

**13 OTTOBRE**

**LA GIORNATA NAZIONALE  
del tumore mammario metastatico**

**2023  
CARCINOMA  
MAMMARIO METASTATICO:  
QUALI NOVITÀ?**

*Conoscere le novità per assicurare  
il trattamento migliore a ogni paziente*

**13 OTTOBRE 2023**

**ROMA**

Hotel Nazionale  
Sala Capranichetta

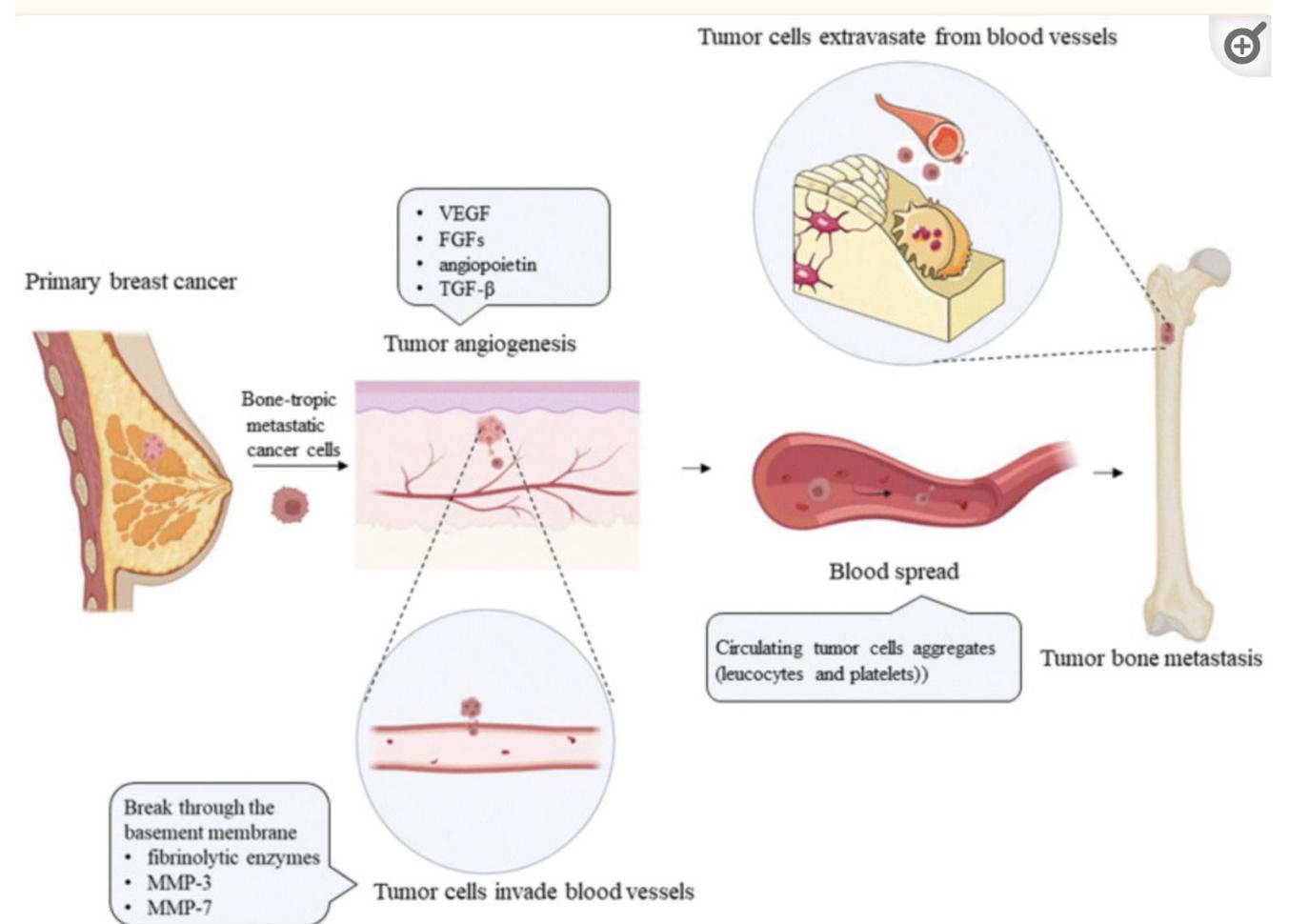
**Bone target therapy nel  
carcinoma mammario  
metastatico**

Jennifer Foglietta

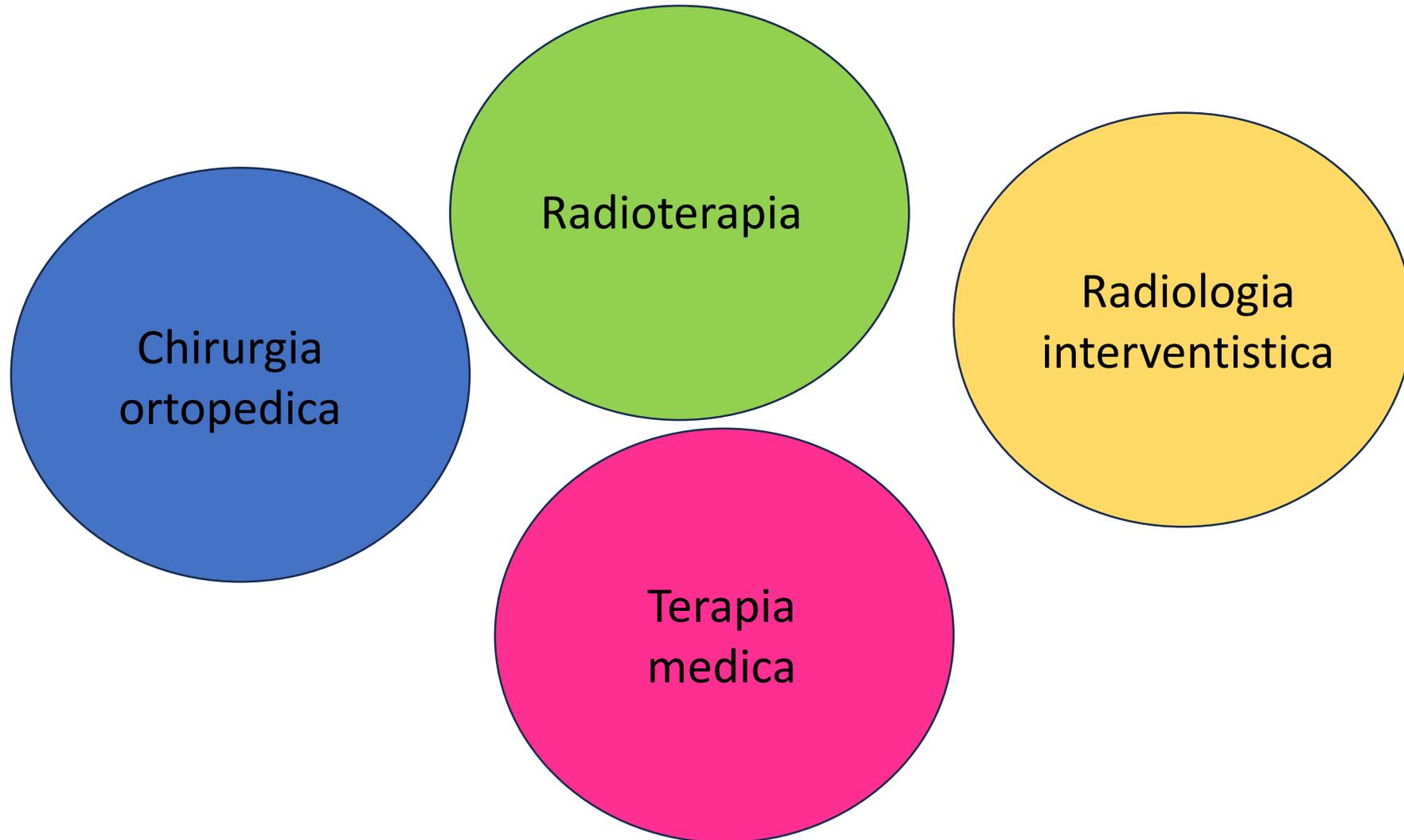
Ospedale S. Maria di Terni

# Carcinoma mammario e metastasi ossee

- Alla diagnosi il 5-6% delle pazienti con carcinoma mammario presentano metastasi a distanza e l'osso costituisce la prima sede di metastasi in più del 50% dei casi.
- Tra il 65% e il 75% delle donne che hanno una recidiva sistemica sviluppano metastasi ossee.
- Le metastasi ossee determinano l'insorgenza di eventi scheletrici correlati (SRE) che interferiscono con la qualità della vita e riducono la sopravvivenza dei pazienti.



# Trattamento delle metastasi ossee



# Valutazione delle lesioni metastatiche

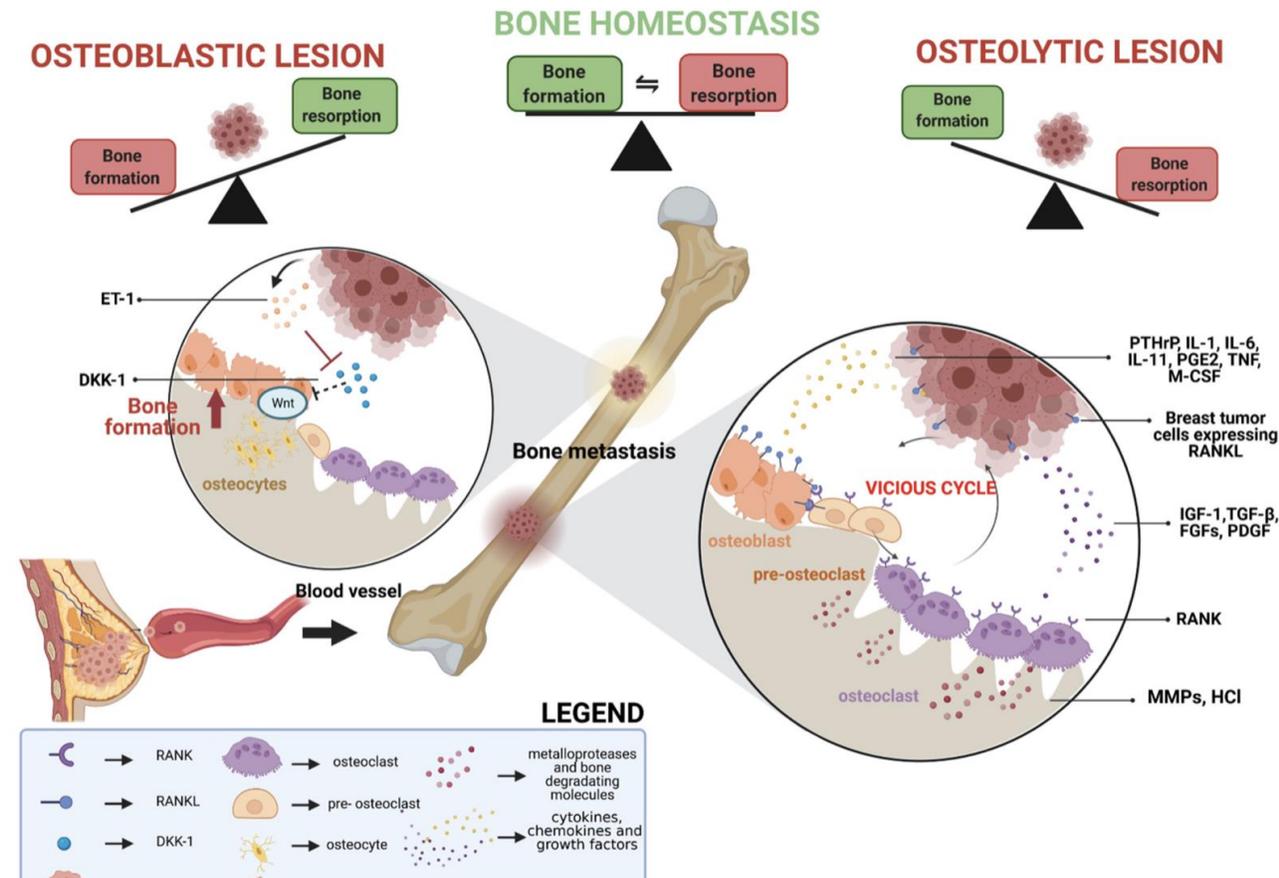
- Localizzazione della lesione (arti superiori, inferiori, zone critiche di carico)
- Estensione locale di malattia
- Caratteristiche biologiche di malattia (interessamento litico o blastico)
- Tipo di dolore percepito dal paziente

**Tabella 1: classi di pazienti con metastasi ossee degli arti e dei cingoli**

Classe I	<ul style="list-style-type: none"><li>• Metastasi ossee solitarie</li><li>• Tumore primitivo a buona prognosi: mammella (casi selezionati), prostata (casi selezionati), rene, tiroide diff.</li><li>• Intervallo libero da malattia &gt;3 anni</li></ul>
Classe II	<ul style="list-style-type: none"><li>• Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)</li></ul>
Classe III	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico. Le regioni più a rischio in tale segmento sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovra condiloidea. Il rischio imminente di frattura è valutato in base ai parametri proposti in letteratura: a) lesione litica della corticale <math>\geq 2,5</math> cm; b) distruzione della corticale <math>\geq 50\%</math> del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia [13]. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono &gt;30mm di coinvolgimento corticale assiale e &gt;50% di estensione corticale circonferenziale [14].</li></ul>
Classe IV	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lesioni metastatiche osteoblastiche</li><li>• Lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola)</li><li>• Lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura</li><li>• Lesioni dell'ala iliaca, dell'arco pelvico anteriore o della scapola (eccetto classe 1)</li><li>• Pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto</li></ul>

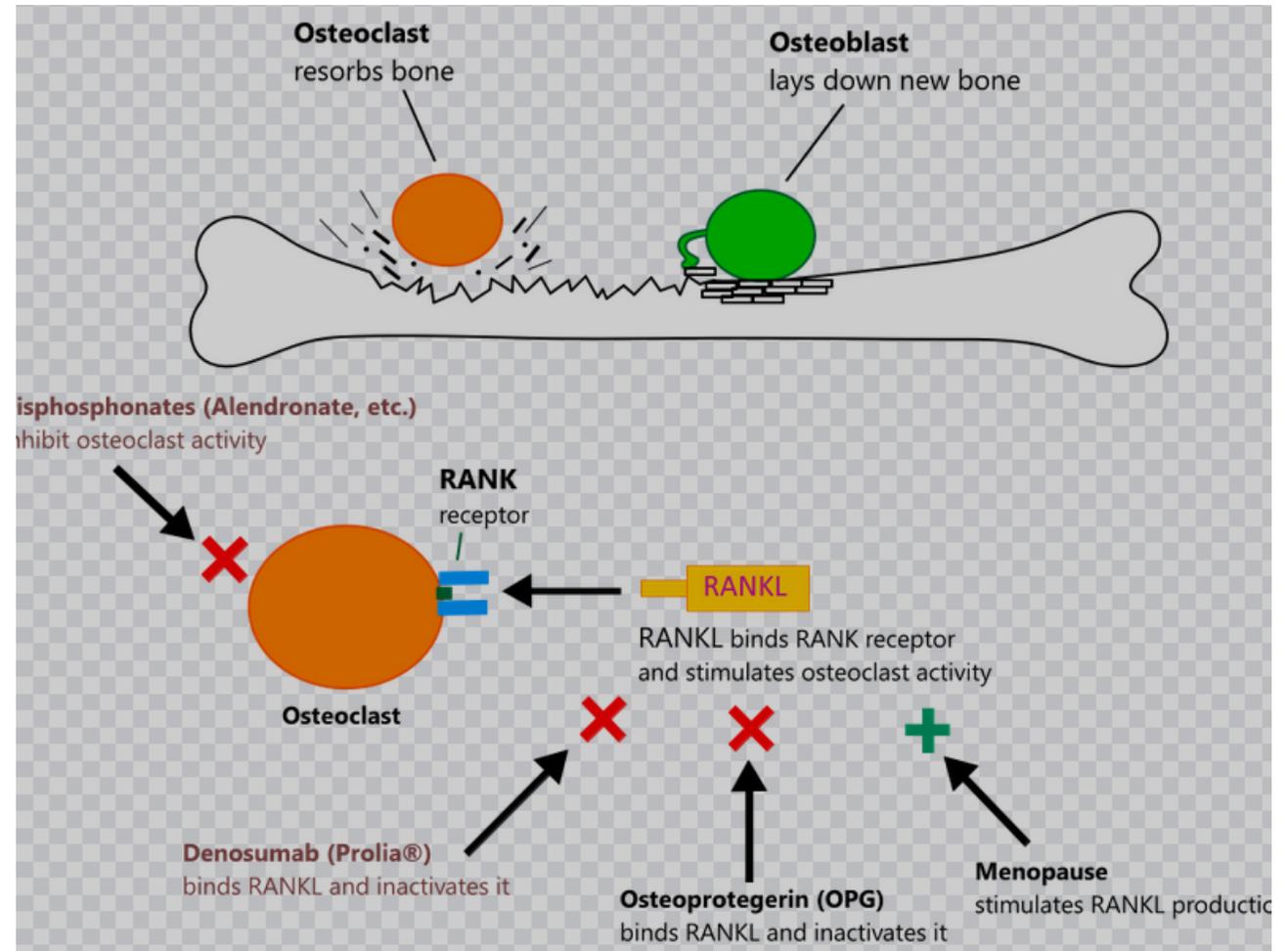
# Fisiologia e patologia dell'osso

- Osteoclasti ed osteoblasti sono responsabili del riassorbimento osseo e della sua formazione.
- L'osteoclastogenesi, sia fisiologica che patologica, è innescata dal RANKL prodotto dalle cellule stromali del midollo osseo.
- Le cellule tumorali metastatiche nell'osso esprimono una serie di fattori come IL-1, IL-6, parathyroid hormone-related protein (PTHrP), prostaglandin E2 (PGE2), CSF-1, and TNF-alpha (TNF- $\alpha$ ) che guidano gli osteoclasti.



# Bifosfonati e denosumab: meccanismo d'azione

- Bisphosphonate partially inhibits the absorptive activity of osteoclasts by inhibiting farnesyl diphosphate synthase and protein prenylation.
- Denosumab, a human-derived monoclonal antibody targeting RANKL (receptor activator of the nuclear factor- $\kappa$ B ligand), competes with RANK on the osteoclast surface, effectively and safely inhibiting bone resorption
- While bisphosphonates only affect mature osteoclasts, inducing apoptosis, the anti-RANKL antibody denosumab prevents osteoclast differentiation, activity, and survival. Denosumab may also be antiangiogenic over RANK positive endothelial cells.



# Obiettivi dell'uso dei farmaci antirassorbiti ossei

- Prevenire gli SRE
- Ridurre l'incidenza di nuovi SRE
- Prolungare il tempo di insorgenza del primo SRE e dei successivi

BISFOSFONATO	STUDIO	RR DI SRE (CI 95%)	RR DI SRE	TEMPO DI COMPARSA DEL PRIMO SRE (N° DI GIORNI RISPETTO AL PLACEBO)
ACIDO ZOLEDRONICO (4 mg)	Kohno et al (11)	0.59 (0.42-0.82)	41%	110% (NR vs 52)
PAMIDRONATO EV (90 mg)	Rosen LS (12)	0.77 (0.69-0.87)	33%	39% (21.0 vs 15.1)
IBANDRONATO EV (6 mg)	Body et al; Heras et al (13;14)	0.80 (0.67-0.96)	20%	53% (11.8 vs 7.7)
IBANDRONATO OS	Body et al (15)	0.86 (0.73-1.02)	14%	39%(90.3 vs 64.9)
CLODRONATO	Kristensen (16)	0.69 (0.40-1.20)	31%	
CLODRONATO	Paterson (17)	0.83 (0.68-1.02)	17%	2%(9.9 vs 4.6)
CLODRONATO	Tubiana-Hulin (18)	0.92 (0.71-1.19)	8%	36% (8.7 vs 6.4)
METANALISI DI TUTTI GLI STUDI (10)		(0.85 0.77-0.94)	15%	

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>BASSA</b>	L'uso dei bisfosfonati (ibandronato, pamidronato e zoledronato) dovrebbe essere considerato in donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee in quanto in grado di ridurre il numero di eventi scheletrici e ridurre significativamente la comparsa	<b>Positiva forte</b>

# Acido zoledronico ogni 4 o 12 settimane?

## ZOOM: ZA q4 vs q12 Wks for Bone Mets After 1 Year of Standard Treatment

Patients with advanced breast cancer and bone metastases, s/p 9-12 prior doses of zoledronic acid in past 15 months (N = 425)

Zoledronic acid 4 mg IV 12 wkly  
n = 209

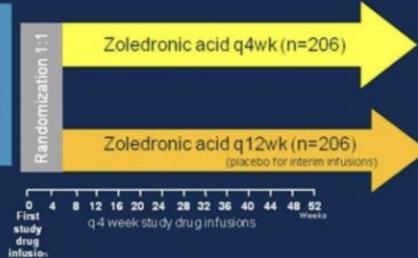
Zoledronic acid 4 mg IV 4 wkly  
n = 216

- Primary endpoint: skeletal morbidity rate (#SREs/patient/year)

## Final OPTIMIZE-2 study design

### Patients:

- Patients with breast cancer and bone metastases
- Prior therapy with  $\geq 9$  doses of IV BP
- N= 412 patients



### Protocol revisions during the course of the clinical trial

- The placebo arm was dropped early in the study secondary to poor accrual
- The sample size was reduced from n=705 to n=412, based on new data that became available (ZOOM trial)
- The statistical assumption of 10% non-inferiority margin remained unchanged.

Presented by: Gabriel N. Hortobagyi, MD

PRESENTED AT:



## CALGB 70604 Phase III Trial: Standard vs Longer Dosing Interval of Zoledronic Acid

Patients with metastatic breast or prostate cancer, or myeloma with bone involvement; no previous IV bisphosphonates (N = 1540)  
**Activated 3/09**

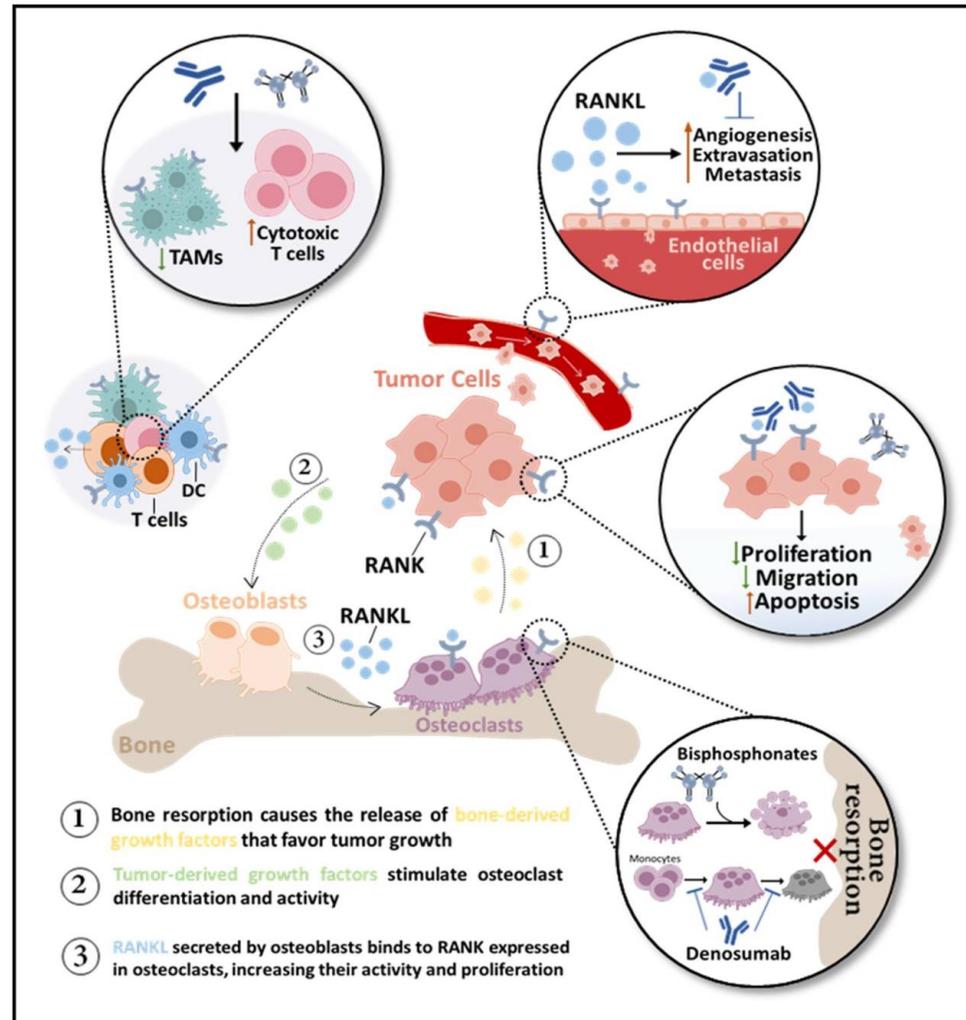
Zoledronic acid mg q4w

Zoledronic acid mg q12w

- Primary endpoint: proportion of patients with  $\geq 1$  SRE within 2 yrs of randomization

- Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 2013; 14:663-670
- Hortobagyi GN, Van Poznak C, Graydon Harker W, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone. The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2017; 3:906-912

# Inibizione di RANKL e carcinoma mammario



- Il riassorbimento osseo causa il rilascio fattori di crescita ossei che favoriscono la crescita tumorale
- I fattori di crescita derivati dall'osso stimolano la differenziazione degli osteoclasti e la loro attività
- RANKL rilasciato dagli osteoblasti si lega a RANK espresso dagli osteoclasti, aumentando la loro attività e proliferazione.

# Denosumab versus acido zoledronico

## Phase III Study: Denosumab vs Zoledronic Acid for Prevention of SREs

Patients with advanced breast cancer and confirmed bone metastases, with no previous bisphosphonate exposure (N = 2046)

**Denosumab** 20 mg SC and **Placebo** IV\* q4w  
(n = 1026)

Supplemental calcium and vitamin D recommended

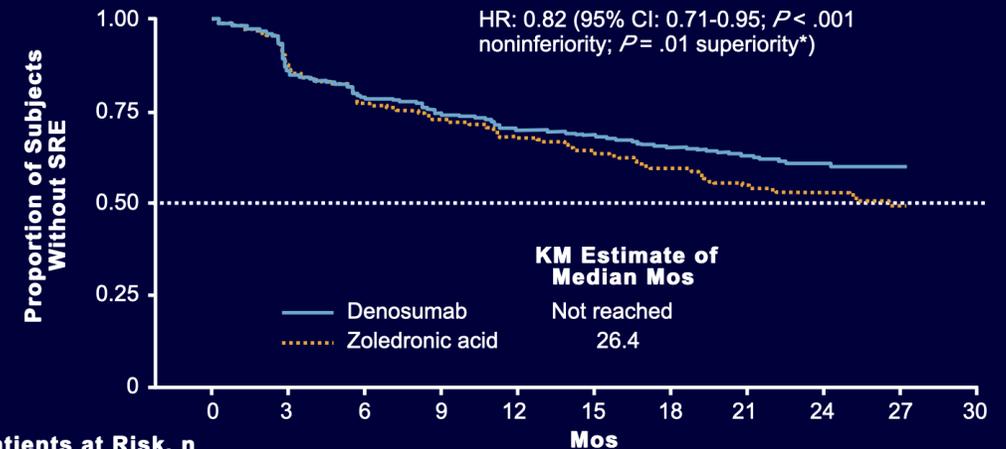
**Zoledronic Acid** 4 mg IV\* and **Placebo** SC q4w  
(n = 1020)

- 1° Endpoint** ■ Time to first on-study SRE (noninferiority)
- 2° Endpoints** ■ Time to first on-study SRE (superiority)  
■ Time to first and subsequent on-study SRE (superiority)

\*Per protocol and zoledronic acid label, IV product dose adjusted for baseline creatinine clearance.

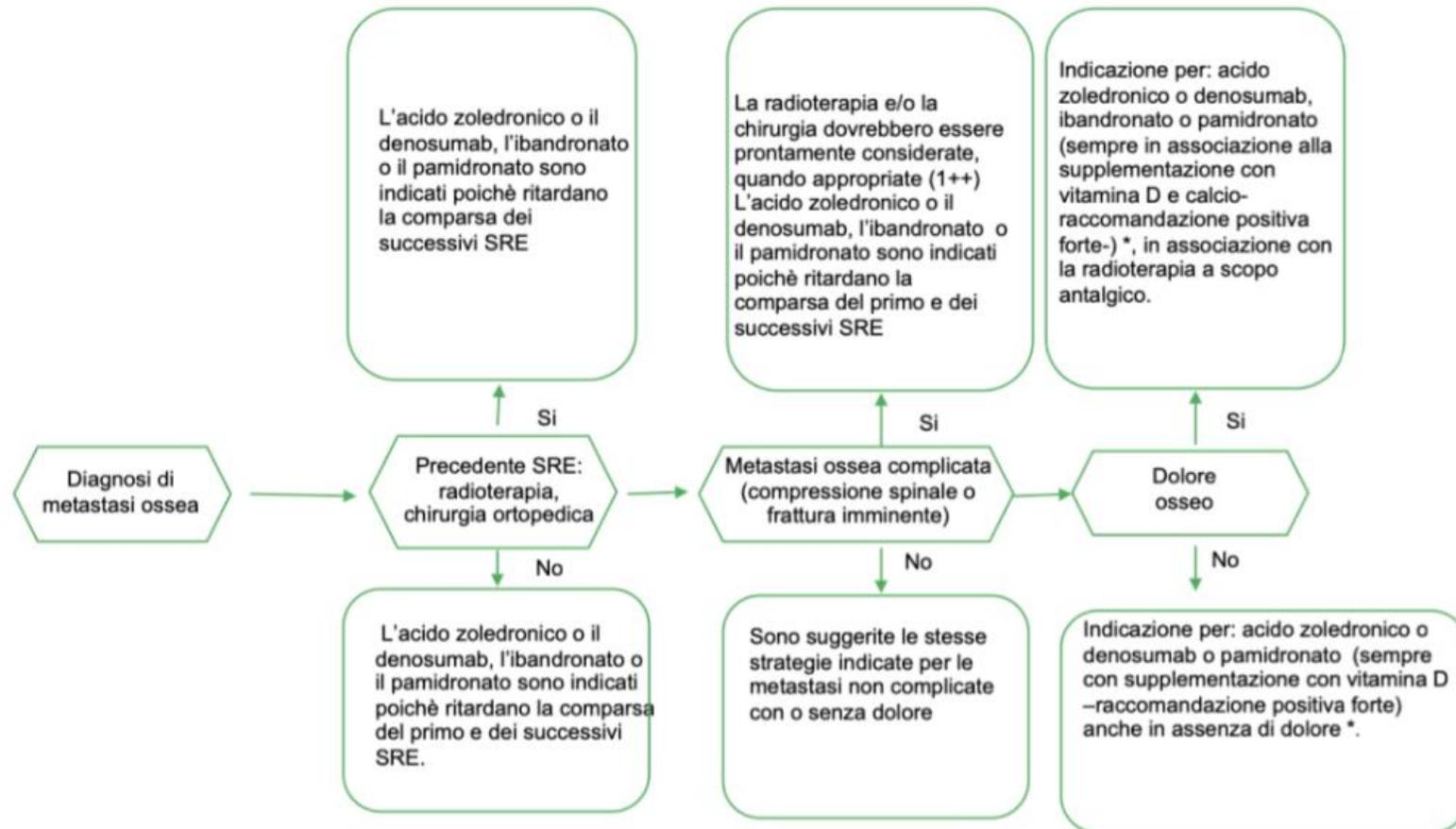
Stopeck A, et al. J Clin Oncol. 2010;28:5132-5139.

## Denosumab vs Zoledronic Acid: Time to First On-Study SRE



\*Adjusted for multiplicity.

# Il trattamento delle metastasi ossee da carcinoma mammario



\* Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre/ritardare il dolore. Prima di iniziare questi farmaci indicata visita odontoiatrica preventiva ed eventuale bonifica del cavo orale. La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

# Dolore da metastasi ossee nel carcinoma mammario

- In diversi studi, il trattamento con bifosfonati rispetto al placebo, ha determinato un'efficacia nel trattamento del dolore e ridotto l'utilizzo di analgesici oppioidi.
- Secondo la scala dell'OMS, i bifosfonati e il denosumab integrano la terapia analgesica ma non la sostituiscono.

Certezza globale della prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MODERATA</b>	Bisfosfonati e denosumab dovrebbero essere considerati in pazienti con metastasi ossee dolorose, ma non possono sostituire i farmaci analgesici [1]	<b>Forte a favore</b>
<b>BASSA</b>	I trattamenti che prevengono gli SREs possono diminuire il dolore e la necessita' di oppioidi analgesici e l'impatto del dolore sulla attivita' di vita [1]	<b>Forte a favore</b>
<b>BASSA</b>	I farmaci antiriassorbitivi prevengono gli SRE che sono eventi a forte impatto sulla QoL [1]	<b>Forte a favore</b>

Wardley A et al. Brit J Cancer 2005;  
Wong R et al Cochraine Database Syst rev 2002

Van Poznac C et al. J Clin Oncol 2017

# Eventi avversi di bifosfonati e denosumab

- **Sindrome simil influenzale (30%)**
- **Febbre (20-50%)**
- **Dolore osseo (50%)**
- **Insufficienza renale (bifosfonati)**
- **Ipocalcemia (denosumab>acido zoledronico)**
- **Aumento incidenza di secondi tumori? (denosumab)**
- **Osteonecrosi della mandibola (<2% nel primo anno di trattamento)**

# Osteonecrosi della mandibola

- Poco frequente ma spesso invalidante
- Segni e sintomi comprendono: gonfiore ed infiammazione dei tessuti molli, perdita di dente precedentemente stabili, presenza di sostanza purulenta ed osso esposto nel sito di precedenti interventi di chirurgia orale, dolore in sede mascellare e mandibolare, difficoltà a nutrirsi e parlare, disestesia.



# Osteonecrosi della mandibola

Oral and maxillofacial surgeons:  
The experts in face, mouth and  
jaw surgery®



American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

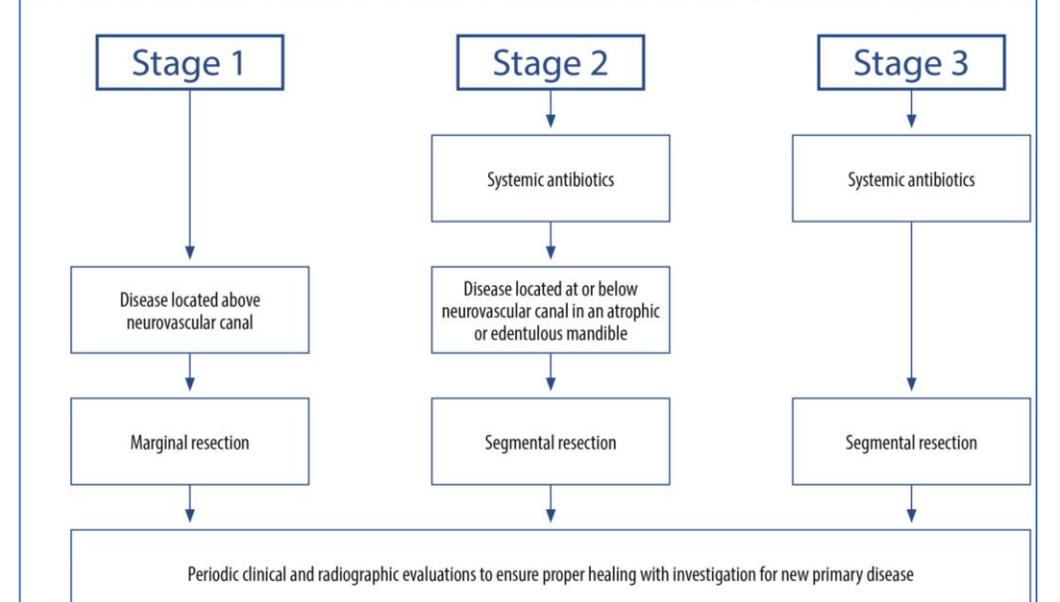
## Position Paper

### Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update

#### MRONJ Prevention Strategies

<p><b>Pretherapy (nonmalignant disease)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educate patient about the potential risks associated with long-term ART.*</li> <li>• Optimization of dental health can occur concurrent with ART.</li> </ul>
<p><b>Pretherapy (malignant disease)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Educate patients about the higher risk of MRONJ and the importance of regimented dental care.</li> <li>• Optimization of the dental health prior to the initiation of ART if systemic conditions permit (extraction of nonrestorable teeth or teeth with a poor prognosis).</li> </ul>
<p><b>During antiresorptive therapy (nonmalignant disease)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No alteration of operative plan for most patients.</li> <li>• Considerations include drug schedule, duration of therapy, comorbidities, other medications (especially chemotherapy, steroids or antiangiogenics), degree of underlying infection/inflammation and extent of surgery to be performed. Drug holidays are controversial.</li> </ul>

#### OPERATIVE THERAPIES FOR MANDIBULAR DISEASE



# Prevenzione dell'ONJ

- Ridurre fattori di rischio:
  - locali (patologia periodontale cronica, scarsa igiene orale, infezioni del cavo orale, fratture, traumatismi)
  - legati ai farmaci (tipo di bifosfonato, dose cumulativa, durata del trattamento)
  - patologie sistemiche concomitanti (diabete, vasculopatie periferiche, anemie, artrite reumatoide..)
- Visite odontoiatriche preventive ed eventuale bonifica del cavo orale
- Rivalutazione periodica della salute dei pazienti durante il trattamento



# Raccomandazioni durante il trattamento con bifosfonati e denosumab

- Monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con bifosfonati
- Nei pazienti con funzionalità renale compromessa, iniziare il trattamento con acido zoledronico a dose ridotta e monitorare clearance della creatinina.
- Monitorare la calcemia prima di ogni somministrazione.
- Effettuare supplementazione giornaliera di vitamina D e calcio. Mediamente la dose di mantenimento di vitamina D è tra 1000-4000 UI/die.



# Durata del trattamento con bifosfonati e denosumab

- La maggior parte degli studi ha valutato l'uso di BTA per al massimo 2 anni.
- Evidenza con l'utilizzo di BTA oltre i 2 anni è scarsa ed eterogenea, basata su analisi retrospettive.
- Le linee guida American Society of Clinical Oncology raccomandano di continuare il trattamento con BTA indefinitivamente, bilanciando il rischio della tossicità rispetto il beneficio del singolo paziente. Alcuni dati suggeriscono almeno 6 mesi di trattamento per avere una riduzione significativa nel rischio di SRE.



# Prospettive future

- Dati preclinici suggeriscono l'importanza del pathway RANKL/RANK nei tumori tripli negativi della mammella ma esistono dati di combinazione anche con l'ormonoterapia e terapie anti-HER2 per superare i meccanismi di resistenza a questi farmaci.
- L'inibizione di RANKL potenzialmente influenza l'efficacia dell'immunoterapia nel carcinoma polmonare e nel melanoma.
- Lo studio clinico D-BEYOND suggerisce un possibile ruolo immunomodulatore del denosumab che potrebbe essere rilevante nei tumori mammari con scarso infiltrato linfocitario, poco responsivi all'immunoterapia.

