

1

Καρκίνος μαστού και οστική νόσος

Λουίζα-Όλγα Μπούμη

Εισαγωγή

Η εργασία αυτή έχει ως στόχο να αναδείξει τις συνέπειες του καρκίνου μαστού των γυναικών και των θεραπειών του στην υγεία των οστών. Αρχικά γίνεται μία σύντομη αναφορά σε γενικά στοιχεία που αφορούν τον καρκίνο μαστού, τη διάγνωση, τα χαρακτηριστικά του όγκου και την επιλογή κατάλληλης θεραπείας. Στη συνέχεια καταγράφεται συνοπτικά η γενικευμένη οστική απώλεια που προκαλεί ο πρωτοπαθής όγκος του μαστού, και η τοπική οστική καταστροφή των μεταστάσεων. Εκτενέστερα αναλύονται οι επιδράσεις στα οστά θεραπειών που εφαρμόζονται εδώ και πολλές δεκαετίες όπως η ακτινοθεραπεία. Μεγαλύτερη όμως έμφαση δίνεται στην πρόκληση οστικής απώλειας και αύξησης του καταγματικού κινδύνου που προκαλούν, κυρίως μέσω οιστρογονοπενίας, οι συστηματικές θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία, οι ορμονοθεραπείες με ιδιαίτερη αναφορά στις νεότερες εξ αυτών, τους αναστολείς αρωματάσης. Οι αναστολείς αρωματάσης καθότι νεότερες και όλο και πιο ευρέως χορηγούμενες, συγκεντρώνουν πλήθος μελετών που είτε ολοκληρώθηκαν είτε αναμένεται να ολοκληρωθούν και οι οποίες αναδεικνύουν τις καταστροφικές οστικές επιπτώσεις αυτών. Για το λόγο αυτό έχουν ήδη αναπτυχθεί αλγόριθμοι αντιμετώπισης της οστικής απώλειας συνεπεία των θεραπειών αυτών και οι οποίοι καταγράφονται επίσης. Σύντομη περιγραφή γίνεται για τις νεότερες στοχευμένες αντικαρκινικές θεραπείες.

1. Καρκίνος μαστού

1.1 Επίπτωση και επιδημιολογία

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος στις γυναίκες παγκοσμίως. Το 2012 η εκτιμώμενη, προσαρμοσμένη με την ηλικία, επίπτωση καρκίνου του μαστού σε 40 Ευρωπαϊκές χώρες ήταν 94.2/100 000 και η θνησιμότητα 23.1/100 000. Το ένα τέταρτο των περιπτώσεων παρατηρούνται σε γυναίκες πριν τα 50 έτη, και λιγότερο από 5% σε γυναίκες κάτω των 35 ετών. Περίπου 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου είναι ήδη μεταστατικοί στην πρωτοδιάγνωση. Η επίπτωση αυξήθηκε με την εισαγωγή της μαστογραφίας στις διαγνωστικές μεθόδους και αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Από το 1990, η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται κατά 1,5% ετησίως. Εξαιτίας όμως της εξέλιξης των μεθόδων έγκαιρης διάγνωσης, αλλά και της συστηματικής θεραπείας, τα ποσοστά θνητότητας μειώνονται σταθερά στις περισσότερες Δυτικές χώρες. Παρόλα αυτά παρα-

μένει η συχνότερη αιτία θανάτου νεοπλασματικής αιτιολογίας στις γυναίκες των Ευρωπαϊκών χωρών.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου είναι: η γενετική προδιάθεση, η έκθεση σε οιστρογόνα (ενδογενή και εξωγενή), η ιονίζουσα ακτινοβολία, ο χαμηλός αριθμός γεννήσεων και το ιστορικό άτυπης υπερπλασίας. Ο δυτικός τρόπος ζωής, η παχυσαρκία και η κατανάλωση αλκοόλ επίσης συμβάλουν στην εμφάνιση καρκίνου [1].

1.2 Διάγνωση και μοριακή βιολογία

Η διάγνωση του καρκίνου του μαστού στηρίζεται στην κλινική εξέταση σε συνδυασμό με τις απεικονιστικές μεθόδους όπως η μαστογραφία και ο υπέρηχος. Η επιλογή της θεραπείας γίνεται κατόπιν σταδιοποίησης για ύπαρξη λεμφαδενικής διασποράς ή και απομακρυσμένων μεταστάσεων σύμφωνα με το σύστημα TNM, και κατόπιν βιοψίας η οποία θα επιβεβαιώσει την κακοήθεια και θα αποκαλύψει την ιστολογία του όγκου. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου που είναι χρήσιμα για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι ο ιστολογικός τύπος, το στάδιο, η ανοσοϊστοχημεία που θα αποκαλύψει την ύπαρξη ή όχι οιστρογονοϋποδοχέων, η ανεύρεση γονιδιακής έκφρασης για τον υποδοχέα προγεστερόνης και για τον HER2 (human epidermal growth factor 2 receptor) παράγοντα, καθώς και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67 [1].

1.2.1 Ιστολογικοί τύποι

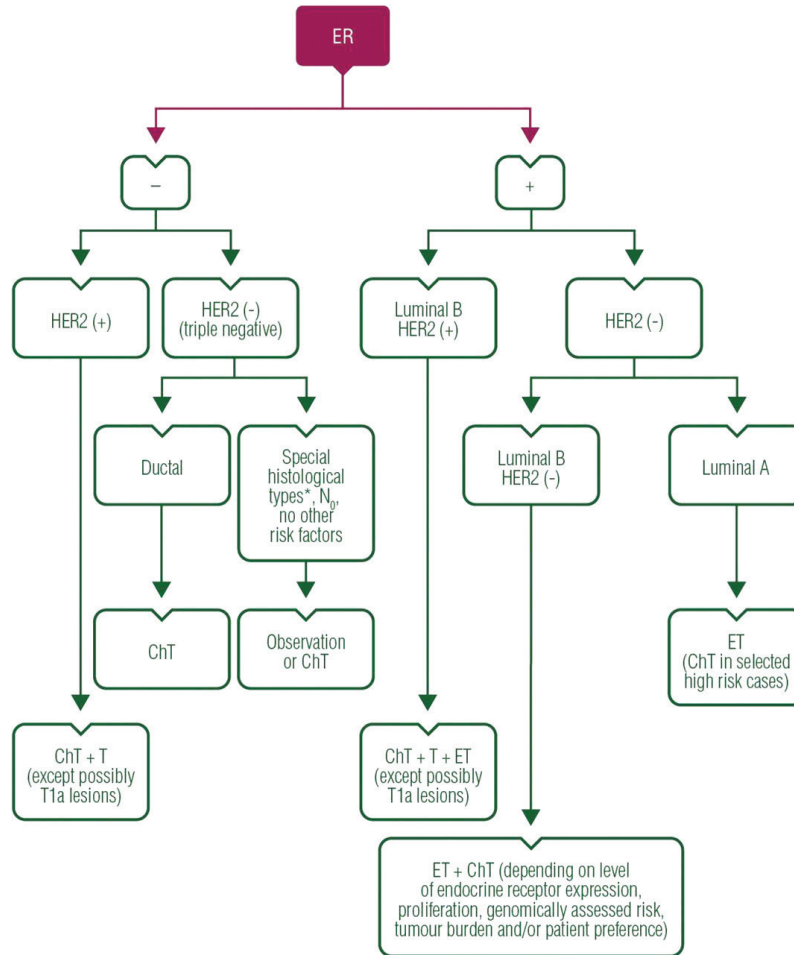
Οι πιο συχνοί ιστολογικοί τύποι του καρκίνου μαστού [1], είναι:

- Μη διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (DCIS - Ductal Carcinoma In Situ).
- Μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS - Lobular Carcinoma In Situ).
- Διηθητικό πορογενές καρκίνωμα (IDC - Invasive Ductal Carcinoma): ο πιο συχνός και επιθετικός τύπος.
- Διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (ILC - Invasive Lobular Carcinoma).

Οι λιγότερο συχνοί καρκίνοι του μαστού είναι [1]:

- Μυελοειδές καρκίνωμα.
- Σωληνώδες καρκίνωμα.
- Κολλοειδές ή βλενώδες καρκίνωμα.
- Θηλώδες καρκίνωμα.
- Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού.

Εδώ και αρκετά χρόνια, η αναγνώριση κάποιων μοριακών δεικτών ανταπόκρισης του όγκου σε θεραπείες έφερε μία σημαντική αλλαγή στη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών αυτών. Η ανίχνευση με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR), του ογκο-



Εικ. 1. Αλγόριθμος συστηματικής θεραπείας σύμφωνα με την έκφραση των βιοδεικτών και του φαινοτύπου του όγκου. ER: οιστρογονικός υποδοχέας, HER2: υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (human epidermal growth factor 2 receptor), ChT: χημειοθεραπεία, ET: ορμονοθεραπεία, T: trastuzumab [1].

γονιδίου HER2 (c-erbB2) και του Ki67 (MIB1) είναι αναπόσπαστα στοιχεία της διαγνωστικής προσέγγισης.

Παράλληλα, η μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του μαστού, η οποία προκύπτει από τους συνδυασμούς των βιοδεικτών ER, PR και HER2, χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική. Αναγνωρίζονται τέσσερις υπότυποι: αυλικού (luminal) τύπου A (ER+/PR+/HER2-), αυλικού τύπου B (ER+/PR+/HER2+), τριπλά αρνητικοί όγκοι που συχνά είναι και βασικού τύπου (ER-/PR-/HER2-) και όγκοι που εκφράζουν HER2 υποδοχείς (ER-/PR-/HER2+). Ο Ki-67 (δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού) είναι σημαντικός δείκτης στην ταξινόμηση, κυρίως στο διαχωρισμό των αυλικού τύπου A και αυλικού τύπου B με HER2 αρνητικούς όγκους. Αυτοί οι υπότυποι έχουν επιδημιολογικές διαφορές, διαφορές στην πρόγνωση, επιβίωση, στην πιθανότητα για μετάσταση, αλλά και στην ανταπόκριση σε θεραπείες. Τα αυλικού τύπου καρκινώματα έχουν καλύτερη πρόγνωση, ενώ τα HER2 θετικά, τα βασικού τύπου και τα τριπλά αρνητικά καρκινώματα έχουν επιθετική συμπεριφορά [1].

1.3 Θεραπεία τοπικής νόσου

1.3.1 Χειρουργείο

Η αφαίρεση του όγκου μπορεί να γίνει πριν την εφαρμογή συστηματικής θεραπείας είτε με ολική μαστεκτομή, είτε με διατήρηση του υγιούς μαστού. Επίσης το χειρουργείο μπορεί να γίνει μετά την μείωση του μεγέθους του όγκου με την εφαρμογή συστηματικής θεραπείας.

1.3.2 Ακτινοθεραπεία

Συνίσταται κυρίως μετά την χειρουργική αφαίρεση με μερική μαστεκτομή, καθώς και μετά από ολική μαστεκτομή με θετικούς λεμφαδένες.

1.3.3 Συστηματική θεραπεία

Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πρέπει να βασίζεται στην ευαισθησία του όγκου σε αυτήν, στο όφελος από την χορήγησή της, στον κίνδυνο υποτροπής, στην ηλικία της ασθενούς, και στην συνολική κατάσταση της υγείας της. Η συστηματική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται μέσα σε 2-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο [1] (Εικόνα 1).

1.3.4 Ορμονοθεραπεία

Η ορμονοθεραπεία συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με θετικούς οιστρογονοϋποδοχείς (ER) ανεξάρτητα από την χορήγηση χημειοθεραπείας ή/και στοχευμένης θεραπείας. Η επιλογή του θεραπευτικού παράγοντα εξαρτάται από την εμμηνορρυσιακή κατάσταση της ασθενούς.

- Στις προεμμηνοπαυσιακές χορηγείται ταμοξιφαίνη 20 mg/ημέρα για 5-10 έτη. Στις γυναίκες που γίνονται εμμηνοπαυσιακές μέσα στα πρώτα 5 έτη της χορήγησης ταμοξιφαίνης, η έναρξη ενός αναστολέα αρωματάσης όπως λετροζόλη προσφέρει ιδιαίτερο όφελος. Η προσθήκη ενός GnRH αναλόγου με στόχο την περαιτέρω καταστολή της ωθηκικής λειτουργίας είναι αμφιλεγόμενη λόγω της πιθανής παράλληλης χορήγησης χημειοθεραπείας που προκαλεί γοναδοκαταστολή. Για τις ασθενείς στις οποίες αντενδείκνεται η ταμοξιφαίνη, μπορεί να χορηγηθεί ένα GnRH ανάλογο σε συνδυασμό με έναν αναστολέα αρωματάσης, ενώ όταν αντενδείκνεται και οι αναστολείς αρωματάσης, μπορεί να χορηγηθεί μόνο GnRH ανάλογο.
- Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ενδείκνυται τόσο η ταμοξιφαίνη όσο και οι αναστολείς αρωματάσης (AI), οι οποίοι μπορούν να χορηγηθούν εξ αρχής, είτε μετά από 2-3 έτη λήψης ταμοξιφαίνης, είτε σαν συμπληρωματική θεραπεία μετά από 5 έτη ταμοξιφαίνης. Δεν υπάρχει αποδεδειγμένο όφελος για χορήγηση AIs για πάνω από 5 έτη [1].

1.3.5 Χημειοθεραπεία

Η χημειοθεραπεία συστήνεται στις περισσότερες περιπτώσεις τριπλά αρνητικών όγκων, όγκων θετικών για HER2 και σε υψηλού κινδύνου αυλικού τύπου HER2 αρνητικών όγκων. Το μεγαλύτερο όφελος της χημειοθεραπείας αναδεικνύεται στους ER αρνητικούς όγκους. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι αυτό που περιέχει ανθρακυκλίνες και ταξάνες, ενώ σε κάποιες ασθενείς χρησιμοποιείται και το σχήμα CMF (κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φλουορακίλη). Τέσσερις κύκλοι δοξορουβικίνης και κυκλοφωσφαμίδης θεωρούνται ίσης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας με έξι κύκλους CMF. Η χορήγηση ανθρακυκλινών και στη συνέχεια ταξάνων ή το αντίθετο έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την ταυτόχρονη χορήγησή τους. Η διάρκεια χορήγησης της χημειοθεραπείας είναι από 12-24 εβδομάδες (4-8 κύκλοι) [1].

1.3.6 HER2 Στοχευμένη θεραπεία

Η χορήγηση trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε όγκους με υπερέκφραση HER2 υποδοχών μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής. Η διάρκεια χορήγησής του είναι ένα έτος, και συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη λήψη ανθρακυκλίνης λόγω αύξησης του κινδύνου καρδιοτοξικότητας [1].

1.3.7 Διφωσφονικά

Η προφυλακτική έναντι των μεταστάσεων χορήγηση διφωσφονικών δεν έχει επισήμως εγκριθεί,

αλλά μπορεί ενδεχομένως να οφελήσει γυναίκες με χαμηλά οιστρογόνα (που λαμβάνουν θεραπεία ωθηκικής καταστολής ή είναι μετεμμηνοπαυσιακές) όπου υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξάνει το ελεύθερο νόσου διάστημα επιβίωσης καθώς και την συνολική επιβίωση των ασθενών με νόσο. Ασφαλώς χορηγούνται με επίσημη ένδειξη για την αντιμετώπιση της προκαλούμενης από τις θεραπείες οστικής απώλειας στις γυναίκες αυτές [1].

1.4 Θεραπεία τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου

Η επιλογή του κατάλληλου σχήματος θα πρέπει να περιλαμβάνει όπως και για την πρωτοπαθή νόσο, τη βιολογία του όγκου, τις προηγούμενες θεραπείες, συννοσηρότητες, την αναμενόμενη ανταπόκριση στη θεραπεία, τη γνώμη της ασθενούς. Η ορμονοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής στους θετικούς για ορμονοϋποδοχείς όγκους, εκτός αν υπάρχει υποψία για αντοχή του όγκου στη θεραπεία αυτή. Οι στοχευμένες θεραπείες χορηγούνται στους θετικούς για HER2 μεταστατικούς όγκους σε συνδυασμό με χημειο- ή ορμονοθεραπεία [2].

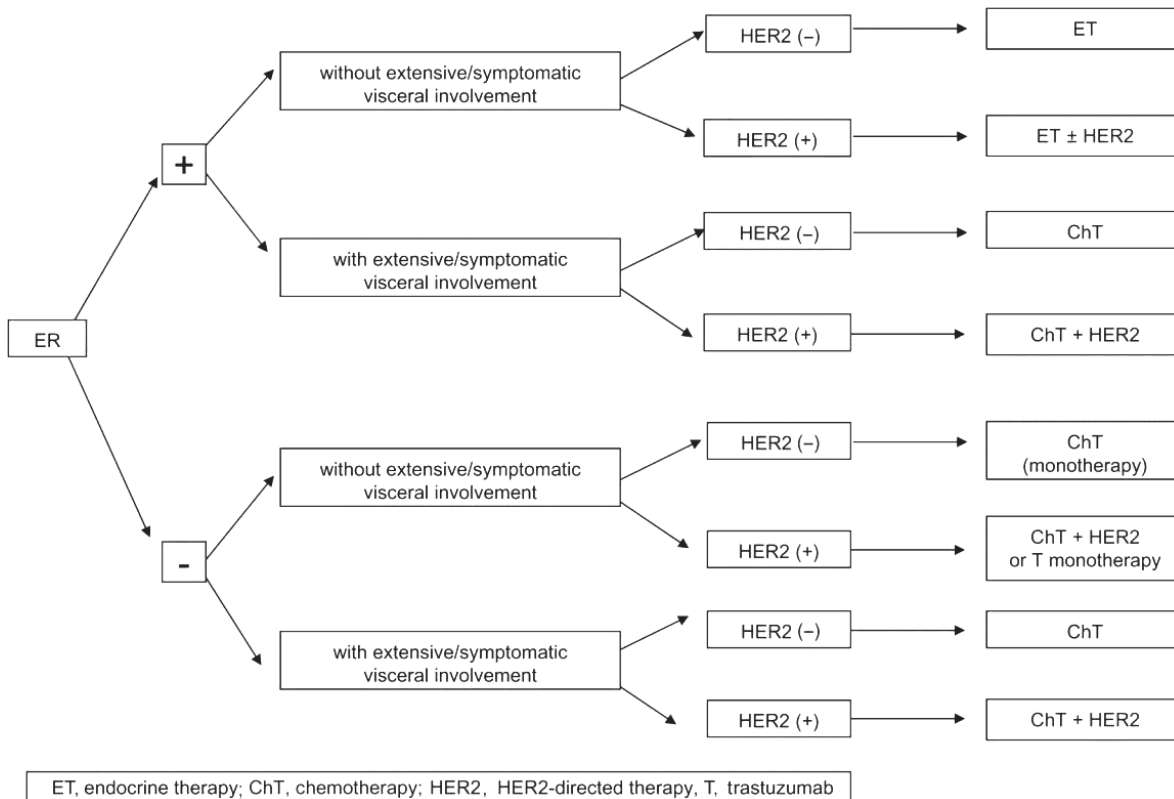
Η χορήγηση χημειοθεραπείας σαν μονοθεραπεία προτιμάται σε μεταστατικούς όγκους που δεν έχουν σαφή κλινική πρόοδο, σε απειλητικές για τη ζωή σπλαγχνικές μεταστάσεις ή όταν υπάρχει ανάγκη για άμεση συμπτωματική ανακούφιση του ασθενούς [2] (Εικόνα 2).

Η παραπάνω περιγραφή των χορηγούμενων αντικαρκινικών θεραπειών και των ενδείξεών τους έγινε προκειμένου να αναλυθεί στα επόμενα κεφάλαια η επίδραση αυτών στην οστική μάζα και στον καταγματικό κίνδυνο των γυναικών που τις λαμβάνουν.

2. Πρωτοπαθής όγκος και οστική νόσος

2.1 PTHrP

Η οστική απώλεια που προκαλείται σε ασθενείς με καρκίνο μαστού δεν οφείλεται μόνο στις χορηγούμενες θεραπείες ή στις οστικές μεταστάσεις, αλλά και σε ουσίες που παράγονται από τον ίδιο τον πρωτοπαθή όγκο, και προκαλούν γενικευμένη οστεοπενία. Οι ουσίες αυτές είναι είτε ορμόνες είτε κυτοκίνες, και περιλαμβάνουν την PTHrP (parathyroid hormone-related protein), παράγοντες που εκκρίνονται από τις οστεοβλάστες μετά από διέγερσή τους από τα κύτταρα του όγκου, όπως ο παράγοντας RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), και οι ιντερλευκίνες IL-6, IL-3 [3]. Ο ρόλος της PTHrP όσον αφορά στις σκελετικές επιπλοκές του καρκίνου του μαστού είναι αντικείμενο πολλών ερευνών και ειδικά η ανάδειξη της PTHrP ως πιθανή αιτία υπερασβεστιαμίας στις ασθενείς αυτές. Ο όρος χυμική υπερασβεστιαμία της κακοήθειας περιγράφει ακριβώς την υπερασβεστιαμία που έχουν οι ασθενείς σε απουσία μεταστάσεων. Η αφαίρεση του όγκου όταν δεν υπάρχουν δευτεροπαθείς βλάβες αποκαθιστά



Εικ. 2. Αλγόριθμος θεραπευτικής αντιμετώπισης τοπικής υποτροπής ή μεταστατικής νόσου σύμφωνα με την ESMO.

τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό. Τα κύτταρα του όγκου εκτός από την PTHrP παράγουν και άλλους παράγοντες που δρουν στον σκελετό και αυξάνουν την οστική απορρόφηση, και στους νεφρούς όπου μειώνουν την αποβολή του ασβεστίου και αυξάνουν την αποβολή του φωσφόρου. Η κατάσταση αυτή της χυμικής υπερασβεστιαϊμίας της κακοήθειας είναι παρόμοια με τον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό. Η απομόνωση της PTHrP έγινε από κακοήθη κύτταρα πνεύμονος και μαστού, και αποδείχθηκε ότι πρόκειται για μία πρωτεΐνη με 141 αμινοξέα, εκ των οποίων τα 8 από τα πρώτα 13 ήταν ίδια με αυτά της PTH. Οι ομοιότητες που αναδείχθηκαν μεταξύ των δύο ορμονών εξηγούν την κοινή τους δράση μέσω των ίδιων υποδοχέων. Η PTHrP διεγείρει την οστική απορρόφηση και, όπως η PTH, δρα αρχικά στις οστεοβλάστες με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών, αυξάνει την απέκκριση του φωσφόρου και μειώνει την απέκκριση του ασβεστίου. Επίσης προκαλεί αγγειοδιαστολή και χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών.

Σε μία μελέτη των Taube και συν. (1994), όπου ελήφθησαν οστικές βιοψίες από σημεία του σκελετού που ήταν μακριά από τις μεταστατικές περιοχές, φάνηκε αυξημένος ρυθμός οστικού μεταβολισμού με αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην παραγωγή PTHrP από τα κύτταρα του όγκου [4]. Η PTHrP έχει τόσο παρα-

κρινικές όσο και ενδοκρινικές ιδιότητες. Μία μελέτη σε πρωτοπαθείς και μεταστατικούς (στα οστά) καρκίνους μαστού, έδειξε ότι το 85% των μεταστατικών καρκίνων εξέφραζαν PTHrP. Έτσι διεξήχθη το συμπέρασμα ότι η παραγωγή PTHrP σαν οστεοαπορροφητικός παράγοντας ευνοεί την επέκταση του όγκου στα οστά [5,6].

3. Οστικές μεταστάσεις καρκίνου μαστού και οστική νόσος

3.1 Εισαγωγή

Ο σκελετός είναι από τα πιο κοινά όργανα που προσβάλλονται από τον μεταστατικό καρκίνο με τον καρκίνο του μαστού να είναι μία από τις πιο συχνές πρωτοπαθείς εστίες αφού έχει ιδιαίτερα την τάση να εξαπλώνεται στα οστά. Σε αυτούς τους ασθενείς, η μείωση της ποιότητας ζωής και τελικά ο θάνατος οφείλεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στις σκελετικές επιπλοκές [7]. Στο στάδιο των οστικών μεταστάσεων, οι ασθενείς είναι πλέον μη θεραπεύσιμοι και μόνο το 20% αυτών θα επιβιώσει μετά από 5 χρόνια [8].

3.2 Εντόπιση οστικών μεταστάσεων

Οι οστικές μεταστάσεις πιο συχνά ανευρίσκονται στον αξονικό σκελετό. Ο αξονικός σκελετός είναι η κύρια αποθήκη του ερυθρού μυελού στον ενήλικα.

Υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η αιματική ροή κάποιων οργάνων μπορεί να διοχετεύεται απευθείας στον αξονικό σκελετό. Οι Batson και συν. (1942) έδειξαν ότι σε πτωματικά δείγματα ζών και ανθρώπων το φλεβικό αίμα από τους μαστούς δεν παροχετεύεται μόνο στο σύστημα της άνω κοίλης φλέβας αλλά επίσης και σε ένα σπονδυλικό φλεβικό δίκτυο. Το γεγονός αυτό εν μέρει εξηγεί την τάση κάποιων όγκων, όπως του μαστού, και του προστάτη να μεθίστανται στον αξονικό σκελετό. Μοριακοί μηχανισμοί και βιολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων του όγκου επίσης συμβάλουν στην εξήγηση του φαινομένου αυτού [7].

3.3 Κλινικά χαρακτηριστικά οστικών μεταστάσεων

Η μεταστατική νόσος των οστών είναι αιτία σημαντικής νοσηρότητας σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Κατά μέσο όρο, ένας ασθενής με μεταστατική νόσο θα βιώσει μια επιπλοκή από τον σκελετό με συχνότητα κάθε 3 έως 6 μήνες. Οι επιπλοκές αυτές αναλύονται παρακάτω.

3.3.1 Άλγος

Οι οστικές μεταστάσεις είναι η πιο κοινή αιτία στα πλαίσια της καρκινικής νόσου που σχετίζεται με τον πόνο. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του πόνου είναι ελάχιστα κατανοητοί αλλά πιθανώς περιλαμβάνουν την προκαλούμενη από τον όγκο οστεόλυση, την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, την άμεση διήθηση των νεύρων, τη διέγερση των ιοντικών διαύλων, και την τοπική ιστική παραγωγή ενδοθηλινών. Παρά το γεγονός ότι ~80% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του μαστού αναπτύσσουν οστεολυτικές οστικές μεταστάσεις, περίπου τα δύο τρίτα αυτών τη βιώνουν ανώδυνα. Οι διαφορετικές θέσεις των οστικών μεταστάσεων σχετίζονται με διαφορετικά κλινικά σύνδρομα [7].

- Παθοφυσιολογία μεταστατικού πόνου:

Ο πόνος μπορεί να προέρχεται απευθείας από το οστό και να οφείλεται σε μικροκατάγματα, αυξημένη πίεση στο ενδοοστικό τμήμα, παραμόρφωση του περιοστέου. Μπορεί να προέρχεται επίσης από την πίεση νευρικών ριζών (ειδικά σε συνδυασμό με την καθίζηση σπονδύλων), ή από τον συνοδό μυϊκό σπασμό στην μεταστατική περιοχή. Αντίθετα από το περίοστεο και τα αιμοφόρα αγγεία, ο φλοιός και ο μυελός δεν έχουν νευρικές απολήξεις, οπότε ο πόνος προκύπτει από τον ερεθισμό της περιοστικής και ενδοοστικής περιοχής. Η παραμόρφωση του περιοστέου μπορεί να προκύψει από την αύξηση του μεγέθους της καρκινικής μάζας, ή από την ανάπτυξη φλεγμονώδους οίδηματος γύρω από την βλάβη. Βέβαια, μία προκληθείσα μείωση στην μάζα του καρκίνου κατόπιν θεραπευτικής παρέμβασης δεν οδηγεί πάντα σε κλινική υποχώρηση του άλγους, και αντίστοιχα η παραμόρφωση του περιόστεου μπορεί να είναι ασυμπτωματική (π.χ. σε περίπτωση ανευρωματικής οστικής κύστης όπου υπάρχει βραδεία και σταδιακή αύξηση του μεγέθους

αυτής). Ένας άλλος σημαντικός μηχανισμός στην πρόκληση οστικού άλγους είναι η απελευθέρωση διαμεσολαβητών που διεγείρουν τη μεταφορά των αλγαισθητικών ερεθισμάτων από τις περιφερικές απολήξεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά προκαλούν επίσης οίδημα και διάταση. Οι μεσολαβητές αυτοί είναι αμίνες, πεπτιδία, προσταγλανδίνες, λιπαρά οξέα, και το κάλιο [9].

3.3.2 Υπερασβεστιαμία

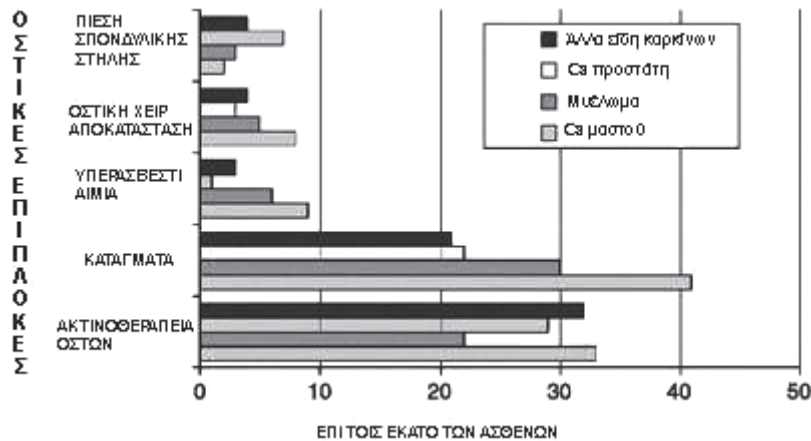
Η υπερασβεστιαμία είναι αποτέλεσμα της καταστροφής των οστών λόγω οστεολυτικών εστιών. Η έκκριση χυμικών και παρακρινικών παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα διεγείρει την οστεοκλαστική δραστηριότητα και τον πολλαπλασιασμό, και υπάρχει σημαντική αύξηση στους δείκτες οστικού μεταβολισμού. Εκσεσημασμένη υπερασβεστιαμία χρήζει άμεσης αντιμετώπισης λόγω επιπλοκών από άλλα συστήματα.

3.3.3 Υπερασβεστιαμία

Οι οστικές μεταστάσεις μειώνουν την αντοχή του οστού. Αρχικά προκαλούνται μικρορωγμές, που προκαλούν πόνο και στη συνέχεια κατάγματα που είναι πιο συχνά στις πλευρές και τους σπονδύλους. Τα κατάγματα είναι συχνά στις λυτικές εστίες σε οστά που υφίστανται μεγάλες καταπονήσεις και η συχνότητά τους αυξάνεται όταν υπάρχει βλάβη ταυτόχρονα στο φλοιώδες και σπογγώδες οστό. Το κάταγμα ενός μακρού οστού ή η επισκληρίδιος επέκταση του όγκου στη σπονδυλική στήλη προκαλούν την μεγαλύτερη αναπηρία. Δεδομένου ότι το κάταγμα μακρών οστών έχει καταστροφικές συνέπειες για την ποιότητα της ζωής του ασθενούς, έχουν γίνει προσπάθειες για την προληπτική χειρουργική επέμβαση μιας ύποπτης θέσης κατάγματος. Κάποια ακτινολογικά χαρακτηριστικά μπορεί να προβλέψουν το επικείμενο κάταγμα, όπως όταν οι βλάβες είναι μεγάλες, κατά κύριο λόγο λυτικές, και διαβρώνουν τον φλοιό [7].

3.3.4 Συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή της ιππουρίδας

Η συμπίεση του νωτιαίου μυελού είναι μία επείγουσα κατάσταση που χρειάζεται άμεση παρέμβαση και αντιμετώπιση. Ο πόνος, με τον οποίο εμφανίζεται, είναι εντοπισμένος στην υπερκείμενη περιοχή του όγκου, και συχνά επιδεινώνεται με τις κινήσεις που αυξάνουν την ενδοκοιλιακή πίεση (βήχας, φτέρνισμα, κ.λπ.). Ο πόνος είναι χειρότερος τη νύχτα, κάτι που τον διαχωρίζει από τον πόνο της κακοήθειας, και μπορεί να έχει χαρακτηριστικά πίεσης των νευρικών ριζών, δηλ να επεκτείνεται σε ένα άκρο, ή κατά μήκος των θωρακικών νεύρων, ή της άνω κοιλίας. Η αδυναμία και η παράλυση μπορεί να συνοδεύουν τον πόνο και εμφανίζονται στους περισσότερους ασθενείς. Οι απώτερες εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν αιμωδίες και απώλεια αισθητικότητας μακριά από το σημείο της βλάβης. Η κατακράτηση



Εικ. 3. Στον πίνακα φαίνεται ότι από διάφορα είδη καρκίνων, ο καρκίνος του μαστού ευθύνεται για τα μεγαλύτερα ποσοστά των σκελετικών επιπλοκών που αναφέρθηκαν παραπάνω [11].

των ούρων, ή η ακράτεια καθώς και η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι καθυστερημένες εκδηλώσεις. Βλάβες στο επίπεδο της ιππουρίδας, μπορεί να εκδηλωθούν με δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού, της ουροδόχου κύστης, του ορθού, και των γεννητικών οργάνων. Σε μία αναδρομική ανάλυση 70 ασθενών με συμπίεση νωτιαίου μυελού στα πλαίσια μεταστατικού καρκίνου μαστού, το πιο συχνό σύμπτωμα ήταν η κινητική αδυναμία (96%), ακολουθούμενη από τον πόνο (94%), διαταραχές αισθητικότητας (79%), και διαταραχές της λειτουργίας του σφιγκτήρα (61%). Στην ίδια μελέτη, το 96% των ασθενών που ήταν περιπατητικοί πριν την θεραπεία που έλαβαν, διατήρησαν την κινητική τους ικανότητα, ενώ το 45% αυτών που δεν μπορούσαν να περπατήσουν ανέκτησαν την ικανότητα αυτή μετά την θεραπευτική παρέμβαση, δηλ. την ακτινοθεραπεία ή το χειρουργείο. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης ήταν 4 μήνες και ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας ήταν η κινητική ικανότητα μετά τη θεραπεία. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση συμβάλουν στην ποιότητα και τη διάρκεια ζωής [7].

3.3.5 Αστάθεια σπονδυλικής στήλης

Ο πόνος της ραχιαίας περιοχής είναι συχνό σύμπτωμα σε προχωρημένη νόσο, και στο 10% των περιπτώσεων οφείλεται στην αστάθεια της ΣΣ. Ο πόνος είναι μηχανικής προέλευσης και βελτιώνεται στην ακινησία. Η χειρουργική αποκατάσταση της σταθερότητας της ΣΣ συνιστάται για την ανακούφιση του άλγους αλλά χρειάζεται κατάλληλη επιλογή των ασθενών λόγω της μεγάλης θνητότητας του χειρουργείου [7].

3.3.6 Μυοπάθεια

Μία σημαντική συννοσηρότητα των οστικών μεταστάσεων είναι η μυική αδυναμία και το αίσθημα

κόπωσης που συνδέονται με την καχεξία του καρκίνου. Η καχεξία είναι ένα συχνό παρανεοπλασματικό σύνδρομο που συνδέεται με σοβαρό υπερκαταβολισμό εξαιτίας της απώλειας τόσο λίπους όσο και άλιπης μάζας σώματος. Παρόλο που παράγοντες όπως η ηλικία καθώς και οι χορηγούμενες χημειοθεραπείες σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, δεν επιτρέπουν την εκτίμηση της επίπτωσης της μυικής αδυναμίας της κακοήθειας, έχει παρατηρηθεί σαφώς ότι πρόκειται για ένα πολύ συχνό κλινικό σύμπτωμα [10].

3.4 Είδη οστικών μεταστάσεων

Υπάρχουν δύο ειδών οστικές μεταστάσεις, οι οστεολυτικές όπου η καταστροφή του οστού είναι η κυρίαρχη διαταραχή, και οι οστεοβλαστικές όπου κυριαρχεί η οστική παραγωγή. Στο 80% των ασθενών με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, αυτές είναι οστεολυτικές [12].

3.4.1 Οστεολυτικές μεταστάσεις

Η καταστροφή του οστού από τον όγκο προκαλείται από την αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών που προκαλούν τα καρκινικά κύτταρα κι όχι από τα ίδια τα κύτταρα του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα παράγουν ουσίες που είτε απευθείας αυξάνουν τον αριθμό των οστεοκλαστών στην περιοχή γύρω από τον όγκο είτε αυξάνουν την έκφραση του παράγοντα RANKL. Στις περισσότερες οστεολυτικές μεταστάσεις, υπάρχει μία περιοχή αύξησης της οστικής παραγωγής, έτσι ώστε να δημιουργείται μία κυκλική περιοχή σαν δαχτυλίδι που περιβάλλει την οστεολυτική εστία. Η διαδικασία δημιουργίας οστεολυτικών μεταστάσεων αποτελεί έναν φαύλο κύκλο καθώς πολλές ουσίες παράγονται από τα κύτταρα του όγκου που προκαλούν καταστροφή του οστού, και αντίστροφα η αυξημένη οστική απορρόφηση οδηγεί στην απελευθέρωση παραγόντων που με τη σειρά τους ευνοούν την ανάπτυξη των κυττάρων

του όγκου. Ένας άλλος μηχανισμός οστικής καταστροφής όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, είναι η παραγωγή της PTHrP που παράγεται από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού, όπως περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, και αυξάνει τον αριθμό και τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών, οδηγώντας σε αυξημένη οστική απορρόφηση [12].

3.4.2 Οστεοβλαστικές μεταστάσεις

Οι μηχανισμοί πρόκλησης αυξημένης οστικής παραγωγής στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις δεν έχουν ακόμα πλήρως περιγραφεί. Ο παράγοντας που εμπλέκεται στις οστεοβλαστικές μεταστάσεις στον καρκίνο του μαστού είναι η ενδοθηλίνη-1 που έχει δείχθει ότι προάγει την ανάπτυξη των οστεοβλαστών. Τα επίπεδα της ενδοθηλίνης-1 στον ορό είναι αυξημένα σε ασθενείς με οστεοβλαστικές μεταστάσεις σε έδαφος καρκίνου προστάτη. Είναι ακόμα άγνωστο το αν προηγείται μια διαδικασία οστεόλυσης πριν από την ανάπτυξη οστεοβλαστικών εστιών [12,13].

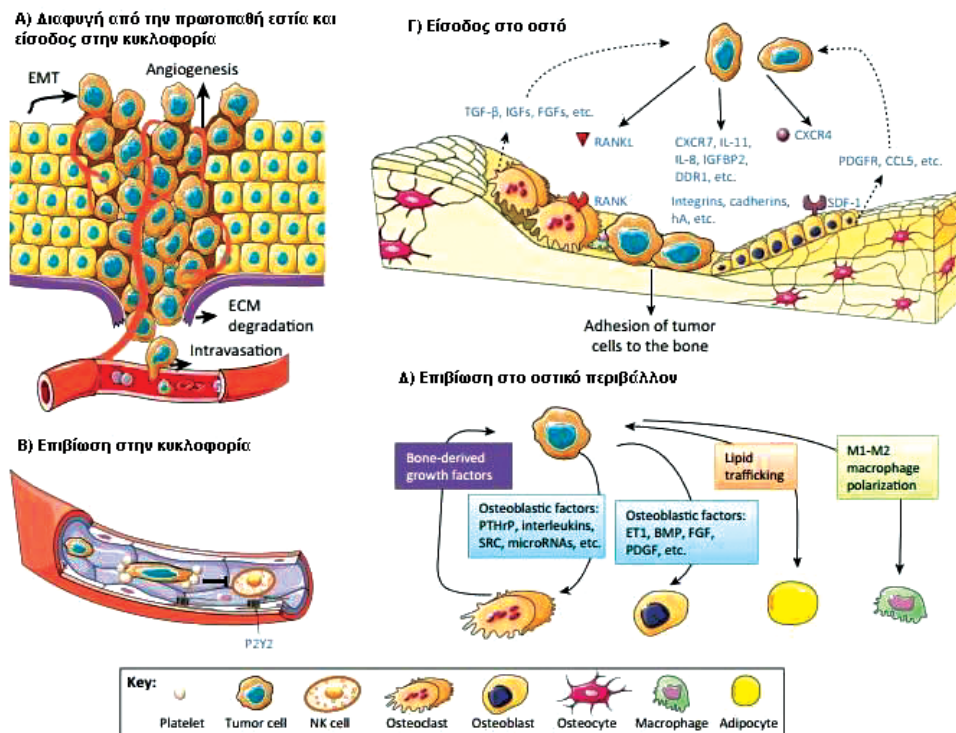
3.5 Μοριακοί μηχανισμοί οστικών μεταστάσεων

Η εξέλιξη της διαδικασίας της μετάστασης περιλαμβάνει πολλά και πολύπλοκα μονοπάτια. Τα καρκινικά κύτταρα αποσπώνται από τον πρωτοπαθή όγκο και εισέρχονται στην συστηματική κυκλοφορία, διελαθουν του ανοσοποιητικού συστήματος, και προσκολλώνται στα τριχοειδή αγγεία του μυελού των οστών προκαλώντας την εξαγγείωσή τους εντός του μυελού. Τα καρκινικά κύτταρα στο οστό αρχικά δημιουργούν μικρομεταστάσεις που μπορούν είτε να εξελιχθούν σε μεταστατικές μάζες είτε να παραμείνουν αδρανείς για μεγάλο διάστημα πρώτου να ενεργοποιηθούν στο οστικό περιβάλλον. Και στις δύο περιπτώσεις τα καρκινικά κύτταρα ευοδώνουν στα στρωματικά κύτταρα του οστού την ανάπτυξη μίας προμεταστατικής περιοχής μέσω έκκρισης διάφορων παραγόντων, στην οποία θα αναπτυχθούν και θα πολλαπλασιαστούν περαιτέρω τα κύτταρα του όγκου. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την οστεοποντίνη (OPN) που προάγει την μετανάστευση των κυττάρων του μυελού στο οστό καθώς και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, την ηπαρινάση (HPSE), που δρα στο εξωκυττάριο μειώνοντας το μήκος της αλυσίδας της θειϊκής ηπαρίνης οδηγώντας σε αυξημένη οστική απορρόφηση, και την PTHrP, που επίσης προάγει την οστική απορρόφηση. Πρόσφατα έχει δείχθει ότι το συμπαθητικό νευρικό σύστημα μπορεί να διεγείρει τα στρωματικά κύτταρα και έτσι να ενισχύσει τη διαδικασία της μετάστασης του όγκου. Τα καρκινικά κύτταρα επίσης εκφράζουν παράγοντες που συμβάλουν στην περαιτέρω διείσδυση στο οστικό περιβάλλον. Για παράδειγμα η ανβ3 ιντεγκρίνη προάγει την πρόσφυση των καρκινικών κυττάρων στο οστό και συνεπικουρεί με την οστική σιαλοπρωτεΐνη και την μεταλλοπρωτεϊνάση (MMP)-2 για την προώθηση του αποικισμού των κυττάρων του όγκου στο οστό. Παρόμοια

δράση έχει και ο παράγοντας chemokine CXC ligand 12 (CXCL12, γνωστός και ως stromal cell-derived factor 1 (SDF-1)) που προσελκύει τα αιμοποιητικά στρωματικά κύτταρα και εκφράζεται στις οστεοβλάστες και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών. Η έκφραση του υποδοχέα του CXC receptor 4 (CXCR4) στα καρκινικά κύτταρα παίζει σημαντικό ρόλο στην μετάσταση αυτών στο οστό. Επιπλέον οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των CXCL12 και CXCR4 στο οστικό περιβάλλον οδηγούν σε αυξημένη έκφραση της ανβ3 ιντεγκρίνης, συμβάλλοντας σε περαιτέρω ενίσχυση της διαδικασίας της μετάστασης. Ο παράγοντας CXCR4 απομονώθηκε in vivo σε υψηλή συγκέντρωση σε αυτά τα καρκινικά κύτταρα του μαστού που είχαν μεγάλη πιθανότητα μετάστασης στα οστά. Οι Kang και συν. (2003) ανακάλυψαν επίσης ότι οι παράγοντες MMP-1, ιντερλευκίνη-11, και ο αυξητικός παράγοντας του συνδετικού ιστού (CTGF) εκφράζονται σε καρκινικά κύτταρα in vivo που εμφανίζουν μεγάλη πιθανότητα εξάπλωσης στα οστά. Οι IL-11 και MMP-1 διεγείρουν την οστική απορρόφηση αυξάνοντας την παραγωγή του RANK από τις οστεοβλάστες. Η αυξημένη έκφραση της MMP-1 καταστέλλει την έκφραση της οστεοπροτεγερίνης στις οστεοβλάστες, με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Ο παράγοντας RANK μεσολαβεί στην προκαλούμενη από τις οστεοκλάστες οστική απορρόφηση και συμβάλει επίσης στη μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων στο οστό [13].

Η PTHrP που εκκρίνεται από τα καρκινικά κύτταρα του μαστού ήταν ο πρώτος παράγοντας που περιγράφηκε και συμβάλλει στη διαδικασία της οστικής καταστροφής. Επίσης ο παράγοντας TGF- β στο οστικό περιβάλλον βρέθηκε ότι προάγει την έκφραση της PTHrP από τα μεταστατικά κύτταρα του μαστού. Τα καρκινικά κύτταρα στο οστό εκφράζουν και COX-2 που ευνοεί την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων, όπως και τους οστεολυτικούς παράγοντες IL-8 και IL-11. Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν επίσης μεταγραφικούς παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη τους στα οστά, όπως οι GLI2, RUNX2 (runt-related transcription factor 2), HIF-1 α (hypoxia-inducible growth factor-1 α), και προάγουν την οστεόλυση. Ο παράγοντας Jagged1 ενεργοποιεί το μονοπάτι Notch που διεγείρει την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και εκφράζεται επίσης στα καρκινικά κύτταρα [13].

Εν κατακλείδι, η δράση των καρκινικών κυττάρων στο οστό διαταράσσει την ισορροπία της οστικής ανακατασκευής, προκαλώντας την υπέρσχυση είτε της οστικής απορρόφησης είτε της οστικής παραγωγής. Στους περισσότερους μεταστατικούς καρκίνους μαστού προάγεται η παραγωγή των οστεοκλαστών. Αντίστροφα, μέσω της οστικής απορρόφησης απελευθερώνονται παράγοντες που με τη σειρά τους διεγείρουν την ανάπτυξη του όγκου και άρα την περαιτέρω οστεόλυση. Προκλινικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι περιορίζοντας την οστική απορρόφηση προλαμβάνεται η επέκταση του όγκου στα οστά. Οι ανταγωνιστές των οστεοκλαστών απο-



Εικ. 4. Διαδικασία μετάστασης καρκινικών κυττάρων στα οστά, που περιλαμβάνει την είσοδο και την επιβίωση αυτών στην κυκλοφορία, την εξαγγείωση, την εγκατάσταση και τον πολλαπλασιασμό τους μέσα στο οστό. (Α) Στην πρωτοπαθή εστία, συμβαίνει η μετατροπή των καρκινικών κυττάρων από επιθηλιακά σε μεσεγχυματικά, η αγγειογένεση και η διάσπαση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, διαδικασίες οι οποίες επιτρέπουν την είσοδο των καρκινικών κυττάρων στην αιματογενή και λεμφογενή κυκλοφορία. (Β) Μετά την ενδαγγείωση, κάποια καρκινικά κύτταρα ξεφεύγουν των NK. (Γ) Κατά την αλληλεπίδραση μεταξύ παραγόμενων από τον όγκο παραγόντων και του μικροπεριβάλλοντος του οστού, τα καρκινικά κύτταρα εξαγγειώνονται και εγκαθίστανται στη θέση του οστού και του μυελού. (Δ) Στη συνέχεια τα καρκινικά κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα κύτταρα του οστού, δηλ. τις οστεοκλάστες, οστεοβλάστες, λιποκύτταρα, μακροφάγα, και έτσι δημιουργούν αρχικά τις μικρομεταστάσεις [13].

τρέπουν την οστική απώλεια, και οι αντιοστεοπορωτικοί παράγοντες, οι OPG και RANKL ανταγωνιστές περιορίζουν την ανάπτυξη οστικών μεταστάσεων. Επίσης η ανάπτυξη ανταγωνιστών έναντι του TGF- β είναι ένας επιπλέον χρήσιμος μηχανισμός έναντι των οστικών μεταστάσεων πολλά υποσχόμενος [13] (Εικόνα 4).

3.6 Χρήση των δεικτών οστικού μεταβολισμού στην πρόβλεψη των σκελετικών επιπλοκών και των κλινικών συμπτωμάτων

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η μεταστατική οστική νόσος προκύπτει από την αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα φυσιολογικά κύτταρα του οστού, και τη διέγερση της οστικής απορρόφησης από τις οστεοκλάστες. Οι επιπτώσεις των μεταστάσεων στην οστική λειτουργία μπορούν να αξιολογηθούν με τη βοήθεια των βιοχημικών δεικτών που προέρχονται από την αποδόμηση του κολλαγόνου τύπου 1, της κύριας δηλ. πρωτεΐνης του οστού. Η προκαλούμενη από τον όγκο οστεόλυση και η απώλεια της δομικής ακεραιότητας του οστού, και όχι η παραγωγή νέου οστού, προκαλούν οστικό πόνο, κατάγματα, και άλλες σκελετικές επιπλοκές.

Πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν ότι ο κίνδυνος σκελετικών επιπλοκών στον καρκίνο μαστού είναι στενά συνδεδεμένος με τον ρυθμό οστικής απορρόφησης. Οι επιπλοκές αυτές δεν είναι συχνές όταν ο ρυθμός οστικής απορρόφησης είναι φυσιολογικός. Από τους ColemanR. και συν. (2006) μελετήθηκε το κατά πόσο η παρακολούθηση του δείκτη NTX των ούρων είναι χρήσιμη για την αναγνώριση ασθενών με υψηλό κίνδυνο οστικών επιπλοκών και αποδείχθηκε πράγματι αυτή η σχέση. Το όριο των 100 nmol/mmol του NTX ήταν κρίσιμο, καθώς πολύ περισσότερες επιπλοκές συνέβησαν σε ασθενείς με NTX ούρων >100 σε σχέση με αυτούς που είχαν NTX<100. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και μελέτες φάσης 3 όπου μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού οξέως σε μεταστατικούς ασθενείς. Αποδείχθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα NTX είχαν ισχυρή προγνωστική αξία για τις σκελετικές επιπλοκές, την ανάπτυξη του όγκου στα οστά καθώς και τη θνητότητα των ασθενών αυτών, τόσο σε χορήγηση όσο και μη χορήγηση διφωσφονικών. Ανάλογη σχέση αποδείχθηκε και με την οστική αλκαλική φωσφατάση, δείκτης οστικής παραγωγής, αν και ο NTX είχε ισχυρότερη προγνωστική αξία [7].

Πίν. 1. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες για την χρήση διφωσφονικών στον καρκίνο μαστού με οστικές μεταστάσεις. CT: αξονική τομογραφία, MR: μαγνητική τομογραφία, ZOL: ζολενδρονικό οξύ, IBA: ιμπαδρονάτη, PAM: παμιδρονάτη, CLO: κλοδρονάτη, DMB: denosumab [14].

	Πότε ξεκινάμε;	Με ποιά διφωσφονικά;	Πότε σταματάμε;
ASCO Κατευθυντήριες οδηγίες 2011	Καρκίνος μαστού + ακτινολογική εικόνα οστικής επέκτασης: <ul style="list-style-type: none"> • Οστεόλυση στην ακτινογραφία • ΠαθολογικήCT/MR ενδεικτική οστικής καταστροφής 	<ul style="list-style-type: none"> • IV Παμιδρονάτη 90 mg κάθε 3-4 εβδομάδες ή • IV Ζολενδρονικό 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες ή • SC Ντενοσουμάμπη 120 mg κάθε 4 εβδομάδες 	Μέχρι να υπάρξει σημαντική επιδείνωση στην συνολική κατάσταση του ασθενούς
Κατευθυντήριες οδηγίες International Expert Panel 2008	Καρκίνος μαστού και ακτινολογική εικόνα οστικής μετάστασης ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων	Νιτρώδη διφωσφονικά <ul style="list-style-type: none"> • Προπιμάτι η IV οδός (Ζολενδρονικό, Ιμπαδρονάτη, Παμιδρονάτη) • PO για όσους δεν έχουν πρόσβαση στο νοσοκομείο (Κλοδρονάτη, Ιμπαδρονάτη) 	Διάρκεια θεραπείας για πάνω από δύο χρόνια εξατομικεύοντας, δεν θα πρέπει να διακόπεται η θεραπεία σε εμφάνιση σκελετικών επιπλοκών

3.7 Θεραπεία και πρόληψη οστικών επιπλοκών των μεταστάσεων

3.7.1 Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι τα φάρμακα εκλογής για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης σκελετικών επιπλοκών, για την αντιμετώπιση του οστικού άλγους και για την υπερασβεστιαμία της κακοήθειας. Η συμβολή των διφωσφονικών έναντι των σκελετικών επιπλοκών του μεταστατικού καρκίνου μαστού έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Δεδομένα από 19 μελέτες (συστηματική ανασκόπηση-Cochrane 2012) και 6646 ασθενείς αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα τόσο των ενδοφλεβίων (ζολενδρονικό οξύ 4 mg, παμιδρονάτη 90 mg, ιμπαδρονάτη 6 mg) όσο και των από του στόματος διφωσφονικών (ιμπαδρονάτη, κλοδρονάτη) έναντι των μεταστατικών σκελετικών επιπλοκών [14]. Σε μία μεγάλη πολυκεντρική διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Rosen και συν. (2001) αποδείχθηκε ότι το ζολενδρονικό οξύ σε δοσολογία 4 mg/3-4 εβδομάδες ενδοφλεβίως έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την παμιδρονάτη (90 mg IV/3-4 εβδομάδες) για δύο χρόνια, ενώ το ζολενδρονικό σε δοσολογία 8 mg έχει περισσότερες παρενέργειες ως προς την νεφρική λειτουργία. Σε οστεολυτικές μεταστάσεις ασθενών με καρκίνο μαστού το ζολενδρονικό προκάλεσε σημαντική αύξηση της επιβίωσης, καθώς και μείωση της συχνότητας εμφάνισης της πρώτης σκελετικής επιπλοκής σε σχέση με την παμιδρονάτη. Σε μία πρόσφατη μελέτη φάσης III (ZICE), το ζολενδρονικό φάνηκε ότι ήταν πιο αποτελεσματικό έναντι της ιμπαδρονάτης στη μείωση της συχνότητας των σκελετικών συμβαμάτων [14].

3.7.1.1 Πότε πρέπει να γίνεται η έναρξη της θεραπείας

Οι Rosen και συν. (2001) έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν ήδη υποστεί μια σκελετική επιπλοκή, είχαν αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης του συμβάντος, οπότε η έναρξη θεραπείας έγκαιρα πριν την εμφάνιση επιπλοκής είναι απαραίτητη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO (American Society of Clinical Oncology), της NBOCC (Cancer Australian National Breast and Ovarian Cancer Center), και του IEP (International Expert Panel), συστήνεται έναρξη διφωσφονικών όταν εμφανίζεται η πρώτη ακτινολογική εικόνα οστικής μετάστασης. Η ενδεδειγμένη δοσολογία για το ζολενδρονικό είναι 4 mg κάθε 3-4 εβδομάδες. Τα διφωσφονικά αποδείχθηκαν αποτελεσματικά και για την αντιμετώπιση του οστικού άλγους στους ασθενείς αυτούς, και ειδικά το ζολενδρονικό.

Αν και τα διφωσφονικά αποδείχθηκε ότι μειώνουν την επίπτωση και τη συχνότητα εμφάνισης των σκελετικών επιπλοκών δεν επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο μαστού και οστικές μεταστάσεις [14] (Πίνακας 1).

3.7.2 Denosumab

Το denosumab έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ισχυρότερη καταστολή της διαδικασίας της οστικής ανακατασκευής από το ζολενδρονικό σε ομάδες καρκινοπαθών ασθενών όπως σε ασθενείς με καρκίνο μαστού. Οι Storeck και συν. (2010) απέδειξαν ότι η χορήγηση 120 mg denosumab κάθε 4 εβδομάδες συνέβαλε σημαντικά στην καθυστέρηση εμφάνισης σκελετικών συμβαμάτων σε σύγκριση με το ζολενδρονικό. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν και άλλες μελέτες (Cochrane μετα-ανάλυση 2012) όπου το denosumab φάνηκε πιο αποτελεσματικό από το ζο-

λενδρονικό. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την μεγαλύτερη ευκολία χορήγησης του denosumab καθώς και την μικρότερη νεφροτοξικότητα σε σχέση με το ζολενδρονικό, έχουν συμβάλει στην διαμόρφωση των οδηγιών από την ASCO έτσι ώστε να προτείνεται το denosumab σαν θεραπεία πρώτης γραμμής για τον μεταστατικό καρκίνο μαστού.

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση του οστικού άλγους, στη μελέτη των Storeck και συν. (2010) ενώ το denosumab καθυστέρησε την εμφάνιση του άλγους συγκριτικά με το ζολενδρονικό, ο μέσος χρόνος που χρειάστηκε για την υποχώρηση του πόνου ήταν παρόμοιος μεταξύ των δύο θεραπειών [14].

Συμπερασματικά για τον καρκίνο μαστού με οστικές μεταστάσεις ανεξαρτήτως αν είναι ή όχι συμπτωματικές συνιστώνται το ζολενδρονικό οξύ ή το denosumab.

3.7.3 Νεότεροι παράγοντες και μελλοντικές προοπτικές

Υπάρχει μία σειρά παραγόντων σε πειραματικά στάδια που μπορεί να αναστέλλουν τη διαδικασία του οστεολυτικού φαύλου κύκλου και άρα τη διαδικασία εξέλιξης των οστικών μεταστάσεων. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TGF-β ή οι αποκλειστές της τυροσινικής κινάσης (TKI) αναστέλλουν την επέκταση καρκινικών μαστικών κυττάρων στα οστά σε ζωικά μοντέλα (ποντίκια).

Ο παράγοντας Scr (non-receptor tyrosine kinase) έχει συσχετιστεί με την πρόκληση οστικών μεταστάσεων σε καρκίνο μαστού. Το Dasatinib είναι ένας αποκλειστής του Scr και έχει αποδειχθεί in vivo ότι αναστέλει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών, και μειώνει ραγδαία τα επίπεδα του ασβεστίου. Μελέτες φάσης I και II βρίσκονται σε εξέλιξη προκειμένου να αποδείξουν την αποτελεσματικότητά του σε συνδυασμό με το ζολενδρονικό έναντι των οστικών μεταστάσεων. Το Saracatinib μελετάται επίσης για παρόμοιο τρόπο δράσης.

Το Wnt μονοπάτι παίζει σημαντικό ρόλο στην οστεοβλαστογένεση, και η παραγωγή μιας πρωτεΐνης της Dkk1, μέσω αυτού του μονοπατιού, βρέθηκε ότι σχετίζεται με τις οστεολυτικές μεταστάσεις, και γι αυτό το λόγο μελετάται ένα αντίσωμα έναντι της Dkk1, το BHK880. Άλλοι παράγοντες που βρίσκονται υπό μελέτη είναι οι αναστολείς της καθεψίνης K και οι ανταγωνιστές του CXCR4.

Οι μελέτες αυτές θα δώσουν τη δυνατότητα στην ανάπτυξη καινούριων θεραπειών αλλά και συνδυασμού νέων με παλαιότερων με στόχο την εξατομίκευση της θεραπείας [14].

3.8 Πρόληψη οστικών μεταστάσεων σε προχωρημένο καρκίνο μαστού χωρίς οστική συμμετοχή

Όσον αφορά στο αν θα πρέπει να χορηγούνται διφωσφονικά προκειμένου να προλαμβάνονται οι οστικές μεταστάσεις σε ασθενείς με προχωρημένο

καρκίνο μαστού χωρίς οστική συμμετοχή, δεν υπάρχουν μελέτες που να υποστηρίζουν με αξιοπιστία την χορήγησή τους στους ασθενείς αυτούς, άρα προς το παρόν δεν ενδείκνυνται [14].

4. Καρκίνος μαστού-ακτινοθεραπεία και οστική νόσος

4.1 Εισαγωγή

Η χρήση της ιονίζουσας ακτινοβολίας τα τελευταία χρόνια έχει συμβάλει αποτελεσματικά στη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Παράλληλα με αυτήν την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των καρκινοπαθών ασθενών λαμβάνει όλο και μεγαλύτερο έδαφος η μελέτη των ανεπιθύμητων επιδράσεων της ακτινοβολίας στον υγιή ιστό που ακτινοβολείται μαζί με το νεοπλασματικό [15]. Η εφαρμογή ακτινοβολίας στους ιστούς μπορεί να έχει τις παρακάτω παρενέργειες: 1) άμεσο ή απώτερο κυτταρικό θάνατο, 2) κυτταρική βλάβη με επακόλουθη επιδιόρθωση αυτής, 3) παθολογική επιδιόρθωση με ανάπτυξη νεοπλασματικού ιστού [16].

4.2 Κατάγματα οστών σε ακτινοβοληθείσες περιοχές

Οι σκελετικές επιδράσεις, ιδιαιτέρως τα κατάγματα ισχίου αντιπροσωπεύουν σοβαρές μακροπρόθεσμες παρενέργειες της ακτινοβολίας. Η εκ παραδρομής ακτινοβολήση του υγιούς οστίτη ιστού δεν είναι αμελητέα εφόσον η δόση της ακτινοβολίας που απορροφάται από τον ιστό που βρίσκεται κοντά στον όγκο είναι σημαντική. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί με τις πρόσφατες χειρουργικές μεθόδους, τη χορήγηση χημειοθεραπείας, και η σύγχρονη βελτιωμένη χρήση της ακτινοβολίας έχουν συμβάλει στον περιορισμό της δόσης που απορροφάται από τα γειτονικά υγιή οστά. Παρόλα αυτά τα κατάγματα που συμβαίνουν σε ακτινοβοληθείσες περιοχές, όπως το ισχίο και η ΣΣ, παραμένουν σημαντική αιτία νοσηρότητας. Τα αυξημένα ποσοστά καταγμάτων συνεπεία ακτινοβολίας έχουν καταγραφεί εδώ και πολλά χρόνια στη βιβλιογραφία αλλά τελευταία γίνεται προσπάθεια να καταγραφούν οι μηχανισμοί αυτών. Η πρώιμη οστική απώλεια που προκαλείται από την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών κατά την ακτινοβολήση οδηγεί στη μείωση της αγγείωσης και της οστικής παραγωγής. Η προκαλούμενη από την ακτινοβολία οστεοπόρωση, και η αύξηση του καταγματικού κινδύνου, προκαλούνται από μία γρήγορη αλλά παροδική περίοδο οστικής απορρόφησης, που ακολουθείται από μακροπρόθεσμη καταστολή της οστικής ανακατασκευής που τελικά εμποδίζει την ανάκτηση της χαμένης οστικής μάζας.

Το αυξημένο ποσοστό παθολογικών καταγμάτων σχετίζεται σημαντικά με την απορροφούμενη δόση ακτινοβολίας στην περιοχή του κατάγματος ή κοντά σε αυτή. Οι ασθενείς με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία εμφανίζουν κατάγματα πλευ-

ρών σε ποσοστά που ποικίλουν από 1,8% μέχρι 19%. Η συστηματική ή μη στοχευμένη ακτινοβολία μπορεί επίσης να έχει επιδράσεις στην υγεία των οστών [16] (Εικόνα 5).

4.2.1 Επιδράσεις στο θωρακικό κλωβό και τις πλευρές

Στην περίπτωση ακτινοθεραπείας για καρκίνο μαστού, οι συνήθεις σκελετικές περιοχές που βλάπτονται είναι ο θώρακας και συγκεκριμένα οι πλευρές, οι κλείδες και τα οστά της ωμοπλάτης. Τα κατάγματα των πλευρών αναδεικνύονται τυχαία κατά την παρακολούθηση των ασθενών και συνήθως είναι πολλαπλά, στις ανώτερες πλευρές, τόσο στο πρόσθιο όσο και στο οπίσθιο τμήμα τους.

Συχνά, η πρώτη ένδειξη είναι η αιφνίδια αλλαγή στο περίγραμμα του οστού χωρίς εμφανή γραμμή κατάγματος. Τα άκρα των οστών μπορεί να παρουσιάζουν εμφανείς εστίες οστικής απορρόφησης, και συγχρόνως μπορεί να υπάρχουν εστίες αυξημένης οστικής πυκνότητας λόγω της προσπάθειας επιδιόρθωσης. Τα κατάγματα της κλείδας συχνά συσχετίζονται με τα κατάγματα των πλευρών και της ωμοπλάτης, και είναι συνήθως ασυμπτωματικά εκτός αν συνοδεύονται από εξέλκωση των υπερκείμενων μαλακών μορίων ή από λοίμωξη. Στον ώμο, η ακτινολογική εικόνα της επίδρασης της ακτινοβολίας εμφανίζεται αργά, συνήθως 7-10 χρόνια μετά. Οστεοπόρωση, οστική απορρόφηση και ισχαιμος νέκρωση μπορεί να παρατηρηθούν, με τα παθολογικά κατάγματα συχνά να επιπλέκονται από ανεπαρκή επιδιόρθωση και οστική απορρόφηση στην καταγματική περιοχή [15,16].

4.3 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στα κύτταρα του οστού

4.3.1 Επιδράσεις στις οστεοβλάστες

Η καταστροφή των οστεοβλαστών είναι ο κύριος μηχανισμός της μείωσης της οστικής μάζας που προκαλεί η ακτινοβολία. Η συνολική μείωση στον αριθμό και τη δράση των οστεοβλαστών σε συνδυασμό με τη μειωμένη παραγωγή οστεοειδούς φαίνεται να παίζει κυρίαρχο ρόλο. Δεδομένα από *in vivo* και *in vitro* μελέτες αποδεικνύουν τη διαταραχή της οστικής παραγωγής, που οφείλεται στη μείωση του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών, στην αυξημένη απόπτωση αυτών και τη μείωση της παραγωγής κολλαγόνου. Έχουν επίσης παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα του παράγοντα RUNX2 (runt-related transcription factor 2) σε καλλιέργειες οστεοβλαστών που έχουν υποστεί διέγερση με την πρωτεΐνη BMP-2 (bone morphogenetic protein-2), μετά από ακτινοβολία. Τα επίπεδα mRNA του παράγοντα RANKL στους οστεοβλάστες τείνουν να αυξηθούν μετά από ακτινοβολία με πρωτόνια, και τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών εμφανίζονται κατεστραμμένα. Η ικανότητα σχηματισμού αποικιών των μεσεγγυματικών βλαστικών κυττά-



Εικ. 5. Ακτινογραφία κατώμου άρθρωσης μετά από 22 χρόνια εφαρμογής ακτινοβολίας για καρκίνο μαστού. Φαίνεται να έχουν επηρεαστεί όλα τα οστά του ώμου, και υπάρχει έντονη οστική απορρόφηση γύρω από την περιοχική κατάγματος του βραχιονίου [15].

ρων μειώνεται όπως και ο ολικός αριθμός τους, και αυτό ενδεχομένως να αποδίδεται στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την ακτινοβολία. Βέβαια είναι σημαντικό να τονιστεί ότι κάποιοι μελετητές έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά δεν μειώνονται στο ακτινοβοληθέν οστό, αλλά θεωρούν ότι η βλάβη συμβαίνει μεταγενέστερα, όταν καταστέλλεται πλήρως η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών. Η δόση της ακτινοβολίας που απαιτείται για το θάνατο των οστεοβλαστών είτε άμεσα είτε καθυστερημένα είτε για την βλάβη του πολλαπλασιασμού τους είναι 3,000 cGy, ενώ με δόση 5,000 cGy συμβαίνει άμεσος κυτταρικός θάνατος [16].

4.3.2 Επιδράσεις στα οστεοκύτταρα

Παρόλο που οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στα οστεοκύτταρα παραμένουν ασαφείς, τα δεδομένα που υπάρχουν δείχνουν ότι τα κύτταρα αυτά δεν είναι τόσο ακτινοευαίσθητα όπως οι οστεοβλάστες. Πειράματα σε ποντίκια και αρουραίους δείχνουν ότι τα οστεοκύτταρα διατηρούν τη βιωσιμότητά τους για πολλούς μήνες μετά από έκθεση. Παρόλα αυτά άλλες μελέτες έχουν αποκαλύψει μείωση των οστεοκυττάρων στο ακτινοβοληθέν οστό.

«Θάνατος» οστεοκυττάρων έχει διαπιστωθεί στο φλοιώδες πεταλοειδές και αβερσιανό οστό των γνάθων πιθήκων όταν ακτινοβολήθηκαν με 45 Gy. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι ο αριθμός των οστεοκυττάρων εντός του δοκιδωτού οστού δεν επηρεάστηκε [16].

4.3.3 Επιδράσεις στις οστεοκλάστες

Οι έρευνες της τελευταίας δεκαετίας έχουν αποκαλύψει το σημαντικό ρόλο που παίζουν οι οστεοκλάστες στην πρόκληση της οστεοπόρωσης από ακτινοβολία, η οποία οδηγεί σε αύξηση του αριθμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών μέσα στις πρώτες ημέρες μετά την έκθεση. Ο αριθμός

των οστεοκλαστών όπως και η δραστηριότητά τους αυξάνονται σε πειραματόζωα μέσα στις 3 πρώτες μέρες μετά την έκθεση. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε σημαντική απορρόφηση και απώλεια οστού μέσα στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Η αρχική αύξηση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας μπορεί να ακολουθείται από μία παρατεταμένη μείωση. Η μείωση τόσο της οστικής παραγωγής όσο και της απορρόφησης καταστέλλουν την οστική ανακατασκευή και έτσι οδηγούν σε βλάβη των ιδιοτήτων του οστίτη ιστού, όπως έχει περιγραφεί στα πειραματόζωα. Σαν μακροπρόθεσμη παρενέργεια, ο συνδυασμός μιας πρώιμης αλλά οξείας αύξησης της οστεοκλαστικής δραστηριότητας που ακολουθείται από παρατεταμένη μείωση της οστικής παραγωγής θέτουν σε κίνδυνο τη δομική ακεραιότητα του οστού, με συνέπεια την αύξηση του καταγματικού κινδύνου [16].

4.4 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στο αγγειακό δίκτυο

Η βλάβη που προκαλεί η ακτινοβολία στο οστό είχε συσχετιστεί από παλιές μελέτες με βλάβες του αγγειακού δικτύου. Αργότερα, το γεγονός αυτό αποδόθηκε στην μείωση της αγγείωσης του οστού. Αυτή η αγγειακή καταστροφή χαρακτηρίζεται από τη διόγκωση και το σχηματισμό κενотоπιών στα ενδοθηλιακά κύτταρα του οστού. Επιπλέον, συνδετικός ιστός εναποτίθεται στον μυελό των οστών. Ο έσω χιτώννας υφίσταται ίνωση, παράλληλα με την αντικατάσταση των λείων μυικών ινών των αγγείων από ένα υλικό που ομοιάζει με υαλοειδές. Αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε περιορισμό του αυλού των αγγείων, μείωση της ροής αίματος και άρα σε τοπική υποξία.

Τα οστά του κρανίου και της γνάθου θεωρούνται ιδιαίτερα επιρρεπή στην αγγειακή βλάβη, λόγω της επιφανειακής θέσης τους και της σχετικής μειωμένης αγγείωσης [16].

4.5 Επιδράσεις της ακτινοβολίας στην οστική πυκνότητα

Τα κατάγματα είναι μια παρενέργεια που εμφανίζεται καθυστερημένα, μετά από άμεση ακτινοβολία και οφείλεται σε διαταραχή τόσο της οστικής πυκνότητας, όσο και της οστικής ποιότητας. Το γεγονός αυτό εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η συνολική απορροφούμενη δόση, η ενέργεια της ακτινοβολίας, το ποσοστό της δόσης ανά περιοχή που απορροφάται, καθώς και το στάδιο της νόσου του ασθενούς [16].

Οι επιδράσεις της ακτινοβολίας στο σκελετό ποικίλουν, από ήπια οστεοπενία έως οστεονέκρωση. Οστεοπενία συνήθως παρατηρείται έναν χρόνο μετά τη χορήγηση ακτινοθεραπείας, και οι βλάβες του οστού αφορούν τη διαδικασία της επιμετάλλωσης, την αραίωση, τη σκλήρυνση και την απώλεια δοκιδώδους οστού. Η μεγάλη αυτή περίοδος που μεσολαβεί αποδίδεται στον αργό ρυθμό οστικού μεταβολισμού του σκελετού του ενήλικα. Μετά την περίοδο αυτή της

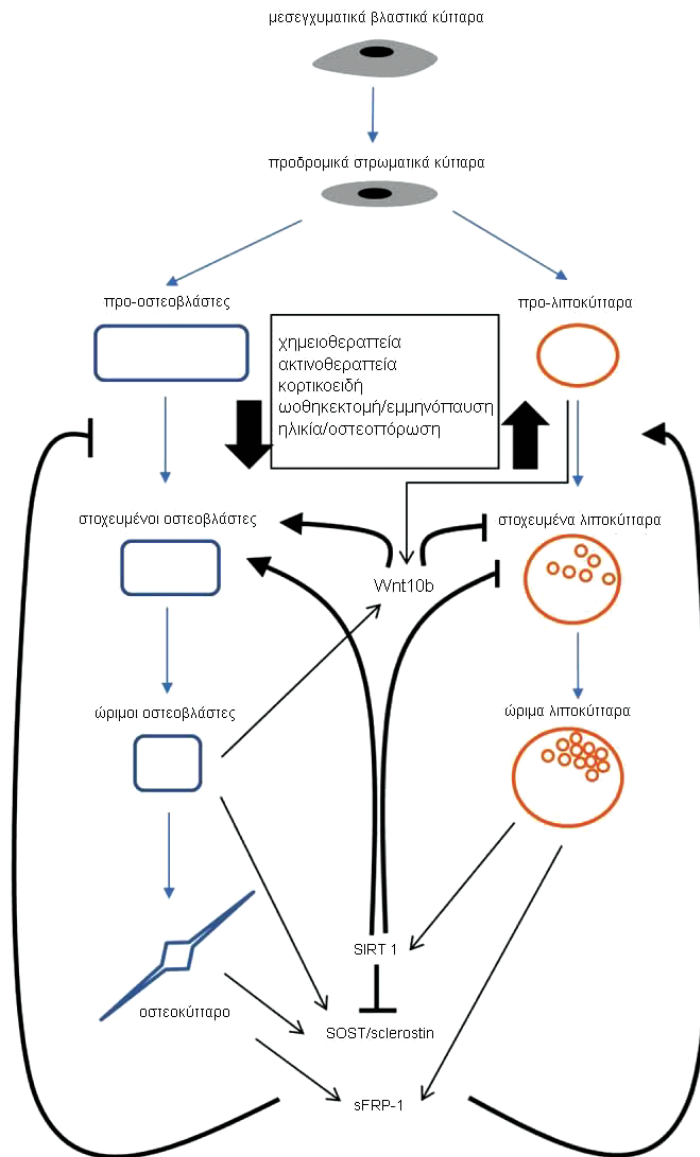
οστεοπενίας, ακολουθεί η αποκάτασταση των βλαβών με την εναπόθεση οστού στη δοκιδώδη περιοχή, έτσι ώστε μετά από 2-3 χρόνια στις ακτινογραφίες να απεικονίζονται σποραδικές περιοχές με οστεοπενία, άλλες με έντονη δοκίδωση, και άλλες με αυξημένη οστική πυκνότητα. Η οστεονέκρωση συνεπεία ακτινοβολίας είναι οστική βλάβη που προκύπτει από τον κυτταρικό θάνατο και απεικονιστικά έχει πιο σοβαρή εικόνα. Γενικά η απεικόνιση του οστού μοιάζει με αυτήν της νόσου Paget των οστών. Η σημαντική δομική βλάβη του ακτινοβοληθέντος οστού το κάνει επιρρεπές σε κάταγμα χαμηλής βίας [16].

4.6 Πρόκληση κακοήθων όγκων

Τα σαρκώματα που έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση ακτινοβολίας δεν έχουν απόλυτα τεκμηριωθεί ότι σχετίζονται αιτιολογικά με την εφαρμογή ακτινοθεραπείας. Φαίνεται ότι παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αυτών είναι και η χημειοθεραπεία. Το 90% των σαρκωμάτων που εμφανίζονται είναι είτε οστεοσαρκώματα, είτε ινοσαρκώματα, και κακοήθη ινώδη ιστιοκυττώματα. Τα διαγνωστικά τους κριτήρια είναι: 1) κακοήθεια που εμφανίζεται στην ακτινοβοληθείσα περιοχή, 2) ιστολογική τεκμηρίωση του σαρκώματος ξεχωριστή από την αρχική βλάβη, 3) και το να έχει προηγηθεί μία μακρά περίοδος τουλάχιστον 4 ετών μετά την ακτινοβολία. Η περίοδος αυτή ποικίλει σημαντικά και είναι από 4 έως 55 έτη, με μέσο όρο 11-14 έτη και μάλιστα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη δόση της χορηγηθείσας ακτινοβολίας, έτσι ώστε να μειώνεται σε υψηλές δόσεις. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πόνο, οίδημα ή ψηλαφητή μάζα μαλακών μορίων και η απεικόνιση αποκαλύπτει μία επιθετικά οστεολυτική περιοχή συχνά με επέκταση στα μαλακά μόρια [16].

4.7 Πρόκληση βλάβης μυελού και εναπόθεση λιποκυττάρων

Είναι γνωστό ότι η ακτινοβολία προκαλεί καταστολή του μυελού και καταστροφή πλυθησμού κυττάρων του μυελού των οστών όπως των αιμοποιητικών και των στρωματικών κυττάρων, παρόμοια με αυτήν που προκαλεί και η χημειοθεραπεία. Και μάλιστα επειδή οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως συνδυασμό των παραπάνω θεραπειών αναπτύσσουν σημαντική απώλεια κυττάρων του μυελού, οστική απώλεια άρα αυξημένο καταγματικό κίνδυνο καθώς και αυξημένη εναπόθεση κυττάρων λιπώδους ιστού στον μυελό. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών αποδεικνύουν την ανάγκη να θεωρείται ο μυελός και το οστικό περιβάλλον σαν μία ενιαία μονάδα καθώς οι επιδράσεις της ακτινοβολίας ακολουθούν πολλά κοινά μονοπάτια στους ιστούς αυτούς. Η ακτινοβολία κυρίως επιδρά στα μεσεγχευματικά κύτταρα και μάλιστα ακόμα και σε πολύ χαμηλές δόσεις. Σε μελέτες in vitro έχει δειχθεί ότι η ακτινοβολία έβλαψε τον πολλαπλασιασμό και την οστεογενετική/λιπογενετική ικανότητα των μεσεγχευματικών κυττάρων. Φάνηκε



Εικ. 6. Διαφοροποίηση των προγονικών στρωματικών κυττάρων σε οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα, και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία που εκτρέπουν την ισορροπία αυτή σε όφελος της λιπογένεσης [17].

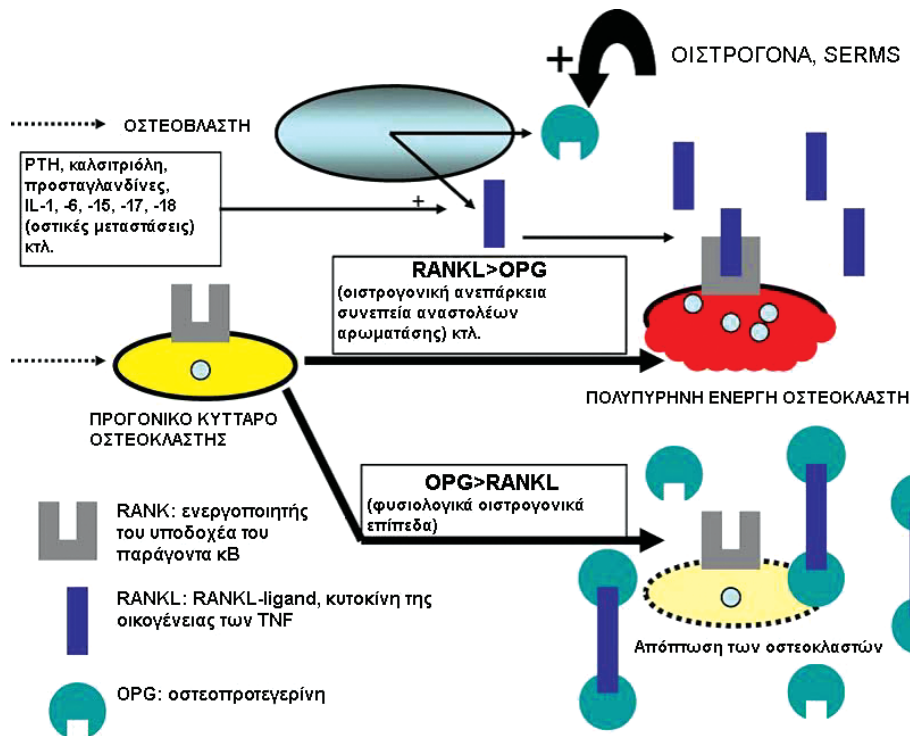
ότι η οστεογενετική ικανότητα ήταν λιγότερο ανθεκτική στην ακτινοβολία από τη λιπογενετική. Μέσα από ανάλογες μελέτες σε ποντίκια αναδείχθηκε και η επιρροή των ωσθηκικών ορμονών στις επιδράσεις της ακτινοβολίας στα κύτταρα του μυελού. Σε ποντίκια με φυσιολογικές τιμές ορμονών φάνηκε η μερική αποκατάσταση της λειτουργίας του μυελού, 30 ημέρες μετά την τοπική ακτινοβολία. Αντίθετα σε ωσθηκεκτομηθέντα ποντίκια, παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό εναπόθεσης λίπους στον μυελό, γεγονός που αποδεικνύει ότι οι αλλαγές στον αιμοποιητικό, λιπώδη και οστίτη ιστό μετά από ακτινοβολία εξαρτώνται από την επάρκεια σε ωσθηκικές ορμόνες τουλάχιστον σε επίπεδο πειραματοζώων [17].

Οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η ακτινοβολία επηρεάζει τα στρωματικά κύτταρα δεν έχουν πλήρως εξακριβωθεί αλλά έχει προταθεί η

συμμετοχή του TNF- α παράγοντα, και του Wnt/ β -catenin signaling μονοπατιού. Η έκφραση του TNF- α mRNA φάνηκε να αυξάνεται σε ποντίκια που χορηγήθηκε ακτινοβολία, παράλληλα με την αυξημένη απόπτωση των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Σε TNF- α knock-out ποντίκια η μακροχρόνια χορήγηση ακτινοβολίας δεν φάνηκε να επηρεάζει την λειτουργία του μυελού. Επιπλέον, το μονοπάτι Wnt/ β -catenin signaling αποδείχθηκε ότι παίζει ρόλο στη ρύθμιση της προκληθείσας από την ακτινοβολία απόπτωσης και γήρανσης των προγονικών μεσεγχυματικών κυττάρων [17] (Εικόνα 6).

4.8 Θεραπευτικοί στόχοι

Η μελέτη και ανάδειξη των παραπάνω μηχανισμών είναι σημαντική διότι μέσω αυτών μπορούν



Εικ. 7. Η οστική ανακατασκευή ρυθμίζεται κυρίως από τρεις παράγοντες, την OPG (οστεοπροτεγερίνη), τον RANK και RANKL [19].

να αναπτυχθούν θεραπευτικές μέθοδοι έναντι της βλάβης που προκαλεί η ακτινοβολία. Για παράδειγμα το μονοπάτι Wnt/ β -catenin signaling μπορεί να αποτελέσει έναν μελλοντικό θεραπευτικό στόχο έναντι της οστικής απώλειας. Ήδη μελετώνται οι ανταγωνιστές του μονοπατιού αυτού όπως οι παράγοντες Dkk-1, sclerostin, SFRP-1 οι οποίοι στα ποντίκια εκφράζονται από τις οστεοβλάστες και τα οστεοκύτταρα, και έτσι δεν επηρεάζουν τη χρήσιμη λειτουργία του μονοπατιού Wnt/ β -catenin signaling σε άλλα όργανα.

Η κλασική θεραπεία έναντι της οστεοπόρωσης δηλ. τα διφωσφονικά, έχει προταθεί ότι μπορεί να επιδρά και στα στρωματικά κύτταρα αυξάνοντας την οστεογένεση και περιορίζοντας τη λιπογένεση των στρωματικών κυττάρων του μυελού όταν μελετήθηκε σε ωθηκεκτομηθέντα ποντίκια υπό ακτινοβολία [18].

5. Βασικές αρχές οστικού μεταβολισμού - Επίδραση ορμονών φύλου στον σκελετό

5.1 Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό δίνεται μία σύντομη περιγραφή για την επίδραση κυρίως των οιστρογόνων και των συνεπειών της έλλειψης αυτών στον σκελετό προκειμένου να γίνουν κατανοητοί οι μηχανισμοί πρόκλησης οστικής απώλειας που προκαλούν οι συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες οι οποίες ακριβώς μειώνουν τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα στον οργανισμό.

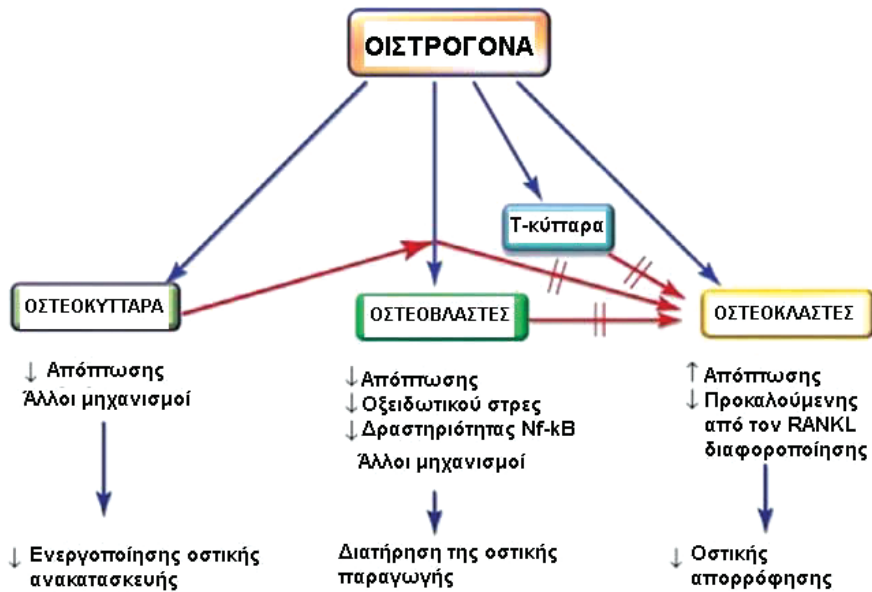
5.2 Βασικές αρχές του οστικού μεταβολισμού

Τα οστά έχουν τη δυνατότητα να αναπλάθονται δια βίου, με καλά οργανωμένους κύκλους οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής, διαδικασία που ονομάζεται οστική ανακατασκευή. Οι μεσολαβητές αυτής της διαδικασίας είναι οι οστεοκλάστες και οι οστεοβλάστες, και κάποιοι από τους πιο σημαντικούς ρυθμιστές αυτής, είναι η παραθορμόνη, η 1,25-δihydroxyβιταμίνη D, κ.ά. Το γεγονός ότι οι οστεοκλάστες δεν έχουν υποδοχείς για τους πιο σημαντικούς ρυθμιστές της οστικής απορρόφησης οδήγησε στην πρόσφατη ανακάλυψη του παράγοντα RANKL, μέλος της οικογένειας των TNF-κυτοκινών, που παράγεται από τις οστεοβλάστες, και του υποδοχέα του, RANK, που βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, η διέγερση του οποίου από τον RANKL ευνοεί την οστική απορρόφηση. Επιπλέον ένας ανταγωνιστικός υποδοχέας του παράγοντα RANKL βρίσκεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και ονομάζεται οστεοπροτεγερίνη (OPG), αποδείχτηκε ότι μειώνει τη δράση του RANKL στην οστεοκλαστογένεση, και άρα την οστική απορρόφηση [19] (Εικόνα 7).

5.3 Επίδραση των ορμονών του φύλου στο σκελετό

5.3.1 Οιστρογόνα

Μέσα στην τελευταία δεκαετία και ειδικά την τελευταία τριετία έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην ανακάλυψη των μοριακών μηχανισμών μέσω



Εικ. 8. Μηχανισμοί μέσω των οποίων τα οιστρογόνα επιδρούν στον οστικό μεταβολισμό [20].

των οποίων οι στεροειδείς ορμόνες του φύλου και ειδικά τα οιστρογόνα δρουν στα οστά. Πρόσφατες έρευνες αποδεικνύουν ότι η ανεπάρκεια οιστρογόνων προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών παραγόντων στο οστό όπως οι κυτοκίνες IL-1, IL-6, TNF α , ο παράγοντας M-CSF, και η προσταγλανδίνη E2. Αυτοί οι παράγοντες αυξάνουν την οστική απορρόφηση κυρίως αυξάνοντας τη δραστηριότητα των προοστεοκλαστών. Η οιστραδιόλη επίσης συμβάλει στην αύξηση του TGF- β , έναν αναστολέα της οστικής απορρόφησης που δρα απευθείας στις οστεοκλάστες μειώνοντας τη δράση τους. Με την ανακάλυψη των παραγόντων RANKL, του υποδοχέα του, RANK, και της OPG η δράση της οιστραδιόλης (E) αναθεωρήθηκε. Αποδείχθηκε ότι η E αυξάνει τη δράση της OPG και μειώνει τη δράση των παραγόντων M-CSF και RANK. Αυτή η διαδικασία διαμεσολαβείται και από άλλους παράγοντες που ενεργοποιούνται από την E. Έτσι οι IL-1, TNF α αυξάνουν τους RANKL, OPG και M-CSF ενώ οι PGE2 αυξάνουν τον RANKL και μειώνουν την OPG. Η E δεν έχει αποδειχτεί ότι επιδρά άμεσα στον RANKL και RANK. Εμποδίζει τη δραστηριότητα της JunNH2-terminal κινάσης και άρα την παραγωγή των c-Jun και JunD στα στρωματικά κύτταρα των οστεοκλαστών. Άρα η E εμποδίζει την οστική απορρόφηση προκαλώντας μικρές αλλά συσσωρευτικές αλλαγές σε πολλαπλά E-εξαρτώμενα μονοπάτια [20] (Εικόνα 8).

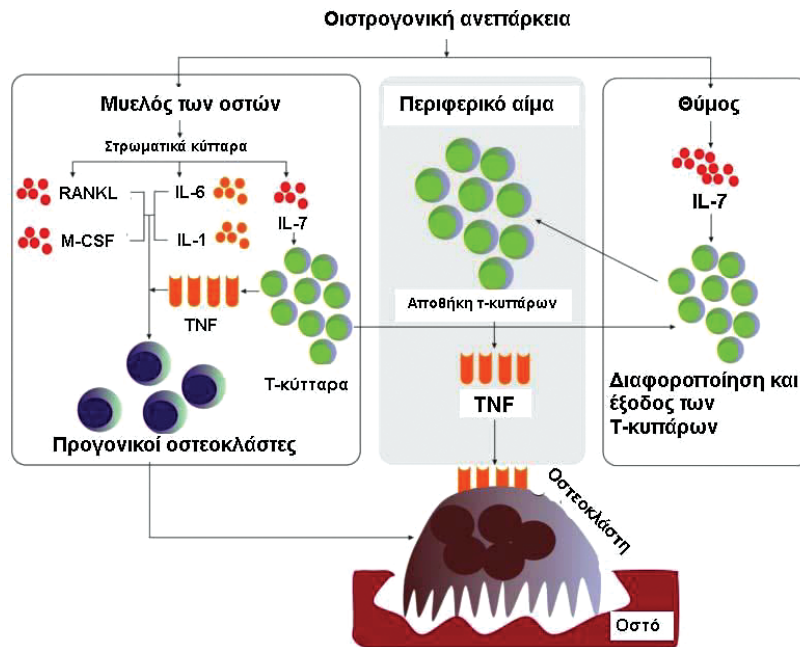
5.3.2 Ανδρογόνα

Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά στους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιδρούν τα ανδρογόνα στα οστεοκύτταρα. Τα ανδρογόνα ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και τη διαφοροποίησή τους. Ένας από τους πα-

ρακρινείς διαμεσολαβητές αυτών των αναβολικών επιδράσεων είναι ο IGF-1. Η 5 α -διϋδροτεστοστερόνη (5 α -DHT) αυξάνει το IGF-1 mRNA σχεδόν 6 φορές στους οστεοβλάστες και η ενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού των οστεοβλαστών από την 5 α -DHT μπορεί να ανασταλεί κατόπιν συγχορήγησης ενός ανασταλτικού αντισώματος έναντι του IGF-1. Η 5 α -DHT επίσης αυξάνει τον αριθμό των IGF-II υποδοχέων, ενισχύοντας έτσι τις αυξητικές επιδράσεις των IGF-II στους οστεοβλάστες. Τέλος τα ανδρογόνα αυξάνουν την παραγωγή και δραστηριότητα του TGF- β . Τα ανδρογόνα εμποδίζουν την οστική απορρόφηση και το γεγονός αυτό διαμεσολαβείται από τη μειωμένη παραγωγή της IL-6, διότι η 5 α -DHT καταστέλλει την παραγωγή της IL-6 στα στρωματικά κύτταρα του μυελού ποντικών καθώς και στους οστεοβλάστες του ανθρώπου, με παρόμοιο τρόπο όπως η E. Στους οστεοβλάστες *in vitro* όπως και στους ηλικιωμένους άντρες, τα ανδρογόνα μειώνουν, και τα οιστρογόνα αυξάνουν την παραγωγή της OPG, κάτι το οποίο εν μέρει μπορεί να εξηγήσει γιατί τα οιστρογόνα καταστέλλουν πιο ισχυρά την οστική απορρόφηση σε σχέση με την τεστοστερόνη.

5.3.3 Οιστρογονική ανεπάρκεια

Η οιστρογονική ανεπάρκεια της εμμηνόπαυσης έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη οστεοπόρωσης εδώ και δεκαετίες. Σε οιστρογονική ανεπάρκεια που μπορεί να δημιουργήσει π.χ. η θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης (AIs), η σύνθεση της OPG μειώνεται και ο RANKL προκαλεί ενεργοποίηση των οστεοκλαστών. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η οστική απορρόφηση και προκαλείται ανισορροπία μεταξύ οστικής παραγωγής και απορρόφησης. Αυτή η ανισορροπία προκαλεί οστική απώλεια όπως και δια-



Εικ. 9. Η οστική απώλεια συνεπεία οιστρογονικής ανεπάρκειας όπως φαίνεται στην εικόνα είναι ένα σύνθετο φαινόμενο, όπου προκαλείται μεγάλη αύξηση της παραγωγής IL-7 κυρίως στον θύμο αδένιο, στον μυελό των οστών, και στη σπλήνα. Η αύξηση της IL-7 στον μυελό των οστών αυξάνει τον πληθυσμό και τη δραστηριότητα των T κυττάρων τα οποία αυξάνουν την παραγωγή TNF. Η οιστρογονική ανεπάρκεια επίσης αυξάνει την παραγωγή των IL-6, IL-1, RANKL και M-CSF που προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των προγονικών οστεοκλαστών [21].

ταραχή της οστικής ποιότητας, ένας όρος ο οποίος περιλαμβάνει την μικροαρχιτεκτονική του οστού. Η οστική ποιότητα αντικατοπτρίζει την υγεία των οστών, και έχει δείχθει ότι σημαντική επιδείνωση της οστικής αρχιτεκτονικής μπορεί να συμβεί πριν να επηρεαστεί η οστική πυκνότητα. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα αυτός ο μηχανισμός είναι ο κυριότερος που συνδέει την οιστρογονική ανεπάρκεια με την οστική απορρόφηση που συμβαίνει σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης [21] (Εικόνα 9).

Στα επόμενα κεφάλαια θα αναλυθούν οι οστικές επιπλοκές των ορμονοθεραπειών και της χημειοθεραπείας που οφείλονται κυρίως στην οιστρογονική ανεπάρκεια.

6. SERMs και οστική νόσος

6.1 Εισαγωγή

Οι εκλεκτικοί ανταγωνιστές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs) είναι εδώ και χρόνια ο ακρογωνιαίος λίθος των ορμονοθεραπειών έναντι του καρκίνου του μαστού. Συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς και εμφανίζουν είτε δράση αγωνιστών είτε ανταγωνιστών, ανάλογα με τον ιστό στόχο. Για παράδειγμα στον σκελετό ασκούν δράση οιστρογονικών αγωνιστών ενώ στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού δρουν σαν ορμονικοί ανταγωνιστές κάτι που έχει καταστήσει τα φάρμακα αυτά εξαιρετικά χρήσιμα στην αντιμετώπιση των καρκίνου του μαστού σε θετικούς για ορμονοϋποδοχείς όγκους. Ο κυριότερος SERM είναι η ταμοξιφαίνη,

ενώ άλλοι που έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί είναι η ραλοξιφαίνη, η τορεμιφαίνη, η λασοφοξιφαίνη, και η μπαζεντοξιφαίνη [22].

Η ταμοξιφαίνη όπως και η ραλοξιφαίνη είναι εγκεκριμένες θεραπείες από τον FDA και για την πρόληψη του καρκίνου μαστού. Για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού είναι εγκεκριμένη μόνο η ταμοξιφαίνη, ενώ για την οστεοπόρωση μόνο η ραλοξιφαίνη [25].

6.2 Ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής του οιστρογονικού υποδοχέα, και έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί τα τελευταία 25 χρόνια σαν ορμονική θεραπεία σε όλα τα στάδια καρκίνου του μαστού με θετικούς ορμονοϋποδοχείς, είτε για τα οιστρογόνα είτε για την προγεστερόνη [23,24].

6.2.1 Μηχανισμός δράσης ταμοξιφαίνης

Η ταμοξιφαίνη, σαν εκλεκτικός ανταγωνιστής του οιστρογονικού υποδοχέα, δρα όπως αναφέρθηκε τόσο σαν ανταγωνιστής όσο και σαν αγωνιστής των οιστρογόνων ανάλογα με τον ιστό στόχο. Για παράδειγμα στα καρκινικά κύτταρα του μαστού εμποδίζει τη δράση των οιστρογόνων, ενώ οι δράσεις της στο ενδομήτριο, στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στο καρδιαγγειακό σύστημα, στον μηχανισμό πήξης του αίματος, και στον οστικό μεταβολισμό, είναι οιστρογονικές [26]. Οι δράσεις αυτές διαμεσολαβούνται από τους ενεργούς μεταβολίτες της που δρουν σαν ισχυροί οιστρογονικοί ανταγωνιστές,

εφόσον η ίδια η ταμοξιφαίνη έχει χαμηλή συγγένεια με τους υποδοχείς των οιστρογόνων [27]. Οι μεταβολίτες της είναι η 4-υδροξυταμοξιφαίνη (4OH-TAM) και η ενδοξιφαίνη που έχουν 100 φορές μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς των οιστρογόνων από ότι η ταμοξιφαίνη. Αυτή η μεταβολική μετατροπή της ταμοξιφαίνης πραγματοποιείται από πεπτιδία της οικογένειας του κυτοχρώματος P450 (CYP2D6 και CYP3A4/5) [24,28].

6.2.1.1 Καινούρια προτεινόμενα μοντέλα μηχανισμού δράσης της ταμοξιφαίνης

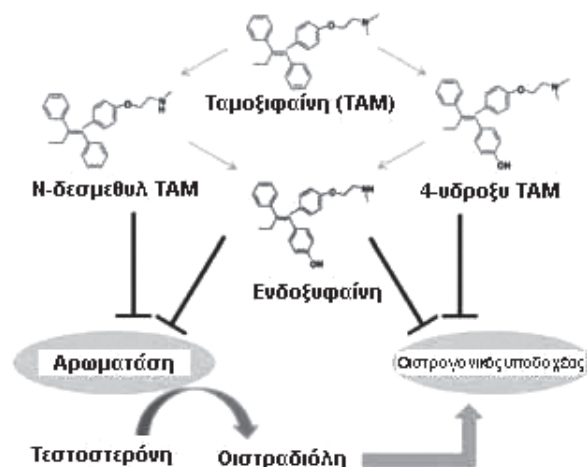
Το γεγονός ότι οι κλινικές επιπτώσεις της ταμοξιφαίνης μέσω των μεταβολιτών της δεν μπορούν να εξηγηθούν μόνο από τον ήδη προτεινόμενο μηχανισμό δράσης αυτών, έχει εγείρει το επιστημονικό ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα. Οι αντι-οιστρογονικές επιπτώσεις φαίνεται ότι δεν οφείλονται μόνο στον οιστρογονικό αποκλεισμό αλλά και στην μειωμένη οιστρογονική σύνθεση. Έτσι εξετάστηκε από τους LuWJ και συν. (2012) η ικανότητα της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της να προκαλούν αποκλεισμό του ενζύμου της αρωματάσης *in vitro*. Αποδείχθηκε ότι ο μεταβολίτης ενδοξιφαίνη κυρίως, και η Ν-δεσμεθυλ-ταμοξιφαίνη σε μικρότερο βαθμό, είναι ισχυροί αποκλειστές της αρωματάσης [27].

Οι LuWJ, XuC και συν. (2012) σε μια προσπάθεια να αποκαλύψουν νέα μονοπάτια στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού διαμεσολαβούμενα από την αναστολή της αρωματάσης, μελέτησαν την πιθανότητα άλλοι δέκα μεταβολίτες της ταμοξιφαίνης εκτός από τους δύο ανωτέρω να ασκούν αναστολή της αρωματάσης. Αποδείχθηκε ότι οι περισσότεροι μεταβολίτες συνεπικουρούν στη δράση του πιο ισχυρού εξ αυτών δηλ. της νορενδοξιφαίνης στον αποκλεισμό του ενζύμου της αρωματάσης [29]. Οι προτεινόμενοι αυτοί μηχανισμοί εγείρουν το επιστημονικό ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα (Εικόνα 10).

6.2.2 Επίδραση της ταμοξιφαίνης στον οστικό μεταβολισμό

Οι μηχανισμοί δράσης της ταμοξιφαίνης που περιγράφηκαν παραπάνω, έχουν ιδιαίτερη σημασία προκειμένου να εξηγηθούν οι επιδράσεις της στα οστά. Ο κύριος μηχανισμός στον οστίτη ιστό είναι η διέγερση των οιστρογονικών υποδοχέων, αλλά και ο υπό μελέτη προτεινόμενος μηχανισμός ως αναστολέας της αρωματάσης ίσως έχει μερίδιο στο φάσμα των δράσεων αυτών. Και μάλιστα η ισορροπία μεταξύ των επιδράσεων από τη μία ως ρυθμιστής του οιστρογονικού υποδοχέα και από την άλλη ως αναστολέας της αρωματάσης μπορεί να ποικίλει από ασθενή σε ασθενή. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγεί εν μέρει και τις διαφορές στην οστική πυκνότητα ανάμεσα σε ασθενείς υπό την ίδια θεραπεία με ταμοξιφαίνη [27].

Οι επιπτώσεις της ταμοξιφαίνης αποδίδονται στην επίδραση αυτής στους υποδοχείς των οιστρο-



Εικ. 10. Πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν τις αντιοιστρογονικές επιδράσεις της ταμοξιφαίνης και των μεταβολιτών της, από *in vitro* δεδομένα. Η NDMT μπορεί να δράσει σαν αναστολέας αρωματάσης, η 4HT έχει ισχυρή ανταγωνιστική δράση έναντι του οιστρογονικού υποδοχέα, ενώ η ενδοξιφαίνη έχει διπλό ρόλο [27].

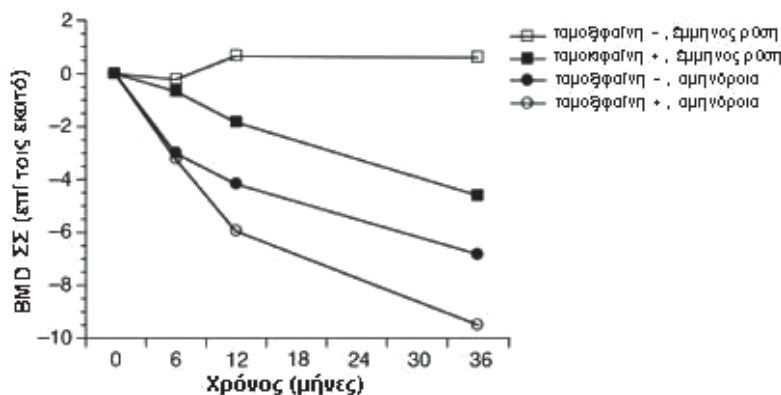
γόνων ERα και ERβ. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί των υποδοχέων αυτών επίσης συμβάλουν στις διαφορετικές και ποικίλες κλινικές επιπτώσεις της ταμοξιφαίνης. Έτσι λοιπόν οι επιπτώσεις στην οστική μάζα ίσως να οφείλονται και σε αυτούς τους πολυμορφισμούς [30]. Στον οστίτη ιστό η ταμοξιφαίνη έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιδράσεις αναλόγως το εμμηνορρυσιακό στάδιο της ασθενούς. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες προκαλεί οστική απώλεια, ενώ στις μετεμμηνοπαυσιακές αύξηση της οστικής μάζας [31].

6.2.2.1 Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπως είναι γνωστό, υφίστανται μείωση της οστικής τους μάζας και αύξηση του καταγματικού κινδύνου με την πάροδο των ετών συνεπεία της έλλειψης οιστρογόνων. Η χορήγηση λοιπόν ενός φαρμάκου για τη θεραπεία του καρκίνου μαστού που έχει θετική οιστρογονική επίδραση στον οστικό μεταβολισμό θα δράσει προστατευτικά στην οστική μάζα των γυναικών αυτών [31].

6.2.2.1.1 Επίδραση στην BMD

Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μακροχρόνια χορήγηση ταμοξιφαίνης προκαλεί ήπια αύξηση της οστικής πυκνότητας στον αξονικό σκελετό και διατηρεί την οστική πυκνότητα του σκελετού των άκρων [35]. Την αύξηση της BMD που προκαλεί η ταμοξιφαίνη αποδεικνύουν σειρά μελετών της τελευταίας 20ετίας. Σε μία διπλή τυφλή μελέτη 140 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού, όπου συγκρίθηκε μία ομάδα υπό ταμοξιφαίνη με μία ομάδα υπό placebo οι Love και συν. (1992) έδειξαν ότι στην ομάδα της ταμοξιφαίνης παρατηρή-



Εικ. 11. Επί τοις εκατό αλλαγές στην BMD ΣΣ σε χορήγηση ταμοξιφαίνης και χημειοθεραπείας ανάλογα με το εμμηνορρυσιακό στάδιο της ασθενούς. Άσπρο κουτί: μόνο χημειοθεραπεία, παρουσία εμμήνου ρύσεως, Μαύρο κουτί: χημειοθεραπεία και ταμοξιφαίνη, παρουσία εμμήνου ρύσεως, Μαύρος κύκλος: χημειοθεραπεία και ταμοξιφαίνη, αμηνόρροια, Άσπρος κύκλος: χημειοθεραπεία μόνο, αμηνόρροια [26].

θηκε 0,61% αύξηση της BMD στην ΣΣ, ενώ στην ομάδα του placebo 1% μείωση της BMD στην ίδια περιοχή ($P < 0.001$). Σε μία παρόμοια μελέτη των Kristensen και συν. (1994) καταγράφηκε περίπου 2% αύξηση της BMD λόγω ταμοξιφαίνης, έναντι 5% μείωση της BMD στην ομάδα του placebo ($P = 0.00074$) [31].

6.2.2.1.2 Επίδραση στον καταγματικό κίνδυνο

Στη μελέτη των Fisher et al. και συν. (1998) (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study) δείχθηκε μία μείωση κατά 21% στον καταγματικό κίνδυνο σε ασθενείς >50 ετών υπό ταμοξιφαίνη έναντι ομάδας placebo αλλά αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική [32]. Στη μελέτη IBIS-I των Cuzick et al. και συν. (2002) (International Breast Cancer Intervention Study 1) που μελετήθηκαν τόσο μετεμμηνοπαυσιακές όσο και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τον καταγματικό κίνδυνο στην ομάδα της ταμοξιφαίνης σε σχέση με αυτής του placebo [33]. Άρα παρόλο που αποδεδειγμένα η ταμοξιφαίνη αυξάνει την οστική πυκνότητα, δεν μειώνει αναλόγως τον καταγματικό κίνδυνο στις γυναίκες αυτές.

6.2.2.2 Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η ταμοξιφαίνη σχετίζεται με οστική απώλεια, μείωση της BMD και συνεπώς με αύξηση του καταγματικού κινδύνου, παρόλο που δρα σαν οιστρογονικός αγωνιστής [34]. Το σχετικά αντιφατικό αυτό γεγονός μπορεί να οφείλεται στο ότι η ταμοξιφαίνη ανταγωνίζεται τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων που έχουν πιο ισχυρή ορμονική δράση από αυτήν, αφού συνδέεται με τους ίδιους οιστρογονικούς υποδοχείς [35]. Μπορεί επίσης να οφείλεται στο ότι η ταμοξιφαίνη έχει οιστρογονικές δράσεις και στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση μειώνοντας τα επίπεδα της FSH. Στις γυναίκες αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της ωθητικής στεροειδογένεσης, και μείωση των οιστρογόνων [26]. Μπορεί επίσης να

οφείλεται και στην μερική δράση της ταμοξιφαίνης ως αναστολέας της αρωματάσης. Σε μία μελέτη των Powles et al. (1996) όπου χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη σαν χημειοπροφύλαξη για 3 χρόνια σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατηρήθηκε μείωση της BMD κατά 3,26% στην ΣΣ, συγκριτικά με την ομάδα όπου χορηγήθηκε placebo. Αντίθετα, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της μελέτης παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,2% της BMD στην ΣΣ [34].

6.2.2.2.1 Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες

Σε μία έρευνα των Leena Vehmanen και συν. (2006) μελετήθηκε η επίδραση της ταμοξιφαίνης στην BMD γυναικών που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία για καρκίνο μαστού. Αποδείχθηκε ότι η επίδραση της ταμοξιφαίνης εξαρτάται από το εμμηνορρυσιακό στάδιο των γυναικών αυτών μετά την χημειοθεραπεία, η οποία μπορεί να προκαλέσει αμηνόρροια. Στη μελέτη αυτή, ενώ στις ασθενείς που διατήρησαν την έμμηνο ρύση μετά τη χημειοθεραπεία δεν καταγράφηκε οστική απώλεια, στις ασθενείς με έμμηνο ρύση που χορηγήθηκε ταμοξιφαίνη μετά τη χημειοθεραπεία, σημειώθηκε σημαντική οστική απώλεια. Τα δεδομένα αυτά συμβαδίζουν με τα αποτελέσματα της παρόμοιας μελέτης ZIPP (Rutqvist et al., 1999). Η οστική απώλεια που καταγράφηκε ήταν πιο εμφανής στην ΣΣ (-4.6% σε 3 χρόνια), σε σχέση με τον αυχένα του μηριαίου. Το γεγονός αυτό εξηγείται από το ότι η ΣΣ περιέχει σπογγώδες οστό όπου ο ρυθμός του οστικού μεταβολισμού είναι μεγαλύτερος από το φλοιώδες που υπερισχύει στο μηριαίο οστό, οπότε το σπογγώδες καθίσταται πιο επηρεαζόμενο σε παράγοντες που επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό. Στις ασθενείς με προκληθείσα από τη χημειοθεραπεία αμηνόρροια, η ταμοξιφαίνη μείωσε την οστική απώλεια στη ΣΣ κατά 28% μετά από 3 έτη παρακολούθησης, αλλά δεν την απέτρεψε πλήρως. Είναι γνωστό ότι η οστική απώλεια στις γυναίκες αυτές είναι ταχεία

και συγκρίσιμη με αυτήν που παρατηρείται μετά από χειρουργική ωθηκεκτομή. Παρόλο λοιπόν που, όπως έχει αποδειχθεί, η ταμοξιφαίνη διατηρεί την οστική μάζα σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν μπορεί να αντirroπήσει αυτή την ταχεία οστική απώλεια που συμβαίνει στην μεταβατική περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο κατά την χημειοθεραπεία [26] (Εικόνα 11).

Σε μία μελέτη των Á. Sverrisdóttir και συν. (2004) συγκρίθηκαν οι αλλαγές στην BMD προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με καρκίνο μαστού που έλαβαν είτε LHRH ανάλογα (goserelin), είτε συνδυασμό αυτών με ταμοξιφαίνη, είτε μόνο ταμοξιφαίνη, είτε placebo. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για τον καρκίνο μαστού στις γυναίκες που διατηρούν την έμμηνο ρύση είναι ο συνδυασμός LHRH αναλόγων με ταμοξιφαίνη. Όσον αφορά στην επίδραση αυτών στα οστά, διαπιστώθηκε η αναμενόμενη από τα LHRH ανάλογα αρνητική επίδραση στην BMD μέσω μηχανισμού πρόκλησης αμηνόρροιας, αλλά επίσης και μία μικρότερη αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της BMD στην ομάδα που έλαβε μόνο ταμοξιφαίνη. Ενδιαφέρον είναι ότι στην ομάδα που έλαβε συνδυασμό των παραπάνω θεραπειών, η απώλεια της BMD ομοιάζε με αυτή της ομάδας της ταμοξιφαίνης. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό της αντιρροπιστικής δράσης της ταμοξιφαίνης στο φαινόμενο της ραγδαίας οστικής απώλειας στο έδαφος της πρώιμης εμμηνόπαυσης που προκαλούν τα LHRH ανάλογα και ομοιάζει με την ευεργετική επίδρασή της στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [36].

6.3 Άλλοι SERMs

Άλλοι εκλεκτικοί οιστρογονικοί υποδοχείς που έχουν χρησιμοποιηθεί στον καρκίνο του μαστού είναι η ραλοξιφαίνη, η τορεμιφαίνη, η λασοφοξιφαίνη, και η μπαζεντοξιφαίνη. Η τορεμιφαίνη είναι εγκεκριμένη από τον FDA για το μεταστατικό στάδιο του καρκίνου μαστού και όχι για τον πρωτοπαθή όγκο, και η ραλοξιφαίνη για την πρόληψη του καρκίνου μαστού σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, καθώς και για την πρόληψη ή τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Σε μία μεγάλη μελέτη των Delmas PD και συν. (2002)[38], παρατηρήθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για σπονδυλικό κάταγμα κατόπιν χορήγησης ραλοξιφαίνης σε δόση 60 mg/ημέρα μειώθηκε κατά 36% μετά από 4 χρόνια θεραπείας. Παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί αν η ραλοξιφαίνη μειώνει τον κίνδυνο των μη σπονδυλικών καταγμάτων. Η μπαζεντοξιφαίνη που είναι διαθέσιμη στην Ευρώπη έχει μελετηθεί για την πρόληψη καταγμάτων αλλά δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά της για την πρόληψη ή τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Η λασοφοξιφαίνη ένας νεοεμφανιζόμενος SERM, φάνηκε να μειώνει τα σπονδυλικά κατάγματα καθώς και τον κίνδυνο για καρκίνο μαστού θετικό για ορμονοϋποδοχείς σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [39].

6.4 Σύγκριση ταμοξιφαίνης και ραλοξιφαίνης

Η ραλοξιφαίνη όπως αναφέρθηκε, είναι εγκεκριμένη θεραπεία για την πρόληψη της οστεοπόρωσης

στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού στις γυναίκες αυτές. Στη μελέτη NSABP (Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial) αποδείχθηκε ότι η ραλοξιφαίνη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ταμοξιφαίνη ως προς τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διηθητικού καρκίνου μαστού, και μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου μη διηθητικού καρκίνου μαστού. Όσον αφορά στην επίδραση των δύο φαρμάκων στην οστική μάζα, δεν καταγράφηκε διαφορά μεταξύ τους [37].

7. GnRH ανάλογα και οστική νόσος

7.1 Εισαγωγή

Τα GnRH ανάλογα με κύριο εκπρόσωπο την ουσία goserelin, χρησιμοποιούνται επίσης έναντι του καρκίνου μαστού με ενδείξεις που αναφέρθηκαν στο πρώτο κεφάλαιο. Σε συνεχή χορήγηση καταστέλουν τον άξονα υπόφυση-ωθήκης-γονάδες και μειώνουν τα επίπεδα των γοναδοτροφινών, της LH, και της FSH. Στις γυναίκες, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της ωθητικής στεροειδογένεσης και μείωση των οιστρογόνων σε επίπεδα παρόμοια με αυτά μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [40]. Εξαιτίας του τρόπου δράσης των GnRH αναλόγων έχουν συμπεριληφθεί στη θεραπευτική φαρέτρα έναντι του καρκίνου μαστού γυναικών σε όγκους θετικούς για ορμονοϋποδοχείς. Η αποτελεσματικότητά τους έχει αποδειχθεί σε μεταστατικό καρκίνο μαστού, αλλά και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου η προσθήκη ενός GnRH αναλόγου στη θεραπεία μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου, και βελτιώνει την επιβίωση. Ειδικά γυναίκες <40 ετών καθώς και όσες δεν αναπτύσσουν πλήρη αμηνόρροια μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας ωφελούνται σημαντικά από την λήψη GnRH αναλόγων προκειμένου να επιτευχθεί πλήρης οιστρογονική καταστολή. Οι ασθενείς με όγκους μαστού αρνητικούς για ορμονοϋποδοχείς δεν οφελούνται από τα φάρμακα αυτά [41].

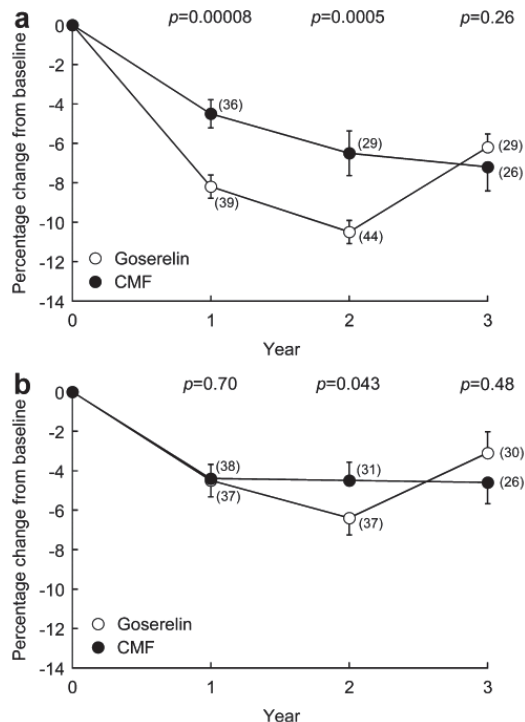
7.2 Επίδραση στην BMD

Η σημαντικότερη παρενέργεια της μακροπρόθεσμης θεραπείας με GnRH ανάλογα είναι οι επιπτώσεις στον οστικό μεταβολισμό.

Είναι γνωστό ότι στους άντρες με καρκίνο μαστού όπου η καταστολή των ανδρογόνων είναι απαραίτητη και τα φάρμακα αυτά είναι από τις κυριότερες θεραπείες, η μείωση της τεστοστερόνης και άρα της BMD είναι αποδεδειγμένα πολύ μεγάλη [42]. Η χορήγηση GnRH αναλόγων στις γυναίκες για 6 μήνες ή και περισσότερο προκαλεί σημαντική οστική απώλεια που εξαρτάται από τη δοσολογία, τη διάρκεια της θεραπείας και τον βαθμό έλλειψης οιστρογόνων. Οι αλλαγές της BMD παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση ανάμεσα στις γυναίκες ασθενείς αποδεικνύοντας τη διαφορετική απόκριση κάθε ασθενούς στις θεραπείες αυτές. Η οστική απώλεια συμβαίνει κυρίως στην ΣΣ, και είναι μεγαλύτερη από

αυτήν που παρατηρείται κατά την εμμηνόπαυση, με ρυθμό περίπου 1% ανά μήνα κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας. Το δοκιδωδες οστό είναι αυτό που βλάπτεται κυρίως [42]. Λίγα δεδομένα υπάρχουν και μάλιστα αντικρουόμενα για το κατά πόσο η BMD επανέρχεται έστω εν μέρει μετά το τέλος της θεραπείας. Κάποιοι μελετητές έχουν δείξει ότι η οστική απώλεια αντιστρέφεται βραδέως, ενώ άλλοι ότι η BMD δεν αυξάνεται στατιστικά σημαντικά ή ακόμα μπορεί και να μειώνεται. Οι Pierce και συν. (2000) έδειξαν ότι μετά από μακροχρόνια θεραπεία με GnRH ανάλογα η BMD στην ΣΣ και το ισχίο δεν επανήλθε πλήρως μέσα σε 6 μήνες από το τέλος της θεραπείας [43,44]. Στη μελέτη ZEBRA συγκρίθηκε η απώλεια BMD τόσο στο ισχίο όσο και στην ΣΣ μεταξύ προεμμηνόπαυσιων γυναικών με καρκίνο μαστού που έλαβαν είτε goserelin για 2 έτη είτε χημειοθεραπεία (CMF) για έξι μήνες. Παρατηρήθηκε ότι και στις δύο ομάδες η BMD εμφάνισε μείωση τόσο στην ΣΣ όσο και στο ισχίο, αλλά τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά όσο οι μετρήσεις απομακρύνονταν από την έναρξη των θεραπειών. Δηλαδή, στον ένα χρόνο από την έναρξη η μείωση της BMD στην ΣΣ ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα υπό goserelin σε σχέση με αυτήν υπό χημειοθεραπεία, ενώ η BMD ισχίου μειώθηκε σε παρόμοιο βαθμό στις δύο ομάδες. Στο τέλος των δύο ετών, όπου η θεραπεία με goserelin είχε ολοκληρωθεί, η μείωση της BMD και στις δύο θέσεις είχε μειωθεί στην ομάδα αυτή σημαντικά περισσότερο από την ομάδα της χημειοθεραπείας. Μετά από τρία χρόνια, δηλ. έναν χρόνο από το τέλος της θεραπείας με goserelin, παρατηρήθηκε μία μερική ανάκτηση της χαμένης BMD στην ομάδα αυτή, ενώ στην ομάδα της χημειοθεραπείας η απώλεια της BMD επέμεινε έτσι ώστε η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων τώρα να μην είναι στατιστικώς σημαντική. Οι εναλλαγές της BMD είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με τις αλλαγές στην έμμηνο ρύση των γυναικών αυτών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης το 100% των γυναικών υπό goserelin ανέπτυξαν αμηνόρροια, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα της χημειοθεραπείας ήταν 69,4% στα 2 έτη. Το 73% των γυναικών υπό goserelin ανέκτησε την έμμηνο ρύση μετά την διακοπή της θεραπείας, ενώ η αμηνόρροια ήταν μη αναστρέψιμη στις ασθενείς υπό CMF (76,5% αμηνόρροια σε 3 έτη). Στην ομάδα υπό CMF η απώλεια BMD ήταν μεγαλύτερη στις αμηνόρροϊκές ασθενείς έναντι αυτών που διατήρησαν την έμμηνο ρύση [43] (Εικόνα 12).

Συνεπώς οι ασθενείς που έλαβαν CMF δεν ανέκτησαν την BMD, κάτι που παρατηρήθηκε μετά από ένα έτος από το τέλος της θεραπείας στις ασθενείς που έλαβαν goserelin και αυτό συσχετίστηκε με την ανάκτηση της εμμήνου ρύσεως. Τα δεδομένα αυτά σε συνδυασμό με αποτελέσματα της ίδιας μελέτης που αποδεικνύουν ότι το goserelin έχει παρόμοια με το σχήμα CMF επίδραση στην συνολική επιβίωση των ασθενών αυτών, θέτουν το goserelin ως μία σημαντική θεραπευτική εναλλακτική που μπορεί να



Εικ. 12. Οι επί τοις εκατό αλλαγές στην BMD κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τη θεραπεία είτε με goserelin είτε με CMF. (α) ΣΣ, (β) αυχένιας μπριαίου[43].

προκαλεί και λιγότερες παρενέργειες άρα να προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής από την χημειοθεραπεία. Βέβαια χρειάζονται περισσότερα δεδομένα και μακροχρόνια παρακολούθηση για να εκτιμηθεί η επίδραση του goserelin στην επιβίωση των ασθενών αλλά και στον καταγματικό κίνδυνο [45].

8. Αντιοιστρογόνα και οστική νόσος

8.1 Φουλβεστράντη

Η φουλβεστράντη είναι ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας των φαρμάκων αυτών, είναι στεροειδικός ανταγωνιστής των οιστρογονικών υποδοχέων. Ενδείκνυται σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία σε μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες με προχωρημένο-μεταστατικό καρκίνο μαστού θετικών ορμονοϋποδοχέων που έχει εξελιχθεί προοδευτικά κατά τη διάρκεια προηγούμενης χορήγησης ορμονοθεραπείας. Σε μεγαλύτερη δόσολογία (500 mg/μήνα) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σαν πρώτης γραμμής θεραπεία.

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φουλβεστράντης, δεν συνδέεται στατιστικώς σημαντικά με πάχυνση του ενδομητρίου, με επιπτώσεις χαμηλών επιπέδων ορμονών καθώς και οστική βλάβη όπως θα αναλυθεί παρακάτω [46].

8.2 Επίδρασεις στα οστά

Οι έως τώρα μελέτες κυρίως σε πειραματόζωα αν και είναι λίγες, έχουν αναδείξει μικρή επίδρα-

ση της φουλβεστράντης στα οστά. Σε μία μελέτη με θυληκούς αρουραίους δείχθηκε μικρή μείωση της πυκνότητας του σπογγώδους και όχι του φλοιώδους οστού μέσω ανταγωνιστικής οιστρογονικής δράσης στα οστά, η οποία και σε άλλες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί τον κύριο μηχανισμό του φαρμάκου αυτού. Αντίθετα σε μία άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η φουλβεστράντη αύξησε τον ρυθμό οστικής παραγωγής στο περίοστεο μακρών οστών σε θυληκούς ενήλικες αρουραίους, και δεν είχε επιδράσεις στη διαμήκη ανάπτυξη των οστών σε αναπτυσσόμενους αρουραίους. Επίσης το φάρμακο αύξησε τους δείκτες οστικού μεταβολισμού στο σπογγώδες οστό σε ζώα με φυσιολογική ωθητική λειτουργία ενώ είχε το αντίθετο αποτέλεσμα σε ωθηκεκτομηθέντα ζώα. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι το φάρμακο αυτό μπορεί να δρα μερικώς σαν ασθενής οιστρογονικός αγωνιστής στον μεταβολισμό του σπογγώδους οστού ειδικά όταν χορηγείται σε μεγάλες δόσεις, και αυτό έρχεται σε συμφωνία με τα δεδομένα που ανακοίνωσαν οι Sibonga και συν. (1998) που έδειξαν ότι η αγωνιστική δράση της φουλβεστράντης σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε μία κλινική μελέτη που περιελάμβανε 307 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ινομύματα μήτρας όπου απαιτούνταν υστερεκτομή, η χορήγηση φουλβεστράντης δεν προκάλεσε αλλαγές στους δείκτες οστικού μεταβολισμού, αναδεικνύοντας έτσι την απουσία σκελετικών επιπλοκών. Βέβαια τα επίπεδα των ενδογενών οιστρογόνων στις γυναίκες αυτές μπορεί να προστατεύουν την οστική μάζα από τις επιπτώσεις του φαρμάκου οπότε χρειάζονται περισσότερα δεδομένα [47]. Όσον αφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μεταστατικό ή τοπικώς προχωρημένο καρκίνο οι κλινικές μελέτες για την επίδραση της φουλβεστράντης στα οστά έχουν μεγάλες δυσκολίες, λόγω του ότι οι γυναίκες αυτές ήδη αντιμετωπίζουν τις σκελετικές επιπλοκές των μεταστάσεων, αλλά και των άλλων ορμονοθεραπειών έναντι του καρκίνου αφού η φουλβεστράντη ενδείκνυται σαν δεύτερης γραμμής ορμονοθεραπεία. Σε μία τέτοια κλινική μελέτη των A. Agrawal και συν. (2009) για τους παραπάνω λόγους, μελετήθηκαν γυναίκες μόνο με τοπικώς προχωρημένο καρκίνο μαστού στις οποίες χορηγήθηκε φουλβεστράντη σαν πρώτης γραμμής ορμονοθεραπεία έτσι ώστε να απομονωθούν οι επιπτώσεις του φαρμάκου στα οστά. Στη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες οστικού μεταβολισμού sBAP, PINP, CTX για την εκτίμηση των οστικών επιπτώσεων, και δείχθηκε ότι οι δείκτες αυτοί παρέμειναν σταθεροί καθόλη τη διάρκεια της 18μηνιαίας θεραπείας των γυναικών αυτών. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με τη μελέτη ATAC, που θα περιγραφεί παρακάτω, όπου η αναστροζόλη αύξησε τους δείκτες οστικού μεταβολισμού, φαίνεται η διαφορά στις σκελετικές επιπτώσεις των δύο αυτών φαρμάκων [48].

Συνεπώς αποτελέσματα από προκλινικές και κλινικές μελέτες αναδεικνύουν ότι η φουλβεστράντη δεν έχει τις καταστροφικές συνέπειες στα οστά που έχουν άλλες ορμονοθεραπείες. Βέβαια χρειάζονται περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες που να περιλαμβάνουν μετρήσεις της BMD προκειμένου να αποδειχθεί αλλά και να εξηγηθεί το φαινόμενο αυτό.

9. Αναστολείς αρωματάσης και οστική νόσος

9.1 Εισαγωγή

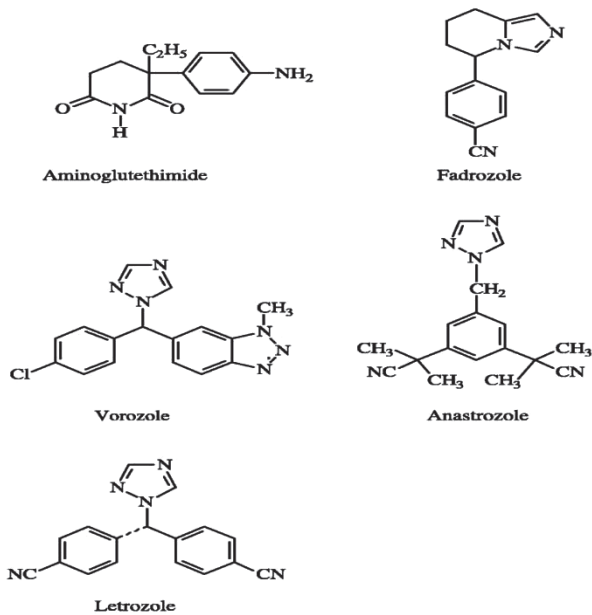
Η εξέλιξη της ορμονοθεραπείας οδήγησε στην πρόσφατη προσθήκη των αναστολέων αρωματάσης (αναστροζόλη, λετροζόλη, εξεμεστάνη) στη φάρμακα των θεραπειών έναντι του καρκίνου μαστού, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών αυτών σε σχέση με την χρήση μόνο της ταμοξιφαίνης όπως έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες [50]. Στη μεγάλη μελέτη ATAC, αποδείχθηκε ότι η 5 ετής θεραπεία με αναστροζόλη σαν αρχική ορμονοθεραπεία ήταν πιο αποτελεσματική από την ταμοξιφαίνη. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι μετά την αρχική λήψη ταμοξιφαίνης πρέπει να χορηγείται ένας αναστολέας αρωματάσης. Για παράδειγμα στη μελέτη IES η χορήγηση εξεμεστάνης μετά την ταμοξιφαίνη οδήγησε σε 32% μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης καρκίνου μαστού, και σε 56% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου μαστού. Η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των αναστολέων αρωματάσης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη οφείλεται στο γεγονός ότι μειώνουν τα περιφερικώς παραγόμενα οιστρογόνα σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα με μηχανισμό που θα αναλυθεί παρακάτω, και δεν έχουν την εκλεκτική οιστρογονική δράση της ταμοξιφαίνης [51]. Η δράση τους αυτή ευθύνεται και για τις αρνητικές επιπτώσεις που έχουν στην υγεία των οστών, οι οποίες αποτελούν και τις κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων [52]. Εφόσον τα ποσοστά μακρόχρονης επιβίωσης των ασθενών με πρώιμο Ca μαστού που λαμβάνουν Als είναι υψηλά, και η θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες μπορεί να διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών μπορεί να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών [50].

9.2 Αναστολείς αρωματάσης

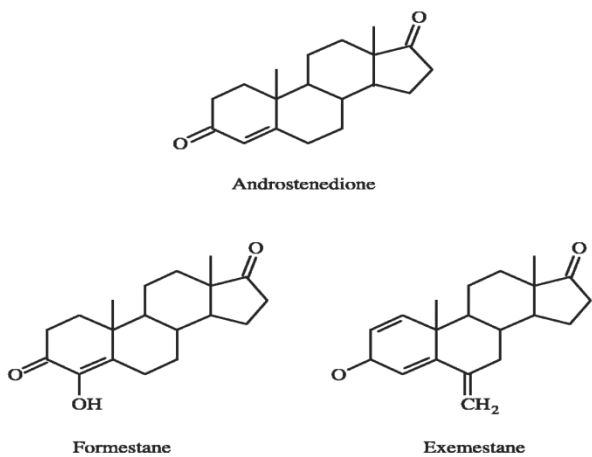
9.2.1 Είδη αναστολέων αρωματάσης

Οι αναστολείς αρωματάσης χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Είναι οι πρώτης γενιάς, οι δεύτερης, και αυτοί που χρησιμοποιούνται σήμερα, οι τρίτης γενιάς.

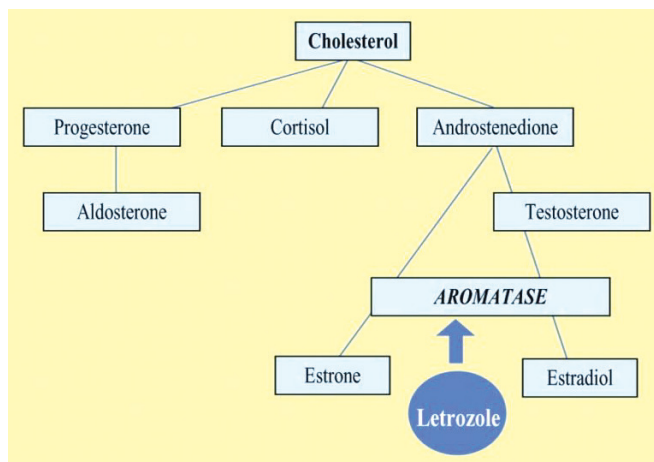
Ενώ οι πρώτης και δεύτερης γενιάς παράγοντες προκαλούν αναστολή της διαδικασίας της αρωματοποίησης σε ποσοστό <90%, οι τρίτης γενιάς προκαλούν αναστολή σε ποσοστό ≥98% [53]. Συνεπώς η αποτελεσματικότητα των αναστολέων τρίτης γενιάς ως προς την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού, υπερσχύει σαφώς.



Εικ. 13. Χημική δομή αναστολέων αρωματάσης [53].



Εικ. 14. Χημική δομή ανδροστενιδιόνης και στεροειδών αναστολέων αρωματάσης [53].



Εικ. 15. Βασικά μονοπάτια στεροειδογένεσης [56].

9.2.2 Αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενιάς

Οι αναστολείς αρωματάσης τρίτης γενιάς χωρίζονται περαιτέρω σε δύο κατηγορίες, στους μη στεροειδείς, (αναστροζόλη, λετροζόλη), και τα στεροειδή παράγωγα (εξεμεστάνη). Ο διαχωρισμός αυτός καθορίζει τον διαφορετικό τρόπο δράσης τους. Οι μη στεροειδείς ενώσεις, είναι είτε παράγωγα της φαινοβαρβιτόνης (όπως η αμινογλουτεθιμίδη) είτε ανήκουν στις ιμιδαζόλες/τριαζόλες. Οι στεροειδείς ενώσεις είναι παράγωγα της ανδροστενεδιόνης. Τα μη στεροειδή παράγωγα συνδέονται αντιστρεπτά με το P450 τμήμα του ενζύμου της αρωματάσης. Αντίθετα, τα στεροειδή παράγωγα συνδέονται μη αντιστρεπτά μέσω ομοιοπολικών δεσμών με το ένζυμο προκαλώντας την αδρανοποίησή του. Σε αυτόν τον μηχανισμό στηρίζεται η παρατήρηση ότι τα στεροειδή παράγωγα έχουν ήπια ανδρογονική δράση [53,54] (Εικόνες 13,14).

Η αναστροζόλη μειώνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο προκαλώντας 97% αναστολή της σύνθεσης οιστρογόνων όταν χορηγείται σε δόση 1 mg/d. Η λετροζόλη προκαλεί ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης της οιστρογονικής παραγωγής, περίπου 99% όταν χορηγείται σε δόση 2.5 mg/d. Για την εξεμεστάνη βρέθηκε ότι μία άπαξ δόση 25 mg από του στόματος προκάλεσε παρατεταμένη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, με το μέγιστο της δράσης της να παρατηρείται μετά από 2-3 ημέρες μετά την αρχική δόση, και να διαρκεί για 4-5 ημέρες. Η μεγάλη αυτή διάρκεια δράσης της οφείλεται στην μη αντιστρεπτή σύνδεση της εξεμεστάνης με το ένζυμο της αρωματάσης. Ο αναστολέας αυτός προκαλεί καταστολή της δράσης του ενζύμου σε ποσοστό 97-98% [49,55].

9.2.2.1 Μηχανισμός δράσης αναστολέων τρίτης γενιάς

Τα δύο οιστρογόνα της κυκλοφορίας είναι η οιστρόνη και η οιστραδιόλη [56]. Η οιστραδιόλη είναι το πιο ισχυρό ενδογενές οιστρογόνο. Συντίθεται από τα ανδρογόνα μέσω ενός σύμπλοκου ενζύμου του κυτοχρώματος P450 που ονομάζεται «αρωματάση». Το ένζυμο της αρωματάσης παρουσιάζει την μεγαλύτερη δράση του στις ωσθήκες προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, στον πλακούντα εγκύων γυναικών, και στον περιφερικό λιπώδη ιστό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και αντρών. Δραστηριότητα αρωματάσης έχει επίσης καταγραφεί σε μαστικό αδένες in vitro, και ακόμα ισχυρότερη δράση εντός ή κοντά σε καρκινικές περιοχές μαστικού αδένος [49]. Αναστέλλοντας τα ένζυμα που εμπλέκονται στα πρώιμα στάδια στο μονοπάτι της στεροειδογένεσης θα υπήρχε μία μη επιθυμητή καταστολή και άλλων χρήσιμων ορμονών όπως η αλδοστερόνη και η κορτιζόλη. Εφόσον η αρωματάση καταλύει το τελευταίο στάδιο της παραγωγής οιστρογόνων, το γεγονός αυτό την καθιστά ιδανικό στόχο για την ανάπτυξη εκλεκτικών αναστολέων (Εικόνα 15).

9.2.2.2 Αρωματάση

Η αρωματάση είναι ένζυμο που ανήκει στο σύστημα του κυτοχρώματος P450 και εκφράζεται στο γονίδιο CYP19 το οποίο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 15q21.1 [49]. Καταλύει τρεις διαδοχικές αντιδράσεις υδροξυλίωσης που μετατρέπουν τα C19 ανδρογόνα σε αρωματικά C18 οιστρογόνα. Συγκεκριμένα μετατρέπει την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη σε οιστρόνη και οιστραδιόλη αντίστοιχα [54]. Έτσι, ενώ η ταμοξιφαίνη δρα εμποδίζοντας τα οιστρογόνα να συνδεθούν με τον υποδοχέα τους, οι Als αναστέλλουν τη δράση της αρωματάσης, δηλ. την σύνθεση των οιστρογόνων [49]. Οι πρώτης και δεύτερης γενιάς (aromatase inhibitors) είναι μη ειδικοί και μειώνουν επίσης την αλδοστερόνη, την προγεστερόνη και κορτιζόλη. Οι τρίτης γενιάς όμως είναι ειδικοί αναστολείς, γι αυτό και παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού [55].

9.2.2.3 Αλληλεπίδραση με το ένζυμο της αρωματάσης

Οι μη στεροειδείς Als, όπως η αναστροζόλη και η λετροζόλη όπως ήδη αναφέρθηκε συνδέονται μη ομοιοπολικά με το τμήμα της αίμης του ενζύμου της αρωματάσης, καταλαμβάνοντας έτσι τη θέση δέσμευσης του υποστρώματος. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζουν τη σύνδεση των ανδρογόνων στο ένζυμο. Η διαδικασία αυτή είναι αντιστρεπτή καθώς στη θέση σύνδεσης οι Als μπορούν να αντικατασταθούν από το ενδογενές υπόστρωμα. Αντίθετα, ο στεροειδής αναστολέας εξεμεστάνη είναι ανάλογο του ενδογενούς υποστρώματος της αρωματάσης που είναι η ανδροστενδιόνη. Η εξεμεστάνη αναγνωρίζεται από το ενεργό τμήμα της αρωματάσης σαν εναλλακτικό υπόστρωμα. Συνδέεται με ομοιοπολικούς δεσμούς με το ένζυμο και το αδρανοποιεί μόνιμα.

Οι μη στεροειδείς αναστολείς δεν έχουν την ικανότητα να μειώνουν τα επίπεδα οιστρογόνων σε σύντομο χρονικό διάστημα, και όταν χορηγούνται σε καθημερινές δόσεις, χρειάζονται 3 μήνες για να τα καταστείλουν συστηματικά. Ωστόσο, είναι δυνατόν η παρατεταμένη θεραπεία να μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αρωματάσης όπως και της σύνθεσης των οιστρογόνων, κάτι το οποίο μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη αντίστασης των καρκινικών κυττάρων στη θεραπεία. Παρόλο που η δράση της αρωματάσης ρυθμίζεται από πολλούς παράγοντες, υπάρχει μόνο ένα γονίδιο υπεύθυνο για την μοναδική πρωτεΐνη μεταφραστή της αρωματάσης. Τα καρκινικά κύτταρα όμως μπορεί να παράγουν μεταλλάξεις που να επηρεάζουν τη δομή της αρωματάσης και την ευαισθησία της στους αναστολείς. Έχει βρεθεί μάλιστα ότι κάποιες δομές της αρωματάσης μπορεί να είναι περισσότερο ανθεκτικές στους στεροειδείς αναστολείς και λιγότερο στους μη στεροειδείς. Συνεπώς το ένζυμο της αρωματάσης σε καρκινικά κύτταρα διαφορετικών όγκων μαστού μπορεί να είναι επιρρεπές περισσότερο σε μια κατηγορία αναστολέων σε σχέση με μια άλλη [57].

9.2.2.4 Ανδρογονικές δράσεις στεροειδών αναστολέων αρωματάσης

Η ανδρογονική δομή των στεροειδών Als μπορεί να προκαλεί ορμονικές δράσεις, ξεχωριστά από την μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων και το γεγονός αυτό τα διαφοροποιεί από τα μη στεροειδή ανάλογα. Η εξεμεστάνη σχετίζεται δομικά με την ανδροστενδιόνη. Ο αρχικός μεταβολίτης της εξεμεστάνης, η 17-υδροξυεξεμεστάνη, συνδέεται με μεγάλη συγγένεια με τον ανδρογονικό υποδοχέα (AR). Όταν η εξεμεστάνη χορηγείται σε μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες στην ενδεδειγμένη δόση των 25 mg ημερησίως, τα επίπεδα της 17-υδροξυεξεμεστάνης είναι περίπου το 15% της εξεμεστάνης. Αυτές οι ανδρογονικές ιδιότητες των στεροειδών Als έχουν επιπτώσεις σε υγιείς ιστούς του οργανισμού. Έχει προταθεί ότι ενδεχομένως η εξεμεστάνη να προκαλεί λιγότερες παρενέργειες όσον αφορά την οστική απώλεια συγκριτικά με τους μη στεροειδείς Als εξαιτίας της ανδρογονικής δράσης. Το γεγονός αυτό θα αναλυθεί περαιτέρω παρακάτω, καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα [57].

9.2.2.5 Πότε και που χορηγούνται

Επειδή δεν εμποδίζουν την σύνθεση οιστρογόνων σε λειτουργικές ωθήκες, οι Als δεν ενδείκνυνται σε προεμμηνοπauσιακές ή περιεμμηνοπauσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού, παρά μόνο όταν σε αυτές τις γυναίκες αντενδείκνυνται οι πρώτης γραμμής ορμονοθεραπείες [58].

Οι ενδείξεις χορήγησης τους αναφέρθηκαν στο πρώτο κεφάλαιο.

9.3 Αναστολείς αρωματάσης και οστική νόσος

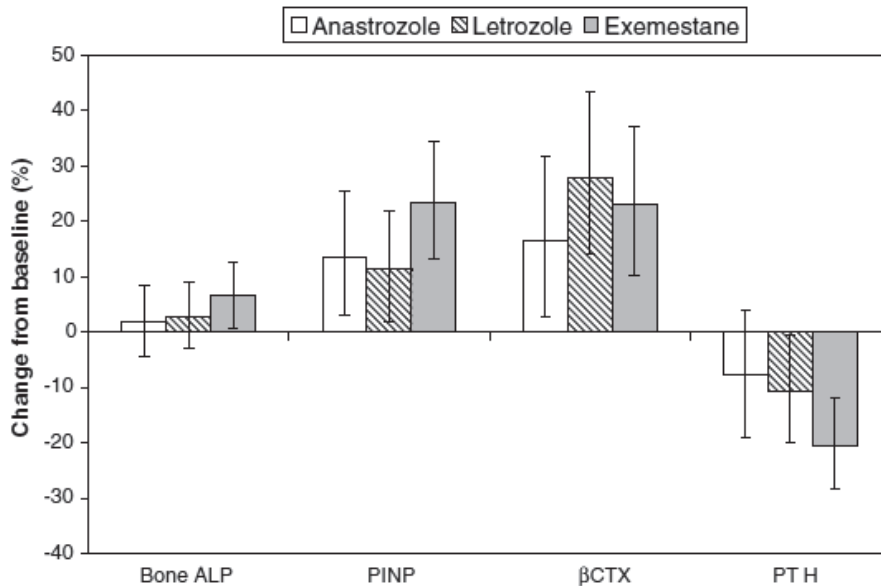
9.3.1 Οιστρογονικός αποκλεισμός των Als

Στην μετεμμηνοπauσιακή κατάσταση, η παραγωγή των οιστρογόνων δεν γίνεται πλέον στις ωθήκες αλλά σε άλλους ιστούς όπως ο λιπώδης ιστός, τα επινεφρίδια, οι λείες μυϊκές ίνες, και τα οστά. Τα ανδρογόνα που προέρχονται από τα επινεφρίδια, ανευρίσκονται στους περιφερικούς ιστούς όπου και μετατρέπονται σε οιστρογόνα από τη δράση του ενζύμου αρωματάση. Αυτά τα εναπομείναντα μετεμμηνοπauσιακά οιστρογόνα, αν και είναι σημαντικά μειωμένα, είναι απαραίτητα για την υγεία των οστών. Τα Als όπως αναφέρθηκε αναστέλλουν την περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα και έτσι μειώνουν τα επίπεδά τους [58].

9.3.2 Αναστολείς αρωματάσης και οστική απώλεια

9.3.2.1 Απευθείας επιδράσεις των Als στα κύτταρα των οστών

Σε κυτταρικό επίπεδο η επίδραση των οιστρογόνων στη λειτουργία των οστών είναι αυτή που περιγράφηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Κύτταρα που ομοιάζουν στους ανθρώπινους οστεοβλάστες έχει δειχθεί ότι εκφράζουν το γονίδιο της αρωματάσης. Μόνο σε μία μελέτη έχει περιγραφεί ότι η εξεμεστάνη



Εικ. 16. Αλλαγές των βιοχημικών δεικτών του οστικού μεταβολισμού και της PTH προ και μετά από 24 μήνες θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές στατιστικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων [61].

νη ενεργοποιεί την δραστηριότητα των οστεοβλαστών. Δεν υπάρχουν μελέτες μέχρι στιγμής που να αποδεικνύουν πιθανή άμεση επίδραση των AIs στα οστεοκύτταρα ή στους οστεοκλάστες [55].

9.3.2.2 Αναστολείς αρωματάσης και δείκτες οστικού μεταβολισμού

Η οιστρογονική ανεπάρκεια που προκαλούν οι AIs συνδέεται με αυξημένη έκφραση των δεικτών της οστικής απορρόφησης και παραγωγής [50]. Οι δείκτες αυτοί είναι βιοχημικά προϊόντα των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών που αντικαταπρίζουν τον μεταβολισμό των οστών σε όλο τον σκελετό. Η αύξηση των δεικτών αυτών συνδέεται με αυξημένο οστικό μεταβολισμό. Οι κλινικά χρήσιμοι δείκτες που προέρχονται από τις οστεοβλάστες περιλαμβάνουν τους: BALP, τα C και N τελικά προπεπτιδία του τύπου 1 κολλαγόνου (PINP, PICP) και την οστεοκαλσίνη. Δείκτες που προέρχονται από τους οστεοκλάστες είναι: τα C και N τελοπεπτιδία (CTX, NTX), η πυριδινολίνη (PYD), DPP και TRACP. Αύξηση των δεικτών αυτών που προσεγγίζει το 100% μπορεί να προκύψει από την έλλειψη οιστρογόνων στην εμμηνόπαυση. Παρομοίως, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με Ca μαστού υπό θεραπεία με AIs έχουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα αυτών των δεικτών. Παρόλο που τα δεδομένα αυτά στο μέλλον μπορεί να αξιοποιηθούν για την πρόγνωση ασθενών με αυξημένο καταγματικό κίνδυνο, προς το παρόν δεν χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και παρακολούθηση αυτών των ασθενών [58].

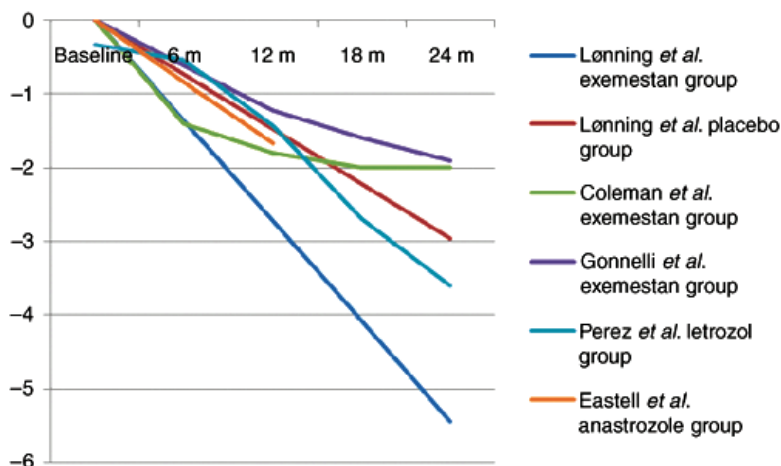
Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 1 των Eugene V., McCloskey και συν. (2007) [61] μελετήθηκαν 90 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική BMD, που έλαβαν αναστροζόλη μία φορά την ημέρα (1 mg, n=29), λετροζόλη (2,5 mg, n=29) ή

εξεμεστάνη (25 mg, n=32) για 24 εβδομάδες με μία περίοδο 12 εβδομάδων που ακολούθησε, χωρίς θεραπεία. Και οι τρεις AIs προκάλεσαν αύξηση στους δείκτες οστικής απορρόφησης αλλά δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ των τριών αναστολέων όσον αφορά την επίδρασή τους στους δείκτες αυτούς. Οι επιπτώσεις των τριών AIs στην PTH δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών ομάδων αν και φάνηκε ότι η εξεμεστάνη μείωσε τα επίπεδα της PTH περισσότερο από την αναστροζόλη. Οι αλλαγές στους βιοχημικούς δείκτες, εκτός από την PTH παρέμειναν ακόμα και μετά από 12 εβδομάδες από τη διακοπή της θεραπείας. Η έκκριση της PTH εξαρτάται από τα επίπεδα του Ca του ορού και μειώνεται σαν αποτέλεσμα της οστικής απορρόφησης. Η παρατήρηση ότι παρόμοια ή λίγο μεγαλύτερη μείωση της PTH προκαλείται από την εξεμεστάνη σε σχέση με τους άλλους AIs δείχνει ότι η αυξημένη απελευθέρωση Ca από τα οστά είναι τουλάχιστον η ίδια σε σχέση με τους άλλους AIs. Το γεγονός αυτό δεν στηρίζει την άποψη ότι η εξεμεστάνη μπορεί να είναι λιγότερο βλαπτική για τα οστά λόγω ανδρογονικής δράσης [61] (Εικόνα 16).

9.3.2.3 Η επίδραση των AIs στην BMD και τον καταγματικό κίνδυνο

Η BMD είναι προγνωστικός δείκτης του καταγματικού κινδύνου ο οποίος αυξάνει στην εμμηνόπαυση παράλληλα με τη μείωση της BMD. Μία μείωση της BMD κατά 10% αυξάνει τον καταγματικό κίνδυνο κατά 1.5-2.8 ανάλογα με τη θέση μέτρησης. Στις περισσότερες μελέτες που αφορούν την επίδραση των AIs στην BMD και τον καταγματικό κίνδυνο γίνεται σύγκριση αυτών με την ταμοξιφαίνη.

Στη μελέτη ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or



Εικ. 17. Οι επιδράσεις των αναστολέων αρωματάσης στην οστική πυκνότητα (BMD) όπως συνοψίζεται από πολλές μελέτες. Η μείωση της BMD είναι επί τις εκατό ανάλογη με την πάροδο του χρόνου που διήρκεσε η μελέτη [55].

in Combination) όπου συγκρίθηκε ο καταγματικός κίνδυνος μεταξύ δύο ομάδων που έλαβαν είτε ταμοξιφαίνη είτε αναστροζόλη, ο κίνδυνος για οποιοδήποτε κάταγμα ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της αναστροζόλης σε σχέση με της ταμοξιφαίνης. Σε μία υποομάδα της μελέτης ATAC οι Eastell και Adams παρατήρησαν ότι η ομάδα της αναστροζόλης είχε μείωση της BMD στην ΣΣ κατά 2,6% και στο ισχίο κατά 1,7%. Στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία παρατηρήθηκε μείωση κατά 0,4% και 0,1% αντίστοιχα. Στην ομάδα της ταμοξιφαίνης παρατηρήθηκε αύξηση της BMD κατά 1,0% και 0,5% αντίστοιχα. Στην ομάδα που χορηγήθηκε συνδυασμός αναστροζόλης και ταμοξιφαίνης η αύξηση της BMD δεν ήταν σημαντική (0,2% στην ΣΣ και 0,8% στο ισχίο). Παρόμοια αποτελέσματα με τη μελέτη ATAC είχε και ο συνδυασμός των μελετών ABCSG trial 8 και ARNO 95.

Σε μία τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη των Lønning και συν. (2005) φάνηκε ότι η εξεμεστάνη προκάλεσε μείωση της BMD στον αυχένα μηριαίου στους ασθενείς που χορηγήθηκε σε σχέση με την ομάδα του placebo, ενώ δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη αλλαγή στην ΣΣ. Παρά τη μείωση της BMD βέβαια που απέδειξαν στις ασθενείς υπό εξεμεστάνη, δεν βρήκαν σημαντική αύξηση του καταγματικού κινδύνου σε αυτές τις γυναίκες σε σύγκριση με την ομάδα του placebo. Στη μελέτη IES, οι Coombes και συν. (2004) έδειξαν ότι συνέβησαν περισσότερα κατάγματα στην ομάδα της εξεμεστάνης σε σχέση με την ταμοξιφαίνη. Σε μία υποομάδα της ίδιας μελέτης φάνηκε ότι η ομάδα της εξεμεστάνης είχε σημαντικά περισσότερα κατάγματα. Οι Coleman και συν. (2007) έδειξαν ότι η αλλαγή της θεραπείας από ταμοξιφαίνη σε εξεμεστάνη οδήγησε μέσα σε 6 μήνες σε σημαντική μείωση της BMD τόσο στην ΣΣ, όσο και στον αυχένα του μηριαίου. Παρομοίως οι Gonnelli και συν. (2007) απέδειξαν μείωση στην ΣΣ κατά 2,99% και στον αυχένα μηριαίου κατά 1,92%, 2 έτη μετά την αλλαγή από ταμοξιφαίνη σε εξεμεστά-

νη. Μελέτες των Heshmeti και συν. (2002), των Perez και συν. (2006), για την επίδραση της λετροζόλης στην BMD απέδειξαν ότι η λετροζόλη μειώνει την BMD μετά από 6 μήνες θεραπείας ή μετά από αλλαγή της αρχικής θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Στην MA.17 μελέτη, οι Goss και συν. (2003) απέδειξαν ότι η ομάδα που άλλαξε σε λετροζόλη μετά από 5 χρόνια ταμοξιφαίνης σε σχέση με αυτή που άλλαξε σε placebo μετά από 5 χρόνια ταμοξιφαίνης είχε περισσότερα κατάγματα. Στη μελέτη BIG 1-98 το ποσοστό των καταγμάτων ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα της λετροζόλης σε σχέση με της ταμοξιφαίνης. Σε μία μεγάλη μελέτη των Vestergaard και συν. (2008), υπήρχε μια σημαντική αύξηση στον καταγματικό κίνδυνο στην ομάδα υπό Als σε σχέση με τους μάρτυρες [55] (Εικόνα 17).

9.3.2.4 Παράγοντες αυξημένου καταγματικού κινδύνου

Σε τμήμα της μελέτης BIG1-98, περιγράφηκαν αρκετοί παράγοντες αυξημένου καταγματικού κινδύνου σε γυναίκες υπό θεραπεία με Als, που περιλαμβάνουν την αυξημένη ηλικία, προηγούμενα κατάγματα, οστεοπόρωση προ της θεραπείας, και προηγούμενη ορμονοθεραπεία. Παρομοίως μια άλλη μελέτη ανέδειξε οκτώ παράγοντες κινδύνου σε γυναίκες με καρκίνο μαστού: θεραπεία με Als, T-score<-1,5, ηλικία >65, χαμηλό BMI (<20 kg/m²), οικογενειακό ιστορικό κατάγματος ισχίου, ατομικό ιστορικό κατάγματος χαμηλής βίας μετά την ηλικία των 50 ετών, από του στόματος κορτικοθεραπεία για >6 μήνες και το κάπνισμα. Επίσης η απώλεια οστικής μάζας ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες που λάμβαναν λετροζόλη στα πρώτα 4 μετεμμηνοπαυσιακά χρόνια σε σχέση με αυτές που είχαν ήδη διανύσει 4 έτη μετεμμηνοπαυσιακής περιόδου. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στη λήψη της απόφασης για την επιλογή της κατάλληλης ορμονοθεραπείας με τις λιγότερες παρενέργειες [50,62].

9.3.2.5 Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Είναι γνωστό ότι ένα σημαντικό ποσοστό γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού κατά την έναρξη θεραπείας με AI έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D [63]. Είναι γνωστή η σχέση μεταξύ καρκίνου του μαστού και χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D, και μάλιστα, τόσο τα χαμηλά επίπεδα έχουν ενοχοποιηθεί (χωρίς να έχει πλήρως τεκμηριωθεί) ότι συμβάλλουν στην πρωτοεμφάνιση, στην επανεμφάνιση αλλά και στην θνητότητα του καρκίνου του μαστού, όσο και αντίστροφα, ο καρκίνος του μαστού και ειδικά η χημειοθεραπεία και οι AIs προκαλούν έλλειψη βιταμίνης D [64,65]. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D είναι ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων ισχίου και πώσεων [64]. Οι ClaireF, Friedman και συν. (2012) μελέτησαν 391 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού σταδίου I-III υπό θεραπεία με AIs. Η μέση τιμή της βιταμίνης D ήταν 35 ng/mL (εύρος: 6.78-93.15), και 35% των γυναικών είχε ανεπάρκεια βιτD (<30 ng/mL) [64]. Σε μία μελέτη των Nancy L, Waltman και συν. (2009) για τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D σε 29 γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία με AIs, αποδείχτηκε ότι το 86% των γυναικών αυτών είχε χαμηλά επίπεδα, κάτω από 30 ng/mL [66]. Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι μία πιθανή εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι ότι οι γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό AIs, ίσως έχουν αυξημένες ανάγκες σε βιταμίνη D, διότι η βιταμίνη αυτή είναι απαραίτητη για να προαχθεί η έκφραση των γονιδίων CYP3A4 στο ήπαρ. Τόσο η λετροζόλη, όσο και η εξεμεστάνη μεταβολίζονται στο ήπαρ από το σύστημα CYP3A4. Άρα οι AIs χρησιμοποιούν το σύστημα CYP3A4 για τον μεταβολισμό τους, και οποιαδήποτε μεταβολική χρήση του συστήματος αυτού αυξάνει της ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνη D [63,66].

9.3.3 Επίδραση του κάθε αναστολέα αρωματάσης ξεχωριστά σε σχέση με την ταμοξιφαίνη στον οστικό μεταβολισμό

Τα παρακάτω δεδομένα αφορούν αποτελέσματα μελετών σε γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού, καθώς στα μεταστατικά στάδια δεν είναι εύκολο να μελετηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των AIs στα οστά λόγω των καταστροφικών επιπτώσεων των οστικών μεταστάσεων.

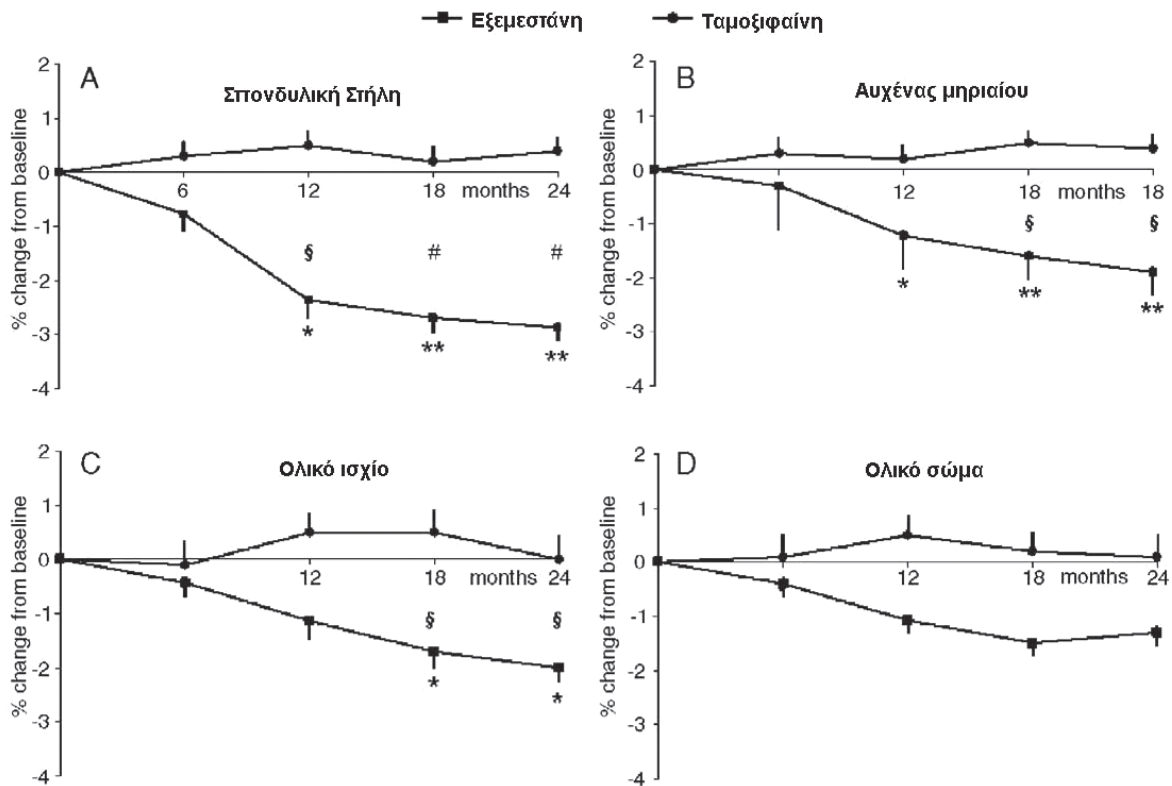
- Αναστροζόλη

Από τη μελέτη ATAC δημοσιεύτηκαν από τους Eastell και συν. (2008) τα εξής δεδομένα: οι ασθενείς που έλαβαν αναστροζόλη κατά μέσο όρο εμφάνισαν μείωση της BMD κατά 6,08% στην ΣΣ και κατά 7,24% στο ισχίο μέσα σε 5 έτη θεραπείας, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα της ταμοξιφαίνης εμφάνισαν αύξηση της BMD στην ΣΣ κατά 2,77% και στο ισχίο κατά 0,74%. Σε γενικές γραμμές ο ρυθμός της οστικής απώλειας ήταν μεγαλύτερος στα 2 πρώτα χρόνια της αναστροζόλης, ενώ μειώθηκε στα επόμενα 3 χρόνια. Η αρνητική επίδραση της αναστροζόλης ήταν πιο

εμφανής στην ομάδα των ασθενών που είχαν πρόσφατη εμμηνόπαυση (στα πρώτα 4 μετεμμηνοπαυσιακά έτη). Οι ασθενείς που είχαν φυσιολογική BMD αρχικά (T-score> -1.0) και έλαβαν μονοθεραπεία με αναστροζόλη ή ταμοξιφαίνη δεν εμφάνισαν οστεοπόρωση μέσα στα 5 χρόνια της θεραπείας αλλά περισσότεροι ασθενείς υπό αναστροζόλη εμφάνισαν οστεοπενία σε σχέση με την ομάδα της ταμοξιφαίνης. Οι δείκτες οστικής απορρόφησης, όπως και οι δείκτες οστικής παραγωγής εμφάνισαν άνοδο στην ομάδα της αναστροζόλης όπως και η συχνότητα των καταγμάτων (P<0.0001). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη ARNO/ABC8G8-trial όπου η συχνότητα των καταγμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν 2 χρόνια ταμοξιφαίνη και συνέχισαν με αναστροζόλη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ταμοξιφαίνη για 5 έτη (αναστροζόλη 2%, ταμοξιφαίνη 1%) [59].

Οι Diane E, Powell και συν. (2010) μελέτησαν την διαφορετική επίδραση της αναστροζόλης στο οστό, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού ανάλογα με την ηλικία των ασθενών. Μελετήθηκαν 99 γυναίκες υπό αναστροζόλη για καρκίνο μαστού, 88 με νεοεμφανιζόμενο καρκίνο, και 137 υγιείς μάρτυρες. Οι δείκτες που μετρήθηκαν ήταν το NTx των ούρων, και η BMD ΣΣ και ισχίου. Στις ασθενείς <70 ετών, η αναστροζόλη προκάλεσε σημαντική αύξηση στο uNTx σε σχέση με τις αντίστοιχες ηλικίας μάρτυρες. Στις ασθενείς >70 ετών η αύξηση του uNTx δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με της αντίστοιχες ηλικίας μάρτυρες. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η θεραπεία με αναστροζόλη αυξάνει περισσότερο τον οστικό μεταβολισμό στις νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού από ότι στις μεγαλύτερες. Μία πιθανή ερμηνεία του γεγονότος αυτού είναι ότι όσο αυξάνει η ηλικία μετά την εμμηνόπαυση τα επίπεδα των ολικών οιστρογόνων υφίστανται μία ήπια μείωση, ενώ τα επίπεδα της δεσμευτικής πρωτεΐνης των ορμονών του φύλου αυξάνονται σημαντικά με αποτέλεσμα τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων να μειώνονται. Έτσι, η επίδραση των AIs στο να μειώνουν τα επίπεδα των ελεύθερων οιστρογόνων θα έχει μικρότερη συνέπεια στις μεγαλύτερες σε σχέση με τις μικρότερες γυναίκες [67].

Οι MarkopoulosC και συν. (2012) στηριζόμενοι σε δεδομένα της μελέτης ARBI, ανέδειξαν το κατά πόσο η ηλικία έναρξης αναστροζόλης της μετεμμηνοπαυσιακής γυναίκας με καρκίνο μαστού επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την απώλεια της BMD. Η μελέτη έδειξε ότι οι νεότερες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογική BMD ή ήπια οστεοπενία που λαμβάνουν αναστροζόλη αντιμετωπίζουν σημαντική απώλεια της οστικής μάζας μόνο στην ΣΣ. Μεταξύ των ασθενών με οστεοπενία ή οστεοπόρωση, οι αλλαγές στην BMD ισχίου και ΣΣ μετά από 12 μήνες θεραπείας ήταν ανεξάρτητες της ηλικίας [68].



Εικ. 18. Οι κατά μέσο όρο επί τοις εκατό αλλαγές της BMD στην ΣΣ (Α), στον αυχένα του μηριαίου (Β), στο ισχίο (C), και συνολικά στο σώμα (D) σε μετεμμηνόπαισιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού που είτε τους χορηγήθηκε εξεμεστάνη μετά από θεραπεία με ταμοξιφαίνη, είτε συνέχισαν με ταμοξιφαίνη.

- Λετροζόλη

Στη μελέτη BIG 1-98 όπου συγκρίθηκε η συχνότητα των καταγμάτων που εμφάνισαν ασθενείς υπό λετροζόλη σε σχέση με ασθενείς υπό ταμοξιφαίνη αναδείχθηκε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στην συχνότητα αυτών στην ομάδα της λετροζόλης (5,7% έναντι 4% στην ταμοξιφαίνη). Σε 51 μήνες οι Coates και συν. (2007) δημοσίευσαν τα εξής αποτελέσματα από την ίδια μελέτη: 211 κατάγματα προκαλούμενα από την λετροζόλη έναντι 141 από την ταμοξιφαίνη (8.6% vs. 5.8%, $P < 0.001$). Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη NCICCTGMA.17 το 2006 όπου συγκρίθηκαν οι οστικές επιπτώσεις στην ομάδα που λάμβανε λετροζόλη έναντι ομάδας υπό placebo, και οι 2 ομάδες ακολουθώντας 5 έτη θεραπείας με ταμοξιφαίνη. Στην ομάδα της λετροζόλης εμφανίστηκε μείωση της BMD τόσο στην ΣΣ όσο και στο ισχίο μετά από 24 μήνες θεραπείας καθώς και αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε σχέση με την ομάδα του placebo [59].

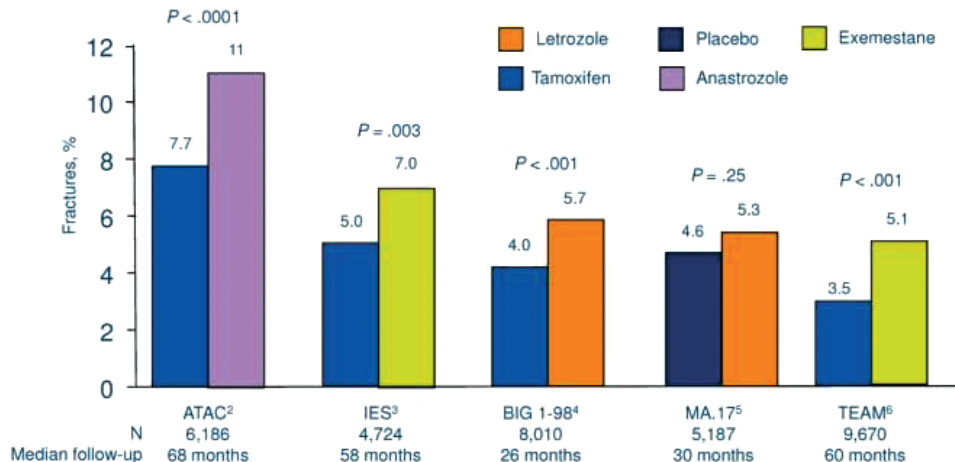
Στη μελέτη MA-17 (2005) μετά από 30 μήνες παρακολούθησης, η ομάδα της λετροζόλης εμφάνισε περισσότερα κατάγματα σε σχέση με την ομάδα του placebo αλλά όχι με στατιστικά σημαντική διαφορά, και αυτό ενδεχομένως μπορεί να αποδοθεί στην προηγούμενη θεραπεία με ταμοξιφαίνη, και στην παράλληλη χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D [59].

- Εξεμεστάνη

Στη μελέτη ΟΕΧΕ-027 συγκρίθηκαν 2 ομάδες ασθενών με πρώιμο καρκίνο μαστού, η μία τέθηκε σε εξεμεστάνη για 2 χρόνια και η άλλη σε placebo. Η μέση ετήσια απώλεια οστικής μάζας που προκλήθηκε από την εξεμεστάνη ήταν 2,17% έναντι του placebo που ήταν 1,84% στην ΣΣ ($P=0.568$), και 2,72% έναντι 1,48% αντίστοιχα στον αυχένα του μηριαίου ($P=0.024$). Η εξεμεστάνη αύξησε του δείκτες οστικού μεταβολισμού. Σε μόλις ένα έτος μετά το τέλος της θεραπείας με εξεμεστάνη, η BMD βελτιώθηκε στην ΣΣ, και τα επίπεδα των δεικτών οστικού μεταβολισμού ομαλοποιήθηκαν.

Στη μελέτη IES (Intergroup Exemestane Study) συγκρίθηκε μία ομάδα ασθενών που έλαβαν 2-3 έτη ταμοξιφαίνη, με μία ομάδα στην οποία έγινε αλλαγή της θεραπείας σε εξεμεστάνη μετά από 2-3 έτη ταμοξιφαίνης. Μέσα σε 6 μήνες από την αλλαγή της θεραπείας σε εξεμεστάνη, η BMD μειώθηκε κατά 2,7% στην ΣΣ και κατά 1,4% στο ισχίο σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα της BMD ($P < 0.0001$). Αυτήν την αρχική γρήγορη μείωση της BMD, στην οποία συνέβαλε και η λήξη της θεραπείας με ταμοξιφαίνη, διαδέχτηκε μία μείωση του ρυθμού απώλειας οστικής μάζας. Έτσι τον δεύτερο χρόνο θεραπείας παρατηρήθηκε μία μείωση της BMD μόνο κατά 1% και 0,8% στην ΣΣ και στο ισχίο αντίστοιχα. Σε κανέναν ασθενή με

Επίδραση των AI στα κατάγματα και τον κίνδυνο οστεοπώσης



Εικ. 19. Επίδραση των αναστολέων αρωματάσης στον καταγματικό κίνδυνο [73].

φυσιολογική BMD δεν παρουσιάστηκε οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού ήταν σημαντικά αυξημένοι σε όλη τη διάρκεια θεραπείας με εξεμεστάνη ($P < 0.001$). Στο 7% των ασθενών υπό εξεμεστάνη παρατηρήθηκαν κατάγματα και στο 5% υπό ταμοξιφαίνη μέσα σε 58 μήνες ($P = 0.003$).

Ο κύριος μεταβολίτης της εξεμεστάνης είναι η 17-υδρο-εξεμεστάνη που έχει ανδρογονική δράση τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*. Για το λόγο αυτό είναι υπό συζήτηση το κατά πόσο μπορεί η εξεμεστάνη να έχει ηπιότερες επιπτώσεις στον σκελετό σε σχέση με τους υπόλοιπους αναστολείς αρωματάσης, αν και στη μελέτη LEAP όπως θα αναλυθεί παρακάτω δεν αποδείχτηκε κάτι τέτοιο [59] (Εικόνα 18).

Οι S. Gonnelli και συν. (2007) μελέτησαν τις επιπτώσεις στην οστική μάζα και τους δείκτες οστικού μεταβολισμού σε γυναίκες με καρκίνο μαστού που έλαβαν 2-3 χρόνια ταμοξιφαίνη και μετά είτε συνέχισαν με ταμοξιφαίνη είτε με εξεμεστάνη. Σημείωσαν λοιπόν ότι η αλλαγή της αγωγής από ταμοξιφαίνη σε εξεμεστάνη προκάλεσε μία σημαντική μείωση της BMD, καθώς και αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε τόσο στην άμεση επίδραση της εξεμεστάνης στα οστά όσο και στην απώλεια της προστατευτικής δράσης της ταμοξιφαίνης. Επίσης παρατηρήθηκε μία μεγαλύτερη μείωση στην BMD της ΣΣ σε σχέση με τον αυχένα του μηριαίου και αυτό αποδίδεται στο ότι η οιστρογονική καταστολή της εξεμεστάνης ευθύνεται για την μείωση της BMD σε περιοχές του σκελετού όπου επικρατεί το δοκιδώδες οστό. Σε αυτό συνηγορεί και το γεγονός ότι το φλοιώδες οστό δεν εμφάνισε αξιοσημείωτες διαφορές [69-71].

9.3.4 Σύγκριση των αναστολέων αρωματάσης μεταξύ τους ως προς την επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό

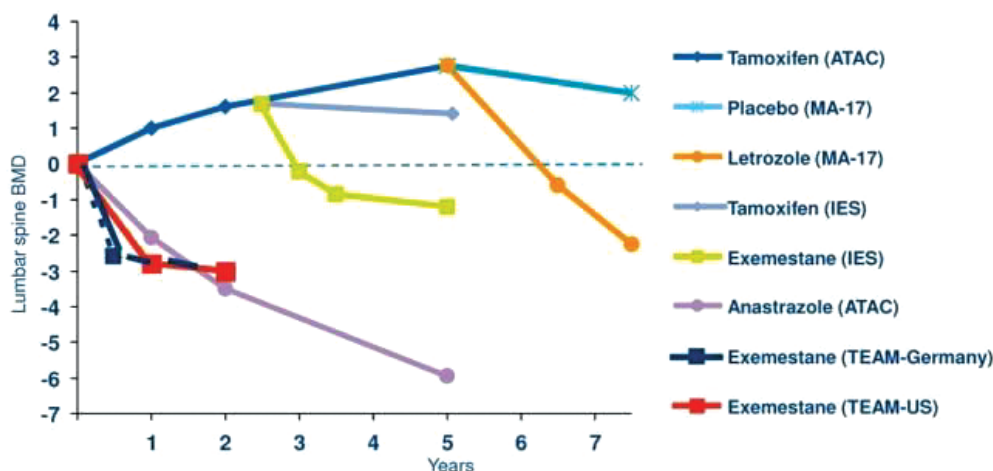
- Αναστροζόλη vs Λετροζόλη

Η μελέτη ALIQUOT (Anastrozole vs. Letrozole, an Investigation of Quality of Life and Tolerability), σχεδιάστηκε προκειμένου να δείξει την επίδραση της αναστροζόλης έναντι της λετροζόλης στον οστικό μεταβολισμό σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού θετικών οιστρογονικών υποδοχέων. Είναι δεδομένο ότι η λετροζόλη είναι πιο ισχυρός αναστολέας της αρωματάσης σε σχέση με την αναστροζόλη και προκαλεί μεγαλύτερη καταστολή των επιπέδων των οιστρογόνων. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι η εξαμήνη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες προκάλεσε αύξηση του οστικού μεταβολισμού, κάτι το οποίο ήταν πιο έκδηλο όταν προηγήθηκε 5ετή θεραπεία με ταμοξιφαίνη. Όμως, παρόλη την ισχυρότερη καταστολή των οιστρογόνων που προκαλεί η λετροζόλη σε σχέση με την αναστροζόλη, η επίδρασή τους στον οστικό μεταβολισμό είναι παρόμοια στις κλινικά χορηγούμενες δοσολογίες. Η επίδραση αυτή αυξάνεται από τους 3 στους 6 μήνες θεραπείας αλλά παραμένει η ίδια μεταξύ των δύο φαρμάκων [72].

- Αναστροζόλη vs Λετροζόλη vs Εξεμεστάνη

Η μελέτη LEAP, σχεδιάστηκε προκειμένου να μελετηθεί εάν υπάρχει διαφορά μεταξύ των τριών AIs (αναστροζόλη, λετροζόλη, εξεμεστάνη) όσον αφορά τις σκελετικές και εξωσκελετικές τους επιδράσεις. Αποδείχτηκε ότι και οι τρεις παράγοντες έχουν παρόμοιες επιδράσεις στους δείκτες οστικού μεταβολισμού, και μάλιστα αυξάνουν τα bALP, PINP,

Επίδραση των AI στην BMD της ΣΣ



Εικ. 20. Επίδραση των αναστολέων αρωματάσης στην BMD ΣΣ [74].

boneCTX και μειώνουν την PTH. Η PTH μειώνεται ως αποτέλεσμα της αυξημένης οστικής απορρόφησης που προκαλούν οι AIs [73] (Εικόνες 19, 20).

9.3.5 Η απώλεια οστικής μάζας που προκαλούν οι AIs διαφέρει από την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση

- Ιδιαίτερες πτυχές της σχετιζόμενης με AIs οστικής απώλειας

Η οστική απώλεια που προκαλείται από τις θεραπείες για τον καρκίνο του μαστού (ΧΜΘ, AIs) είναι διαφορετική από αυτήν που προέρχεται από τη φυσιολογική διαδικασία της εμμηνόπαυσης. Συγκεκριμένα η οστική απώλεια οφειλόμενη στους AIs, συμβαίνει με επιταχυνόμενο ρυθμό. Ο ρυθμός οστικής απώλειας κατά την εμμηνόπαυση είναι 2-3% ανά έτος τα πρώτα χρόνια και μετά 1% (για την επόμενη δεκαετία τουλάχιστον). Κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης η μείωση της ωθητικής παραγωγής οιστρογόνων ευθύνεται για αυτήν τη γρήγορη απώλεια οστικής μάζας κατά τα πρώτα 4-8 έτη, καθώς ο ρυθμός οστικής απορρόφησης ξεπερνάει τον ρυθμό οστικής παραγωγής. Στη συνέχεια ο ρυθμός της ετήσιας απώλειας μειώνεται καθώς την οιστρογονική παραγωγή αναλαμβάνουν πλέον άλλοι ιστοί και κυρίως ο λιπώδης ιστός. Αυτά τα υπολειπόμενα επίπεδα οιστρογόνων πιστεύεται ότι επιβραδύνουν την απώλεια οστικής μάζας, και έχει αποδειχθεί ότι οι γυναίκες με μη ανιχνεύσιμα επίπεδα οιστρογόνων έχουν μεγαλύτερο καταγματικό κίνδυνο σε σχέση με αυτές που έχουν πολύ χαμηλά επίπεδα.

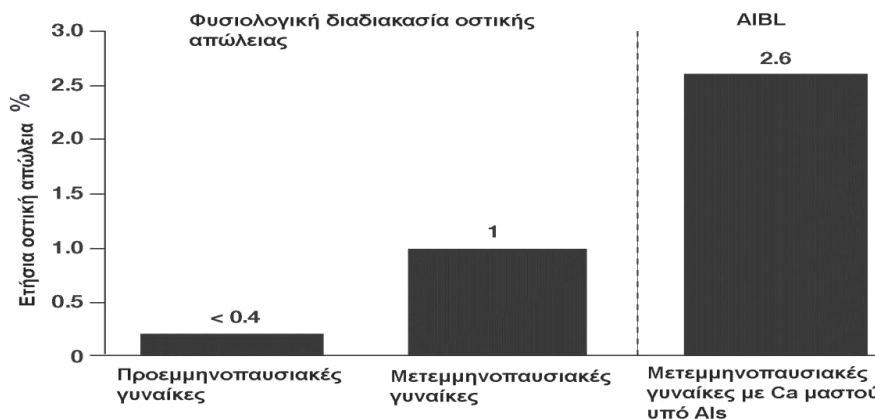
Οι ασθενείς υπό AIs χάνουν το 2,6% της οστικής τους μάζας κάθε χρόνο. Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό AIs σε συνδυασμό με GnRH ανάλογα, με

στόχο την πλήρη αδρανοποίηση των ωθητικών ή υπό ΧΜΘ χάνουν το 7% της οστικής τους μάζας κάθε χρόνο [58].

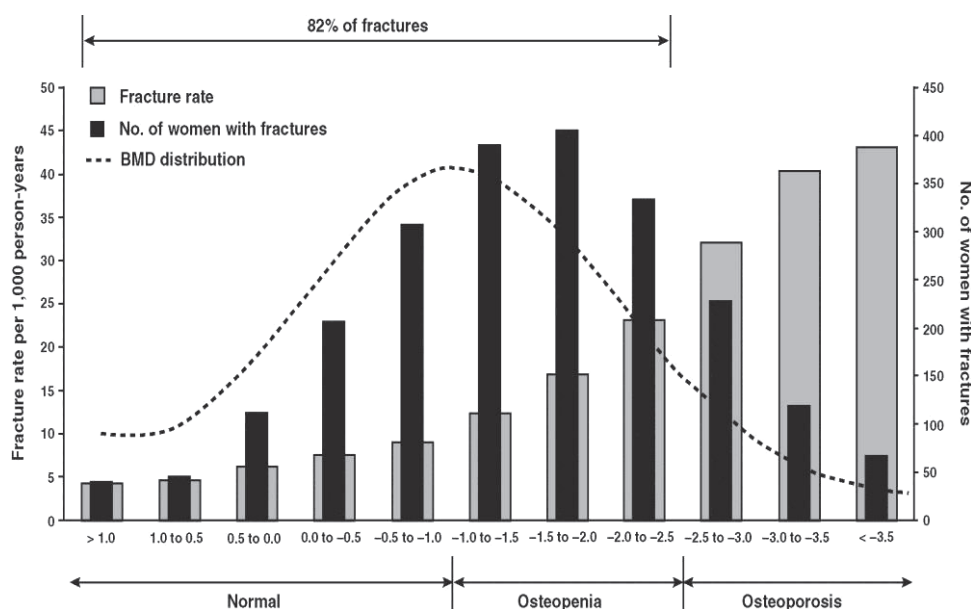
Μετά την έναρξη θεραπείας με AIs, παρατηρείται μια γρήγορη μείωση στα οιστρογόνα μέσα σε τρεις εβδομάδες, τα επίπεδα των οποίων σχεδόν δεν ανιχνεύονται (3 pmol/L). Αυτή η γρήγορη μείωση ξεπερνά κατά πολύ τη σταδιακή μείωση των οιστρογόνων που συμβαίνει στις υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οδηγεί σε ταχεία και σημαντική οστική απώλεια. Η θεραπεία με AIs οδηγεί σε οστική απώλεια στην ΣΣ και στο ισχίο κατά 1,7% έως 5,8% κάθε χρόνο, πολύ μεγαλύτερα ποσοστά από το 1% της ετήσιας οστικής απώλειας που προκαλεί η εμμηνόπαυση [75] (Εικόνα 21).

Όλες οι γυναίκες με καρκίνο μαστού έχουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο σαν συνέπεια της ηλικίας, του ίδιου του καρκίνου καθώς και των αντικαρκινικών θεραπειών. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι ο καταγματικός κίνδυνος στη ΣΣ σε νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις καρκίνου μαστού ήταν 5 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με υγιείς γυναίκες, και 23 φορές μεγαλύτερος σε υποτροπή της νόσου. Μία προοπτική μελέτη με περισσότερες από 90.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στην WHI-OS μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με καρκίνο μαστού είχαν 31% αυξημένο καταγματικό κίνδυνο. Από αυτά συμπεραίνουμε ότι οι γυναίκες με καρκίνο μαστού που είναι να λάβουν AIs, πριν τη θεραπεία έχουν ήδη μειωμένη οστική μάζα [75].

Όσον αφορά το κατά πόσο στην περίοδο μετά τα 5 έτη θεραπείας με AIs ο ρυθμός απώλειας οστικής μάζας παραμένει μεγαλύτερος από αυτόν της εμμηνόπαυσης δεν είναι ακόμα πλήρως ξεκαθαρισμένο.



Εικ. 21. Η απώλεια BMD που προκαλούν οι αναστολές αρωματάσης (AIBL) υπερβαίνει την κανονική απώλεια οστικής μάζας μετά την εμμηνόπαυση. Απεικονίζεται η ετήσια οστική απώλεια για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τις μετεμμηνοπαυσιακές, και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού που λαμβάνουν αναστολέα αρωματάσης.



Εικ. 22. Τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε γυναίκες με φυσιολογική BMD ή οστεοπενία.

Αποτελέσματα από τη μελέτη ATAC μετά από 100 μήνες παρακολούθησης ασθενών που είχαν ήδη ολοκληρώσει 5 έτη υπό αναστροζόλη έδειξε ότι αυτές είχαν μεγαλύτερο καταγματικό κίνδυνο από αυτές που είχαν λάβει ταμοξιφαίνη. Παρόλα αυτά, η σημαντική διαφορά στην οστική απώλεια μετά τον ένα χρόνο θεραπείας, φάνηκε ότι δεν ήταν η ίδια με αυτή που καταγράφηκε μετά την ολοκλήρωση αυτής [75].

Ακόμα και αν ο ρυθμός της ετήσιας οστικής απώλειας επιστρέψει στον μετεμμηνοπαυσιακό ρυθμό μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι γυναίκες που λαμβάνουν AIs θα έχουν ήδη υποστεί μια σημαντική απώλεια της BMD σε σχέση με τις υγιείς. Υπολογίζεται ότι η 5ετής πιθανότητα για κάταγμα σε μετεμ-

μηνοπαυσιακές γυναίκες είναι 6,6%, και το ποσοστό αυτό διπλασιάζεται στις γυναίκες που λαμβάνουν AIs (11%). Το γεγονός αυτό οδηγεί στην ανάγκη να διαμορφωθεί θεραπευτικό πρωτόκολλο για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με AIs [75]. Σε αυτό συνηγορεί και το ότι παρόλο που οι γυναίκες με T-score < -2,5 έχουν αποδεδειγμένα μεγάλη μείωση της BMD, έχει παρατηρηθεί ότι το 82% των καταγμάτων στις γυναίκες, συμβαίνουν σε αυτές με T-score > -2,5. Άρα στην απόφαση για έναρξη αντιοστεοπορωτικής αγωγής στις γυναίκες υπό AIs όπως θα αναλυθεί παρακάτω δεν πρέπει να ληφθεί υπόψιν μόνο η τιμή του T-score [75] (Εικόνα 22).

9.4 Παρακολούθηση και θεραπεία (aromatase inhibitors bone loss)

9.4.1 Παράγοντες καταγματικού κινδύνου σε γυναίκες με καρκίνο μαστού

Τα σύγχρονα δεδομένα πλέον υποστηρίζουν ότι η μέτρηση της BMD δεν πρέπει να είναι το μοναδικό κριτήριο για την εκτίμηση του καταγματικού κινδύνου, για την οποία πρέπει να συνεκτιμώνται οι παράγοντες κινδύνου. Όταν συνδυάζονται διαφορετικοί παράγοντες που ο καθένας επιδρά στην οστική μάζα, όπως οι Als, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, οι αθροιστικές επιπτώσεις αυτών στο οστό δεν μπορούν εύκολα να εκτιμηθούν [74].

9.4.2 Επιλέγοντας την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή για την AIBL

Σύμφωνα με δεδομένα κλινικών μελετών σε >4100 ασθενείς, τα ενδοφλέβια ή τα από του στόματος διφωσφονικά και το denosumab είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας από τους Als [76].

- Ενδοφλέβια διφωσφονικά

Σε τέσσερις μελέτες που περιελάμβαναν συνολικά πάνω από 2700 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού αποδείχθηκε ότι τα ενδοφλέβια διφωσφονικά μπορούν αποτελεσματικά να αποτρέψουν την οστική απώλεια από Als. Σε τρεις μεγάλες μελέτες (Z-FAST, N=602; ZO-FAST, N=1065; E-ZO-FAST, N=527) όπου συγχωρηγήθηκε ζολενδρονικό οξύ και λετροζόλη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα του ζολενδρονικού (4 mg i.v./6 μήνες) που είτε χορηγήθηκε παράλληλα με την έναρξη και του AI (immediate group) είτε μετά από μείωση της BMD με T-score < -2.0 ή μετά από κάταγμα χαμηλής βίας (delayed group). Τα τελευταία δεδομένα της μελέτης Z-FAST μετά από 61 μήνες θεραπείας έδειξαν ότι η καθυστέρηση έναρξης του ζολενδρονικού οδήγησε σε απώλεια οστικής μάζας στην ΣΣ και στο ισχίο, σε αντίθεση με τις ασθενείς που ξεκίνησαν εξ αρχής ζολενδρονικό, οι οποίες αύξησαν την οστική τους μάζα τόσο στην ΣΣ όσο και στο ισχίο. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και η 36μηνη ανάλυση από τις μελέτες ZO-FAST και E-ZO-FAST, ότι δηλ. η εξ αρχής χορήγηση ζολενδρονικού όχι μόνο προλαμβάνει την απώλεια οστικής μάζας αλλά οδηγεί σε αύξηση της οστικής μάζας σε αυτές τις γυναίκες κατά τη διάρκεια της 3χρονης θεραπείας. Και στις 4 αυτές μελέτες το ζολενδρονικό (4 mg/6μήνες) είχε καλή ανοχή από τις ασθενείς και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης του φαρμάκου, και συμπτώματα ήπιας γριπώδους συνδρομής. Σε ποσοστό 0.3% των ασθενών αυτών παρουσιάστηκε οστεονέκρωση κάτω γνάθου και σε ποσοστό 0.18% παρουσιάστηκαν νεφρικές επιπλοκές. Επίσης στην ομάδα που έλαβε εξ αρχής ζολενδρονικό, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μυοσκελετικών παρενεργειών όπως μυαλγίες, αρθραλγίες, οστικά άλγη, οσφυαλγία και πόνος στα άκρα [77].

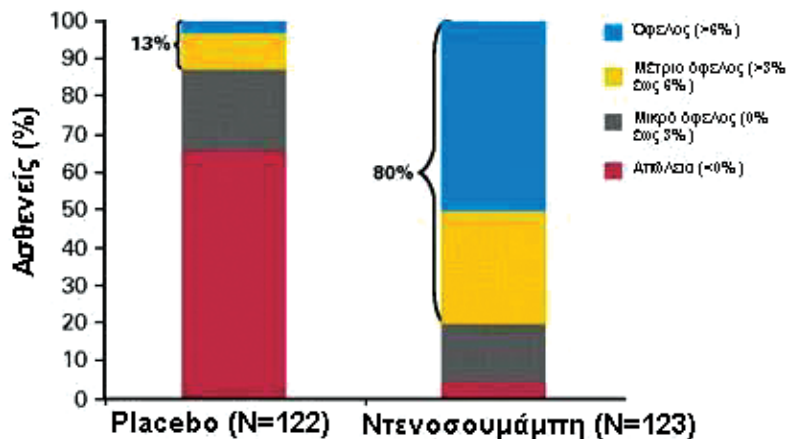
Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια μελέτη όπου χορηγήθηκε ζολενδρονικό σε γυναίκες που ετέθησαν σε λετροζόλη μετά από 6ετή θεραπεία με ταμοξιφαίνη (N03CC). Σε μία άλλη μελέτη ABCSG12 bone substudy (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group trial-12) συγκρίθηκε η οστική μάζα σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς με καρκίνο μαστού που ελάμβαναν για 3 χρόνια είτε ταμοξιφαίνη με goserelin, χωρίς ή σε συνδυασμό με ζολενδρονικό, είτε αναστροζόλη με goserelin, χωρίς ή σε συνδυασμό με ζολενδρονικό επίσης. Στις ομάδες όπου χορηγήθηκε ζολενδρονικό από την αρχή παρατηρήθηκε διατήρηση της οστικής τους μάζας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και βελτίωση αυτής μετά από 5 έτη παρακολούθησης [78]. Στη μελέτη αυτή βέβαια παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς των ομάδων που έλαβαν εξ αρχής ζολενδρονικό εμφάνισαν με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως οστικά άλγη. Το γεγονός αυτό ίσως συμβάλει, χωρίς ασφάλεια, στο συμπέρασμα ότι στις ασθενείς με μικρό κίνδυνο οστεοπόρωσης δεν χρειάζεται εξ αρχής χορήγηση ζολενδρονικού εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών [80]. Η ενδοφλέβια χορήγηση ιμπανδρονάτη (3 mg κάθε 3 μήνες), θεωρείται επίσης κατάλληλη θεραπεία για την AIBL, και μάλιστα είναι η μόνη αντιοστεοπορωτική αγωγή που μπορεί να χορηγηθεί και σε από του στόματος μορφή [79].

- Από του στόματος διφωσφονικά

Οι κλινικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για την αποτελεσματικότητα των p.o. διφωσφονικών για την θεραπεία της AIBL δεν έχουν την ίδια ισχύ με αυτές που αφορούν τα ενδοφλέβια, εξαιτίας εκτός των άλλων του μικρότερου αριθμού ασθενών. Στη μελέτη SABRE συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της ρισενδρονάτης (35 mg/εβδομάδα) όταν χορηγήθηκε έναντι placebo για 2 χρόνια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που ελάμβαναν αναστροζόλη και που είχαν μέτριας βαρύτητας καταγματικό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ρισενδρονάτη συνέβαλε στην αύξηση της οστικής μάζας τόσο στη ΣΣ (2.2%) όσο και στο ισχίο (1.8%). Σε υποομάδα της μελέτης IBIS-II (International Breast Cancer Intervention Study) η ρισενδρονάτη είχε παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα. Θετική επίδραση στην BMD είχε και η ιμπανδρονάτη (150 mg/μήνα) στην 24μηνη ανάλυση της μελέτης ARIBON (Arimidex-Bondronat). Η εβδομαδιαία λήψη αλενδρονάτης (70 mg), ή ριζενδρονάτης (35 mg), όπως και η μηνιαία λήψη ιμπανδρονάτης (50 mg), θεωρούνται κατάλληλες θεραπείες έναντι της AIBL [80].

Στις μελέτες αυτές οι ασθενείς ανέχτηκαν γενικά καλά τα p.o. διφωσφονικά, αν και υπήρχαν δυσκολίες λόγω των περιορισμών στον τρόπο λήψης των δισκίων, δηλ. λόγω της υποχρεωτικής νηστείας πριν και μετά την λήψη αυτών, καθώς και της ανάγκης για παραμονή σε όρθια θέση μετά τη λήψη.

Μία άλλη σημαντική διαφορά των p.o. από τα i.v.



Εικ. 23. Ποσοστό των ασθενών που διατήρησε την BMD ΣΣ μετά από 24 μήνες θεραπείας με ντενοσουμάμπη [36].

διφωσφονικά είναι ότι η συμμόρφωση των ασθενών στην τακτική και σωστή λήψη των δισκίων δεν είναι ικανοποιητική και αυτό παρατηρείται ακόμα και όταν πρόκειται για τα ίδια τα αντικαρκινικά φάρμακα [81,82]. Είναι επίσης γνωστό ότι η συμμόρφωση των οστεοπορωτικών ασθενών στην μακροχρόνια p.o. θεραπεία είναι μικρή, σε ποσοστά μάλιστα της τάξεως του 20% για την ετήσια συμμόρφωση στα καθημερινής λήψης διφωσφονικά και 57% στα εβδομαδιαίας ή μηνιαίας λήψης διφωσφονικά. Αν συνδυαστεί το γεγονός αυτό με την δυσκολία στη συμμόρφωση των χρονίως πασχόντων καρκινοπαθών ασθενών, προστίθεται ένα επιπλέον εμπόδιο στην χορήγηση των p.o. διφωσφονικών. Προκειμένου να ισχυροποιηθεί η τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών και στη θεραπεία της AIBL εκτός από τη θεραπεία της οστεοπόρωσης χρειάζονται περισσότερες μελέτες. Το γεγονός αυτό ενισχύεται αν λάβουμε υπόψιν και δεδομένα από μελέτες σε γυναίκες με πρώιμη εμμηνόπαυση οφειλόμενη στις θεραπείες έναντι του καρκίνου μαστού όπου τα p.o. διφωσφονικά δεν αποδείχτηκαν επαρκή για τη θεραπεία της AIBL στις προσφάτως εμμηνόπαυσιακές γυναίκες ή σε αυτές που ελάμβαναν συγχρόνως θεραπεία κατασταλτική της ωοθηκικής λειτουργίας [76,83].

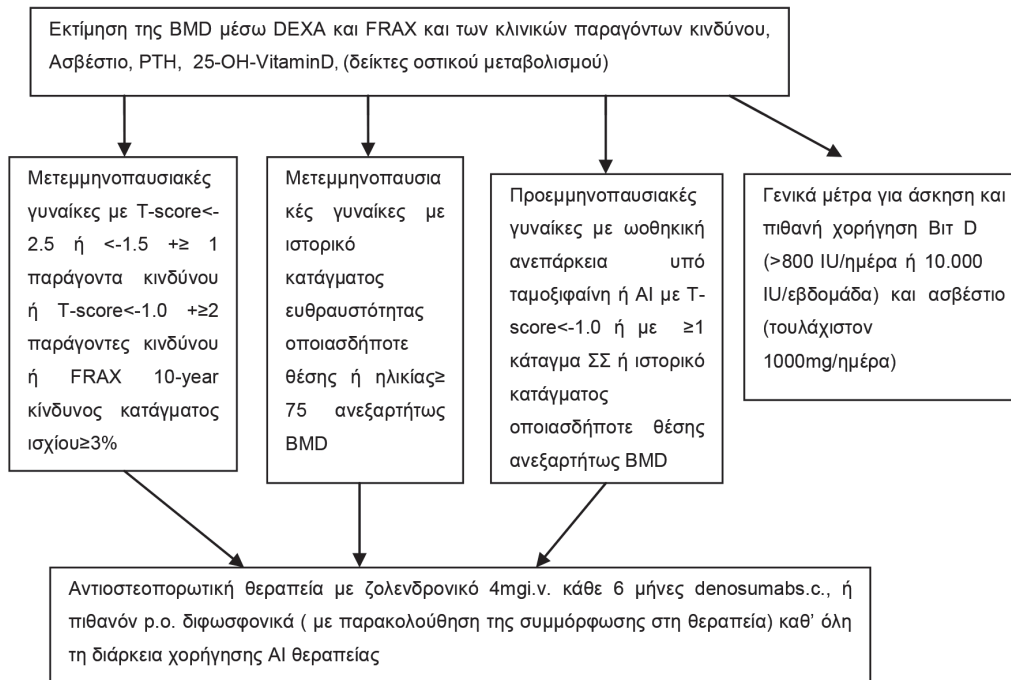
- Denosumab

Μέσω του denosumab εισάγεται ένας νέος μηχανισμός στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης καθότι είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται στον παράγοντα RANKL με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα, χωρίς να συνδέεται σε άλλους TNF υποδοχείς. Αδρανοποιώντας τον παράγοντα RANKL, καταστέλλεται η δράση των οστεοκλαστών. Εξαιτίας της στοχευμένης δράσης του και της ανά εξαμηνιο χορήγησής του προτείνεται και μελετάται σαν μια εναλλακτική θεραπεία αντί των διφωσφονικών για τη μακροχρόνια θεραπεία της οστικής απώλειας σε γυναίκες με καρκίνο μαστού[84]. Στη μελέτη

HALT-BC (Hormone Ablation Bone Loss Trial in Breast Cancer, N=252) εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα του denosumab όταν χορηγήθηκε σε δοσολογία 60mg υποδορίως 2 φορές το χρόνο έναντι placebo σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό AI. Καταγράφηκε λοιπόν αύξηση στην οστική μάζα μετά από 24 μήνες της τάξεως του 6,2% στην ΣΣ και 3,7% στην περιοχή του ισχίου. Περισσότερα δεδομένα χρειάζονται για αυτό το καινούριο αντιοστεοπορωτικό φάρμακο, και αναμένονται από τη μεγάλη μελέτη Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial-18 (NCT00556374) με 3460 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ στην μικρής κλίμακας μελέτη HALT-BC δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά με οστεονέκρωση κάτω γνάθου, σε μελέτες όπου χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις denosumab (120 mg/μήνα) για τη μεταστατική νόσο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος οστεονέκρωσης κάτω γνάθου σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των iv διφωσφονικών. Το γεγονός αυτό πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψιν και είναι βέβαιο ότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα τόσο για την αποτελεσματικότητα όσο και για την ασφάλεια του φαρμάκου αυτού [76,84]. Το denosumab μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπεία αντί των διφωσφονικών σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, δεδομένου του ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων είναι παρόμοιες [80] (Εικόνα 23).

9.4.3 Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της AIBL

- Όλοι οι ασθενείς που ξεκινούν AI θα πρέπει να ενθαρρύνονται σε άσκηση και να λαμβάνουν ασβέστιο και βιταμίνη D. Η διεθνής εταιρία οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation) συνιστά ημερήσια πρόσληψη 1300 mg ασβεστίου και 600 IU βιταμίνης D.
- Σε ετήσια μείωση της BMD $\geq 10\%$ ή 4-5% για τις ασθενείς που είναι οστεοπενικές στην αρχή της θεραπείας, θα πρέπει να διερευνώνται και πιθανές



Πίν. 2. Ο αλγόριθμος που περιγράφει την προτεινόμενη προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο μαστού υπό AIs [85], κατόπιν επεξεργασίας της συγγραφέας.

δευτεροπαθείς αιτίες οστικής απώλειας όπως έλλειψη βιταμίνης D, και να ξεκινούν αντιοστεοπορωτική θεραπεία.

- Εφόσον η αντιοστεοπορωτική θεραπεία δίνεται έγκαιρα, η τυχόν ήδη υπάρχουσα οστεοπόρωση δεν θεωρείται μέχρι στιγμής αντένδειξη για έναρξη AI σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού.
- Η πλέον ενδεδειγμένη αντιοστεοπορωτική θεραπεία είναι το i.v. ζολενδρονικό (4 mg ανά 6 μήνες). Τα από του στόματος διφωσφονικά και το denosumab μπορούν να χορηγηθούν εναλλακτικά σε κάποιους ασθενείς.
- Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος διφωσφονικά θα πρέπει να προσδιορίζεται η BMD κάθε 1-2 έτη.
- Η τακτική μέτρηση των δεικτών οστικής απορρόφησης μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία.
- Οι ασθενείς υπό AIs αντιμετωπίζουν αυξημένο καταγματικό κίνδυνο τουλάχιστον για όσο διάστημα διαρκεί η θεραπεία με AI, αν και δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα για το ποια ακριβώς πρέπει να είναι η διάρκεια της θεραπείας. Γενικά συνιστάται συνεχής αγωγή με διφωσφονικά για όσο γίνεται χορήγηση AI (μέχρι 5 έτη). Μέχρι τώρα, το ζολενδρονικό είναι ο μόνος παράγοντας με αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια χορήγησης για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα.
- Η BMD, η ανταπόκριση στη θεραπεία και η συνεχής εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου θα πρέπει να

λαμβάνονται υπ όψιν για τη διάρκεια της θεραπείας [76,80].

- Οι οδηγίες της ASCO είναι παλιές και οι πλέον αξιόπιστες και ευρέως χρησιμοποιούμενες είναι αυτές των ESCEO και NCCN [76,80].

9.4.4 Κατευθυντήριες οδηγίες της ESCEO (European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis)

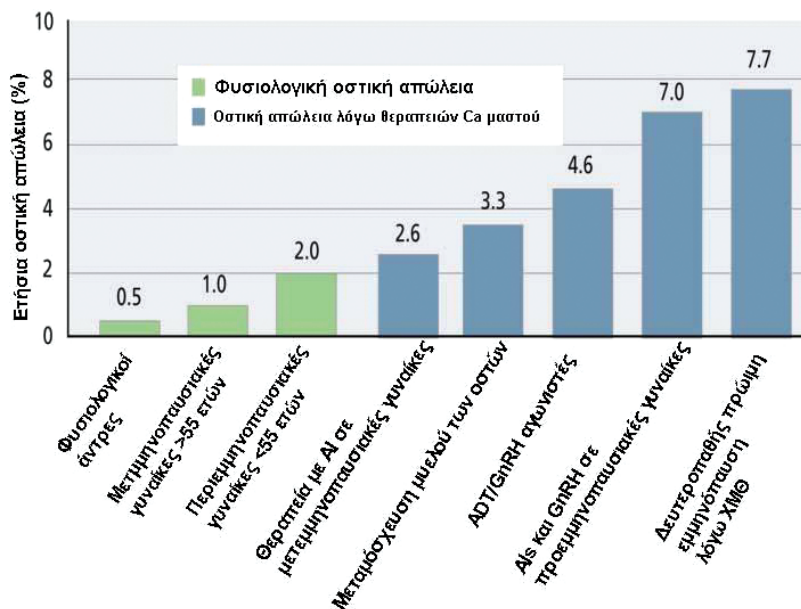
Το 2012 από την ESCEO προτάθηκε ένας ανανεωμένος και απλός αλγόριθμος.

Όλες οι γυναίκες που ξεκινούν θεραπεία με AIs θα πρέπει να εκτιμώνται ως προς τον καταγματικό κίνδυνο μέσω DXA, μέσω εκτίμησης των παραγόντων κινδύνου, και μέσω του FRAX. Στον έλεγχο αυτόν θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται τα επίπεδα ασβεστίου ορού, PTH και της βιταμίνης D.

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ωθηκική καταστολή που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη ή AIs, θα πρέπει να ξεκινούν αντιοστεοπορωτική αγωγή όταν έχουν T-score<-1,0 ή σε περίπτωση σπονδυλικού κατάγματος.

Αντιοστεοπορωτική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε όλες τις οστεοπορωτικές γυναίκες καθώς και ανεξαρτήτως της BMD σε όλες τις γυναίκες >75 ετών, καθώς και σε παρουσία κατάγματος χαμηλής βίας.

Θεραπεία θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με T-score<-1.5 όταν έχουν τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου, καθώς επίσης και με -1.5<T-score<-1.0 όταν έχουν τουλάχιστον δύο παράγοντες κινδύνου.



Εικ. 24. Ποσοστά οστικής απώλειας με τις αντικαρκινικές θεραπείες, σύγκριση αυτών τόσο μεταξύ τους, όσο και με την οστική απώλεια της ηλικιακής εμμηνόπαυσης [87]. ADT: αντανδρογονική θεραπεία, AI: αναστολείς αρωματάσης aKanis JA (1997), bEastellR (2002), cLee WY (2002), dMaillefert JF (1999), eGnantM (2004), fShapiro CL (2001).

Εναλλακτικά, θεραπεία να πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με δεκαετή καταγματικό κίνδυνο ισχίου $\geq 3\%$ υπολογισμένο μέσω FRAX ή με πιθανότητα 20% για μεγάλο κάταγμα [77] (Πίνακας 2).

10. Χημειοθεραπεία και οστική νόσος

10.1 Εισαγωγή

Η εξέλιξη των χημειοθεραπειών έναντι του καρκίνου του μαστού έχει οδηγήσει σε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης, και πλέον το κλινικό ενδιαφέρον στους ασθενείς αυτούς δεν πρέπει να περιορίζεται στην αντιμετώπιση του καρκίνου αλλά πρέπει να στραφεί και στις μακροχρόνιες ανεπιθύμητες ενέργειες των ίδιων των χημειοθεραπειών [86]. Έτσι λοιπόν ένα από τα κύρια προβλήματα που προκαλούν αυτές οι θεραπείες είναι η πρόκληση είτε πρῶιμης εμμηνόπαυσης, είτε υπογονιμότητας σε όσες γυναίκες διατηρούν την ωθητική λειτουργία μετά τη χημειοθεραπεία. Η πρῶιμη εμμηνόπαυση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ποιότητας ζωής, καρδιαγγειακή νόσο, ψυχοκοινωνικά προβλήματα όπως κατάθλιψη, και οστεοπόρωση μέσω του γνωστού μηχανισμού μείωσης των οιστρογόνων [86].

10.2 Είδη χημειοθεραπειάς

Όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα είναι αυτό που περιέχει ανθρακυκλίνες και/ή ταξάνες, ενώ σε κάποιες ασθενείς χρησιμοποιείται και το σχήμα CMF (κυκλοφωσφamide, μεθοτρεξάτη, φλουορακίλη).

10.3 Επιδράσεις στα οστά

Σχεδόν όλες οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο μαστού που λαμβάνουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία αναπτύσσουν τουλάχιστον παροδική αμηνόρροια, και περίπου το 50-70% αυτών θα αναπτύξουν μόνιμη ωθητική ανεπάρκεια ή πρῶιμη εμμηνόπαυση. Δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία σαφής προσδιορισμός του όρου ωθητική δυσλειτουργία συνεπεία χημειοθεραπειάς, αν και κάποιοι μελετητές την ορίζουν ως αμηνόρροια για τουλάχιστον 3-6 μήνες. Η διάκριση όμως της παροδικής αμηνόρροιας από την μη αναστρέψιμη ωθητική βλάβη έχει μεγάλη σημασία, γιατί η οστική απώλεια είναι σαφώς σημαντικότερη στις ασθενείς με μη αναστρέψιμη ωθητική ανεπάρκεια. Όπως φαίνεται στον παρακάτω συγκεντρωτικό πίνακα διαφόρων μεγάλων μελετών όπου συγκρίνεται η οστική απώλεια που προκαλούν οι διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες, η χημειοθεραπεία ευθύνεται για την μεγαλύτερη οστική απώλεια σε σύγκριση με τις υπόλοιπες (Εικόνα 24).

Η προκληθείσα από χημειοθεραπεία ωθητική ανεπάρκεια είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για οστική απώλεια η οποία συμβαίνει ήδη μέσα στους πρώτους 6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και αυξάνεται ραγδαίως μέσα στον πρώτο χρόνο, και μάλιστα είναι πολύ μεγαλύτερη από την οστική απώλεια της εμμηνόπαυσης [87]. Η κύρια επίδραση των χημειοθεραπειών στα οστά οφείλεται στην μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι επιδράσεις στον σκελετό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι διαφορετικές από τις προεμμηνοπαυσιακές. Ένας

άλλος μηχανισμός είναι η άμεση τοξική δράση της χημειοθεραπείας στα κύτταρα του οστού, λιγότερο σημαντικοί μηχανισμοί η ανεπάρκεια βιταμίνης D, ασβεστίου και άλλων ουσιών, συνεπεία της ναυτίας και των επεισοδίων εμετού που προκαλούν αυτές οι θεραπείες. Οι περισσότερες μελέτες πάνω στις επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό αφορούν τον παράγοντα CMF, ενώ έχουν προταθεί πολλά νεότερα σχήματα, αλλά δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η επίδρασή τους στα οστά, και έτσι προκειμένου να αναλυθούν οι σκελετικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας χρησιμοποιείται το σχήμα CMF [88]. Στη μελέτη των Dawn L. Hershman και συν. (2008) φάνηκε ότι οι γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία αντιμετωπίζουν σημαντική οστική απώλεια τον πρώτο χρόνο της θεραπείας, και μάλιστα με τον μεγαλύτερο ρυθμό οστικής απώλειας να συμβαίνει στην σπονδυλική στήλη (μείωση κατά 4,4% τον πρώτο χρόνο). Στατιστικά σημαντική αλλά μικρότερης έκτασης οστική απώλεια σημειώθηκε και στο ισχίο. Η μείωση της BMD συνοδεύτηκε και από αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (BSAP, CTX) [89].

10.3.1 Άμεσες τοξικές επιδράσεις

Οι Wheeler και συν. (1995) έδειξαν ότι η μεθοτρεξάτη στα αρσενικά ποντίκια προκάλεσε μείωση του σπογγώδους οστού και μείωση της επιμετάλλωσης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε λέππυνση του φλοιού και μείωση της επιμετάλλωσης του περιόστεου. Οι Greer και συν. (2003) μελέτησαν τις επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στην οστική μάζα μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού. Ο μέσος όρος της BMD στις γυναίκες αυτές ήταν κατά 0,5 SD μικρότερος από τις μάρτυρες. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν στο ότι η χημειοθεραπεία έχει και άμεσες μή ορμονικές σκελετικές επιδράσεις, εφόσον επηρεάζουν την οστική μάζα ακόμα και στις γυναίκες που ούτως η άλλως έχουν χαμηλά οιστρογόνα λόγω εμμηνόπαυσης. Οι Cameron και συν. (2010) έδειξαν την μείωση της BMD τόσο στο ισχίο (2%) όσο και στην ΣΣ (4%) σε 41 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προκλήθηκε από την χορήγηση χημειοθεραπείας (διάρκειας 6 μηνών) και ήταν ανεξάρτητη από την ωοθηκική λειτουργία όπως αποδείχθηκε από τα επίπεδα της οιστραδιόλης και την διατήρηση της εμμήνου ρύσεως στις γυναίκες αυτές. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκε αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού, του s-CTX (κατά 60%) και της bone-ALP (κατά 33%) τόσο στην ομάδα που διατήρησε τα επίπεδα της οιστραδιόλης όσο και στην ομάδα με χαμηλά επίπεδα οιστραδιόλης, και τα αποτελέσματα αυτά συμβάδιζαν με την μείωση της BMD [90]. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός από τους SunL. και συν. (2006) της τοξικής βλάβης της χημειοθεραπείας στα οστά είναι μέσω της FSH, που ενδεχομένως επιδρά στην οστική μάζα [91], αν και επειδή η FSH είναι έμμεσος δείκτης της ωοθηκικής λειτουργίας, δεν μπορεί το συμπέρασμα αυτό να διεξαχθεί με ασφάλεια [90]. Μία πιο πιθανή εξήγηση είναι οι κυτταροτοξικές

επιδράσεις των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στα κύτταρα του οστού. Το γεγονός αυτό έχει κυρίως δειχθεί μέχρι τώρα στον αναπτυσσόμενο σκελετό, ενώ σε μελέτες με πειραματόζωα έχει φανεί ότι η μεθοτρεξάτη έχει άμεσες βλαπτικές επιδράσεις στο σπογγώδες οστό [90]. Σε μελέτη των Tetyana Shandala και συν. (2012) σε πειραματόζωα δείχθηκε ότι η μεθοτρεξάτη προάγει την απόπτωση των οστεοκυττάρων *in vivo*, την αύξηση του αριθμού των οστεοκλαστών, την απώλεια κυρίως σπογγώδους οστού, και την αύξηση των κυτοκινών IL-6 και IL-11 [92]. Τα συμπληρωματικά φάρμακα που χορηγούνται παράλληλα με τη χημειοθεραπεία επίσης ευθύνονται εν μέρει για την οστική βλάβη. Τα φάρμακα αυτά είναι τα αντιεμετικά, όπως οι HT3 ανταγωνιστές και τα στεροειδή (δεξαμεθαζόνη). Η μακροχρόνια χρήση των από του στόματος γλυκοκορτικοειδών είναι γνωστό ότι προκαλεί απώλεια οστικής μάζας, αλλά και η χορήγησή της για μικρό χρονικό διάστημα καταστέλλει την οστική παραγωγή [90].

Η μεθοτρεξάτη είναι ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που ενώ δεν χρησιμοποιείται πλέον συχνά σήμερα, είναι το φάρμακο που έχει μελετηθεί αρκετά ως προς τις επιπτώσεις της στα οστά. Οι Georgiou KR και συν. (2012) έδειξαν κατόπιν μελετών σε πειραματόζωα ότι η μεθοτρεξάτη, εκτός από τη μείωση της οστικής παραγωγής και της οστικής μάζας του σπογγώδους οστού, μπορεί επίσης να προκαλέσει και εκτροπή της διαδικασίας της οστεογένεσης σε λιπογένεση στον μυελό των οστών. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργείται μείωση της ποσότητας σπογγώδους οστού αλλά και αύξηση της εναπόθεσης λιπώδους ιστού στα μακρά οστά. Το γεγονός αυτό έχει διάφορες ερμηνείες, όπως ότι η παρουσία λιπώδους ιστού στον μυελό, είναι αποτέλεσμα της καταστροφής που προκαλεί το στρες των θεραπειών αυτών. Αρχικά η παρουσία των λιποκυττάρων είναι παροδική καθώς αυτά αντικαθιστούν την θέση των αιμοποιητικών κυττάρων που έχουν καταστραφεί (Gimble και συν. 1996). Στη συνέχεια το τμήμα του μυελού που έχει υποστεί βλάβη, παράγει ουσίες που προάγουν την παραγωγή λιπώδους ιστού, εκτρέποντας έτσι την διαδικασία της αποκατάστασης των κατεστραμμένων αιμοποιητικών κυττάρων σε παραγωγή λιποκυττάρων. Τέλος, η μακροχρόνια επίδραση της χημειοθεραπείας, προκαλεί αντίσταση στην λεπτίνη και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο σχηματισμό λίπους με την πάροδο του χρόνου (Davies και συν. 2004) [93].

Και ενώ σε προηγούμενες μελέτες (Davies και συν. 2002) έχει δειχθεί ότι η μεθοτρεξάτη προκαλεί μείωση της BMD μέσω μείωσης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας βλάπτοντας τα προγονικά κύτταρα των οστεοβλαστών, σε πιο πρόσφατες *in vivo* μελέτες (Xian και συν. 2007) φάνηκε ότι η μεθοτρεξάτη μείωσε τον ίδιο τον αριθμό των οστεοβλαστών και τον πολλαπλασιασμό τους στο σπογγώδες οστό σε αρουραίους. Ενώ οι αλλαγές στον πολλαπλασιασμό, το μέγεθος καθώς και την οστεογενετική ικανότητα

των προγονικών στρωματικών κυττάρων του μυελού είναι παροδικές και επανέρχεται η φυσιολογική τους λειτουργία μετά από υψηλή αλλά μικρής διάρκειας χορήγηση μεθοτρεξάτης, η μακράς διάρκειας θεραπεία με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες δεν φαίνεται να έχει τα ίδια αναστρέψιμα αποτελέσματα. Σε παλαιότερες μελέτες (Banfi και συν. 2001, Ben-Ishay και Barak 2001, Davies και συν. 2002, Ma και συν. 2007) είχε βρεθεί ότι η τοξικότητα έναντι των στρωματικών προγονικών κυττάρων που προκαλούν οι υψηλές δόσεις χορήγησης συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων (5-φλουουρακίλη, επιδοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη) είναι δόσοεξαρτώμενη, και πάνω από μία ουδό υπάρχει μη αναστρέψιμη εξάντληση των αποθεμάτων των κυττάρων αυτών [93].

10.3.2 Έμμεση βλάβη στα οστά

Η χημειοθεραπεία ευθύνεται κυρίως για έμμεσες βλάβες στα οστά, μέσω της προκληθείσας καταστολής της ωθητικής λειτουργίας και συνεπώς της πρώιμης εμμηνόπαυσης. Η επίπτωση της πρώιμης ωθητικής ανεπάρκειας στις ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία ποικίλει από 20-90%, και είναι υπεύθυνη για τη μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την σχέση μεταξύ χημειοθεραπείας και μειωμένης BMD στις γυναίκες αυτές. Οι Bruning και συν. (1990) έδειξαν ότι η BMD στην ΣΣ παρουσιάζει μείωση στις γυναίκες με καρκίνο μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία μέσω μηχανισμού αμηνόρροιας. Οι Headley και συν. (1998) παρομοίως έδειξαν ότι οι γυναίκες που ανέπτυξαν παροδική αμηνόρροια μετά τη χημειοθεραπεία είχαν μία μείωση της BMD κατά 14% σε σχέση με αυτές που διατήρησαν την έμμηνο ρύση. Οι Shapiro και συν. (2001), κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα, δηλ. έδειξαν την προκληθείσα μείωση της BMD στην ΣΣ μετά από 6 και 12 μήνες χημειοθεραπείας, μέσω μετρήσεων με τη μέθοδο DEXA καθώς και μέσω των δεικτών οστικού μεταβολισμού [31]. Είναι ενδιαφέρουσα μία μελέτη των Fogelman και συν. (2003) που συγκρίνει τα αποτελέσματα στην έμμηνο ρύση και στην BMD ασθενών που έλαβαν είτε CMF είτε goserelin. Μετά από δύο χρόνια θεραπειών σημειώθηκε μία σημαντική μείωση της BMD στην ΣΣ και στο ισχίο στην ομάδα του goserelin και του CMF. Παρόλα αυτά η οστική απώλεια από τον συνδυασμό CMF φάνηκε ότι ήταν μη αναστρέψιμη σε σχέση με το goserelin όπου παρατηρήθηκε μία σχετική αποκατάσταση της BMD μετά από τρία χρόνια, πιθανόν λόγω της αποκατάστασης της εμμήνου ρύσεως. Οι Vehmanen και συν. (2001) σημείωσαν επίσης σημαντική μείωση της BMD στις γυναίκες υπό CMF που ανέπτυξαν αμηνόρροια, ενώ μικρότερη οστική απώλεια σημειώθηκε σε αυτές που διατήρησαν την έμμηνο ρύση.

Σε μία μελέτη που αφορούσε τον συνδυασμό CEF (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, και φλουουρακίλη) φάνηκε επίσης η μείωση της BMD και

μάλιστα κατά 14% στις ασθενείς που ανέπτυξαν αμηνόρροια [97].

10.4 Παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η πρόκληση οστικής βλάβης

- *Είδος χημειοθεραπευτικού παράγοντα*

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ωθητικής ανεπάρκειας συνεπεία χημειοθεραπείας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες. Για παράδειγμα κάποιοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες θεωρούνται περισσότερο γοναδοτοξικοί και άρα βλαπτικοί για τα οστά σε σχέση με άλλους, όπως οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη) που είναι ιδιαίτερα τοξικοί έναντι των ωθηκών, ενώ οι πλατίνες και τα αλκαλοειδή παράγωγα είναι λιγότερο τοξικά. Σε παλαιότερες μελέτες βρέθηκε ότι το 60-80% των γυναικών στις οποίες χορηγήθηκαν κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη και 5-φλουουρακίλη είναι υποψήφια να αναπτύξουν πρώιμη ωθητική ανεπάρκεια.

- *Δόση χημειοθεραπείας*

Η δόση της θεραπείας που χορηγείται είναι επίσης σημαντικός παράγοντας πρόκλησης πρώιμης εμμηνόπαυσης, όσο μεγαλύτερη η δοσολογία, τόσο μεγαλύτερη η ωθητική βλάβη.

- *Ηλικία ασθενούς*

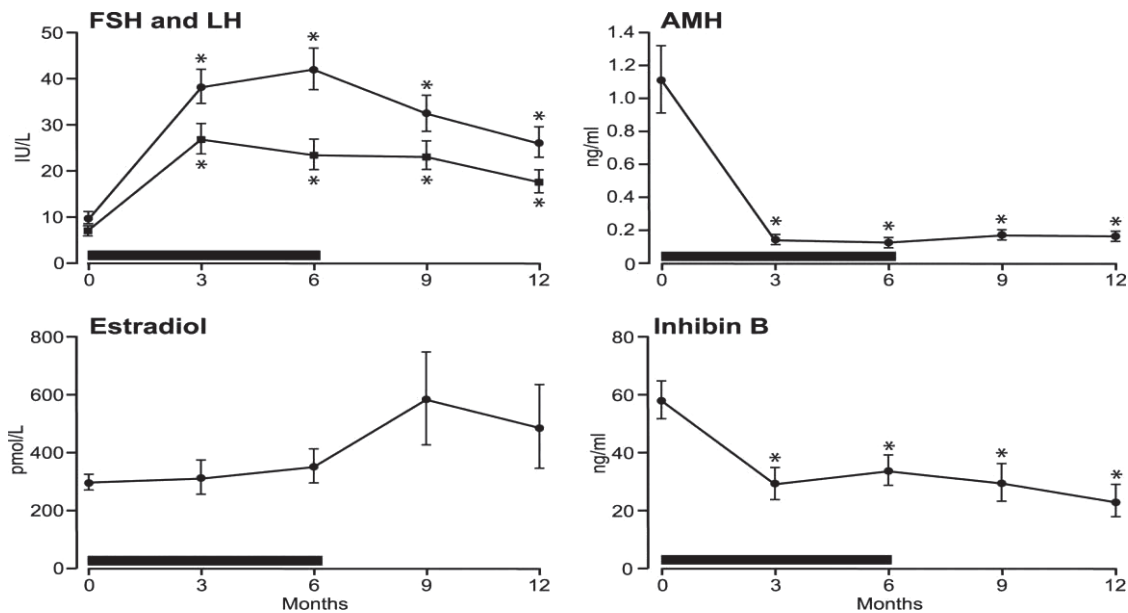
Η ηλικία της ασθενούς είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες, καθώς οι μεγαλύτερες γυναίκες έχουν υψηλότερη επίπτωση πρόκλησης οξείας ωθητικής ανεπάρκειας που συμβαίνει κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Ενώ η χημειοθεραπεία προκαλεί καταστροφή στα ωθηλάκια σε όλες τις ηλικίες, έχει παρατηρηθεί ότι επειδή οι μεγαλύτερες γυναίκες έχουν μικρότερα αποθέματα ωθηλακίων στην αρχή της θεραπείας, σε σχέση με τις νεότερες, η προκληθείσα απώλεια αυτών είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε ωθητική ανεπάρκεια στις γυναίκες αυτές, εφόσον οι νεότερες έχουν πιο πολλά αποθέματα [86].

- *BMD προ θεραπείας*

Η τιμή της BMD προ θεραπείας παίζει ρόλο στον βαθμό οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης που θα αναπτύξουν οι γυναίκες μετά τη θεραπεία.

10.5 Μηχανισμός ωθητικής βλάβης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Η χορήγηση χημειοθεραπείας μπορεί να έχει κλινικά δύο ειδών ξεχωριστές επιπτώσεις στην ωθητική λειτουργία, η πρώτη είναι άμεση, και η δεύτερη είναι μακροπρόθεσμη. Η άμεση επίδραση, συμβαίνει κατά τη διάρκεια της θεραπείας όπου προκαλείται αμηνόρροια λόγω απώλειας του πληθυσμού των αναπτυσσόμενων ωθηλακίων. Σε αυτή την περίπτωση εφόσον υπάρχει επαρκής αριθμός ωθηλακίων στις αποθήκες των ωθηκών μέχρι το τέλος της θεραπείας, η έμμηνο ρύση θα επανέλθει. Αντίθετα, η μακροπρόθεσμη ωθητική ανεπάρκεια προκύπτει



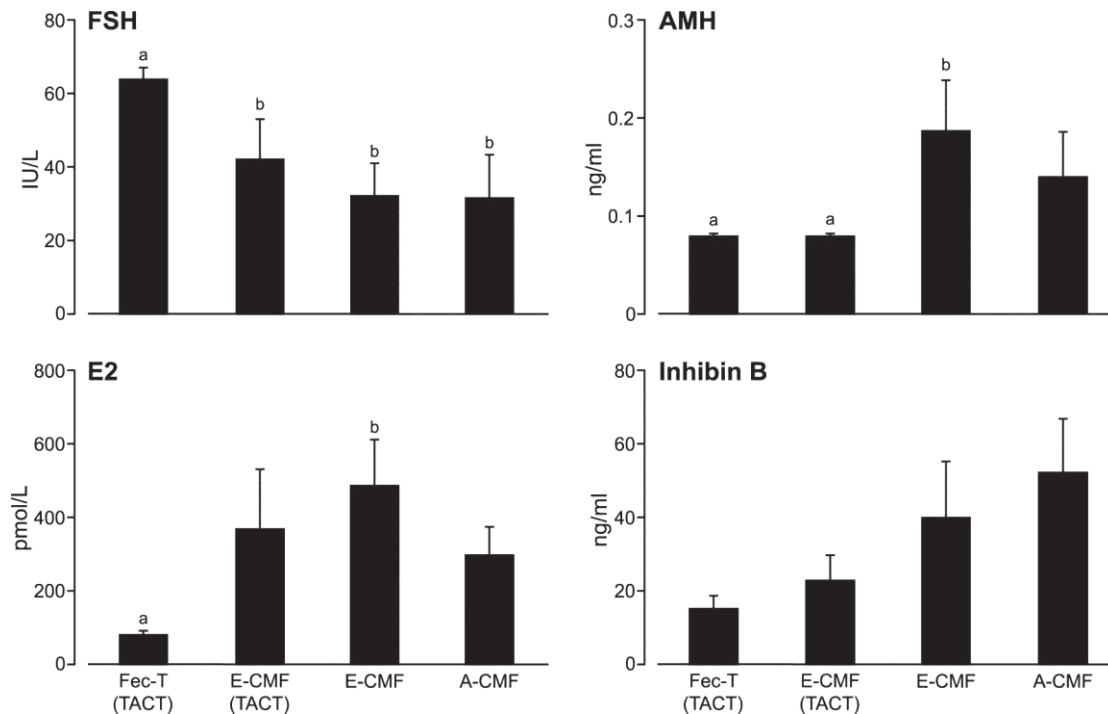
Εικ. 25. Συγκεντρώσεις ορού των LH (τετράγωνη σήμανση), FSH (κυκλική σήμανση), AMH, E2 και ινχιμπίνης κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, η οποία στις περισσότερες γυναίκες διήρκησε 6 μήνες (τονισμένη μαύρη γραμμή). Ο αστερίσκος αναδεικνύει την ύπαρξη στατιστικώς σημαντικής διαφοράς σε σχέση με τα προ της θεραπείας επίπεδα.

λόγω καταστροφής της ίδιας της δεξαμενής των ωθηλακίων. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει μερική απώλεια της αποθήκης των ωθηλακίων, αυτή η μακροπρόθεσμη επίδραση θα αναδειχθεί δεκαετίες μετά τη θεραπεία, όπου θα έχει εξαντληθεί πρώιμα στη ζωή της γυναίκας η ωθηλική εφεδρεία, και θα αναπτυχθεί πρώιμη εμμηνόπαυση. Αυτό το φαινόμενο ('two-hit' effect) έχει αναλυθεί στη μελέτη των Retreck και συν. (2006) οι οποίοι έδειξαν ότι το 84% των γυναικών που έλαβαν δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη ανέπτυξαν αμηνόρροια μέχρι το τέλος της θεραπείας, αλλά με μια σταθερή αποκατάσταση της εμμήνου ρύσεως μέσα στους 9 μήνες που ακολούθησαν στις μισές από τις ασθενείς αυτές. Βέβαια η αποκατάσταση αυτή μπορεί να είναι ένα παροδικό φαινόμενο πριν την εγκατάσταση μόνιμης αμηνόρροιας (Sklar, 2005). Οι Patridge και συν. (2007) έδειξαν ότι η παροδική αμηνόρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι ένδειξη πρώιμης εμμηνόπαυσης [94].

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα βλάπτουν τα κύτταρα της ωθήκης με διαφορετικούς μηχανισμούς αλλά είναι περισσότερο τοξικά έναντι των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων. Βλάπτονται κυρίως τα αρχέγονα ωθηλάκια με άμεση τοξική δράση, αλλά αυτός δεν είναι ο μοναδικός μηχανισμός. Η μείωση του αριθμού των αρχέγονων ωθηλακίων μπορεί να συμβεί έμμεσα, μέσω της απώλειας των αναπτυσσόμενων ωθηλακίων γεγονός που δεν συντελεί αυτό καθαυτό σε καταστολή της αναπαραγωγικής δυνατότητας αλλά επειδή τα αναπτυσσόμενα ωθηλάκια παράγουν ουσίες όπως η AMH (anti-Müllerian hormone), οι οποίες είναι υπεύ-

θυνες για τον ρυθμό της ενεργοποίησης των ωθηλακίων, η άμεση απώλεια των αναπτυσσόμενων ωθηλακίων οδηγεί σε αυξημένη κινητοποίηση των αρχέγονων ωθηλακίων. Άρα η χημειοθεραπεία μπορεί να βλάψει τα αρχέγονα ωθηλάκια τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο, αλλά έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να είναι εξίσου βλαπτική και σε ωθηλάκια που βρίσκονται σε διαφορετικές φάσεις ωρίμανσης, όπως στη φάση πριν τον σχηματισμό του άντρου αλλά και στα πρώιμα στάδια σχηματισμού αυτού [57].

Ένας άλλος πρόσφατα προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης ωθηλικής βλάβης είναι μέσω αγγειακής βλάβης. Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 20 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία δείχθηκε ότι όλες οι γυναίκες είχαν αμηνόρροια μέχρι το τέλος της θεραπείας, και αυτό αποδόθηκε σε μείωση της αιματικής ροής των ωθηκών που οδήγησε σε αλλαγές στο μέγεθος και την λειτουργία αυτών και άρα σε ορμονικές διαταραχές. Σε όλες τις γυναίκες παρατηρήθηκε μία σημαντική μείωση της ορμόνης AMH, η οποία παράγεται από τα πρώιμα αναπτυσσόμενα ωθηλάκια σε όλα τα στάδια μέχρι την πρώιμη φάση σχηματισμού του άντρου, και έχει αναγνωριστεί ως δείκτης ωθηλικής ανεπάρκειας και ειδικά της προκληθείσας από χημειοθεραπεία (Εικόνα 25). Η δραστική μείωση της ορμόνης αυτής μετά από χημειοθεραπεία είναι ενδεικτική του αυξημένου αποπτωτικού ρυθμού των αναπτυσσόμενων ωθηλακίων, καθώς και των κυττάρων της κοκκιώδους σειράς, που παράγουν AMH σε κάθε ωθηλάκιο [94].



Εικ. 26. Συγκριτικές των FSH, AMH, E2, ινχιπίνης B σε γυναίκες μετά από 6 μήνες θεραπείας με διαφορετικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [86]. FEC-T (TACT): 5-fluorouracil + epirubicin + cyclophosphamide ακολουθούμενες από docetaxel, E-CMF (TACT): epirubicin ακολουθούμενη από CMF (CMF = cyclophosphamide + methotrexate + 5-fluorouracil), E-CMF: epirubicin ακολουθούμενη από CMF, A-CMF: adriamycin + cyclophosphamide.

10.6 Διαφορές των χημειοθεραπευτικών παραγόντων ως προς την επίδρασή τους στην ωθητική λειτουργία

Ο κίνδυνος ανάπτυξης πρώιμης ωθητικής ανεπάρκειας είναι διαφορετικός όπως αναφέρθηκε παραπάνω ανάλογα με το είδος του χημειοθεραπευτικού παράγοντα που χορηγείται. Όμως εξαιτίας του ότι οι σύγχρονες θεραπείες έναντι του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν συνδυασμό των φαρμάκων αυτών, είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια η επίδραση του καθενός ξεχωριστά στην ωθητική λειτουργία και κατά συνέπεια έμμεσα στην οστική μάζα. Για το λόγο αυτό οι AndersonFA και συν. (2013) μέσω της μελέτης κάποιων ορμονών προσπάθησαν να δείξουν τις διαφορετικές επιπτώσεις των φαρμάκων αυτών. Βρήκαν ότι η συγκέντρωση της ορμόνης AMH στον ορό και μάλιστα η μείωση των επιπέδων της είναι ενδεικτική της γοναδοτοξικότητας κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας, σε σημαντικότερο βαθμό από ότι είναι τα επίπεδα της οιστραδιόλης (E2) και της ινχιπίνης B, έτσι που να επιτρέπει την χρήση της AMH σαν δείκτη όχι μόνο της ωθητικής λειτουργίας αλλά και του διαφορετικού βαθμού ωθητικής βλάβης μεταξύ των φαρμάκων. Ιδιαίτερα βοηθητικός είναι και ο ρόλος της FSH τα υψηλά επίπεδα της οποίας επιβεβαιώνουν την ύπαρξη εμμηνοπαύσεως. Τα δεδομένα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι ο συνδυασμός 5-φλουουρακίλης, επιρουμπικίνης,

κυκλοφωσφαμίδης, ακολουθούμενος από docetaxel (FEC-T (TACT)) ήταν ο περισσότερο γοναδοτοξικός προκαλώντας τα χαμηλότερα επίπεδα AMH και τα υψηλότερα επίπεδα FSH, ενώ ο συνδυασμός αδριαμικίνης ακολουθούμενη από CMF και ο συνδυασμός επιρουμπικίνης ακολουθούμενη από CMF ήταν οι λιγότερο γοναδοτοξικοί. Ο συνδυασμός FEC-T (TACT) ήταν ο μοναδικός που περιλάμβανε ταξάνη με μικρότερη δόση κυκλοφωσφαμίδης, και τα δεδομένα αυτά αναδεικνύουν τις ταξάνες ως ιδιαίτερα γοναδοτοξικές, εκτός από την κυκλοφωσφαμίδη που θεωρείται γενικά ως ο πλέον γοναδοτοξικός παράγοντας [86] (Εικόνα 26).

10.7 Αγωγή έναντι της ωθητικής βλάβης - Μπορεί να «προστατεύσει» και τα οστά;

Δεδομένου του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού γυναικών που έρχονται αντιμέτωπες με πρώιμη εμμηνοπαύση συνεπεία χημειοθεραπείας έχουν αναπτυχθεί θεραπείες διατήρησης της εμμήνου ρύσεως. Αυτό είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της γονιμότητας στις γυναίκες. Όμως ειδικά σε γυναίκες με καρκίνο μαστού κάποιες από αυτές τις θεραπείες όχι μόνο δεν προφυλάσσουν την οστική μάζα αλλά σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί και να την βλάπτουν.

Για παράδειγμα η πλέον καθιερωμένη μέθοδος της απομόνωσης και ψύξης των ωαρίων, και του ωθητικού ιστού πριν τις γοναδοτοξικές θεραπείες είναι μέθοδος για διατήρηση καθαρά της γονιμότητας και

όχι της ωοθηκικής λειτουργίας, κάτι που θα έπρεπε να αποτελεί στόχο των θεραπειών. Η χρήση των GnRH αναλόγων από την άλλη έχει προταθεί σαν μέθοδος αποτροπής της ωοθηκικής ανεπάρκειας μέσω καταστολής του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση της λειτουργίας των ωοθηκών, έτσι ώστε να είναι λιγότερο ευάλωτες στην χημειοθεραπεία. Για τη μέθοδο αυτή υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες. Τα GnRH ανάλογα είναι γνωστό ότι χορηγούνται σαν ορμονοθεραπεία για τον καρκίνο μαστού και είναι παράγοντας πρόκλησης οστικής απώλειας.

Ο ιδανικός τρόπος προσέγγισης ως προς την προστασία της ωοθήκης από την χημειοθεραπεία θα ήταν να αποτραπεί η απευθείας πρόκληση τοξικής βλάβης. Για παράδειγμα η χορήγηση ιματινίμης σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε ποντίκια οδήγησε σε περιορισμό της απώλειας αρχέγονων ωοθηλακίων σε σχέση με τη χορήγηση μόνο σισπλατίνης. Δεν είναι όμως μία μέθοδος που έχει μελετηθεί με επάρκεια και η ασφάλεια. Μία άλλη υπό μελέτη μέθοδος είναι μέσω του ceramide μονοπατιού, το οποίο είναι ένα σηματοδοτικό λιπιδικό μόριο που όταν παράγεται στα κύτταρα προκαλεί απόπτωση. Η ανάπτυξη ενός αντιαποπτωτικού μεταβολίτη του S1P, είναι πιθανό ότι μπορεί να προστατέψει από τον κυτταρικό θάνατο που προκαλεί η δοξορουβικίνη *in vitro*. Η ενδεχόμενη χρήση του στους ανθρώπους όμως αναμένεται ακόμα να μελετηθεί [86].

10.8 Θεραπεία οστικής νόσου συνεπεία χημειοθεραπείας

Τα διφωσφονικά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά έναντι της οστικής νόσου που προκαλεί η χημειοθεραπεία. Οι Delmas και συν. (1997) έδειξαν τη θετική επίδραση στην οστική μάζα της ριζενδρονάτης σε αυτές τις ασθενείς. Οι Vehmanen και συν. έδειξαν ότι οι ασθενείς υπό κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, και 5-φλουοουρακίλη, είχαν μικρότερη μείωση της BMD ΣΣ όταν έλαβαν κλοδρονάτη για 3 χρόνια. Οι Powles και συν. (1998) έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα με την κλοδρονάτη [31]. Στη μελέτη των Dawn L. Hershman και συν (2008) η ενδοφλέβια χορήγηση 4 mg ζολενδρονικού οξέος κάθε 3 μήνες απέτρεψε την οστική απώλεια σε ασθενείς με καρκίνο μαστού υπό χημειοθεραπεία, όταν χορηγήθηκε τον πρώτο χρόνο της θεραπείας. Οι Greenspan και συν. (2015) χορήγησαν p.o. ριζενδρονάτη ανά εβδομάδα σε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία και φάνηκε ότι η BMD παρέμεινε σταθερή ή και αυξήθηκε στην ομάδα της ριζενδρονάτης. Οι Saarto και συν. (1997) έδειξαν την αποτελεσματικότητα της κλοδρονάτης, όπου οι ασθενείς που την έλαβαν παρουσίασαν μόνο 1% μείωση της BMD μετά από ένα έτος θεραπείας. Σε μία μελέτη που περιλάμβανε την παμιδρονάτη, ενώ αποδείχθηκε ότι προλαμβάνει τη μεγάλη απώλεια της BMD δεν απέτρεψε επαρκώς την αύξηση των δεικτών του οστικού μεταβολισμού όπως έχει αποδειχθεί με το ζολενδρονικό οξύ [95].

Στην μελέτη των Jeong Eun Kim και συν. (2011) βρέθηκε επίσης ότι η χορήγηση ζολενδρονικού σε δοσολογία 4 mg/6μήνες μείωσε σημαντικά τα ποσοστά απώλειας της BMD, και απέτρεψε την αύξηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού σε προεμμηνοπauσιακές γυναίκες που έλαβαν χημειοθεραπεία, μέσα σε ένα έτος από την έναρξη της θεραπείας [95].

11. Στοχευμένες θεραπείες και οστική νόσος

11.1 Είδη στοχευμένων θεραπειών

Οι στοχευμένες θεραπείες έναντι του καρκίνου του μαστού δρουν σε ειδικούς μοριακούς στόχους, και σε σχέση με τις κλασικές αντινεοπλασματικές θεραπείες είναι πιο εκλεκτικές έναντι των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τα υγιή κύτταρα, συνεπώς βελτιώνουν τα ποσοστά επιβίωσης και ποιότητας ζωής και έχουν λιγότερες παρενέργειες από τις κλασικές θεραπείες. Τα φάρμακα αυτά προσφέρουν τη δυνατότητα εξατομικευσης της θεραπείας που εξαρτάται από το μοριακό προφίλ του όγκου. Οι ουσίες που είναι εγκεκριμένες από τον FDA περιλαμβάνουν τις: trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab, bevacizumab, lapatinib, και everolimus. Τα trastuzumab, pertuzumab, και bevacizumab είναι ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα. Το trastuzumab emtansine είναι μία σύζευξη αντισώματος-φαρμάκου που περιλαμβάνει το trastuzumab και τον κυτταροτοξικό παράγοντα DM1 (παράγωγο της μεϊτανσίνης), ενώ τα lapatinib και everolimus είναι μικρά μόρια που αναστέλλουν τα μονοπάτια που σηματοδοτούνται από την κινάση. Αποτελέσματα από 13 μελέτες αποδεικνύουν ότι η προσθήκη των trastuzumab, pertuzumab, bevacizumab, ή lapatinib στη χημειοθεραπεία βελτίωσε στατιστικώς σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με όγκο θετικό για HER2 υποδοχείς [98].

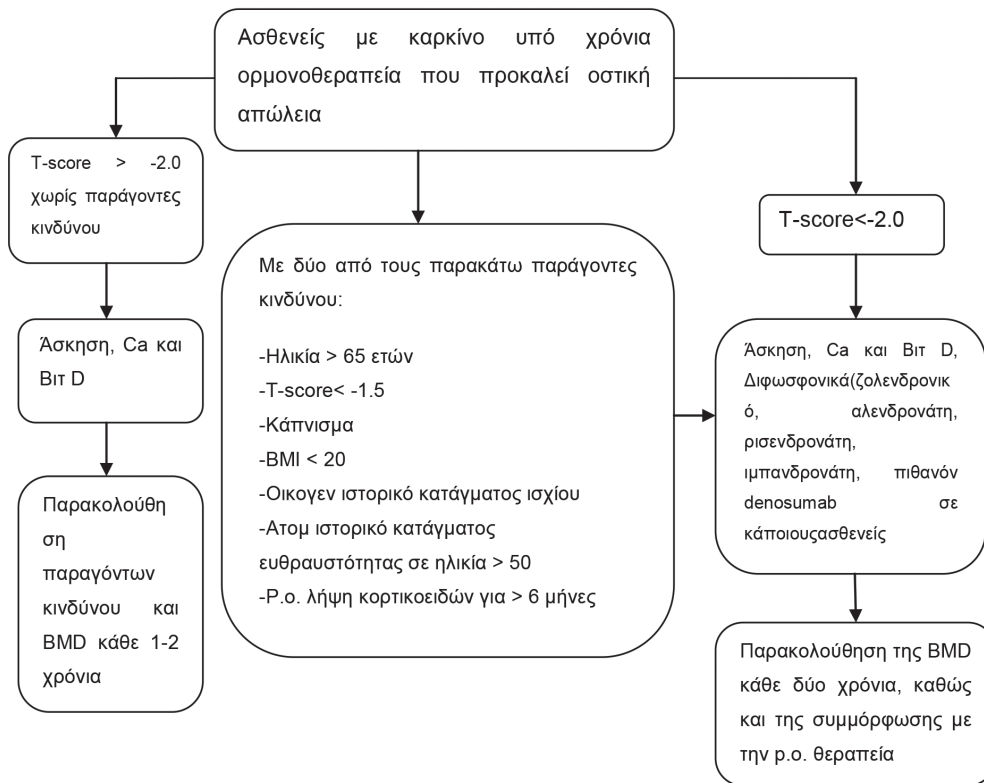
11.1.1 Ενδείξεις χορήγησης trastuzumab

Ο κύριος εκπρόσωπος των στοχευμένων θεραπειών που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη είναι το trastuzumab, οι ενδείξεις χορήγησης του οποίου είναι [98]:

- A) Στον μεταστατικό καρκίνο του μαστού σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με plaxitacel
- B) Στον πρωτοπαθή καρκίνο του μαστού σαν επικουρική (adjuvant) θεραπεία σε όγκους με υπερέκφραση HER2 υποδοχέων:
 - χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με paclitaxel, docetaxel, ή docetaxel/carboplatin,
 - χορηγούμενο σαν μονοθεραπεία μετά από τρεις εβδομάδες ολοκλήρωσης συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων με βάση την ανθρακυκλίνη.

11.1.2 Μηχανισμός δράσης

Οι ουσίες trastuzumab και pertuzumab συνδέονται σε διαφορετικές εξωκυττάριας περιοχές των HER2 υποδοχέων και έτσι αποτρέπουν την ενδο-



Πίν. 3. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την θεραπεία της οστικής απώλειας συνεπεία αντικαρκινικών θεραπειών σύμφωνα με την ESMO [101], κατόπιν επεξεργασίας της συγγραφέας.

κυττάρια ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης. Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των HER2-εξαρτώμενων όγκων. Το trastuzumab emtansine συνδυάζει τις δράσεις του trastuzumab και του DM1, που είναι αναστολέας του πολυμερισμού των μικροσωληνίσκων. Το bevacizumab συνδέεται με τον VEGF (vascular endothelial growth factor) εμποδίζοντας έτσι τη δράση του και άρα την αγγειογένεση στα κύτταρα του όγκου. Το loperatinib είναι αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που διακόπτει τα μονοπάτια της HER2 και EGFR έκφρασης. Το everolimus αναστέλει την mTOR (rapamycin) κινάση που εμπλέκεται σε διαδικασίες κυτταρικής ανάπτυξης, πολλαπλασιασμού και αγγειογένεσης.

Εξαιτίας των διαφορετικών βιολογικών στόχων των παραπάνω ουσιών, καθίσταται δυνατή η εξατομίκευση της θεραπείας ανάλογα με τη μοριακή έκφραση του όγκου [99].

11.1.3 Παρενέργειες

Οι κυριότερες παρενέργειες του trastuzumab που έχουν καταγραφεί είναι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, γαστρεντερικές διαταραχές, συμπτωματική ή ασυμπτωματική καρδιακή δυσλειτουργία, και σε μικρά ποσοστά αναιμία και λευκοπενία. Δεν έχει περιγραφεί επίδραση μέχρι στιγμής στον οστικό μεταβολισμό και την οστική μάζα [100].

Οι κυριότερες παρενέργειες του everolimus είναι η στοματίτιδα, οι λοιμώξεις, δυσκοιλιότητα, αναιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, πτώση των αιματολογικών σειρών, και γι αυτό το φάρμακο δεν έχουν ακόμα καταγραφεί επιδράσεις στα οστά [100].

Παρόμοια δεδομένα υπάρχουν και για το loperatinib [100].

12. Θεραπεία CTIBL/AIBL

Στο παρελθόν, οι πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της οστικής απώλειας που προκαλείται από τις αντικαρκινικές θεραπείες (CTIBL) ήταν της ASCO (American Society of Clinical Oncology), σύμφωνα με τις οποίες θεραπεία χορηγούνταν μόνο σε γυναίκες με T-score < -2,5. Πρόσφατα οι οδηγίες αυτές έχουν αναθεωρηθεί, και συνιστάται μία πιο επιθετική θεραπευτική παρέμβαση και παρακολούθηση της BMD σε γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία γοναδικής καταστολής. Εξαιτίας των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία των οστών, η μέτρηση και μόνο της BMD δεν θεωρείται πλέον ο αποκλειστικός δείκτης εκτίμησης του καταγματικού κινδύνου. Γι' αυτό τον λόγο χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος FRAX (World Health Organization Fracture Risk Assessment tool), ο οποίος υπολογίζει τον δεκαετή καταγματικό κίνδυνο με ή χωρίς μέτρηση της BMD, αν και οι αντικαρκινικές

θεραπείες δεν περιλαμβάνονται σαν ξεχωριστός παράγοντας κινδύνου, και δεν παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση του κινδύνου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υπό θεραπεία για καρκίνο μαστού. Προκειμένου να διαπιστωθούν τυχόν δευτεροπαθείς αιτίες οστεοπόρωσης είναι απαραίτητο ο εργαστηριακός έλεγχος των επιπέδων του ασβεστίου, της βιταμίνης D, της PTH, της αιμοσφαιρίνης, της CRP, της ALP, της TSH, της κθάρασης της κρεατινίνης, και της ηλεκτροφόρησης [101].

Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όπου η χημειοθεραπεία ή τα GnRH ανάλογα προκαλούν σημαντική μείωση των επιπέδων οιστρογόνων, προκειμένου για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και ελλείπει επαρκούς αξιοπιστίας του FRAX score, συστήνεται αντιοστεοπορωτική θεραπεία όταν έχουν BMD Z-score < -2.

Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες που αποδεδειγμένα προκαλούν μείωση της BMD θα πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν επαρκείς ποσότητες ασβεστίου και βιταμίνης D, να ασκούνται περίπου 3 ώρες την εβδομάδα (ασκήσεις αντίστασης), και να αποφεύγουν το κάπνισμα και το αλκοόλ. Για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες γενικά συστήνεται καθημερινή πρόσληψη 1300 mg ασβεστίου και 600 IU βιταμίνης D. Για τις γυναίκες με καρκίνο μαστού υπό θεραπεία γοναδικής καταστολής συνιστώνται από την ESMO μεγαλύτερες δοσολογίες, δηλ. 1000-2000 IU βιταμίνης D καθημερινά.

Οι ενδεδειγμένες θεραπείες για τις ασθενείς αυτές είναι τα διφωσφονικά είτε ενδοφλέβια είτε από του στόματος, και το denosumab σε δοσολογίες παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται για την μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση [101] (Πίνακας 3).

13. Συμπεράσματα

Κατά τη διάρκεια ανάλυσης και μελέτης των επιπτώσεων του καρκίνου μαστού των γυναικών και κυρίως των θεραπειών του στην υγεία των οστών, μπορούν να διεξαχθούν τα εξής συμπεράσματα:

- Είναι πολυπαραγοντική και ραγδαία η επιδείνωση της οστικής μάζας και η αύξηση του καταγματικού κινδύνου στις ασθενείς που λαμβάνουν συστηματική αντινεοπλασματική θεραπεία, εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων όπως οι SERMs στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και οι καινούριες στοχευμένες θεραπείες που αναμένεται ακόμα να μελετηθούν.
- Από τις ορμονοθεραπείες οι αναστολείς αρωματάσης έχουν κυρίως συγκεντρώσει το επιστημονικό ενδιαφέρον ως προς τις επιδράσεις στον οστικό μεταβολισμό, εφόσον είναι καινούρια και όλο και πιο ευρέως χορηγούμενα φάρμακα.
- Υπάρχουν θεραπευτικοί αλγόριθμοι παρακολούθησης και αντιμετώπισης της οστικής απώλειας που προκαλείται από τις αντικαρκινικές θεραπείες και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους θεράποντες.
- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ογκο-

λογικών εταιρειών η έναρξη συστηματικής ορμονοθεραπείας έναντι του καρκίνου μαστού αφήνει κάποια περιθώρια επιλογής ανάμεσα στις διάφορες θεραπείες. Συνεπώς είναι απαραίτητο να περιληφθεί και η εκτίμηση της οστικής υγείας των γυναικών αυτών στην αρχική επιλογή της αντικαρκινικής θεραπείας με γνώμονα την προστασία της οστικής τους μάζας, και να θεσπιστούν έτσι καινούριοι αλγόριθμοι με στόχο την εξατομίκευση.

Η εργασία αυτή μπορεί για τους παραπάνω λόγους να αποτελέσει αντικείμενο περαιτέρω συζήτησης, αντιπαράθεσης και μελέτης.

14. Βιβλιογραφία

1. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, ESMO Guidelines Committee (2015). Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *AnnOncol* (26)5: pp. v8-30.
2. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E (2012). ESMO Guidelines Working Group, Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *AnnOncol* (7): pp. vii11-9.
3. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, Glüer CC, Kendler D, Napoli N, Papaioannou A, Pierroz DD, Rahme M, Van Poznak CH, deVilliers TJ, El Hajj Fuleihan G, (2013). Cancer-associated bone disease. *OsteoporosInt* 24(12): pp. 2929-53.
4. Lester J, Dodwell D, McCloskey E, Coleman R, (2005). The causes and treatment of bone loss associated with carcinoma of the breast. *Cancer Treat Rev* 31(2): pp. 115-42.
5. Martin TJ, Moseley JM, (2000). Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *EndocrRelat Cancer* 7(4): pp. 271-84.
6. Zheng L, Zhu K, Jiao H, Zhao Z, Zhang L, Liu M, Deng W, Chen D, Yao Z, Xiao G, (2013). PTHrP expression in human MDA-MB 231 breast cancer cells is critical for tumor growth and survival and osteoblast inhibition. *Int J Biol* 9(8): pp. 830-41.
7. Coleman RE, (2006) Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 12(20 Pt 2): pp. 6243s-6249s.
8. G. David Roodman (2004). Mechanisms of Bone Metastasis. *N Engl J Med* 350: pp. 1655-1664
9. Ripamonti C, Fuhrer F (2000). Malignant bone pain: pathophysiology and treatments. *CurrRev Pain*. 4(3):187-96.
10. Waning DL, Guise TA (2014). Molecular mechanisms of bone metastasis and associated muscle weakness. *Clin Cancer Res* 20(12): pp. 3071-7.
11. Coleman RE (2004). Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 9: pp. 14-27.
12. Roodman GD (2004). Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 350(16): pp. 1655-64.
13. Krzeszinski JY, Wan Y (2015). New therapeutic targets for cancer bone metastasis. *Trends Pharmacol Sci* 36(6): pp. 360-73
14. Li BT, Wong MH, Pavlakis N (2014). Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice. *J Clin Med* 3(1): pp. 1-24.
15. Willey, Jeffrey S., Shane AJ Lloyd, and Ted A. Bateman., (2013) «Radiation Therapy Induced Osteoporosis». *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition*: pp. 728-733.
16. Williams HJ, Davies AM. The effect of X-rays on bone: a pictorial review. *Eur Radiol* 16(3): pp. 619-33
17. Nuttall ME, Gimble JM (2004). Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. *Curr Opin Pharmacol* 4(3): pp 290-4.
18. Kristen R Georgiou, Susanta K Hui, Cory J (2012). Regulatory pathways associated with bone loss and bone marrow adiposity caused by aging, chemotherapy, glucocorticoid therapy and radiotherapy. *Am J Stem Cells* 1(3): pp. 205-224.
19. Geisler J, Lanning PE (2010). Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 118(4-5): pp. 294-9.
20. Cauley JA (2015). Estrogen and bone health in men and women. *Steroids* 99(Pt A): pp. 11-5.
21. Zhao R (2012). Immune regulation of osteoclast function in postmenopausal osteoporosis: a critical interdisciplinary perspective. *Int J Med Sci* 9(9): pp. 825-32.
22. Clines GA, Choksi P, Van Poznak C Curr (2015). Adjuvant Endocrine Therapy and

- Bone Health in Breast Cancer. *Osteoporos Rep* 13(5): pp. 263-73.
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, Ward B, Ho H, Lee KH, Skaar T, Storniolo AM, Li L, Araba A, Blanchard R, Nguyen A, Ullmer L, Hayden J, Lemler S, Weinshilboum RM, Rae JM, Hayes DF, Flockhart DA (2005). CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 97(1): pp 30-9.
 24. Goetz M, Suman V (2010). Genetic polymorphisms of CYP2D6*10 and CYP2C19*2, *3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Cancer* 116(4): pp. 1007-1008.
 25. Choksi P, Williams M, Clark PM, VanPoznak C (2013). Skeletal manifestations of treatment of breast cancer. *Curr Osteoporos Rep* 11(4): pp 319-28.
 26. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T (2006). Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 24(4): pp 675-80.
 27. Lu WJ, Desta Z, Flockhart DA (2012). Tamoxifen metabolites as active inhibitors of aromatase in the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 131(2): pp. 473-81.
 28. Binkhorst L, vanGelder T, Mathijssen RH (2012). Individualization of tamoxifen treatment for breast carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 92(4): pp. 431-3.
 29. Lu WJ, Xu C, Pei Z, Mayhoub AS, Cushman M, Flockhart DA (2012). The tamoxifen metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents. *Breast Cancer Res Treat* 133(1): pp. 99-109.
 30. Stearns V, Rae JM (2008). Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response? *Expert Rev Mol Med* 20(10): pp. e34.
 31. Hirbe A, Morgan EA, Uluçkan O, Weillbaecher K (2006). Skeletal complications of breast cancer therapies. *Clin Cancer Res* 12(20 Pt 2): pp. 6309s-6314s.
 32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al (1998). Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90: pp. 1371-1388.
 33. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al (2002). First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 360: pp. 817-824.
 34. Hadji P, Gnani M, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Guise TA, Lipton A, Aapro MS (2012). Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? *Cancer Treat Rev* 38(6): pp. 798-806.
 35. AJJ Wood, CK Osborne (1998). Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *New England Journal of Medicine, Mass Medical Soc.*
 36. Sverrisdóttir A, Fomander T, Jacobsson H, vonSchoultz E, Rutqvist LE (2004). Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 22(18): pp. 3694-9.
 37. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N (2006). National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295(23): pp. 2727-41.
 38. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Genari C, et al (2002). Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87(8): pp. 3609-17.
 39. Clines GA, Choksi P, VanPoznak C (2015). Adjuvant Endocrine Therapy and Bone Health in Breast Cancer. *Curr Osteoporos Rep*.13(5): pp. 263-73.
 40. Perry CM, Brogden RN, (1996). Goserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in benign gynaecological disorders. *Drugs* 51(2): pp. 319-46.
 41. Hubalek M, Brantner C, Marth C (2010). Adjuvant endocrine therapy of premenopausal women with early breast cancer: an overview. *Wien Med Wochenschr* 160(7-8): pp. 167-73.
 42. Khan MN, Khan AA (2008). Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol* 15(Suppl 1): pp S30-40.
 43. SJ Pierce, MR Gazvani, RG Farquharson (2000). Long-term use of gonadotropin releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 74, pp. 964-968.
 44. Palomba S, Morelli M, DiCarlo C, Noia R, Pellicano M, Zullo F (2002). Bone metabolism in postmenopausal women who were treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone. *Fertil Steril* 78(1): pp. 63-8.
 45. Fogelman I, Blake GM, Blamey R, Palmer M, Sauerbrei W, Schumacher M, Serin D, Stewart A, Wilpshaar W. (2003) Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporos Int* 14(12): pp. 1001-6.
 46. Croxtall JD, McKeage K (2011). Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs* 71(3): pp. 363-80.
 47. Journé F, Body JJ, Leclercq G, Laurent G (2008). Hormone therapy for breast cancer, with an emphasis on the pure antiestrogen fulvestrant: mode of action, antitumor efficacy and effects on bone health. *Expert Opin Drug Saf* 7(3): pp. 241-58.
 48. Agrawal A, Hannon RA, Cheung KL, Eastell R, Robertson JF (2009). Bone turnover markers in postmenopausal breast cancer treated with fulvestrant - a pilot study. *Breast* 18(3): pp. 204-7.
 49. Robert W. Brueggermeier, John C. Hackett, and Edgar S. Diaz-Cruz (2005). Aromatase Inhibitors in the Treatment of Breast Cancer. *Endocr Rev* 26(3): pp. 331-45.
 50. Gaillard S, Stearns V (2011). Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res* 13(2): pp. 205.
 51. Gonnelli S, Cadiri A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Luciani B, Francini G, Nuti R (2007). Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 40(1): pp. 205-10.
 52. Santen RJ (2011). Clinical review: Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2): pp. 308-19.
 53. Geisler J, Lanning PE (2005). Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. *Clin Cancer Res* 11(8): pp. 2809-21.
 54. Hong Y, Yu B, Sherman M, Yuan YC, Zhou D, Chen S (2007). Molecular basis for the aromatization reaction and exemestane-mediated irreversible inhibition of human aromatase. *Mol Endocrinol* 21(2): pp. 401-14.
 55. Folkestad L, Bjarnason NH, Bjerregaard JK, Brixen K (2009). The effect of aromatase inhibitors on bone metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 104(1): pp. 3-10.
 56. Murphy MJ Jr (1998). Molecular Action and Clinical Relevance of Aromatase Inhibitors. *Oncologist* 3(2): pp. 129-130.
 57. Miller WR, Bartlett J, Brodie AM, Brueggermeier RW, di Salle E, Lanning PE, Lombart A, Maass N, Maudelonde T, Sasano H, Goss PE (2008). Aromatase inhibitors: are there differences between steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors and do they matter? *Oncologist* 13(8): pp. 829-37.
 58. Edith A. Perez, Serene M., Frances C. Durling, and Katherine Weillbaecher (2006). Aromatase Inhibitors and Bone Loss. *Oncology (Williston Park)* 20(9): pp. 1029-1048.
 59. Geisler J, Lanning PE (2010). Impact of aromatase inhibitors on bone health in breast cancer patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 118(4-5): pp. 294-9.
 60. B. Lawrence Riggs, Sundeep Khosla, L. Joseph Melton III (2013). Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. *23(3)*: pp. 279-302.
 61. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R (2007). Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multicentre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 43(17): pp. 2523-31.
 62. Coleman RE, Body JJ, Gralow JR, Lipton A (2008). Bone loss in patients with breast cancer receiving aromatase inhibitors and associated treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2008;34 Suppl 1:S31-42. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.03.005. Epub May 16.
 63. Nogueux X, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, Albanell J, Diez-Perez A, Tusquets I (2010). Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 66(3): pp. 291-7.
 64. Friedman CF, De Michele A, Su HI, Feng R, Kapoor S, Desai K, Mao JJ (2012). Vitamin D deficiency in postmenopausal breast cancer survivors., *J Womens Health (Larchmt)* 21(4): pp. 456-62.
 65. Crew KD, Shane E, Cremers S, McMahon DJ, Irani D, Hershman DL (2009). High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 27(13): pp. 2151-6.
 66. Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM (2009). Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Cancer Nurs* 32(2): pp. 143-50.
 67. Powell DE, Cochran RA, Davie MW (2011). Does anastrozole affect bone resorption similarly in early and late postmenopausal women? *Calcif Tissue Int* 88(3): pp. 223-30.
 68. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Koukouras D, Venizelos B, Zobolas V, Mitsizis J, Xepapadakis G, Gogas H (2012). Age effect on bone mineral density

- changes in breast cancer patients receiving anastrozole: results from the ARBI prospective clinical trial., *J Cancer Res Clin Oncol* 138(9): pp. 1569-77.
69. Gonnelli S, Cadiri A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R (2007). Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 40(1): pp. 205-10.
 70. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group (2006). Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial(18233230). *J Bone Miner Res* 21(8): pp. 1215-23.
 71. Miki Y, Suzuki T, Hatori M, Igarashi K, Aisaki KI, Kanno J, Nakamura Y, Uzuki M, Sawai T, Sasano H (2007). Effects of aromatase inhibitors on human osteoblast and osteoblast-like cells: a possible androgenic bone protective effects induced by exemestane. *Bone* 40(4): pp. 876-87.
 72. McCaig FM, Renshaw L, Williams L, Young O, Murray J, Macaskill EJ, McHugh M, Hannon R, Dixon JM (2010). A study of the effects of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on bone metabolism in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119(3): pp. 643-51.
 73. McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelmann RD, Eastell R (2007). Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 43(17): pp. 2523-31.
 74. Hadji P (2010). Guidelines for Osteoprotection in Breast Cancer Patients on an Aromatase Inhibitor. *Breast Care (Basel)* 5(5): pp. 290-296.
 75. Hadji P (2009). Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 69(1): pp. 73-82.
 76. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Bundred NJ, Brufsky A, Coleman RE, Gnani M, Guise T, Lipton A (2011). Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 22(12): pp. 2546-55.
 77. Becorpi A, Sisti G, Sorbi F, Malosso ER, Guaschino S (2014). Management options of breast cancer related osteoporosis., *Clin Cases Miner Bone Metab* 11(2): pp. 110-3.
 78. Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Pischwanger-Sölkner JC, Seifert M, Pioner F, Menzel C, Dubsky P, Fitzal F, Bjelic-Radasic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) (2008). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 9(9): pp. 840-9.
 79. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al (2008). Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treatment Review* 34(supplement 1): S3-S18.
 80. Anagha PP, Sen S (2014). The efficacy of bisphosphonates in preventing aromatase inhibitor induced bone loss for postmenopausal women with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2014: 625060.
 81. Hadji P (2010). Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 73(2): pp. 156-66.
 82. Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauser W, Ziller M, Wagner U, Hadji P (2009). Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol* 20(3): pp. 431-6.
 83. Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, Carlson MD, Atherton PJ, Salim M, Perez EA (2009). Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 27(7): pp. 1047-53.
 84. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S (2008). Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer., *J Clin Oncol* 26(30): pp. 4875-82.
 85. Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, Reginster JY, Piscitelli P, Brandi ML; European Society for Clinical and Economical aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (2012). Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int* 23(11): pp. 2567-76.
 86. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N (2012). How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update* 18(5): pp. 525-35.
 87. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fomier MN, Gagel RF, Kumar R, Litsas G, McKay R, Podoloff DA, Srinivas S, VanPoznak CH (2013). NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 3:S1-50.
 88. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR, Vestergaard P (2008). Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. *Acta Oncol* 47(4): pp. 747-54.
 89. Hershman DL, McMahon DJ, Crew KD, Cremers S, Irani D, Cucchiara G, Brafman L, Shane E (2008). Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 26(29): pp. 4739-45.
 90. Cameron DA, Douglas S, Brown JE, Anderson RA (2010). Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? *Breast Cancer Res Treat* 123(3): pp. 805-14.
 91. Sun L, Peng Y, Sharrow AC et al (2006). FSH directly regulates bone mass. *Cell* 125: pp. 247-260.
 92. Shandala T, ShenNgY, Hopwood B, Yip YC, Foster BK, Xian CJ (2012). The role of osteocyte apoptosis in cancer chemotherapy-induced bone loss. *J Cell Physiol* 227(7): pp. 2889-97.
 93. Georgiou KR, Scherer MA, Fan CM, Cool JC, King TJ, Foster BK, Xian CJ (2012). Methotrexate chemotherapy reduces osteogenesis but increases adipogenic potential in the bone marrow. *J Cell Physiol* 227(3): pp. 909-18.
 94. Ben Aharon I, Meizner I, Granot T, Uri S, Hasky N, Rizel S, Yerushalmi R, Sulkes A, Stemmer SM (2012). Chemotherapy-induced ovarian failure as a prototype for acute vascular toxicity. *Oncologist* 17(11): pp. 1386-93.
 95. Kim JE, Ahn JH, Jung KH, Kim SB, Kim HJ, Lee KS, Ro JS, Park YH, Ahn JS, Im YH, Im SA, Lee MH, Kim SY (2011). Zoledronic acid prevents bone loss in premenopausal women with early breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a phase III trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-BR06-01). *Breast Cancer Res Treat* 125(1): pp. 99-106.
 96. Greenspan SL, Bhattacharya RK, Sereika SM, Brufsky A, Vogel VG (2007). Prevention of bone loss in survivors of breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): pp. 131-6.
 97. Bjarnason NH, Hitz M, Jorgensen NR, Vestergaard P (2008). Adverse bone effects during pharmacological breast cancer therapy. *Acta Oncol* 47(4): pp. 747-54.
 98. Hudis A (2007). Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357(1): pp. 39-51.
 99. Kawalec P, Łopuch S, Mikrut A (2015). Effectiveness of targeted therapy in patients with previously untreated metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 15(2): pp. 90-100.
 100. McKeage K, Perry CM (2002). Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 62(1): pp. 209-43.
 101. Hadji P (2015). Cancer Treatment-Induced Bone Loss in women with breast cancer. *Bonekey Rep* 4: pp. 692.

