

στεοπόρωση σε ασθενείς με καρκίνο

Καλλιόπη Παζαΐτου - Παναγιώτου

Ενδοκρινολόγος, Επιμελήτρια Α΄, Τμήμα Ενδοκρινολογίας-Ενδοκρινικής Ογκολογίας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης “Θεαγένειο”

.....

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Εισαγωγή
2. Επίδραση του καρκίνου ως νόσου στην οστική απώλεια
3. Επίδραση της αντικαρκινικής θεραπείας στην οστική απώλεια
4. Οστεοπενία σε παιδιά με καρκίνο
5. Πρόληψη της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με καρκίνο
6. Αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με καρκίνο
7. Συμπεράσματα
8. Βιβλιογραφία
9. Ερωτήσεις

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρόοδος που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο οδήγησε σε σημαντικές αλλαγές στην επιβίωσή τους. Σήμερα υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός ασθενών με καρκίνο που υποβλήθηκε σε χειρουργική θεραπεία, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για την κύρια νόσο του. Πολλοί απ' αυτούς τους πολυθεραπευμένους ασθενείς βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για οστική βλάβη, κυρίως λόγω των ενδοκρινικών ανωμαλιών που προκύπτουν από τις ανωτέρω θεραπευτικές μεθόδους. Όμως και ο καρκίνος, ως νόσος, μπορεί να προκαλέσει οστική απώλεια.

Η οστεοπόρωση στους καρκινοπαθείς είναι ένα ιδιαίτερος σοβαρό και αυξανόμενο πρόβλημα, δύσκολο στην αντιμετώπισή του. Έχει μελετηθεί κυρίως σε ασθενείς με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα, καρκίνο του μαστού και καρκίνο του προστάτη. Η καταστροφή της οστικής μάζας στους καρκινοπαθείς μπορεί να γίνει εμφανής ταχύτατα μετά τη θεραπεία (όπως στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις κορτικοειδών) ή μετά πάροδο πολλών ετών, όπως συμβαίνει κυρίως σε παιδιά με κακοήθειες. Σ' αυτά, η θεραπεία του καρκίνου μπορεί να έχει δυσμενή επίδραση στην απόκτηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, που μπορεί να τα εκθέσει σε αυξημένο κίνδυνο για οστικά κατάγματα αργότερα στη ζωή τους. Τα κατάγματα στους καρκινοπαθείς συνήθως προκαλούνται με ελάχιστο τραυματισμό, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής τους και εντοπίζονται συνήθως στον αυχένα του μηριαίου, την κερκίδα και τους σπονδύλους.

Προς το παρόν οι ενδοκρινολόγοι βλέπουν τους ασθενείς στους οποίους εγκαταστάθηκε οστεοπόρωση μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όταν ήδη έχουν εμφανισθεί κατάγματα. Όμως τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα πετυχαίνονται στα πρώιμα στάδια της νόσου. Το κλειδί για να μειωθεί η επίπτωση των καταγμάτων σε ασθενείς με οστεοπόρωση από τον καρκίνο βρίσκεται στη γνώση του προβλήματος και στην πρώιμη αναγνώριση των επιπλοκών, που επιτρέπουν την έγκαιρη έναρξη θεραπείας.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΩΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

Είναι γνωστό ότι διάφοροι καρκίνοι, αλλά κυρίως ο καρκίνος του μαστού, αυξάνουν τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών. Η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών οφείλεται σε μία σειρά ουσιών, που εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα και κυρίως στο σχετιζόμενο με την παραθορμόνη πεπτίδιο (PTHrP). Η ενεργοποίηση αυτή έχει ως τελικό αποτέλεσμα την απορρόφηση του οστού. Καθώς το οστόν απορροφάται απελευθερώνονται απ' αυτό διάφοροι παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF), η προσταγλανδίνη E και κυρίως ο μεταρρεπτικός αυξητικός παράγοντας β (TGFβ), καθένας από τους οποίους δρώντας μόνος του ή σε συνδυασμό με το PTHrP αντιπροσωπεύει ένα δυνατό ερέθισμα, που αυξάνει την οστική απορρόφηση με

τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της οστικής πυκνότητας στους καρκινοπαθείς, πριν την έναρξη οποιασδήποτε αντινεοπλασματικής αγωγής και πριν ακόμα εμφανισθούν οστικές μεταστάσεις.

Οστεοπενία παρατηρείται και σε παιδιά με οξεία λεμφογενή λευχαιμία. Οι Halton και συν. μελέτησαν την οστική μάζα σε παιδιά με οξεία λεμφογενή λευχαιμία και διαπίστωσαν ότι 13% είχαν οστεοπενία πριν την έναρξη οποιασδήποτε αντινεοπλασματικής αγωγής.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΠΩΛΕΙΑ

α. Άμεση

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος τόσο στις προεμμηνόπαυσιαικές όσο και στις μετεμμηνόπαυσιαικές γυναίκες. Σήμερα με τη χρήση ακτινοθεραπείας και επιθετικής χημειοθεραπείας και τα ευεργετικά τους αποτελέσματα, πολύ συχνά επιτυγχάνεται ύφεση της νόσου, ιδίως σε νεώτερες ασθενείς. Όμως η θεραπεία μπορεί να επηρεάσει τον οστίτη ιστό ή να οδηγήσει σε πρόωμη εμμηνόπαυση. Ανάλογη κατάσταση μπορεί να εμφανισθεί στον καρκίνο του προστάτη.

Διάφορα χημειοθεραπευτικά, όπως μεθοτρεξάτη και ιφωσφαμίδη, που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία περιέχουν παράγοντες που δυνητικά ασκούν αρνητική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό με μηχανισμό ανεξάρτητο από τα στεροειδή του φύλου. Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται στη θεραπεία διαφόρων νεοπλασιών, όπως καρκίνο του στομάχου, της ουροδόχου κύστεως, σάρκωμα Ewing, οστεοσάρκωμα, μη Hodgkin λεμφώματα, χοριοκαρκινώματα και λευχαιμίες. Σε υψηλές δόσεις η μεθοτρεξάτη ασκεί αρνητική επίδραση στην οστική μάζα οφειλόμενη σε αύξηση της οστικής απορρόφησης, που συνοδεύεται από αναστολή σχηματισμού του οστού. Η αναστολή σχηματισμού του οστού φαίνεται ότι οφείλεται στη μείωση της στρατολόγησης των οστεοβλαστών από τα πρόδρομα μεσεγχευματικά κύτταρα. Σε καλλιέργειες οστεοβλαστών διαπιστώθηκε ότι η μεθοτρεξάτη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό τους, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει τη διαφοροποίησή τους. Επί πλέον φαίνεται ότι η μεθοτρεξάτη επηρεάζει την επιμετάλλωση της θεμέλιας ουσίας. Μερικές in vivo μελέτες σε ποντίκια έδειξαν επίσης αύξηση της οστικής απορρόφησης, που εκτιμήθηκε με ιστομορφομετρικές μελέτες και με βιοχημικούς δείκτες, όπως αύξηση της υδροξυπρολίνης των ούρων. Ο μηχανισμός της αυξημένης οστικής απορρόφησης δεν είναι σαφής φαίνεται όμως ότι είναι διαφορετικός από εκείνον της ανεπάρκειας των ορμονών του φύλου.

Οι επιδράσεις της μεθοτρεξάτης στον οστικό μεταβολισμό έχουν μελετηθεί καλύτερα στην οξεία λεμφογενή λευχαιμία, όπου από διάφορους συγγραφείς αναφέρονται βαρεία οστεοπόρωση και κατάγματα σε ποσοστό 12% ως 45%. Οι Halton και συν. σε μια προοπτική μελέτη 40 παιδιών με οξεία λεμφογενή λευχαιμία διαπίστωσαν απώλεια της οστικής μάζας στο 64% των παιδιών και κατάγματα στο 39% αυτών στην πορεία της θεραπείας. Η επίδραση της μεθοτρεξάτης στην οστική μάζα δεν είναι όμως ειδική της οξείας λεμφογε-

νούς λευχαιμίας. Οι Ecklund και συν. μελέτησαν 87 παιδιά με οστεοσάρκωμα που πήραν μεγάλες δόσεις μεθοτρεξάτης και διαπίστωσαν ότι επτά από αυτά παρουσίασαν βαρεία οστεοπόρωση και έξη κατάγματα.

Η ιφωσφαμίδη είναι ο σπουδαιότερος αλκυλιωτικός παράγοντας, που ασκεί αρνητική επίδραση στα οστά με μηχανισμό ανεξάρτητο από τις ορμόνες του φύλου. Χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία συμπαγών όγκων στα παιδιά, ιδίως στο οστεοσάρκωμα. Σε δόση ίση ή μεγαλύτερη από 50 g/m² μπορεί να προκαλέσει παροδική ή μόνιμη καταστροφή των νεφρικών σωληναρίων με αποτέλεσμα απώλεια φωσφόρου, που σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε υποφωσφωραιμική οστεομαλακία. Όμως η νεφροτοξικότητα της ιφωσφαμίδης δεν είναι ο μόνος μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται μείωση της οστικής μάζας. Φαίνεται ότι και ο οστικός σχηματισμός διαταράσσεται, όπως επιβεβαιώνεται από τα χαμηλά επίπεδα της οστεοκαλσίνης στα παιδιά που παίρνουν ιφωσφαμίδη.

Τα γλυκοκορτικοειδή χρησιμοποιούνται ευρέως στην αντιμετώπιση του καρκίνου μαζί με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε αιματολογικά, κυρίως, νοσήματα αλλά και σε συμπαγείς όγκους. Υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα οδηγούν σε ταχεία και σοβαρή απώλεια οστικής μάζας με δύο μηχανισμούς: α) δόσοεξαρτώμενη αναστολή σχηματισμού του οστού και β) αύξηση της οστικής απορρόφησης, άμεση ή έμμεση. Τα γλυκοκορτικοειδή ελαττώνουν την απορρόφηση του ασβεστίου από το γαστρεντερικό σωλήνα καθώς και τη νεφρική επαναρρόφησή του. Αυτό οδηγεί σε αρνητικό ισοζύγιο του ασβεστίου, που διεγείρει την έκκριση της παραθορμόνης (δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός) με αποτέλεσμα αύξηση της οστικής απορρόφησης. Τα γλυκοκορτικοειδή επί πλέον επιδρούν άμεσα στους οστεοβλάστες μειώνοντας τη διαφοροποίηση των πρόδρομων μορφών τους και επιταχύνοντας την απόπτωσή τους. Η αύξηση της οστικής απορρόφησης και η μείωση της οστεοβλαστικής δραστηριότητας οδηγούν σε ταχεία απώλεια οστού και τελικά οστεοπόρωση. Μελέτες έχουν δείξει ότι ακόμα και μικρές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (7.5 mg ημερησίως) μπορούν να μειώσουν την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης μετά χρήση μόλις 20 εβδομάδων.

Η αύξηση των καρκινικών κυττάρων τόσο στο θηλώδες όσο και το θυλακιδώδες καρκίνωμα του θυρεοειδή διεγείρεται από την θυρεοτρόπο ορμόνη. Έτσι βασική αρχή στη θεραπεία του διαφοροποιημένου καρκίνου του θυρεοειδή είναι η καταστολή της TSH, που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κατάλληλης δόσης θυροξίνης. Όμως η θεραπεία καταστολής με θυροξίνη συνοδεύεται από σημαντική οστική απώλεια στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Diamond) ενώ δεν φαίνεται να ασκεί σημαντική επίδραση στον σκελετό ανδρών και προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του θυρεοειδή.

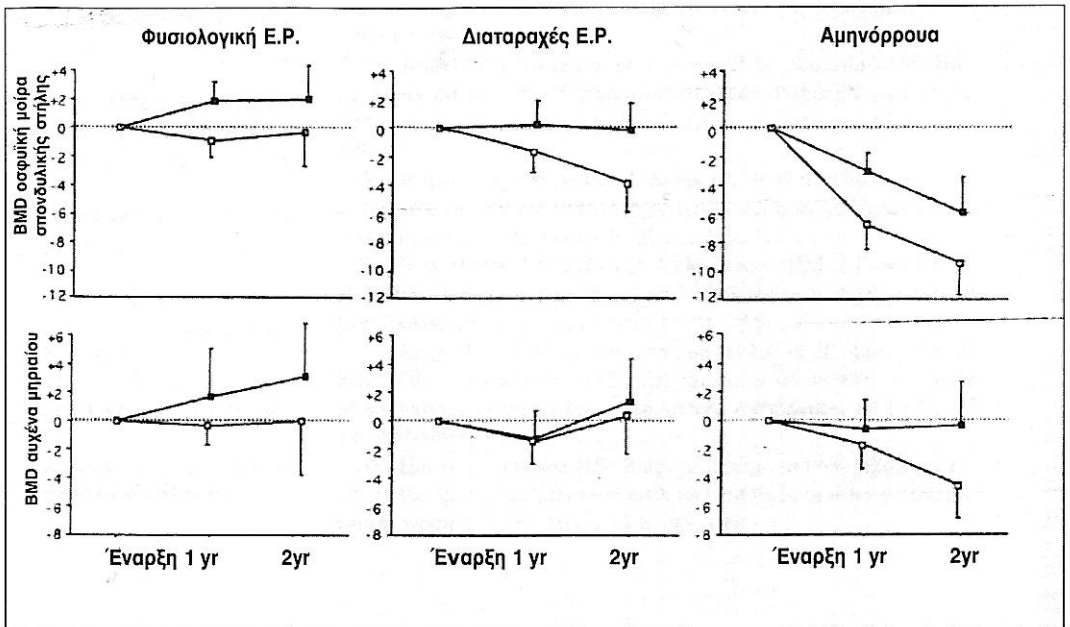
β. Έμμεση

Είναι γνωστό ότι πολλές φορές για την αντιμετώπιση του καρκίνου απαιτείται φαρμακευτική (GnRH ανάλογα) ή χειρουργική εκτομή των γονάδων, που οδηγεί τις προεμμηνο-

παυσιακές γυναίκες σε ωθητική ανεπάρκεια, πρόωμη εμμηνόπαυση, υπογοναδισμό και ταχεία οστική απώλεια. Όμως και η αντινεοπλασματική αγωγή από μόνη της καθώς και η εξωτερική ακτινοβολία μπορεί να οδηγήσει σε πρωτοπαθή ωθητική ανεπάρκεια και υπογοναδισμό. Ακτινοβολήση των ωθητικών με 6 Gy προκαλεί μόνιμη ωθητική ανεπάρκεια. Ωθητική ανεπάρκεια σε υψηλό ποσοστό (63% ως 96%) αναπτύσσεται, κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της χημειοθεραπείας των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, που πήραν κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, και φλουορακίλη ή φλουορακίλη, δοξορουμπικίνη και κυκλοφωσφαμίδη. Στον ορό των πασχουσών παρατηρείται αύξηση της LH και FSH που σημαίνει ότι η χημειοθεραπεία προσβάλλει την ωθήκη και όχι την υπόφυση ή τον υποθάλαμο. Η επινεφριδική λειτουργία δεν επηρεάζεται. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι η σπουδαιότερη αιτία υπογοναδισμού. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η κυκλοφωσφαμίδη προκαλεί μια δόσοεξαρτώμενη καταστροφή των ωοθυλακίων. Τα πρωτογενή ωοθυλάκια είναι τα περισσότερα ευαίσθητα και ακολουθούν τα ωοθυλάκια του άνδρου και τα υπό ανάπτυξη ωοθυλάκια. Τα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθυλακίων φαίνεται ότι είναι ο πρωτεύων στόχος της κυκλοφωσφαμίδης. Η καταστροφή τους μπορεί να γίνει μέσω αλκυλίωσης της κυτταρικής μεμβράνης και των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών ή του πυρήνα. Η καταστροφή των κοκκιωδών κυττάρων πιθανώς επηρεάζει το ωοκύτταρο μέσω των συνδέσμων που είναι γνωστό ότι φέρουν σε επαφή το ωοκύτταρο με τα κοκκιώδη κύτταρα του ωοφόρου δίσκου, που το περιβάλλουν. Η ηλικία είναι ίσως ο πιο καθοριστικός παράγοντας για την ανάπτυξη της ωθητικής ανεπάρκειας όμως η συνολική δόση και η διάρκεια της θεραπείας παίζουν επίσης ρόλο στην εγκατάστασή της. Ασθενείς πάνω από την ηλικία των 40, που θεωρητικά είναι πιο κοντά στη φυσιολογική τους εμμηνόπαυση αναπτύσσουν ωθητική ανεπάρκεια και αμηνόρροια τους πρώτους μήνες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας. Πρέπει να τονισθεί ότι η αμηνόρροια είναι σχεδόν πάντοτε μη αναστρέψιμη στις γυναίκες που είναι μεγαλύτερες από την ηλικία των 30 χρόνων.

Σε μια προοπτική μελέτη προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο του μαστού προσδιορίστηκε αρχικά η οστική πυκνότητα με την έναρξη της χημειοθεραπείας καθώς επίσης 6 και 12 μήνες μετά την έναρξή της. Στις γυναίκες που παρουσίασαν ωθητική ανεπάρκεια διαπιστώθηκε σημαντική οστική απώλεια στη σπονδυλική στήλη και την κεφαλή του μηριαίου στους 6 μήνες (-4.0 % και -2.6 αντίστοιχα) που αυξήθηκε περισσότερο στους 12 μήνες (-3.7 και -2.0% αντίστοιχα) (Πίνακας 1). Ανάλογα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και σε άλλες προοπτικές μελέτες (Εικόνα 1)

Η απώλεια της οστικής μάζας και η οστεοπόρωση συνοδεύουν πιο συχνά τις γυναίκες παρά τους άνδρες. Παρά ταύτα και οι άνδρες χάνουν οστούς και μπορούν να αναπτύξουν οστεοπόρωση. Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες και η συχνότητά του αυξήθηκε σημαντικά στις μέρες μας, καθώς η μέση επιβίωση των ανδρών έχει επιμηκυνθεί. Σήμερα η θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων, είτε μέσω αμφοτερόπλευρης ορχεκτομής ή με τη χορήγηση ενός μακράς διαρκείας GnRH αναλόγου με ή χωρίς αντιαν-



Εικόνα 1. Μεταβολές της οστικής πυκνότητας σπονδυλικής στήλης και κεφαλής μηριαίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ανάλογα με την εμμηνορρυσιακή τους κατάσταση και τη χορήγηση ή μη κλοδρονάτης (Saarto T και συν.)

Πίνακας 1. Μέση μεταβολή οστικής πυκνότητας ΟΜΣΣ και αυχένα μηριαίου σε γυναίκες που παρουσίασαν ωθητική ανεπάρκεια ή διατήρησαν φυσιολογική εμμηνορρυσία μετά χημειοθεραπεία για καρκίνο του μαστού.

| Μέση μεταβολή Ο.Π. | Ωθητική ανεπάρκεια (n=35) | P | Φυσιολογική Ε.Π. (n=14) | P |
|--------------------|---------------------------|-------|-------------------------|----|
| 0-6 μήνες | | | | |
| ΟΜΣΣ | -4.0 | .0001 | -1.0 | NS |
| Αυχένas μηριαίου | -2.6 | .0001 | -0.5 | NS |
| 6-12 μήνες | | | | |
| ΟΜΣΣ | -3.7 | .0001 | -0.2 | NS |
| Αυχένas μηριαίου | -2.0 | .0001 | -0.6 | NS |

Συντομοεύσεις: n αριθμός ασθενών, Ο.Π. οστική πυκνότητα, NS μη σημαντικό, Ε.Π. έμμηνος ρύση.

Διασκευή από βιβλ. Shapiro Ch

δρογόνα, είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της τοπικής προχωρημένης νόσου (σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία) ή του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη. Όμως τα επίπεδα της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων (στα οποία η τεστοστερόνη μετατρέπεται με περιφερική αρωματοποίηση), ορμονών ουσιαστικών στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού,

μειώνονται σημαντικά στη διάρκεια της θεραπείας στέρησης των ανδρογόνων. Έτσι στον ορό των πασχόντων ανευρίσκονται συγκεντρώσεις τεστοστερόνης και οιστρογόνων μικρότερες του 95% και 80% από τα αντίστοιχα φυσιολογικά επίπεδα. Μεγάλη διάρκεια της θεραπείας στέρησης των ανδρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο οστικών επιπλοκών και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οστεοπενία - οστεοπόρωση και μη παθολογικά κατάγματα. Ο Daniell παρουσιάζει 59 άνδρες που υποβλήθηκαν σε αμφοτερόπλευρη ορχεκτομή για Ca προστάτου. Από αυτούς περίπου το 13.6% παρουσίασε οστεοπορωτικά κατάγματα της σπονδυλικής στήλης ή του μηριαίου σε σύγκριση με 1% μόνο των ανδρών που δεν υποβλήθηκε σε ορχεκτομή. Ο ίδιος συγγραφέας όταν ανέλυσε τους 17 από τους 59 ασθενείς που έζησαν πέντε ως δώδεκα χρόνια παρατήρησε ότι 38% αυτών παρουσίασε ένα ή περισσότερα οστεοπορωτικά κατάγματα. Ο Smith και συν. αναφέρουν μείωση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης κατά 8.6% τον πρώτο χρόνο χρήσης GnRH αναλόγων για μη μεταστατικό Ca προστάτου. Σε μια μεγάλη μελέτη που περιλάμβανε 4494 άνδρες με καρκίνο του προστάτη, που πήραν GnRH ανάλογα μέσης διάρκειας χρήσης περίπου δύο χρόνια και παρακολούθηθηκαν για επτά χρόνια διαπιστώθηκε ότι στο τέλος της επταετίας το 35% των ασθενών παρουσίασε κάποιο κάταγμα (παθολογικό ή μη παθολογικό). Όταν στη συνέχεια συγκρίθηκαν τα κατάγματα στους ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στέρησης ανδρογόνων για περισσότερο από δύο χρόνια, με εκείνους που πήραν ίδια θεραπεία αλλά για λιγότερο από δύο χρόνια διαπιστώθηκε ότι οι πρώτοι παρουσίασαν περισσότερα κατάγματα σε σύγκριση με τους δεύτερους στη διάρκεια της παρακολούθησης των επτά χρόνων (Πίνακας 2).

Όμως ασθενείς με καρκίνο του προστάτου ανεξάρτητα από τη θεραπεία παρουσιάζουν οστεοπενία σε ποσοστό 55.9% και οστεοπόρωση της σπονδυλικής στήλης ή του μηριαίου σε ποσοστό 17.6%. Η ηλικία και το ειδικό προστατικό αντιγόνο φαίνεται ότι αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα σε ασθενείς με Ca προστά-

Πίνακας 2. Κατάγματα ασθενών με Ca προστάτου, στην πορεία του χρόνου, που έλαβαν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ΑΑΘ) λιγότερο ή περισσότερο από δύο χρόνια. Τα κατάγματα αναφέρονται σε απόλυτο αριθμό και σε εκατοστιαία αναλογία (αριθμοί στις παρενθέσεις). Διασκευή από Krupski TL και συν.

| | 1 χρόνος | | 3 χρόνια | | 5 χρόνια | | 7 χρόνια | |
|-------------------------|------------------------|--------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------|
| | Διάρκεια ΑΑΘ >2 χρόνια | 2 χρόνια | Διάρκεια ΑΑΘ >2 χρόνια | 2 χρόνια | Διάρκεια ΑΑΘ >2 χρόνια | 2 χρόνια | Διάρκεια ΑΑΘ >2 χρόνια | 2 χρόνια |
| Κατάγματα γενικά | 75 (10.4) | 44 (10.7) | 179 (25) | 110 (26.8) | 264 (36.8) | 134 (32.6) | 326 (45.5) | 168 (40.9) |
| Μη παθολογικά κατάγματα | 75 (10.4) | 43 (10.4) | 177 (24.7) | 106 (25.8) | 256 (35.7) | 131 (31.9) | 314 (43.8) | 163 (39.7) |
| Παθολογικά κατάγματα | 2 (0.2) | 5 (0.7) | 9 (1.2) | 10 (2.4) | 34 (4.7) | 13 (3.1) | 54 (7.5) | 22 (5.3) |

του. Χαμηλή ή ελλιπής πρόσληψη ασβεστίου, κοινό πρόβλημα στους ηλικιωμένους ασθενείς, φαίνεται ότι συμμετέχει επίσης στην εγκατάσταση της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με Ca προστάτου. Σε μια προοπτική μελέτη για την εκτίμηση της οστεοπενίας και της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με Ca προστάτου διαπιστώθηκε ότι 88% των ασθενών προσλάμβαναν λιγότερο από 1000 mg ασβεστίου ημερησίως και 59% λιγότερο από 800 mg ημερησίως.

Σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή, η ανάπτυξη της οστεοπόρωσης είναι πολύ πιθανή διότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς λόγω του dumping συνδρόμου και της διάρροιας αποφεύγουν την κατανάλωση γαλακτοκομικών. Συγχρόνως, όμως, παρατηρείται και δυσανορρόφηση της βιταμίνης D και του ασβεστίου και επομένως οστεοπόρωση ή οστεομαλακία μπορούν να εγκατασταθούν.

ΟΣΤΕΟΠΕΝΙΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η χρήση της εξωτερικής ακτινοβολίας στις κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της οστικής μάζας στα παιδιά. Έτσι η οστεοπενία είναι ένα κοινό εύρημα σε παιδιά που ακτινοβολήθηκαν για όγκους εγκεφάλου και οφείλεται, κυρίως, στην ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης. Είναι γνωστό ότι η αυξητική ορμόνη διεγείρει τον οστικό ανασηματισμό με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της οστικής μάζας. Η αυξητική ορμόνη είναι η πρώτη υποφυσιακή ορμόνη που επηρεάζεται από τη χρήση της κρανιακής εξωτερικής ακτινοβολίας. Η συνολική δόση της ακτινοβολίας καθώς και το ύψος της ημερήσιας δόσης της φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εγκατάσταση ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης. Υποθάλαμο-υποφυσιακή ακτινοβολία με δόσεις μεγαλύτερες από 24 Gy θέτουν τον ασθενή σε κίνδυνο για ανάπτυξη ανεπάρκειας της αυξητικής ορμόνης. Έτσι σε μια μελέτη με 17 παιδιά, που υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοβολία εγκεφάλου με 25 Gy σε 10 δόσεις για 16 μέρες, τα 14 παρουσίασαν παθολογική απάντηση της αυξητικής ορμόνης στη δοκιμασία διέγερσης με ινσουλίνη, ενώ από τα 9 παιδιά που πήραν 24 Gy σε 20 δόσεις για τέσσερες εβδομάδες μόνο ένα παρουσίασε το ίδιο πρόβλημα. Φαίνεται ότι η άμεση καταστροφή των νευρώνων του υποθαλάμου και ίσως η μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι υπεύθυνα για αυτή τη βλάβη.

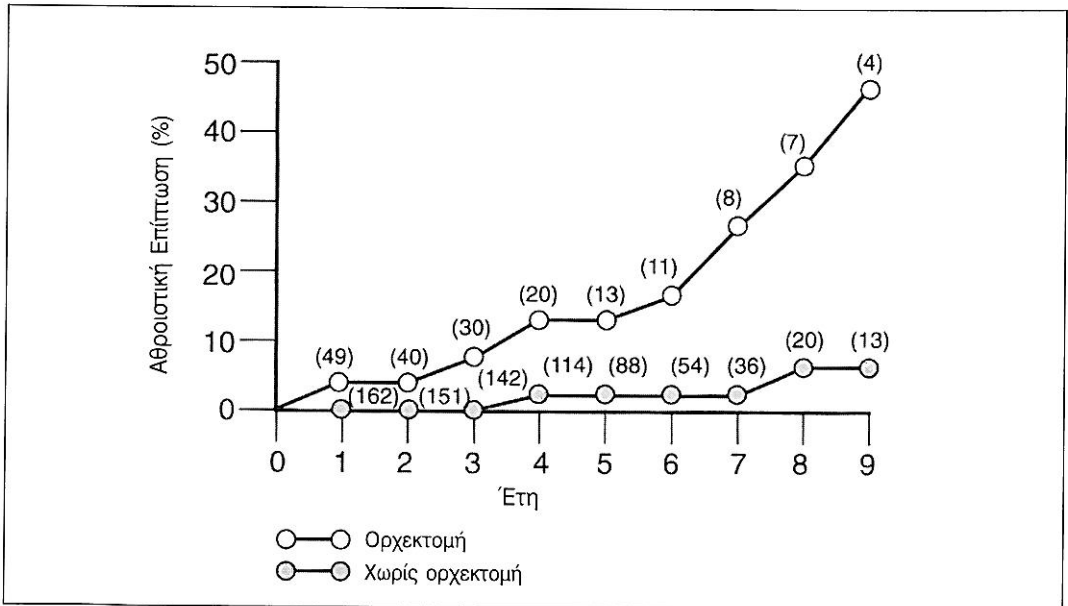
Οι Hoogweg-Nijman και συν. μελετώντας παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία διαπίστωσαν σημαντική μείωση του κυκλοφορούντος IGF-1 και της IGFBP-3 σε 24 επιβιώσαντες από τη νόσο και ανεπαρκή απάντηση της αυξητικής ορμόνης σε όλες τις διεγερτικές δοκιμασίες.

Όμως και άλλοι παράγοντες, πλην της αυξητικής ορμόνης, παίζουν ρόλο στην εγκατάσταση της οστεοπενίας σ' αυτούς τους ασθενείς, όπως λόγου χάρη η μειωμένη κινητικότητα των πασχόντων παιδιών σε σύγκριση με τους υγιείς συνομηλίκους τους, οφειλόμενη τις περισσότερες φορές στην υπερπροστασία των γονέων τους ή ακόμα και η χρήση κορτικοστεροειδών για τη θεραπεία της κύριας νόσου.

Αξίζει με την ευκαιρία να σημειώσουμε ότι το ΚΝΣ των ενηλίκων είναι λιγότερο ευαίσθητο στην εξωτερική ακτινοβολία σε σύγκριση με το ΚΝΣ των παιδιών.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς, που θα υποβληθούν σε θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή ιφωσφαμίδη για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε εκείνους που με τη θεραπεία θ'αναπτύξουν υπογοναδισμό. Επί πλέον η μέτρηση της οστικής πυκνότητας ενδείκνυται στους ασθενείς με νεοπλασίες που από μόνες τους προκαλούν οστική βλάβη όπως, για παράδειγμα, η οξεία λεμφογενής λευχαιμία. Η καλύτερη χρονική στιγμή για την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας διαφέρει από νόσο σε νόσο και από ασθενή σε ασθενή αλλά γενικά καλό είναι να γίνεται εκτίμησή της πριν από την έναρξη της θεραπείας καθώς, επίσης, στο τέλος αυτής. Άν μετά τη θεραπεία διαπιστωθεί οστεοπενία πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα όπως, επίσης, να προγραμματισθεί επανεκτίμηση της οστικής πυκνότητας για ν'αποκλεισθεί προουόσα οστική απώλεια. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε οποιαδήποτε αντινεοπλασματική θεραπεία εμφάνιση οστικού πόνου ή παθολογικών καταγμάτων ή θερμές περιοχές στο σπινθηρογράφημα των οστών είναι πιθανό να οφείλονται σε οστικές μεταστάσεις ή σε κατάγματα που μπορούν ν'αποδοθούν στην μεταθεραπευτική οστεοπόρωση. Πολλές φορές η διαφορική διάγνωση είναι δύσκο-



Εικόνα 2. Κατάγματα ασθενών με Ca προστάτου, με ή χωρίς orchektomia, στην πορεία του χρόνου. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις αντιπροσωπεύουν τους εκάστοτε εναπομείναντες ασθενείς της μελέτης

λη. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα παρουσιάζονται με σφηνοειδή ή αμφίκυκλη παραμόρφωση ή επιπέδωση του σώματος του σπονδύλου στην ακτινογραφία και οι οστικές μεταστάσεις με διαταραγμένη αρχιτεκτονική του οστού στην αξονική τομογραφία

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με καρκίνο δεν είναι εύκολη υπόθεση. Όταν η διάγνωση τεκμηριωθεί, ή με την εκτίμηση της οστικής πυκνότητας ή μετά ένα οστεοπορωτικό κάταγμα, η βασική θεραπεία με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D πρέπει να δοθεί σ' όλους τους ασθενείς στους οποίους δεν υπάρχει αντένδειξη, όπως για παράδειγμα υπερασβεστιαμία.

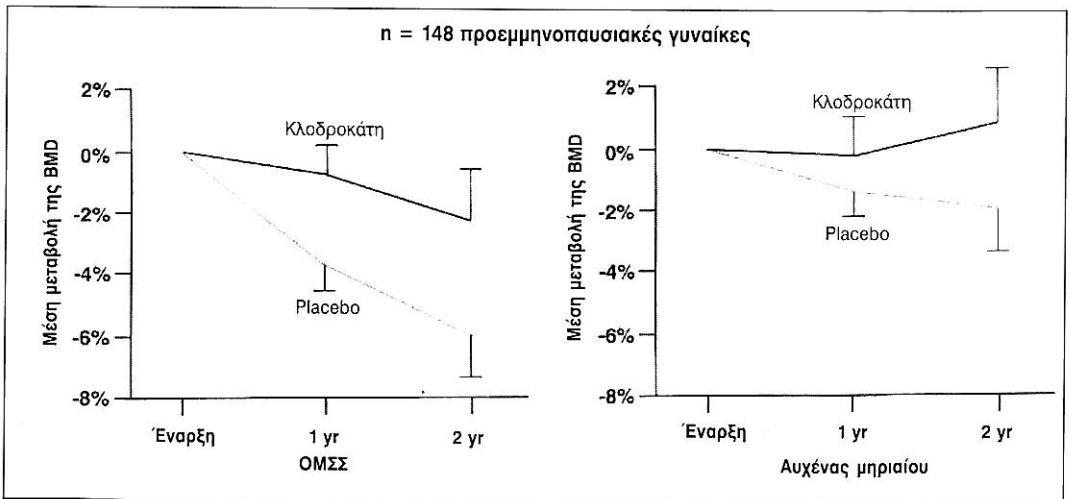
Τα οιστρογόνα, θεραπεία αποτελεσματική στη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης αποτελούν αντένδειξη σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού, μπορούν, όμως, να χρησιμοποιηθούν σε μη ορμονοεξαρτώμενους καρκίνους, όπως λέμφωμα Hodgkin και μη ορμονοεξαρτώμενους όγκους της ωοθήκης.

Η ταμοξιφαίνη, ένα συνθετικό αντιοιστρογόνο, χρησιμοποιείται ευρέως στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, στις γυναίκες. Η ταμοξιφαίνη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο των υποτροπών της νόσου και αυξάνει την επιβίωση. Επί πλέον, η ταμοξιφαίνη ασκεί ευεργετική επίδραση στη διατήρηση της οστικής μάζας στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν είναι όμως τα ευεργετικά της αποτελέσματα στα οστά πάντοτε ικανοποιητικά. Οι Delmas και συν. αναφέρουν 4.25% μείωση της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και 4% στην κεφαλή του μηριαίου μετά τρία χρόνια θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Όμως αύξηση της οστικής μάζας αναφέρεται όταν η ταμοξιφαίνης συγχορηγείται με κλοδρονάτη (1600 mg/d).

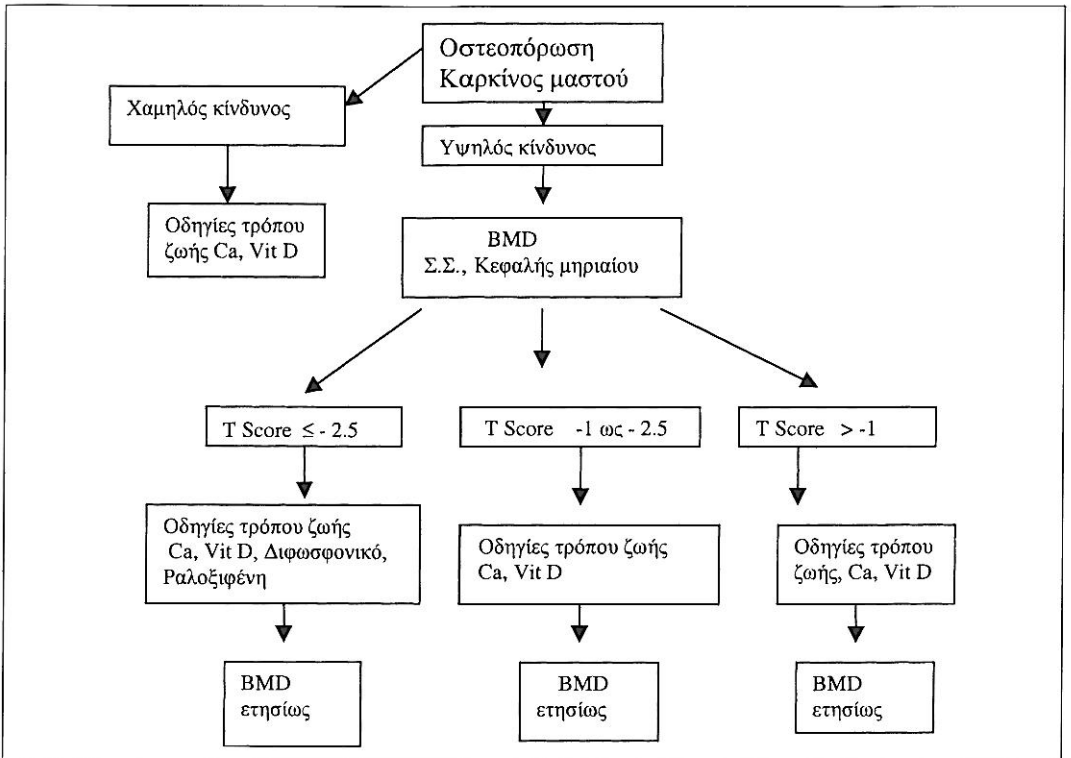
Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs) και, κυρίως, η ραλοξιφένη υπόσχονται πολλά στη θεραπεία της οστεοπόρωσης των καρκινοπαθών καθώς με την οιστρογονική τους δράση στα οστά μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κατάγματος και μέσω της αντιοιστρογονικής τους δράσης στον μαστικό αδένα μειώνουν την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Φαίνεται πλέον ότι τα SERMs μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού μετά επιτυχή θεραπεία της νόσου, αρκεί να μην έχει προηγηθεί μακρόχρονη χορήγηση ταμοξιφαίνης, ουσίας όμοιας με τη ραλοξιφένη, της οποίας χρήση για περισσότερο από δέκα χρόνια συνδέεται με περισσότερες υποτροπές καρκίνου του μαστού.

Τα διφωσφονικά, που είναι ισχυροί αναστολείς της απορρόφησης του οστού χρησιμοποιούνται τόσο σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις όσο και για την πρόληψη και θεραπεία των σπονδυλικών και περιφερικών καταγμάτων. Τα διφωσφονικά πρωτίστως ενδείκνυνται σε ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενους όγκους, όπως ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη, στους οποίους η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αντενδείκνυται. Αρχικά χρησιμοποιήθηκε η, από του στόματος, κλοδρονάτη. Ο Saarto και συν. χορήγησαν 1600 mg κλοδρονάτης ημερησίως σε 148 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο

του μαστού, που είχαν πάρει θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και φλουορακίλη. Στις ασθενείς, και σε ομάδα ελέγχου, εκτίμησαν την οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης και του αυχένα του μηριαίου πριν από τη χορήγηση της κλοδρονάτης καθώς, επίσης, ένα και δύο χρόνια μετά, και διαπίστωσαν μεταβολές από τη βασική τιμή της οστικής πυκνότητας στη σπονδυλική στήλη και τον αυχένα του μηριαίου κατά -2.2% και +0.9% αντίστοιχα στην ομάδα της κλοδρονάτης και -5.9% και -2.0% αντίστοιχα στην ομάδα ελέγχου (Εικόνα 3) στα δύο χρόνια. Τα νεώτερα διφωσφονικά αλενδρονάτη και ριζενδρονάτη, που ευρέως χρησιμοποιούνται σήμερα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, φαίνεται ότι ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα στη σκελετική νόσο του καρκίνου. Ένα άλλο διφωσφονικό, η νεριδρονάτη, σε ενδομυϊκή χορήγηση 25mg κάθε μήνα φαίνεται ότι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της οστικής απώλειας της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων για καρκίνο του προστάτη σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους δεν χορηγήθηκε διφωσφονικό, όπως παρουσιάζεται σε μια πρόσφατη μελέτη των Morabito και συνεργατών. Ζολεδρονικό οξύ (4mg ανά τρεις μήνες για ένα χρόνο) χρησιμοποιήθηκε από τους Smith και συνεργάτες σε 106 ασθενείς με Ca προστάτου, χωρίς οστικές μεταστάσεις, που βρίσκονταν σε θεραπεία στέρησης ανδρογόνων και διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής μάζας της σπονδυλικής στήλης και της κεφαλής του μηριαίου κατά 5.6% και 1.2% αντίστοιχα. Τελευταία άρχισε η χορήγηση 4mg ζολεδρονικού οξέως, ενδοφλεβίως, ανά έτος, σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα της μελέτης αναμένονται. Όμως όλες οι μελέτες με τα διφωσφονικά επικεντρώνουν το ενδιαφέρον τους κυ-



Εικ. 3. Μεταβολή της οστικής πυκνότητας προεμμηνοπαυσιακών γυναικών μετά χημειοθεραπεία, σε ομάδα ελέγχου και σε ασθενείς που πήραν κλοδρονάτη



Εικόνα 4. Οδηγίες για τον χειρισμό ασθενών με καρκίνο του μαστού - οστεοπόρωση, Διασκευή από ASCO 2003, Hillner BC και συνεργάτες (Αντίστοιχα ισχύουν για τον καρκίνο του προστάτη)

ρίως στην οστική πυκνότητα. Επί πλέον μελέτες χρειάζονται για να καθορίσουν την αποτελεσματικότητα των διφωσφονικών στην πρόληψη των καταγμάτων στους καρκινοπαθείς.

Επειδή η αυξητική ορμόνη παίζει σπουδαίο ρόλο στην αύξηση των οστών και την επίτευξη της κορυφαίας οστικής πυκνότητας, θεραπεία υποκατάστασης με αυξητική ορμόνη πρέπει να δοθεί σε όλα τα παιδιά με ιστορικό καρκίνου που ανέπτυξαν ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης μετά εξωτερική ακτινοβολία.

Η χορήγηση της τεριπαρατίδης, συνθετικής παραθορμόνης, αντενδείκνυται για τη θεραπεία οστεοπόρωσης των καρκινοπαθών, κυρίως εκείνων που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστικών μεταστάσεων ή υπερασβεστιαίας διότι η χορήγησή της έχει συνδεθεί με οστεοσάρκωμα στα πειραματόζωα.

Αλλαγή στον τρόπο ζωής με διακοπή καπνίσματος, ελάχιστη κατανάλωση αλκοόλ και συχνή άσκηση, χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D αποτελούν απαραίτητα συμπληρώματα της αγωγής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η οστεοπόρωση είναι κοινό και πολυπαραγοντικό εύρημα σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου. Σήμερα υπάρχουν συνεχώς αυξανόμενες ενδείξεις για τις αρνητικές επιδράσεις του καρκίνου, ως νόσου, και των ειδικών θεραπειών του στο σκελετό. Δυστυχώς ο ιατρικός κόσμος, που ασχολείται με τη θεραπεία του καρκίνου, μόλις τώρα αρχίζει να κατανοεί το πρόβλημα.

Με δεδομένο τη μακρά επιβίωση πολλών ασθενών με καρκίνο, πρέπει να ελέγχεται η οστική πυκνότητα και να εκτιμάται η χορήγηση ειδικής θεραπείας, ειδικότερα στους ασθενείς αυξημένου κινδύνου (Εικόνα 4), ώστε να μειώνεται η οστική απώλεια. Ο έλεγχος της οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνεται επί μακρόν σε ασθενείς που πήραν θεραπεία, η οποία καταστρέφει, άμεσα ή έμμεσα, το σκελετικό σύστημα διότι η οστεοπόρωση των καρκινοπαθών μπορεί να προληφθεί ή ακόμα και να θεραπευθεί. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται από τους ειδικούς στους άνδρες με καρκίνο του προστάτη, που υποβάλλονται σε θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη οστεοπόρωσης.

Έλλειψη της γνώσης των πιθανών παρενεργειών της αντινεοπλασματικής αγωγής στα οστά μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιο πόνο, ανικανότητα και μειωμένη ποιότητα ζωής από τον πόνο ή τα οστικά κατάγματα. Η πρόκληση είναι να κατανοήσει και να εκτιμήσει κανείς τον κίνδυνο της οστεοπόρωσης στους καρκινοπαθείς και να την συμπεριλάβει στην παρακολούθηση των ασθενών ως αναπόσπαστο έλεγχο, ώστε να αρχίσει αντιοστεοπορωτική αγωγή πριν εμφανισθούν κατάγματα.

Τα διφωσφονικά και τα SERMs υπόσχονται πολλά στο χειρισμό της οστεοπόρωσης στους καρκινοπαθείς.

Επί πλέον μελέτες χρειάζονται: α) για να εκτιμηθεί η καλύτερη χρονική στιγμή υπολογισμού της οστικής πυκνότητας, κυρίως των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών στις οποίες διαγιγνώσκεται καρκίνος του μαστού και β) η αξία της προληπτικής θεραπείας σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χημειοθεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mittan D, Lee Sh, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM: Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3656-3661, 2002
2. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 157:439-444, 1997
3. Barr RD, Simpson T, Webber CE, et al. Osteopenia in children surviving brain tumours. *Eur J Cancer* 34:873-877, 1998
4. Diamont T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxin significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and post menopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1184-1188, 1990

5. Lower EE, Blau R, Gazder P, et al. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Womens Health Gend Based Med* 8:949-954, 1999
6. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 1718-1729, 1996
7. Shapiro ChL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19:3306-3311, 2001
8. Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: A randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 15:1341-1347, 1997
9. Krupski TL, Smith MR, Lee WCh et al. Natural history of bone complication in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 101:541-549, 2004
10. Smith MR, McGoven FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 345:945-955, 2001
11. Morote J, Martinez E, Trilla E et al. Osteoporosis during continuous androgen deprivation: influence of the modality and length of treatment. *Eur Urol* 44:661-665, 2003
12. Fontages E, Fontana A, Delmas P. Osteoporosis and breast cancer. *Joint Bone Spine* 71:102-110, 2004
13. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, et al. Neridronate prevents bone loss in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Bone Miner Res* 19:1766-1770, 2004
14. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA et al. Low bone mineral density in hormone-naive men with prostate carcinoma. *Cancer* 91:2238-2245, 2001
15. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 11:1774-1783, 1996
16. Ecklund K, Laor T, Goorin AM, et al. Methotrexate osteopathy in patients with osteosarcoma. *Radiology* 202:543-547, 1997
17. Hoorweg-Nijman JGG, Kardos G, Roos JC, et al. Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol* 50:665-673, 1996
18. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, et al. Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 32:272-278, 1999
19. Barr RD, Simpson T, Webber CE, et al. Osteopenia in children surviving brain tumors. *Eur J Cancer* 34:873-877, 1998
20. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American society of clinical oncology 2003. Update of the role of bisphosphonates and bone loss health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:1-16, 2003
21. Radetti G, Castellani C, Tato L et al. Bone mineral density in children and adolescent female with high doses of L- thyroxin. *Horm Res* 1993;39:127-131
22. Delmas P.D., Balena R., Confraveux E. et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 15:955-962, 1997

23. Love R., Mazess PH.D., Barden H. et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 326:852-856, 1992
24. Nesbit M., Krivit W., Heyn R et al. Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary and skeletal systems. *Cancer* 37:1048-1054, 1976
25. Smith MR. Management of treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 29:211-218, 2003
26. Gross GJ., Ott CD, Lindsey AM. et al. Postmenopausal breast cancer survivors at risk for osteoporosis physical activity, vigor, and vitality. *Oncol Nurs Forum* 29:1295-1300, 2002
27. Body JJ. Zoledronic acid: an advance in tumour bone disease therapy and a new hope for osteoporosis. *Exp Opin Pharm.* 4:567-580, 2003
28. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 168:1005-1007
29. Smith MR, Fallon MA, Lee H et al. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3841-3846, 2004
30. Bae DC, Stein BS. The diagnosis and treatment of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy for advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 172:2137-2144, 2004
31. Moyad MA. Complementary therapies for reducing the risk of osteoporosis in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone treatment/orchiectomy for prostate cancer: a review and assessment of the need for more research. *Urology* 59:34-40, 2002
32. Diamond T, Higano C, Smith MR et al. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy. *Cancer* 100:892-899, 2004
33. Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 18:1570-1593, 2000
34. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin N Am* 31:331-352, 2004
35. Powles TJ, Hickish T, Kanis J et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 14:78-84, 1996
36. Cust MP, Whitehead MI, Powles R et al. Consequences and treatment of ovarian failure after body irradiation for leukaemia. *Br Med J* 299:1494-1497, 1989
37. Tillmann V, Darlington ASE, Eiser C. et al. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 17:1073-1080, 2002
38. Uzzan B, Campos J, Cucherat M et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4278-4289, 1996

Ερωτήσεις

1. Ο καρκίνος, ως νόσος, μπορεί να προκαλέσει οστική απώλεια;
2. Με ποιον μηχανισμό η χημειοθεραπεία προκαλεί οστική απώλεια;
3. Σε πόσο χρονικό διάστημα από την έναρξη της χημειοθεραπείας εμφανίζεται η οστική απώλεια σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού;
4. Ποια είναι η επίδραση της θεραπείας καταστολής με θυροξίνη στα οστά παιδιών με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυροειδής;
5. Γιατί οι άνδρες με καρκίνο του προστάτη βρίσκονται σε κίνδυνο απώλειας οστού;
6. Ποια είναι η αναφερόμενη μείωση της οστικής πυκνότητας της σπονδυλικής στήλης τον πρώτο χρόνο χρήσης GnRH αναλόγων για μη μεταστατικό Ca προστάτου;
7. Η μεγάλη διάρκεια χρήσης αντιανδρογόνων αυξάνει τον κίνδυνο οστικών επιπλοκών και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οστεοπενία-οστεοπόρωση και μη παθολογικά κατάγματα;
8. Τι πρέπει να κάνουν ασθενείς με Ca προστάτου για να μειώσουν την οστική απώλεια που προκαλείται από τη θεραπεία στέρησης των ανδρογόνων;
9. Πρέπει όλοι οι ασθενείς με Ca προστάτου να πάρουν θεραπεία με διφωσφονικά για να προλάβουν την απώλεια της οστικής μάζας που προκαλείται από την αντιανδρογονική θεραπεία;
10. Ποιός είναι ο μηχανισμός της οστεοπενίας σε παιδιά που ακτινοβολήθηκαν για όγκους εγκεφάλου;
11. Ποιόν έλεγχο-αντιμετώπιση προτείνετε σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ή προστάτου για ενδεχόμενη οστική νόσο οφειλόμενη στη θεραπεία του καρκίνου;
12. Η θυροξίνη, ως θεραπεία καταστολής, επηρεάζει την οστική πυκνότητα ενηλίκων γυναικών;