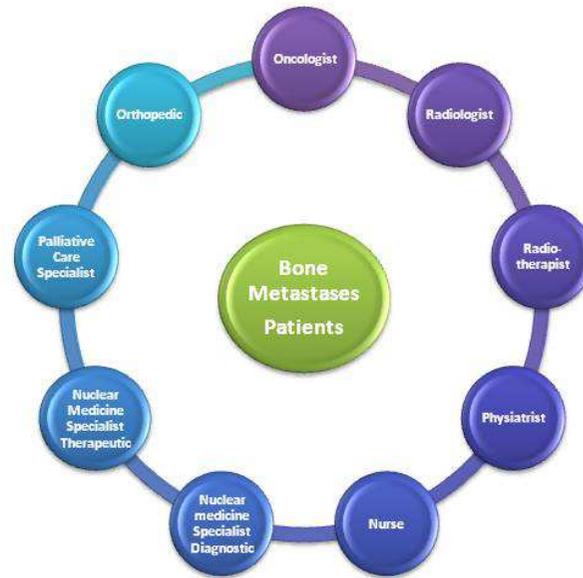
# Anamnesi Patologica Prossima

(Presso altro centro)

- Ottobre 2007 Eco mammaria: riscontro di multipli noduli sospetti a livello della mammella dx con alterazioni dell'architettura e della struttura dei linfonodi ascellari
- Esame istologico: carcinoma lobulare infiltrante, ER 99.5%, PgR 99.5%, Mib1 85.6%, HER2/neu 1+
- Ottobre 2007 TC Addome Completo con mdc: riscontro di multiple formazioni a prevalente carattere osteolitico a carico di tutti i metameri analizzati e del bacino
- CEA/CA15.3: nn
- Ottobre 2007 Scintigrafia Ossea : ipercaptazione a livello di D7, III costa sx, D11, X costa sx e al passaggio di L4-L5.
- Ottobre 2007 TC Torace Addome completo con mdc: multipli noduli polmonari; multiple aree di localizzazione secondaria, osteolitiche, nei corpi vertebrali del rachide dorsale e dei segmenti scheletrici del rachide lombare e del bacino.

# La paziente si è recata presso il nostro centro

- Novembre 2007 Visita Multidisciplinare di Osteoncologia



# Ambulatorio Multidisciplinare di Osteoncologia



## A chi è rivolto:

- Pazienti con prima diagnosi di metastasi ossee da tumori solidi o con tumori primitivi dell'osso o con metastasi ossee a rischio o in caso di lesioni ossee dubbie.

## 3 Fasi:

1) Un' Infermiera dedicata spiega al paziente come verrà svolta la Visita Multidisciplinare di Osteoncologia e somministra al paziente il questionario sul dolore denominato "Brief Pain Inventory " (BPI)

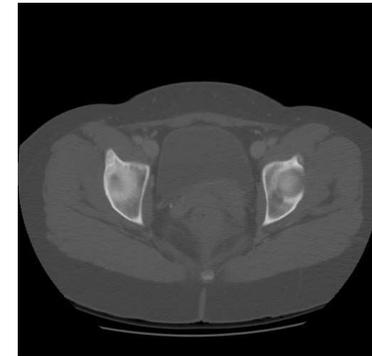
2) Nella seconda fase la storia clinica del paziente viene valutata dal gruppo multidisciplinare che consiste di un oncologo , che è anche il coordinatore, un palliativista, un radioterapista, un ortopedico, un fisiatra , un medico nucleare e un radiologo e dall'infermiera dedicata. Tutti I membri prendono parte al processo decisionale. Il paziente viene visitato dallo staff al completo e al termine riceve un referto completo e dettagliato con tutte le indicazioni della visita multidisciplinare.

3) Al paziente viene chiesto di completare un questionario anonimo sulla qualità del servizio offerto

# Visita Multidisciplinare di Osteoncologia



• Le indagini eseguite ( scintigrafia ossea , TC , RMN) evidenziano multiple localizzazioni al rachide in toto : la vertebra dorsale a maggior rischio appare D10 che presenta iniziali segni di crollo somatico compatibile con la sintomatologia dolorosa riferita dalla paziente. Altre piccole lesioni a livello del sacro e dell'ala iliaca sinistra e della branca ischio-pubica sinistra; più estesa lesione litica in regione sovraacetabolare sinistra.



Programma terapeutico:

- 1- Terapia specifica: 5FU + LFA + VNR ( Nolè-Goldhirsch)
- 2 -Protocollo randomizzato Zometa vs Denosumab (AMG 20050136). si consegna lettera informativa per la paziente e per il curante;
- 3- Terapia antalgica: continua terapia in atto, coefferalgan 1 cp x 2 al dì;
- 4- Ortesi: CAMP C35;
- 5- Radioterapia su D10 (in considerazione della sede potrà iniziare chemioterapia subito al termine della RT);
- 6- Controllo TC TB a 3 mesi;
- 7- Evitare sforzi e pesi.

[Ann Oncol.](#) 1997 Sep;8(9):865-70.

**Phase I-II study of vinorelbine in combination with 5-fluorouracil and folinic acid as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a regimen with a low subjective toxic burden.** Nolè F., Goldhirsch A. et al.

“...There were seven complete responses (18%), 17 partial responses (44%), and for nine patients (23%) disease was stable

...Nausea, vomiting, and anorexia were mild to moderate and reported by less than half of the patients. Alopecia was moderate and occurred in about one-third of the patients. The other side effects were mild and easily manageable.”

[Radiother Oncol.](#) 2005 Apr;75(1):54-63. Epub 2004 Oct 28.

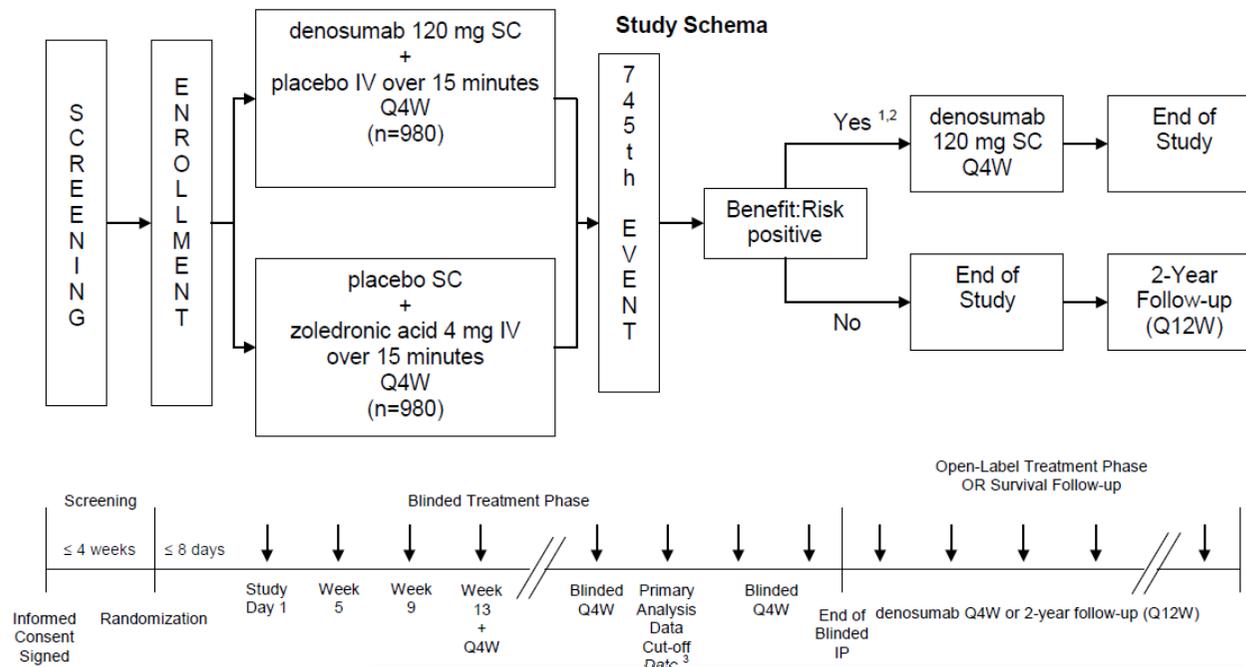
**Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05).** Rose et al

“The intention-to-treat overall response rates (95% CI) for 8/1 vs 20/5 were 53% (45-62%) vs 61% (53-70%), P=0.18.”

# Strategia Terapeutica Iniziale

- 12/11/2007-14/5/2008  
-**CHT Nolè-Goldirsch (5FU,LFA,VNR)**
  
- 26/11/2007 al 30/11/2007  
-**Radioterapia 20 Gy/5 fr** su tratti Rachide dorsale
  
- 06/12/2007 Bone Modifying Agent “**STUDIO AMG DENOSUMAB 20050136**”

## STUDIO AMG DENOSUMAB 20050136



• 06/12/2007-17/07/2009 **12/02/2010 Apertura Cieco: Ac. Zoledronico**

- Ipocalcemia G1 dopo la I somministrazione

• 13/08/2009-29/2/2012 **DENOSUMAB OPEN-LABEL**

• 12/08/2014-21/03/2017 **DENOSUMAB**

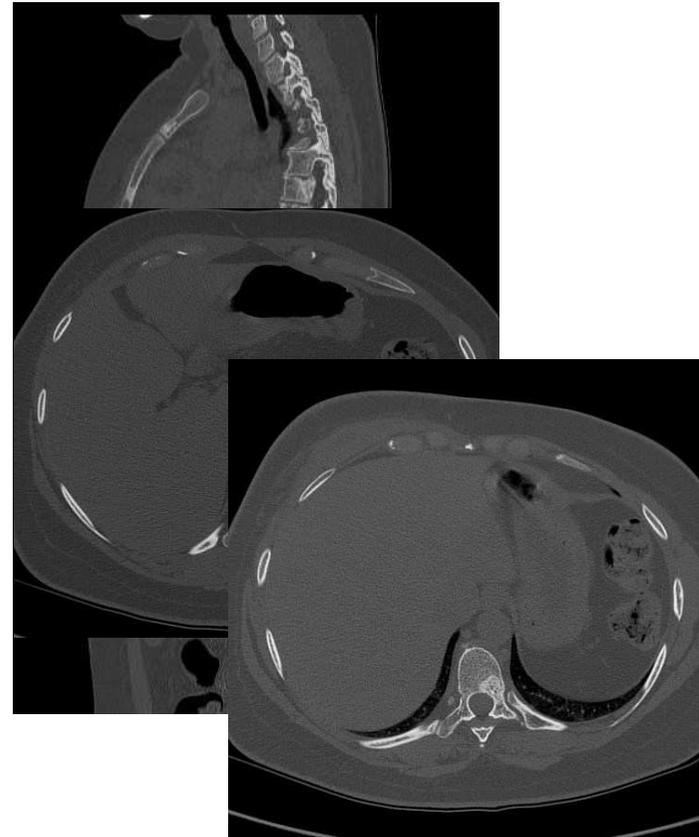
- No tossicità di rilievo. No episodi di ONJ (controlli odontoiatrici semestrali)

# Rivalutazione dopo 3 cicli di CHT di I linea

TC Ottobre 2007



TC Gennaio 2008



Stabilità di Malattia secondo criteri RECIST

# Il Visita Multidisciplinare di Osteoncologia

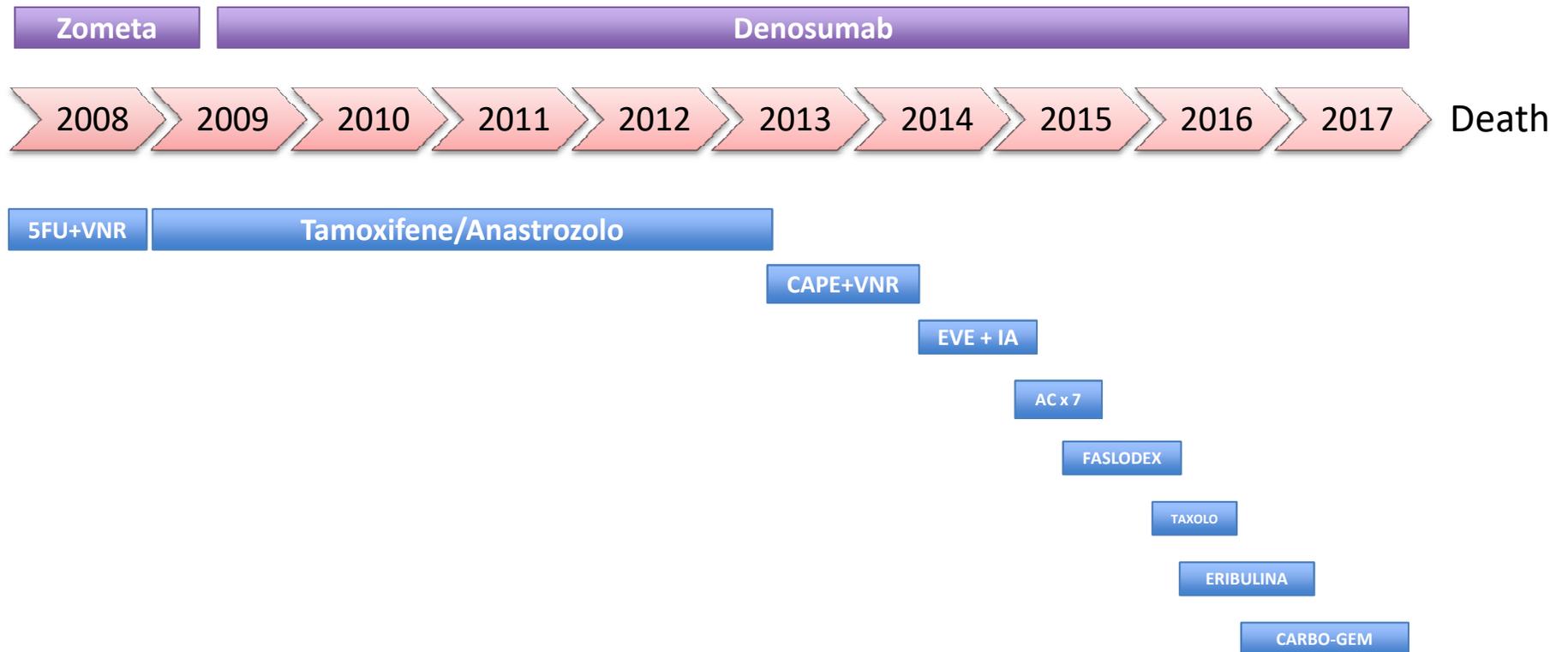


- La revisione del materiale radiologico mostra una sostanziale stabilità delle multiple localizzazioni al rachide in toto con incremento della sclerosi

Programma terapeutico:

- 1- Prosegue Terapia specifica: 5FU + LFA + VNR ( Nolè-Goldirsch)
- 2 –Prosegue terapia con BMA in protocollo AMG
- 3- Terapia antalgica: assenza di dolore
- 4- Graduale svezzamento dall'Ortesi in possesso
- 5- - Evitare sforzi e pesi.

# Trattamenti Successivi



# Visita Multidisciplinare di Osteoncologia



(Settembre 2016)

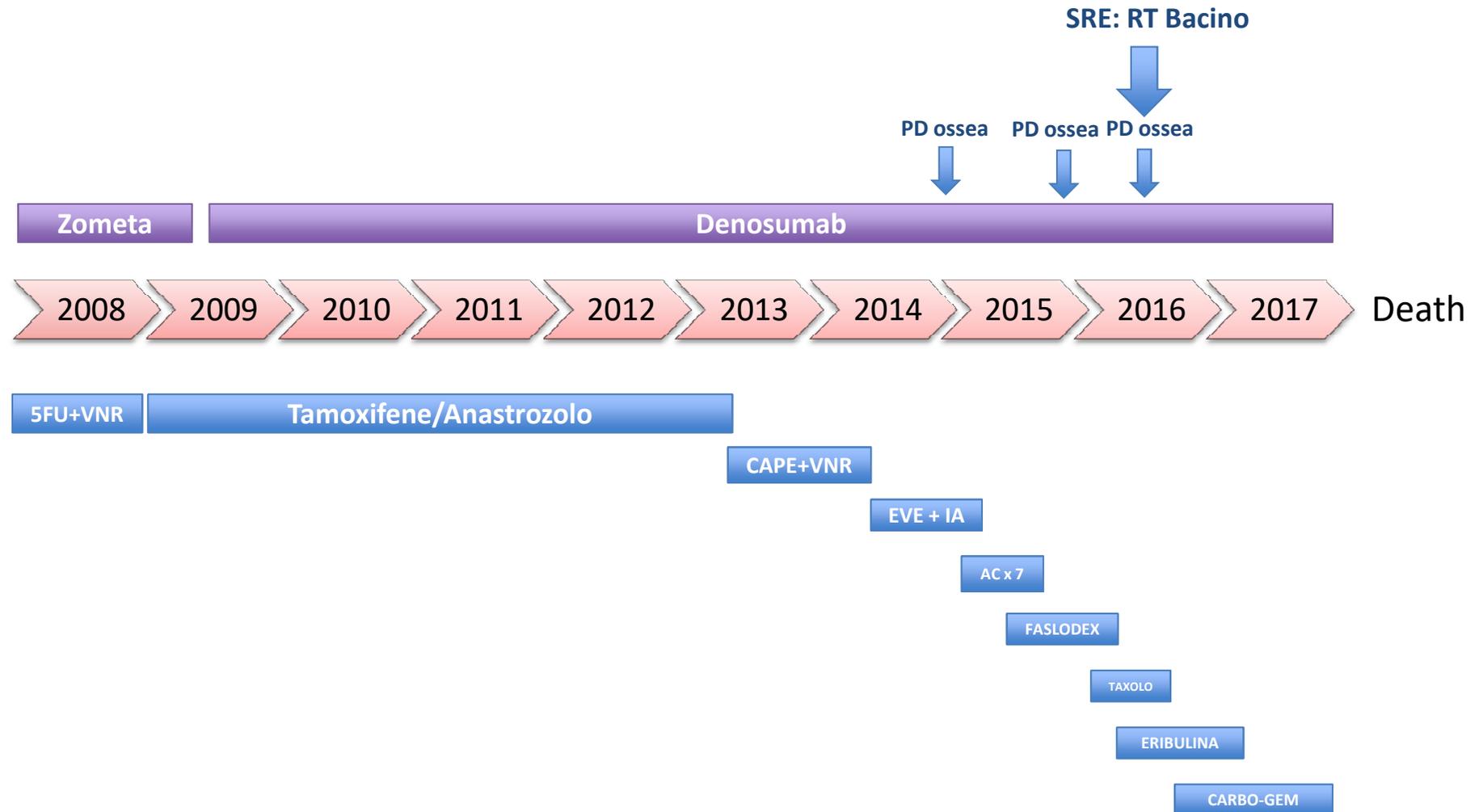
- PS 1. Dolore emibacino sx con associate parestesie. All'EO: dolore alla pressione delle spinose all'emisacro di sx.
- La revisione del materiale radiologico mostra un incremento numerico e dimensionale di alcune delle note numerose lesioni secondarie a prevalente carattere addensante variamente distribuite nei segmenti scheletrici in esame



Programma terapeutico:

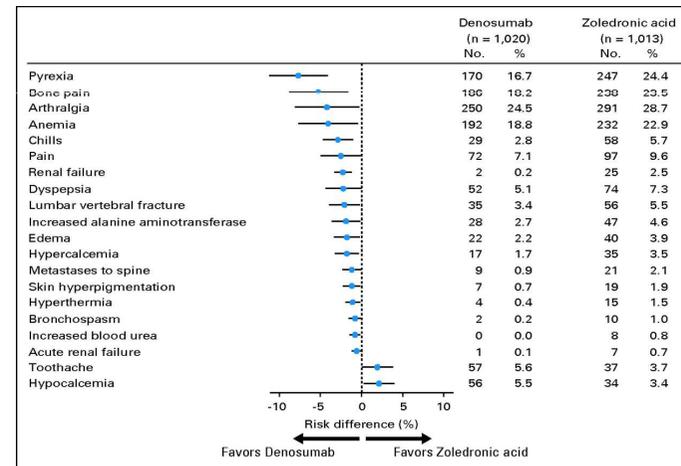
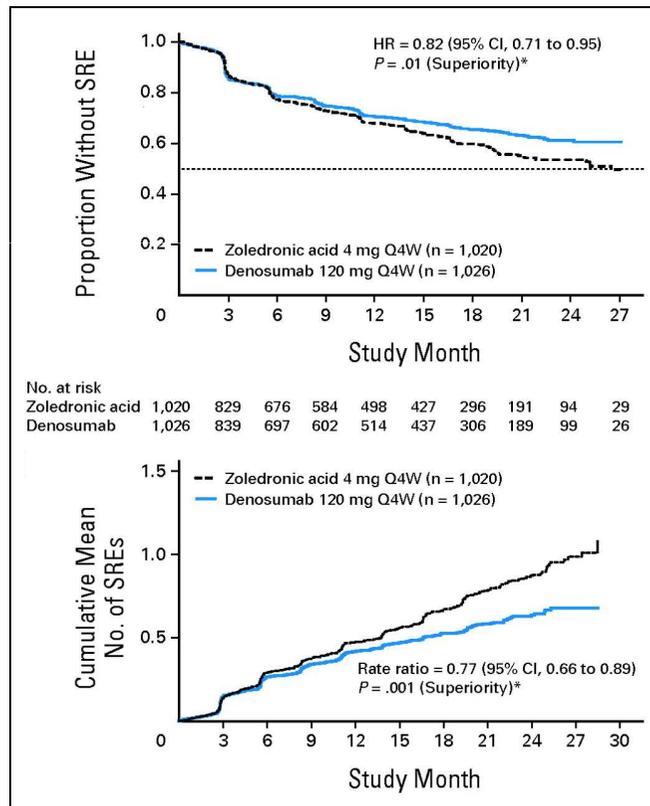
- 1 - Terapia specifica: eribulina
- 2 - Prosegue terapia con denosumab con supplementazione di Calcio e vit D.
- 3 - RT su emibacino sx
- 4 - Terapia antalgica : ossicodone
- 5 - Evitare sforzi e pesi.

# Trattamenti Successivi



## Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study

Alison T. Stopeck, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, Guenther G. Steger, Katia Tonkin, Richard H. de Boer, Mikhail Lichinitser, Yasuhiro Fujiwara, Denise A. Yardley, María Viniegra, Michelle Fan, Qi Jiang, Roger Dansey, Susie Jun, and Ada Braun



Non-inferiority study design

Original Research

Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics



A. Lipton<sup>a,\*</sup>, K. Fizazi<sup>b</sup>, A.T. Stopeck<sup>c</sup>, D.H. Henry<sup>d</sup>, M.R. Smith<sup>e</sup>, N. Shore<sup>f</sup>, M. Martin<sup>g</sup>, S. Vadhan-Raj<sup>h</sup>, J.E. Brown<sup>i</sup>, G.E. Richardson<sup>j</sup>, F. Saad<sup>k</sup>, D.A. Yardley<sup>l</sup>, K. Zhou<sup>m</sup>, A. Balakumaran<sup>m,1</sup>, A. Braun<sup>m,2</sup>

Support Care Cancer (2016) 24:447–455  
 DOI 10.1007/s00520-015-2904-5



ORIGINAL ARTICLE

## Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer

Alison T. Stopeck<sup>1</sup> · Karim Fizazi<sup>2</sup> · Jean-Jacques Body<sup>3</sup> · Janet E. Brown<sup>4,5</sup> · Michael Carducci<sup>6</sup> · Ingo Diel<sup>7</sup> · Yasuhiro Fujiwara<sup>8</sup> · Miguel Martín<sup>9</sup> · Alexander Paterson<sup>10</sup> · Katia Tonkin<sup>11</sup> · Neal Shore<sup>12</sup> · Paul Sieber<sup>13</sup> · Frank Kueppers<sup>14</sup> · Lawrence Karsh<sup>15</sup> · Denise Yardley<sup>16</sup> · Hueli Wang<sup>17</sup> · Tapan Maniar<sup>17</sup> · Jorge Arellano<sup>17</sup> · Ada Braun<sup>17</sup>

Breast cancer		Zoledronic Acid n/N	Denosumab n/N	HR* (95% CI)	P Value
ECOG performance status	0	143/488	132/504	0.88 (0.70–1.12)	0.3127
	≥1	227/528	181/520	0.78 (0.64–0.95)	0.0122
Number of bone metastases	<2	205/627	177/631	0.86 (0.70–1.05)	0.1428
	≥2	167/393	138/395	0.78 (0.62–0.98)	0.0357
Presence or absence of visceral metastasis	Yes	170/525	149/552	0.80 (0.64–1.00)	0.0475
	No	202/495	166/474	0.85 (0.69–1.04)	0.1148
uNTx level <sup>l</sup>	≥43.7 nmol/mmol	182/442	153/438	0.85 (0.68–1.06)	0.1415
	<43.7 nmol/mmol	148/447	120/470	0.75 (0.58–0.95)	0.0188
Overall		372/1020	315/1026	0.82 (0.71–0.95)	0.0101

Event, n (%)	Breast cancer study	
	Denosumab/Denosumab (N = 318) <sup>a</sup>	Zoledronic Acid/Denosumab (N = 334) <sup>a</sup>
All adverse events	283 (89.0)	303 (90.7)
Serious adverse events	126 (39.6)	133 (39.8)
Most common adverse events		
Nausea	72 (22.6)	77 (23.1)
Anemia	3 (16.7)	50 (15.0)
Fatigue	70 (22.0)	74 (22.2)
Back pain	66 (20.8)	56 (16.8)
Asthenia	40 (12.6)	48 (14.4)
Arthralgia	57 (17.9)	61 (18.3)
Adverse events of infection <sup>b</sup>	135 (42.5)	135 (40.4)
Osteonecrosis of the jaw (ONJ) <sup>c, d</sup>	20 (6.3)	18 (5.4)
CTCAE, v 3 grade 3	2 (0.6)	6 (1.8)
CTCAE, v 3 grade 4	0 (0.0)	1 (0.3)
Adverse events of new primary malignancy <sup>e</sup>	2 (0.6) <sup>f</sup>	1 (0.3) <sup>g</sup>
Adverse events of hypocalcemia <sup>l</sup>	12 (3.8)	9 (2.7)
Serious	3 (0.9)	0 (0.0)

# Caso Clinico: Riflessioni

- Buona OS in paziente con MTS Viscerali ( circa 10 anni)
- Approccio Multidisciplinare delle Metastasi Ossee
- Tempo al successivo SRE: 8 anni
- Assenza di effetti collaterali acuti legati al trattamento prolungato con BMAs
- Assenza di effetti collaterali a lungo termine (ONJ) legati al trattamento prolungato con BMAs
- Buona Qualità di Vita
- Costo/Efficacia?
- BMAs: Per quanto tempo?
- Direzioni future:
  - Denosumab 4w vs 12w
  - Basso rischio vs Alto rischio
  - Associazione con i nuovi farmaci

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti affetti da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'Acido Zoledronico.	Positiva Debole
<p><b>Take home message:</b> I bisfosfonati sono efficaci nel ridurre le complicanze scheletriche incluso l'ipercalemia, nel ritardare il tempo di comparsa delle complicanze scheletriche e nel ridurre il dolore osseo in pazienti affetti da metastasi ossee secondarie a carcinoma mammario, in particolare quelli per via endovenosa. Il Denosumab è una valida alternativa per via sottocutanea e un'opzione preferita ove è possibile per il fatto che ha mostrato moderata maggiore efficacia rispetto all'Acido Zoledronico nel ridurre gli eventi scheletrici (escluso ipercalcemia).</p>		

**Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology–Cancer Care Ontario Focused Guideline Update**

Catherine Yu, Prasad, Mark R. Somerville, William E. Barlow, J. Sybil Bierman, Linda D. Rosenman, Mark J. Clemons, Siddhanta K. Dhasa, Thana, Marisa S. Dhillon, Andrea Eisen, Elizabeth S. Frank, Kristina Jiggs, Rachel Imicic, Richard L. Theriault, Theodore A. Vanderberg, Gary C. Ye, and Beverly Moy

**Key Recommendations**

**Recommendation updated for 2017 guideline.** As recommended in the 2011 version of the ASCO BMA guideline, patients with breast cancer who have evidence of bone metastases should be treated with BMAs. One BMA is not recommended over another. If patients are treated with zoledronic acid, 4 mg intravenously administered over no less than 15 minutes, dosing options are every 12 weeks or every 3 to 4 weeks (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

**Recommendation updated for 2017 guideline.** The analgesic effects of BMAs (denosumab, pamidronate, or zoledronic acid) are modest, and they should not be used alone for bone pain. The Panel recommends that the current standard of care for supportive care and pain management be applied. This can include analgesia, adjunct therapies, radiotherapy, surgery, systemic anticancer therapy, and referral to supportive care and pain management. Evidence of a clinically meaningful benefit is insufficient to support the use of one BMA over another. Further research is needed on this clinical question. (Type: evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).

## CDO-TR

### HEAD:

Toni Ibrahim

### Oncologists:

Alberto Bongiovanni

Federica Recine

Nada Riva

Sebastiano Calpona

Davide Bruschi

Valentina Fausti

### Data Manager:

Greta Fabbri

Monia Dall'Agata

### Statistic:

Flavia Foca



### Basic Researchers:

Laura Mercatali

Chiara Liverani

Alessandro De Vita

Chiara Spadazzi

Giacomo Miserocchi

### Nurse:

Venetia Zavoiu

### Pharmacist:

Valentina Di Iorio



## GRAZIE

### CDO-M1 components:

Roberto Casadei

Cristina Falasconi

Laura Fabbri

Elisabetta Sansoni

Romina Rossi

Francesca Brandolini

Devil Oboldi

Danila Diano

Luca Tontini

Simona Micheletti

Federica Matteucci

Riccardo Galassi

Andrea Moretti

Stefano Severi

Paola Caroli

Lorenzo Fantini

Monica Celli

Annarita Ianniello

Silvia Nicolini

Giorgio Lofrese