

# Μεταβολικά νοσήματα των οστών - Βιβλιογραφική Ενημέρωση.

“Κακοήθειες και οστικός μεταβολισμός”

Ζούλη Χρυσάνθη  
MD. MsC.  
Επιμελήτρια Β  
Ενδοκρινολογικό Τμήμα  
ΑΝΘ Θεαγένειο

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Αυτή η ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Frontiers “Frontiers in Endocrinology” στις 28/2/2023 από την Monika Martiniakova και συνεργάτες,
- -Στοχεύει να συνοψίσει τις τρέχουσες γνώσεις σχετικά με τους δείκτες OC, FGF23, SCL, LCN2 και να χαρακτηρίσει τη συσχέτιση μεταξύ αυτών και των οστικών μεταστάσεων.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Ο σκελετός είναι η τρίτη πιο συχνή θέση της μεταστατικής νόσου.
- Τα όργανα με τις περισσότερες οστικές μεταστάσεις (70%) είναι του προστάτη και του μαστού και εμφανίζουν οστεολυτικές ή οστεοβλαστικές βλάβες.
- Οι βιοχημικοί δείκτες αυτοί συστήνεται να χρησιμοποιούνται ως προγνωστικοί δείκτες παρακολούθησης όγκου και πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι στις οστικές μεταστάσεις.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

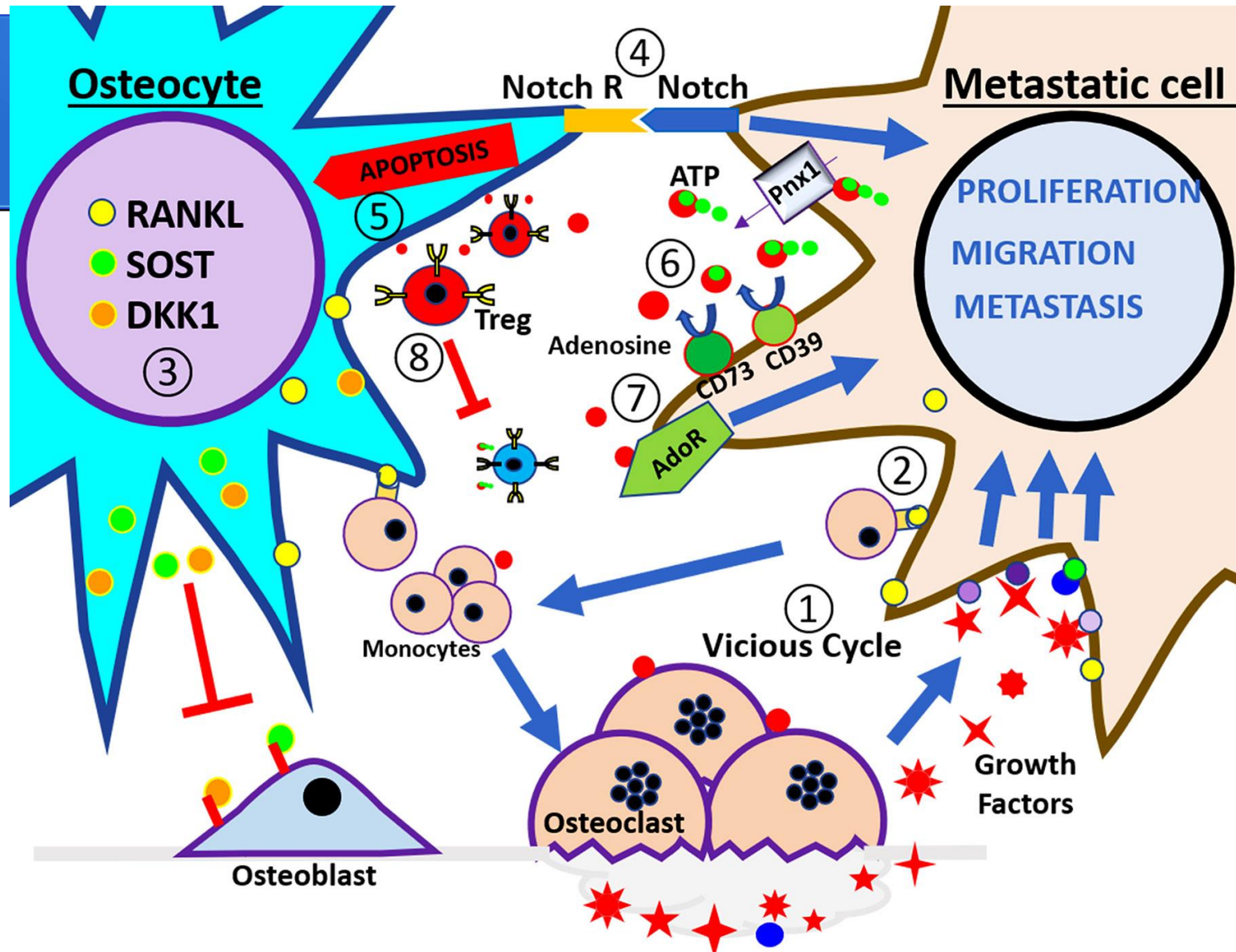
- Ποιοί είναι αυτοί οι δείκτες;
- - Οστεοκαλσίνη (OC)
  - Υποκαρβοξυλιωμένη μορφή (ucOC)
  - Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23)
  - Σκληροστίνη (SCL)
  - Λιποκαλίνη 2 (LCN2)

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Η μετάσταση γίνεται με την ανάπτυξη των πρωτογενών κυττάρων του όγκου, σε απομακρυσμένο όργανο στόχο.
- Το οστό είναι κατάλληλη θέση για τη μετάσταση καρκινικών κυττάρων κυρίως επειδή είναι πλούσια πηγή αυξητικών παραγόντων, παραγόντων νεοαγγείωσης και κυτοκινών που διευκολύνουν την ανάπτυξη αποικισμού και τη μακροχρόνια επιβίωση των καρκινικών κυττάρων.

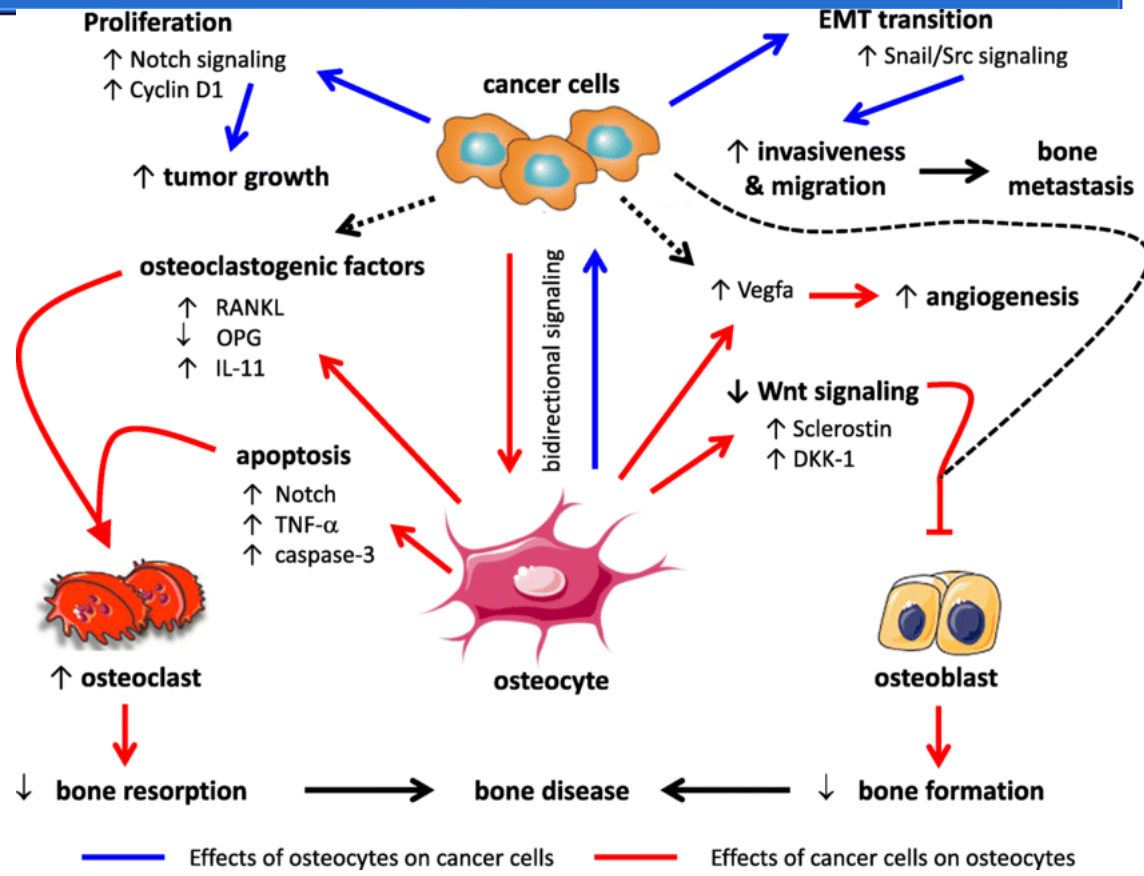
## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Όταν τα καρκινικά κύτταρα εγκατασταθούν στο μικροπεριβάλλον των οστών διαταράσσοντας την ομοιόσταση τους, προκαλούν αυξημένη οστική απορρόφηση ή το σχηματισμό οστού.
- Τα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του μυελού των οστών και τα οστικά κύτταρα, προάγοντας την ανάπτυξη του όγκου.
- -Οι οστεοβλάστες παίζουν σημαντικό ρόλο στο μικροπεριβάλλον των οστών στη διατήρηση της έλξης, της εξέλιξης και της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων.



## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οι οστικές μεταστάσεις ταξινομούνται σε
  - -Οστεολυτικές
  - -Οστεοβλαστικές
  - -Μεικτές



# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οστεολυτικές μεταστάσεις:
- -Χαρακτηρίζονται από αύξηση της ενεργοποίησης της οστικής απορρόφησης λόγω της οστεοβλαστικής αδρανοποίησης.
- -Χαρακτηρίζονται από την ενεργοποίηση και την στρατολόγηση των οστεοκλαστών στο μικροπεριβάλλον της οστικής μετάστασης
- - Οι βλάβες αυτές αποτελούνται από μαλακά μέρη με χαμηλή οστική πυκνότητα.
- - Η PTHrP παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξή τους.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οστεολυτικές μεταστάσεις:
- -Δεν είναι σαφές εάν το μικροπεριβάλλον των οστών προκαλεί τα καρκινικά κύτταρα να εκφράσουν PTHrP ή εάν τα κύτταρα που δίνουν μετάσταση στο οστό έχουν εγγενή υψηλότερη έκφραση της PTHrP.
- Η παραγωγή της PTHrP ρυθμίζει προς τα πάνω τον ενεργοποιητή υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα και kappa B σύμπλοκο (RANKL) και ρυθμίζει προς τα κάτω την οστεοπρωτεγερίνη των οστεοβλάστων για να ενεργοποιήσει την οστεοκλαστογένεση και την οστική απορρόφηση.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οστεολυτικές μεταστάσεις:
- -Η αυξημένη οστική απορρόφηση προάγει την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τα οστά και αυξάνει την συγκέντρωση ασβεστίου εξωκυττάρια με αποτέλεσμα την περαιτέρω ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων
- Οστεολυτικού τύπου μεταστάσεις δίνουν οι πνεύμονες, οι νεφροί, ο θυρεοειδής και ο γαστρεντερικός σωλήνας.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις:
  - - Εναπόθεση νέου οστού συμβαίνει εξαιτίας της οστεοβλαστικής απόκρισης χωρίς να προηγείται οστική απορρόφηση.
  - - Είναι αποτέλεσμα της άμεσης διέγερσης των οστεοβλαστών που χαρακτηρίζονται από εναπόθεση μεταλλοποιημένου οστού στις ιστικές βλάβες.
- Οστεοβλαστικές μεταστάσεις δίνει ο προστάτης.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Μεικτές οστικές μεταστάσεις:
- -Χαρακτηρίζονται από συνδυασμό οστεολυτικών και οστεοβλαστικών βλαβών.
- -Μεικτή μετάσταση δίνει συνήθως ο μαστός .



Prostate cancer



Breast cancer



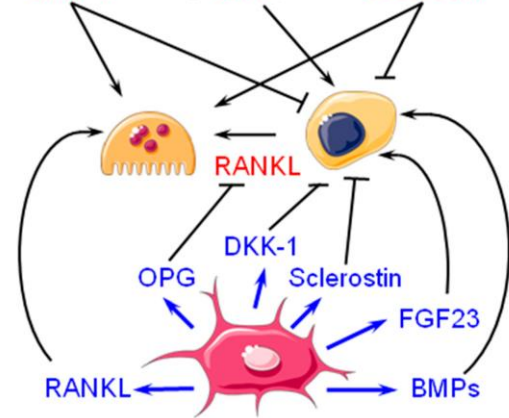
Cancer dissemination

Osteoblastic metastasis

Osteolytic metastasis



DKK-1    Wnt    Sclerostin



## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οστεοκαλσίνη και οστική μετάσταση
- -Είναι η πιο άφθονη μη κολλαγόνος πρωτεΐνη στα οστά.
- -Εκκρίνεται από τους οστεοβλάστες.
- -Σε μια μελέτη γίνεται συσχέτιση της OC και της ογκογένεσης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις. Οπού βρίσκουν ότι υπάρχει αύξηση της έκκρισης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

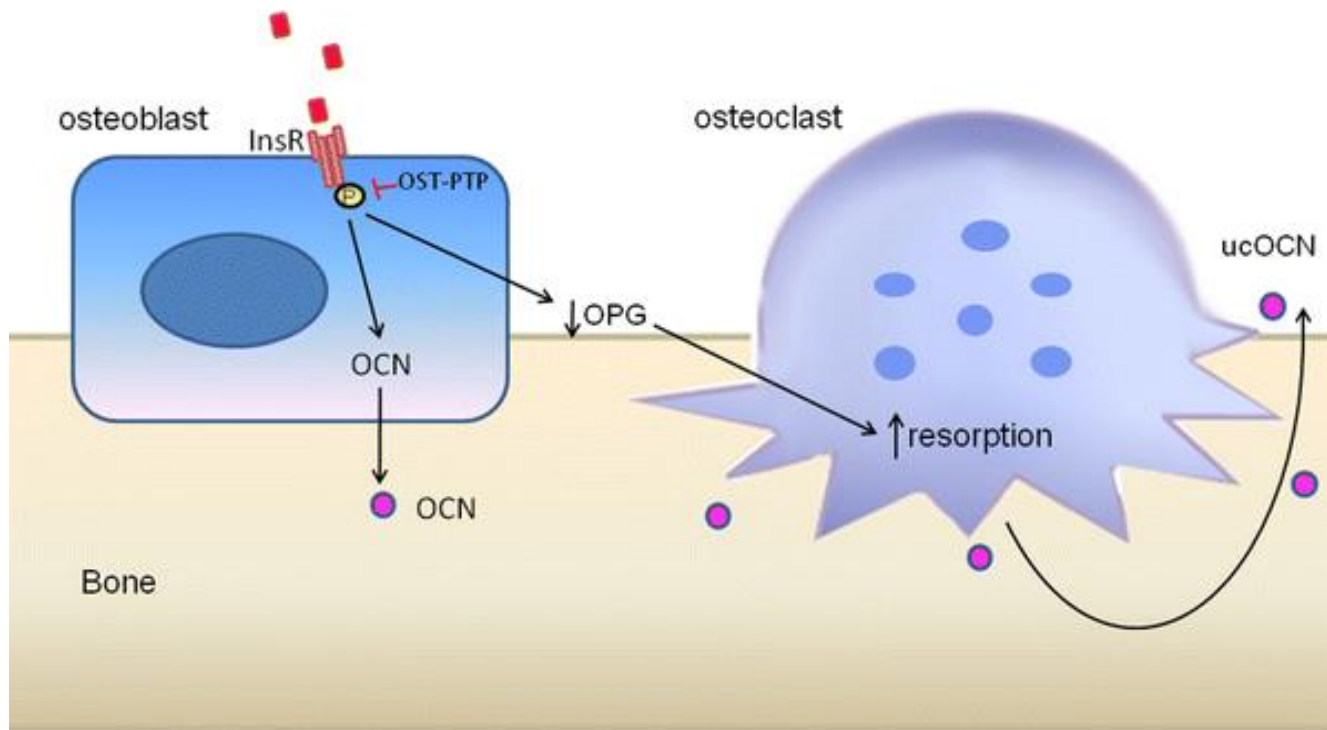
## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Οστεοκαλσίνη και οστική μετάσταση
- -Η επίδραση της OC προάγει τον όγκο στα καρκινικά κύτταρα του προστάτη μέσω του υποδοχέα GPRC6A ,επομένως το υψηλό επίπεδο στον ορό μπορεί να είναι δείκτης μεταστατικού καρκίνου του προστάτη.
- - Διευκολύνει την ανάπτυξη και τη μετανάστευση των όγκων του πνεύμονα μέσω της συσσώρευσης ουδετερόφιλων.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Υποκαρβοξυλιωμένη Οστεοκαλσίνη (Undercarboxylated OC) και οστική μετάσταση:
- -Είναι απαραίτητη για την ευθυγράμμιση των κρυστάλλων οστέινη και την βέλτιστη αντοχή των οστών.
- -Όταν το οστό απορροφάται από τους οστεοκλάστες το όξινο pH στο κενό απορρόφησης προκαλεί την απομάκρυνση των καρβοξυλικών από την OC και την απελευθέρωση της ucOC στη συστηματική κυκλοφορία. Επομένως τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ucOC εξαρτώνται από τον ρυθμό αναδιαμόρφωσης των οστών.

# Υποκαρβοξυλιωμένη Οστεοκαλσίνη (Undercarboxylated OC)



## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Υποκαρβοξυλιωμένη Οστεοκαλσίνη (Undercarboxylated OC) και οστική μετάσταση:
- Έρευνα από την ομάδα του Χυ έδειξε ότι η ucOC διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό και την μετάσταση των καρκινικών κυττάρων του μαστού μέσω της επιτάχυνσης του μονοπατιού σηματοδότησης TGF- $\beta$ /SMAD3.
- Επιπλέον η ucOC προωθεί τη γονιδιακή έκφραση της IL-8 και της PTHrP που μπορεί να δράσει ως οστεολυτικός παράγοντας στα κύτταρα του καρκίνου του μαστού. Ως εκ τούτου η ucOC θα μπορούσε να είναι ένας στόχος

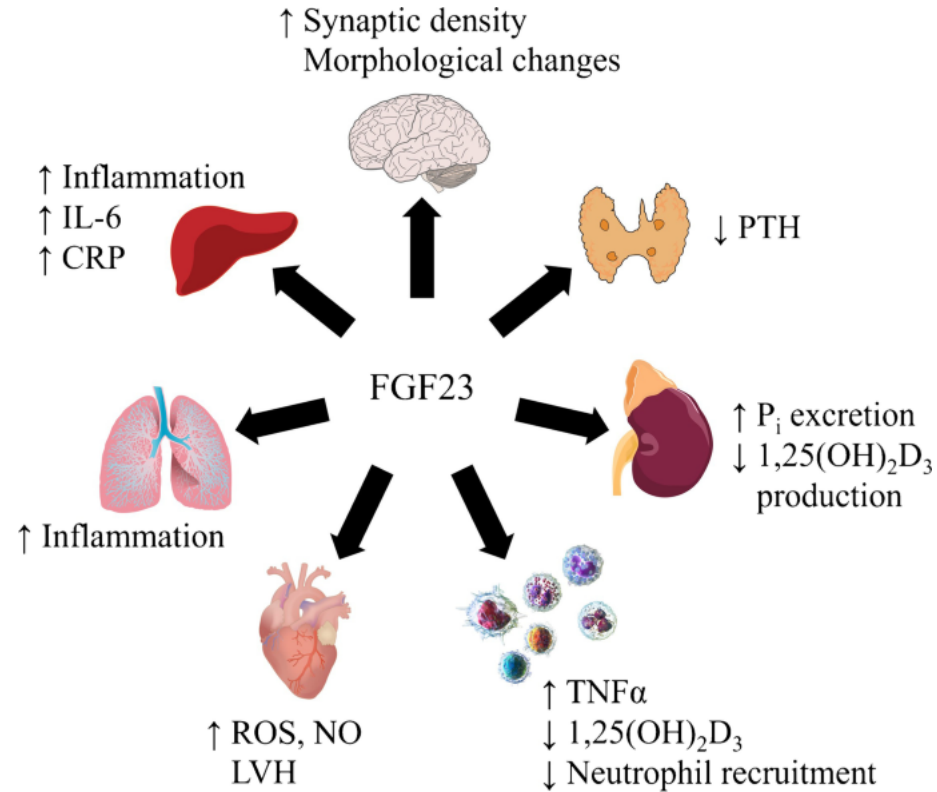
## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23):
- -Είναι πρωτεΐνη που προέρχεται από τα οστά και εκκρίνεται κυρίως από τους οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα.
- -Τα όργανα στόχοι του είναι οι νεφροί και οι παραθυρεοειδείς αδένες. Στους νεφρούς λειτουργεί ως ορμόνη ρυθμίζει την έκκριση του φωσφόρου και αναστέλλει τη σύνθεση της  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Στους παραθυρεοειδείς μειώνει την παραγωγή και την έκκριση της PTH. Αυτές οι ενδοκρινικές δράσεις εξαρτώνται από την διαμεμβρανική πρωτεΐνη κlotho η οποία αυξάνει την διαμεμβρανική συγγένεια του FGF23 στον υποδοχέα του.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23):
- -Οστεοβλάστες οστεοκύτταρα και οστεοκλάστες εκφράζουν τον συνυποδοχέα FGFR/αKlotho.
- - Το συγκεκριμένο knockout (διαγραφή ή γονιδιακή απενεργοποίηση) του υποδοχέα αKlotho στα οστεοκύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε οστεογονική ενίσχυση και αύξηση της οστικής μάζας.
- - Ο FGF23 μπορεί να οδηγήσει την προς τα άνω ρύθμιση των γονιδίων απόκρισης πρώιμης ανάπτυξης στους οστεοβλάστες και την ratio RANKL/OPG στην επιφάνεια των οστεοκλαστών δεσμεύοντας τον συνυποδοχέα.

# Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23):



## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23):
  - - Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο στα οστά από πρωτοπαθή συμπαγή όργανο ο FGF23 είναι αυξημένος και συνδέεται με την χαμηλότερη επιβίωση καθώς και με συμβάντα από το σκελετό.
  - - Τα επίπεδα του είναι αυξημένα στο πολλαπλό μυέλωμα.
  - - Η έκφρασή του αυξάνει σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.
- Ο FGF23 μπορεί να δράσει σαν αυτοκρινικός παράγοντας στα κύτταρα του καρκίνου του προστάτη διεγείροντας τη διείσδυση του όγκου και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 23 (FGF23):
- - Η οστική μετάσταση μπορεί να ευθύνεται για τα υψηλά επίπεδα του FGF23 και τα συμπτώματα της οστεομαλακίας που προκαλούνται σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Ταυτόχρονα με τα αυξημένα επίπεδα FGF23 συνυπάρχουν χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στον ορό.
- -Μια anti-FGF23 προσέγγιση μπορεί να είναι χρήσιμη στις κακοήθειες που επηρεάζουν τα οστά επειδή χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα FGF23.
- -Ο FGF23 μπορεί να χρησιμεύει ως καρκινικός δείκτης.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Sclerostin (SCL):
- -Είναι γλυκοπρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο SOST και εκκρίνεται κυρίως από τα οστεοκύτταρα αλλά μπορεί να εκφραστεί ευρέως σε άλλους ιστούς και όργανα (νεφροί, ήπαρ, πνεύμονες).
- -Μπορεί να καταστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών. Σταθεροποιεί την αντοχή και τη σκληρότητα των οστών υπό φυσιολογικές συνθήκες.
- - Η έλλειψη της SCL οδηγεί σε υπερβολική σκλήρυνση των οστών και η υπερ έκφρασή της αναστέλλει το σχηματισμό του οστού.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Sclerostin (SCL):
- - Η SCL συνδέεται με πρωτεΐνες που σχετίζονται με λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς (LRP) σημαντικούς συνυποδοχείς της οδού σηματοδότησης Wnt που οδηγεί σε μειωμένο σχηματισμό οστού.
- - Η κανονική Wnt οδός σηματοδότησης είναι ένας βασικός ρυθμιστής των κυτταρικών λειτουργιών συμπεριλαμβανομένου του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της μετανάστευσης σε διάφορους ιστούς.
- Έχει εντοπισθεί ο ενδοκρινικός ρόλος της SCL στην παθογένεση πολλών σκελετικών διαταραχών και καρκίνου.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Sclerostin (SCL):
  - - Αύξηση της παρατηρείται σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα.
  - - Η αύξηση της στον ορό συσχετίζεται με χαμηλή επιβίωση.
  - - Τα αυξημένα επίπεδα της SCL στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού καταστέλλουν την οστική ανακατασκευή μέσω της αναστολής της οδού σηματοδότησης Wnt υποδηλώνοντας το ρόλο της στην παθογένεση των οστεολυτικών βλαβών.
  - - Αναστέλλει τη μετανάστευση του καρκίνου του προστάτη ενώ η ανεπάρκεια της οδηγεί σε αυξημένη εξάπλωσή του.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

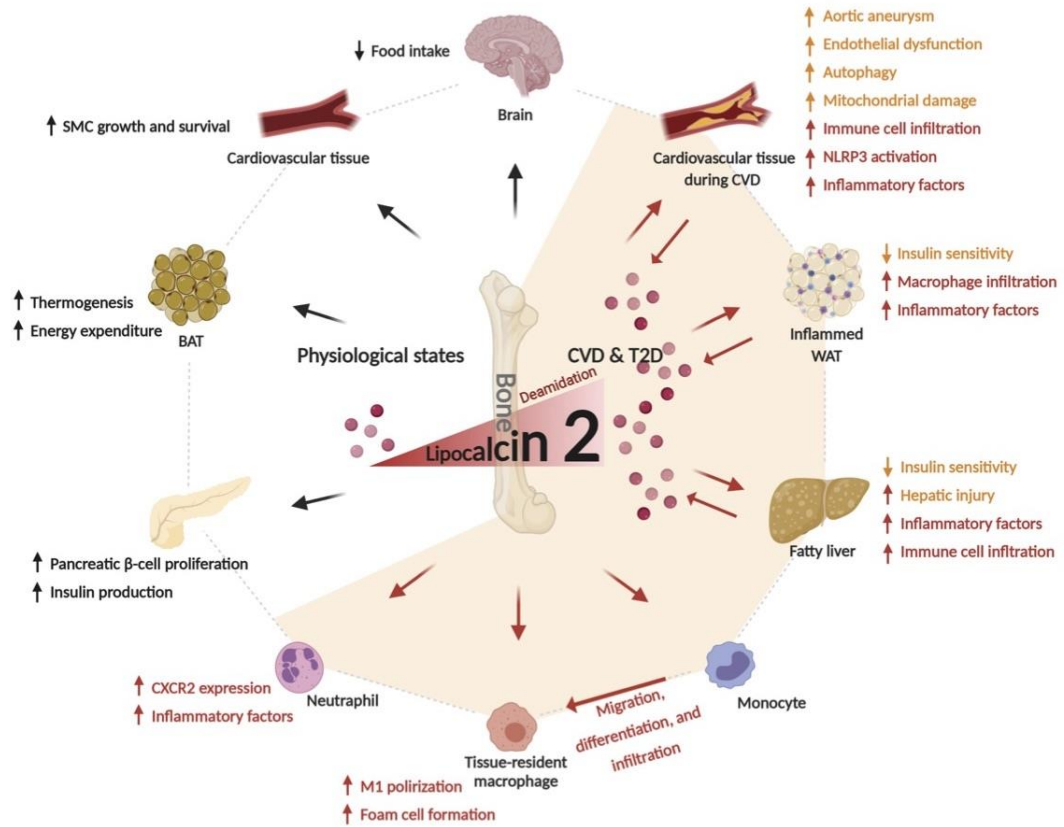
- Sclerostin (SCL):
- - Η Γιαβροπούλου και συνεργάτες ανέφεραν υψηλή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της SCL στον ορό και της αυξημένης οστικής ανακατασκευής. Οι συγγραφείς εξήγησαν αυτό το εύρημα με μια αντισταθμιστική ανταπόκριση στον αυξημένο αριθμό οστεοβλαστών σε προσβεβλημένες σκελετικές θέσεις που μπορεί να συμβάλουν στην ενισχυμένη οστική απορρόφηση.
- -Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος SCL έχουν βρεθεί επίσης σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία καταστολής των ανδρογόνων.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Sclerostin (SCL):
  - - Η αντίστροφη σχέση μεταξύ SCL ορού και τεστοστερόνης δείχνει μια σημαντική επίδραση των ανδρογόνων στη ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών στον καρκίνο του προστάτη.
  - - Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η SCL θα μπορούσε να έχει προστατευτικό ρόλο στην εξέλιξη του καρκίνου του προστάτη.
  - Τα αυξημένα επίπεδα της στον ορό αντικατοπτρίζουν την αυξημένη δραστηριότητα των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών σε οστεοβλαστικές βλάβες που προκαλούνται από τον καρκίνο του προστάτη.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Lipocalin 2 :
- -Η LCN2 αναφέρεται και ως ουδετεροφιλική ζελατινάση που σχετίζεται με πολλές λειτουργίες όπως:
- Η διέγερση της μετανάστευσης των ουδετερόφιλων
- Η ρύθμιση της ομοιόστασης των οστών
- Η αναγέννηση των σκελετικών μυών



# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Lipocalin 2 :
- -Η LCN2 περιγράφονταν ως μία από τις λιποκίνες, ωστόσο πρόσφατα έγινε γνωστό ότι η έκφρασή της στους οστεβλάστες είναι 10 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τα λιποκύτταρα.
- - Στα οστά η LCN2 ρυθμίζεται από τη σωματική δραστηριότητα
- /αδράνεια και έχει αρνητική ρύθμιση στον οστικό μεταβολισμό.
- -Η υπερέκφρασή της LCN2 έχει ως αποτέλεσμα λεπτότερο φλοιώδες οστό και μειωμένη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Lipocalin 2 :
  - - Σύμφωνα με την ομάδα Μόσιαλου η LCN2 συνδέεται με τον υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 των παρακοιλιακών νευρώνων στον υποθάλαμο και καταστέλλει άμεσα την όρεξη.
  - - Η χορήγηση της LCN2 σε ποντίκια έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το μεταβολισμό της γλυκόζης και την ενεργειακή δαπάνη.
  - - Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II υψηλότερα επίπεδα LCN2 συσχετίστηκαν με δυσλιπιδαιμία παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Επομένως θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως δείκτης σε μεταβολικά νοσήματα.

# The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Lipocalin 2 :
- -Αυξημένα επίπεδα της LCN2 έχουν βρεθεί σε επιθετικούς υποτύπους καρκίνων όπως ο καρκίνος του μαστού, του παγκρέατος, του θυρεοειδούς και του παχέος εντέρου.
- - Η LCN2 προάγει την ογκογένεση ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό και την μετάσταση ενώ μειώνει την απόπτωση των κυττάρων.
  - Αναγνωρίστηκε αρχικά ως προαγωγέας πρόκλησης επιθηλιακής μεσεγχυματικής μετάβασης (EMT) στα καρκινικά κύτταρα του μαστού και την προώθηση της μετάστασης του.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

- Lipocalin 2 :
- -Ο ρόλος τη LCN2 στις μεταστάσεις διαφέρει σημαντικά αναλόγως με τον τύπο του καρκίνου. Παρόλα αυτά θα μπορούσε να είναι προγνωστικός δείκτης για τις οστικές μεταστάσεις.
- -Σε ορισμένους τύπους καρκίνου και ειδικά στον καρκίνο του μαστού η ανάπτυξη θεραπευτικών παραγόντων που να έχουν ως στόχο την LCN2 μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές εφαρμογές για τη θεραπεία της μετάστασης.

## The link between bone-derived factors osteocalcin, FGF23, sclerostin, lipocalin 2 and tumor bone metastasis.

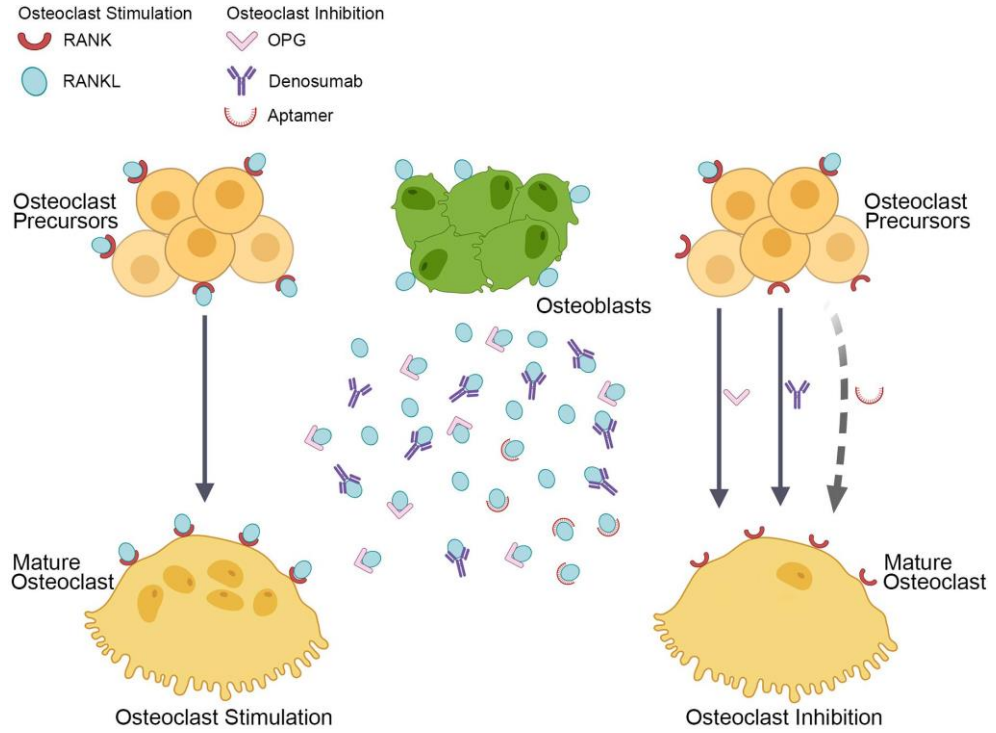
- Συνοψίζοντας
- Η μετάσταση στα οστά οδηγεί σε μείωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών.
- Οι οστεοβλάστες, οστεοκλάστες και οστεοκύτταρα αντιπροσωπεύουν βασικούς ρυθμιστές στην ομοιόσταση του οστού και την αλληλεπίδραση τους με τα καρκινικά κύτταρα.
- Οι δείκτες OC ucOC FGF23 SCL LCN2 θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες μετάστασης στα οστά καθώς και ως στόχοι θεραπείας.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Πρόκειται για σχολιασμό που δημοσιεύτηκε το 10/2022 στο περιοδικό The Oncologist Με τη συνεργασία τριών τμημάτων
- Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Department of Medicine, Brigham and Women's hospital and Harvard medical School Boston MA USA.
- Department of Medicine , Endocrine Unit, Austin Hospital The University of Melbourne Victoria Australia.
- Department of medical Oncology Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School Boston MA USA

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Το Denosumab είναι παράγοντας ανασταλτικός της απορρόφησης των οστών.
- Έχει εγκριθεί για την διαχείριση της μεταστατικής νόσου σε ασθενείς με καρκίνο.
- Έχει ένδειξη για την πρόληψη της οστικής απώλειας και της ευθραυστότητας των οστών που σχετίζονται με διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες.



# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Το Denosumab είναι ένα ανθρώπινο IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA, με ισχυρή αντιοστεοκλαστική δράση που μειώνει σημαντικά τους δείκτες οστικού μεταβολισμού.
- Συνδέεται με το συνδέτη του RANKL και αποτρέπει την αλληλεπίδραση του με τον υποδοχέα του. Αυτή η δράση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή ωρίμανσης πρόδρομων οστεοκλαστών και επακόλουθη προώθηση της απόπτωσης ώριμων οστεοκλαστών.
- Το Denosumab δεν ενσωματώνεται στη θεμέλια ουσία του οστίτη ιστού και η επίδρασή του εξαφανίζεται σχετικά γρήγορα μετά τη διακοπή. Αυτό οδηγεί σε ταχεία ωρίμανση του άμεσα διαθέσιμου

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- “Rebound Phenomenon of Denosumab”:
- -Σημαντική υποβάθμιση της δομής του οστού:
  1. Μείωση του πάχους του φλοιού των οστών
  2. Μείωση του αριθμού των δοκίδων του οστού
  3. Αύξηση της ποσότητας του μή μεταλλοποιημένου οστού

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- “Rebound Phenomenon of Denosumab”:
- -Υψηλά επίπεδα βιοχημικών δεικτών μεταβολισμού των οστών.  
BTMs
- 1.CTx Καρβοξυτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου 1 (είναι δείκτης αυξημένης οστικής απορρόφησης).
- 2.NTx Αμινοτελικό τελοπεπτίδιο του κολλαγόνου τύπου 1 (είναι δείκτης αυξημένης οστικής απορρόφησης).
- 3. P1NP Αμινοτελικό προπεπτίδιο προκολλαγόνου 1 (Δείκτης οστικής απορρόφησης)

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- “Rebound Phenomenon of Denosumab”:
  - - Κλινικά εκδηλώνεται με πολλαπλά σπονδυλικά κατάγματα.
  - -Αυξανόμενη αναγνώριση των κινδύνων που σχετίζεται με τη διακοπή του Denosumab και η διαχείριση τους αποτελεί πρόκληση σε άτομα με καρκίνο.
  - - Σε αυτό το σχολιασμό εξετάζονται στοιχεία που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαφόρων παραγόντων και τον μετριασμό του “rebound phenomenon” στον πληθυσμό των καρκινοπαθών.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Οι αντιοστεοπορωτικοί παράγοντες Zoledronate και Denosumab.
- Έχουν εγκριθεί για την διαχείριση των μεταστάσεων στα οστά σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την εμφάνιση σοβαρών σκελετικών συμβάντων.
- Χορηγούνται προστατευτικά για την αποφυγή της οστικής απώλειας σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) καθώς και σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν ορμονοθεραπεία, αναστολείς αρωματάσης GnRH ανάλογα.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Παρόλη την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα των αντιοστεοπορωτικών παραγόντων έχουν μειωμένη εφαρμογή στην κλινική πράξη
- Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γριπώδης συνδρομή νεφροτοξικότητα για το ζολενδρονικό.
- Ενώ οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και για τους δύο παράγοντες είναι η υπασβεστιαμία, άτυπα κατάγματα μηρού και οστεονέκρωση της κάτω γνάθου.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Αυξάνει η ανησυχία για τον κίνδυνο πολλαπλών σπονδυλικών καταγμάτων από την διακοπή του Denosumab.
- Ο χρόνος ημίσεια ζωής του φαρμάκου είναι μικρός (26-28 ημέρες)
- Ο χρόνος που χρειάζεται για να ξαναρχίσει η ανακατασκευή των οστών και να εμφανιστεί το “Rebound phenomenon” είναι δυνητικά μεγαλύτερος.
- Η αύξηση των δεικτών μεταβολισμού των οστών μετά την τελευταία δόση του Denosumab είναι 9 μήνες έχουν αναφερθεί κατάγματα σπονδύλων και στους 7 μήνες.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Πρέπει να επισημάνουμε ότι η ύπαρξη σπονδυλικών καταγμάτων έχει αναφερθεί σε ασθενείς χωρίς ιστορικό προηγούμενων σπονδυλικών καταγμάτων και χωρίς οστεοπόρωση. Αυτό ως δεδομένο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ογκολογικούς ασθενείς με φυσιολογική μέτρηση οστικής πυκνότητας όπου ο καταγματικός κίνδυνος μπορεί να υποεκτιμάται.
- Υπάρχει δυσκολία στο διαχωρισμό σε αυτούς τους ασθενείς εάν ο κίνδυνος προέρχεται από την εξέλιξη της οστικής μετάσταση η από το “Rebound phenomenon”.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Τα δεδομένα της διακοπής του Denosumab στους ασθενείς που επιβίωσαν από καρκίνο είναι περιορισμένα.
- Σε μια προοπτική μελέτη φάσης II σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών καταγμάτων στην ομάδα που χορηγήθηκαν 7 δόσεις denosumab και παρακολούθηση 36 μήνες μετά τη διακοπή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo.
- Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για τους ασθενείς με οστεοπόρωση και θεραπεία με Denosumab δεν συστήνεται “Drug holiday”.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Υπάρχουν δεδομένα για χαμηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν μέχρι και 10 έτη θεραπείας με Denosumab.
- Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο στα οστά η σκέψη για διακοπή του Denosumab προτείνεται μόνο σε ασθενείς με καλή πρόγνωση, ολιγομεταστατική νόσο και χαμηλή πιθανότητα επιπλοκών από τα οστά.
- Με βάση αυτά τα δεδομένα η μακροχρόνια θεραπεία με denosumab μπορεί ήδη να εφαρμόζεται σε ασθενείς με οστική μετάσταση.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Σε αντίθεση με τους ασθενείς στους οποίους το denosumab συνταγογραφείται καθαρά για την προστασία έναντι της επιζήμιας επίδρασης των θεραπειών για τον καρκίνο, στον κίνδυνο απώλειας οστού και ευθραστότητας, η διάρκεια της θεραπείας με denosumab συχνά αντιστοιχεί με τη διάρκεια θεραπείας του καρκίνου.
- Επειδή τα θεραπευτικά πρωτόκολλα διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή η δια βίου χορήγηση της θεραπείας με Denosumab δεν είναι επιλογή θα πρέπει να υπάρχει εναλλακτική θεραπεία για την υποστήριξη του οστού.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Διφωσφονικά (Zoledronate, aledronate and risedronate)
- Αναστέλλουν την οστεοκλαστική απορρόφηση του οστού προσκολλώντας σε θέσεις δέσμευσης υδροξυαπατίτη στην οστική επιφάνεια.
- Zoledronate
- - Ισχυρό μακράς δράσης διφωσφονικό που χορηγείται ενδοφλέβια. Υπάρχουν πολλά δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση του ζολενδρονικού στην πρόληψη των συμβάντων από τα οστά. Οπότε είναι μια καλή επιλογή για τον μετριασμό του Rebound Phenomenon που σχετίζεται με τη διακοπή του Denosumab σε ασθενείς με καρκίνο.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Σε μια άλλη μελέτη που αναφέρεται στο σχολιασμό πρόκειται για εμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρισμένες σε δύο ομάδες η μία με χορήγηση μόνο denosumab για 2,2 έτη και η δεύτερη με χορήγηση Zolendronate 6 μηνες μετά τη διακοπή του denosumab και παρακολούθηση για 2 έτη μετά τη χορήγηση zolendronate. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα του zolendronate είχε χαμηλότερη οστική απώλεια συγκριτικά με την ομάδα του Denosumab.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Alondronate
- -Διφροσφωνικό που χορηγείται από του στόματος καθιστώντας το μια σχετικά βολική επιλογή για τη θεραπεία μετά από το Denosumab.
- - Αρκετές μελέτες αναφέρουν τα οφέλη της αλεδρονάτης στην οστική πυκνότητα σε καρκινοπαθείς. Τα δεδομένα όμως για τη χορήγηση της αλεδρονάτης μετά από τη λήψη denosumab σε καρκινοπαθείς είναι περιορισμένα.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Risedronate
- -Διφροσφωνικό από του στόματος το οποίο επίσης έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει να μη χαθεί οστική μάζα σε πληθυσμούς με καρκίνο του μαστού και του προστάτη.
- Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) 2 ετών 87 ασθενών με καρκίνο του μαστού με δύο ομάδες ασθενών μια σε χορήγηση Risedronate μία φορά την εβδομάδα και μία ομάδα ελέγχου. Η ομάδα της risedronate έχει σταθερή οστική πυκνότητα ενώ η ομάδα ελέγχου είχε σημαντική απώλεια -1,4 με -2,4.

# Bone Health and Denosumab Discontinuation in Oncology Populations.

- Εάν η διακοπή του Denosumab είναι αναγκαία συστήνουν ενδοφλέβια χορήγηση Zoledronate 6 με 8 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση του Denosumab.
- Εάν οι δείκτες μεταβολισμού των οστών είναι αυξημένοι 3 με 6 μήνες μετά τη χορήγηση του Zoledronate συστήνουν και δεύτερη δόση.

# Μεταβολικά νοσήματα των οστών - Βιβλιογραφική Ενημέρωση.

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας.