

Ipocalcemia ed ipovitaminosi D come fattori predisponenti l'ONJ indotta da farmaci inibitori del riassorbimento osseo.

Consuelo Buttiglieri

**Oncologia Medica
Dipartimento di Scienze Cliniche
e Biologiche
Università di Torino
Azienda Ospedaliera San Luigi
di Orbassano**



Azienda Ospedaliera Nazionale
SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo
Alessandria



**Osteonecrosi
dei mascellari (ONJ):
il ruolo della Rete
Oncologica del Piemonte
e della Valle d'Aosta
UPDATE 2011**

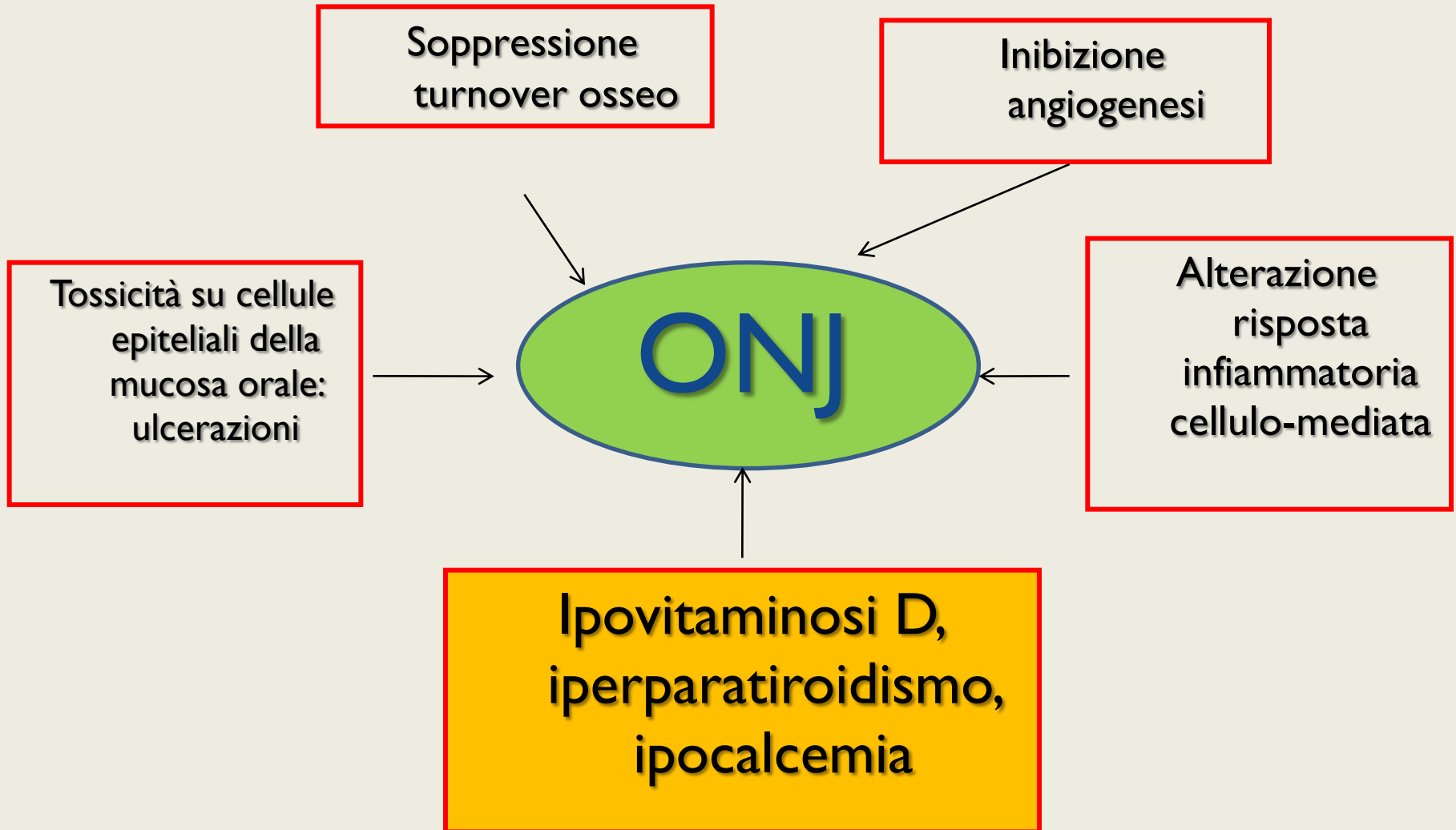
Programma

**Presidenti:
Guido Bottero
Alessandro Levis**

**Segreteria Scientifica:
Vittorio Fusco - Anna Baraldi
Alessandria**

19 novembre 2011

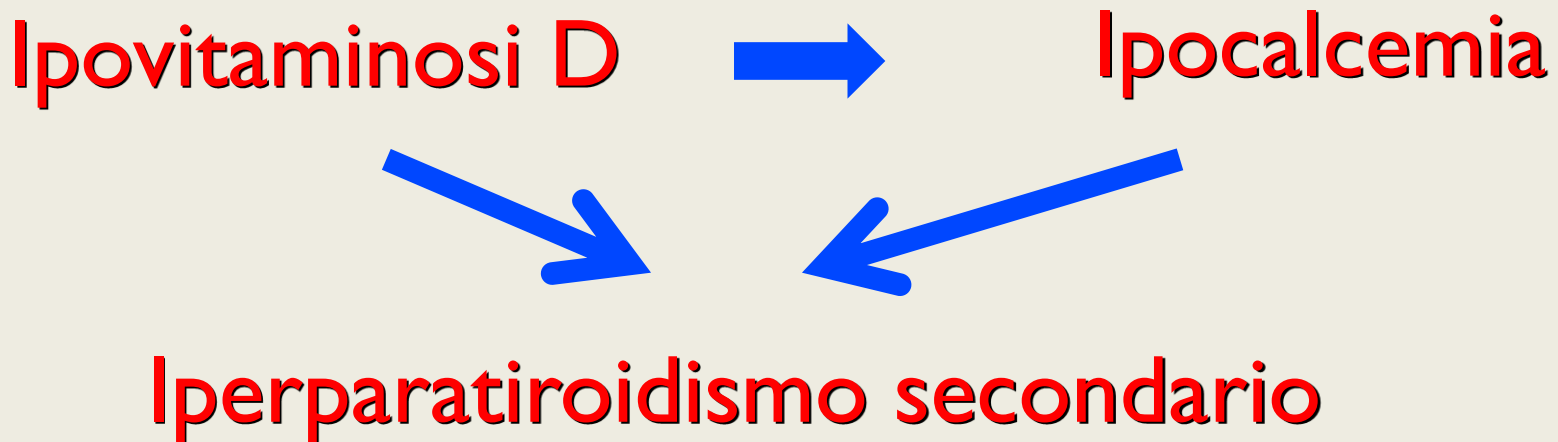
Patofisiologia dell'ONJ indotta da Bisfosfonati



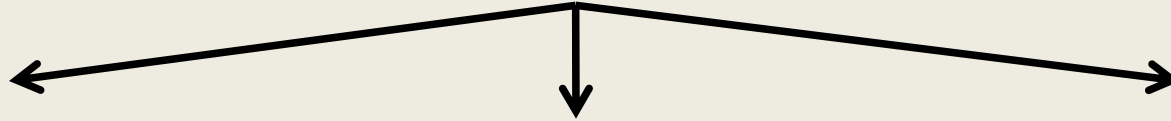
Ipocalcemia in pazienti in trattamento con Bisfosfonati o Denosumab

CAUSE:

- inibizione osteoclasti
- ipovitaminosi D
- natura mts ossee (addensanti)



IPOVITAMINOSI D



IperPTH:
attivazione e
stimolazione
osteoclasti



**Riassorbimento
osseo**



**Differenziazione
osteoblasti**



**Capacità
riparative
dell'osso**



**Attivazione
macrofagi/
monociti, linfociti T
e B**



**Stimolazione
sistema
immunitario**

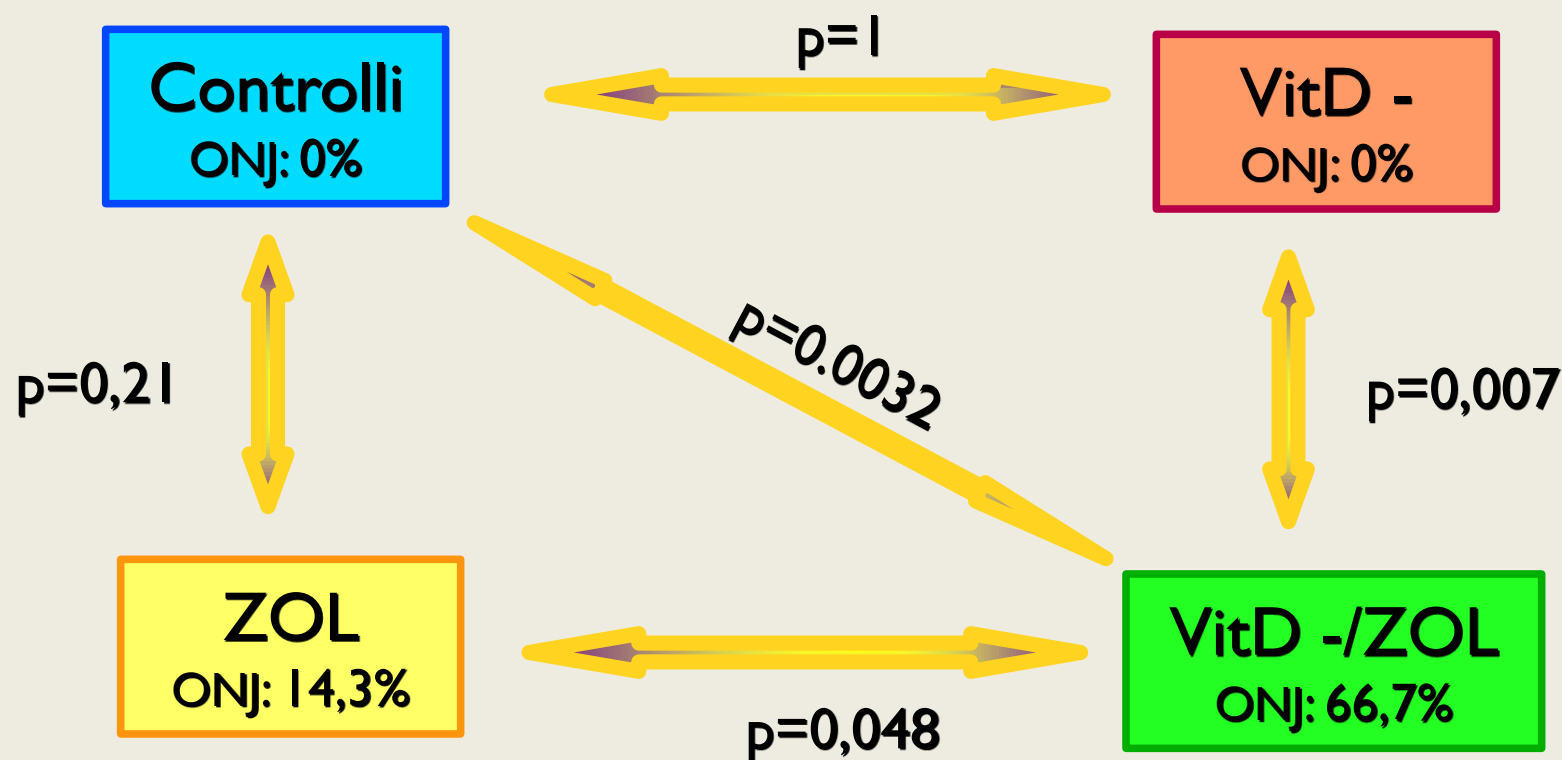


ONJ



Increased Prevalence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Vitamin D Deficiency in Rats

Akishige Hokugo,¹ Russell Christensen,² Evelyn M Chung,^{1,3} Eric C Sung,^{1,3} Alan L Felsenfeld,⁴



ZOL: zoledronic acid 35 mcg/Kg every 2 weeks

VITD-: deficit di vitamina D



Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw?

M. Ardine¹, D. Generali², M. Donadio¹, S. Bonardi², M. Scoletta³, A. M. Vandone¹,
M. Mozzati², O. Bertetto¹, A. Bottini², L. Dogliotti⁴ and A. Berruti^{4,*}

Baseline	1st	2nd	3rd	4th
<u>Serum calcium, mmol/l (ref range: 2.25–2.65)</u>				
ONJ patients (13)				
2.50 (2.43–2.57)	2.21 (2.09–2.32)	2.15 (2.05–2.27)	2.26 (2.16–2.36)	2.24 (2.13–2.35)
Control patients (40)				
2.47 (2.38–2.57)	2.34 (2.29–2.39)	2.37 (2.32–2.41)	2.35 (2.30–2.40)	2.35 (2.30–2.40)
P = 0.340	P = 0.020	P = 0.000	P = 0.079	P = 0.075
<u>Serum PTH, pg/dl (ref range: 16.0–65.0)</u>				
ONJ patients (6)				
125.2	157.9 (32.3–283.5)	198.0 (41.8–354.3)	161.4 (34.5–288.3)	139.9 (43.2–236.8)
Control patients (38)				
36.4 (26.9–45.8)	85.3 (61.9–108.6)	76.3 (54.8–97.8)	66.7 (45.3–88.0)	72.1 (44.1–100.2)
P = 0.026	P = 0.062	P = 0.016	P = 0.026	P = 0.042



ONJ indotta da Denosumab

ONJ

Ipocalcemia

Individual trial risk ratios

Various malignancies (Henry, *et al*^[13])

Breast cancer (Stopeck, *et al*^[12])

Prostate cancer (Fizazi, *et al*^[14])

Pooled risk ratios

All denosumab trials

Trials reporting denosumab superiority

Risk Ratio (p-value)

0.91 (p=1.000)

1.42 (p=0.387)

1.84 (p=0.086)

1.40 (p=0.110)

1.61 (p=0.052)

0.2

1.0

2.0

Higher ONJ risk zoledronic acid

Higher ONJ risk denosumab

Acido zoledronico

Denosumab

3%

3,4%

6,0%

3,9%

5,5%

13%

p<0,0001

Anche Sorafenib e Sunitinib possono causare ONJ..

Oral Maxillofac Surg (2011) 15:63–66
DOI 10.1007/s10006-010-0224-y

CASE REPORT

Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib

Felix P. Koch • Christian Walter • Torsten Hansen •
Elke Jäger • Wilfried Wagner

VOLUME 28 • NUMBER 2 • JANUARY 10 2010

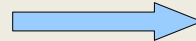
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

Sorafenib-Induced Bilateral Osteonecrosis of
Femoral Heads

Marielle Guillet

Meccanismo prevalente



Inibizione angiogenesi

IPOFOSFATEMIA: effetto
collaterale frequente (circa
30-40%)

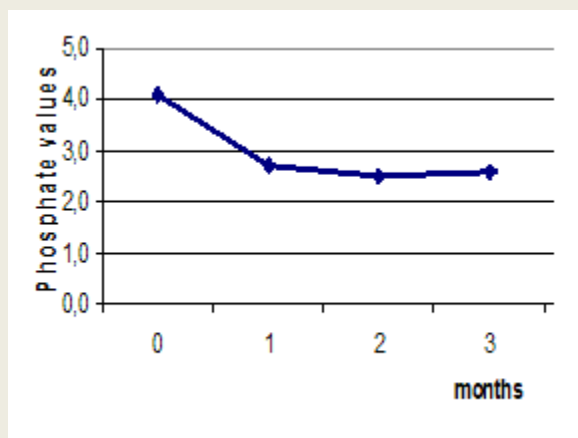


Annals of Oncology

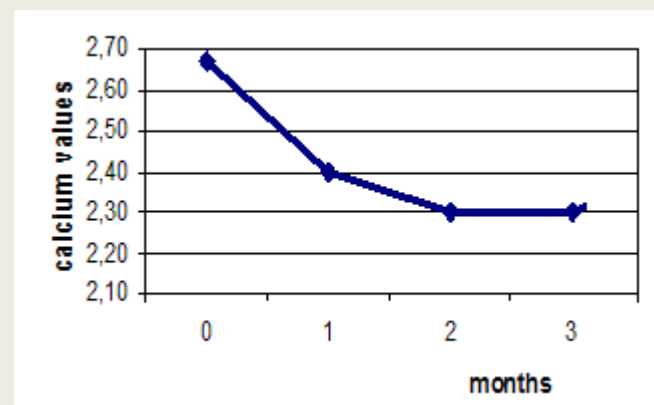
Sorafenib may induce hypophosphatemia through a fibroblast growth factor-23 (FGF23)-independent mechanism

E. Bellini^{1,2}, A. Pia^{1,3}, M.P. Brizzi^{1,2}, M. Tampellini², M. Torta^{1,2}, M. Terzolo^{1,3}, L. Dogliotti^{1,2} and A. Berruti^{2,*}

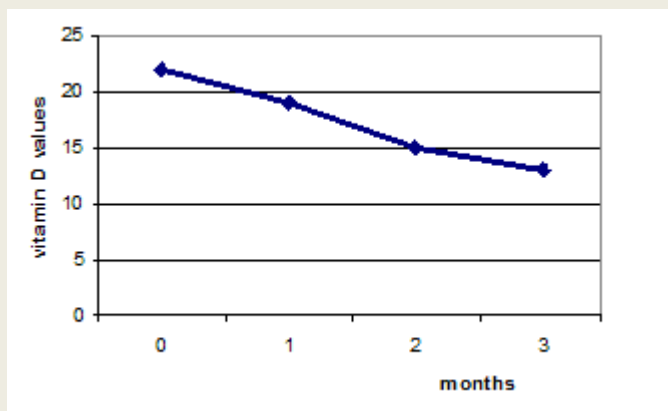
Fosfato



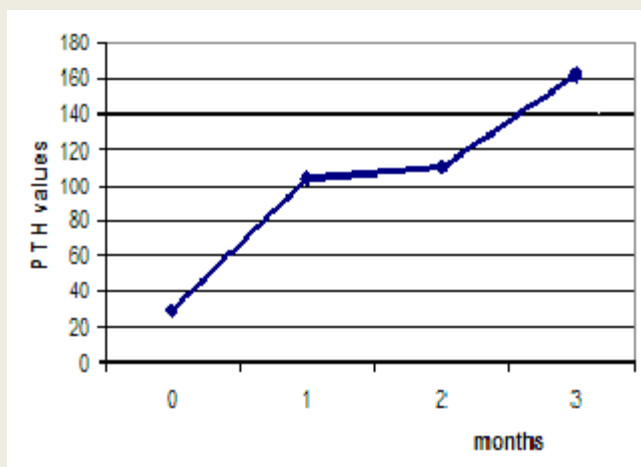
Calcio



Vitamin D



PTH



Farmaci diversi inducono ONJ: quale meccanismo comune?

Acido Zoledronico:

Inibizione turnover osseo
Inibizione angiogenesi
Alterazioni immunitarie
Alterazioni mucosa
Ipocalcemia, iperPTH, ipovitD
Altre cause?

Denosumab:

Inibizione turnover osseo
Ipocalcemia, iperPTH, ipovitD
Altre cause?


Sorafenib:

Inibizione angiogenesi
Ipocalcemia, iperPTH, ipovitD
Altre cause?

Sunitinib:

Inibizione angiogenesi
Ipocalcemia, iperPTH, ipovitD
Altre cause?





**Ipocalcemia ed
ipovitaminosi D:
possibili fattori
implicati
nell'insorgenza
dell'ONJ**



Conclusioni

La patogenesi dell'ONJ è multifattoriale, tra i vari meccanismi patogenetici, vi potrebbero essere anche l'ipocalcemia e l'ipovitaminosi D

Un'adeguata supplementazione con Vitamina D potrebbe essere utile nella prevenzione dell'insorgenza di ONJ e nel trattamento dell'ONJ in pazienti in trattamento con farmaci inibitori del riassorbimento osseo.

Tali osservazioni potrebbero costituire il razionale per studi volti a valutare il ruolo della supplementazione con vitamina D nella prevenzione e nel trattamento dell'ONJ.