



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



Osteonecrosi dei mascellari (ONJ): il ruolo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta UPDATE 2011

Programma

Presidenti:
Guido Bottero
Alessandro Levis



Clinica Odontostomatologica
Scuola di Specializzazione in Chirurgia Orale
Master in Medicina Orale
Dir. Prof. S. Gandolfo
Facoltà di Medicina e Chirurgia S. Luigi Gonzaga
Università di Torino

OSTEONECROSIS DEI MASCELLARI (ONJ): IL RUOLO DELLA RETE
ONCOLOGICA DEL PIEMONTE E DELLA VALLE D'AOSTA: UPDATE 2011
Alessandria, 19 Novembre 2011

CASE REPORT

**OSTEONECROSIS MANDIBOLARE IN
PAZIENTE AFFETTA DA CA MIDOLLARE
DELLA TIROIDE TRATTATA CON UN
FARMACO SPERIMENTALE XL184**

Pentenero M, Erovigni F*, Pomatto E, Gandolfo S.

STORIA CLINICA

- Paziente di 51 anni, sesso F
- Portatrice in eterozigosi del fattore V di Leyden
- **1996: intervento di tiroidectomia per Ca midollare della Tiroide (pT4 pN1)** e CT adiuvante con Decarbazina + 5 FU
- **2000: reintervento** per recidiva locoregionale
- **2001: RT esterna (55Gy) nel in sede cervicale anteriore.**
 - Ipoparatiroidismo post-chirurgico.
 - **Recidiva** di Ca midollare a carico di entrambi i lobi
- **2003: evidenza di lesione epatica** (VII segmento), vascolarizzata, 8-9mm, di possibile natura ripetitiva.
- **2004: linfadenopatia ascellare bilaterale di 30 mm**, confermata alla FDG-PET.
- **2006: comparsa di diarrea non responsiva alla terapia con Octreotide-LAR.**
- **2007: asportazione massa para-tracheale dx e di linfonodo posteriore.** Diagnosi istologica di mts linfonodali di Ca midollare con invasione del connettivo fibroadiposo.

Calcitonina

(< 10 pg/ml)

793 pg/ml

2000 pg/ml

STORIA CLINICA

- **2008:** ricomparsa di diarrea. TC mdc: evidenza di numerose formazioni linfonodali sottomentoniere bilaterali, in sede sotto angolo mandibolare sin, ascellari bilaterali, del corno ilare inferiore sin.
- **2009:** stabili le numerose formazioni linfonodali, franca progressione di malattia a livello della lesione epatica, le cui dimensioni risultano raddoppiate.
- **Ottobre 2009:** inizia terapia con farmaco sperimentale **XL-184 (Cabozantinib)**, con parziale miglioramento del quadro oncologico, tutt'ora in corso.



TERAPIA FARMACOLOGICA :

- *Eutirox 125*
- *Cacit 1000*
- *Rocaltrol 0,50*
- *Xeristar 0,60*
- *Inderal 40 mg*
- *Lansoprazolo*
- *Loperamide*

EPIDEMIOLOGIA MTC

- MTC insorge dalle cellule parafollicolari della tiroide
- 4% di tutti i tumori della tiroide
- Incidenza di 0,1/100,000 negli USA.
- Terapia chirurgica
 - 75-90% remissione completa in tumore confinato alla ghiandola
 - 20-30% se coinvolgimento dei linfonodi o mts a distanza
- Mortalità a 10 anni : 30 - 40%

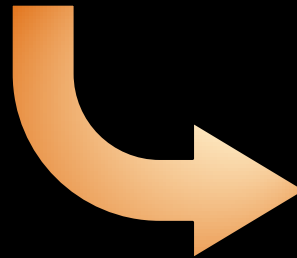
• **Quando sconfina dalla Tiroide, viene considerato “incurabile”**



IPOTESI PATOGENETICHE

L'insorgenza del MTC è quasi sempre conseguenza di una mutazione o riarrangiamento del gene RET.

RET è un proto-oncogene che codifica una **Tirosin-Kinasi (TK)** di membrana che si comporta come **recettore per i fattori di crescita**.



- **Crescita cellule tumorali**
- **angiogenesi**

Oltre al RET possono essere sovraespressi altri oncogeni:

- **VEGFRs** (Vascular Endothelial Grow Factor Receptors)
- **MET** (Hepatocyte Grow Factor Receptor) : la cui attivazione
 - aumenta la **proliferazione cellulare** e l'invasione tissutale da parte delle metastasi,
 - contribuisce all'**aumento dell'angiogenesi** inducendo la sovraespressione di VEGF.

XL-184 (CABOZANTINIB)

DATI DI FASE 1

La molecola lega e inibisce numerosi recettori per la TirosinKinasi (RTK), che promuovono

- la crescita cellulare
- l'angiogenesi.

Follow-up di 17 mesi 37 pazienti

- Risposta positiva in 34 pz
- Regressione della massa tumorale fino al 30% (su 4 pz)
- Stabilizzazione della massa per almeno 6 mesi in 15 pz (40%).

Box 1. Drug summary.

Drug name (generic)	XL184 (cabozantinib)
Phase (for indication under discussion)	Phase I and III clinical trials
Indication (specific to discussion)	Unresectable, locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma
Pharmacology description/mechanism of action	Inhibition of: VEGFR-2 (IC ₅₀ 0.035 nM) MET (IC ₅₀ 1.8 nM) RET (IC ₅₀ 4 nM)
Route of administration	Oral
Pivotal trial(s)	Clinical Phase I trial, active, not recruiting (<i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT00215605) [26] Clinical Phase III trial, recruiting (<i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT00704730)

MET: Proto-oncogene *MET* protein; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Proto-oncogene *RET* protein.

Durante C, Russo D, Verrienti A, Filetti S.
XL184 (Cabozantinib) for medullary thyroid carcinoma
Expert Opin. Investig. Drugs, 2011; 20(3): 407-413

XL-184 (CABOZANTINIB)

DATI DI FASE 1

La molecola lega e inibisce numerosi recettori per la TirosinKinasi (RTK), che promuovono

- la crescita cellulare
- l'angiogenesi.

Follow-up di 17 mesi 37 pazienti

Gli eventi avversi più comuni sono stati:

- Fatica e sindrome mani-piedi (10% ciascuno)
- Aumento delle lipasi (9%) e delle amilasi (5%)
- Diarrea (7%)
- Perdita di peso ed aumento delle transaminasi (3% ciascuno)
- Ipertensione ed ipocalcemia (2% ciascuno)

Box 1. Drug summary.	
Drug name (generic)	XL184 (cabozantinib)
Phase (for indication under discussion)	Phase I and III clinical trials
Indication (specific to discussion)	Unresectable, locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma
Pharmacology description/mechanism of action	Inhibition of: VEGFR-2 (IC ₅₀ 0.035 nM) MET (IC ₅₀ 1.8 nM) RET (IC ₅₀ 4 nM)
Route of administration	Oral
Pivotal trial(s)	Clinical Phase I trial, active, not recruiting (<i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT00215605) [26] Clinical Phase III trial, recruiting (<i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT00704730)
MET: Proto-oncogene MET protein; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Proto-oncogene RET protein.	

Durante C, Russo D, Verrienti A, Filetti S.
XL184 (Cabozantinib) for medullary thyroid carcinoma
Expert Opin. Investig. Drugs, 2011; 20(3): 407-413

XL-184 (CABOZANTINIB)

DATI DI FASE 1

La molecola lega e inibisce numerosi recettori per la TirosinKinasi (RTK), che promuovono

- la crescita cellulare
- l'angiogenesi.

Follow-up di 17 mesi 37 pazienti

Box 1. Drug summary.

Drug name (generic)	XL184 (cabozantinib)
Phase (for indication under discussion)	Phase I and III clinical trials
Indication (specific to discussion)	Unresectable, locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma
Pharmacology description/mechanism of action	Inhibition of: VEGFR-2 (IC ₅₀ 0.035 nM) MET (IC ₅₀ 1.8 nM) RET (IC ₅₀ 4 nM)
Route of administration	Oral
Pivotal trial(s)	Clinical Phase I trial, active, not recruiting (<i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT00215605) [26] Clinical Phase III trial, recruiting (<i>ClinicalTrials.gov</i> identifier: NCT00704730)

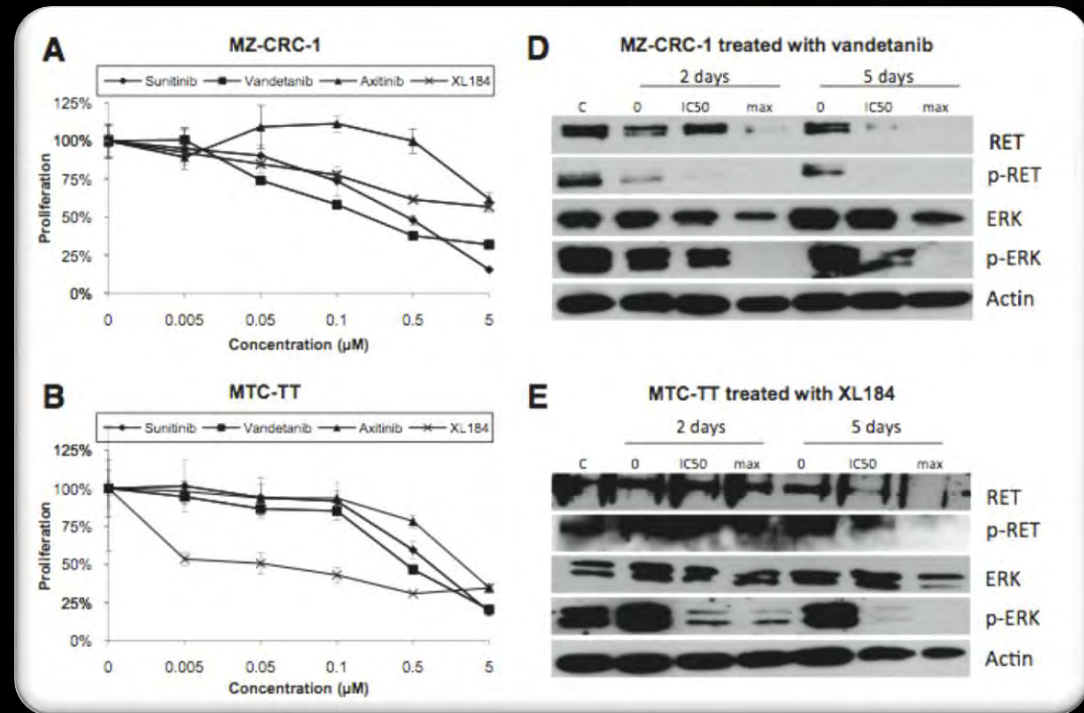
MET: Proto-oncogene *MET* protein; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RET: Proto-oncogene *RET* protein.

I dati di FASE II e III saranno disponibili dopo il 2011.

Durante C, Russo D, Verrienti A, Filetti S.
XL184 (Cabozantinib) for medullary thyroid carcinoma
Expert Opin. Investig. Drugs, 2011; 20(3): 407-413

XL-184 (CABOZANTINIB)

Uno studio in vitro ha evidenziato la riduzione della crescita cellulare determinata da diversi inibitori delle tirosin-kinasi, tra i quali XL-184 si è dimostrato il più efficace, su 2 diverse mutazioni dell'oncogene RET.



Verbeek HHG, Alves MM, de Groot JWB et al.
The Effects of Four Different Tyrosine Kinase Inhibitors on Medullary and Papillary Thyroid Cancer Cells.
J Clin Endocrinol Metab 96: E991–E995, 2011

STORIA ODONTOIATRICA GENNAIO 2010**VISITA:**

- ESTRAZIONE DI RESIDUO RADICOLARE 36 E 25
- CONSERVATIVA SU 37 E RITRATTAMENTO SU 47



18/01/2010

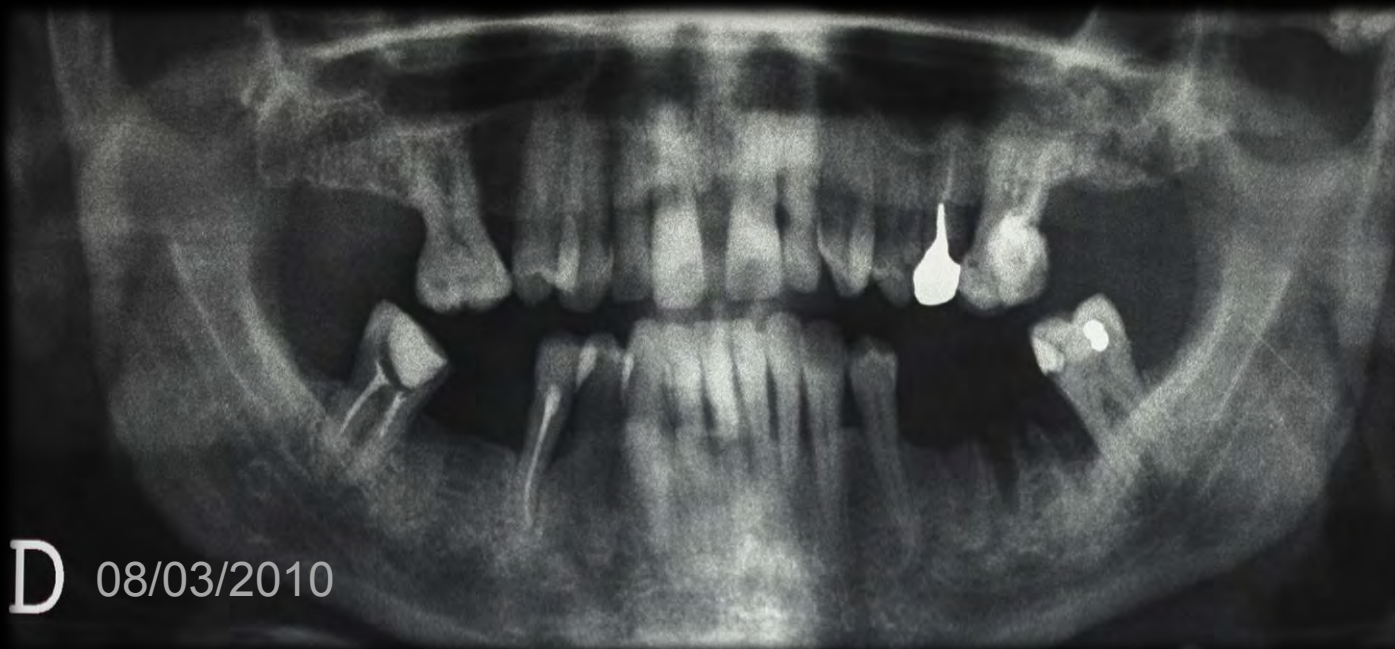
STORIA ODONTOIATRICA MARZO 2010

Manifestazione clinica di NECROSI OSSEA.

Richiesta OPT E TC.

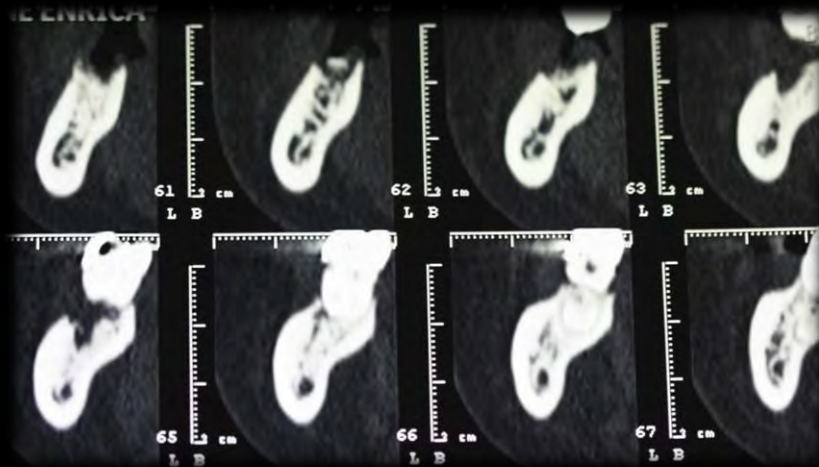
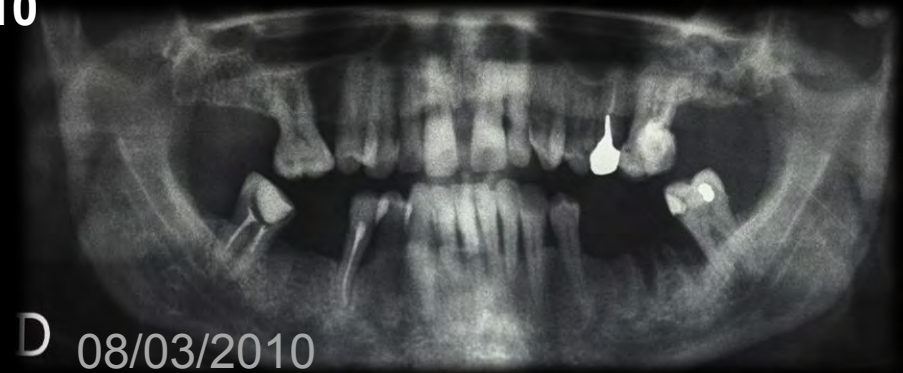
Assenza di miglioramento con:

- Terapia antibiotica (Amoxicillina+Ac Clavulanico)
- Clorexidina coll 0,2%



STORIA ODONTOIATRICA MARZO 2010

ALL'ESAME TC SI RILEVA
"REAZIONE SCLEROTICA IN
CORRISPONDENZA DELLA
SEDE DI AVULSIONE".



00456-12
36.59 mm

Philips Brilliance 6
5 Mar 2010 17:04:47.0
120kV, 79mAs
SC 180.0 mm
SW 3.50 mm
Z 1.10



SI PROPONE REVISIONE CHIRURGICA DELL'ALVEOLO.

2010

G

F

M

A

M

G

L

A

S

O

N

D

STORIA ODONTOIATRICA APRILE 2010

INTERVENTO: OSTEOTOMIA SEGMENTARIA DELL'AREA OSTEITICA ,
ESTRAZIONE CONTESTUALE DI 15, 37, 45.



10/05/2010

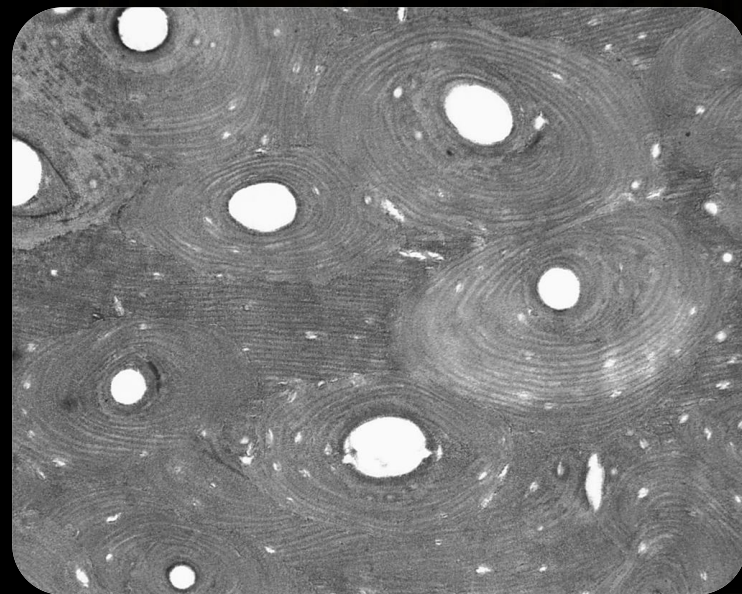
STORIA ODONTOIATRICA APRILE 2010

REFERTO ISTOLOGICO:

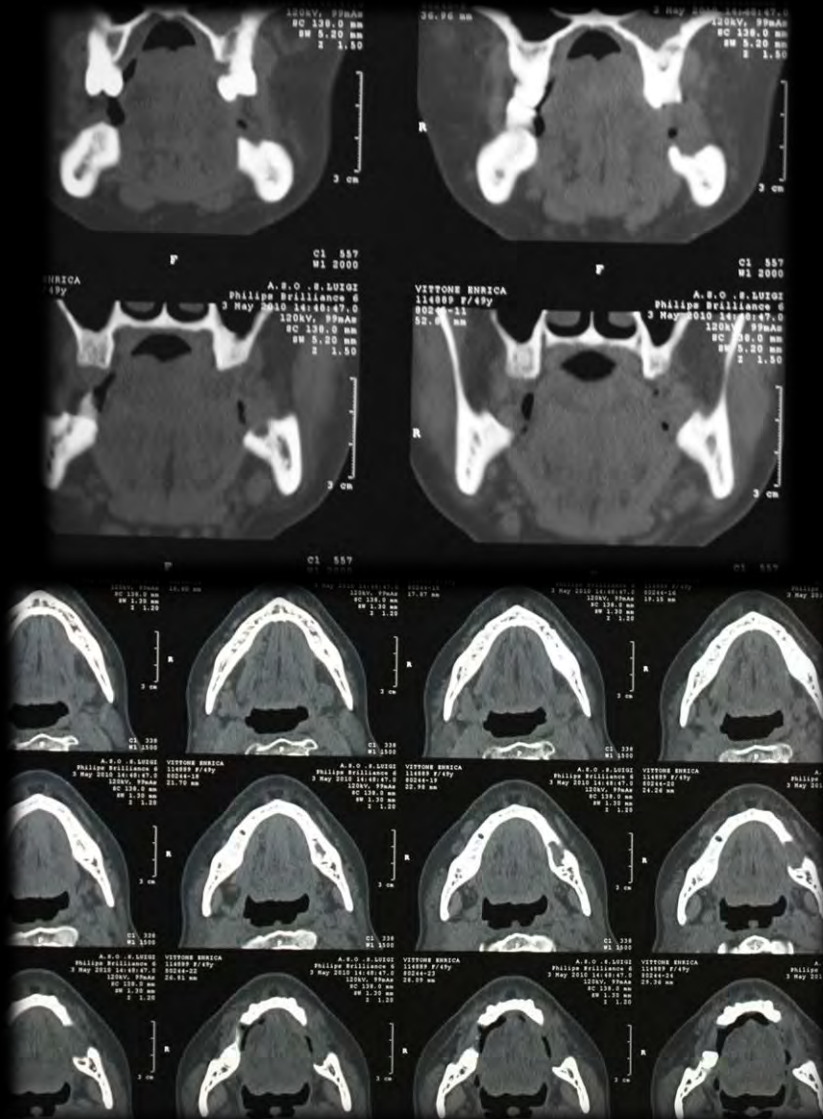
*“FRAMMENTI DI MUCOSA ORALE
ULCERATI ED INFIAMMATI CON
IPERPLASIA*

*PSEUDOEPITELIOMATOSA E FOCALE
METAPLASIA OSSEA IN RAPPORTO A*

***TESSUTO OSSEO CON INIZIALI
ASPETTI DI TIPO NECROTICO.***”



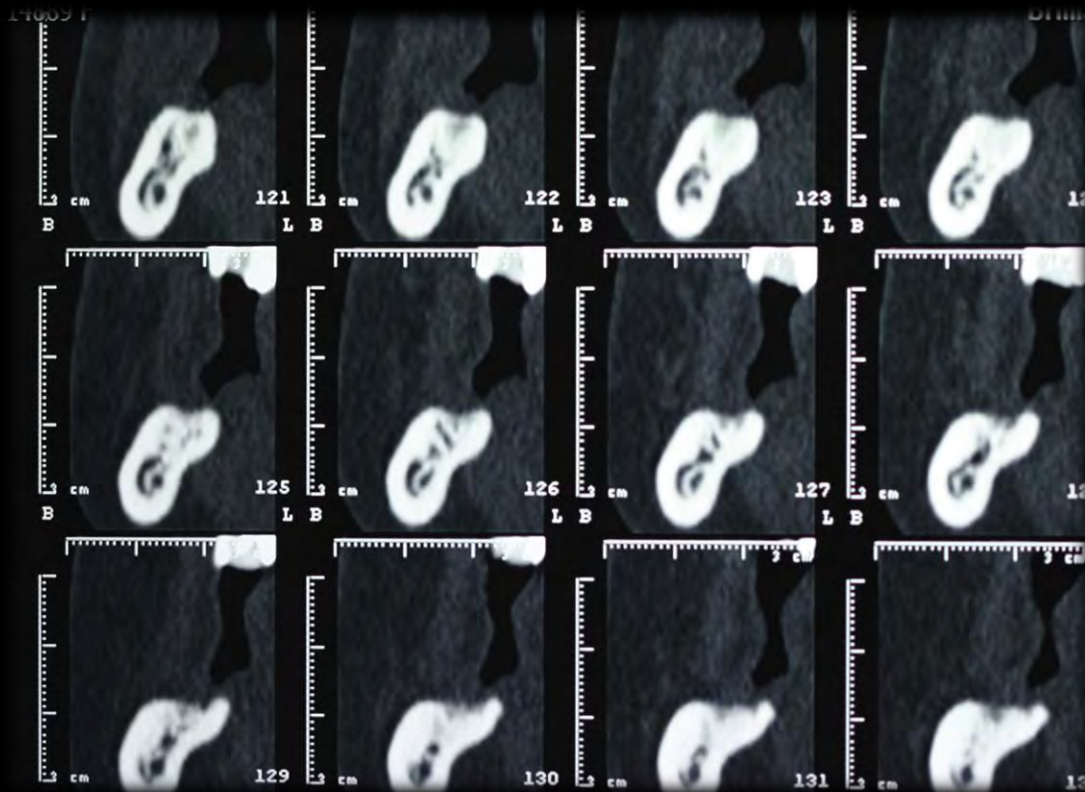
STORIA ODONTOIATRICA MAGGIO 2010



“Non si riconoscono ulteriori alterazioni strutturali compatibili con segni di osteonecrosi.”

STORIA ODONTOIATRICA NOVEMBRE 2010

FOLLOW-UP



*“Si confermano gli esiti di
resezione segmentaria [...] con buon riconsolidamento
dell'osso residuo”*

15/11/2010

DISCUSSIONE

Attualmente non esiste in letteratura documentazione di ONJ in pazienti che hanno assunto **Cabozantinib (XL-184)**.

RET, MET e VEGFRs sono tutti oncogeni che sviluppano Tirosin-Kinasi e che hanno un ruolo importante nella **crescita cellulare e nell'angiogenesi**.

Esistono numerosi studi che evidenziano l'insorgenza di ONJ in pazienti che hanno assunto antiangiogenetici (**es. Bevacizumab**) che agiscono direttamente sul VEGF, indipendentemente dall'associazione con Bisfosfonati.

Aragon-Ching JB et al.

Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents.

Cancer Invest 2009;27:221–226

Guarneri V et al.

Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer.

Breast Cancer Res Treat (2010) 122:181–188

DISCUSSIONE

Pur non potendo escludere con certezza altre cause, è verosimile un **ruolo dell'XL-184 nell'insorgenza dell'osteonecrosi.**



CONCLUSIONI

Categorie di farmaci in grado di promuovere l'osteonecrosi dei mascellari:

- INIBITORI DEL TURNOVER OSSEO
 - Bisfosfonati di IV generazione
 - Denosumab (inibitore di RANKL)
- INIBITORI DELL'ANGIOGENESI
 - Bevacizumab
- IMMUNOSOPPRESSORI/IMMUNODISFUNZIONE
 - Associazione in terapia di immunosoppressori
 - Associazione in terapia di alte dosi di glucocorticoidi
 - Incerto ruolo della Vit.D nell'immunomodulazione ossea

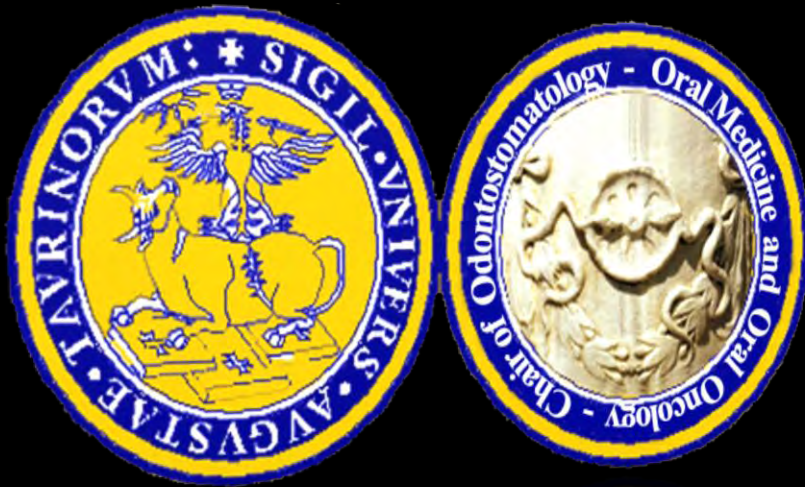
Yamashita J, McCauley L, Van Poznak C.

Updates on Osteonecrosis of the Jaw.

Curr Opin Support Palliat Care. 2010; 4(3): 200–206

• INIBITORI DELLE TIROSIN-KINASI?

- XL-184
- Vandetanib
- Sunitinib
- Axitinib



GRAZIE PER
L'ATTENZIONE