



CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

V. Prati, C. Ortega , M. Aglietta.

Divisione di Oncologia Medica 1

B.B. Uomo di anni 60

APR: cecità monoculare sx

pregressa colecistectomia

pregressa asportazione di cistoadenolinfoma della parotide di sx

ernie discali multiple

Anamnesi oncologica

Ottobre 2008 episodio di macroematuria e riscontro di PSA 6.99 ng/ml

All'ECT addome riscontro di neoformazione vescicale.

Novembre 2008 TURP + mapping prostatico:

E.I. - carcinoma vescicale mesonefroide (pT1) con invasione del chorion → sottoposto ad instillazioni con BCG

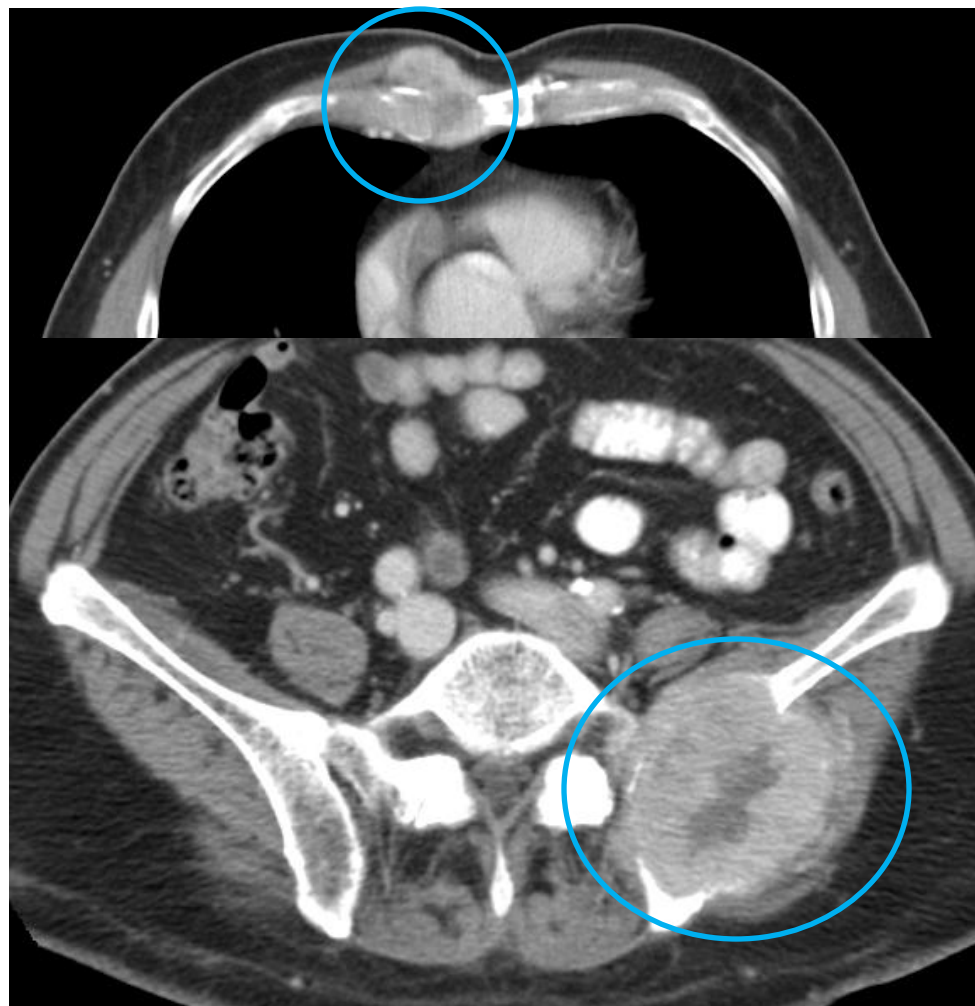
- adenocarcinoma della prostata Gleason score 7 (4+3) → avviata ormonoterapia con LHRH analogo .

- TC ADDOME** (scopo stadiativo): evidenza di neoformazione renale destra con infiltrazione ed interessamento del polo superiore del rene.
- Febbraio 2009 nefrectomia radicale destra per **carcinoma renale a cellule chiare pT3a**.
- Maggio 2009 prostatectomia radicale per adenocarcinoma moderatamente differenziato Gleason score 7 (4+3) pT2a.
- Agosto 2009 accesso in pronto soccorso per episodio sincopale. Riscontro di tumefazione parasternale destra non dolente. Effettuata agobiopsia a tale livello.
Esame citologico: quadro morfologico ed immunoistochimico deponente per metastasi di origine renale.

CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

Alla **TC di ristadiatione** lesione espansiva a carico della **parete toracica anteriore di dx**, a livello dell'articolazione condro-sternale

-**comparsa** di **due** voluminose lesioni espansive, riccamente vascolarizzate, in corrispondenza **dell'osso iliaco e dell'aletta sacrale di sinistra**.



Risk Factor Criteria for Advanced RCC

Prognostic Factor	MSKCC Criteria ¹	CCF Criteria ²
Karnofsky performance status	< 80	-
Time from diagnosis to treatment with IFN-α	< 12 months	< 12 months
Hemoglobin	< Lower limit of laboratory's reference range	< Lower limit of laboratory's reference range
Lactate dehydrogenase	> 1.5 x the upper limit of laboratory's range	> 1.5 x the upper limit of laboratory's range
Corrected serum calcium	> 10.0 mg/dL	> 10.0 mg/dL
Prior radiotherapy	-	Yes
Presence of hepatic, lung, or retroperitoneal lymph node metastases	-	Yes

Esami ematici

Hgb 11,9 g/dl, LDH 238, calcio 8.4 mg/dl
-alla visita
performance status 50% secondo Karnofsky

POOR RISK

Risk Groups	MSKCC Criteria ¹	CCF Criteria ²
	Median OS*	Median OS*
Favorable	29.6 months	26.0 months
Intermediate	13.8 months	14.4 months
Poor	4.9 months	7.3 months

¹ Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2002;20:289-296.

² Mekhail TM, et al. *J Clin Oncol.* 2005;23:832-841.

MSKCC Criteria:

Favorable: 0 risk factors present

Intermediate: 1 or 2 risk factors

Poor: 3 or more risk factors

CCF Criteria:

Favorable: 0 or 1 risk factors present

Intermediate: 2 risk factors

Poor: more than 2 risk factors

Treatment of naïve patients today

Standards for Clear-Cell RCC Therapy

Setting		Therapy	
		Category 1	Category 2
First-Line Therapy	Good or intermediate risk*	Sunitinib	High dose IL-2 Sorafenib Temsirolimus†
		Bevacizumab + IFN- α	
		Pazopanib	
	Poor risk*	Temsirolimus	
Second-Line Therapy	Prior cytokine	Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib	Sunitinib‡ Sorafenib‡
	Prior VEGFR inhibitor	Everolimus	Temsirolimus Bevacizumab IFN- α IL-2
	Prior mTOR inhibitor	No data available	

*MSKCC risk status; †For good/intermediate risk.; ‡Prior VEGFR inhibitor
MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

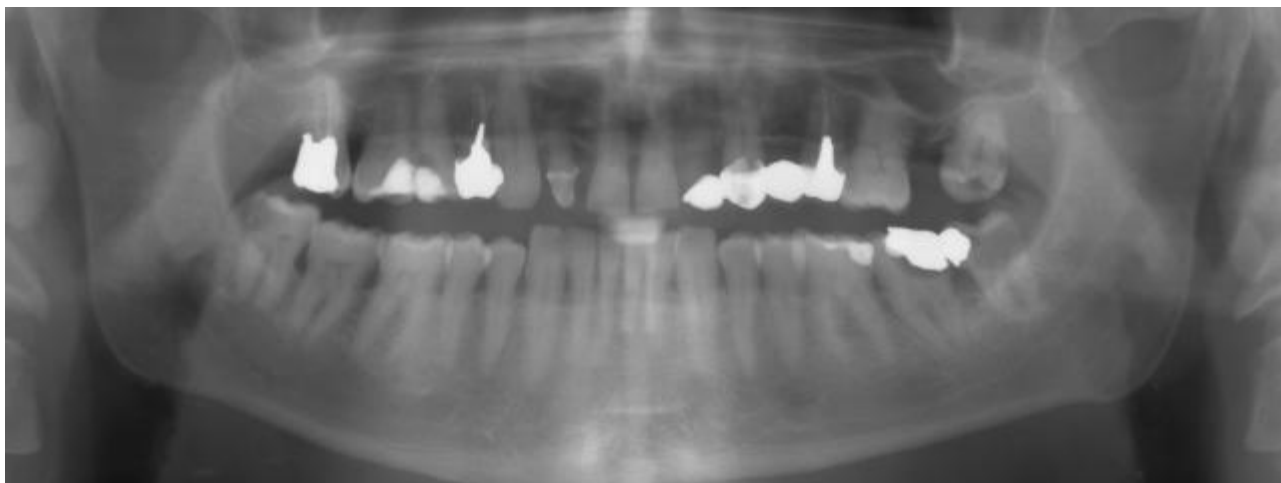
National Comprehensive Cancer Network Web site. Kidney Cancer v.1.2010.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf. Accessed 9/23/09. Sternberg. ASCO. 2009 (abstr 5021).

CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

Ottobre 2009 avvia terapia di prima linea con **temsirolimus** 25 mg settimanale.

In previsione dell'avvio di trattamento con bifosfonati veniva effettuata ortopantomografia e successiva visita odontostomatologica con indicazione ad estrazione dentaria di 4.7 e 4.8, effettuata nell'ottobre 2009.



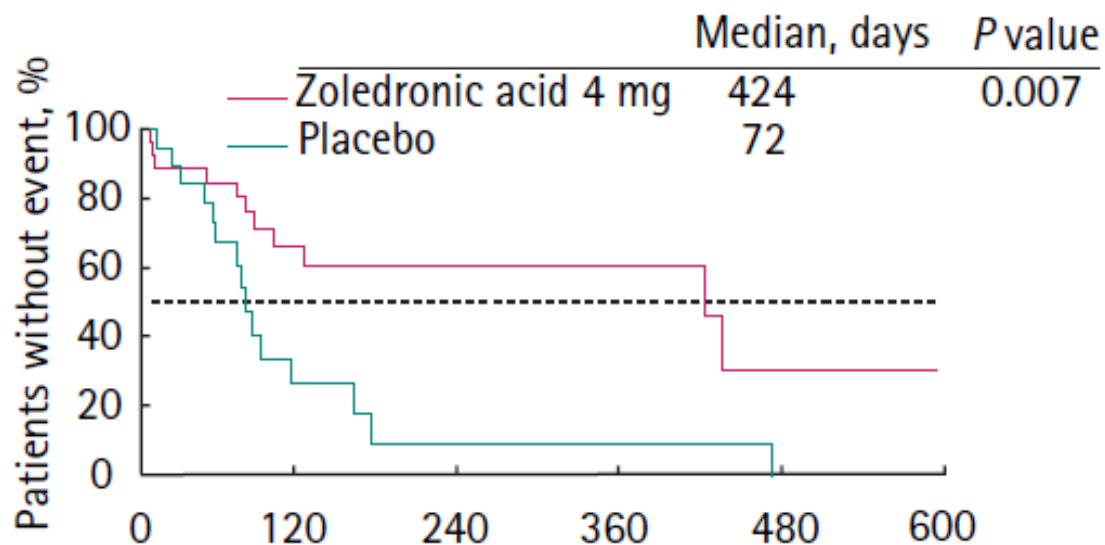
CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers

FRED SAAD and ALLAN LIPTON*

Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Québec, Canada, and *Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA

BJU Int. 2005;96(7):964-969.



Zoledronic Acid delays the onset of SRE compared with placebo in patients with bone metastasis and RCC

Linee guida AIOM

Neoplasia del rene

I bisfosfonati (solo acido zoledronico) possono essere efficaci nel prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche in pazienti con carcinoma renale metastatico a livello osseo (evidenze limitate ma forte razionale)

Evidenza: III; Grado di raccomandazione : B

CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

Gennaio 2010 alla visita per l'avvio di acido zoledronico, riscontro di esposizione della corticale ossea in regione 4.7 e 4.8 suggestiva per ONJ.

Alla TC del massiccio facciale venivano osservati segni radiologici riferibili a sequestri ossei di natura osteonecrotica in tale sede.

Alla luce dei dati suddetti veniva **rinviato l'avvio di zometa e transitoriamente interrotta la terapia con temsirolimus.**

CASO CLINICO DI OSTEONECROSI DA INIBITORE DI mTOR

Bone 44 (2009) 173–175



Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

Bone

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bone



Case Report

Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma

Antonella Brunello ^{a,*}, Giorgia Saia ^b, Alberto Bedogni ^c, Daniela Scaglione ^a, Umberto Basso ^a

^a Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova, Italy

^b Unit of Maxillofacial Surgery, University of Padova, Italy

^c Section of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Verona, Italy

VOLUME 26 · NUMBER 24 · AUGUST 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

Osteonecrosis of the Jaw Related
to Bevacizumab

*Cherry L. Estilo, Monica Fornier, Azeez Farooki,
Diane Carlson, George Bohle III, and Joseph M. Huryn*
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY



Divisione di Oncologia Medica 1, IRCC Candiolo

ONJ and mTOR inhibitors??

NO DATA AVAILABLE

CONCLUSIONI

In aggiunta alle proteine che regolano il ciclo cellulare, mTOR è in grado di regolare la traduzione dei fattori indotti dall'ipossia, HIF-1 e HIF-2 alfa.

Questi fattori di trascrizione regolano la capacità dei tumori di adattarsi ai microambienti in ipossia, e di produrre il “fattore di crescita endoteliale vascolare” (VEGF).

L'attività antitumorale di temsirolimus, quindi, può essere dovuta in parte alla sua capacità di abbassare i livelli di HIF e VEGF nel tumore o nel microambiente tumorale, impedendo lo sviluppo vascolare.

Abbiamo quindi ipotizzato che l'attività antiangiogenica possa interferire con i processi di rimodellamento e metabolismo osseo, aumentando il rischio di sviluppo di ONJ in corso di cure odontoiatriche.

GRAZIE
per
L'ATTENZIONE!!

