οστούν

Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ)

Τόμος 29
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2022

ΟΣΤΟΥΝ

ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Ανδρέας Μαυρογένης

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Παναγιώτης Αναγνωστής

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Αικατερίνη Μπαβέλου
Αικατερίνη Τσατσαράγκου

ΔΙΑΤΕΛΕΣΑΝΤΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ
Γεώργιος Λυρίτης
Φωτεινή Παπαδοπούλου-Γκάσταρη

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αθανάσιος Αναστασιλάκης
Μαρία Γιαβροπούλου
Χρήστος Γιαννακόπουλος
Απόστολος Καραντάνας
Ευαγγελία Κασκάνη
Ευαγγελία Καταξάκη
Χρήστος Κοσμίδης
Γεώργιος Λυρίτης
Πολυζώης Μάκρας
Ηλίας Παναγιωτόπουλος
Στέργιος Πολύζος
Κωνσταντίνος Σταθόπουλος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης
Συμεών Τουρνής
Γεώργιος Τροβάς
Ευστάθιος Χρονόπουλος

ISSN 1106 109X

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY FOR THE STUDY OF BONE METABOLISM

EDITOR IN CHIEF
Andreas Mavrogenis

ASSOCIATE EDITOR
Panagiotis Anagnostis

ASSISTANT EDITORS
Catherine Bavelou
Aikaterini Tsatsaragkou

PAST EDITORS-IN-CHIEF
George Lyritis
Fotini Papadopoulou-Gastari

SCIENTIFIC COMMITTEE

Athanasios Anastasilakis
Maria Giavropoulou
Christos Yiannakopoulos
Apostolos Karantanas
Evagelia Kaskani
Evagelia Kataxaki
Christos Kosmidis
Georgios Lyritis
Polizois Makras
Elias Panagiotopoulos
Stergios Polyzos
Konstantinos Stathopoulos
Themistocles Temekonidis
Symeon Tournis
Georgios Trovas
Efstathios Chronopoulos

Συνδρομές/Διαφημίσεις: κα Φωτεινή Παχούλα, Τηλ. 210 6128606

DTP: Υλονομη, Τηλ. 210 2846530

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΕΜΜΟ 2021-2022

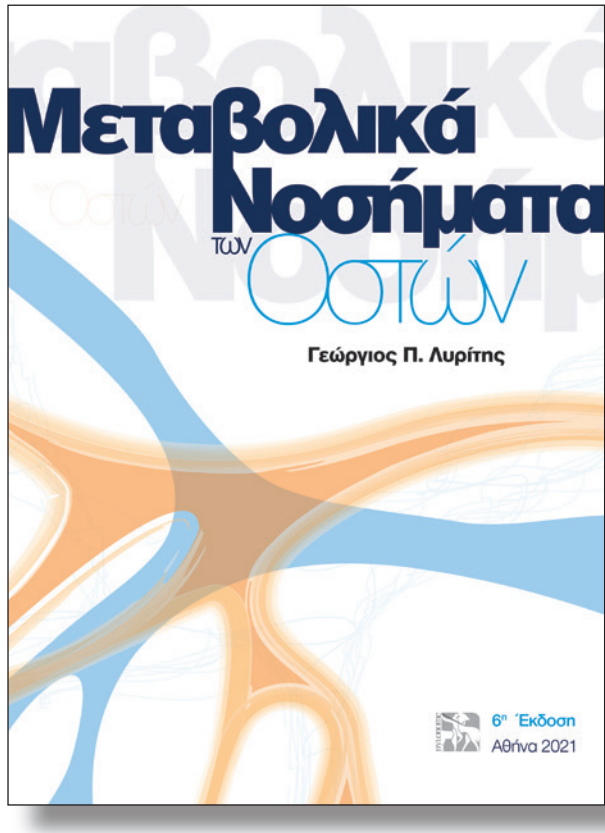
Προεδρος
Ευστάθιος Χρονόπουλος

Αντιπροεδρος
Θεμιστοκλής Τεμεκονίδης

Γενικος Γραμματεας
Χρήστος Κοσμίδης

Ταμιας
Ιωάννης-Ελευθέριος Διονυσιώτης

Μελη
Φοίβη-Αντιγόνη Ελευθεριάδου
Μιχαήλ Ποτούπνης
Συμεών Τουρνής



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Τόμος 29, Τεύχος 2, Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2022

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Νεότερα στη μυοσκελετική ογκολογία
Π. Αλτσιτζίογλου και συν. 48

Οι επιδράσεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σκελετό
Φ. Σουκάκου και συν. 65

Οστεοαρθρίτιδα σε αθλητές μετά το πέρας της αγωνιστικής δράσης
Ι. Γιαννόπουλος και συν. 81

ΚΟΥΪΖ

Ποια η διάγνωση και θεραπεία;
Ασθενής 39 ετών με ψηλαφητή μάζα στη δεξιά μηροβουβωνική χώρα
Αικ. Μπαβέλου, Α. Μαυρογένης 86

Οδηγίες προς τους συγγραφείς 89

REVIEWS

What's new in musculoskeletal oncology
P. Altsitzioglou et al. 48

Effects of diabetes drugs on skeleton
F. Soucacos et al. 65

Osteoarthritis in Veteran Athletes
I. Yiannopoulos et al. 81

QUIZ

What is the diagnosis and treatment?
A 39 year old patient with a palpable mass at the right proximal thigh
E. Bavelou, A. Mavrogenis 86

Instructions to authors 89

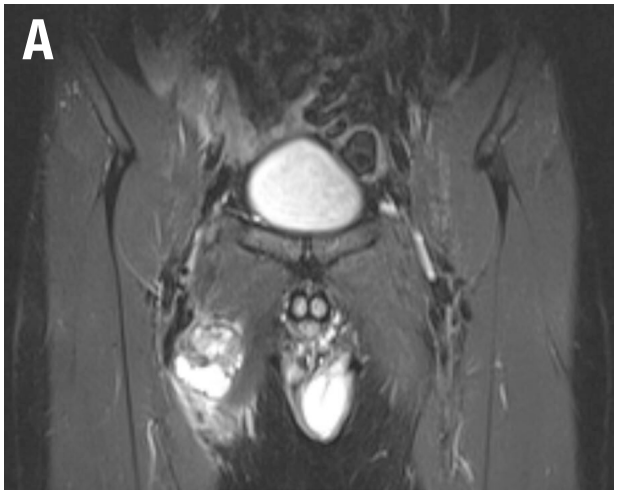
Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Ασθενής 39 ετών με ψηλαφητή μάζα στη δεξιά μηροβουβωνική χώρα

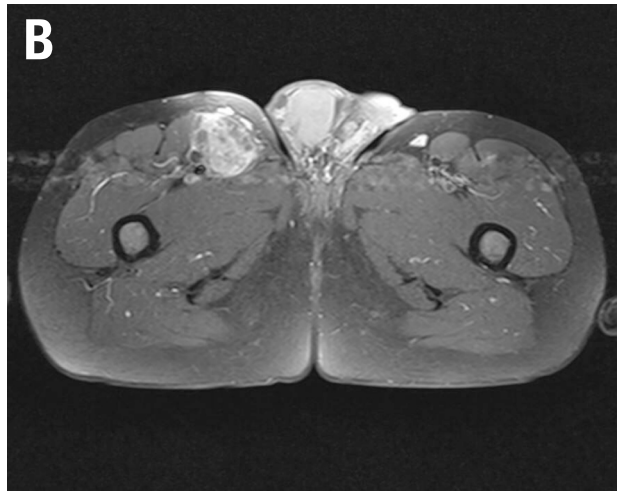
ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Α. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

What is the diagnosis and treatment? A 39 year old patient with a palpable mass at the right proximal thigh

E. BAVELOU, A. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

(συνέχεια στη σελίδα 86)





Νεότερα στη μυοσκελετική ογκολογία

Π. ΑΛΤΣΙΤΖΙΟΓΛΟΥ[1], ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ[1], Ι. ΖΑΦΕΙΡΗΣ[1], Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ[1], Β. ΚΑΡΑΜΠΙΚΑΣ[1], Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ[1], ΑΙΚ. ΤΣΑΤΣΑΡΑΓΚΟΥ[2], Δ. ΚΟΥΛΑΛΗΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ[1]

[1]Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

[2]Γενικό Νοσοκομείο Λαϊκό, Αθήνα

Περίληψη

Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τους πρωτοπαθείς αλλά και δευτεροπαθείς μυοσκελετικούς όγκους. Αναφορικά με τους πρωτοπαθείς όγκους των οστών, τα ηλεκτρονικά συστήματα πλοήγησης και οι τρισδιάστατα εκτυπωμένες (3D printed) προθέσεις φαίνεται να αποτελούν νέες θεραπευτικές επιλογές, ειδικά σε ανατομικές περιοχές υψηλού κινδύνου όπως το ιερό και η πύελος. Όσον αφορά τη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών, πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν πως η χρήση δενοσουμάμπης (denosumab) σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής ύστερα από χειρουργική απόξεση, αλλά με χαμηλότερα αντίστοιχα ποσοστά στην περίπτωση της ριζικής αφαίρεσης του όγκου μαζί με γειτονικούς ιστούς και λεμφαδένες (en bloc). Επιπρόσθετα, δεν σημειώθηκε διαφορά στα ποσοστά τοπικής υποτροπής, σε διάστημα πέντε ετών από το χειρουργείο, μεταξύ μακροχρόνιας και βραχυχρόνιας θεραπείας με δενοσουμάμπη. Σχετικά με τους όγκους μαλακών μορίων, η διαδερμική κρυοπηξία φαίνεται να αποτελεί μια νέα θεραπευτική επιλογή για εξωκοιλιακούς δεσμοειδείς όγκους, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στον τομέα των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων, αρνητικό χειρουργικό όριο κάτω του 1 mm είναι επαρκές για την αποφυγή τοπικής υποτροπής. Η πεξινταρτινίμπη (pexidartinib) φαίνεται να αποτελεί μια υποσχόμενη, συστηματική θεραπεία για τους γιγαντοκυτταρικούς όγκους των τενόντιων ελύτρων, για τους οποίους η χειρουργική αντιμετώπιση δεν αναμένεται να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του προσβεβλημένου μέλους. Τέλος, το προσδόκιμο ζωής είναι αυτό που καθορίζει κατά κύριο λόγο τη βέλτιστη χειρουργική αντιμετώπιση σε ασθενείς με επαπειλούμενα ή εγκατεστημένα παθολογικά κατάγματα μακρών οστών λόγω οστικών μεταστάσεων. Τέλος, η αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής πρόγνωσης στον πρώτο χρόνο μετά από χειρουργική επέμβαση σε μεταστάσεις μακρών οστών.

Λέξεις κλειδιά: Μυοσκελετικοί όγκοι, Οστικοί όγκοι, Όγκοι μαλακών μορίων, Σαρκώματα μαλακών μορίων, Οστικά σαρκώματα, Μεταστατικοί οστικοί όγκοι, Οστικές μεταστάσεις, Νέες θεραπείες

What's new in musculoskeletal oncology

P. ALTSITZIOGLOU[1], C. BAVELOU[1], I. ZAFIRIS[1], F. SOUCACOS[1], V. KARABIKAS[1], S. SIOUTIS[1], AIK. TSATSARAGKOU[2], D. KOULALIS[1], A.F. MAVROGENIS[1]

[1]First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

[2]General Hospital Laikon, Athens

Summary

We reviewed the recent literature related to primary musculoskeletal tumors and metastatic bone tumors. With regard to primary bone tumors, computer navigation systems and three-dimensional-printed prostheses seem to be new treatment options, especially in challenging anatomical locations, such as the sacrum and pelvis. Regarding the treatment of giant cell tumor of bone, recent studies have suggested that denosumab administration is related to a higher local recurrence rate following curettage, but a lower local recurrence rate following en bloc resection. In addition, there was no difference in the local recurrence rate at five years after surgery between short-term and long-term denosumab therapy. With regard to soft tissue tumors, percutaneous cryoablation appears to be a new treatment option for extra-abdominal desmoid tumors, with encouraging results. Regarding

(Από το Errani C, Mavrogenis AF, Tsukamoto S. What's new in musculoskeletal oncology. BMC Musculoskelet Disord. 2021 Aug 17; 22(1):704. doi: 10.1186/s12891-021-04590-1)

soft tissue sarcomas, a negative surgical margin of <1 mm is sufficient to control local recurrence. Pexidartinib seems to be a promising systemic therapy for the treatment of tenosynovial giant cell tumors for which surgery is not expected to improve the function of the affected limb. Finally, the life expectancy of patients is the most important factor in determining the optimal surgical procedure for patients with impending or pathological fractures of the long bone due to metastatic bone tumors. Elevated C-reactive protein level was found to be an independent poor prognostic factor at 1 year after surgery for long bone metastases.

Keywords: Musculoskeletal tumors, Bone tumors, Soft tissue tumors, Soft tissue sarcomas, Bone sarcomas, Metastatic bone tumors, Bone metastases, New treatments

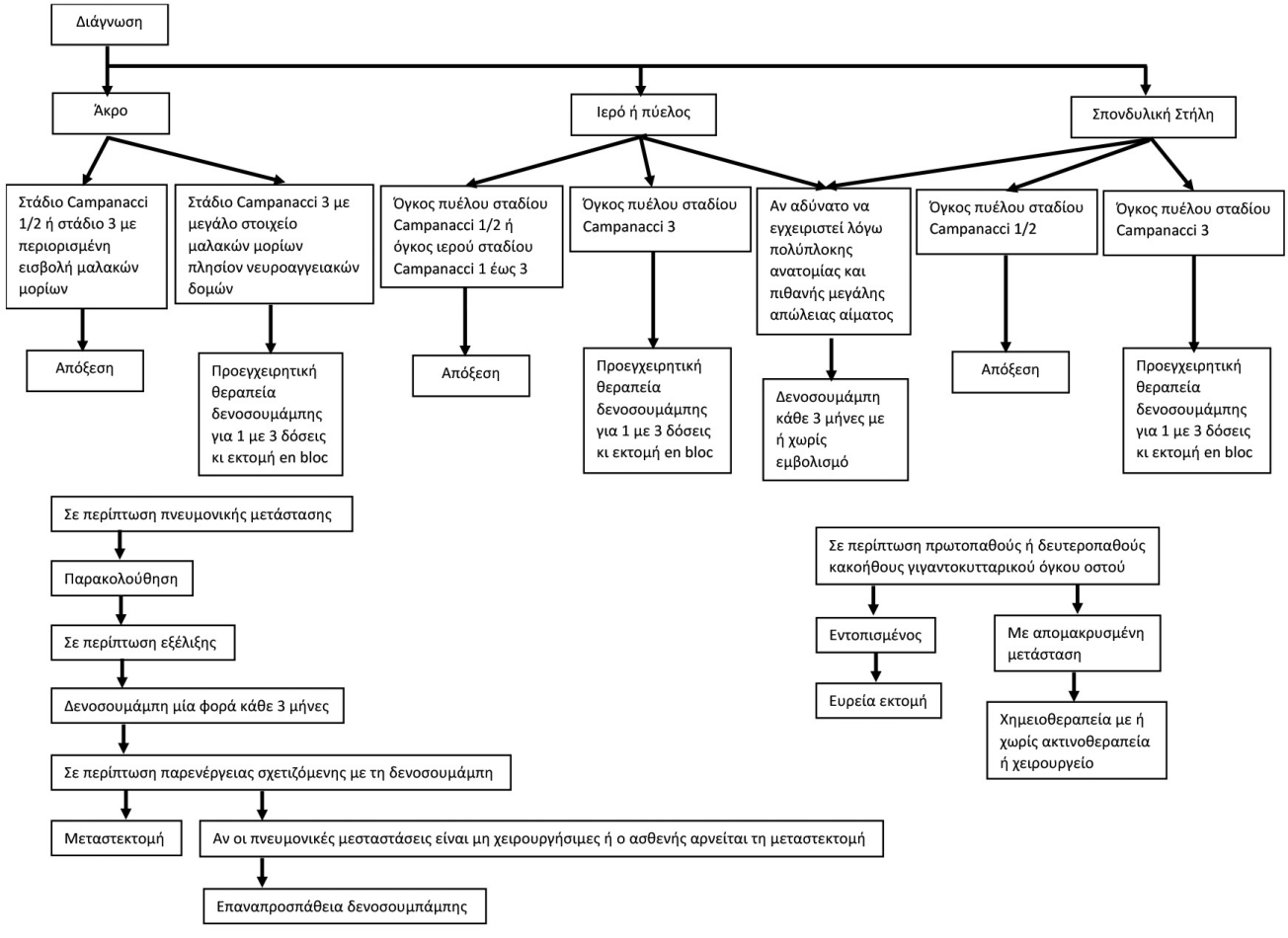
Εισαγωγή

Το άρθρο αυτό έχει σκοπό να τονίσει τις πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα της θεραπείας των καλοηθών και κακοηθών μυοσκελετικών όγκων στο διάστημα των τελευταίων ετών. Έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για να συγκεντρωθούν όλα τα σύγχρονα δεδομένα για τη θεραπεία πρωτοπαθών μυοσκελετικών όγκων και οστικών μεταστάσεων. Στο πλαίσιο των πρωτοπαθών οστικών όγκων, χρήσιμα για την εκτομή τους φαίνονται τα συστήματα ηλεκτρονικής πλοήγησης, ιδιαίτερα σε περιοχές με πολύπλοκη τοπική ανατομία, όπως το ιερό οστό και η πύελος. Επιπροσθέτως, η χρήση ειδικών για τον ασθενή, τρισδιάστατα εκτυπωμένων (3D-printed) προθέσεων σε χειρουργικές επεμβάσεις διάσωσης του μέλους μοιάζει να αποτελεί μια νέα θεραπευτική επιλογή. Τέλος, πολλοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να βρουν νέους πιθανούς στόχους για συστηματική θεραπεία, όχι μόνο για κακοήθεις αλλά και για καλοήθεις όγκους, όπως ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών (Giant Cell Tumor of Bone - GCTB) και ο διάχυτος γιγαντοκυτταρικός όγκος των τενόντιων ελύτρων (Tenosynovial Giant Cell Tumor - TGCT). Δεδομένου του κινδύνου για χειρουργικές επιπλοκές, το προσδόκιμο ζωής αποτελεί το βασικό κριτήριο στον καθορισμό της ιδανικής θεραπευτικής οδού για ασθενείς με οστικές μεταστάσεις. Πολλοί συγγραφείς έχουν αναπτύξει ειδικά μοντέλα για την πρόβλεψη της πρόγνωσης σε ασθενείς με μεταστατική οστική νόσο.

Οστικοί όγκοι

Η ιδανική θεραπεία για τον GCTB παραμένει αμφιλεγόμενη. Το 2013 ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων της Αμερικής ενέκρινε την χρήση δενοσουμάμπης σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο GCTB ή σε εκείνους με GCTB και πιθανή σοβαρή μετεγχειρητική νοσηρότητα [1]. Οι Chawla και συνεργάτες ανέφεραν πως τα ποσοστά ελέγχου της νόσου στη θεραπεία με δενοσουμάμπη σε περιπτώσεις μη εγχειρήσιμου ή μεταστατικού GCTB αγγίζουν το 96% [1]. Ωστόσο, επειδή επιπλοκές (όπως υποφωσφαταιμία, οστεονέκρωση γνάθου, περιφερική νευροπάθεια, δερματικό εξάνθημα και άτυπα κατάγματα μηριαίου οστού) έχουν συσχετισθεί με μακροχρόνια χορήγηση δενοσουμάμπης [2], μια κλινική μελέτη (θεραπεία με δενοσουμάμπη 120 mg κάθε 3 μήνες) με μειωμένη δοσολογία χορήγησης, και άρα μείωση των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών, βρίσκεται σε εξέλιξη σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο GCTB (REDUCE study) (NCT03620149). Το 2015, οι Rutkowski και συνεργάτες ανέφεραν πως σε ασθενείς με εξαιρέσιμο GCTB, η προεγχειρητική χορήγηση δενοσουμάμπης συνέβαλε στην πτώση του βαθμού κακοήθειας του όγκου [3]. Σύμφωνα με μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση, το ποσοστό υποτροπής ήταν 20-100% στην ομάδα ασθενών που έλαβαν προεγχειρητικά δενοσουμάμπη και εν συνεχεία υπεβλήθησαν σε χειρουργική απόξεση του όγκου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 0-50% στην ομάδα ασθενών που υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργική απόξεση [4]. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι η προεγχειρητική χορήγηση δενοσουμάμπης προκαλεί οστεοσκλήρυνση η οποία δυσκολεύει την αναγνώριση της περιοχής του όγκου διεγχειρητικά, με αποτέλεσμα να παραμένουν υπολείμματα όγκου, και τα κύτταρα του που βρίσκονται κρυμμένα στην οστεοσκληρυντική βλάβη επανενεργοποιούνται μόλις διακοπεί η δενοσουμάμπη [4-7]. Οι Medellin και συνεργάτες έκαναν λόγο για ποσοστό τοπικής υποτροπής της τάξης του 24% (11 από τους 45 ασθενείς) στους ασθενείς που υπεβλήθησαν μόνο σε ριζική εκτομή του όγκου ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 0% (κανείς από τους 3 ασθενείς) σε εκείνους που πέραν της ριζικής εκτομής είχαν λάβει προεγχειρητικά και δενοσουμάμπη [8]. Είχε προταθεί πως η χορήγηση δενοσουμάμπης πριν τη ρι-

ζική εκτομή του όγκου ενδέχεται να κάνει τον όγκο πιο συμπαγή, να μειώσει την τοπική του διάχυση και έτσι να μειώσει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής [9]. Οι Hindiskere και συνεργάτες μελέτησαν 161 ασθενείς με GCTB που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία με δενοσουμάμπη για μείωση του βαθμού κακοήθειας του όγκου πριν από το χειρουργείο. Ανέφεραν πως δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας χορήγησης δενοσουμάμπης σχετικά με την απάντηση του όγκου σύμφωνα με την ακτινολογική του απεικόνιση (90% [43 στους 48] έναντι 81% [29 στους 36]· p=0.24), την ιστολογική του διαφοροποίηση (79% [38 στους 48] έναντι 83% [30 στους 36]· p=0.81) καθώς και στον λόγο τοπικής υποτροπής-ποσοστού επιβίωσης χωρίς παρουσία όγκου, στα πέντε χρόνια μετά το χειρουργείο (73% έναντι 64%· p=0.50) [10]. Μειώνοντας την προεγχειρητική δόση δενοσουμάμπης μπορούν να μειωθούν οι επιπλοκές και το κόστος της θεραπείας αυτής [10]. Οι μελέτες αυτές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ιατροί θα πρέπει να χρησιμοποιούν με προσοχή τη δενοσουμάμπη πριν τη χειρουργική απόξεση του GCTB, και επιβεβαιώνουν πως μια βραχεία θεραπεία με δενοσουμάμπη πριν την εκτομή μπορεί να κάνει το χειρουργείο ευκολότερο και με μειωμένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Οι Guo και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 27 χειρουργημένους ασθενείς με GCTB στην περιοχή της κοτύλης που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο [11]. Τοπική υποτροπή παρατηρήθηκε σε 4 από τους 13 ασθενείς (31%) οι οποίοι είχαν όγκο σταδίου 2 κατά Campanacci και υπεβλήθησαν σε χειρουργική απόξεση. Τοπική υποτροπή δεν παρατηρήθηκε σε κανέναν από τους 14 ασθενείς (0%) που έπασχαν από σταδίου 3 κατά Campanacci όγκους και υπεβλήθησαν σε en bloc εκτομή [11]. Ο μέσος όρος βαθμολόγησης κατά την Κοινότητα Μυοσκελετικών Όγκων (MSTS) ήταν 24 στους 13 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική απόξεση και 22 στους 14 ασθενείς με en bloc εκτομή. Θρόμβωση (1 ασθενής) και λοίμωξη (1 ασθενής) παρατηρήθηκαν σε 2 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε απόξεση, ενώ λοίμωξη (5 ασθενείς), μη πόρωση (1 ασθενής) και εξάρθρωση (1 ασθενής) παρατηρήθηκαν σε 7 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε en bloc εκτομή του όγκου [11]. Οι περισσότερες περιπτώσεις GCTB στο ιερό αφορούν το επίπεδο I1-2 [12] και η ευρεία εκτομή, συμπεριλαμβανομένων των ριζών I1-3, μπορεί να μειώσει το ποσοστό τοπικής υποτροπής, ωστόσο προκαλεί ιδιαιτέρως σημαντικές λειτουργικές απώλειες όπως κινητικά ελλείμματα και εντερική, κυστική ή σεξουαλική δυσλειτουργία όσο και οσφυοπυελική ασυνέχεια [13]. Για τον λόγο αυτό η ευρεία εκτομή συνήθως δεν αποτελεί αποδεκτή θεραπευτική προσέγγιση για τους καλοήθεις οστικούς όγκους [13]. Οι Zhao και συνεργάτες ανέφεραν ότι τα ποσοστά υποτροπής του γιγαντοκυτταρικού όγκου στο ιερό μετά από επέμβαση απόξεσης με διατήρηση των νεύρων της περιοχής ήταν 29% (33/114 ασθενείς) [14]. Σε 26 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο ιερού η πυέλου, οι Sambri και συνεργάτες έκαναν λόγο για τοπική υποτροπή της τάξης του 0% (κανείς από τους 3 ασθενείς) σε όσους πέρα από την προεγχειρητική και μετεγχειρητική χορήγηση δενοσουμάμπης υπεβλήθησαν σε en bloc αφαίρεση του όγκου, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους ασθενείς που αντί για en bloc αφαίρεση, υπεβλήθησαν σε χειρουργική απόξεση ανήλθε σε 62% (5 στους 8 ασθενείς) [15]. Οι Puri και συνεργάτες διερεύνησαν τα κλινικά αποτελέσματα 13 ασθενών με γιγαντοκυτταρικό καρκίνο ιερού που αντιμετωπίστηκαν μη χειρουργικά [16]. Οι μη χειρουργικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν ποικίλους συνδυασμούς βραχείας διάρκειας θεραπείες με δενοσουμάμπη, εμβολισμό και ακτινοθεραπεία [16]. Στην περίπτωση που οι βλάβες σταμάτησαν να διογκώνονται, δεν εφαρμόστηκε περαιτέρω θεραπεία [16]. Στην περίπτωση όμως που η βλάβη αυξήθηκε σε μέγεθος, συνεχίστηκε η χορήγηση δενοσουμάμπης με ή χωρίς εμβολισμό, έως το σημείο τοπικού περιορισμού του όγκου [16]. Ως αποτέλεσμα, σε 10 ασθενείς (77%) η πρόοδος της νόσου ανεστάλη και παρέμειναν ασυμπτωματικοί, 2 ασθενείς (15%) ανέφεραν ως μοναδικό σύμπτωμα άλγος (αλλά με σταθερή νόσο), και 1 ασθενής (8%) απεβίωσε λόγω άλλων αιτιών [16]. Ο μέσος συνολικός αριθμός δόσεων δενοσουμάμπης ήταν 9 (εύρος, 5-16), και ο μέσος συνολικός αριθμός εμβολισμών ήταν 4 (εύρος, 0-12) [16]. Οκτώ ασθενείς υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία. Ασθενείς με κυστική δυσλειτουργία ανέρρωσαν [16]. Οι Boriani και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 49 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο σπονδυλικής στήλης οι οποίοι προχώρησαν σε χειρουργική επέμβαση. Ανάμεσα στους 24 από αυτούς τους ασθενείς με όγκο σταδίου 3 κατά Enneking, σε 8 από τους 13 που υπεβλήθησαν σε χειρουργική απόξεση και στον 1 από τους 11 που υπεβλήθησαν σε en bloc εκτομή του όγκου, παρατηρήθηκε τοπική υποτροπή της νόσου. Ανάμεσα στους 18 ασθενείς με καρκίνο σταδίου 2 κατά Enneking, τοπική υποτροπή σημειώθηκε σε 1 από τους 16 που υπεβλήθησαν σε απόξεση, ενώ στους 2 που προχώρησαν



Σχ. 1. θεραπευτικός αλγόριθμος για το γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών.

σε en bloc εκτομή του όγκου δεν παρατηρήθηκε υποτροπή [17]. Οι Boriani και συνεργάτες δεν ανέφεραν υποτροπή σε κανέναν από τους 4 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο σπονδυλικής στήλης που έλαβαν προεγχειρητικά δενοσουμάμπη και στη συνέχεια έκαναν en bloc εκτομή [9]. Επομένως, η χορήγηση δενοσουμάμπης πιθανώς να μην αποτελεί την καλύτερη λύση πριν από την χειρουργική απόξεση γιγαντοκυτταρικών όγκων σε πύελο, ιερό και σπονδυλική στήλη. Εν αντιθέσει, βραχεία χορήγηση δενοσουμάμπης πριν από en bloc αφαίρεση του όγκου πιθανώς να συνίσταται. Μη χειρουργικές θεραπείες, όπως η χορήγηση δενοσουμάμπης και ο εμβολισμός αποτελούν θεραπευτικές επιλογές για ευμεγέθεις όγκους με υψηλό κίνδυνο μαζικής αιμορραγίας και τραυματισμού νεύρων. Οι Tsukamoto και συνεργάτες ανέφεραν πως το 45% (10/22) ασθενών με πνευμονικές μεταστάσεις που είχαν αρχικά αντιμετωπιστεί με την οδό της αναμονής και παρακολούθησης είχαν σταθερή νόσο [18], το 36% έχρηζε εκτομή μεταστάσεων και το 9% έχρηζε θεραπεία με δενοσουμάμπη [18]. Συνεπώς, η απλή παρακολούθηση των πνευμονικών μεταστάσεων σε έδαφος γιγαντοκυτταρικού όγκου ενδεχομένως να συνίσταται σαν πρώτη γραμμή αντιμετώπισης. Ακόμα και αν απαιτηθεί η διακοπή της δενοσουμάμπης λόγω σχετιζόμενων επιπλοκών, η μετέπειτα συνέχισή της είναι εφικτή και αποτελεσματική [18-20]. Αναφορικά με τη θεραπεία του εντοπισμένου κακοήθους γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών, οι Liu και συνεργάτες [21] υποστήριξαν πως η επικουρική χημειοθεραπεία δεν παρατείνει την συνολική επιβίωση του ασθενούς. Αντιθέτως, η επικουρική χημειοθεραπεία συμβάλλει

θετικά στο διάστημα επιβίωσης του ασθενούς χωρίς πνευμονικές μεταστάσεις. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης στις ομάδες ασθενών που έλαβαν και που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία ήταν 57% και 33% αντίστοιχα (p=0167) [21]. Η μέση επιβίωση χωρίς πνευμονικές μεταστάσεις στους ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με εκείνους που υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση (13 μήνες έναντι 6 μηνών) [21]. Επομένως, η ευρεία εκτομή μπορεί να επιλεχθεί ως αντιμετώπιση για εντοπισμένους κακοήθεις γιγαντοκυτταρικούς όγκους. Παρηγορητική χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χειρουργικές επεμβάσεις συστήνονται για κακοήθεις γιγαντοκυτταρικούς όγκους με απομακρυσμένες μεταστάσεις [21-23]. Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω μελέτες, προτείνουμε έναν θεραπευτικό αλγόριθμο για τον γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών (Σχήμα 1).

Ποικίλες θεραπευτικές επιλογές για μεμονωμένες οστικές κύστεις έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα, συμπεριλαμβανομένου της τοποθέτησης αλλομοσχεύματος ή αυτομοσχεύματος ύστερα από απόξεση, της έγχυσης αυτογενούς μυελού των οστών ή στεροειδών, και της εισαγωγής ελαστικού, σταθερού ενδομυελικού ήλου. Σε μια αναδρομική μελέτη, οι Zhang και συνεργάτες ανέφεραν ότι το ποσοστό πλήρους ίασης, σύμφωνα με τα κριτήρια Capanna, της έγχυσης αυτογενούς μυελού των οστών σε συνδυασμό με ελαστικό σταθερό ενδομυελικό ήλο, της τοποθέτησης μόνο σταθερού ενδομυελικού ήλου και μόνο της έγχυσης αυτογενούς μυελού των οστών ήταν 96%, 82%, 46% αντίστοιχα [24]. Ανέφεραν επίσης πως το ποσοστό πλήρους ίασης στην περίπτωση της έγχυσης στεροειδών σε συνδυασμό με τον ελαστικό σταθερό ενδομυελικό ήλο ήταν 78% [25]. Για τον λόγο αυτό, η χρήση ελαστικού σταθερού ενδομυελικού ήλου μοιάζει να αποτελεί βιώσιμη και άκρως αποτελεσματική θεραπεία στις μεμονωμένες οστικές κύστεις.

Δεν υπάρχουν στοιχεία πως τα εγχορδώματα και οι άτυποι χονδρογενείς όγκοι θα πρέπει να αντιμετωπίζονται χειρουργικά. Οι Omlor και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 228 ασθενείς με εγχονδρώματα ή άτυπους χονδρογενείς όγκους των άκρων από τους οποίους οι 75 αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά με απόξεση και οι 153 συντηρητικά [26]. Στην πρώτη ομάδα ασθενών, επτά ασθενείς παρουσίασαν επιπλοκές, 86% εκ των οποίων σχετίζονταν με την οστεοσύνθεση που έλαβαν και τρεις ασθενείς είχαν τοπική υποτροπή. Στην ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, η ακτινολογική απεικόνιση με την πρόοδο του καιρού δεν έδειξε σημαντικές αλλαγές στις βλάβες. Τόσο οι χειρουργημένοι όσο και οι συντηρητικά αντιμετωπισμένοι ασθενείς είχαν εξαιρετικά MSTS σκορ (96% έναντι 97% αντίστοιχα) [26]. Η συντηρητική αντιμετώπιση με προσεκτική κλινική και ακτινολογική παρακολούθηση μοιάζει ασφαλής για τα εγχονδρώματα και τους άτυπους χονδρογενείς όγκους. Οι Gulia και συνεργάτες μελέτησαν 427 ασθενείς με χονδροσαρκώματα, συμπεριλαμβανομένων 53 ασθενών με χονδροσάρκωμα grade 1, 330 ασθενείς με χονδροσάρκωμα grade 2 και 41 ασθενείς με χονδροσάρκωμα grade 3. Ανέφεραν ότι 3 από τους 330 ασθενείς με χονδροσάρκωμα grade 2 είχαν οστικές μεταστάσεις [27] ενώ ασθενείς με grade 1 ή 3 χονδροσαρκώματα δεν είχαν οστικές μεταστάσεις. Έτσι, πρότειναν πως οι οστικές απεικονίσεις θα πρέπει να εξαιρεθούν από την παραδοσιακή σταδιοποίηση και παρακολούθηση των χονδροσαρκωμάτων [27].

Οι Thevenin-Lemoine και συνεργάτες διερεύνησαν αν η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία πριν ή μετά την χημειοθεραπεία αναδεικνύει καλύτερα τα όρια του όγκου, πράγμα που θα μας βοηθήσει να εκτιμήσουμε την έκταση των ιστών που θα πρέπει να αφαιρεθούν στην περίπτωση του σαρκώματος Ewing [28]. Επίσης διαπίστωσαν πως η μαγνητική τομογραφία μετα από χημειοθεραπεία μπορούσε να προσδιορίσει καλύτερα τα όρια του όγκου, σε σχέση με την μαγνητική τομογραφία που πραγματοποιήθηκε πριν τη χημειοθεραπεία. Η μέση διαφορά μεταξύ της πριν την χημειοθεραπεία μαγνητικής τομογραφίας σε T1 απεικόνιση και της μέτρησης στο ιστολογικό παρασκεύασμα ήταν 19 mm, ενώ η ίδια διαφορά στην περίπτωση της T1 μαγνητικής μετά την χημειοθεραπεία ήταν 5 mm. Η πρόσθεση τουλάχιστον 20mm στο όριο του όγκου, όπως αυτό υπολογίζεται στην T1 μαγνητική τομογραφία μετά την χημειοθεραπεία πάντα προσφέρει ένα ασφαλές ιστολογικό όριο [28].

Οι Ανδρέου και συνεργάτες παρούσιασαν 180 ασθενείς με εντοπισμένο Ewing σάρκωμα της πυέλου και του ιερού [29]. Οι όγκοι του ιερού είχαν μικρότερο ποσοστό υποτροπής (12% έναντι 28% στην πενταετία, p=0.032), υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης άνευ συμβαμάτων (66% έναντι 50% στην πενταετία, p=0,026) και υψηλότερο συνολικό ποσοστό επιβίωσης (72% έναντι 56% στην πενταετία, p=0,025), συγκριτικά με τους όγκους πυέλου [29]. Ανάμεσα σε ασθενείς με όγκους ιερού που έλαβαν μόνο ακτι-

νοθεραπεία και εκείνους που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και επικουρικής ακτινοθεραπείας, δεν σημειώθηκε διαφορά στα ποσοστά τοπικής υποτροπής (17% έναντι 0% στην πενταετία, p=0,125) ή συνολικής επιβίωσης (73% έναντι 78% στην πενταετία, p=0,764) [29]. Στους όγκους πυέλου, η ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκε με συνδυασμό χειρουργείου και επικουρικής ακτινοθεραπείας είχε χαμηλότερο ποσοστό τοπικής υποτροπής (14% έναντι 33% στην πενταετία, p=0,015) και υψηλότερο ποσοστό συνολικής επιβίωσης (72% έναντι 47% στην πενταετία, p=0,024), σε σχέση με τους ασθενείς που υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργείο [29]. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τον σημαντικό ρόλο της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του σαρκώματος Ewing του ιερού και της πυέλου.

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει αν το μεσοδιάστημα από τη διάγνωση πρωτοπαθών κακοηθών οστικών όγκων έως την αρχή της θεραπείας επηρεάζει την πρόγνωση. Οι Lawrenz και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 2122 ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας οστικά σαρκώματα οι οποίοι συμπεριλαμβάνονταν στην Εθνική Βάση δεδομένων για Καρκίνους [30]. Ως διάστημα μέχρι τη θεραπεία ορίστηκε ο αριθμός των ημερών που πέρασαν από την στιγμή της διάγνωσης ως την έναρξη της θεραπείας. Αύξηση του διαστήματος αυτού κατά 10 ημέρες δεν μείωσε την συνολική επιβίωση (p=0,72) [30]. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι διάστημα μέχρι τη θεραπεία διάρκειας έως και 150 ημερών δεν σχετίζεται με την συνολική επιβίωση των ασθενών με εντοπισμένους πρωτοπαθείς κακοήθεις οστικούς όγκους. Αυτό αποτελεί χρήσιμη πληροφορία για ασθενείς που καθυστερούν την έναρξη της θεραπείας λόγω αναζήτησης δεύτερης γνώμης σε πιο εξειδικευμένα κέντρα σαρκωμάτων.

Ποικίλες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί πάνω στις επεμβάσεις διάσωσης μέλους σε παιδιατρικούς ασθενείς [31,32]. Αναδρομική μελέτη συμπεριέλαβε 46 παιδιά με σαρκώματα μηριαίου οστού τα οποία υπεβλήθησαν σε εξαίρεση του όγκου και βιολογική ανακατασκευή της οστικής περιοχής [32]. 25 από αυτά έλαβαν αλλομόσχευμα σε συνδυασμό με αγγειούμενη περόνη ενώ 21 έλαβαν μόνο αλλομοσχεύματα. Δεν σημειώθηκε διαφορά στην επιβιώση της ανακατασκευής ανάμεσα στις δύο κατηγορίες ασθενών (84% έναντι 87%, p=0,89) [32]. Επειδή η προσθήκη της αγγειούμενης περόνης είναι πιο χρονοβόρος και κοστοβόρος διαδικασία και δεν φαίνεται να βελτιώνει την πόρωση του οστού ή να μειώνει τις επιπλοκές, ανάλογες βλάβες του μηριαίου οστού μπορούν να ανακατασκευαστούν μόνο με χρήση αλλομοσχευμάτων, και ένα αυτομόσχευμα αγγειούμενης περόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάσωση των αλλομοσχευμάτων που έχουν τοποθετηθεί μόνο στην περίπτωση κατάγματος η μη πόρωσης αυτών.

Οι Tsuda και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 124 παιδιά με αναπτυσσόμενο σκελετό που υπεβλήθησαν σε επέμβαση ανακατασκευής με επεκτεινόμενη ενδοπρόθεση [33]. Το ποσοστό επιβίωσης στην 10ετία, χωρίς αστοχία της πρόθεσης, ήταν 28%, και 90% των ασθενών είχαν συνολικά 243 επιπλοκές. Από αυτές, οι σχετιζόμενες με μαλακά μόρια ήταν οι συχνότερες (27%) και παρουσιάζονταν κυρίως στο εγγύς μηριαίο (77%, p=0,003), ενώ επιπλοκές όπως άσηπτη χαλάρωση (52%, p=0,0014) και δομικές αστοχίες (55%, p=0,001) αφορούσαν κυρίως το άπω μηριαίο. Εξαιρώντας την χειρουργική επιμήκυνσης, 105 ασθενείς (85%) υπεβλήθησαν σε επιπρόσθετες επεμβάσεις, με μέσο αριθμό 2,7 χειρουργεία ανά ασθενή. Το προσβεβλημένο μέλος διεσώθη σε 113 ασθενείς (91%) [33].

Οι Gupta και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 32 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκτομή λαγόνιου οστού ή λαγόνιου και ιερού οστού χωρίς ανακατασκευή, στα πλαίσια πρωτοπαθών οστικών όγκων [34]. 18 επιπλοκές παρουσιάστηκαν σε 17 ασθενείς: 13 διαταραχές κατά την επούλωση του τραύματος/λοιμώξεις, 3 κατάγματα, μια εξάρθρωση ισχίου και μια περίπτωση πνευμονικής εμβολής. Το μέσο MSTS σκορ ήταν 67%. Οι ασθενείς αυτοί είχαν καλή λειτουργικότητα του μέλους ακόμη και χωρίς οστική ανακατασκευή. Επομένως θεωρήθηκε προτιμότερο να παραμένει η όποια ανικανότητα του επηρεασμένου τμήματος παρά να προχωρούμε σε ανακατασκευή του ελλείματος. Με τον καιρό ενδέχεται να αναπτυχθεί αρθρόδεση ή ψευδάρθρωση μεταξύ λαγονίου και ιερού οστού. Η επέμβαση αυτή ελαχιστοποιεί τις επιπλοκές και βελτιώνει τα λειτουργικά αποτελέσματα [34]. Οι Jin και συνεργάτες μελέτησαν τα λειτουργικά αποτελέσματα σε 21 ασθενείς ύστερα από λαγονοϊερή εκτομή: 18 ασθενείς δεν υπεβλήθησαν σε ανακατασκευή (ομάδα 1) και 3 ασθενείς υπεβλήθησαν σε ανακατασκευή με αυτομοσχεύματα (ομάδα 2) [35]. Η απόκλιση στο μήκος του άκρου ήταν παρόμοια ανάμεσα στις δύο ομάδες (μέση απόκλιση 1,7 έναντι 1,0 εκ. αντίστοιχα). Τα μέσα MSTS σκορ για τις δύο ομάδες ασθενών ήταν 94% και 93% αντίστοιχα. Τα

μέσα σκορ Διάσωσης Μέλους του Τορόντο ανάμεσα στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια (98 και 98,5 αντίστοιχα) [35]. Οι μελέτες αυτές συστήνουν την αποφυγή ανακατασκευής των σκελετικών ελαττωμάτων της πυέλου και του ιερού με σκοπό την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών. Ωστόσο, οι Ji και συνεργάτες παρουσίασαν πρώιμα αποτελέσματα 80 ασθενών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ανακατασκευή με 3D-printed κινητές ημιπυελικές προθέσεις μετά την εξαίρεση όγκων γύρω από την περιοχή της κοτύλης [36]. Το μέσο MSTS σκορ ήταν 84%. 16 ασθενείς (20%) παρουσίασαν επιπλοκές και συγκεκριμένα: 8 ασθενείς (10%) παρουσίασαν διάσπαση τραύματος, 5 ασθενείς (6%) παρουσίασαν εν τω βάθει λοιμώξεις και σε 2 ασθενείς (3%) το χειρουργημένο μέλος εξαρθρώθηκε. Κανείς από τους ασθενείς δεν παρουσίασε άσηπτη χαλάρωση της πρόθεσης. Η πρόθεση αυτή επέδειξε σταθερότητα και αποδεκτά αρχικά κινητικά αποτελέσματα [36]. Πρόσφατες πρόοδοι στην τεχνολογία τρισδίαστατης εκτύπωσης και στην κατασκευή πορογενών υλικών, με σκοπό την κατασκευή ειδικών για τον κάθε ασθενή προθέσεων, ανοίγουν τον δρόμο για βελτίωση της ενσωμάτωσης των εμφυτευμάτων και της διάρκειας ζωής τους, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο επιπλοκών που σχετίζονται με αυτές τις τόσο απαιτητικές επεμβάσεις.

Η πλοήγηση αποτελεί χρήσιμη προσθήκη στον τομέα της εξαίρεσης κακοηθών όγκων από περιοχές όπως το ιερό και η πύελος, καθώς εκεί η επίτευξη σαφών υγιών ορίων είναι δύσκολη. Οι Bosma και συνεργάτες συνέκριναν τα αποτελέσματα ανάμεσα σε 36 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκτομή σαρκωμάτων από το ιερό οστό και την πύελο με τη χρήση διεγχειρητικής πλοήγησης και σε 34 ασθενείς με την ίδια επέμβαση αλλά χωρίς την χρήση πλοήγησης [37]. Αναλογικά, η ομάδα ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκε η πλοήγηση είχε μεγαλύτερα ποσοστά εξαίρεσης του όγκου με ικανοποιητικά υγιή όρια, σε σχέση με την ομάδα ασθενών χωρίς τη χρήση πλοήγησης (29 από τους 36 ασθενείς [81%] έναντι 17 από τους 34 ασθενείς [50%], p=0,007). Δεν σημειώθηκε διαφορά στα όρια μαλακών μορίων μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (18 από 36 ασθενείς [50%] έναντι 18 από 34 [54%], p=0,995). Η διεγχειρητική καθοδήγηση με πλοήγηση διευκολύνει την εκτομή του όγκου με αρνητικά οστικά όρια αλλά όχι με όρια μαλακών μορίων, όσον αφορά χειρουργικές εκτομές σαρκωμάτων του ιερού και της πυέλου [37]. Η υποβοηθούμενη από ηλεκτρονικό υπολογιστή καθοδήγηση κατά την εκτομή όγκων απαιτεί περαιτέρω ανάπτυξη, μπορεί ωστόσο να φανεί χρήσιμη σε περίπλοκες εκτομές του ιερού και της πυέλου.

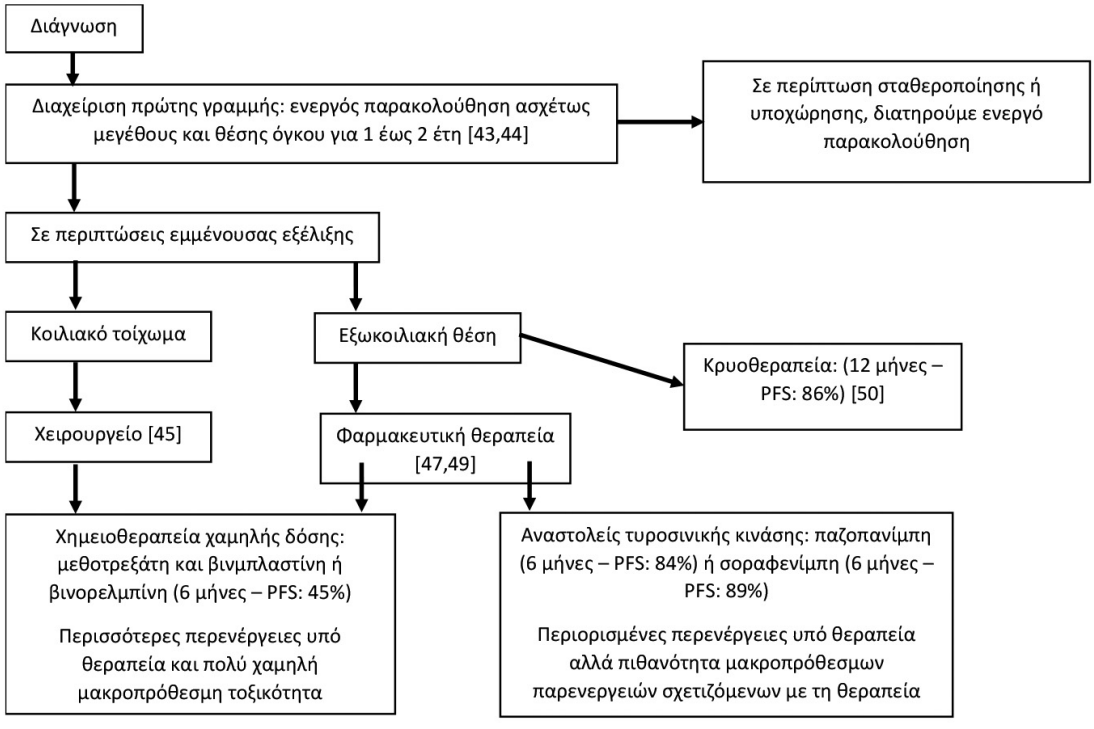
Οι Sanders και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 18 ασθενείς στους οποίους η αφαίρεση όγκου γύρω από την περιοχή της κοτύλης και η ανακατασκευή της με τοποθέτηση πρόθεσης επιπλέχθηκε με λοίμωξη. 14 από αυτούς (78%) ανέπτυξαν πολυμικροβιακές λοιμώξεις, με εντεροβακτήρια να ανιχνεύονται στο 67% των ασθενών αυτών (12 από τους 18). Μικροοργανισμοί σχετιζόμενοι με την εντερική χλωρίδα ανιχνεύθηκαν στο 76% των περιπτώσεων. Η πολυμικροβιακή χλωρίδα που βρέθηκε στη σειρά αυτή των περιστατικών μπορεί να δικαιολογήσει τη χρήση ευρύτερου φάσματος αντιβιωτικής προφύλαξης με στόχο τα gram-αρνητικά βακτήρια στο έδαφος πυελικής ανακατασκευής, έπειτα από εξαίρεση οστικών όγκων [38].

Συνοψίζοντας το κομμάτι των οστικών όγκων, αναφορικά με τη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών, η δενοσουμάμπη σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής όταν χορηγείται μετά από χειρουργική απόξεση του όγκου αλλά με χαμηλότερα ποσοστά όταν χορηγείται μετά από την en bloc αφαίρεση αυτού. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχει διαφορά στην τοπική υποτροπή σε διάστημα 5 ετών μετά το χειρουργείο μεταξύ βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θεραπείας με δενοσουμάμπη. Ηλεκτρονικά συστήματα πλοήγησης και τρισδιάστατα εκτυπωμένες προθέσεις φαίνεται να αποτελούν νέες θεραπευτικές επιλογές, ειδικά σε δυσπρόσιτες ανατομικές περιοχές όπως το ιερό οστό και η πύελος.

Όγκοι μαλακών μορίων

Οι Hirai και συνεργάτες παρουσίασαν 139 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν σβαννώματα σε μείζονα νεύρα και ανέφεραν την επίπτωση νευρολογικών επιπλοκών μετά τη χειρουργική θεραπεία [39]. Η πολυκεντρική, αναδρομική αυτή μελέτη είχε ως στόχο να αναγνωρίσει τους παράγοντες που προβλέπουν την εμφάνιση επιπλοκών μετά την εκπυρήνιση των σβαννωμάτων. 49 ασθενείς (35%) παρουσίασαν μετεγχειρητικές επιπλοκές, 42 ασθενείς (30%) είχαν αισθητικές διαταραχές όπως αιμωδίες, άλγος και υπαισθησία, ενώ 8 ασθενείς (6%) ανέπτυξαν μυϊκή αδυναμία. Ανάλυση πολλών μεταβλητών κατέδειξε ότι οι όγκοι που προέρχονται από τα κύρια κινητικά νεύρα είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανί-

σουν μετεγχειρητικές επιπλοκές (p=0,03). Αισθητικές επιπλοκές σταδιακά βελτιώθηκαν σε 41 από τους 42 ασθενείς, αλλά οι 6 από τους 8 ασθενείς με κινητικά ελλείματα δεν ανέκαμψαν στα προεγχειρητικά τους επίπεδα [39]. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής βοηθούν τους ιατρούς να κατανοήσουν καλύτερα τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με σβάννωμα. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη διερεύνησε το αποτέλεσμα που είχαν 99 ασθενείς με εξωκοιλιακούς δεσμοειδείς όγκους [40]. 60 ασθενείς έλαβαν τοπική θεραπεία (45 ασθενείς υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση και 15 ασθενείς υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση με συνοδό επικουρική ακτινοθεραπεία) και 39 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά, είτε με απλή παρακολούθηση (16 ασθενείς), είτε έλαβαν φαρμακευτική αγωγή (16 ασθενείς έλαβαν χαμηλές δόσεις χημειοθεραπείας και 7 ασθενείς έλαβαν ΜΣΑΦ, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία [ταμοξιφένη]). Σε ασθενείς που έλαβαν τοπική θεραπεία, η τοπική υποτροπή δε συσχετίσθηκε με τα χειρουργικά όρια (p=0.976) ή την επικουρική ακτινοθεραπεία (p=0.110). Η επιβίωση άνευ συνοδών συμβαμάτων ήταν παρόμοια ανάμεσα στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά με παρακολούθηση ή έλαβαν φαρμακευτική αγωγή ως πρώτη γραμμή θεραπείας και σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική επέμβαση ως πρώτη γραμμή θεραπείας (0.509) [40]. Η μελέτη αυτή επιβεβαιώνει πως ο ρόλος του χειρουργείου στη θεραπεία δεσμοειδών όγκων είναι περιορισμένος και η παρακολούθηση του ασθενούς από μόνη της αποτελεί βιώσιμη επιλογή αντιμετώπισης για τους όγκους αυτούς [41]. Οι Newman και συνεργάτες ανέφεραν ότι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε δυο ή περισσότερα χειρουργεία και εκείνοι που αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας είχαν τα χαμηλότερα σκορ του Patient-reported Outcomes Measurement Information System [42]. Η ομάδα εργασίας Δεσμοειδών Όγκων συστήνει τη συντηρητική αντιμετώπιση των ασυμπτωματικών ασθενών με παρακολούθηση ως πρώτη γραμμή θεραπείας, ανεξαρτήτως μεγέθους και τοποθεσίας του όγκου [43]. Στην περίπτωση που ο όγκος αυξάνεται σε μέγεθος ή τα συμπτώματα επιδεινώνονται, η απόφαση για έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από τουλάχιστον 3 απεικονιστικές εκτιμήσεις σε διάστημα ενός έτους ή περισσότερο [44]. Οι Improta και συνεργάτες υποστήριξαν πως το κοιλιακό τοίχωμα ήταν λιγότερο δυσλειτουργικό μετά την αφαίρεση του όγκου και ότι το χειρουργείο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση επιβεβαιωμένης επέκτασης του όγκου προς το κοιλιακό τοίχωμα λόγω χαμηλού κινδύνου τοπικής υποτροπής συγκριτικά με άλλες περιοχές εντόπισης του όγκου [45]. Η σοραφενίμπη είναι ένας από του στόματος αναστολέας πολλαπλών κινασών που στοχεύει κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων προερχόμενους από αιμοπετάλια (PDGFR), υποδοχείς αυξητικού παράγοντα αγγειακού ενδοθηλίου και τον υποδοχέα της τυροσινικής κινάσης (KIT) [46]. Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των αποτελεσμάτων μια διπλά τυφλής, φάσης 3 μελέτης που συμπεριέλαβε 87 ασθενείς με συμπτωματικούς, προοδευτικούς ή υποτροπιάζοντες δεσμοειδείς όγκους, που ταξινομήθηκαν τυχαία σε ομάδα που έλαβε σοραφενίμπη (400 mg, μια φορά τη μέρα) και ομάδα που έλαβε placebo [47]. Ύστερα από παρακολούθηση των ασθενών για μέσο διάστημα 27 μηνών, τα ποσοστά επιβίωσης 2 ετών χωρίς πρόοδο του όγκου ήταν 81% στην ομάδα που έλαβε σοραφενίμπη και 36% στην ομάδα του placebo (p<0.001) [47]. Η παζοπανίμπη αποτελεί έναν αναστολέα τυροσινικής κινάσης που αναστέλλει τα cKIT, PDGFR και PDGFRβ [48]. Κατεγράφησαν τα αποτελέσματα μίας μη συγκριτικής, τυχαιοποιημένης, φάσης 2 μελέτης (DES-MOPAZ) από τη γαλλική ομάδα σαρκώματος [48], όπου οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν τυχαία σε δυο ομάδες, η μια από τις οποίες έλαβε παζοπανίμπη (800 mg/ημέρα) και η άλλη έλαβε συνδυασμό βιμπλαστίνης (5 mg/m²) και μεθοτρεξάτης (30 mg/m²) εβδομαδιαίως για 6 μήνες και έπειτα κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους επόμενους 6 μήνες. Η αναλογία ασθενών που θεραπεύτηκαν με παζοπανίμπη και δεν παρουσίασαν πρόοδο της νόσου ήταν υψηλότερη από εκείνους που έλαβαν τον συνδυασμό μεθοτρεξάτης-βιμπλαστίνης (84% έναντι 45% αντίστοιχα) [49]: 23% των ασθενών στην ομάδα της παζοπανίμπης παρουσίασαν τουλάχιστον μια επιπλοκή όπως και το 27% των ασθενών στην ομάδα της μεθοτρεξάτης-βιμπλαστίνης [49]. Χαμηλή δόση χημειοθεραπείας έχει υψηλά ποσοστά ελέγχου της νόσου όταν χορηγείται για μεγάλο χρονικό διάστημα, απαιτεί ενδοφλέβια χορήγηση και συνοδεύεται από παρενέργειες κατά τη διάρκεια της χορήγησης της, αλλά δεν χαρακτηρίζεται από μακροχρόνια τοξικότητα [44]. Η παζοπανίμπη και η σοραφενίμπη προσελκύουν ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον, καθώς λαμ-



Σχ. 2. Θεραπευτικός αλγόριθμος για το δεσμοειδή όγκο.

βάνονται από του στόματος και έχουν λιγότερες παρενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενώ χαρακτηρίζονται και από υψηλότερα ποσοστά ύφεσης του όγκου [44]. Ωστόσο, ενδέχεται να προκαλέσουν μόνιμη υπέρταση και υποθυρεοειδισμό [44], κάτι που δεν είναι καθόλου αμελητέο μιας και ο πληθυσμός των ασθενών είναι νέοι με φυσιολογικό προσδόκιμο ζωής [44]. Επιπροσθέτως, μέχρις στιγμής, δεν υπήρξε ποτέ επαρκής χρόνος για την εκτίμηση της ασφάλειας της συνεχούς χορήγησης των θεραπειών αυτών, καθώς τα φάρμακα αυτά αναπτύχθηκαν για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο, οι οποίοι έχουν πολύ πιο περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης και συνεπώς λιγότερο χρονικό περιθώριο για ανάπτυξη οποιουδήποτε πιθανού, μακροπρόθεσμου προβλήματος σχετικού με τη θεραπεία [44]. Ενδιαφέρον έχει μια πρόσφατη πολυκεντρική προοπτική μελέτη, η οποία έδειξε τον πιθανό ρόλο της κρυοθεραπείας στην αντιμετώπιση δεσμοειδών όγκων. Σε καλοήθη όγκο στον οποίο μόνο η χημειοθεραπεία μοιάζει να έχει αποτέλεσμα, η πιθανότητα αντιμετώπισης του όγκου αυτού με μια ελάχιστα επεμβατική μέθοδο αποτελεί ενδιαφέρουσα καινοτομία [50]. Οι Kurtz και συνεργάτες εξέτασαν την χρήση κρυοθεραπείας σε 50 ασθενείς με μη κοιλιοπυελικούς δεσμοειδείς όγκους εν εξελίξει. Τα ποσοστά επιβίωσης χωρίς πρόοδο του όγκου σε διάστημα 12 μηνών ήταν 86% (πλήρης ύφεση, 29%· μερική ύφεση, 6%· σταθεροποίηση, 31% με ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης 55%), σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια εκτίμησης της απόκρισης στη θεραπεία για τους συμπαγείς όγκους. Η κρυοθεραπεία βελτίωσε τα λειτουργικά αποτελέσματα και ανακούφισε από τον πόνο. Τα αποτελέσματα της κρυοθεραπείας είναι ωστόσο πτωχά για μεγάλους όγκους [50]. Λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες αυτές προτείνουμε έναν θεραπευτικό αλγόριθμο για δεσμοειδείς όγκους (Σχήμα 2).

Η τυπική θεραπεία για το σάρκωμα μαλακών μορίων είναι η εξαίρεση με ευρέα όρια. Ωστόσο, η σχέση ανάμεσα στα χειρουργικά όρια και στην τοπική υποτροπή παραμένει αμφιλεγόμενη. Οι Gundle και συνεργάτες συνέκριναν την ικανότητα συστημάτων ταξινόμησης των χειρουργικών ορίων στην πρόβλεψη των ποσοστών τοπικής υποτροπής μετά από εξαίρε-

ση σαρκώματος μαλακών μορίων [51]. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 2217 ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων στην περιοχή του θώρακα και του κοιλιακού τοιχώματος, των άκρων ή παρασπονδυλικά που αντιμετωπίστηκαν με χειρουργική εξαίρεση. Αντιμετώπιση μόνο με χειρουργική αφαίρεση έλαβαν οι όγκοι μαζί με τους οποίους θα αφαιρούταν 1 εκατοστό φυσιολογικού ιστού ή περιτονίας. Επιπλέον, με τον ίδιο τρόπο θα αντιμετωπίζονταν και οι περιπτώσεις όπου σημαντικές δομές όπως νεύρα και αγγεία δεν θα θυσιάζονταν. Σε διαφορετική περίπτωση χορηγούταν επικουρική ακτινοθεραπεία. Τα χειρουργικά όρια εκτιμήθηκαν με το σύστημα ταξινόμησης υπολειπόμενου όγκου R (στο οποίο ο μικροσκοπικός όγκος στο σημειωμένο όριο χαρακτηρίζει το R1), το σύστημα R+1 mm (στο οποίο ο μικροσκοπικός όγκος σε απόσταση μέχρι 1mm από το σημειωμένο όριο ορίζει το R1) και το σύστημα ταξινόμησης ορίων του Toronto. Η μελέτη αυτή απεφάνθη πως η ταξινόμηση R ήταν η καλύτερη στην πρόβλεψη των ποσοστών τοπικής υποτροπής. Μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης, η τοπική υποτροπή ήταν της τάξης του 8%, 21% και 44% για τα R0, R1 και R2 αντίστοιχα. Η ταξινόμηση R+1 mm αύξησε τα όρια του R1 (726 έναντι 278, p=0,001) και μείωσε τα επίπεδα τοπικής υποτροπής για τα R1 όρια, χωρίς αλλαγές στην τοπική υποτροπή του R0, υποδηλώνοντας πως αρνητικά όρια μικρότερα του 1 mm ενδέχεται να αρκούν για τη χειρουργική θεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων [51].

Ενώ η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με το χειρουργείο είναι γνωστή στη θεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων, ο ρόλος της χημειοθεραπείας παραμένει αμφιλεγόμενος. Οι Callegaro και συνεργάτες παρουσίασαν 3752 ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων [52]. Η ακτινοθεραπεία δεν αύξησε τα ποσοστά επιβίωσης αλλά τα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου, ιδιαίτερα στο μυξοειδές λιποσάρκωμα, το αγγειακό σάρκωμα και το μυξοϊνοσάρκωμα, ενώ η χημειοθεραπεία δεν παρέτεινε τη συνολική επιβίωση (p=0,73) [52]. Το αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας για τα σαρκώματα των μαλακών μορίων παραμένει ασαφές και προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες απαιτούνται προκειμένου αυτό να ξεκαθαριστεί.

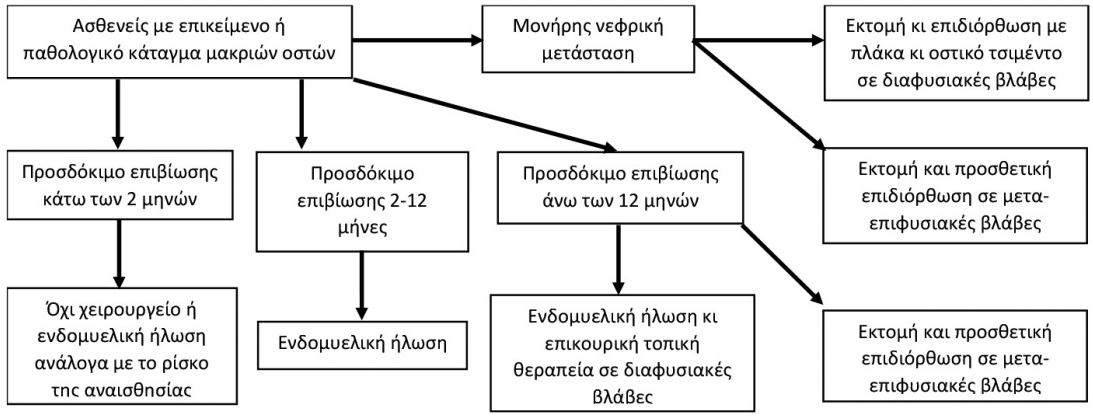
Οι Featherall και συνεργάτες εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της στιγμής έναρξης της θεραπείας και της συνολικής επιβίωσης σε 8648 ασθενείς με εντοπισμένα, υψηλής κακοήθειας σαρκώματα μαλακών μορίων, χρησιμοποιώντας την Εθνική Βάση δεδομένων για Καρκίνους. Καθυστέρηση στη θεραπεία άνω των 42 ημερών είχε την τάση να μειώσει την συνολική επιβίωση. Η πληροφορία αυτή είναι χρήσιμη στη συζήτηση περί καθυστερήσεων στην έναρξη της θεραπείας λόγω παραπομπής για λήψη δεύτερης γνώμης ή προσφυγής σε μεγάλα θεραπευτικά κέντρα [53].

Συνοψίζοντας τα περί όγκων μαλακών μορίων, η διαδερμική κρυοπηξία φαίνεται να αποτελεί μια νέα θεραπευτική επιλογή για τους εξωκοιλιακούς δεσμοειδείς όγκους με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ενώ αρνητικό χειρουργικό όριο μικρότερο από 1 mm φαίνεται αρκετό για τον έλεγχο της τοπικής υποτροπής.

Οστικές μεταστάσεις

Το προσδόκιμο ζωής των ασθενών είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας στον καθορισμό της βέλτιστης χειρουργικής επέμβασης σε περιπτώσεις μεταστατικών οστικών όγκων. Για το λόγο αυτό, ποικίλες μελέτες έχουν διερευνήσει τους προγνωστικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση ασθενών με μεταστατικούς όγκους των οστών.

Οι Pereira και συνεργάτες περιέγραψαν και αναγνώρισαν τους παράγοντες που σχετίζονται με επιπλοκές που παρουσιάζονται εντός 30 ημερών από το χειρουργείο σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου της σπονδυλικής στήλης [54]. Επιπλοκές στις 30 ημέρες παρουσίασαν 205 από τους 647 ασθενείς (32%). Οι ακόλουθες μεταβλητές συσχετίστηκαν με την επίπτωση των επιπλοκών στο διάστημα των 30 ημερών: χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης (p=0,021), επιπρόσθετες συννοσηρότητες (p=0,048), παθολογικά κατάγματα (p=0,031), τρία ή περισσότερα επίπεδα της ΣΣ χειρουργημένα (p=0,027) και μια συνδυασμένη χειρουργική προσέγγιση (p=0,036). Επιπλοκές εντός 30 ημερών μετά το χειρουργείο συσχετίστηκαν με μικρότερη επιβίωση (p<0,001) [54]. Οι Bindels και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 1090 ασθενείς με μεταστάσεις σε μακρά οστά που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση [55]. Μετεγχειρητικές επιπλοκές παρουσιάστηκαν σε διάστημα 30 ημερών στο 31% των ασθενών (333 από τους 1090). Οι ακόλουθοι παράγοντες συσχετίστηκαν με την εμφάνιση των επιπλοκών αυτών: ταχέως αναπτυσσόμενοι πρωτοπαθείς όγκοι ταξινομημένοι σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ταξινόμησης κατά Katagiri (p=0,011), παθολογικά κατάγματα (p=0,010), πολλαπλές οστικές μεταστάσεις (p=0,008), μεταστά-



Σχ. 3. Θεραπευτικός αλγόριθμος για την οστική μεταστατική νόσο στα άκρα.

σεις σε οστά κάτω άκρων (p<0,001), υπονατριαιμία (p=0,044), υποαλβουμιναιμία (p=0,002) και αυξημένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (p=0,007). Μετεγχειρητικές επιπλοκές εντός 30 ημερών αύξησαν την θνητότητα εντός ενός έτους (p<0,001) [55]. Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών έχουν χειρότερη πρόγνωση και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με λιγότερο επεμβατικές τεχνικές.

Οι Ruatta και συνεργάτες μελέτησαν αναδρομικά 300 ασθενείς με μεταστατικούς όγκους των οστών από νεφροκυτταρικό καρκίνωμα: 64 ασθενείς (21%) είχαν μοναδική εστία μετάστασης το οστό, 22 ασθενείς (7%) είχαν μονήρεις οστικές μεταστάσεις και 236 ασθενείς (79%) είχαν σπλαχνικές μεταστάσεις [56]. Η μέση ολική επιβίωση ήταν 23 μήνες. Ασθενείς με μονήρεις οστικές μεταστάσεις είχαν μακρύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με εκείνους που είχαν συγχρόνως πολλαπλές μεταστάσεις (40 έναντι 20 μήνες· p<0,001). Σε μια μελέτη πολλαπλών μεταβλητών, η ομάδα κινδύνου του Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, η εκτομή en bloc και η ταυτόχρονη ύπαρξη μονήρους οστικής μετάστασης αποτέλεσαν προγνωστικούς παράγοντες καλύτερης συνολικής επιβίωσης [56]. Για ασθενείς με μονήρεις οστικές μεταστάσεις χωρίς ταυτόχρονη ύπαρξη μεταστάσεων σε όργανα κατά την αρχική διάγνωση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος, η εξαίρεση της οστικής μετάστασης θα πρέπει να εξεταστεί, καθώς έτσι ο τοπικός έλεγχος του όγκου μπορεί να επιτευχθεί και η συνολική επιβίωση μπορεί να επεκταθεί.

Οι περισσότερες επιπλοκές ύστερα από ενδομυελική ήλωση προκύπτουν ένα χρόνο μετά το χειρουργείο. Αντιθέτως, η ανακατασκευή με πρόθεση μοιάζει μεγαλύτερης αντοχής, αλλά μπορεί να επιφέρει επιπλοκές νωρίτερα, εντός 1 έτους από το χειρουργείο [57]. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε πως παθολογικά επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και ένας όγκος με δυσμενή διάγνωση αποτελούσαν παράγοντες πτωχής πρόγνωσης για την επιβίωση 1 έτους σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για όγκους μακρών οστών. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις διαφορετικές προγνωστικές ομάδες: (A) καλής πρόγνωσης πρωτοπαθής όγκος και φυσιολογικά επίπεδα CRP με ποσοστό επιβίωσης 1 έτους 89%· (B) πτωχής πρόγνωσης πρωτοπαθής όγκος και φυσιολογικά επίπεδα CRP ή καλής πρόγνωσης πρωτοπαθής όγκος και παθολογικά επίπεδα CRP με ποσοστό επιβίωσης 1 έτους 57%· (C) πτωχής πρόγνωσης πρωτοπαθής όγκος και παθολογικά επίπεδα CRP με ποσοστό επιβίωσης 1 έτους 13% [58]. Οι χειρουργοί ορθοπαιδικοί μπορούν να χρησιμοποιήσουν αυτούς τους προγνωστικούς παράγοντες για να καθορίσουν το χειρουργικό τους πλάνο σε πολύ «εύθραυστους» ασθενείς με οστικές ματαστάσεις. Οι Thio και συνεργάτες δημιούργησαν ένα μοντέλο τεχνητής εκμάθησης (machine learning) για να προβλέψουν τα ποσοστά επιβίωσης 90 ημερών και 1 έτους σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις των άκρων, το οποίο είναι διαθέσιμο στην ακόλουθη τοποθεσία: https://sorg-apps.shinyapps.io/extremitymetssurvival/ [59]. Για ασθενείς με σύντομο προσδόκιμο ζωής (λιγότερο

από 12 μήνες), ενδείκνυνται λιγότερο επεμβατικές τεχνικές όπως η ενδομυελική ήλωση. Αντιθέτως, η ανακατασκευή με χρήση μιας μεγαλύτερης αντοχής πρόθεσης ενδείκνυται σε ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης άνω των 12 μηνών. Λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες αυτές προτείνουμε έναν θεραπευτικό αλγόριθμο για οστικές μεταστάσεις των άκρων (Σχήμα 3) [56-58].

Οι Philipp και συνεργάτες βρήκαν ότι ασθενείς με μεταστάσεις στο μηριαίο οστό που υπεβλήθησαν σε προφυλακτική εσωτερική οστεοσύνθεση είχαν μικρότερο ποσοστό θνητότητας συγκριτικά με ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν για παθολογικά κατάγματα μηριαίου (p=0,002) [60]. Οι El Abiad και συνεργάτες ενίσχυσαν τα δεδομένα αυτά και ανέφεραν ότι η προφυλακτική οστεσύνθεση σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο επιπλοκών (p=0,02) και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας (0,01) συγκριτικά με τη μετακαταγματική σταθεροποίηση [61]. Οι μελέτες αυτές προτείνουν τη σταθεροποίηση ενός επικείμενου κατάγματος, καθώς έτσι ενδέχεται να αυξηθεί η επιβίωση και να μειωθούν οι επιπλοκές, ενώ παράλληλα προλαμβάνεται ένα παθολογικό κάταγμα.

Συνοψίζοντας το κομμάτι των οστικών μεταστάσεων, το προσδόκιμο επιβίωσης ασθενών με μεταστατική νόσο των οστών μοιάζει να αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα καθορισμού των χειρουργικών τεχνικών, οι οποίες δεν επιφέρουν υποθεραπεία ή υπερθεραπεία. Η αυξημένη CRP φάνηκε πως αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής πρόγνωσης σε περιπτώσεις μεταστάσεων στα μακρά οστά στη διάρκεια του πρώτου χρόνου μετά το χειρουργείο.

Ιατρική ογκολογία

Λόγω των υψηλών ποσοστών υποτροπής και του κινδύνου για μετεγχειρητικές επιπλοκές, η ανάπτυξη νέων φαρμάκων για ασθενείς με συμπτωματικό διάχυτο γιγαντοκυτταρικό όγκο των τενόντιων ελύτρων (TGCT) είναι αναγκαία. Οι Tap και συνεργάτες εξέτασαν τον ρόλο της πεξινταρτινίμπης, ενός αναστολέα του υποδοχέα του αποικιοδιεγερτικού παράγοντα 1 σε 120 ασθενείς με TGCT [62]. Μεγαλύτερη αναλογία ασθενών στην ομάδα που έλαβε την πεξινταρτινίμπη ανταποκρίθηκαν συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που έλαβε το placebo (24 [39%] στους 61 έναντι κανενός από τους 59· p<0,0001) [62]. Η πεξινταρτινίμπη φαίνεται να αποτελεί μια υποσχόμενη συστηματική θεραπεία για την αντιμετώπιση του TGCT, στην περίπτωση του οποίου το χειρουργείο δεν αναμένεται να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του πάσχοντος μέλους.

Μια τυχαιοποιημένη, φάσης II μελέτη που συνέκρινε τη δοξορουβικίνη (75 mg/m²) και τη παζοπανίμπη (800 mg ανά ημέρα) σε ασθενείς με μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων και ηλικίας άνω των 60 ετών, έδειξε ότι η επιβίωση άνευ προόδου της νόσου στους ασθενείς που έλαβαν παζοπανίμπη δεν ήταν υποδεέστερη αυτής των ασθενών που έλαβαν δοξορουβικίνη, ενώ αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 4 παρατηρήθηκαν λιγότερο συχνά στην πρώτη ομάδα ασθενών. Η πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς άνω των 60 ετών με μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων πιθανώς να είναι η παζοπανίμπη [63].

Μια τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ανάμεσα σε χημειοθεραπεία εξειδικευμένη για τον ιστολογικό τύπο του όγκου και την ανθρακυκλίνη σε συνδυασμό με ιφωσφαμίδη σε ασθενείς με εντοπισμένο, υψηλού κινδύνου σάρκωμα μαλακών μορίων έδειξε ότι η εξειδικευμένη, για τον ιστολογικό τύπο του όγκου του ασθενούς, χημειοθεραπεία δεν σχετιζόταν με καλύτερα αποτελέσματα στον τομέα της επιβίωσης άνευ νόσου και της συνολικής επιβίωσης. Για το λόγο αυτό, η συνταγή νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας για εντοπισμένα, υψηλού κινδύνου σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένει το γνωστό σχήμα ανθρακυκλίνης σε συνδυασμό με ιφωσφαμίδη [64]. Μια τυχαιοποιημένη, φάσης 3 μελέτη που αφορούσε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης τοπικής υπερθερμίας στην νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με εντοπισμένα, υψηλού κινδύνου σαρκώματα μαλακών μορίων έδειξε ότι η προσθήκη αυτή οδήγησε σε παράταση τόσο της άνευ προόδου της νόσου επιβίωσης, όσο και της συνολικής επιβίωσης. Επομένως, η εφαρμογή τοπικής υπερθερμίας θα πρέπει να προστεθεί στη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με εντοπισμένο, υψηλού κινδύνου σάρκωμα μαλακών μορίων [65].

Μια μελέτη φάσης 2 που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της παζοπανίμπης (800 mg ανά ημέρα) σε ασθενείς με προχωρημένο χονδροσάρκωμα, έδειξε ότι τα ποσοστά ελέγχου της νόσου στις 16 εβδομάδες ήταν 43% και η μέση επιβίωση χωρίς παράλληλη πρόοδο της νόσου ήταν 7,9 μήνες. Η παζοπανίμπη επομένως ενδέχεται να αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπεία του χονδροσαρκώματος [66].

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας (μπουσουλφάνη και μελφαλάνη) μαζί με αυτόλογα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα, και της κοινής χημειοθεραπείας (βινκριστίνη, δακτινομυκίνη και ιφωσφαμίδη, 7 συνεδρίες) σε ασθενείς με εντοπισμένο σάρκωμα Ewing με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, έδειξε ότι οι υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας βελτίωσαν την επιβίωση άνευ συμβαμάτων και τη συνολική επιβίωση [67].

Είναι σημαντικό, η απόφαση που αφορά το θεραπευτικό πλάνο για όγκους οστών και μαλακών μορίων, συμπεριλαμβανομένων των οστικών μεταστάσεων, να γίνεται από μια ομάδα πολλών επιστημονικών ειδικοτήτων. Αν οι ειδικοί δεν βρίσκονται στο ίδιο κέντρο, η τηλεδιάσκεψη ή η τηλεϊατρική κρίνονται απαραίτητες. Κατά την πανδημία του COVID-19, η τηλεδιάσκεψη χρησιμοποιείται κυρίως για την αποφυγή των στενών επαφών, ακόμα κι όταν οι ειδικοί βρίσκονται στο ίδιο θεραπευτικό κέντρο. Περίπου 86% του ιατρικού προσωπικού ανέφερε πως όλα τα απαραίτητα δεδομένα των ασθενών ήταν διαθέσιμα κατά την λήψη αποφάσεων και το 89% ήταν ικανοποιημένο με τον χρόνο που αφιέρωναν για τη συζήτηση των περιστατικών μέσω τηλεδιάσκεψης [68]. Η τηλεδιάσκεψη ή η τηλεϊατρική μπορούν να διευρύνουν τα δίκτυα περίθαλψης των καρκίνων των οστών και των μαλακών μορίων.

Συνοψίζοντας το κεφάλαιο της ιατρικής ογκολογίας, η πεξινταρτινίμπη φαίνεται να αποτελεί μια υποσχόμενη συστηματική θεραπεία στην αντιμετώπιση του TGCT για το οποίο το χειρουργείο δεν δύναται να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του προσβεβλημένου μέλους. Ο ρόλος της χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων των μαλακών μορίων παραμένει αμφιλεγόμενος.

Μελλοντική έρευνα

Πολυκεντρικές, προοπτικές, συγκριτικές μελέτες απαιτούνται για την απάντηση σημαντικών ερευνητικών ερωτημάτων, όπως τα αποτελέσματα των ορθοπαιδικών ογκολογικών ανακατασκευών, τη διευκρίνηση του αν η λιγότερο συστηματική παρακολούθηση ασθενών με σάρκωμα επηρεάζει την επιβίωση, καθώς και το ποια είναι η ιδανική χειρουργική αντιμετώπιση (σταθεροποίηση έναντι εκτομής), σε σχέση με την πρόγνωση σε περιπτώσεις με μεταστατικό καρκίνο και επαπειλούμενα ή εγκατεστημένα παθολογικά κατάγματα.

Συμπεράσματα

Όσον αφορά τους πρωτοπαθείς οστικούς όγκους, τα ηλεκτρονικά συστήματα πλοήγησης και οι τρισδιάστατα εκτυπωμένες προθέσεις μοιάζουν να αποτελούν νέες θεραπευτικές επιλογές, ειδικά σε ανατομικά δυσπρόσιτες περιοχές, όπως το ιερό οστό και η πύελος. Αναφορικά με την θεραπεία του GCTB, πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση δενοσουμάμπης σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής, όταν δίνεται μετά την απόξεση αλλά χαμηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής όταν δίνεται μετά την en bloc εκτομή του όγκου. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην τοπική υποτροπή της νόσου μετά τα 5 χρόνια από το χειρουργείο μεταξύ βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θεραπείας με δενοσουμάμπη. Σχετικά με τους όγκους μαλακών μορίων, η διαδερμική κρυοπηξία αποτελεί νέα θεραπευτική επιλογή για τους εξωκοιλιακούς δεσμοειδείς όγκους με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στον τομέα των σαρκωμάτων μαλακών μορίων, ένα αρνητικό χειρουργικό όριο μικρότερο του 1 χιλιοστού είναι επαρκές για τον έλεγχο της τοπικής υποτροπής. Τέλος, το προσδόκιμο ζωής ασθενών με μεταστατική οστική νόσο μοιάζει να αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα που καθορίζει την χειρουργική μέθοδο που θα χρησιμοποιηθεί. Αυξημένα επίπεδα CRP αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα πτωχής πρόγνωσης στον 1 χρόνο μετά το χειρουργείο σε περιπτώσεις μεταστάσεων σε μακρά οστά.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: Interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14:901–8.
2. Palmerini E, Chawla NS, Ferrari S, Sudan M, Picci P, Marchesi E, et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? Eur J Cancer 2017;76:118 24.
3. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SPD, Pienkowski A, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. Ann Surg Oncol 2015;22:2860–8.
4. Tsukamoto S, Tanaka Y, Mavrogenis AF, Kido A, Kawaguchi M, Errani C. Is treatment with denosumab associated with local recurrence in patients with giant cell tumor of bone treated with curettage? A systematic review. Clin Orthop Relat Res 2020;478:1076–85.
5. Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanaka Y, et al. Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giantcell tumor of bone treated with curettage. J Bone Joint Surg Am 2018; 100:496–504.
6. Mak IWY, Evaniew N, Popovic S, Tozer R, Ghert M. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab. J Bone Joint Surg Am. 2014;96:e127.
7. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, MohanKumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. Eur J Cancer 2016;59:1–12.
8. Medellin MR, Fujiwara T, Tillman RM, Jeys LM, Gregory J, Stevenson JD, et al. Prognostic factors for local recurrence in extremity-located giant cell tumours of bone with pathological fracture. Bone Joint J 2018;100–B:1626–32.
9. Boriani S, Cecchinato R, Cuzzocrea F, Bandiera S, Gambarotti M, Gasbarrini A. Denosumab in the treatment of giant cell tumor of the spine. Preliminary report, review of the literature and protocol proposal. Preliminary report. Eur Spine J 2020;29:257–71.
10. Hindiskere S, Errani C, Doddarangappa S, Ramaswamy V, Rai M, Chinder PS. Is a short-course of preoperative denosumab as effective as prolonged therapy for giant cell tumor of bone? Clin Orthop Relat Res 2020;478:2522–33.
11. Guo W, Sun X, Zang J, Qu H. Intralesional excision versus wide resection for giant cell tumor involving the acetabulum: Which is better? Clin Orthop Relat Res 2012;470:1213–20.
12. Ruggieri P, Mavrogenis AF, Ussia G, Angelini A, Papagelopoulos PJ, Mercuri M. Recurrence after and complications associated with adjuvant treatments for sacral giant cell tumor. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2954–61.
13. Thangaraj R, Grimer RJ, Carter SR, Stirling AJ, Spilsbury J, Spooner D. Giant cell tumour of the sacrum: A suggested algorithm for treatment. Eur Spine J 2010;19:1189–94.
14. Zhao Y, Tang X, Yan T, Ji T, Yang R, Guo W. Risk factors for the local recurrence of giant cell tumours of the sacrum treated with nerve-sparing surgery. Bone Joint J 2020;102–B:1392–8.
15. Sambri A, Medellin MR, Errani C, Campanacci L, Fujiwara T, Donati D, et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Longterm therapy or bone resection? J Orthop Sci 2020;25:513–9.
16. Puri A, Gupta SM, Gulia A, Shetty N, Laskar S. Giant cell tumors of the sacrum: Is non-operative treatment effective? Eur Spine J 2020. https://doi.org/10.1007/s00586-020-06650-x.
17. Boriani S, Bandiera S, Casadei R, Boriani L, Donthineni R, Gasbarrini A, et al. Giant cell tumor of the mobile spine: A review of 49 cases. Spine (Phila Pa 1976) 2012;37:E37–45.
18. Tsukamoto S, Ciani G, Mavrogenis AF, Ferrari C, Akahane M, Tanaka Y, et al. Outcome of lung metastases due to bone giant cell tumor initially managed with observation. J Orthop Surg Res 2020;15:510.
19. Law GW, Yeo NEM, Howe TS, Tan YZ, Tan SB, Siddiqui MMA. Recommencement of denosumab for unresectable giant cell tumor of the cervical spine: A case report. Spine (Phila Pa 1976) 2018;43:E551–6.
20. Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, Maniezzo M, Collini P, Morosi C, et al. Rechallenge of

denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. ESMO Open 2020;5(4):e000663. https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000663.
21. Liu W, Chan CM, Gong L, Bui MM, Han G, Letson GD, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone in the extremities. J Bone Oncol 2021;26:100334.
22. Anract P, De Pinieux G, Cottias P, Pouillart P, Forest M, Tomeno B. Malignant giant-cell tumours of bone. Clinico-pathological types and prognosis: A review of 29 cases. Int Orthop 1998;22:19–26.
23. Bertoni F, Bacchini P, Staals EL. Malignancy in giant cell tumor of bone. Cancer 2003;97:2520–9.
24. Zhang KX, Chai W, Zhao JJ, Deng JH, Peng Z, Chen JY. Comparison of three treatment methods for simple bone cyst in children. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22:73.
25. Zhang P, Zhu N, Du L, Zheng J, Hu S, Xu B. Treatment of simple bone cysts of the humerus by intramedullary nailing and steroid injection. BMC Musculoskelet Disord 2020;21:70.
26. Omlor GW, Lohnherr V, Lange J, Gantz S, Mechtersheimer G, Merle C, et al. Outcome of conservative and surgical treatment of enchondromas and atypical cartilaginous tumors of the long bones: Retrospective analysis of 228 patients. BMC Musculoskelet Disord 2019;20:134.
27. Gulia A, Kurisunkal V, Puri A, Purandare N, Gupta S, Rangarajan Drm V. VIs skeletal imaging essential in the staging workup for conventional chondrosarcoma? Clin Orthop Relat Res 2020;478:2480–4.
28. Thévenin-Lemoine C, Destombes L, Vial J, Wargny M, Bonnevialle P, Lefevre Y, et al. Planning for bone excision in Ewing sarcoma: Post-chemotherapy MRI more accurate Than pre-chemotherapy MRI assessment. J Bone Joint Surg Am 2018;100:13–20.
29. Andreou D, Ranft A, Gosheger G, Timmermann B, Ladenstein R, Hartmann W, et al. Which factors are associated with local control and survival of patients with localized pelvic Ewing's sarcoma? A retrospective analysis of data from the euro-EWING99 trial. Clin Orthop Relat Res 2020;478:290–302.
30. Lawrenz JM, Featherall J, Curtis GL, George J, Jin Y, Anderson PM, et al. Time to treatment initiation and survival in adult localized high-grade bone sarcoma. Sarcoma 2020;2020:2984043.
31. Errani C, Ceruso M, Donati DM, Manfrini M. Microsurgical reconstruction with vascularized fibula and massive bone allograft for bone tumors. Eur J Orthop Surg Traumatol 2019;29:307–11.
32. Errani C, Alfaro PA, Ponz V, Colangeli M, Donati DM, Manfrini M. Does the addition of a vascularized fibula improve the results of a massive bone allograft alone for intercalary femur reconstruction of malignant bone tumors in children? Clin Orthop Relat Res 2021;479:1296–308.
33. Tsuda Y, Tsoi K, Stevenson JD, Fujiwara T, Tillman R, Abudu A. Extendable endoprostheses in skeletally immature patients: A study of 124 children surviving more than 10 years After resection of bone sarcomas. J Bone Joint Surg Am 2020;102:151–62.
34. Gupta S, Griffin AM, Gundle K, Kafchinski L, Zarnett O, Ferguson PC, et al. Long-term outcome of iliosacral resection without reconstruction for primary bone tumours. Bone Joint J 2020;102–B:779–87.
35. Jin T, Liu W, Xu H, Li Y, Hao L, Niu X. How does iliosacral bone tumor resection without reconstruction affect the ipsilateral hip joint? BMC Musculoskelet Disord 2018;19:102.
36. Ji T, Yang Y, Tang X, Liang H, Yan T, Yang R, et al. 3D-printed modular hemipelvic endoprosthetic reconstruction following periacetabular tumor Errani et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2021) 22:704 Page 10 of 11 resection: Early results of 80 consecutive cases. J Bone Joint Surg Am 2020; 102:1530–41.
37. Bosma SE, Cleven AHG, Dijkstra PDS. Can navigation improve the ability to achieve tumor-free margins in pelvic and sacral primary bone sarcoma resections? A historically controlled study. Clin Orthop Relat Res 2019;477: 1548–59.
38. Sanders PTJ, Bus MPA, Scheper H, van der Wal RJP, van de Sande MAJ, Bramer JAM, et al. Multiflora and Gram-Negative Microorganisms Predominate in Infections Affecting Pelvic Endoprostheses Following Tumor Resection. J

Bone Joint Surg Am 2019;101:797–803.
39. Hirai T, Kobayashi H, Akiyama T, Okuma T, Oka H, Shinoda Y, et al. Predictive factors for complications after surgical treatment for schwannomas of the extremities. BMC Musculoskelet Disord 2019;20:166.
40. Tsukamoto S, Tanzi P, Mavrogenis AF, Akahane M, Kido A, Tanaka Y, et al. Upfront surgery is not advantageous compared to more conservative treatments such as observation or medical treatment for patients with desmoid tumors. BMC Musculoskelet Disord 2021;22:12.
41. Ruspi L, Cananzi FCM, Sicoli F, Samà L, Renne SL, Marrari A, et al. Event-free survival in Desmoid-Type fibromatosis (DTF): A pre-post comparison of upfront surgery versus wait-and-see approach. Eur J Surg Oncol 2021;47: 1196–200.
42. Newman ET, Lans J, Kim J, Ferrone M, Ready J, Schwab J, et al. PROMIS function scores are lower in patients who underwent more aggressive local treatment for desmoid tumors. Clin Orthop Relat Res 2020;478:563–77.
43. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Eur J Cancer 2020;127:96–107.
44. Kasper B, Raut CP, Gronchi A. Desmoid tumors: To treat or not to treat, that is the question. Cancer 2020;126:5213–21.
45. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S. Desmoid tumours in the surveillance era: What are the remaining indications for surgery? Eur J Surg Oncol 2020;46:1310–4.
46. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004;64:7099–109.
47. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. N Engl J Med 2018;379:2417–28.
48. Wang Z, Wu J, Tian X, Hao C. Targeted therapy of desmoid-type fibromatosis: Mechanism, current situation, and future prospects. Front Med 2019;13:427–37.
49. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): A noncomparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2019;20:1263–72.
50. Kurtz JE, Buy X, Deschamps F, Sauleau E, Bouhamama A, Toulmonde M, et al. CRYODESMO-O1: A prospective, open phase II study of cryoablation in desmoid tumour patients progressing after medical treatment. Eur J Cancer 2021;143:78–87.
51. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, Griffin AM, Dickson BC, Chung PW, et al. Analysis of margin classification systems for assessing the risk of local recurrence After soft tissue sarcoma resection. J Clin Oncol 2018;36:704–9.
52. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Impact of perioperative chemotherapy and radiotherapy in patients with primary extremity soft tissue sarcoma: Retrospective analysis across major histological subtypes and major reference centres. Eur J Cancer 2018;105:19–27.
53. Featherall J, Curtis GL, Lawrenz JM, Jin Y, George J, Scott J, et al. Time to treatment initiation and survival in adult localized, high-grade soft tissue sarcoma. J Surg Oncol 2019;120:1241–51.
54. Paulino Pereira NR, Ogink PT, Groot OQ, Ferrone ML, Hornicek FJ, van Dijk CN, et al. Complications and reoperations after surgery for 647 patients with spine metastatic disease. Spine J 2019;19:144–56.
55. Bindels BJJ, Thio QCBS, Raskin KA, Ferrone ML, Lozano Calderón SA, Schwab JH. Thirty-day postoperative complications After surgery for metastatic long bone disease are associated With higher mortality at 1 year. Clin Orthop Relat Res 2020;478:306–18.
56. Ruatta F, Derosa L, Escudier B, Colomba E, Guida A, Baciarello G, et al. Prognosis of renal cell carcinoma with bone metastases: Experience from a large cancer centre. Eur J Cancer 2019;107:79–85.

57. Errani C, Mavrogenis AF, Cevolani L, Spinelli S, Piccioli A, Maccauro G, et al. Treatment for long bone metastases based on a systematic literature review. Eur J Orthop Surg Traumatol 2017;27:205–11.
58. Errani C, Cosentino M, Ciani G, Ferra L, Alfaro PA, Bordini B, et al. C-reactive protein and tumour diagnosis predict survival in patients treated surgically for long bone metastases. Int Orthop 2021;45:1337–46.
59. Thio QCBS, Karhade AV, Bindels BJJ, Ogink PT, Bramer JAM, Ferrone ML, et al. Development and internal validation of machine learning algorithms for preoperative survival prediction of extremity metastatic disease. Clin Orthop Relat Res 2020;478:322–33.
60. Philipp TC, Mikula JD, Doung YC, Gundle KR. Is there an association Between prophylactic femur stabilization and survival in patients with metastatic bone disease? Clin Orthop Relat Res 2020;478:540–6.
61. El Abiad JM, Raad M, Puvanesarajah V, Rao SS, Morris CD, Levin AS. Prophylactic versus postfracture stabilization for metastatic lesions of the long bones: a comparison of 30-day postoperative outcomes. J Am Acad Orthop Surg 2019;27:e709-16.
62. Tap WD, Gelderblom H, Palmerini E, Desai J, Bauer S, Blay JY, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. Lancet 2019;394:478–87.
63. Grünwald V, Karch A, Schuler M, Schöffski P, Kopp HG, Bauer S, et al. Randomized comparison of pazopanib and doxorubicin as first-line treatment in patients With metastatic soft tissue sarcoma age 60 years or older: results of a German intergroup study. J Clin Oncol 2020;38:3555–64.
64. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups, Spanish, French. J Clin Oncol 2020;38:2178–86.
65. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, Wust P, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on longterm outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2018;4:483–92.
66. Chow W, Frankel P, Ruel C, Araujo DM, Milhem M, Okuno S, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with surgically unresectable or metastatic chondrosarcoma. Cancer 2020;126:105–11.
67. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N, et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared With standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: results of euro-E.W. I. J Clin Oncol 2018;36(31):JCO2018782516. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2516.
68. Rajasekaran RB, Whitwell D, Cosker TDA, Gibbons CLMH, Carr A. Will virtual multidisciplinary team meetings become the norm for musculoskeletal oncology care following the COVID-19 pandemic? - Experience from a tertiary sarcoma centre. BMC Musculoskelet Disord 2021;22:18.

ΟΣΤΟΥΝ (2022) 29 (2):65-80 Ανασκόπηση

Οι επιδράσεις των αντιδιαβητικών φαρμάκων στο σκελετό

Φ. ΣΟΥΚΑΚΟΥ[1], Ι. ΖΑΦΕΙΡΗΣ[1], Π. ΑΛΤΣΙΤΖΙΟΓΛΟΥ[1], Β. ΚΑΡΑΜΠΙΚΑΣ[1], Σ. ΣΙΟΥΤΗΣ[1], ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ[1], ΑΙΚ. ΤΣΑΤΣΑΡΑΓΚΟΥ[2], Δ. ΚΟΥΛΑΛΗΣ[1], Α.Φ. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ1

[1]Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

[2]Γενικό Νοσοκομείο Λαϊκό, Αθήνα

Περίληψη

Ο διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και οι μηχανισμοί που διέπουν τις επιζήμιες επιδράσεις του στη σκελετική υγεία είναι κατανοητοί μόνο εν μέρει. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι απαραίτητα για τον γλυκαιμικό έλεγχο στους περισσότερους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, ωστόσο, μπορούν, εν μέρει, να ρυθμίσουν τον κίνδυνο κατάγματος σε εκτεθειμένους σε θεραπεία ασθενείς. Τα προκλινικά και κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν σαφώς μια δυσμενή επίδραση των θειαζολιδινεδιονών (Thiazolidinediones, TZDs) στον σκελετό, με εξασθενημένη λειτουργία των οστεοβλαστών και ενεργοποιημένη οστεοκλαστογένεση. Η αρνητική επίδραση των θειαζολιδινεδιονών στην οστεοβλαστογένεση περιλαμβάνει μειωμένη δραστικότητα ειδικών μεταγραφικών παραγόντων των οστεοβλαστών (π.χ. Runx2, Dlx5, osterix) και μειωμένη δραστικότητα ειδικών οδών σήματος των οστεοβλαστών (π.χ. Wnt, TGF-β / BMP, IGF-1). Αντιθέτως, η μετφορμίνη έχει θετική επίδραση στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, λόγω της αυξημένης δραστικότητας του Runx2 μέσω του ρυθμιστικού μονοπατιού AMPK / USF-1 / SHP, με αποτέλεσμα μία ουδέτερη ή δυνητικά προστατευτική επίδραση στα οστά. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα που κυκλοφόρησαν πρόσφατα περιλαμβάνουν θεραπείες με βάση την ινκρετίνη (αγωνιστές υποδοχέα GLP-1, αναστολείς DPP-4) και αναστολείς του συμμεταφορέα 2 νατρίου-γλυκόζης (SGLT2). Οι προκλινικές μελέτες δείχνουν ότι οι ινκρετίνες (GIP, GLP-1 και GLP-2) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της οστικής αναδόμησης. Τα κλινικά δεδομένα ασφάλειας είναι περιορισμένα, ωστόσο, οι μετα-αναλύσεις των μελετών που διερευνούν την αποδοτικότητα της γλυκαιμικής μείωσης και των δύο, δηλαδή, των αγωνιστών των υποδοχέων GLP-1 και των αναστολέων DPP4, υποδηλώνουν μια ουδέτερη επίδραση των θεραπειών που βασίζονται σε ινκρετίνη στον κίνδυνο καταγμάτων. Για τους αναστολείς SGLT2 πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι, λόγω του τρόπου δράσης τους, ενδέχεται να μεταβάλλουν την ομοιόσταση του ασβεστίου και των φωσφορικών αλάτων (δευτερογενής υπερπαραθυρεοειδισμός που προκαλείται από αυξημένη απορρόφηση φωσφορικών αλάτων), και ως εκ τούτου να επηρεάσουν δυνητικά την οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων. Απαιτούνται κλινικές μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση των αναστολέων SGLT2 στον μεταβολισμό των οστών. Εν τω μεταξεί, οι αναστολείς SGLT2 πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καταγμάτων, κάτι που ισχύει ειδικά και για τη χρήση θειαζολιδινεδιονών.

Λέξεις κλειδιά: Σακχαρώδης διαβήτης, μετφορμίνη, TZDs

Effects of diabetes drugs on skeleton

F. SOUCACOS[1], I. ZAFIRIS[1], P. ALTSITZIOGLOU[1], V. KARABIKAS[1], S. SIOUTIS[1], C. BAVELOU[1], AIK. TSATSARAGKOU[2], D. KOULALIS[1], A.F. MAVROGENIS[1]

[1]First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece

[2]General Hospital Laikon, Athens

Summary

Type 2 diabetes is associated with increased fracture risk, and the mechanisms underlying the detrimental effects of diabetes on skeletal health are only partially understood. Antidiabetic drugs are indispensable for glycemic control in most type 2 diabetics,

(Από το: Meier C, Schwartz AV, Egger A, Lecka-Czernik B. Effects of diabetes drugs on the skeleton. Bone. 2016 Jan;82:93-100. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.026)

however, they may, at least in part, modulate fracture risk in exposed patients. Preclinical and clinical data clearly demonstrate an unfavorable effect of thiazolidinediones on the skeleton, with impaired osteoblast function and activated osteoclastogenesis. The negative effect of thiazolidinediones on osteoblastogenesis includes decreased activity of osteoblast-specific transcription factors (e.g. Runx2, Dlx5, osterix) and decreased activity of osteoblast-specific signaling pathways (e.g. Wnt, TGF-β/BMP, IGF-1). In contrast, metformin has a positive effect on osteoblast differentiation due to increased activity of Runx2 via the AMPK/USF-1/SHP regulatory cascade resulting in a neutral or potentially protective effect on bone. Recently marketed antidiabetic drugs include incretin-based therapies (GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors) and sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2)-inhibitors. Preclinical studies indicate that incretins (GIP, GLP-1, and GLP-2) play an important role in the regulation of bone turnover. Clinical safety data are limited, however, meta-analyses of trials investigating the glycemic-lowering effect of both, GLP-1 receptor agonists and DPP4-inhibitors, suggest a neutral effect of incretin-based therapies on fracture risk. For SGLT2-inhibitors recent data indicate that due to their mode of action they may alter calcium and phosphate homeostasis (secondary hyperparathyroidism induced by increased phosphate reabsorption) and thereby potentially affect bone mass and fracture risk. Clinical studies are needed to elucidate the effect of SGLT2-inhibitors on bone metabolism. Meanwhile SGLT2-inhibitors should be used with caution in patients with high fracture risk, which is specifically true for the use of thiazolidinediones.

Keywords: Diabetes mellitus, Metformin, TZDs, Incretins, DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors

Εισαγωγή

Ο διαβήτης τύπου 2 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με διαβήτη έχουν μεγαλύτερη οστική πυκνότητα σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα [1-3]. Οι μηχανισμοί που διέπουν τις επιζήμιες επιπτώσεις του διαβήτη στην υγεία του σκελετού είναι μόνο εν μέρει κατανοητοί. Οι καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου ενός κατάγματος θεωρούνται πολύπαραγοντικοί, συμπεριλαμβανομένων των μικρό-αγγειακών επιπλοκών, του κινδύνου πτώσης και των μεταβολών που σχετίζονται με τη χρόνια υπεργλυκαιμία [4]. Όπως τεκμηριώνεται σε προκλινικά μοντέλα, η υπεργλυκαιμία μπορεί να μεταβάλλει τον μεταβολισμό του ασβεστίου και της βιταμίνης D, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ανοργανοποίηση των οστών [5,6]. Επιπλέον, η χρόνια υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε εναπόθεση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στο κολλαγόνο των οστών, συμβάλλοντας στη μειωμένη οστική ποιότητα [7,8] και στον υψηλότερο κίνδυνο καταγμάτων. Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η δυναμική του σκελετού μειώνεται με το διαβήτη τύπου 2 [4] με μειωμένη λειτουργία οστεοβλαστών, όπως τεκμηριώνεται από μειωμένους βιοχημικούς δείκτες του οστικού σχηματισμού [11] και χαμηλότερο ποσοστό σε μία ιστομορφομετρική μελέτη [12]. Αρκετές παθοφυσιολογικές αλλαγές στα διαβητικά άτομα μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση του σχηματισμού των οστών. Αυτές περιλαμβάνουν τη συμβολή προηγμένων τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης με ανάπτυξη οστεοβλαστών [13], τη λειτουργία [14] και προσκόλληση σε μήτρα κολλαγόνου [15], τα αυξημένα επίπεδα σκληροστίνης [16-18] που εκκρίνεται από τα οστεοκύτταρα, καθώς και την καταστολή της οστεογενούς διαφοροποίησης των προγονικών κυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών, λόγω υπεργλυκαιμίας, εκτρέποντας έτσι τα οστεοβλαστικά πρόδρομα κύτταρα σε μία μεταβολικά στρεσογόνο λιπογενή οδό, που προάγει τη σύνθεση μίας υαλουρονικής μήτρας και κατ' επέκταση καθιερώνει μια φλεγμονώδη διαδικασία που συμβάλλει στην ανοργανοποίηση των οστών [19].

Τα αντιδιαβητικά φάρμακα είναι απαραίτητα για τον γλυκαιμικό έλεγχο στους περισσότερους τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς. Ωστόσο, πριν συζητήσουμε τα πιθανά οφέλη ή τους κινδύνους των διαβητικών φαρμάκων στον μεταβολισμό των οστών, είναι προφανές ότι ο βέλτιστος γλυκαιμικός έλεγχος είναι αυτός καθεαυτός ένας σημαντικός παράγοντας για τη βελτίωση της σκελετικής υγείας σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτή η έννοια υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες, που δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε ασθενείς με ελλιπή γλυκαιμικό έλεγχο και μειωμένο κίνδυνο σε ασθενείς με εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο.

Μια πρόσφατη Cohort μελέτη διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του γλυκαιμικού ελέγχου, όπως μετρήθηκε από τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης ορού A1c (HbA1c) και τον κίνδυνο καταγμάτων του ισχίου σε

Target	Mode of action	Class of drugs	Drugs	Fracture Risk
Insulin	Sensitizers	Biguanides	Metformin	↓
		Thiazolidinediones	Pioglitazone, rosiglitazone	↑
	Secretagogues	K + ATP	Sulfonylureas	Neutral
		GLP-1 analogs	Liraglutide	Neutral - ↓
			Exenatide	Neutral - ↑
		DPP-4 inhibitors	Sitagliptin, etc.	Neutral - ↓
Other	α-glucosidase inhibitors		Acarbose, miglitol, voglibose	?
	Amylin analog		Pramlintide	?
	SGLT2 inhibitors		Canagliflozin, dapagliflozin	(↑)

Πίν. 1. Αντιδιαβητικά φάρμακα και η επίδρασή τους στον κίνδυνο κατάγματος.

τύπου 2 διαβητικούς ασθενείς, ηλικίας άνω των 65 ετών, και παρατήρησε μια γραμμική σχέση μεταξύ της HbA1c και του κινδύνου κατάγματος ισχίου. Μετά την προσαρμογή διαφόρων παραγόντων που συμβάλλουν σε αυτόν, ο κίνδυνος καταγμάτων του ισχίου ήταν 24-31% υψηλότερος στους διαβητικούς με επίπεδα HbA1c άνω του 9%, σε σύγκριση με τους ασθενείς με επίπεδα HbA1c 6-7% [20]. Αυτά τα δεδομένα συμβαδίζουν με ορισμένες, αλλά όχι με όλες, τις προηγούμενες μελέτες επιβεβαιώνοντας την επιζήμια επίδραση του ελλιπούς γλυκαιμικού ελέγχου στον κίνδυνο καταγμάτων [21-23]. Ωστόσο, αυτή η σχέση δεν μπορούσε να παρατηρηθεί στη δοκιμή ACCORD, μια κλινική δοκιμή που διερευνά τυχαιοποιημένους διαβητικούς τύπου 2 ασθενείς είτε σε εντατικές είτε σε τυπικές στρατηγικές θεραπείας. Η έλλειψη της σημαντικής επίδρασης του γλυκαιμικού ελέγχου στην παρουσία μη-σπονδυλικών καταγμάτων (και πτώσεων) μπορεί να οφείλεται στη μικρή διαφορά του αποτελεσματικού ελέγχου του διαβήτη μεταξύ ασθενών με εντατική θεραπευτική στρατηγική (HbA1c 6,4%) και τυπική θεραπεία (HbA1c 7,5%) [24]. Παρόλο που η μείωση της υπεργλυκαιμίας είναι υποχρεωτική, όχι μόνο για τη σκελετική υγεία αλλά και για τη μειωμένη εμφάνιση και εξέλιξη μικρό-αγγειακών επιπλοκών, η εξατομικευμένη θεραπεία είναι απαραίτητη, εξισορροπώντας τα οφέλη και τους κινδύνους του γλυκαιμικού ελέγχου βάσει της ηλικίας και της κατάστασης της υγείας του ασθενούς. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια που προκαλούνται από φαρμακευτική αγωγή πρέπει να αποφεύγονται, καθώς εκτός από τις διαβητικές επιπλοκές (νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια), μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων.

Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει τις επιδράσεις των διαβητικών φαρμάκων στον μεταβολισμό των οστών και στον κίνδυνο καταγμάτων (Πίνακας 1). Προκλινικά και κλινικά δεδομένα, τόσο των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης (μετφορμίνη, θειαζολιδινοδιόνης), όσο και ουσιών που προάγουν την έκκριση ινσουλίνης συζητούνται με ιδιαίτερη έμφαση στην επίδραση των φαρμάκων που κυκλοφόρησαν πρόσφατα στο σκελετό, όπως θεραπείες βασισμένες στην ινκρετίνη (αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, DPP-4 αναστολείς) και SGLT2 αναστολείς.

Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη χρησιμοποιείται συνήθως για την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε διαβητικούς ασθενείς. Οι διγουανίδες μειώνουν την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης και αυξάνουν την πρόσληψη γλυκόζης στους μύες. Από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η μετφορμίνη θεωρείται ένα ουσιαστικό φάρμακο που πληρεί τα κριτήρια της δημόσιας υγείας, τα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και τη συγκριτική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Ο μηχανισμός της μετφορμίνης ως προς την ευαισθητοποίηση της ινσουλίνης, περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από την ηπατική και τη μυϊκή AMP (AMPK), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της σύνθεσης λιπαρών οξέων και τη διέγερση της οξείδωσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ και την αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης στους μύες [26]. Το AMPK μειώνει επίσης την έκφραση της πρωτεΐνης 1 που δεσμεύει τα συστατικά της στερόλης (SREBP-1), ενός παράγοντα μεταγραφής που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων και στην παθογένεση της αντίστασης

στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και του διαβήτη. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η μετφορμίνη έχει θετική επίδραση στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών, λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του ειδικού για τον οστεοβλάστη παράγοντα μεταγραφής Runx2, μέσω του ρυθμιστικού καταρράκτη AMPK / USF-1 / SHP [27], και έχει αρνητική επίδραση στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και την οστική απώλεια μετά την ωοθηκεκτομή, μειώνοντας το RANKL και αυξάνοντας τα επίπεδα της οστεοπροτεγερίνης [28]. Είναι ενδιαφέρον ότι, σε μοντέλα τρωκτικών, η μετφορμίνη μπορεί να αποτρέψει τις δυσμενείς επιδράσεις των TZDs στα οστά, είτε προκαλώντας εκ νέου οστεοποίηση των οστών μετά από θεραπεία με ροσιγλιταζόνη, είτε αποτρέποντας τις επιδράσεις της ροσιγλιταζόνης όταν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με ροσιγλιταζόνη [29].

Υπάρχουν λίγες κλινικές μελέτες που διερευνούν την επίδραση της μετφορμίνης στον κίνδυνο καταγμάτων. Η μετφορμίνη συγκρίθηκε με μια σουλφονυλουρία (γλυβουρίδη) και με μια θειαζολιδινεδιόνη (ροσιγλιταζόνη) στη δοκιμή ADOPT, όπου συζητήθηκε λεπτομερέστερα στην ενότητα σχετικά με τις θειαζολιδινεδιόνες [30]. Το κύριο τελικό σημείο αυτής της δοκιμής ήταν ο χρόνος για αποτυχία μονοθεραπείας. Τα κατάγματα αναγνωρίστηκαν ως ανεπιθύμητα συμβάντα. Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν παρόμοια σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη ή γλυβουρίδη. Οι μεταβολές ενός έτους στον δείκτη απορρόφησης των οστών CTX ήταν παρόμοιες στις γυναίκες (διαφορά στην αλλαγή 12 μηνών: + 2,0%) και μέτρια μεγαλύτερες στους άνδρες (-8,4%), σε αυτούς που έλαβαν μετφορμίνη σε σύγκριση με μια σουλφονυλουρία [31]. Η ομάδα της μετφορμίνης είχε μεγαλύτερες μειώσεις στα επίπεδα του PINP δείκτη σχηματισμού οστού (διαφορά στην αλλαγή 12 μηνών: -9,4% γυναίκες και -19,5% άνδρες), σε σύγκριση με την ομάδα σουλφονυλουρίας. Οι περισσότερες μελέτες για τη μετφορμίνη δεν βρήκαν καμία επίδραση στον κίνδυνο κατάγματος, παρόλο που τρεις μελέτες ανέφεραν μειωμένο κίνδυνο [32-34]. Η χρήση μετφορμίνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο καταγμάτων, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς κατοίκους, σε έναν πληθυσμό της Δανίας [33]. Στον πληθυσμό του Rochester MN, η χρήση μετφορμίνης συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό καταγμάτων σε σύγκριση με ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που δεν χρησιμοποιούσαν μετφορμίνη (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,7, 95% CI 0,6-0,96) [32]. Από την άλλη πλευρά, αρκετές είναι οι μελέτες που δεν έχουν αναφέρει καμία διαφορά στον κίνδυνο καταγμάτων με τη χρήση μετφορμίνης [35-40]. Μία πρόσφατη μελέτη για το διαβήτη και τα κατάγματα του ισχίου διαπίστωσε ότι η μετφορμίνη τείνει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με χαμηλότερο συνολικό κίνδυνο καταγμάτων [38].

Θειαζολιδινεδιόνες

Οι Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) αυξάνουν την ευαισθησία της ινσουλίνης, μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα PPARγ. Δύο TZDs, η ροσιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη, έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά από το 1999. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ανώτερη αποτελεσματικότητα των TZDs έναντι άλλων διαθέσιμων αντιδιαβητικών θεραπειών στον έλεγχο της διαβητικής υπεργλυκαιμίας [41]. Ωστόσο, η παρατεταμένη χρήση τους σχετίζεται με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ισχυρά κλινικά στοιχεία επικεντρώνονται στη σχέση μεταξύ της χρήσης ροσιγλιταζόνης και μια σημαντική αύξηση του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια [42]. Αυτή η συσχέτιση είχε ως αποτέλεσμα μια πρόσφατη ανασκόπηση για την ασφάλεια της ροσιγλιταζόνης από τον FDA, και σύσταση για την περιορισμένη χρήση της στις ΗΠΑ. Είναι ενδιαφέρον ότι η χρήση πιογλιταζόνης σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου και χαμηλότερο αριθμό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου [43], υποδεικνύοντας ότι οι καρδιαγγειακές επιδράσεις των TZDS δεν είναι αποτέλεσμα κατηγορίας φαρμάκων, αλλά μάλλον σχετίζονται συγκεκριμένα με τον συγκεκριμένο τύπο TZD. Ωστόσο, ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε μακροχρόνια χρήση πιογλιταζόνης είχε ως αποτέλεσμα τον πρόσφατο περιορισμό της χρήσης της από τον FDA. Και τα δύο TZDs εμφανίζουν ως ιδιότητες της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκου την κατακράτηση υγρών και την αύξηση βάρους [44]. Αν και η χρήση τόσο της ροσιγλιταζόνης όσο και της πιογλιταζόνης είναι προς το παρόν περιορισμένη, αναπτύσσονται νέα TZDs με καλύτερο προφίλ ασφάλειας. Επομένως, απαιτείται πλήρης κατανόηση του μηχανισμού δράσης των TZDs στα οστά έτσι ώστε να υπάρξει βελτίωση της ασφάλειας της νέας γενιάς φαρμάκων.

Κλινικές μελέτες για τη χρήση ροσιγλιταζόνης και πιογλιταζόνης έχουν εντοπίσει δυσμενείς επιπτώσεις

στον σκελετό [45,46]. Η πρώτη απόδειξη αυξημένου κινδύνου κατάγματος αναφέρθηκε από τη μελέτη ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), που σχεδιάστηκε για να συγκρίνει το χρόνο αποτυχίας της μονοθεραπείας με ροσιγλιταζόνη, μετφορμίνη και γλυβουρίδη σε πρόσφατα διεγνωσμένους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 [41]. Η δοκιμή περιελάμβανε 2511 άνδρες και 1840 γυναίκες με μέση ηλικία τα 56 έτη. Σε μια post hoc ανάλυση των ποσοστών κατάγματος, χρησιμοποιώντας αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών για τον εντοπισμό καταγμάτων, η συχνότητα κατάγματος στους άνδρες δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων θεραπείας [30,41]. Ωστόσο, στις γυναίκες, η συχνότητα κατάγματος σε ασθενείς που έλαβαν ροσιγλιταζόνη διπλασιάστηκε περίπου σε σύγκριση με τις άλλες δύο θεραπείες. Τα ποσοστά κινδύνου για κατάγματα στις γυναίκες ήταν 1,81 (95% CI 1,17-2,80) και 2,13 (95% CI 1,30-3,51) για τη ροσιγλιταζόνη σε σύγκριση με τη μετφορμίνη και τη γλυβουρίδη, αντίστοιχα. Τα ποσοστά κατάγματος στα άνω και κάτω άκρα αυξήθηκαν. Τα κατάγματα του ισχίου και των σπονδύλων δεν διέφεραν μεταξύ των θεραπειών, αλλά μόνο 4 κατάγματα ισχίου και 3 σπονδυλικά κατάγματα αναφέρθηκαν σε γυναίκες.

Η άλλη συνταγογραφούμενη TZD, η πιογλιταζόνη, σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων στις γυναίκες, αλλά όχι στους άνδρες. Αυτό το εύρημα αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον κατασκευαστή βάσει μιας μετα-ανάλυσης των δοκιμών της πιογλιταζόνης [47]. Δύο επακόλουθες μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων δοκιμών υποστήριξαν αυτά τα αρχικά ευρήματα αυξημένου κινδύνου καταγμάτων με τη χρήση ροσιγλιταζόνης και πιογλιταζόνης σε γυναίκες, χωρίς ωστόσο ενδείξεις αυξημένου κινδύνου στους άνδρες [48,49]. Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση, βάσει 22 τυχαιοποιημένων μελετών, ανέφερε ότι οι επιδράσεις στις γυναίκες ήταν παρόμοιες για τη θεραπεία με ροσιγλιταζόνη (OR=2,10, 95% CI 1,61-2,51) και πιογλιταζόνη (OR=1,73, 95% CI 1,18-2,55) [49].

Οι δοκιμές με TZDs περιελάμβαναν λίγους συμμετέχοντες άνω των 70 ετών, ηλικία που τα κατάγματα του ισχίου γίνονται πιο συνηθισμένα. Ο αριθμός των καταγμάτων του ισχίου στις δοκιμές δεν επαρκεί για την αξιολόγησή τους ξεχωριστά. Παρατηρητικές μελέτες έχουν αναφέρει αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου με χρήση TZDs. Μία πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα μητρώου στη Σκωτία, διαπίστωσε αυξημένο αριθμό καταγμάτων ισχίου για εκείνους με μεγαλύτερη αθροιστική χρήση TZDs, σε σχέση με εκείνους με οποιαδήποτε χρήση (ή ανά έτος έκθεσης 1,18: 95% CI 1,09-1,28) [38]. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για την πιογλιταζόνη και τη ροσιγλιταζόνη. Σε αντίθεση με τις αναφορές άλλων τυχαιοποιημένων δοκιμών, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατάγματος ισχίου σε άνδρες (ή ανά έτος έκθεσης 1,20, 95% CI 1,03-1,41), καθώς και σε γυναίκες (ή ανά έτος έκθεσης 1,18: 95% CI 1,07-1,29). Δύο μεγάλες μελέτες παρακολούθησης που χρησιμοποιούν δεδομένα από το Ηνωμένο Βασίλειο ανέφεραν επίσης ότι η χρήση TZDs αύξησε τα κατάγματα του ισχίου [34,50].

Οι περισσότερες [45,51-56], αλλά όχι όλες [57,58], τυχαιοποιημένες δοκιμές που δοκιμάζουν την επίδραση της χρήσης TZDs στην πυκνότητα των οστών έχουν βρει ταχύτερη απώλεια οστού υπό θεραπεία. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δέκα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που αξιολόγησαν την αλλαγή του BMD, ανέφεραν μεγαλύτερη απώλεια οστού στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, στο ισχίο και στον αυχένα του μηριαίου οστού σε γυναίκες τυχαιοποιημένες σε θεραπεία με TZDs σε σύγκριση με placebo φάρμακο ή άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο [49].

Οι αξιολογήσεις των αλλαγών στους δείκτες ανανέωσης των οστών με θεραπεία TZD σε κλινικές δοκιμές δεν ήταν απολύτως συνεπείς, αλλά υποδηλώνουν μέτρια αύξηση της απορρόφησης και πιθανά μείωση του σχηματισμού οστού. Στη μεγαλύτερη μελέτη έως σήμερα, οι αλλαγές στους 12 μήνες στους δείκτες ορού αξιολογήθηκαν σε 1605 συμμετέχοντες (δοκιμή ADOPT) [31]. Μεταξύ των γυναικών, η χρήση ροσιγλιταζόνης συσχετίστηκε με αύξηση της απορρόφησης του δείκτη C- τελικού τελοπεπτιδίου (CTX) σε σύγκριση με τη γλυβουρίδη (διαφορά 10,7%, p=0,002) ή τη μετφορμίνη (διαφορά 7,3%, p=0,029). Στους άνδρες, το CTX ήταν αυξημένο στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης σε σύγκριση με αυτήν της μετφορμίνης (12,2%, p<0,001), αλλά όχι σε σύγκριση με αυτήν της γλυβουρίδης. Οι γυναίκες και οι άνδρες είχαν μέτριες μειώσεις στον δείκτη του οστικού σχηματισμού P1NP (γυναίκες - 4,4%, άνδρες - 14,4%), αλλά η ομάδα της μετφορμίνης παρουσίασε μεγαλύτερες μειώσεις. Για τις γυναίκες, οι αλλαγές στο P1NP δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων ροσιγλιταζόνης και γλυβουρίδης, ενώ στους άνδρες οι απώλειες ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα της ροσιγλιταζόνης. Μικρότερες δοκιμές θεραπείας με ροσιγλιταζόνη έχουν επίσης αναφέρει σχετικές

αυξήσεις στους δείκτες απορρόφησης των οστών σε σύγκριση με το placebo φάρμακο [57,59] και τη μετφορμίνη [55]. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η αύξηση στην απορρόφηση των οστών μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, τον αυξημένο ρυθμό καταγμάτων σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με TZDs [31].

Ορισμένες μικρότερες μελέτες έχουν αναφέρει σχετική μείωση των δεικτών οστικού σχηματισμού με θεραπεία με ροσιγλιταζόνη, σε σύγκριση με placebo φάρμακο [60] ή μόνο με αλλαγή διατροφικών συνηθειών [53], και άλλες δεν έχουν αναφέρει καμία μεταβολή [54]. Για την πιογλιταζόνη, η μεγαλύτερη δοκιμή περιελάμβανε 156 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε προ-διαβητικό στάδιο και δεν βρήκε διαφορές στους δείκτες εναλλαγής οστών μετά από 12 μήνες, σε σύγκριση με το placebo φάρμακο [58]. Αντίθετα, μια δοκιμή σε 71 διαβητικούς άνδρες ανέφερε σχετικές αυξήσεις στους δείκτες επαναρρόφησης οστών (CTX) και σχηματισμού (PINP) στην ομάδα πιογλιταζόνης, σε σύγκριση με αυτήν της μετφορμίνης [61], ενώ μία δοκιμή σε 86 διαβητικούς άνδρες και γυναίκες ανέφερε σχετική αύξηση στον σχηματισμό οστού αλλά όχι σε δείκτη απορρόφησης, σε ασθενείς υπό θεραπεία με πιογλιταζόνη, σε σύγκριση με placebo φάρμακο [56]. Συνοψίζοντας, κλινικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η χρήση TZDs σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε γυναίκες και πιθανά και σε άνδρες. Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να είναι μία επίδραση τόσο της ροσιγλιταζόνης, όσο και της πιογλιταζόνης και η ταχύτερη απώλεια οστού φαίνεται να είναι ο υποκείμενος μηχανισμός.

Μηχανισμοί οστικής απώλειας από TZDs

Ο PPARγ, ένας βασικός ρυθμιστής των λιπιδίων, της γλυκόζης και του μεταβολισμού της ινσουλίνης [62], είναι ένας στόχος για τις TZDs. Η πρωτεΐνη PPARγ εκφράζεται στα ποντίκια και στους ανθρώπους σε δύο ισόμορφες, PPARγ1 και PPARγ2. Η PPARγ1 εκφράζεται σε μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων μεσεγχυματικής και αιμοποιητικής γενεαλογίας, ενώ η έκφραση της PPARγ2 περιορίζεται σε κύτταρα λιποκυττάρων μεσεγχυματικής γενεαλογίας. Στα οστά, η PPARγ2 παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαφοροποίησης των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων (MSC) έναντι των οστεοβλαστών και των λιποκυττάρων, καθώς και στη διατήρηση της οστικής μάζας. Σε MSC μυελού, η PPARγ2 ενεργοποιημένη με τη ροσιγλιταζόνη προκαλεί τη διαφοροποίηση λιποκυττάρων, καταστέλλει τη διαφοροποίηση οστεοβλαστών, αυξάνει την έκφραση του RANKL και προωθεί την οστεοκλαστογένεση [63-65]. Αντίθετα, η PPARγ1 που εκφράζεται σε αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και την απορρόφηση των οστών [66]. Αυτή ελέγχει την έκφραση της πρωτεΐνης c-fos, ενός σημαντικού και καθοριστικού παράγοντα για τη δέσμευση και την ανάπτυξη της γενεαλογίας των οστεοκλαστών, και ενεργοποιεί το Pgc1β, έναν σημαντικό συντελεστή για τη χρήση ενέργειας από τον οστεοκλάστη [67]. Η PPARγ1 εκφράζεται επίσης σε οστεοβλάστες και ρυθμίζει αρνητικά τη διαφοροποίησή τους, μέσω της καταστολής της σηματοδότησης mTOR [68].

Ένας σημαντικός ρόλος του PPARγ στη διατήρηση της ομοιόστασης των οστών αποδείχθηκε σε αρκετά μοντέλα ζώων είτε οστικής συσσώρευσης είτε οστικής απώλειας, ανάλογα με την κατάσταση της δραστηριότητας της PPARγ [69-74]. Σε μοντέλα οστικής συσσώρευσης, η μείωση της δραστηριότητας της PPARγ είτε σε ετερόζυγα ποντίκια με έλλειψη PPARγ, είτε σε ποντίκια που φέρουν υπομορφική μετάλλαξη σε μέρος του γονιδίου της PPARγ, είτε σε ποντίκια με στοχευμένη διαγραφή της PPARγ σε μεσεγχυματικά κύτταρα ή οστεοβλάστες, οδήγησε σε αυξημένη οστική μάζα λόγω αυξημένης ποσότητας οστεοβλαστών [68,72,74,75]. Είναι ενδιαφέρον ότι, τα ποντίκια με ελλιπή έκφραση της PPARγ σε κύτταρα αιμοποιητικής γενεαλογίας αναπτύσσουν οστεοπέτρωση και είναι λιγότερο ευαίσθητα στην επαγόμενη από TZDs οστική απώλεια από τα ποντίκια ελέγχου [66]. Αντίθετα, η ενεργοποίηση της PPARγ με πλήρη αγωνιστή τη ροσιγλιταζόνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στον BMD, τον όγκο των οστών και αλλαγές στη μικροαρχιτεκτονική των οστών [65,69-71,73]. Η παρατηρούμενη οστική απώλεια συσχετίστηκε με αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του μυελού των οστών, οι οποίες περιελάμβαναν μειωμένο αριθμό οστεοβλαστών και αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών και λιποκυττάρων. Ο βαθμός της οστικής απώλειας σε σχέση με τη ροσιγλιταζόνη συσχετίστηκε με την ηλικία των ζώων και το επίπεδο της έκφρασης της PPARγ. Σε νεαρότερα ζώα με λιγότερη PPARγ, η οστική απώλεια ήταν λιγότερο εκτεταμένη από ότι στα μεγαλύτερα σε ηλικία ζώα [65]. Επιπλέον, η ηλικία καθόρισε τον μηχανισμό με τον οποίο συνέβη η οστική απώλεια. Σε νεότερα ζώα εμφανίστηκε λόγω

μειωμένου σχηματισμού οστών, ενώ σε μεγαλύτερα ζώα λόγω αυξημένης απορρόφησης των οστών [65]. Είναι ενδιαφέρον ότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων προδιαθέτει σε οστική απώλεια προαγόμενη από ροσιγλιταζόνη, λόγω της αυξημένης απορρόφησης του οστού [70]. Συμπερασματικά, μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η γήρανση και η ανεπάρκεια οιστρογόνων συγχέουν την οστική απώλεια που προκαλείται από TZDs και καθορίζουν τον μηχανισμό της.

Η αρνητική επίδραση των TZDs στην οστεοβλαστογένεση περιλαμβάνει μειωμένη δραστηριότητα των Runx2, Dlx5 και Osterix, οι οποίοι είναι παράγοντες μεταγραφής για τους οστεοβλάστες, καθώς και μειωμένη δραστηριότητα οδών σηματοδότησης ειδικών οστεοβλαστών που ελέγχουν την ομοιόσταση των οστών, μεταξύ των οποίων είναι οι Wnt, TGF-β / BMP και IGF-1 [64,76]. Η επίδραση των TZDs στην έκφραση γονιδίων απαραίτητων για την ανάπτυξη των οστεοβλαστών είναι εντυπωσιακά παρόμοια με τις αλλαγές που παρατηρούνται κατά τη γήρανση. Λόγω του τύπου οστικής απώλειας και ομοιότητας με τη γήρανση, ορισμένοι εικάζουν ότι οι TZDs μπορεί να επιταχύνουν τη γήρανση των οστών [65,77].

Νέοι επιλεκτικοί ρυθμιστές PPARγ με ευεργετική επίδραση των ευαισθητοποιητών ινσουλίνης και καμία επίδραση στη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων

Ο τομέας δεσμευτικής πρόσδεσης της PPARγ περιέχει έναν μεγάλο θύλακα σύνδεσης ικανό να περικλείει μια ποικιλία προσδεμάτων. Αυτό παρέχει ένα ευρύ φάσμα πιθανών σημείων επαφής που μπορούν να οδηγήσουν σε διάφορες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της PPARγ (PTMs), όπως φωσφορυλίωση, ακετυλίωση και σουμοϋλίωση και διαφορική πρόσληψη συνενεργοποιητών, που καθορίζουν συγκεκριμένες δραστηριότητες αυτού του πυρηνικού υποδοχέα [78]. Οι μοριακές μελέτες παρέχουν στοιχεία για διακριτούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν τις προλιποκυτταρικές, αντι-οστεοβλαστικές και ευαισθητοποιημένες στην ινσουλίνη δράσεις του PPARγ και περιλαμβάνουν τα επίπεδα φωσφορυλίωσης σερίνης 273 και σερίνης 112, καθώς και τη λειτουργική αλληλεπίδραση με άλλες πρωτεΐνες όπως η β-κατενίνη και οι FKBP51 και PP5 [79-82].

Η ανησυχία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των TZDs οδήγησε σε προσπάθειες των φαρμακευτικών εταιρειών να αναπτύξουν εκλεκτικούς ρυθμιστές της PPARγ, οι οποίοι θα διατηρήσουν υψηλή ισχύ για τη θεραπεία της διαβητικής νόσου με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες [83]. Οι εκλεκτικοί ενεργοποιητές της PPARγ, με μειωμένη προ-λιποκυτταρική δράση, αλλά άθικτη δράση ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης, όπως η νετογλιταζόνη, ο INT131, ο MSDC-0602 και η τελμισαρτάνη δεν επηρεάζουν την οστική μάζα σε ποντίκια που έλαβαν θεραπευτικές δόσεις [84-87]. Πρόσφατα αναπτύχθηκε μια νέα κατηγορία ευαισθητοποιητών ινσουλίνης με δομικές ομοιότητες με την τελμισαρτάνη, που μπλοκάρουν τη φωσφορυλίωση της σερίνης 273, αλλά δεν διεγείρουν τη μεταγραφική προ-λιποκυτταρική δραστηριότητα της PPARγ [79,88]. Ωστόσο η ασφαλής χρήση τους για το οστό δεν έχει ακόμη καθοριστεί.

Σουλφονυλουρίες

Αν και οι σουλφονυλουρίες χρησιμοποιούνται ευρέως για πολλά χρόνια σε διαβητικά-τύπου 2 άτομα, τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια τους όσον αφορά το σκελετό είναι λιγοστά. Ωστόσο, βάσει επιδημιολογικών μελετών, οι σουλφονυλουρίες φαίνεται να έχουν ευεργετική επίδραση στον κίνδυνο καταγμάτων, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της θεραπείας [34,89]. Τα στοιχεία, τόσο από τη μελέτη ADOPT όσο και από τη μελέτη Rochester δείχνουν ότι η θεραπεία με γλιβενκλαμίδη (γλυβουρίδη) δεν έχει επίδραση στην οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων [32,41]. Κατά τη δοκιμή ADOPT, η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων ήταν συγκρίσιμη μεταξύ ασθενών με χρήση γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης και σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους χρήστες ροσιγλιταζόνης [30]. Ωστόσο, η θεραπεία με γλιβενκλαμίδη μείωσε τα επίπεδα των δεικτών σχηματισμού οστού στον ορό (P1NP) στη μελέτη ADOPT [90,91].

Η υπογλυκαιμία είναι μια συχνή επιπλοκή της χρήσης σουλφονυλουρίας, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν γλιβενκλαμίδη. Στη μελέτη UK Prospective Diabetes έως και 18% των διαβητικών-τύπου 2 ατόμων με χρήση σουλφονυλουριών παρουσίασαν υπογλυκαιμία [92]. Δεδομένου ότι η υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε πτώσεις, θεωρείται ότι εμφανίζονται οστεοπορωτικά κατάγματα που σχετίζονται με πτώση σε ηλικιωμένους. Μια συστηματική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, είχε ως σκοπό την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση της σουλφονυλουρίας και τις πτώσεις, ή τα κατάγματα λόγω πτώσης μεταξύ των

ηλικιωμένων διαβητικών-τύπου 2 ασθενών [93]. Ο Lapane et al. συμπέραναν ότι τα διαθέσιμα δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες υφίστανται μεθοδολογικούς περιορισμούς, επειδή αυτές οι μελέτες δεν είχαν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν τον κίνδυνο καταγμάτων και πτώσεων σε ηλικιωμένους ενήλικες από τη χρήση σουλφονυλουριών. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος πτώσεων και καταγμάτων μπορεί να υποτιμηθεί σε χρήστες σουλφονυλουριών [93].

Θεραπείες βασισμένες στις ινκρετίνες

Εδώ και περίπου 10 χρόνια, οι αγωνιστές του υποδοχέα τύπου-γλυκαγόνης πεπτιδίου-1 και οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (DDP-4) έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και χρησιμοποιούνται ευρέως ως παράγοντες δεύτερης γραμμής σε περίπτωση ανεπαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου [25].

Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες που προέρχονται από το έντερο και ασκούν τη δράση τους μέσω της ενεργοποίησης σημάτων του υποδοχέα της ινκρετίνης. Πεπτίδια τύπου-γλυκαγόνης (GLP-1, GLP-2) και το ινσουλινοτροπικό πολυπεπτίδιο που εξαρτάται από τη γλυκόζη (GIP) είναι σχετικές ορμόνες που απελευθερώνονται από τα εντερικά κύτταρα ως απόκριση στην πρόσληψη θρεπτικών ουσιών. Αν και τα GLP-1 και GLP-2 συντίθενται και εκκρίνονται μαζί από εντεροενδοκρινικά κύτταρα, παρουσιάζουν διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες. Οι υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό σε islet β-κύτταρα, αλλά ευρέως επίσης και σε non-islet κύτταρα προάγοντας μεταβολικές δράσεις σε διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων των οστών [94]. Αντιθέτως, οι υποδοχείς GLP-2 εκφράζονται εντός του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο κυρίαρχος ρόλος του GLP-2 είναι η προώθηση της ανάπτυξης και της λειτουργίας του εντερικού βλεννογόνου, συμπεριλαμβανομένης της λειτουργίας του εντερικού φραγμού και των κυτταροπροστατευτικών λειτουργιών στο λεπτό έντερο [95,96]. Η βιοδραστικότητα των ορμονών ινκρετίνης περιορίζεται από την ταχεία αποδόμηση και απενεργοποίησή τους από τη διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4, μια πρωτεάση σερίνης που υπάρχει σε διαλυτή μορφή στο πλάσμα και εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς [97]. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη ανθεκτικών στην αποδόμηση αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 και αναστολέων DPP-4.

Καθώς οι υποδοχείς GLP-1 βρίσκονται σε διάφορους ιστούς, τα λειτουργικά τους αποτελέσματα είναι πολυπαραγοντικά. Οι επιθυμητές μεταβολικές επιδράσεις του GLP-1 περιλαμβάνουν την ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης που διεγείρεται από τη γλυκόζη, την αναστολή της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη έκκρισης γλυκαγόνης και τον έλεγχο της όρεξης και του σωματικού βάρους [98,99].

Τα οστικά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών, έχει αποδειχθεί ότι εκφράζουν υποδοχείς και για τις ινκρετίνες GIP και GLP. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το GLP-2 δρα κυρίως ως αντι-απορροφητικό [100], ενώ το GIP μπορεί να δράσει ως αντι-απορροφητική και αναβολική ορμόνη [101,102]. Επιπλέον, ο υποδοχέας GLP-1 έχει αποδειχθεί απαραίτητος για τον έλεγχο της απορρόφησης των οστών, καθώς ποντικοί με έλλειψη υποδοχέα GLP-1 παρουσιάζουν φλοιώδη οστική αραίωση ως αποτέλεσμα αυξημένης οστεοκλαστικής απορροφητικής δραστηριότητας στο οστό. Σε αντίθεση με τις άμεσες ανασταλτικές επιδράσεις των GIP και GLP-2 στην απορρόφηση των οστών, η επίδραση της GLP-1 είναι έμμεση μέσω μιας εξαρτώμενης από την καλσιτονίνη οδού [103].

Οι ινκρετίνες παίζουν ένα πολύ σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αναδόμησης των οστών ως προς τη σίτιση. Η πρόσληψη θρεπτικών συστατικών ρυθμίζει την αναδόμηση των οστών υπέρ του σχηματισμού τους και σε αντίθεση, η νηστεία αμβλύνει την ημερήσια μεταβολή, όπως τεκμηριώνεται από μία αύξηση των δεικτών απορρόφησης των οστών. Από την άποψη της οστικής φυσιολογίας, αυτές οι αποκρίσεις είναι πιθανό να έχουν εξελιχθεί για να μεγιστοποιήσουν τη σκελετική ισχύ όταν η διατροφή είναι άφθονη και για τον έλεγχο και τη διατήρηση της ομοιόστασης ασβεστίου σε συνθήκες νηστείας [104]. Στοιχεία ότι οι ινκρετίνες παίζουν ρυθμιστικό ρόλο στον κύκλο εργασιών των οστών δόθηκαν από τους Henriksen et al. Μετά από υποδόρια χορήγηση GLP-2 σε γυναίκες στην μετεμμηνοπαυσιακή φάση, μια σχετιζόμενη με τη δόση μείωση των επιπέδων CTX στον ορό και μια αύξηση των επιπέδων της οστεοκαλσίνης στον ορό υποδηλώνουν μια διεγερτική επίδραση της GLP-2 στον σχηματισμό των οστών [105].

Σε μεταγενέστερες μελέτες, η νυχτερινή απορρόφηση των οστών μειώθηκε μετά από καθημερινή χορήγηση GLP-2 την ώρα του ύπνου, αποτέλεσμα που παρέμεινε για 2 εβδομάδες [100] και για 4 μήνες [106]. Σε αυτή τη διπλά τυφλή ελεγχόμενη μελέτη placebo φαρμάκου, 160 μετεμμηνοπαυσιακές

γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για να λαμβάνουν καθημερινές δόσεις 0.4, 1.6 και 3.2 mg GLP-2 ή placebo φάρμακο για 120 ημέρες. Η θεραπεία με GLP-2 είχε ως αποτέλεσμα μία παρατεταμένη μείωση της απορρόφησης των οστών (παρουσία μη επηρεασμένου σχηματισμού οστού) και το πιο σημαντικό, είχε ως αποτέλεσμα μια δόσο-εξαρτώμενη αύξηση του BMD του ισχίου για γυναίκες τυχαιοποιημένες με τις υψηλότερες δόσεις της ημερήσιας GLP-2 θεραπείας [106]. Αυτές οι πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι οι ινκρετίνες έχουν ευεργετική επίδραση στην οστική μάζα και προστατευτικές επιδράσεις στην ποιότητα των οστών. Επομένως, είναι πιθανό οι αντιδιαβητικές θεραπείες που αυξάνουν τα επίπεδα ορμονών GIP και GLP, είτε ως αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 είτε ως αναστολείς του DPP-4, να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στα οστά [91].

Από κλινική άποψη, οι θεραπείες με βάση την ινκρετίνη φαίνεται να αποτελούν την ιδανική εναλλακτική λύση για τους διαβητικούς με υψηλό κίνδυνο πτώσεων και καταγμάτων λόγω της φειδωλούς δυναμικής των οστών τους, και το πιο σημαντικό, λόγω του χαμηλού κινδύνου υπογλυκαιμίας.

Αναστολείς SGLT-2

Πρόσφατα, μία νέα κατηγορία παραγόντων μείωσης της γλυκόζης, οι αναστολείς συμμεταφορέα 2 νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) έχουν καταστεί διαθέσιμοι [25,120]. Οι συμμεταφορείς νατρίου-γλυκόζης είναι υπεύθυνοι για την επαναρρόφηση της νεφρικής γλυκόζης με SGLT2 που αντιπροσωπεύει περίπου το 90% της επαναρροφήμενης γλυκόζης. Το SGLT2 μεταφέρει ενεργά τη γλυκόζη μέσω του εγγύς νεφρώνα, μια δράση ανεξάρτητη από την ινσουλίνη [121]. Η αναστολή του SGLT2 έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης στα ούρα, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα HbA1c στον ορό σε παρόμοιο βαθμό με τα περισσότερα διαβητικά φάρμακα από το στόμα. Η θεραπεία με αναστολείς SGLT2 (καναγλιφλοζίνη, δαπαγλιφλοζίνη) σχετίζεται με μέτρια απώλεια βάρους και μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, οι μυκητιασικές λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων και η μείωση του όγκου που προκύπτει από τη διουρητική του δράση αναφέρονται ως κύριες παρενέργειες [25]. Λόγω του μηχανισμού δράσης τους, οι αναστολείς SGLT2 ενδέχεται να μεταβάλλουν την ομοιόσταση του ασβεστίου και των φωσφορικών, και πιθανώς να επηρεάσουν την οστική μάζα και τον κίνδυνο καταγμάτων. Τα πρώτα κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν μεταβολές στα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό ή της 25OH-βιταμίνης D, αλλά δείχνουν ότι τα επίπεδα φωσφορικών αλάτων, μαγνησίου και PTH στον ορό αυξάνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με placebo φάρμακο [122,123]. Για να διευκρινιστεί περαιτέρω ο ρόλος των αναστολέων SGLT2 στον μεταβολισμό των οστών, οι Ljunggren et al. πραγματοποίησαν μια διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo φάρμακο μελέτη σε ενήλικες με διαβήτη τύπου 2, των οποίων η υπεργλυκαιμία δεν ρυθμιζόταν επαρκώς με μετφορμίνη [124]. Η μελέτη επιβεβαίωσε μικρές αυξήσεις των επιπέδων φωσφόρου και μαγνησίου ορού από την έναρξη, αλλά δεν διαπίστωσε αλλαγές στο επίπεδο ασβεστίου, 25OH-βιταμίνης D και PTH ορού. Επιπλέον, και σε σύγκριση με το placebo φάρμακο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στους δείκτες αναδόμησης των οστών (P1NP, CTX) και στον BMD κατά τη διάρκεια των 50 εβδομάδων θεραπείας με δαπαγλιφλοζίνη [124].

Αυτά τα δεδομένα, ωστόσο, έρχονται σε αντίθεση με τα δεδομένα που δημοσιεύτηκαν πρόσφατα, όσον αφορά την ασφάλεια του σκελετού, με αυξημένη συχνότητα καταγμάτων που σχετίζονται με τη χρήση δαπαγλιφλοζίνης [125] και καναγλιφλοζίνης [126]. Σε μια διπλή-τυφλή, μελέτη ελέγχου με placebo φάρμακο, στην οποία αξιολογήθηκαν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της δαπαγλιφλοζίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο 252 ασθενών με ανεπαρκώς ελεγχόμενο διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, μόνο οι ασθενείς στις ομάδες δαπαγλιφλοζίνης παρουσίασαν κάταγμα χαμηλής βίας (n=13, 7,7%, παρακολούθηση 104 εβδομάδες). 7 από τους 13 ασθενείς που υπέστησαν κάταγμα είχαν ιστορικό διαβητικής νευροπάθειας ή εμφάνισαν ορθοστατική υπόταση [125]. Παρατηρήθηκε αύξηση καταγμάτων κατά περίπου 30% σε ασθενείς που έλαβαν καναγλιφλοζίνη σε ομαδική ανάλυση οκτώ κλινικών δοκιμών (μέση διάρκεια 68 εβδομάδων) [126].

Οι πιθανοί μηχανισμοί μιας επιβλαβούς επίδρασης των αναστολέων SGLT2 στον μεταβολισμό των οστών παρουσίασε πρόσφατα ο Taylor et al. [127]. Με τον αποκλεισμό του συμμεταφορέα 2 νατρίου-γλυκόζης στο εγγύς σωληνοειδές επιθηλιακό κύτταρο, οι αναστολείς SGLT2 μπορεί να μειώσουν τη μεταφορά του νατρίου, γεγονός που αυξάνει τη διαθεσιμότητα του νατρίου να οδηγήσει τη συμμεταφορά φωσφόρου και νατρίου. Ο αυξημένος φώσφορος

ορού είναι πιθανό να προκαλέσει έκκριση PTH από τους παραθυρεοειδείς αδένες, ενισχύοντας έτσι την απορρόφηση των οστών. Επιπλέον, η PTH ορού αυξάνει την έκκριση του FGF23 από οστεοκύτταρα που έχει συσχετιστεί με ασθένειες των οστών [128]. Οι ακριβείς μηχανισμοί για αυξημένα επίπεδα μαγνησίου σε ασθενείς με αναστολείς SGLT2 παραμένουν ασαφείς.

Σύμφωνα με την προαναφερθείσα υπόθεση, τα δεδομένα από την έκθεση του FDA σχετικά με την καναγλιφλοζίνη δείχνουν ότι η καναγλιφλοζίνη αυξάνει την αναδόμηση των οστών, όπως υποδηλώνεται από τα αυξημένα επίπεδα βιοχημικών δεικτών απορρόφησης και σχηματισμού των οστών [126]. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση του BMD, τόσο στην οσφυϊκή μοίρα όσο και στο ισχίο μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με καναγλιφλοζίνη [126,127]. Δεδομένου ότι αυτά τα δεδομένα είναι πρόωρα, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποσαφηνιστεί η επίδραση των αναστολέων SGLT2 στον μεταβολισμό των οστών και, συγκεκριμένα, για να διευκρινιστεί εάν ένα τέτοιο επιβλαβές αποτέλεσμα ακολουθεί μία επίδραση κατηγορίας φαρμάκου ή εάν είναι συγκεκριμένη επίδραση της ένωσης.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18:427-44.
2. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007;166:495-505.
3. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA 2011;305:2184-92.
4. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. J Bone Miner Res 2012;27:2231-7.
5. Nyomba BL, Verhaeghe J, Thomasset M, Lissens W, Bouillon R. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetic BB rats. I. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. Endocrinology 1989;124:565-72.
6. Balint E, Szabo P, Marshall CF, Sprague SM. Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization. Bone 2001;28:21-8.
7. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. Osteoporos Int 2006;17:1514-23.
8. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. Bone 2001;28:195-201.
9. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:2263-8.
10. Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2380-6.
11. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes 636 mellitus - a systematic review. Bone 2015. Q4
12. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. Diabetes 1995;44:775-82.
13. Kume S, Kato S, Yamagishi S, Inagaki Y, Ueda S, Arima N, et al. Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue, cartilage, and bone. J Bone

Miner Res 2005;20:1647-58.
14. Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. Ann N Y Acad Sci 2008; 1126:166-72.
15. McCarthy AD, Uemura T, Etcheverry SB, Cortizo AM. Advanced glycation endproducts interefere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type-I collagen matrix. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:840-8.
16. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:1737-44.
17. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, Torrisi V, Sidoti MH, Pulvirenti I, et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt/beta-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2012;97: 654 3744-50.
18. Heilmeier U, Carpenter DR, Patsch JM, Harnish R, Joseph GB, Burghardt AJ, et al. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures. Osteoporos Int 2015;26:1283-93.
19. Wang A, Midura RJ, Vasanji A, Wang AJ, Hascall VC. Hyperglycemia diverts dividing osteoblastic precursor cells to an adipogenic pathway and induces synthesis of a hyaluronan matrix that is adhesive for monocytes. J Biol Chem 2014;289:11410-20.
20. Li CI, Liu CS, Lin WY, Chen CC, Yang SY, Chen HJ, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. J Bone Miner Res 2015.
21. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. Diabetes Care 2001;24:1192-7.
22. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castano-Betancourt MC, Estrada K, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. Diabetes Care 2013;36:1619-28.
23. Schneider AL, Williams EK, Brancati FL, Blecker S, Coresh J, Selvin E. Diabetes and risk of fracture-related hospitalization: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care 2013;36:1153-8.
24. Schwartz AV, Vittinghoff E, Margolis KL, Scibora LM, Palermo L, Ambrosius WT, et al. Intensive glycemic control and thiazolidinedione use: effects on cortical and trabecular bone at the radius and tibia. Calcif Tissue Int 2013;92:477-86.
25. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-9.
26. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 2001;108:1167-74.
27. Jang WG, Kim EJ, Bae IH, Lee KN, Kim YD, Kim DK, et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. Bone 2011;48:885-93.
28. Mai QG, Zhang ZM, Xu S, Lu M, Zhou RP, Zhao L, et al. Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats. J Cell Biochem 2011; 112:2902-9.
29. Sedlinsky C, Molinuevo MS, Cortizo AM, Tolosa MJ, Felice JI, Sbaraglini ML, et al. Metformin prevents the anti-osteogenic in vivo and ex vivo action of rosiglitazone in rats. Eur J Pharmacol 2011; 668: 477-85.
30. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-Related Fractures in Type 2 Diabetes: Diabetes Development Test (ADOPT). Diabetes Care 200;31:845-51.
31. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, et al. Effect of rosiglitazone, metformin and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:134-42.
32. Melton III LJ. Leibson CL, Achenbach SJ. TherneauTM, Khosla S. Risk of fracture in type 2 diabetes: update of a population-based study. J Bone Miner Res 2008;23:1334-42.

33. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L Diabetes and its complications and their relationship to the risk of fractures in type 1 and 2 diabetes Calcif Tissue Int 2009;84:45-55.
34. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and risk of fracture. Arch Intern Med 2008;168:820-5.
35. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes: a case study. Diabetes Care 200;31:199-203.
36. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between insulin therapy and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus J Bone Miner Metab 2010; 28:554-60.
37. Room D, McEwen LN, Brown MB, Pomeroy NE, Kim C, Asao K, et al. Thiazolidinediones and fractures: evidence from the translation of research into action for diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4560-5.
38. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC, Morris AD, Wild SH, Lindsay RS, et al. Scottish Diabetes Internet Epidemiology Network C. Risk of fracture in hospital using rosiglitazone and pioglitazone compared to other glucose-lowering drugs. Diabetology 2012;55:2929-37.
39. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hottman AR, et al. Risk of fracture in diabetic elderly men: the MroS study. Diabetology 2014;57:2057-65.
40. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ., Ng A, et al. using general practice database in the United Kingdom BMJ 2009; 339:b4731.
41. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic resistance of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. Engl J Med 2006;355:2427-43.
42. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes N Engl J Med 2007; 356:2457-71.
43. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE, pioglitazone and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials JAMA 2007;298:1180-8
44. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. Engl J Med 2004;351:1106-18.
45. Gray A. Σ celestial effects of thiazolidinedione treatment. Osteoporos Int 200;19:1 29-37.
46. Lecka-Czernik B. Bone loss in diabetes: use of the antidiabetic thiazolidinedione and secondary osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 2010;8:178-84.
47. Takeda. Observation of increased fracture incidence in female patients receiving long-term treatment with Actos (pioglitazone HCI) tablets for type 2 diabetes. Letter to healthcare providers. Takeda Pharmaceuticals North America; 2007.
48. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinedione and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009;180:32-9.
49. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an up-to-date meta-analysis of randomized Bone 2014 clinical trials;68:115-23.
50. Douglas IJ, Evans SJ. Pocock S, Smeeth L. The fracture risk associated with thiazolidinediones: a self-reported case study. PLOS Med 2009; 6:e1000154.
51. Gray A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horme A, Davidson J. et al. Rosiglitazone agonist with activated peroxisome proliferator reduces bone formation and mineral bone density in healthy postmenopausal women: a controlled, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1305-10.
52. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Heickendorff L, Hermann AP. Correlation of pioglitazone treatment with reduced bone density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1696-701.
53. Berberoglu Z, Yazici AC, Demirag NG. Effects of rosiglitazone on bone strength and remodeling parameters in postmenopausal diabetic women: a 2-year follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 2010;73:305-12.
54. Borges JL, Bilezikian JP, Jones-Leone AR, Acusta AP, Ambery PD, Nino AJ, et al. A randomized, parallel, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone) / metformin) and metformin for long-term glycemic control and bone mineral density after 80 weeks

of treatment in non-diabetic patients. have received medication. Diabetes Obes Metab 2011;13:1036-46.
55. Bilezikian JP, Josse RG, Eastell R, Lewiecki EM, Miller CG, Wooddell M, et al. Rosiglitazone decreases bone density and increases bone turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2013.
56. Gray A, Bolland M, Fenwick S, Horne A, Gamble G, Drury PL, et al. Skeletal effects of pioglitazone in type 2 diabetes or reduced glucose tolerance: a randomized controlled trial. Eur J Endocrinol 2014;170:255-62.
57. Harslof T, Wamberg L, Moller L, Stodkilde-Jorgensen H, Ringgaard S, Pedersen SB, et al. Rosiglitazone reduces bone mass and bone marrow fat. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:1541-8.
58. Bone HG, Lindsay R, McClung MR, Perez AT, Raanan MG, Spanheimer RG. Effects of pioglitazone on bone in postmenopausal women with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: a randomized, double-blind, plkcebo-controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4691-701.
59. Gruntmanis U, Fordan S, Ghayee HK, Abdullah SM, See R. Ayers CR, et al. The per- oxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone increases bone resorption in women with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Calcif Tissue Int 2010;86:343-9.
60. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson Let al. The peroxisome- proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a random- ized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:1305-10.
61. van Lierop AH, Hamdy NA, van der Meer RW. Jonker JT, Lamb HJ. Rijzewijk y, et al. Distinct effects of pioglitazone and metformin on circulating sclerostin and biochemical markers of bone turnover in men with type 2 diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2012;166:711-6.
62. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPARgamma sig- naling and metabolism: the good, the bad and the future. Nat Med 2013;19:557-66.
63. Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, Lehmann JM, Manolagas SC. Jilka RL. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 li- gands on adipocyte versus osteoblast differentiation. Endocrinology 2002;143:2376-84.
64. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ. Rosen CJ. Churchill GA, Lecka-Czernik B. PPARY2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast dif- ferentiation from marrow mesenchymal stem cells. J Cell Biochem 2009;106:232-46.
65. Lazarenko OP, Rzonca So, Hogue WR, Swain FL, Suva y. Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. Endocrinology 2007.
66. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. Nat Med 2007;13:1496-503.
67. Wei W. Wang X, Yang M, Smith LC, Dechow PC, Wan Y. PGCibeta mediates PPARgamma activation of osteoclastogenesis and rosiglitazone-induced bone loss. Cell Metab 2010;11:503-16.
68. Sun H, Kim JK, Mortensen R, Mutyaba LP,. Hankenson KD, Krebsbach PH. Osteoblast-targeted suppression of PPARgamma increases osteogenesis through activation of MTOR signaling. Stem Cells 2013;31:2183-92.
69. Rzonca SO, Suva LJ. Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone. Endocrinology 2004;145:401-6.
70. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorp- tion in estrogen-deprived rats treated with the PPARgamma agonist BRL49653 (rosiglitazone). Calcif Tissue Int 2004;75:329-37.
71. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H. Goltzman D, Karaplis AC. Rosiglitazone im- pacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. J Endocrinol 2004;183:203-16.
72. Cock TA, BackJ, Elefteriou F, Karsenty G, Kastner P, Chan S, et al. Enhanced bone formation in lipodystrophic PPARgamma (hyp/hyp) mice relocates haematopoiesis to the spleen. EMBO Rep 2004;5:1007-12.
73. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC Jilka RL Rosiglitazone

causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone forma- tion. Endocrinology 2005;146:1226-35.
74. Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. J Clin Invest 2004;113:846-55.
75. Cao J, Ou G, Yang N, Ding K, Kream BE, Hamrick MW, et al. Impact of targeted PPARgamma disruption on bone remodeling. Mol Cell Endocrinol 2015.
76. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill GA, Shockley KR, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin- like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. Endocrinology 2007;148:903-11.
77. Moerman EJ. Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. Aging Cell 2004;3:379-89.
78. Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma. Annu Rev Biochem 2008;77:289-312.
79. Choi JH, Banks AS, Kamenecka TM, Busby SA, Chalmers MJ. Kumar N, et al. Antidi- abetic actions of a non-agonist PPARgamma ligand blocking Cdk5-mediated phos- phorylation. Nature 2011;477:477-81.
80. Rahman S, Czernik PJ. Lu Y, Lecka-Czernik B. Beta-catenin directly sequesters adipocytic and insulin sensitizing activities but not osteoblastic activity of PPARgamma2 in marrow mesenchymal stem cells. PLOS ONE 2012;7:e51746.
81. Hinds Jr TD, Stechschulte LA, Cash HA, Whisler D, Banerjee A Yong W, et al. Protein phosphatase 5 mediates lipid metabolism through reciprocal control of glucocorticoid receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma). J Biol Chem 2011;286:42911-22.
82. Stechschulte LA, Hinds Jr TD, Ghanem SS, Shou W, Najjar SM, Sanchez ER. FKBPS1 reciprocally regulates GRalpha and PPARgamma activation via the Akt-p38 pathway. Mol Endocrinol 2014;28:1254-64.
83. Higgins LS, Depaoli AM. Selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) modulation as a strategy for safer therapeutic PPARgamma activation. Am J Clin Nutr 2010;91:267S-725.
84. Lazarenko OP, Rzonca SO, Suva LI, Lecka-Czernik B. Netoglitazone is a PPAR-gamma ligand with selective effects on bone and fat. Bone 2006;38:74-85.
85. Lee DH, Huang H, Choi K, Mantzoros C, Kim YB. Selective PPARgamma modulator INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet- induced obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012;302:E552-60.
86. Fukunaga T, Zou W, Rohatgi N, Colca JR, Teitelbaum SL. An insulin-sensitizing thiazolidinedione, which minimally activates PPAR, does not cause bone loss. Bone Miner Res 2014.
87. Kolli V, Stechschulte LA, Dowling AR, Rahman S, Czernik PJ, Lecka-Czernik B. Partial agonist, telmisartan, maintains PPARgamma serine 112 phosphorylation, and does not affect osteoblast differentiation and bone mass. PLOS ONE 2014;9:e96323.
88. Choi JH, Banks AS, Estall JL, Kajimura S, Bostrom P, Laznik D, et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPARgamma by Cdk5. Nature 2010;466:451-6.
89. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L Relative fracture risk in patients with dia- betes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on rela- tive fracture risk. Diabetologia 2005;48:1292-9.
90. Zinman B, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Lachin JM, Kravitz BG, et al. Effect of rosiglitazone, metformin, and glyburide on bone biomarkers in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:134-42.
91. Lecka-Czernik B. Safety of anti-diabetic therapies on bone. Clin Rev Bone Miner Metab 2013:11:49-58.
92. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications

in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837-53.
93. Lapane KL, Yang S, Brown MJ. Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas risk of falls and fractures: a systematic review. Drugs Aging 2013;30:527-47.
94. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab 2013;17:819-37.
95. Janssen P, Rotondo A, Mule F, Tack J. Review article: a comparison of glucagon-like peptides
96. Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. Annu Rev Physiol 2014;76:561-83.
97. Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. Horm Metab Res 2004; 36:761-5. TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. Endocr Rev 1999;20:876-913. and 1 and 2. Aliment Pharmacol Ther 2013;37:18-36.
98. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007; 132:2131-57.
99. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. Bone 2007:40:723-9.
100. Chong Q. Itokawa T, Sridhar S, Ding KH, Xie D, Kang B, et al. Effects of glucose- Metab 2007. aTTAR Peptide on osteoclast function. Am J Physiol Endocrinol
101. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. Endocrinology 2008;149:574-9.
102. Walsh JS, 103. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C, et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. Bone 2004; 34:140-7.
104. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. Bone 2009;45:833-42.
105. Henriksen DB. Feeding and bone. Arch Biochem Biophys 2010;503:11-9. Nielsen LL, Baron AD. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4) for the treatment of type 2 diabetes. Curr Opin Investig Drugs 2003;4:401-5.
106. Ma X, Meng J. Jia M, Bi L, Zhou Y, Wang Y, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide- receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. J Bone Miner Res 2013;28:1641-52.
107. Kim JY, Lee SK, Jo KJ, Song DY, Lim DM, Park KY, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down- regulation of SOST/sclerostin in osteocytes. Life Sci 2013;92:533-40.
108. Bunck MC, Eliasson B, Corner A, Heine RJ, Shaginian RM, Taskinen MR, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction Teatne in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011;13:374-7.
109. Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Diabetes 2014;6:260-6.
110. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of ran- domized controlled trials. Endocrine 2015;48:107-15.
111. Mabilleau G. Use of GLP-1 mimetic in type 2 diabetes mellitus: is it the end of fragility fractures? Endocrine 2015;48:1-2.
112. Glorie L, Behets GJ, Baerts L, De Meester I, D'Haese PC, Verhulst A. DPP4 inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetic rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2014.
113. Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, Schweizer A, Heine RJ, Nijpels G, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. J Diabetes 2012;4:181-5.
114. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibi- tors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Care 2011;34:2474-6.

115. Driessen JH, van Onzenoort HA, Henry RM, Lalmohamed A, van den Bergh JP, Neef ,et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus and risk of fracture, Bone 2014;68:124-30.
116. Montagnani A, Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and Metah 101 fracture risk. Diabetes Obes Metab 2013;15:784-91.
117. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Investi- gators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl I Med 2013;369:1317-26.
118. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition-a novel strategy for diabetes treatment. Nat Rev Drug Discov 2010;9:551-9.
119. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ. Duran-Garcia S, Rohwedder K, Elze M, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. Diabetes Care 2011;34:2015-22.
120. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:650-7.
121. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sjostrom CD, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes Obes Metab 2012;14:990-9.
122. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 dia- betes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int 2014;85:962-71.
123. Kwohn H. Canagliflozin: clinical efficacy and safety. Endocrinology Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting; 2013 and [www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommitteesMeetingMaterials/Drugs/ EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM336234.pdf. In.].
124. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:8-10.
125. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. Nat Rev Endocrinol 2012;8:276-86.

Οστεοαρθρίτιδα σε αθλητές μετά το πέρας της αγωνιστικής δράσης

Ι. ΓΙΑΝΝΟΠΟΥΛΟΣ, Σ. ΚΟΓΚΑ, Χ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Αθλητιατρική και Βιολογία της Άσκησης», Σχολή Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι μία συνήθης παθολογική προσβολή των αρθρώσεων των ενηλίκων και αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες χρόνιου πόνου και νοσηρότητας του μυοσκελετικού συστήματος. Είναι επιπλέον σημαντική αιτία χρόνιας λήψης αναλγητικών και οδηγεί συχνά σε πραγματοποίηση ολικής αρθροπλαστικής, κυρίως στο γόνατο και το ισχίο. Η ΟΑ έχει σημαντικές συνέπειες στις αρθρώσεις, τόσο όσον αφορά στη δομή όσο και στη λειτουργία τους, ενώ η συσχέτιση μεταξύ ΟΑ και αθλητισμού είναι ισχυρή. Αθλητές μετά το πέρας της αθλητικής τους καριέρας παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα οστεοαρθρίτιδας, ιδίως στα κάτω άκρα. Η ύπαρξη ιστορικού τραυματισμού στο γόνατο (ρήξη προσθίου χιαστού συνδέσμου ή μηνισκεκτομή) αυξάνει την επίπτωση ΟΑ. Δεν είναι απολύτως σαφές εάν η αυξημένη επίπτωση ΟΑ σε πρώην αθλητές οφείλεται στον τύπο αθλήματος, σε συγκεκριμένους τραυματισμούς ή στην επαναλαμβανόμενη καταπόνηση των αρθρώσεων κατά την άθληση. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή του προβλήματος και η επισήμανση της επίδρασης της ΟΑ στη γενικότερη κατάσταση σωματικής και ψυχικής υγείας των παλαιών αθλητών.

Λέξεις κλειδιά: Αθλητής, Αθλητισμός, Γόνατο, Ισχίο, Οστεοαρθρίτιδα

Osteoarthritis in Veteran Athletes

I. YIANNOPOULOS, S. KOGKA, C. YIANNAKOPOULOS

Postgraduate Program “Sports Medicine and Exercise Biology”, School of Physical Education and Sport Science, National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Summary

Osteoarthritis (OA) is one of the most common affections of the musculoskeletal system and a major cause of pain and loss of function. It leads to chronic analgesic use and often necessitates total joint arthroplasty for a permanent cure. OA leads to joint destruction and loss of function and there is a significant correlation between sports and OA. The incidence of arthritis, especially in the lower limbs, after cessation of the sports is increased in professional and elite athletes, as compared with the average population. A history of previous joint injury increased the incidence of OA. It is not clear whether the increased OA incidence in former athletes is related to the type of the athletic activity, any specific joint injuries or it is due to the chronic joint overload occuring during the exercise. The purpose of this review is to describe the problem of OA in former athletes and to point out the effect of OA on the general health of the athletes.

Keywords: Athlete, Hip, Knee, Osteoarthritis, Sports

Εισαγωγή

Υπάρχουν περίπου 100 διαφορετικές παθήσεις που είναι δυνατό να προσβάλλουν μία άρθρωση, ενώ περίπου 54,4 εκατομμύρια Αμερικάνοι όλων των ηλικιών έχουν διαγνωστεί με κάποια μορφή αρθρίτιδας [1]. Μεταξύ αυτών, η οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) είναι η πιο κοινή εκφυλιστική παθολογική προσβολή των αρθρώσεων σε ενήλικες [2-4]. Η εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας είναι αποτέλεσμα μια πολύπλοκης αλληλεπίδρασης βιολογικών, βιομηχανικών και βιοχημικών παραγόντων, που επηρεάζονται από τον αθροιστικό μικροτραυματισμό ή τη μηχανική καταπόνηση της άρθρωσης και επιταχύνουν τις παθολογικές διεργασίες [5,6]. Προκαλείται δομική και λειτουργική βλάβη στις προσβαλλόμενες αρθρώσεις (συνηθέστερα του γόνατος και του ισχίου) λόγω εκφυλισμού του αρθρικού χόνδρου, και οι παθολογικές αλλαγές καθίστανται μη αναστρέψιμες [7]. Οι αλλαγές αυτές, σε συνδυασμό με τις μακροχρόνιες αλλαγές στη δυναμική φόρτιση των αρθρώσεων, οδηγούν σε συμπτώματα όπως είναι ο πόνος, η δυσκαμψία, η μειωμένη λειτουργικότητα της άρθρωσης, η αστάθεια, η παραμόρφωση, το οίδημα και τελικά ο περιορισμός της δραστηριότητας [2,3,5]. Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη ΟΑ είναι η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, το ιστορικό τραυματισμών, η επαναλαμβανόμενη εφαρμογή μη φυσιολογικών φορτίων, το επάγγελμα και η αθλητική επιβάρυνση [2,4,7-9].

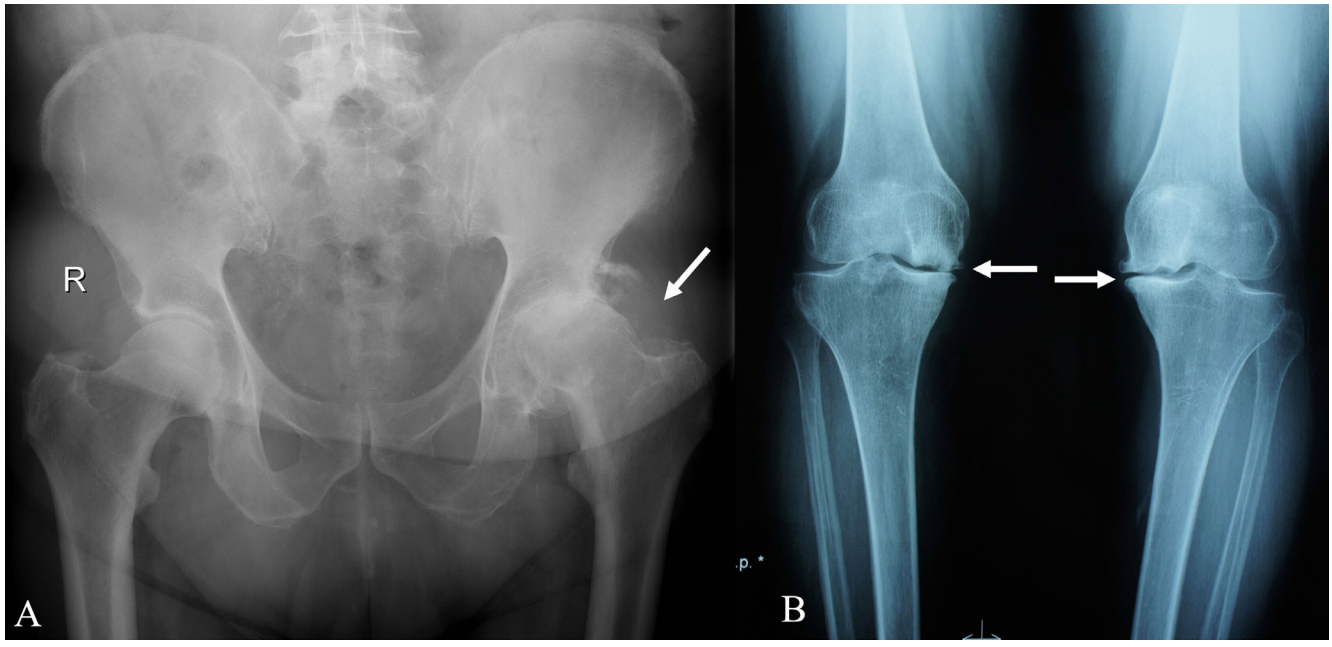
Η ΟΑ αποτελεί κύρια αιτία άλγους προερχόμενου από το μυοσκελετικό σύστημα και είναι η 10η αιτία αναπηρίας σε χώρες με υψηλό εισόδημα [2,10]. Αντιπροσωπεύει το 55% των περιστατικών που χρήζουν νοσηλείας και σχετίζονται με αρθρίτιδα, και το 20% των ιατρικών επισκέψεων [8]. Ο επιπολασμός της ΟΑ στη Δυτική Ευρώπη, συμπτωματικής και μη, φτάνει έως και το 80% του πληθυσμού ηλικίας άνω των 75 ετών, ενώ εκτιμάται ότι περίπου το 10% του παγκόσμιου πληθυσμού ηλικίας άνω των 60 ετών εμφανίζει συμπτώματα που μπορούν να αποδοθούν στην ΟΑ [3]. Στις ΗΠΑ, η ΟΑ συνοδεύεται από μία εξαιρετικά μεγάλη οικονομική επιβάρυνση του συστήματος υγείας, ύψους 185,5 δισεκατομμυρίων δολαρίων [1]. Επιπλέον, επηρεάζει περίπου 30,8 εκατομμύρια ενήλικες, 13,4% του ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ. Περίπου 2 εκατομμύρια Αμερικάνοι ηλικίας κάτω των 45 ετών εμφανίζουν συμπτώματα ΟΑ από την άρθρωση του γόνατος [1]. Μέχρι το έτος 2040 εκτιμάται ότι 78,4 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας άνω των 18 ετών (25,9% του προβλεπόμενου συνολικού ενήλικου πληθυσμού των ΗΠΑ) θα παρουσιάζουν κάποιας μορφής αρθρίτιδα με την πλειονότητα αυτών να είναι ΟΑ [1].

Η ΟΑ έχει σημαντικές συνέπειες στη λειτουργικότητα του ατόμου κατά τη διάρκεια των καθημερινών του δραστηριοτήτων, καθώς είναι η δέκατη κύρια αιτία αναπηρίας σε χώρες υψηλού εισοδήματος [2,3]. Ευθύνεται επίσης για αποχή από την εργασία, τις κοινωνικές δραστηριότητες, τον αθλητισμό, καθώς και για δυσκολίες στην αυτοεξυπηρέτηση των προσβαλλόμενων ανθρώπων όλων των ηλικιών [3].

Αθλητισμός και Οστεοαρθρίτιδα

Η σχέση αθλητισμού και εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας είναι ισχυρή, αφού πληθώρα ερευνών συμφωνούν ότι η συμμετοχή στον αθλητισμό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ΟΑ. Ωστόσο δεν είναι σαφές εάν αυτό οφείλεται στο είδος του αθλήματος (τύπος αθλήματος, συχνότητα, ένταση και διάρκεια προπόνησης), σε αθλητικό τραυματισμό ή σε άλλους παράγοντες (π.χ. ηλικία έναρξης, προδιάθεση, φύλο κ.λπ.) [8]. Η συνήθης αλλά και η μέτριας βαρύτητας καταπόνηση οποιασδήποτε άρθρωσης θεωρείται απαραίτητη για τη συντήρηση της δομής και της λειτουργίας του αρθρικού χόνδρου αλλά η επαναλαμβανόμενη και εντατική μηχανική φόρτιση είναι πιθανή αιτία εκφυλισμού του αρθρικού χόνδρου και μακροπρόθεσμα εμφάνισης ΟΑ [11,12]. Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΟΑ μακροπρόθεσμα σε πρώην επαγγελματίες αθλητές υψηλού επιπέδου, τόσο σε ομαδικά όσο και σε ατομικά αθλήματα [2,4,7]. Αθλήματα που περιλαμβάνουν συχνές αλλαγές κατεύθυνσης και άλματα (κυρίως τα ομαδικά), εξασκούν υψηλά εμβιομηχανικά φορτία στις αρθρώσεις των κάτω άκρων και κυρίως σε αυτή του γόνατος, που σχετίζονται με την εμφάνιση τραυματισμών κατά τη διάρκεια της αθλητικής σταδιοδρομίας [2,3,8,11]. Η επαναλαμβανόμενη και χρόνια συσσώρευση των φορτίσεων και των τραυματισμών παίζουν ρόλο στον εκφυλισμό των αρθρώσεων με τελική κατάληξη την ΟΑ (Εικόνα 1).

Ο αθλητισμός οδηγεί σε 7 εκατομμύρια τραυματισμούς, και επομένως πρόωρη ανάπτυξη ΟΑ έχει αναφερθεί σε άτομα που αθλούνται συστηματικά, ενώ το Αμερικάνικο ποδόσφαιρο παρουσιάζει την υψηλότερη συχνότητα τραυματισμών σε σχέση με οποιοδήποτε άλλο άθλημα παρόμοιας δημοτικότη-



Εικ. 1. Οστεοαρθρίτιδα του Αριστερού ισχίου (Α, βέλος) και των δύο γονάτων (Β, βέλη) σε πρωταθλητή του Μαραθωνίου, ηλικίας 56 ετών. Είναι προφανής η σημαντική επιβάρυνση των αρθρώσεων των κάτω άκρων, συνεπεία της χρόνιας καταπόνησης.

τας [13]. Δυστυχώς έχει δοθεί πολύ λίγη προσοχή στους βετεράνους αθλητές, στους οποίους όμως υπάρχει αυξημένη προδιάθεση για την ανάπτυξη ΟΑ σε μεταγενέστερη ηλικία [13]. Σε άρρενες ηλικίας κάτω των 60 ετών η επίπτωση αρθρίτιδας είναι 3 φορές μεγαλύτερη σε παλαίμαχους αθλητές Αμερικάνικου ποδοσφαίρου, σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ [13]. Σε αυτή την ηλικιακή ομάδα 40.6% των παλαίμαχων παρουσιάζει οστεοαρθρίτιδα σε σύγκριση με ποσοστό 11.7% στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ [3]. Η ΟΑ σε πρώην επαγγελματίες ποδοσφαιριστές έχει αρνητικές επιπτώσεις ακόμη και στη ψυχική υγεία, με το 37% να αναφέρει μέτρια ή σοβαρά προβλήματα που σχετίζονται με άγχος ή κατάθλιψη [3]. Η ποιότητα ζωής σε πάσχοντες από ΟΑ, χρησιμοποιώντας μία γενική κλίμακα ποιότητας ζωής και ευεξίας, μπορεί να είναι παρόμοια με αυτών που πάσχουν από κατάθλιψη ή μορφές καρκίνου [3]. Η ηλικία, ο υψηλός Δείκτης Μάζας Σώματος και το επάγγελμα αναγνωρίζονται ως σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης εμφάνισης ΟΑ σε πρώην επαγγελματίες αθλητές [11].

Η ανάγκη αποτελεσματικής πρόληψης και θεραπείας της ΟΑ είναι επιτακτική ειδικά στις ομάδες βετεράνων αθλητών [13]. Ιδιαίτερη σημασία έχει η παρουσία συμπληρωματικών παραγόντων κινδύνου σε βετεράνους αθλητές, όπως είναι η προχωρημένη ηλικία, η κληρονομικότητα, το είδος της εργασίας, οι επαναλαμβανόμενοι τραυματισμοί (συνδεσμικοί), η παχυσαρκία λόγω εγκατάλειψης του αθλητικού τρόπου ζωής και η μείωση μυϊκής δύναμης, αφού πολλοί αθλητές μετά το τέλος της καριέρας τους μειώνουν τη συχνότητα και την ένταση της προπόνησης, ή ακόμα χειρότερα εγκαταλείπουν τις προπονητικές τους συνήθειες. Η ηλικία θεωρείται, σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, ως κυρίαρχος παράγοντας κινδύνου [12,14].

Ενώ η συσχέτιση μεταξύ άθλησης και οστεοαρθρίτιδας είναι ισχυρή, δεν υπάρχει ομοφωνία εάν η επαγγελματική άθληση υψηλού επιπέδου αυξάνει την επίπτωση οστεοαρθρίτιδας σε σχέση με αθλητές χαμηλότερου επιπέδου [4]. Από την άλλη πλευρά, είναι ισχυρή η συσχέτιση μεταξύ ρήξης του προσθίου χιαστού συνδέσμου και προηγηθείσας μηνισκεκτομής με την αρθρίτιδα του γόνατος [4]. Η ΟΑ στο γόνατο και στην ποδοκνημική προκαλεί πόνο που επηρεάζει τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και του τωρινού επαγγέλματος ακόμα και αν οι

Συγγραφείς	Αριθμός συμμετεχόντων	Φύλο	Μ.Ο ηλικίας	Άθλημα	%ΟΑ
Drawer και συν. 2001	500	Άνδρες	47,6	Ποδόσφαιρο	32%
Golightly και συν. 2009	2.538	Άνδρες	53,8	Ποδόσφαιρο	37,9%
Lynall και συν. 2017	2.696	Άνδρες	60,8	NFL	36,3%
Madaleno και συν. 2018	3.100	Άνδρες	56,8	-	30%
Paxinos και συν. 2016	100	Άνδρες	46,9	Ποδόσφαιρο	52%
Prien και συν. 2020	49	Γυναίκες	37	Ποδόσφαιρο	51%

Πίν. 1. Ποσοστιαία εμφάνιση οστεοαρθρίτιδας ανάλογα με το άθλημα, το φύλο και την ηλικία.

συγκεκριμένοι πρώην αθλητές είχαν υψηλή οστική πυκνότητα [2].

Σε αθλητές Αμερικάνικου ποδοσφαίρου, πετοσφαίρισης και χόκεϊ επί πάγου παρατηρείται αυξημένη συχνότητα οστεοαρθρίτιδας του ισχίου κατά 2-3 φορές [14]. Σε μία μελέτη ο κίνδυνος ΟΑ του ισχίου ήταν διπλάσιος, ενώ ο κίνδυνος για ολική αρθροπλαστική του ισχίου ήταν 3 φορές μεγαλύτερος σε πρώην αθλητές ηλικίας 50-93 ετών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [14]. Το ίδιο εύρημα παρατηρήθηκε και για την ΟΑ του γόνατος και την ανάγκη πραγματοποίησης ολικής αρθροπλαστικής.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα 15 μελετών, στις 13 συνδέθηκε η αύξηση ΟΑ σε πρώην επαγγελματίες αθλητές με το είδος του αθλήματός τους (Πίνακας 1). Έτσι, πέραν των πρώην αθλητών ποδοσφαίρου, χάντμπολ και χόκεϊ επί πάγου, φαίνεται πως ακόμα και πρώην ακοντιστές, αθλητές αλμάτων και δρομείς συντρέχουν τον ίδιο κίνδυνο έχοντας και αυτοί περισσότερες πιθανότητες για εμφάνιση ΟΑ [12]. Τέλος, πέραν των άμεσων επιδράσεων της ΟΑ στη λειτουργικότητα του ασθενή, η οστεοαρθρίτιδα σε πρώην αθλητές έχει συσχετιστεί με δυσφορία, διαταραχή του ύπνου, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, συμπτώματα κοινών ψυχικών διαταραχών και μειωμένη ποιότητα ζωής [15]. Οι παραπάνω διαπιστώσεις ενισχύουν την πρόταση ότι πρέπει να παρέχεται στους επαγγελματίες αθλητές παρακολούθηση της υγείας τους, σωματικής και ψυχικής, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της καριέρας τους, αλλά και όταν αυτή τελειώσει [16].

Συμπέρασμα

Βασιζόμενοι στα προαναφερθέντα στοιχεία επισημαίνεται η ανάγκη ανάπτυξης ενός προγράμματος πρόληψης και αντιμετώπισης της ΟΑ από την αρχή έως το τέλος της καριέρας ενός επαγγελματία αθλητή. Το πρόγραμμα θα εστιάζει στη σωστή καθοδήγηση, την προστασία, αλλά και τη διατήρηση της υγείας των επαγγελματιών αθλητών, τόσο κατά τη διάρκεια, όσο και μετά το τέλος της καριέρας τους. Είναι σημαντικό να δημιουργηθούν οι κατάλληλες προϋποθέσεις, έτσι ώστε αθλητές που πάσχουν από ΟΑ να αντιμετωπίζονται ολόπλευρα, με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Correspondence
I. Yiannopoulos
E-mail: yiannis.yianno@gmail.com

Αλληλογραφία
Ιωάννης Γιαννόπουλος
E-mail: yiannis.yianno@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Kraus VB, Sprow K, Powell KE, Buchner D, Bloodgood B, Piercy K, George S M, Kraus WE. Effects of Physical Activity in Knee and Hip Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. Medicine and Science in Sports and Exercise 2019;51(6):1324-1339.
2. Gouttebarge V, Inklaar H, Frings-Dresen MHW.

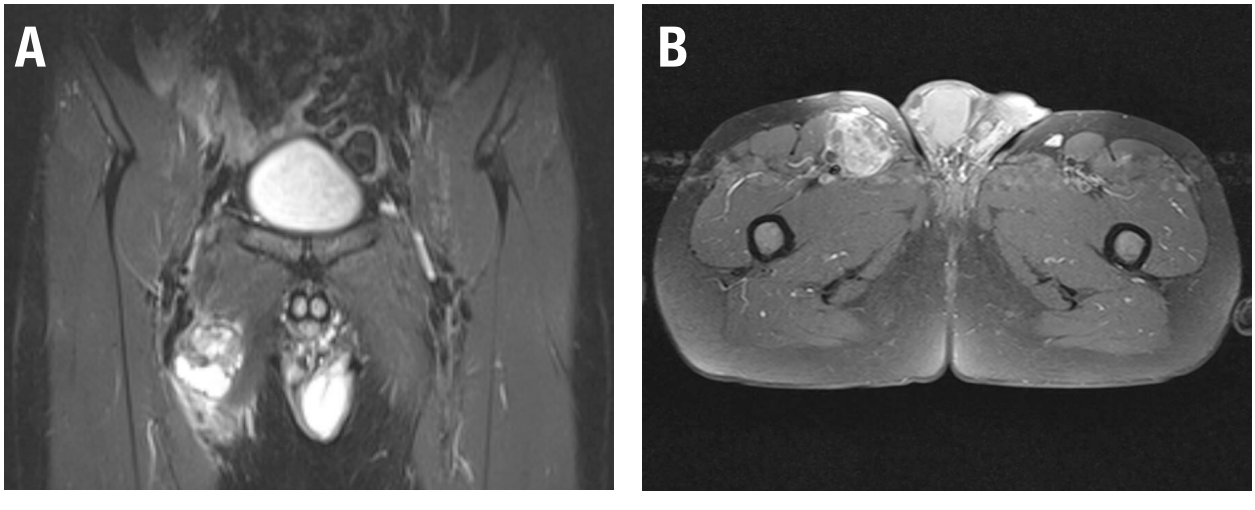
Risk and consequences of osteoarthritis after a professional football career: A systematic review of the recent literature. Journal of Sports Medicine and Physical Fitness 2014;54(4):494-504.
3. Schuring N, Aoki H, GrayJ, Kerkhoffs GMMJ, Lambert M, Gouttebarge V. Osteoarthritis is associated with symptoms of common mental disorders among former elite athletes. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2017;25(10):3179-3185.
4. Tran G, Smith TO, Grice A, Kingsbury SR, McCrory P, Conaghan PG. Does sports participation (including level of performance and previous injury) increase risk of osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. British Journal of Sports Medicine 2016;50(23):1459-1466.
5. Kirkendall DT, Garrett WE. Management of the Retired Athlete with Osteoarthritis of the Knee. 2012;3(1 Suppl):69S-76S.
6. Lynall RC, Pietrosimone B, Kerr ZY, Mauntel TC, Mihalik, JP, Juszkiewicz KM. Osteoarthritis prevalence in retired National Football League players with a history of concussion and lower extremity injury. Journal of Athletic Training 2017;52(6):518-525.
7. Gouttebarge V, Inklaar H, Backx F, Kerkhoffs G. Prevalence of osteoarthritis in former elite athletes: a systematic overview of the recent literature. Rheumatology International 2015;35(3):405-418.
8. Driban JB., Hootman JM, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Is participation in certain sports associated with knee osteoarthritis? A systematic review. Journal of Athletic Training 2017;52(6):497-506.
9. Paxinos O, Karavasili A, Delimpasis G, Stathi A. Prevalence of knee osteoarthritis in 100 athletically active veteran soccer players compared with a matched group of 100 military personnel. American Journal of Sports Medicine 2016;44(6).
10. Song K, Wikstrom EA, Tennant JN, Guskiewicz KM, Marshall SW, Kerr Z Y. Osteoarthritis prevalence in retired national football league players with a history of ankle injuries and surgery. Journal of Athletic Training 2019;54(11):1165-1170.
11. Iosifidis MI, Tsarouhas A, Fylaktou A. Lower limb clinical and radiographic osteoarthritis in former elite male athletes. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy 2015;23(9):2528-2535.
12. Papavasiliou KA, Kenanidis EI, Potoupnis ME, Kapetanou A, Sayegh FE. Participation in athletic activities may be associated with later development of hip and knee osteoarthritis. Physician and Sportsmedicine 2011;39(4):51-59.
13. Golightly YM, Marshall SW, Callahan LF, Guskiewicz K. Early-onset arthritis in retired national football league players. Journal of Physical Activity and Health 2009;6(5):638-643.
14. Tveit M, Rosengren BE, Nilsson JÅ, Karlsson MK. Former male elite athletes have a higher prevalence of osteoarthritis and arthroplasty in the hip and knee than expected. American Journal of Sports Medicine 2012;40(3):527-533.
15. Filbay S, Pandya T, Thomas B, McKay C, Adams J, Arden N. Quality of Life and Life Satisfaction in Former Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sports Medicine 2019;49(11):1723-1738.
16. Drawer S, Fuller CW. Propensity for osteoarthritis and lower limb joint pain in retired professional soccer players. British Journal of Sports Medicine 2001;35(6):402-408.

Ποια η διάγνωση και θεραπεία; Ασθενής 39 ετών με ψηλαφητή μάζα στη δεξιά μηροβουβωνική χώρα

ΑΙΚ. ΜΠΑΒΕΛΟΥ, Α. ΜΑΥΡΟΓΕΝΗΣ
Α΄ Πανεπιστημιακή Ορθοπαιδική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

What is the diagnosis and treatment? A 39 year old patient with a palpable mass at the right proximal thigh

E. BAVELOU, A. MAVROGENIS
First Department of Orthopaedics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece



Εικ. 1. Μαγνητική τομογραφία (Τ2-ακολουθία): Α. σε μετωπιαία (αριστερά), και Β. εγκάρσια (δεξιά) προβολή δείχνει συμπαγή, ετερογενή μάζα μαλακών μορίων με αυξημένη ένταση σήματος και διάχυτη πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας.

Ασθενής 39 ετών προσήλθε στα Εξωτερικά Ιατρεία της Ορθοπαιδικής Κλινικής με ψηλαφητή μάζα στη δεξιά μηροβουβωνική χώρα, χωρίς αναφερόμενα συνοδά συμπτώματα. Ο ασθενής υπεβλήθη σε πλήρη φυσική εξέταση, εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο. Ο εργαστηριακός έλεγχος ήταν φυσιολογικός και οι ακτινογραφίες δεν ανέδειξαν οστική συμμετοχή. Έγινε μαγνητική τομογραφία η οποία έδειξε ετερογενή μάζα μαλακών μορίων με κυστικά στοιχεία στην προαναφερθείσα περιοχή (Εικόνα 1 Α και Β). Ο ασθενής υπεβλήθη σε βιοψία, η οποία ανέδειξε μορφολογικούς και ανοσοϊστοχημικούς χαρακτήρες γιγιαντοκυτταρικού όγκου, χωρίς στοιχεία κακοήθειας. Τα

ευρήματα αυτά ήταν ενδεικτικά γιγαντοκυτταρικού όγκου μαλακών μορίων.

Ακολούθησε χειρουργική θεραπεία με πλήρη εκτομή του όγκου και παρακολούθηση για πιθανή τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις.

Συζήτηση

Ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων (giant cell tumor of the soft tissue) είναι ένας σπάνιος πρωτοπαθής όγκος των μαλακών μορίων. Ιστολογικά είναι παρόμοιος με το γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, αλλά κλινικά και φαινοτυπικά διαφέρει [1]. Η παθογένειά του είναι ασαφής. Επικρατεί η άποψη ότι προέρχεται από αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα [2]. Από το 1972, όταν και περιγράφηκε για πρώτη φορά από τους Salm και Sissons [2] σαν ένας καλοήθης όγκος χωρίς κίνδυνο μεταστάσεων, έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία τόσο ως καλοήθης όσο και ως κακοήθης όγκος [3-8]. Πλέον, συμπεριλαμβάνεται στην ομάδα των ινωδών ιστιοκυττωμάτων ενδιάμεσης (οριακής) κακοήθειας [9].

Λόγω της σπανιότητας των περιστατικών, των αλλαγών στον ορισμό και των αμφίβολων ιστολογικών αναφορών ως προς τα στοιχεία καλοήθειας ή κακοήθειας, η πραγματική επίπτωση της νόσου είναι δύσκολο να υπολογιστεί. Οι Μαυρογένης και συν. αναφέρουν λιγότερα από 200 δημοσιευμένα περιστατικά, κατόπιν μελέτης της διεθνούς βιβλιογραφίας [10].

Ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες κατά την 5η δεκαετία της ζωής τους. Τα δύο φύλα επηρεάζονται εξίσου [7,8,11]. Εμφανίζεται κυρίως στα επιπολής μαλακά μόρια των άκρων. Η πιο συχνή εντόπιση είναι στο μηρό, ενώ λιγότερο συχνά μπορεί να εντοπιστεί στον κορμό, την κεφαλή και τον τράχηλο [1-3,8,11].

Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι η εμφάνιση μιας ανώδυνης, αργά αναπτυσσόμενης μάζας σε επιπολής θέση [8]. Οι βλάβες αυτές είναι συνήθως σαφώς περιγεγραμμένες, πολυοζώδεις, εντοπιζόμενες στο υποδόριο, με ή χωρίς συμμετοχή της επιδερμίδας [8,12]. Συνήθως πρόκειται για κινητές μάζες χωρίς ισχυρή πρόσφυση σε υποκείμενο μυ, τένοντα ή οστό. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 0,7 έως 10 εκατοστά [1,7,8]. Η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση είναι κατά μέσο όρο 6 μήνες (με εύρος 2-12 μήνες), ενώ έχουν αναφερθεί και βλάβες από 15 ετών [2,8].

Ο ακτινολογικός έλεγχος δεν είναι διαφοροδιαγνωστικός για το γιγαντοκυτταρικό όγκο των μαλακών μορίων. Οι ακτινογραφίες μπορεί να δείξουν συμμετοχή του οστού (<50%) ή περιφερική οστεοποίηση του όγκου [13-14]. Η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύουν συμπαγή, ετερογενή και συχνά αιμορραγική μάζα [15].

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τόσο καλοήθεις όσο και κακοήθεις νοσολογικές οντότητες [15-16]. Καλοήθεις νόσοι που λαμβάνονται υπόψη είναι οι μεσεγχυματικοί όγκοι των μαλακών μορίων πλούσιοι σε γιγαντοκύτταρα, όπως ο γιγαντοκυτταρικός όγκος τενόντιων ελύτρων, το ασβεστοποιό δερματοΐνωμα, ο φαιός όγκος του υπερπαραθυρεοειδισμού που προσβάλλει τα μαλακά μόρια, η οζώδης απονευρωσίτιδα και η εχινοκοκκίαση. Κακοήθεις όγκοι που πρέπει να συμπεριληφθούν στη διαφορική διάγνωση είναι το κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα, το λειομυοσάρκωμα πλούσιο σε γιγαντοκύτταρα και το εξωσκελετικό οστεοσάρκωμα.

Η θεραπεία εκλογής παραμένει ασαφής λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών και της περιορισμένης γνώσης σχετικά με την κλινική συμπεριφορά του όγκου. Πολύ συχνά η νόσος εμμένει αν η αφαίρεση δεν είναι πλήρης, με ευρεία εκτομή (μικροσκοπικά αρνητικά χειρουργικά όρια εκτομής). Ανεπαρκής εκτομή λόγω διηθητικού αυξητικού μοτίβου που προσβάλλει εν τω βάθει ανατομικές δομές και αγγειονευρώδη δεμάτια συνήθως οδηγεί σε τοπικές υποτροπές [7-8]. Η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί, αν η εγγύτητα σε σημαντικές ανατομικές δομές εμποδίζει την πλήρη αφαίρεση του όγκου [8,17-18].

Ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων έχει χαμηλότερο ποσοστό τοπικών υποτροπών (6.2%) σε σχέση με τον γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών (25-50%) [8,19]. Ωστόσο, ο γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων έχει υψηλότερο ποσοστό μεταστάσεων και υποτροπών, και συνεπώς υψηλότερη θνησιμότητα (6.2%). Οι μεταστάσεις συχνά αφορούν τους πνεύμονες [8,16] και εώς τώρα δεν έχει επιβεβαιωθεί παράγοντας που σχετίζεται με την αυξημένη μεταστατική διάθεση [7,8,11].

Ακόμα και με μικροσκοπικά αρνητικά χειρουργικά όρια κατόπιν εκτομής, η τακτική παρακολούθηση είναι απαραίτητη ώστε να εντοπιστούν εγκαίρως τοπική υποτροπή ή μεταστάσεις.

Correspondence
Andreas F. Mavrogenis
E-mail: afm@otenet.gr

Αλληλογραφία
Ανδρέας Φ. Μαυρογένης
E-mail: afm@otenet.gr

Βιβλιογραφία

1. Mancini I, Righi A, Gambarotti M, et al. Phenotypic and molecular differences between giant cell tumor of soft tissue and its bone counterpart. Histopathology 2017;71(3):453-460.
2. Salm R, Sissons HA. Giant-cell tumors of soft tissues. J Pathol 1972;107(1):27-39.
3. Guccion JG, Enzinger FM. Malignant giant cell tumor of soft parts: an analysis of 32 cases. Cancer 1972;29(6):1518-1529.
4. Angervall L, Hagmar B, Kindblom LG, Merck C. Malignant giant cell tumor of soft tissues: a clinicopathologic, cytologic, ultrastructural, angiographic, and microangiographic study. Cancer 1981;47(4):736-747.
5. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant fibrohistiocytic tumors. In: Enzinger FM, Weiss SW, eds. Soft Tissue Tumors. 3rd ed. St Louis, MO: Mosby; 1995:351-380.
6. Nascimento AG. Giant cell tumor of soft tis¬sue. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2002:118-119.
7. Folpe AL, Morris RJ, Weiss SW. Soft tissue giant cell tumor of low malignant potential: a proposal for the reclassification of malignant giant cell tumor of soft parts. Mod Pathol 1999;12(9):894-902.
8. Oliveira AM, Dei Tos AP, Fletcher CD, Nascimento AG. Primary giant cell tumor of soft tissues: a study of 22 cases. Am J Surg Pathol 2000;24(2):248-256.
9. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, eds. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, vol. 5. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.
10. Mavrogenis AF, Tsukamoto S, Antoniadou T, Righi A, Errani C. Giant Cell Tumor of Soft Tissue: A Rare Entity. Orthopedics 2019; 42(4):e364-e369.
11. O'Connell JX, Wehrli BM, Nielsen GP, Rosenberg AE. Giant cell tumors of soft tissue: a clinicopathologic study of 18 benign and malignant tumors. Am J Surg Pathol 2000;24(3):386-395.
12. Gould E, Albores-Saavedra J, Rothe M, Mnaymneh W, Menendez-Aponte S. Malignant giant cell tumor of soft parts presenting as a skin tumor. Am J Dermatopathol 1989;11(3):197-201.
13. An SB, Choi JA, Chung JH, Oh JH, Kang HS. Giant cell tumor of soft tissue: a case with atypical US and MRI findings. Korean J Radiol 2008;9(5):462-465.
14. Lee MY, Jee WH, Jung CK, Yoo IeR, Chung YG. Giant cell tumor of soft tissue: a case report with emphasis on MR imaging. Skeletal Radiol 2015;44(7):1039-1043.
15. Boneschi V1, Parafioriti A, Armiraglio E, Gaiani F, Brambilla L. Primary giant cell tumor of soft tissue of the groin: a case of 46 years duration. J Cutan Pathol 2009;36(suppl 1):20-24.
16. Dodd LG, Major N, Brigman B. Malignant giant cell tumor of soft parts. Skeletal Radiol 2004;33(5):295-299.
17. Werner JA, Harms D, Beigel A. Giant cell tumor of the larynx: case report and review of the literature. Head Neck 1997;19(2):153-157.
18. Callı AO, Tunakan M, Katilmis H, Kilçiksiz S, Oztürkcan S. Soft tissue giant cell tumor of low malignant potential of the neck: a case report and review of the literature. Turk Patoloji Derg 2014;30(1):73-77.
19. Holst VA, Elenitsas R. Primary giant cell tumor of soft tissue. J Cutan Pathol 2001;28(9):492-495.

Θράκης 2, 151 24 Μαρούσι
Τηλ./FAX: 210-6128606
E-mail: eemmo@otenet.gr

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Το περιοδικό «ΟΣΤΟΥΝ», επιστημονικό όργανο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών (ΕΕΜΜΟ) έχει σκοπό την ενημέρωση και επιμόρφωση των ιατρών όλων των ειδικοτήτων στον τομέα της φυσιολογίας και παθολογίας του μυοσκελετικού συστήματος και ειδικότερα των μεταβολικών νοσημάτων των οστών. Για το σκοπό αυτό, το περιοδικό δημοσιεύει:

Άρθρα του Εκδότη: Γράφονται από το Διευθυντή Σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση από το Διευθυντή Σύνταξης, ή τον Πρόεδρο του ΔΣ της ΕΕΜΜΟ. Δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις δύο σελίδες.

Γράμματα προς τον Εκδότη: Σε αυτά περιλαμβάνονται κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα (στο περιοδικό ΟΣΤΟΥΝ ή ακόμα και σε άλλα επιστημονικά περιοδικά), παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό, κτλ. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 1000 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8.

Ανασκοπήσεις: Ολοκληρωμένες αναλύσεις ιατρικών θεμάτων με έμφαση στις σύγχρονες απόψεις. Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μια έως τέσσερις συγγραφείς, ειδικά όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφόρων ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15-20 σελίδες και να περιλαμβάνουν τη σύγχρονη σχετική βιβλιογραφία.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό, εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό ενδιαφέρον. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και της μεθοδολογίας, ανάλυση των αποτελεσμάτων και συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει το σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σε αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες, διδακτικές ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, περιπτώσεις με ιδιαίτερη επιστημονική αξία, καθώς και περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι, ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους. Πρέπει να έχουν έκταση έως 5 σελίδες και να περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης με αντίστοιχη εικονογραφία ή πίνακες, συζήτηση και περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 βιβλιογραφικές αναφορές) ανάλογα με τη σημασία και μοναδικότητα του θέματος.

Κουίζ: Σε αυτά παρουσιάζεται μία ενδιαφέρουσα περίπτωση (μία απεικονιστική εξέταση, μία εργαστηριακή μέτρηση, ή άλλη διαγνωστική εξέταση) με σύντομο ιστορικό του ασθενούς και ζητείται η διαγνωστική σκέψη του αναγνώστη. Η απάντηση στο διαγνωστικό πρόβλημα δίνεται στο τέλος του τεύχους μαζί με σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Έχουν βραχεία έκταση και εκπαιδευτικό ενδιαφέρον.

Ξένες δημοσιεύσεις: Γράφονται από ξένο, διαπρεπή συγγραφέα κατόπιν συνεννόησης με τη συντακτική επιτροπή. Μεταφράζονται ή δημοσιεύονται στη γλώσσα του συγγραφέα με ευθύνη της συντακτικής επιτροπής.

Επίκαιρα θέματα: Σύντομη περιγραφή των τελευταίων απόψεων σε συγκεκριμένο θέμα. Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδες) που παρουσιάζουν τις τελευταίες απόψεις σε συγκεκριμένο θέμα.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν πρόσκλησης ανατίθεται σε μέλος της ΕΕΜΜΟ να παρουσιάσει τα αποτελέσματα σημαντικών ερευνών τα οποία έχουν πρόσφατα δημοσιευθεί σε άλλα επιστημονικά περιοδικά ή έχουν ανακοινωθεί σε διεθνή συνέδρια.

Περιλήψεις, ενδιαφέρουσες ανακοινώσεις, προγράμματα συνεδρίων, σεμιναρίων, στρογγυλών τραπεζιών και συμποσίων.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της ΕΕΜΜΟ (eemmo@otenet.gr) και στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο του ΟΣΤΟΥΝ (ostoun@eemmo.gr), ως συνημμένα αρχεία (κείμενο, πίνακες, εικόνες).

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και το διάστιχο 1,5. Η αρίθμηση των σελίδων ξεκινά από την πρώτη σελίδα. Ο αριθμός της σελίδας θα πρέπει να αναγράφεται στο άνω δεξί μέρος της κάθε σελίδας.

Πρώτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει:

1) τον τίτλο του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) και κατατοπιστικός.
2) το όνομα και επίθετο του κάθε συγγραφέα.
3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων στα οποία πραγματοποιήθηκε η εργασία.
4) το όνομα, τη διεύθυνση (φυσική και ηλεκτρονική) και το τηλέφωνο επικοινωνίας του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Ελληνικά. Η περίληψη πρέπει να είναι ουσιαστική και κατατοπιστική και να μην υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Μετά την περίληψη παρατίθενται 3-10 λέξεις (όροι ή μικρές φράσεις) ευρετηριασμού, απαραίτητες για τη σύνταξη των ευρετηρίων του περιοδικού. Οι λέξεις αυτές πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

Τρίτη σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει την περίληψη και τις λέξεις ευρετηριασμού (λέξεις κλειδιά) στα Αγγλικά, σε ακριβή, επιστημονική μετάφραση της Ελληνικής περίληψης και των όρων ευρετηριασμού.

Οι ακόλουθες σελίδες: Περιλαμβάνουν το κείμενο της εργασίας.

Τελευταία σελίδα: Πρέπει να περιλαμβάνει τη Βιβλιογραφία (λίστα βιβλιογραφικών αναφορών) και ακολούθως τις λεζάντες των εικόνων και πινάκων του άρθρου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Οι βιβλιογραφικές αναφορές θα πρέπει να παρατίθενται στο κείμενο κατά σειρά αναφοράς, με αραβικούς αριθμούς, σε αγκύλες ([]), πριν τα σημεία στίξης. Για παράδειγμα, «.....διαβητικής κετοξέωσης [1].» ή «.....η σύγχρονη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών περιλαμβάνει την απόξεση [1], το denosumab [2], και ..... [3].». Η αναφορά σε περιλήψεις συνεδρίων (abstracts), «αδημοσίευτες παρατηρήσεις» (unpublished data), και «προσωπικής επικοινωνίας» (personal communication) θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς δεν μπορεί να ελεγχθεί η εγκυρότητά τους. Η παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών στη λίστα στο τέλος του κειμένου θα πρέπει να είναι όπως ακριβώς αυτές αποδίδονται στο PubMed.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Rupp T, Butscheidt S, Vettorazzi E, Oheim R, Barvencik F, Amling M, Rolvien T. High FGF23 levels are associated with impaired trabecular bone microarchitecture in patients with osteoporosis. Osteoporos Int. 2019 May 1. [Epub ahead of print]

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε άρθρο:

Wong RMY, Wong H, Zhang N, Chow SKH, Chau WW, Wang J, Chim YN, Leung KS, Cheung WH. The relationship between sarcopenia and fragility fracture-a systematic review. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):541-553.

Παράδειγμα βιβλιογραφικής αναφοράς σε βιβλίο:

Mihalko MJ. Amputations of the hip and pelvis. In: Canale TS, Beaty JH (Eds). Campbell?s operative orthopaedics. 12th ed. Philadelphia: Mosby; 2013;651-658.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Δακτυλογραφούνται όπως το άρθρο (γραμματοσειρά και διάστιχο) σε ξεχωριστή σελίδα ο καθένας. Αναφέρονται στο κείμενο και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς σε παρενθέσεις. Πρέπει να συνοδεύονται από περιεκτική, σύντομη λεζάντα.

ΕΙΚΟΝΕΣ (σχήματα, φωτογραφίες)

Οι εικόνες μπορεί να είναι ασπρόμαυρες ή έγχρωμες και πρέπει να είναι υψηλής ανάλυσης (>150 dpi) ώστε να είναι δυνατή η ικανοποιητική απόδοσή τους σε ηλεκτρονική μορφή. Η χρήση κλινικών φωτογραφιών με αποκάλυψη μερική ή πλήρη του ασθενούς αντενδείκνυται για προστασία των προσωπικών δεδομένων. Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να δημοσιευθεί κλινική φωτογραφία μόνο με υποβολή στο περιοδικό έγγραφης συγκατάθεσης του ασθενούς για το σκοπό αυτό. Εάν μία εικόνα έχει προηγουμένως δημοσιευθεί θα πρέπει να συνοδεύεται από έγγραφη άδεια του εκδότη για επαναδημοσίευση της εικόνας. Στην περίπτωση αυτή, στη λεζάντα της εικόνας θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης αυτής.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΓΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ – ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΑ ΔΙΚΑΙΩΜΑΤΑ (copyright)

Τα άρθρα που υποβάλλονται στο ΟΣΤΟΥΝ θα αξιολογούνται για δημοσίευση από Επιτροπή Αξιολόγησης και θα δημοσιεύονται εφόσον ισχύουν οι ανωτέρω προϋποθέσεις και εφόσον τα αποτελέσματα ή το ίδιο το κείμενο δεν έχουν δημοσιευθεί και δεν έχουν υποβληθεί για δημοσίευση σε άλλο περιοδικό. Οποιαδήποτε εργασία δημοσιευθεί στο ΟΣΤΟΥΝ δεν μπορεί να αναδημοσιευθεί χωρίς τη γραπτή έγκριση του Διευθυντή Σύνταξης.