

ZOLEDRONATO E DENOSUMAB PER LE METASTASI OSSEE DA K MAMMARIO E PROSTATICO

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

Circa il 70% delle pazienti affette da carcinoma mammario con recidiva sistemica di malattia sviluppa metastasi ossee, in genere di tipo litico, e più dell'80% dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico presenta lesioni ossee, più frequentemente di tipo osteo-addensante con componente litica interna.

La presenza di una o più metastasi ossee è un grave fattore prognostico negativo nella storia del paziente oncologico, in quanto si può associare ai cosiddetti eventi correlati allo scheletro (*skeletal-related events* - SRE: frattura patologica, radioterapia o chirurgia sull'osso, compressione midollare), che interferiscono con la qualità di vita, limitano l'autonomia dei pazienti, ne riducono la sopravvivenza e sono responsabili di alti costi per il sistema sanitario.

CARCINOMA MAMMARIO CON METASTASI OSSEE

Evidenze della letteratura

In questi pazienti lo **zoledronato (ZOL) 4 mg ev ogni 4 settimane ritarda** in modo significativo rispetto al *placebo* la comparsa del primo e dei successivi SRE dopo 1 anno di trattamento, con un buon profilo di tollerabilità (1). Lo ZOL deve essere **sempre somministrato in associazione a calcio e vitamina D** per prevenire l'iperparatiroidismo secondario, che potrebbe a sua volta favorire la progressione della malattia metastatica.

Prima di iniziare la terapia anti-riassorbitiva è obbligatoria una **visita odontoiatrica** per eventuale bonifica preventiva del cavo orale, allo scopo di ridurre l'incidenza di osteonecrosi mascellare/mandibolare (*osteonecrosis of the jaw* - ONJ) che può interessare fino al 5-10% delle pazienti trattate in questo ambito.

Per quanto riguarda il denosumab (Dmab), uno studio randomizzato in doppio cieco (2) ha confrontato nelle pazienti con carcinoma mammario con metastasi ossee ZOL 4 mg ev ogni 4 settimane vs Dmab 120 mg sc ogni 4 settimane, dimostrando la **superiorità di Dmab rispetto a ZOL nel ritardare** la comparsa del primo e dei successivi SRE. Il tempo libero da progressione di malattia e la sopravvivenza globale sono risultati uguali nei due gruppi; la riduzione dei marcatori di *turn-over* osseo è risultata maggiore nel gruppo Dmab; nel gruppo ZOL sono risultati più frequenti tossicità renale e reazioni di fase acuta, mentre nel gruppo Dmab è risultata più frequente l'ipocalcemia; i casi di ONJ sono stati rari e di uguale frequenza nei 2 gruppi (2% nel gruppo Dmab vs 1.4% nel gruppo ZOL).

Modalità di somministrazione

Lo studio ZOOM (3) ha confrontato **ZOL 4 mg ev mensile** (come da scheda tecnica del farmaco) vs **ZOL 4 mg ev ogni 3 mesi dopo un ciclo iniziale di 12-15 somministrazioni mensili**, dimostrando la non inferiorità di quest'ultima modalità di somministrazione sull'*end-point* primario rappresentato dal numero di SRE per paziente/anno; non ci sono state differenze in termini di sicurezza nei 2 gruppi. Il successivo studio OPTIMIZE-2 (4) ha confermato la non inferiorità di ZOL 4 mg ev ogni 3 mesi.

Un altro studio (5) nei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (fra cui il carcinoma mammario) ha confrontato ZOL 4 mg ev mensile vs **ZOL 4 mg ev ogni 3 mesi da subito (*up-front*)**, dimostrando l'assenza di differenza fra i 2 gruppi nel tempo di comparsa del primo SRE a 2 anni dalla randomizzazione.

Nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma mammario è in corso lo studio REDUSE (6) di non inferiorità e *open-label* con **Dmab 120 mg sc**, che confronta la somministrazione **ogni 4 settimane vs ogni 12 settimane dopo fase di induzione di 4 somministrazioni mensili** (*end-point* primario il tempo di comparsa del SRE sintomatico, *end-point* secondario la sicurezza).

Durata di trattamento

Negli studi clinici presenti in letteratura la durata della terapia è molto eterogenea, da circa 2 anni per ZOL a 2-3 anni per Dmab.



Gregorio Guabello (gregorio.guabello@gmail.com)

Ambulatorio di Patologia Osteo-Metabolica, UO Reumatologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
Ambulatorio di Endocrinologia Oncologica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Uno studio prospettico (7) nei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (fra cui il carcinoma mammario) ha dimostrato che il trattamento con **ZOL mensile protratto per oltre 2 anni** (2 anni + ulteriori 18 mesi), oltre ad essere associato a un basso tasso di SRE, è caratterizzato da un discreto profilo di sicurezza (deterioramento della funzione renale nel 3.7% e ONJ nel 6%).

Per il **Dmab**, un'estensione (in aperto) dello studio registrativo di fase III (8) in un sottogruppo di pazienti con carcinoma mammario metastatico ha prolungato il trattamento per altri 2 anni, per una **durata complessiva di circa 4-5 anni**, dimostrando una buona tollerabilità sia nei pazienti che hanno proseguito Dmab mensile sia in quelli passati da ZOL mensile a Dmab mensile (l'aumento dell'incidenza di ONJ nello studio di estensione è stato coerente con l'aumento dell'esposizione temporale alla terapia anti-riassorbitiva).

CARCINOMA PROSTATICO CON METASTASI OSSEE

Evidenze della letteratura

Nella forma **ormono-resistente ZOL ritarda** in modo significativo rispetto al *placebo* la comparsa del primo e dei successivi SRE dopo 15 mesi di trattamento, con un buon profilo di tollerabilità (9). Valgono le stesse raccomandazioni del carcinoma mammario per quanto riguarda la supplementazione con calcio e vitamina D e la necessità di una visita odontoiatrica preventiva.

Per quanto riguarda il Dmab, uno studio randomizzato in doppio cieco (10) ha confrontato nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-resistente con metastasi ossee ZOL 4 mg ev ogni 4 settimane vs Dmab 120 mg sc ogni 4 settimane, dimostrando la **superiorità di Dmab rispetto a ZOL nel ritardare la comparsa del primo e dei successivi SRE**. Il tempo libero da progressione di malattia e la sopravvivenza globale sono risultati uguali nei due gruppi; nel gruppo ZOL sono risultati più frequenti tossicità renale e reazioni di fase acuta, mentre nel gruppo Dmab è risultata più frequente l'ipocalcemia; i casi di ONJ sono stati rari e di uguale frequenza nei 2 gruppi (2% nel gruppo Dmab, 1% nel gruppo ZOL).

Per quanto, invece, attiene alla **forma ormono-sensibile**, 2 studi hanno dimostrato la **non efficacia di ZOL nel setting metastatico**:

- lo studio CALGB 90202 (11) non ha dimostrato differenze in termini di tempo alla comparsa di SRE confrontando pazienti trattati con ZOL 4 mg ev ogni 4 settimane vs *placebo* (in caso di progressione a fase di malattia ormono-resistente, i pazienti del gruppo *placebo* iniziavano in aperto il trattamento con ZOL);
- lo studio STAMPEDE (12) ha confrontato in pazienti con carcinoma prostatico ormono-sensibile (di cui il 54% con metastasi ossee) 4 trattamenti (analogo del GnRH, analogo del GnRH + docetaxel, analogo del GnRH + ZOL, analogo del GnRH + docetaxel + ZOL), dimostrando che l'aggiunta di ZOL (4 mg ev ogni 3 settimane per 6 volte, quindi ogni 4 settimane fino a 2 anni) non ha portato a miglioramento della sopravvivenza globale.

Il **Dmab** non è stato studiato in questa tipologia di pazienti.

Modalità di somministrazione

Uno studio (5) nei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (fra cui il carcinoma prostatico, senza però specificare la fase di malattia, ormono-sensibile vs ormono-resistente) ha confrontato **ZOL 4 mg ev mensile vs ZOL 4 mg ev ogni 3 mesi up-front**, senza dimostrare differenze fra i 2 gruppi nel tempo di comparsa del primo SRE a 2 anni dalla randomizzazione.

È in corso lo studio REDUSE con **Dmab 120 mg sc** (6), di non inferiorità e *open-label*, per confrontare nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico la somministrazione **ogni 4 settimane vs ogni 12 settimane dopo una fase di induzione di 4 somministrazioni mensili** (*end-point* primario il tempo di comparsa del primo SRE sintomatico, *end-point* secondario la sicurezza).

Durata di trattamento

Negli studi clinici presenti in letteratura la durata della terapia è molto eterogenea, variando da circa 2 anni per ZOL a 2-3 anni per Dmab.

Uno studio prospettico (7) nei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (fra cui il carcinoma prostatico) ha dimostrato che il **trattamento con ZOL protratto per una durata > 2 anni** (2 anni + ulteriori 18 mesi) è associato a un basso tasso di SRE (per quanto riguarda la sicurezza vedi sopra nel paragrafo sul carcinoma mammario).

Per il **Dmab**, un'estensione (in aperto) dello studio registrativo di fase III (8) ha prolungato in un sottogruppo di pazienti con carcinoma prostatico metastatico il trattamento di ulteriori 2 anni per una **durata complessiva di circa 4-5 anni**, dimostrando una buona tollerabilità del farmaco, sia nei pazienti che hanno proseguito Dmab sia quelli passati da ZOL a Dmab (l'aumento dell'incidenza di ONJ nello studio di estensione è stato coerente con l'aumento dell'esposizione temporale alla terapia anti-riassorbitiva).

LINEE GUIDA 2019 DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA (AIOM)

Farmaco da utilizzare

Le LG AIOM (13) raccomandano nei pazienti **con metastasi ossee da carcinoma mammario o prostatico ormono-resistente** una **terapia di I linea con ZOL mensile**. In considerazione del fatto che Dmab ha dimostrato una moderata maggiore efficacia rispetto a ZOL, a fronte però di un costo sanitario superiore, le LG considerano il **Dmab** come una possibile valida alternativa allo ZOL, ove ne sia possibile l'utilizzo.

Per quanto attiene i pazienti con **carcinoma prostatico ormono-sensibile** con metastasi ossee, non vi è indicazione all'utilizzo **né di ZOL** (evidenza di non efficacia) **né di Dmab** (assenza di studi *ad hoc*).

Modalità di somministrazione

Come da scheda tecnica, **ZOL** viene somministrato al dosaggio di **4 mg ev ogni 4 settimane** e **Dmab** di **120 mg sc ogni 4 settimane**.

Per il carcinoma mammario con metastasi ossee, un'**opzione terapeutica, non approvata dagli enti regolatori**, per **ZOL** è la somministrazione ogni 3 mesi dopo le iniziali 12-15 somministrazioni mensili (infusioni più distanziate nel 2° anno di terapia) oppure ogni 3 mesi *up-front*.

Per il carcinoma mammario o prostatico con metastasi ossee è in corso di studio la somministrazione di **Dmab 120 mg sc ogni 3 mesi**.

Durata del trattamento

La durata ottimale della terapia anti-riassorbitiva non è a tutt'oggi completamente definita. In assenza di dati specifici e sufficienti a individuare un periodo di trattamento ottimale, la durata attualmente consigliata dalle LG per la terapia mirata all'osso è di **almeno 2 anni**. Il proseguimento del trattamento oltre il limite dei 2 anni è da valutare in relazione alla tollerabilità e alle condizioni cliniche generali del paziente.

Sospensione del trattamento

Se su giudizio clinico si decide per la sospensione del trattamento, è di fondamentale importanza considerare che mentre la sospensione dello **ZOL** ha un **effetto coda di lunga durata** e non necessita di un monitoraggio del paziente, la sospensione del **Dmab** determina in un intervallo di tempo non noto un possibile e temibile **effetto rebound**: in letteratura ci sono dati precisi sulla sospensione del Dmab al dosaggio per l'osteoporosi (14), ma mancano dati sulla sospensione con il dosaggio oncologico. Ne consegue che, in attesa di evidenze scientifiche, alla sospensione del Dmab al dosaggio oncologico, il paziente debba essere strettamente seguito da uno specialista per un monitoraggio biochimico del CTX sierico nei mesi/anni successivi alla sospensione del trattamento: per valori di CTX > 0.3 ng/mL in corso di *follow-up* è consigliato somministrare ZOL 5 mg ev per contrastare l'effetto *rebound* e prevenire possibili fratture vertebrali spontanee.

BIBLIOGRAFIA

1. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* [2005, 23: 3314-21](#).
2. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* [2010, 28: 5132-9](#).
3. 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: 663-70](#).

4. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, 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: 906-12](#).
5. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* [2017, 317: 48-58](#).
6. Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks. [NCT02051218](#).
7. Van den Wyngaert T, Delforge M, Doyen C, et al. Prospective observational study of treatment pattern, effectiveness and safety of zoledronic acid therapy beyond 24 months in patients with multiple myeloma or bone metastases from solid tumors. *Support Care Cancer* [2013, 21: 3483-90](#).
8. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, et al. 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. *Support Care Cancer* [2016, 24: 447-55](#).
9. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic acid prostate cancer study group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* [2002, 94: 1458-68](#).
10. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* [2011, 377: 813-22](#).
11. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* [2014, 32: 1143-50](#).
12. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* [2016, 387: 1163-77](#).
13. AIOM. Trattamento delle metastasi ossee. [2019](#).
14. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* [2018, 33: 190-8](#).