



Farmaci antiangiogenetici e turn-over osseo

SABATO

11 MARZO 2017

BRESCIA

Università di Brescia

Aula Magna S. Faustino, via S. Faustino 74/b

Cure simultanee e di supporto:
l'integrazione fra ospedale e
territorio nella gestione delle
patologie oncologiche rese
croniche dai trattamenti.



Alberto Dalla Volta



Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica

Direttore: Prof. G. Tortora

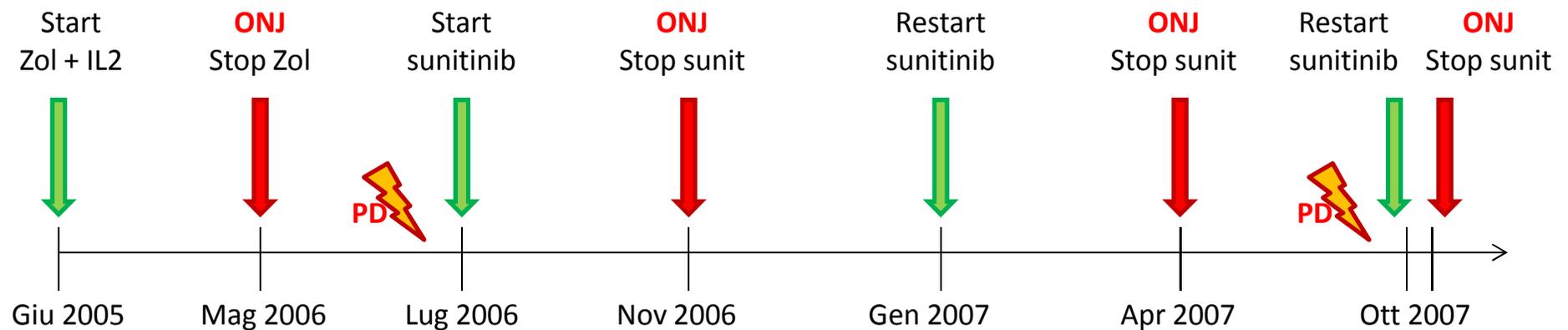
Farmaci antiangiogenetici

- Anticorpi monoclonali: - *bevacizumab*
- *ramucirumab*
- Inibitori di tirosin-chinasi: - *sunitinib*
- *pazopanib*
- *axitinib*
- *sorafenib*
- *cabozantinib*
.....
- Recettori «decoy»: - *aflibercept*

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

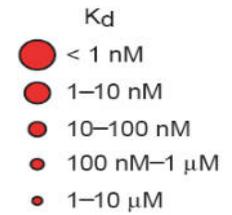
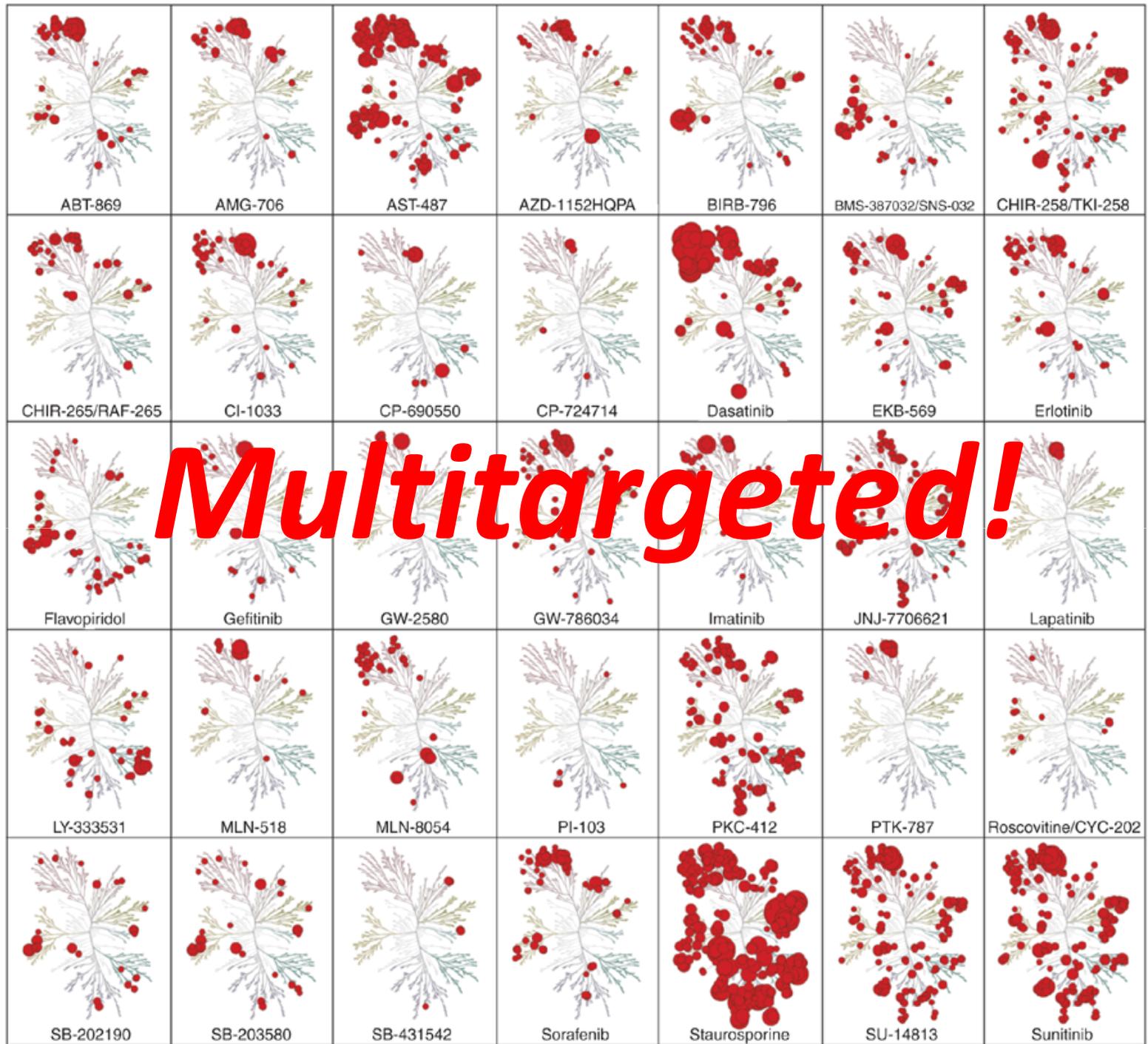


“We hypothesize that the potent antiangiogenic activity of sunitinib may amplify the long-lasting inhibition of bone remodeling exerted by aminobisphosphonates entrapped within the osteonecrotic mineral matrix.”

Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer Treated With Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature

Vittorio Fusco,¹ Camillo Porta,^{2,3} Giorgia Saia,⁴ Chiara Paglino,^{2,3}
Giordana Bettini,⁴ Matteo Scoletta,⁵ Riccardo Bonacina,⁶ Paolo Vescovi,⁷
Elisabetta Merigo,⁷ Giovanni Lo Re,⁸ Pamela Guglielmini,¹ Olga Di Fede,⁹
Giuseppina Campisi,⁹ Alberto Bedogni⁴

“Several reports on the occurrence of ONJ among cancer patients treated with targeted agents alone or in combination with NBPs have been also published. As a consequence, targeted agents with antiangiogenic properties are now ascribed as a possible risk factor for ONJ in cancer patients.”



Multitargeted!

*Fabian ML et al.,
Nature Biotech,
Feb 2005*

Effects of tyrosine kinase inhibition on bone metabolism: untargeted consequences of targeted therapies

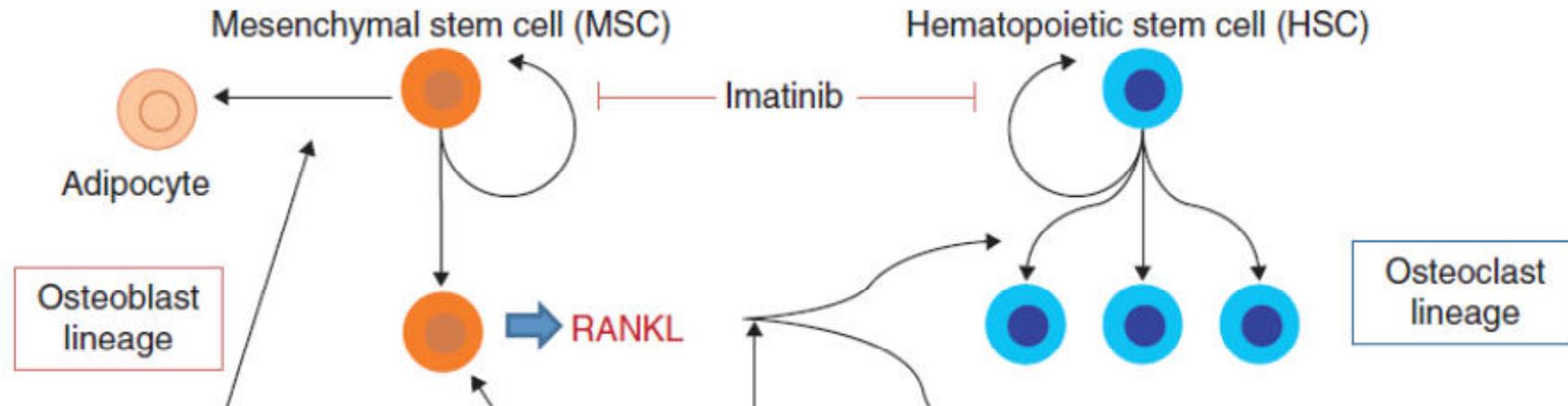
José O Alemán^{*}, Azeez Farooki^{*} and Monica Girotra

Endocrine Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, Weill Cornell Medical College, New York, New York 10065, USA

^{*}(J O Aleman and A Farooki contributed equally to this work)

- “TKIs”: farmaci con struttura analoga all’ATP, inibitori delle tirosin-chinasi ATP-dipendenti mediante meccanismo competitivo.
- “Effetto di classe”: effetto comune ad un gruppo di farmaci caratterizzati da simile struttura molecolare e analogo meccanismo d’azione.

Imatinib & turn-over osseo (I)



Linea osteoblastica

- ↓ proliferazione MSCs
- ↑ diff. osteoblastica precoce (≈bALP)
- ↓ diff. osteoblastica avanzata (↓osteocalcina)

Linea osteoclastica

- ↓ proliferazione HSCs
- ↓ diff. osteoclastica avanzata (↓M-CSF)
- ↓ att. osteoclastica (↑OPG/RANKL)

Alterazioni biochimiche

- ↓ calcemia
- ↓ fosforemia / ↑ fosfaturia
- ↑ PTH
- ↓ 25-OH vitamina D
- ↓ NTX

Imatinib & turn-over osseo (II)

Iperparatiroidismo secondario...quale *primum movens*?

1. Resistenza periferica a PTH

 *abitualmente associata ad iperfosforemia*

2. Insufficienza renale cronica / carenza di vitamina D

 *correlazione assente in studi prospettici (Berman et al. 2013)*

3. Resistenza periferica alla vitamina D

 *possibile riduzione nell'attività del calcitriolo*

4. Ipocalcemia

 *possibile ridotto assorbimento intestinale (a causa delle tossicità G.I.)*

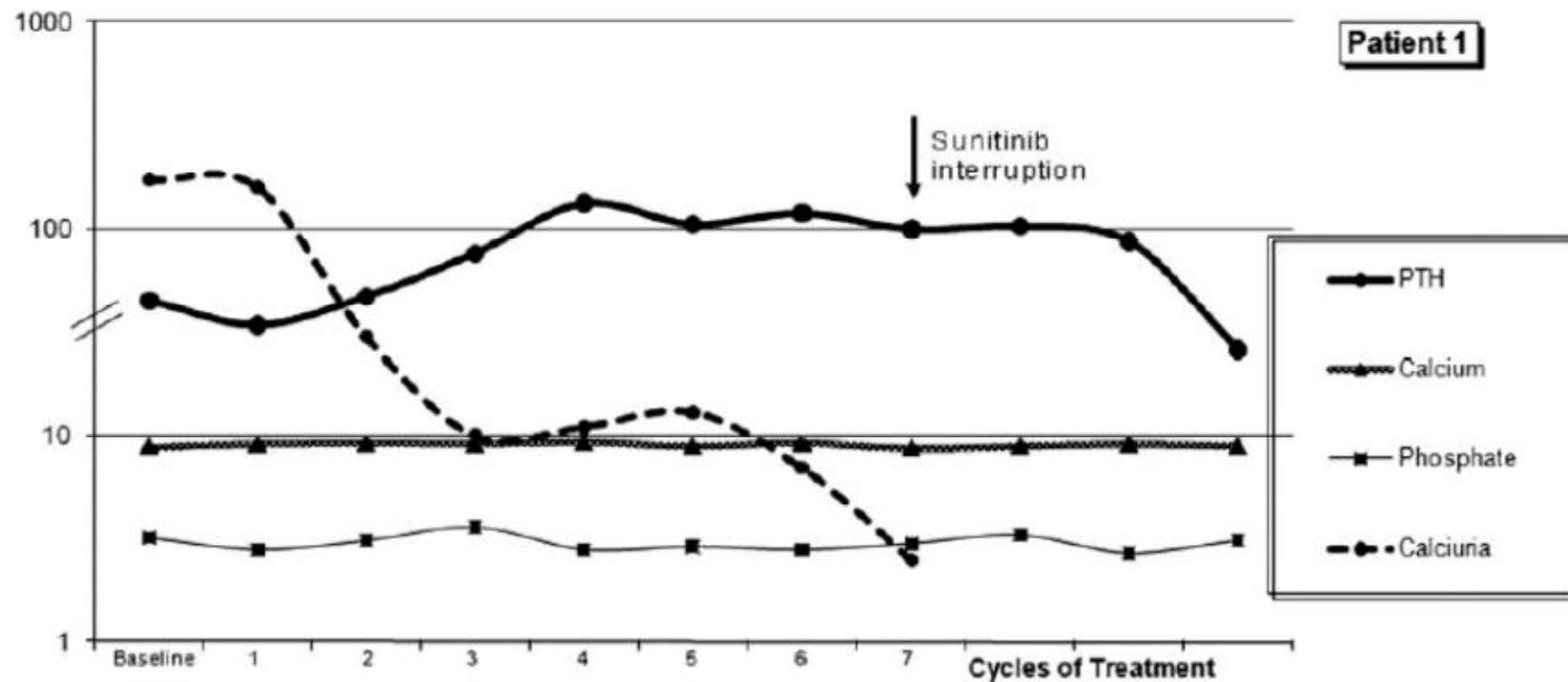
Sunitinib & turn-over osseo (I)

Cancer June 15, 2012

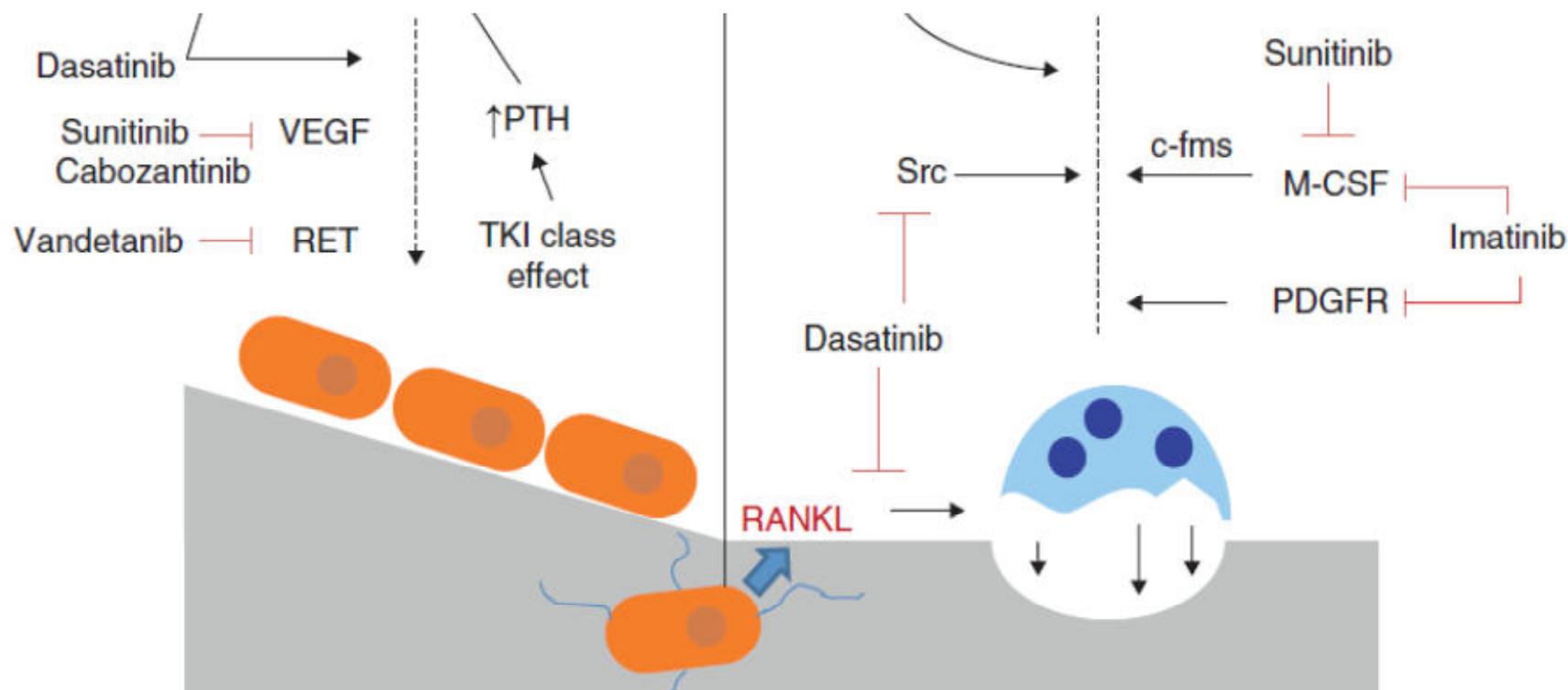
Sunitinib-Induced Hyperparathyroidism

A Possible Mechanism to Altered Bone Homeostasis

Valentina Baldazzi, MD¹; Renato Tassi, MD¹; Alberto Lapini, MD²; Alice Lunghi, MD¹; Eleonora Garofoli, MD¹; Salvatore Caruso, MD¹; Marco Carini, MD²; and Roberto Mazzanti, MD¹



Sunitinib & turn-over osseo (II)



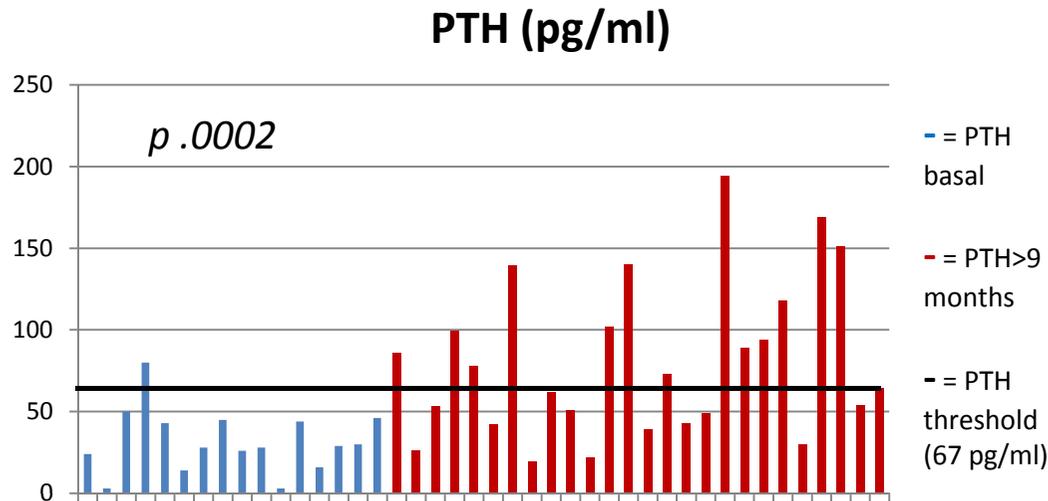
Alterazioni biochimiche

- ≈ calcemia / ↓ calciuria
- ≈ fosforemia / ≈ fosfaturia
- ↑ PTH
- ↑ 1,25-OH vitamina D
- ≈ CTX, osteocalcina, ALP

Microambiente osseo

- ↑ precursori mieloidi (osteoblasti)
- ↓ diff. osteoclastica avanzata (↓ PDGFR)
- ↓ diff. osteoclastica precoce (↓ VEGFR2)
- *Unbalance* osteoblasti/osteoclasti

Sunitinib & turn-over osseo (III)



Studio "SUNHORM" - disegno

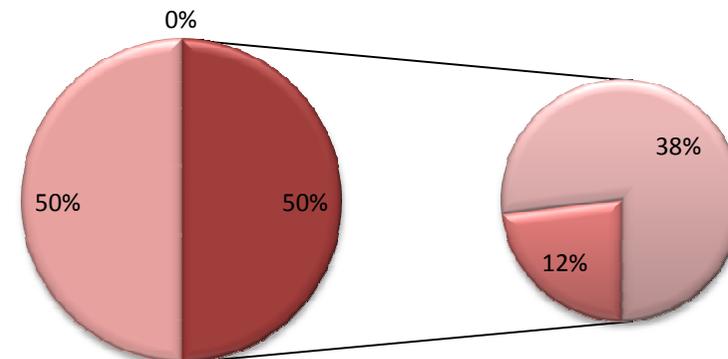
- 42 pazienti mRCC (*U.O. Oncologia Medica Spedali Civili, 2013-15*)
- 26 pazienti trattati per almeno 9 mesi con *sunitinib* ("cronici")
- 16 pazienti naïve da terapia ("basali")
- Valutazione biochimica basale e cronica del metabolismo osseo.

Studio "SUNHORM" – risultati

- Iperparatiroidismo normocalcemico nel 50% dei pazienti dopo 9 mesi di terapia con TKI
- Incremento del PTH significativo rispetto al basale
- Quadro biochimico tuttavia non suggestivo di aumentato riassorbimento minerale osseo (CTX inappropriatamente nei limiti per i valori di PTH)

PTH and CTX after 9 months

■ PTH normal or below
 ■ PTH over
 ■ CTX over
 ■ CTX normal or below



Cabozantinib & turn-over osseo (I)

Cabozantinib targets bone microenvironment modulating human osteoclast an

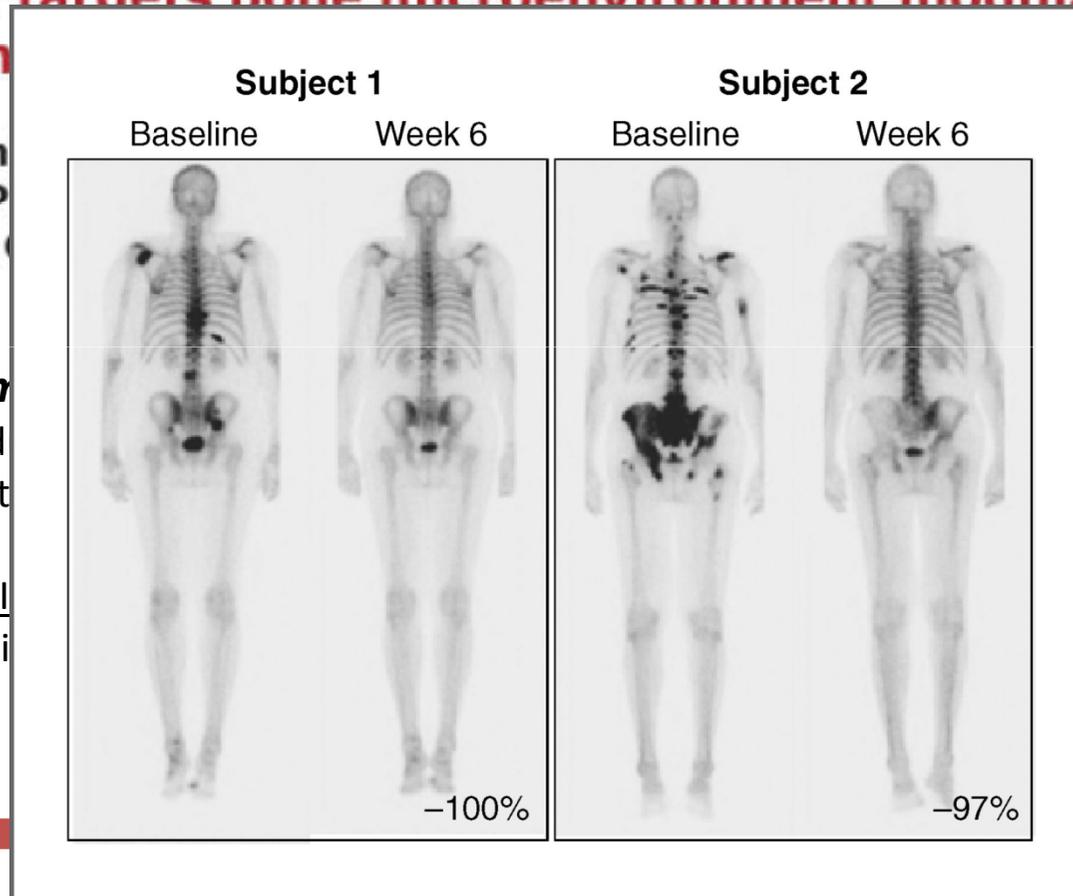
Marco Fioramon
Manca¹, Nicola P
Antonio Russo³,

Ribelli¹, Paolo
cenzo Denaro²,

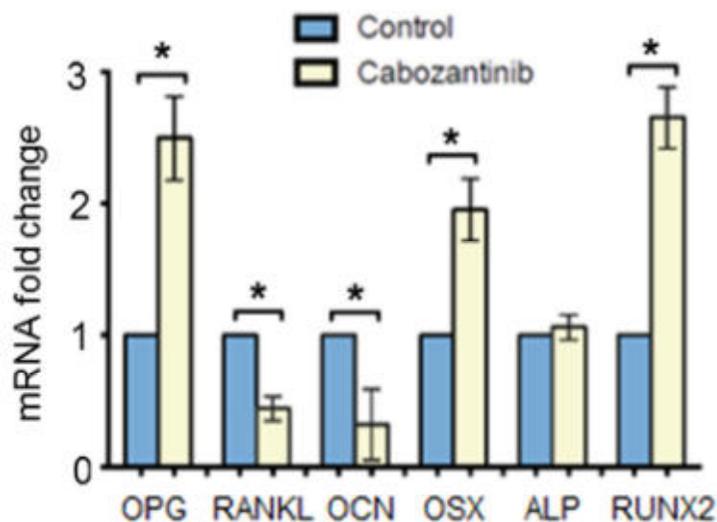
- Fase II: ↑PFS, rid
↑risposte obietti
- COMET-1 (fase III)
↑risposte obietti

↑PFS, ↓SRE.

ta sul

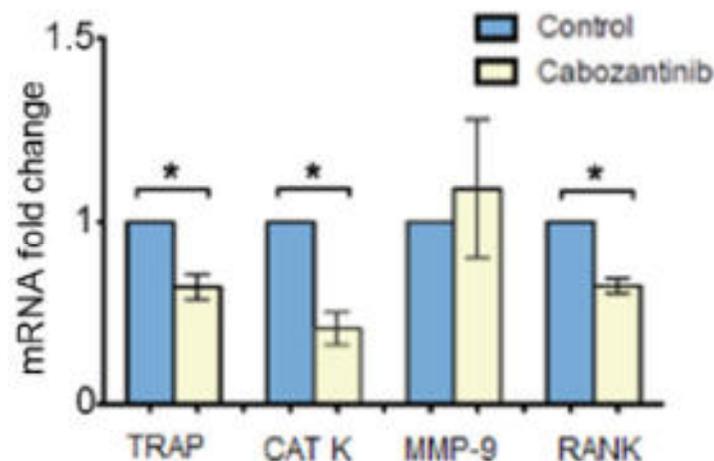


Cabozantinib & turn-over osseo (II)

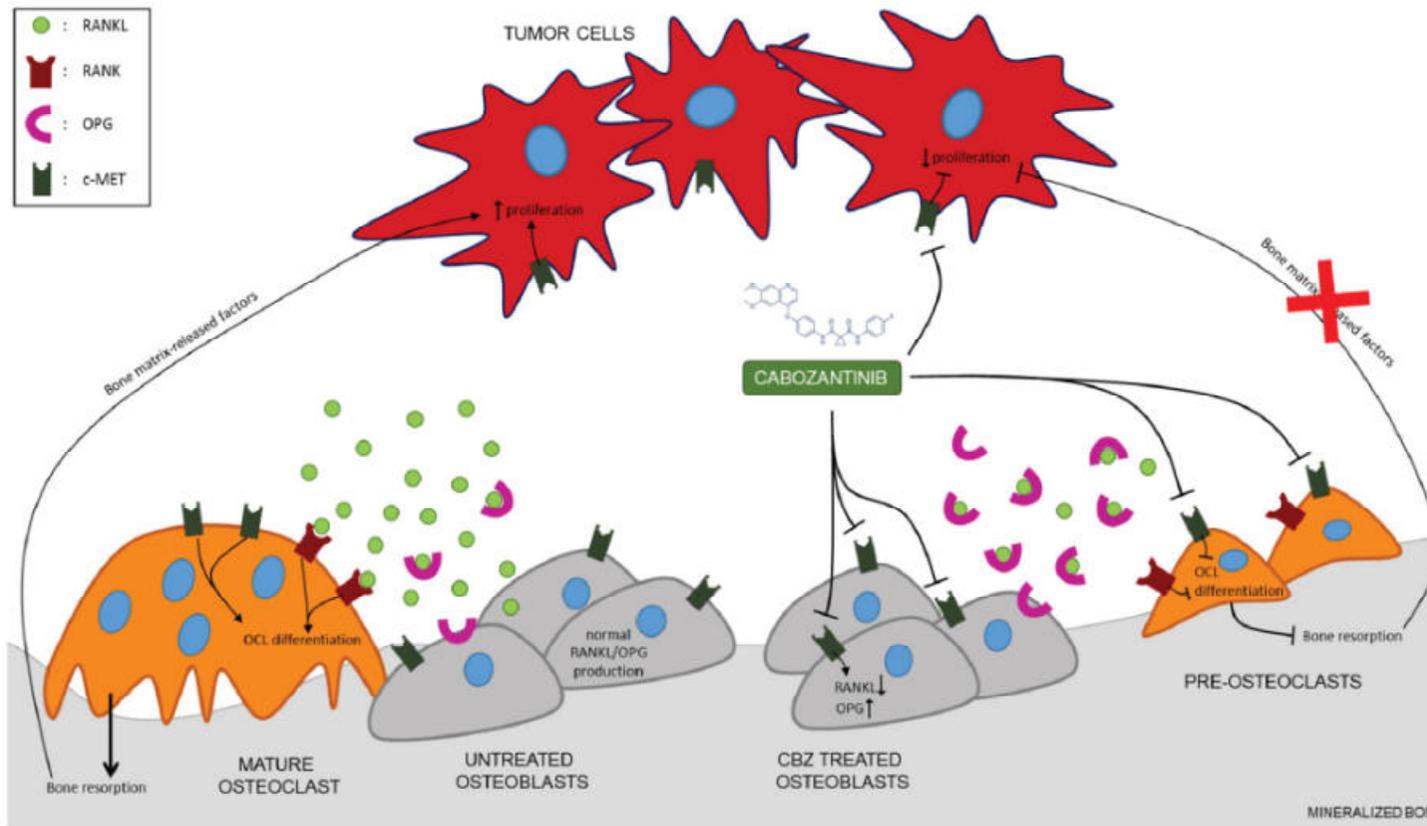


1. c-MET e VEGFR2 sono cruciali per la **differenziazione e maturazione** di osteoclasti e osteoblasti.
2. Cabozantinib, **a dosi non citotossiche**, arresta la differenziazione osteoclastica e riduce il riassorbimento della matrice ossea, senza alterare le funzioni osteoblastiche.

3. Cabozantinib provoca una **ridotta** espressione dei geni correlati allo sviluppo **osteoclastico** (TRAP, Catepsina K, RANK).
4. Cabozantinib provoca un'**umentata** espressione dei geni correlati all'attività **osteoblastica** (OPG, RUNX2, OSTERIX).



Cabozantinib & turn-over osseo (III)



1) Citotossicità antitumorale

- Anti c-MET
- Anti VEGFR2

2) Microambiente osseo

- ↓ diff. osteoclasti
- ↓ RANKL/OPG ratio
- ≈ att. osteoblastica

3) Azione sinergica

- ↓ rilascio fattori dalla matrice ossea
- ↓ homing neoplastico
- ↓ 'vicious cycle'...

Conclusioni

1. La somministrazione concomitante di un antiangiogenetico con un bifosfonato endovenoso è ad elevato rischio di osteonecrosi della mandibola.
2. I farmaci ad azione antiangiogenetica, specie se multitargeted, sono in grado di alterare l'omeostasi fisiologica dell'osso.
3. I dati maggiori riguardano *imatinib* (non strettamente anti-angiogenetico...) ed esprimono una condizione di iperparatiroidismo secondario ipocalcémico, ipofosforemico, iperfosfaturico con ridotti indici di riassorbimento osseo.
4. Dai dati di letteratura relativi anche ad altri farmaci, emerge un'interferenza spiccata sulla linea osteoclastica, che si esprime sia come arresto/deviazione nella maturazione, sia come inibizione delle forme attive differenziate. Scarsa invece l'evidenza circa interazioni significative con la linea osteoblastica.
5. In sintesi, potremmo accogliere la definizione utilizzata da *Baldazzi e coll.* circa l'induzione da parte delle terapie antiangiogenetiche a bersaglio molecolare di uno "***stato dinamico dell'osso***".

Grazie per l'attenzione!

