



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ**



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μεταβολισμός των οστών σε παιδιά, εφήβους κι νεαρούς ενήλικες
που έχουν ιαθεί από καρκίνο. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Ελισάβετ Γιαννούση

Παιδίατρος, Διευθύντρια ΕΣΥ

Ηράκλειο, Ιούνιος 2022

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. **Στειακάκη Ευτυχία** – Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης (Επιβλέπουσα)
2. **Αγγελάκη Σοφία**- Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
3. **Ξεκούκη Παρασκευή**- Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Three Member Evaluating Committee

1. **Eftichia Stiakaki** – Professor of Pediatric Hematology-Oncology, School of Medicine, University of Crete (Supervisor)
2. **Sofia Aggelaki** – Professor of Oncology, School of Medicine, University of Crete
3. **Paraskevi Xekouki** – Assistant Professor of Endocrinology, School of Medicine, University of Crete

© 2022

Ελισάβετ Γιαννούση
ALL RIGHTS RESERVED

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η συμμετοχή μου στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών της Αιματολογίας-Ογκολογίας Παιδιών και Εφήβων ήταν ένα προσωπικό στοίχημα, 27 χρόνια μετά το πτυχίο της Ιατρικής, αλλά και ένα απaráμιλλο ταξίδι στον κόσμο της γνώσης και των βασικών επιστημών. Χάρηκα κάθε στιγμή της εκπαιδευτικής διαδικασίας, ακόμη και την κοπιαστική δουλειά της μελέτης και των παρουσιάσεων.

Ευχαριστώ τους καθηγητές που με εμπιστεύθηκαν και ιδιαίτερα την κυρία Στειακάκη γιατί, με την επιλογή του θέματος της μεταπτυχιακής εργασίας, με βοήθησε να εστιάσω στην ελπίδα.

Τι άλλο από ελπίδα είναι η ενασχόληση με ένα χρόνιο πρόβλημα υγείας σε ασθενείς που ιάθηκαν; Αυτό που κουβαλώ πλέον στις αποσκευές μου είναι ότι ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας παλεύεται, νικιέται και αυτό που αφήνει πίσω του είναι νέους ενήλικες με νοσήματα φθοράς, όπως όλων μας. Η παρακολούθηση και υποστήριξη των ιαθέντων είναι χρέος πλέον και των γενικών παιδιάτρων, που σε συνεργασία με τους ογκολόγους και ομάδα ειδικών έχουν την ευθύνη έγκαιρης ανίχνευσης και αντιμετώπισης των απώτερων επιπλοκών, με στόχο την βέλτιστη ποιότητα ζωής στην ενήλικη ζωή.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω, τέλος, ένα τεράστιο «ευχαριστώ» στην οικογένειά μου και στους συναδέλφους στην Παιδιατρική Κλινική του Νοσοκομείου Ρεθύμνου για την υπομονή που επέδειξαν και την αμέριστη συμπαράστασή τους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Περίληψη	03
Abstract	04
Συντομογραφίες	05
1. Εισαγωγή / Γενικό μέρος	06
2. Μεθοδολογία / πληθυσμός και μέθοδοι	07
3. Αποτελέσματα	
3.1. Φυσιολογία του οστού - μέγιστη οστική μάζα (PBM)	07
3.2. Παράγοντες που καθορίζουν την οστική αντοχή	08
3.3. Εκτίμηση της οστικής υγείας	09
3.4. Οστική υγεία στον καρκίνο	10
3.4.1 Οστική υγεία στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία	11
3.4.2 Οστική υγεία σε λεμφώματα και συμπαγείς όγκους	13
3.5. Παράγοντες κινδύνου για μειωμένη οστική μάζα	13
3.6. Οδηγίες πρόληψης και ανίχνευσης των οστικών διαταραχών σύμφωνα με τις οδηγίες της IGHG	19
3.7. Θεραπευτικές παρεμβάσεις	22
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	23
5. Χρήσιμοι σύνδεσμοι	24
6. Βιβλιογραφία	25
7. Εικόνες	34

Περίληψη

Μεταβολισμός των οστών σε παιδιά, εφήβους κι νεαρούς ενήλικες που έχουν ιαθεί από καρκίνο. Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Ελισάβετ Γιαννούση, Παιδιάτρος

Η βέλτιστη απόκτηση οστικής μάζας στην παιδική και εφηβική ηλικία είναι καθοριστική για την επίτευξη της ιδανικής μέγιστης οστικής μάζας. Ο καρκίνος της παιδικής και νεαρής ηλικίας διαταράσσει την ανάπτυξη του σκελετού σε κρίσιμο στάδιο, είτε λόγω της ίδιας της νόσου, είτε ως αποτέλεσμα των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η οστική πυκνότητα και η αρχιτεκτονική του οστού επηρεάζουν την αντοχή και τον κίνδυνο καταγμάτων χαμηλής ισχύος. Η διάγνωση της οστεοπόρωσης τίθεται με συνδυασμό πολύ χαμηλής BMD και καταγμάτων ή μόνο με σπονδυλικά κατάγματα. Μέθοδος εκλογής για μέτρηση της BMD στα παιδιά είναι η DEXA και είναι απαραίτητη η χρήση του z-score και η διόρθωση για το ύψος. Μελέτες που δεν έχουν λάβει υπόψη το ύψος, κατέγραψαν υψηλά ποσοστά χαμηλής και πολύ χαμηλής BMD, καθώς η πυκνότητα υποεκτιμάται σε μικρού μεγέθους οστά. Η επαρκής διατροφή, η σωματική άσκηση, η αποφυγή καπνίσματος και η υποκατάσταση των ορμονικών ανεπαρκειών συμβάλλουν στην διατήρηση της οστικής μάζας. Εξαιρετικά υψηλού κινδύνου είναι οι ασθενείς με ιστορικό ακτινοθεραπείας και κεντρικό ή περιφερικό υπογοναδισμό. Γενετικοί πολυμορφισμοί εξατομικεύουν την επίδραση των κορτικοειδών και χημειοθεραπευτικών και πιθανά θα αποτελέσουν διαγνωστικούς και θεραπευτικούς στόχους. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος συστήνεται στις ομάδες υψηλού κινδύνου στην έναρξη της μακροχρόνιας παρακολούθησης και επαναλαμβάνεται αναλόγως τα ευρήματα. Ασθενείς με οστεοπόρωση παραπέμπονται σε ειδικό του οστικού μεταβολισμού και είναι υποψήφιοι για θεραπεία με αναστολείς της οστικής απορρόφησης.

Λέξεις κλειδιά: οστική υγεία, οστική πυκνότητα, DEXA, καρκίνος παιδικής ηλικίας, διφωσφονικά, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, ακτινοθεραπεία, γλυκοκορτικοειδή

Abstract

Bone metabolism in children, adolescents and young adult survivors of childhood cancer. Review.

Elisavet Giannousi, Pediatrician

The degree of bone mass acquisition during childhood and adolescence is a well-known determinant of adulthood peak bone mass. Childhood cancer disrupts the development of the bony skeleton at a crucial stage, affecting its structure either directly or as an adverse effect of therapy. Bone mineral density and bone architecture are the main modulators of bone strength and their disturbance predispose to low impact fractures. Osteoporosis is defined as the combination of very low BMD and fractures or the presence of atraumatic vertebral fractures regardless of BMD value. The method of choice for BMD measurement in children is DEXA with the calculation of z-score and its adjustment for height. Studies that did not correct z-score for height recorded high prevalence of low and very low BMD, due to the fact that BMD is underestimated in small bones. Healthy diet with adequate calcium and vitamin D intake, daily exercise, abstention from smoking and hormonal deficiencies replacement are cornerstones of bone health preservation. High risk patients for low BMD are those treated with radiotherapy and suffering of central or peripheral hypogonadism. Genetic polymorphisms are associated with diverse effects of glucocorticoids and chemotherapeutic agents and are plausible stratification and therapeutic targets. Screening with DEXA is recommended to high-risk patients at entry into long-term follow-up and repeated at 25 years of age, unless clinical signs or abnormal findings indicate closer surveillance. Patients with diagnosis of osteoporosis are better referred to a bone health specialist and are candidates for bone resorption inhibitors treatment.

Key words: bone health, bone mineral density, DEXA, childhood cancer survivors, bisphosphonates, chemotherapy, radiation therapy, glucocorticoids

Heraklion, June 2022

Συντομογραφίες

aBMD aerial bone mineral density
BMC bone mineral concentration
CCSs childhood cancer survivors
COG children oncology group
CRT cranial radiation therapy
DEXA dual-energy X-ray absorptiometry
GCs glucocorticoids
GH growth hormone
HR high risk/ hazard ratio
HSCT hematopoietic stem cell transplantation
IGHG international guidelines harmonization group
LS-BMD lumbar spine BMD
MTX methotrexate
OPN osteopenia/ OPR osteoporosis
OR odds ratio
PBM peak bone mass
pQCT peripheral QC/ QCT quantitative computed tomography
RR risk ratio
RT radiation treatment
TB-BMD total body BMD
TBI total body irradiation
TKI tyrosine kinase inhibitors
US ultrasonography
vBMD volumetric BMD
VF vertebral fracture

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ- ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Ο καρκίνος είναι σπάνιο νόσημα στα παιδιά, με επίπτωση <1%, όμως κάθε χρόνο νοσούν 300.000 παιδιά. Με την επιβίωση να φτάνει πλέον σε υψηλά ποσοστά (>70% συνολικά και >90% στην ΟΛΛ, στις ανεπτυγμένες χώρες) ο στόχος δεν είναι πλέον μόνο η ίαση, αλλά η ποιότητα ζωής. Σήμερα, 1 στους 500 νέους ενήλικες 20-40 ετών έχει ιαθεί από καρκίνο παιδικής ηλικίας και ο πληθυσμός αυτός δίνει την δυνατότητα για μελέτες απώτερων επιπλοκών. Είναι γεγονός ότι επιβαρύνουν το 50-75% των ιαθέντων [75] και ανακύπτει επιτακτική η ανάγκη πρόληψης και αντιμετώπισης χρόνιων νοσημάτων και ανεπαρκειών.

Το σύνολο των θεραπευτικών προσεγγίσεων για τον καρκίνο (χημειοθεραπεία, γλυκοκορτικοειδή, ακτινοθεραπεία) έχουν ενοχοποιηθεί για αρνητική επίδραση στην οστική υγεία, συμβάλλοντας, ανεξάρτητα αλλά και συνδυαστικά, στην μείωση της οστικής πυκνότητας, τόσο κατά την διάρκεια της θεραπείας όσο και χρόνια μετά το πέρας της [1]. Επιπλέον, η ίδια η νόσος, όπως στην περίπτωση της ΟΛΛ, μειώνει την οστική πυκνότητα πριν ακόμη την επίδραση της θεραπείας. Η χαμηλή οστική πυκνότητα και η διαταραγμένη αρχιτεκτονική των οστών συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, οστικών αλγών, σκολίωσης και πρόωρης οστεοπόρωσης. Ως επακόλουθο, επανειλημμένες νοσηλείες και χρόνια κινητικά προβλήματα υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ιαθέντων και επιβαρύνουν το σύστημα υγείας.

Οι κλινικές μελέτες και οι γενετικές αναλύσεις σε ασθενείς με καρκίνο παιδικής ηλικίας επικεντρώνονται στην αναγνώριση ομάδων υψηλού κινδύνου για οστικές επιπλοκές, με στόχο να εξατομικευθεί η αντινεοπλασματική αγωγή και να γίνουν εγκαίρως προληπτικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις. Φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται στην οστεοπόρωση ενηλίκων, όπως τα διφωσφονικά, φαίνεται πως έχει ρόλο στην σοβαρή απώλεια οστικής μάζας με κατάγματα και αποδεικνύεται αρκετά ασφαλής σε παιδιά και εφήβους. Χρειάζεται προσοχή στην διαγνωστική προσέγγιση, η οποία διαφέρει από των ενηλίκων, ώστε να μην γίνεται υπερδιάγνωση.

Σκοπός της ανασκόπησης είναι να αναδείξει τον βαθμό στον οποίο κάθε συνιστώσα της νόσου και της θεραπείας συμβάλλει στην επιβάρυνση της οστικής υγείας και να παρουσιάσει τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και αντιμετώπιση της μειωμένης οστικής μάζας.

2. ΥΛΙΚΟ- ΜΕΘΟΔΟΣ

Έγινε αναζήτηση στην βιβλιοθήκη PubMed για το χρονικό διάστημα 2001-2021. Ανασκοπήθηκαν άρθρα στην αγγλική γλώσσα, που αφορούσαν σε κλινικές δοκιμές, αναδρομικές μελέτες, μετα-αναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις. Ήταν απαραίτητη η χρήση και άρθρων με μικρές σειρές ασθενών, case reports και γνώμες ειδικών, καθώς οι μεγάλοι εύρους κλινικές μελέτες για την οστική υγεία στα παιδιά με καρκίνο είναι ακόμη περιορισμένες σε αριθμό. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά: osteoporosis, bone health, low bone mineral density, fragility fracture, scoliosis, arthrosis, osteonecrosis, peak bone mass, nutrition, calcium and vitamin D, bone remodeling, physical activity, obesity, lean body mass, sex hormones, chemotherapy, radiation treatment, corticosteroids, HSCT, hormonal treatment, immobilization, genetic factors, SNPs AND osteopenia prediction, bisphosphonates, denosumab, mechanical bone stimulation, childhood cancer survivors AND later effects, follow-up guidelines

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΣΤΟΥ - ΜΕΓΙΣΤΗ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ (PBM)

Τα οστά αποτελούνται από εξειδικευμένα οστικά κύτταρα (οστεοβλάστες, οστεοκλάστες, οστεοκύτταρα), πυκνό συνδετικό ιστό με υποστηρικτικό ρόλο όπου επικάθονται μεταλλικά άλατα, κοιλότητες και κανάλια (μυελική κοιλότητα, αγγειακά κανάλια). Επιτελούν δομικές και μεταβολικές λειτουργίες, ρυθμίζοντας το ισοζύγιο ασβεστίου στα εξωκυττάρια υγρά. Το σπογγώδες (trabecular) οστό είναι περισσότερο ενεργό μεταβολικά από το φλοιώδες οστό. Παρά τη μηχανική του σταθερότητα, το οστό βρίσκεται σε μια διαρκή δυναμική κατάσταση και μεταβάλλει το σχήμα και την εσωτερική του δομή (remodeling) ανάλογα με τις μεταβολές των μηχανικών φορτίων και το μεταβολισμό των μετάλλων.

Οι οστεοβλάστες σχηματίζουν την θεμέλια ουσία, η οποία επιμεταλλώνεται και οστεοποιείται. Το 60-80% των οστεοβλαστών πεθαίνει με απόπτωση και οι υπόλοιποι μετατρέπονται σε ανενεργά οστεοκύτταρα εντός της θεμέλιας ουσίας. Το οξειδωτικό stress και η παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS) αυξάνει την απόπτωση και μειώνει την παραγωγή νέου οστού.

Οι οστεοκλάστες αποσυνθέτουν την ασβεστοποιημένη θεμέλια ουσία, απελευθερώνοντας ασβέστιο, φώσφορο και προϊόντα αποδόμησης του κολλαγόνου, τις

πυριδινολίνες. Οι πυριδινολίνες ανιχνεύονται στον ορό και τα ούρα και αποτελούν εργαστηριακούς δείκτες του οστικής απορρόφησης.

Η όλη ρύθμιση της οστικής δομής και σύστασης επιτυγχάνεται από την κυτταρική δραστηριότητα, που με τη σειρά της καθορίζεται από ορμονικούς και τοπικούς παράγοντες. Τις τελευταίες 2 δεκαετίες έχει γίνει γνωστό ότι η σηματοδότηση RANKL καθοδηγεί την οστεοκλαστογένεση (εικ.1) [2]. Οι δύο πρωτεύοντες μεσολαβητές της διαφοροποίησης και δραστηριότητας των οστεοκλαστών είναι 2 κυτοκίνες της οικογένειας TNF: ο receptor activator of nuclear factor-kappa B (RANK) ligand και η οστεοπροτεγερίνης (OPG). Ο RANKL εκφράζεται στην επιφάνεια των οστεοβλαστών και συνδεδεμένος με τον RANK στην επιφάνεια των οστεοκλαστών, επάγει την διαφοροποίηση και ενεργοποίησή τους. Η OPG αναστέλλει αυτήν την αλληλεπίδραση και ελαττώνει τον χρόνο ζωής των οστεοκλαστών. Η οστική υγεία απαιτεί απόλυτη ισορροπία μεταξύ RANKL και OPG [3].

3.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΟΣΤΙΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

Βασικοί καθοριστές της οστικής αντοχής είναι η οστική πυκνότητα (aBMD) και η αρχιτεκτονική του οστού, παράμετροι που εξαρτώνται από την ισορροπία μεταξύ δημιουργίας και απορρόφησης του οστού [4].

Η παιδική ηλικία χαρακτηρίζεται από αύξηση των ιστών και οργάνων, με συνεχές remodeling των οστών φτάνοντας τον μέγιστο ρυθμό στην εφηβεία. Η μέγιστη οστική μάζα (PBM) αποκτάται στο τέλος αυτής της διαδικασίας ωρίμανσης, την 2η δεκαετία ζωής. Κατά τα 2 χρόνια της μέγιστης οστικής αύξησης (περί τα 14 έτη στα αγόρια και τα 12.5 στα κορίτσια) οι έφηβοι αποκτούν το 25% της μελλοντικής PBM, με το 94% να έχει αποκτηθεί ως τα 16 έτη (εικ.2) [5]

Η απόκτηση της ιδανικής οστικής μάζας εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, όπως κληρονομικότητα και καταγωγή, φύλο, διατροφή (πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D, πρωτεΐνης), φυσική δραστηριότητα, ορμονική επάρκεια (ορμονών φύλου, GH, IGF-1) και από έκθεση σε επιβαρυντικούς παράγοντες (αλκοόλ, καπνός)

Παιδιά και έφηβοι με κατάγματα βρέθηκε να έχουν χαμηλότερη PBM από υγιείς συνομηλίκους, με την χαμηλή aBMD να αποτελεί προγνωστικό δείκτη κινδύνου νέου κατάγματος [4]

Χρόνια νοσήματα και οι θεραπείες τους απειλούν την ανάπτυξη του μυοσκελετικού συστήματος. Η επίδραση μπορεί να είναι άμεση, με χαμηλής ισχύος κατάγματα στην

παιδική ηλικία ή όψιμη, εξαιτίας της υπολειπόμενης PBM, με χαμηλής ισχύος κατάγματα στην ενήλικη ζωή [6]

3.3 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Ο βασικός δείκτης της οστικής κατάστασης είναι η Οστική Πυκνότητα (aBMD), η οποία μετρά την οστική μάζα ανά επιφάνεια (gr/cm^2). Κλασσική μέθοδος μέτρησης είναι η Διπλής Ενέργειας Φωτονιακή Απορροφησιομέτρηση (Dual Energy X-ray Absorptiometry - DEXA) και υπολογίζεται το Z-score, δηλαδή η απόκλιση της μέτρησης από την μέση τιμή για το φύλο και την ηλικία. Στα παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες με αναπτυσσόμενο σκελετό, είναι απαραίτητη η χρήση του Z-score και όχι του T-score όπως στους ενήλικες [1]. Η μέτρηση γίνεται στους οσφυϊκούς σπονδύλους, τον μηρό ή τον πήχυ. Το μειονέκτημα της μεθόδου είναι η έκθεση έστω και σε μικρή ακτινοβολία και η αδυναμία α) άμεσης εκτίμησης της οστικής μάζας ανά μονάδα όγκου, υποεκτιμώντας την σε μικρά οστά, και β) απεικόνισης της αρχιτεκτονικής του οστού. Η διορθωμένη για το ύψος aBMAD δίνει πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος του ασθενή.

Σε παιδιά και εφήβους ορίζουμε ως χαμηλή οστική πυκνότητα το BMD Z-score μεταξύ -1 και -2, ως πολύ χαμηλή οστική πυκνότητα το Z-score < -2 και ως οστεοπόρωση το χαμηλό Z-score με σπονδυλικό αυτόματο κάταγμα και το Z-score < -2 που συνοδεύεται από ≥ 2 κατάγματα μακρών οστών ως 10 ετών ή ≥ 3 κατάγματα μακρών οστών ως 19 ετών [7].

Είναι σημαντική η πληροφορία της χαμηλής BMD, καθώς φαίνεται ότι τα περισσότερα κατάγματα συμβαίνουν σε ασθενείς με Z-score μεταξύ -1 και -2 και κάθε πτώση κατά 1 SD αυξάνει κατά 92% τον κίνδυνο κατάγματος κερκίδας [8]

Πιο ακριβής δείκτης είναι η vBMD (volumetric- gr/cm^3) που μετράται απευθείας με την ποσοτική CT (QCT) σπονδυλικής στήλης ή εξάγεται με μαθηματικό τύπο από την aBMD [$\text{BMADLS} = \text{BMDLS} \times (4/(\pi \times \text{width}))$]. Δυστυχώς, αν και περισσότερο ακριβής και λεπτομερής ως προς την δομή του οστού, με διάκριση μεταξύ φλοιώδους και δοκιδώδους μοίρας, η QCT δεν είναι ακόμη ευρέως χρησιμοποιούμενη. Η μεγαλύτερη ακτινοβολία και η ακόμη ελλιπής παραμετροποίηση στα παιδιά είναι μειονεκτήματα που δεν την καθιστούν εξέταση επιλογής για screening [9] Μελετάται η χρήση της ταχύτερης περιφερικής pQCT (διάρκειας 10' και έκθεσης 5mSv) [25], καθώς και η υπερηχογραφική μέτρηση στον πήχυ [10]. Η MRI θα μπορούσε να είναι μια ακριβής και χωρίς ακτινική επιβάρυνση εναλλακτική μέθοδος, όμως έχει μεγάλο

κόστος και χρειάζεται καταστολή σε μικρότερα παιδιά. Αντίθετα, αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της οστεονέκρωσης.

Σημαντική είναι, επίσης, η διερεύνηση με απλές ακτινογραφίες και CT για απεικόνιση οστεοπορωτικών σπονδυλικών καταγμάτων, ιδίως σε περίπτωση οστικού άλγους. Οι Ward et al (2018), υποβάλλοντας σε ετήσιο ακτινολογικό έλεγχο ασθενείς με ΟΛΛ για 6 έτη από την διάγνωση, ανέδειξαν σπονδυλικά κατάγματα στο 32,5%, με το 39% εξ αυτών να είναι ασυμπτωματικά [11].

Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού σε ορό και ούρα (NTX, CTX, DPD, PYD, BSALP, PINP) εκτιμούν το ισοζύγιο οστικής σύνθεσης και απορρόφησης

Ορμονικοί και βιοχημικοί δείκτες (GH, IGF-1, TSH, PTH, στεροειδή φύλου, VIT D, Ca, P) είναι απαραίτητοι στην διερεύνηση ασθενών με χαμηλή οστική πυκνότητα.

3.4 ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Οι περισσότερες μελέτες για τις επιπτώσεις του καρκίνου και της θεραπείας του στην οστική υγεία έχουν γίνει σε ασθενείς με Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ), καθώς αποτελεί την συχνότερη παιδική νεοπλασία. Η 5ετής επιβίωση με ίαση σχεδόν στο 90% επιτρέπει την μελέτη των επιπλοκών τόσο στην οξεία φάση όσο και στους επιβιώσαντες ενήλικες. Σε μεγάλη μελέτη από την Σκανδιναβία με μακροχρόνια παρακολούθηση ενηλίκων που ιάθηκαν από καρκίνο παιδικής ηλικίας, διαπιστώθηκαν σκελετικές επιπλοκές στο 1,35% με σοβαρότερη την οστεονέκρωση. Αυξημένος ήταν συνολικά ο κίνδυνος χαμηλής οστικής πυκνότητας (OR 4.5) και καταγμάτων (OR 1.3) με υψηλότερα ποσοστά σε ΟΛΛ (OR 28.2) και όγκους εγκεφάλου (OR 4.0) [12]

Οι Siegel et al (2017) σε αναδρομική μελέτη 475 μακροχρόνια ιαθέντων από αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους, εκτός όγκων εγκεφάλου, μετά από τουλάχιστον 1 χρόνο από το τέλος της αγωγής, δίνουν συνολική επίπτωση BMD <-2 8,2% (20% στους συμπαγείς όγκους και 6,5% σε ΟΛΛ και λεμφώματα). Ευτυχές είναι ότι αντίστοιχα το 91,8% δεν έχει σοβαρή μείωση της οστικής πυκνότητας [73].

Σε μεγάλη μελέτη 2435 ασθενών με νεαρούς ενήλικες ιαθέντες από αιματολογικές και μη νεοπλασίες (2019), καταγράφηκε συνολική επίπτωση χαμηλής BMD 51,5% και πολύ χαμηλής BMD 20,2% με τάση βελτίωσης όσο ο ασθενής απομακρύνεται από το τέλος της αγωγής [39]. Αρκετά υψηλά ποσοστά, που μπορεί εν μέρει να αποδοθούν σε μη διόρθωση της BMD για το ύψος του ασθενούς, καθώς η aBMD υποεκτιμάται σε μικρό σκελετό.

3.4.1. ΟΞΕΙΑ ΛΕΜΦΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ (ΟΛΛ)

Χαμηλή BMD και κατάγματα είναι εμφανή ήδη από την διάγνωση. Αναφέρεται χαμηλή (30-42%) και πολύ χαμηλή BMD (11-17%) σε μετρήσεις τους πρώτους 2 μήνες από την διάγνωση, πριν ακόμη γίνει εμφανής η επίδραση της θεραπευτικής αγωγής [13,14,15,16]. Η ίδια η νόσος, που διηθεί τον μυελό των οστών, προκαλεί απώλεια οστικής μάζας και μέσω απελευθέρωσης ενεργοποιητών των οστεοκλαστών (IL6, IL8) από τα νεοπλασματικά κύτταρα[17]. Ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία (με MTX) και GCs, χωρίς CRT, είχαν χαμηλές τιμές IGF1, LS-BMD και LBM στην διάγνωση και παρουσίασαν στασιμότητα ύψους τις πρώτες 32 εβδομάδες με περαιτέρω μείωση της μυϊκής μάζας, επιδείνωση της TB-BMD και αύξηση των καταγμάτων (OR 6.0) [18].

Στην συνέχεια, η αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και μεθοτρεξάτης, η χρήση ανθρακυκλινών και η ακτινοβόληση κρανίου, σπονδυλικής στήλης, κοιλιάς και όρχεων προκαλεί περαιτέρω μείωση της BMD. Η έλλειψη άσκησης λόγω κατάκλισης και επηρεασμένης γενικής κατάστασης, η ελλιπής έκθεση στο ηλιακό φως, οι διατροφικές ελλείψεις σε ασβέστιο και βιταμίνη D λόγω δυσκολιών σίτισης, οι νεφρικές επιπλοκές με απώλεια μετάλλων (πχ σύνδρομο Fanconi), οι γαστρεντερικές επιπλοκές της θεραπείας που προκαλούν δυσαπορρόφηση, η απώλεια μυϊκής μάζας και πτώση του BMI συμβάλλουν στην απώλεια οστικής μάζας.

Το αρχικό διάστημα μέχρι και 2 χρόνια μετά το πέρας της αγωγής είναι το κρισιμότερο για μειωμένη BMD και κατάγματα. Η πτωτική τάση της BMD και όχι τόσο η απόλυτη τιμή, αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος τις πρώτες 32 εβδομάδες [19,20]. Μελέτες κατά την φάση συντήρησης αναδεικνύουν θετική γραμμική συσχέτιση με τις τιμές της διάγνωσης (χαμηλή και πολύ χαμηλή BMD σε 39,5-40 και 8,25 [13,21]. Στο τέλος της αγωγής παραμένει σημαντικά μειωμένη BMD (z-score <-2 18,66% και >-2/<-1 22,67% [22]. Σε συγκριτική μελέτη εκτίμησης ολόσωμης BMD (2009) κατά την διάγνωση, μετά από 1 έτος θεραπείας και >1 έτος μετά την ολοκλήρωση της αγωγής, ήταν σαφές ότι οι δείκτες πυκνότητας και καταγμάτων χειροτερεύουν μετά από μεγάλο διάστημα υπό αγωγή. Προσοχή χρειάζεται στην συνεκτίμηση και της BMC καθώς η μείωσή της είναι πιο αντιπροσωπευτική από της BMD όταν μειώνεται το πάχος των οστών [23]

Κλινικά εμφανή κατάγματα εμφανίζει το 12-20% κατά την θεραπεία (έναντι 1,6-2,1% των υγιών παιδιών) και η χαμηλή LS-BMD στην φάση συντήρησης αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος (OR 2.46) [19,14,15,22,24]. Σπονδυλικά κατάγματα (μεσοθωρακικά και θωρακοσφυϊκά) είναι συχνά στην διάγνωση (16%-32,5%) με το 45-52% εξ αυτών να είναι ασυμπτωματικά. Η ύπαρξή τους στην διάγνωση συσχετίζεται με χαμηλό LS-BMD z-score και για κάθε 1 SD απόκλισης, ο κίνδυνος αυξάνει κατά 80% (OR 1.8) [17,25].

Μελέτες με μακρά παρακολούθηση μετά την θεραπεία για ΟΛΛ δείχνουν βελτίωση της BMD και απόκτηση μέσων τιμών συγκρίσιμων με του υγιούς πληθυσμού. Λιγότερες πιθανότητες να ανακτήσουν φυσιολογική BMD έχουν οι ασθενείς με z-score <-2 στην αρχική εκτίμηση, όμως και αυτοί θα βελτιώσουν τις τιμές με την πάροδο του χρόνου [73]. Ιαθέντες που μετά από τουλάχιστον 2 χρόνια από το τέλος της αγωγής παραμένουν με χαμηλή BMD, έχουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο καταγμάτων (OR 2.7). Για τον λόγο αυτό, παρά το ότι η συνολική επίπτωση χαμηλής και πολύ χαμηλής BMD είναι συγκρίσιμη με του γενικού πληθυσμού (17,2% vs 16% και 3,5% vs 2,5% αντίστοιχα), η σύνδεσή της με εμφάνιση καταγμάτων καθιστά αναγκαίο τον προληπτικό έλεγχο με DEXA όλων των ιαθέντων από ΟΛΛ, ειδικά της εφηβικής ηλικίας [1].

Μελέτες σε μακροχρόνια επιβιώσαντες (LTSs) δίνουν μικρότερη επίπτωση χαμηλής (23,8%) και πολύ χαμηλής (5,7%) BMD σε σύγκριση με τους ασθενείς οξείας φάσης και STSs [26]. Με χρήση QCT μετά από ένα χρόνο ίασης, βρέθηκε μειωμένη μόνο η σπογγώδης BMD (άπω κερκίδα) ενώ η φλοιώδης (μέσον κερκίδας) και η ολόσωμη δεν διέφερε από την ομάδα ελέγχου [27]

Πρόσφατη μελέτη (Barr et al, 2021) με χρήση pQCT κερκίδας και κνήμης σε 74 AYAs, 15 έτη μετά την διάγνωση ΟΛΛ, ανέδειξε χαμηλότερη vBMD στην μη φορτιζόμενη κερκίδα, στις μεταφύσεις με το περισσότερο μεταβολικά ενεργό σπογγώδες οστό, στα θήλεα και στις μικρότερες ηλικίες. Με ειδικό λογιστικό το οποίο μετατρέπει τις μετρήσεις σε εικόνες, είναι δυνατή η απεικόνιση και της αρχιτεκτονικής πλέον του οστού. Οι άρρενες και οι SR ασθενείς είχαν καλύτερη αρχιτεκτονική, δηλαδή ισχυρότερα οστά [29]. Από το 2002 οι Tillmann et al επισήμαναν την σημασία της vBMD έναντι της aBMD, όταν 5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της αγωγής, οι ιαθέντες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την LS-BMD και TB-BMD, αλλά είχαν σημαντικά μειωμένη την LS-vBMD με παράγοντες κινδύνου το άρρεν φύλο, την χαμηλή δραστηριότητα και την υψηλή δόση MTX [30]

Μελέτες δείχνουν ότι η πολύ μικρή ηλικία (προεφηβική) κατά την διάγνωση αποτελεί ευνοϊκό παράγοντα για ανάκτηση της οστικής μάζας, ενώ αντίθετα, η νόσηση από καρκίνο κατά την εφηβεία διακόπτει την διαδικασία ωρίμανσης του σκελετού και δεν επιτρέπει την επίτευξη της ιδανικής PBM [1,31] Παιδιά και έφηβοι που δεν απέκτησαν την PBM έχουν κίνδυνο χαμηλής BMD με απότερες επιπλοκές όπως κατάγματα, σκολίωση, λόρδωση, διαταραχές βάδισης, μυοσκελετικά άλγη και οστεονέκρωση κεφαλής μηριαίου [32]

3.4.2. ΛΕΜΦΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Λιγότερες μελέτες έχουν γίνει για την επίδραση των συμπαγών όγκων στην οστική υγεία. Τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με αυτά της ΟΛΛ, με την RT να αποτελεί τον σημαντικότερο επιβαρυντικό παράγοντα και υψηλές δόσεις MTX να συμβάλλουν αρνητικά [33]. Συγκριτική μελέτη ιαθέντων από ΟΛΛ και συμπαγείς όγκους 4 και 8 χρόνια μετά την διάγνωση, ανέδειξε σημαντικά αυξημένη επίπτωση χαμηλής BMD στους συμπαγείς όγκους (30,5% vs 10,5%), αλλά μόνο στην 1η εκτίμηση. Σημαντική είναι η παρατήρηση χαμηλού BMI μετά από συμπαγείς όγκους, το οποίο είναι γνωστό ότι ευθύνεται για χαμηλή BMD [31]. Οι Hoed et al (2015) σε μελέτη 346 ενηλίκων με ιστορικό ΟΛΛ, HD, NHL, σαρκώματα, όγκων νεφρού/ εγκεφάλου και NBL ανέδειξαν υψηλά ποσοστά TB-BMD <-1 και χαμηλού BMI σε όλους τους τύπους νεοπλασιών, αλλά η LS-BMD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στις λευχαιμίες και τα σαρκώματα [70]. Η βλάβη των γονάδων από αλκυλιούντες παράγοντες και ακτινοθεραπεία κοιλίας είναι συχνή στα λεμφώματα. Ο υπογοναδισμός αναστέλλει την επίτευξη της PBM στην εφηβεία και αν παραμείνει χωρίς αγωγή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση στην ενήλικη ζωή [33].

Σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και την BMD στον μηρό διαπιστώθηκε σε μελέτη ενηλίκων μετά από συμπαγείς όγκους, χωρίς CRT (NHL, HD, WT, NBL) [35].

Χαμηλή BMD (<-1) και πολύ χαμηλή BMD (<-2, -2.5) εμφανίζει το 24-50% και 3-15-16,8% αντίστοιχα [31,34,35,69,70,71,72]

3.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΟΣΤΙΚΗ ΜΑΖΑ

Φύλο

Τα αγόρια έχουν αυξημένο κίνδυνο χαμηλής οστικής πυκνότητας [30,37,38,39, 69,73]

Καταγωγή

Λιγότεροι μη καυκάσιοι ασθενείς εμφανίζουν οστεοπενία/ οστεοπόρωση [1,32]

Ηλικία διάγνωσης

Η διάγνωση στην εφηβεία, κατά την περίοδο μέγιστου ρυθμού αύξησης της οστικής μάζας, είναι σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας [1,69,72,73]. Μελέτη 2148 νεαρών ενηλίκων με >5 έτη από την διάγνωση δίνει αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης (HR 13.1), οστεονέκρωσης (HR 32.1) και καταγμάτων (HR 1.3) [40]. Παιδιά >10 ετών έχουν περισσότερο μειωμένη BMD συγκριτικά με παιδιά <10 ετών (Z-score -1,07 vs -0,57) [14]. Σε μεγάλη σειρά 542 ασθενών, το 10,8% των διαγνωσμένων στην εφηβεία (15-19 ετών) είχε BMD z-score < -2 αποτέλεσμα, επιβεβαιώνοντας ότι η σχετικά μεγαλύτερη ηλικία αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα [1].

Είδος νεοπλασίας

Όγκοι εγκεφάλου με υψηλές δόσεις CRT, ΟΛΛ με υψηλές δόσεις MTX και GCs, όγκοι που απαιτούν ακτινοβολία γονάδων είναι υψηλού κινδύνου για απώλεια οστικής μάζας(εικ.4) [70]. Οι Han et al (2015) σε μελέτη 108 εφήβων επιβεβαίωσαν ότι ασθενείς με όγκους κρανίου και απορρέουσες ενδοκρινικές διαταραχές αποτελούν ομάδα εξαιρετικά υψηλού κινδύνου (BMD <-2 στο 53,8%) [72]. Οι Lim et al (2013) μελετώντας 40 ιαθέντες από οστεοσάρκωμα (24 στον μηρό) ανέδειξαν σημαντική μείωση της BMD στον μηρό του πάσχοντος άκρου με z-score <-2 στο 47,5% εξ αυτών, ενώ στην ΣΣ στο 12,5%. Σημαντική ήταν η επίπτωση καταγμάτων στο πάσχον άκρο (30) [69].

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη από την Πολωνία (2021) 326 διεγνωσμένων με καρκίνο <18 ετών (πλην εγκεφάλου και οστών), χωρίς ενδοκρινικές διαταραχές, επιβεβαιώνει την υψηλή επίπτωση χαμηλής BMD στα σαρκώματα μαλακών μορίων και την ιστοκυττάρωση Langerhans[41].

Χρόνος που μεσολαβεί από την διάγνωση μέχρι την μέτρηση οστικής πυκνότητας

Χαμηλότερες μετρήσεις ανευρίσκονται στην διάγνωση και τα πρώτα χρόνια αγωγής και follow-up. Οι Maniadaki et al (2006) αναφέρουν aBMD z-score <-2 17% στην διάγνωση ΟΛΛ, 25% κατά την θεραπεία και 50% νωρίς μετά το πέρας της [10]. Μελέτες μακρύτερα τέλος της αγωγής, δείχνουν εξισορρόπηση της BMD και σταδιακή ανάκτηση της οστικής μάζας [26,72]. Όμως, παρακολουθώντας τους ασθενείς για πολλά χρόνια, φαίνεται ότι σε ηλικίες >30 ετών διαπιστώνεται σημαντική οστεοπενία, με άρρενες που έλαβαν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας/ GCs και δεν ανέκτησαν φυσιολογικό BMI, να αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου [70]

BMI, LBM (lean body mass)

Χαμηλό BMI και LBM επιδρούν αρνητικά στην οστική πυκνότητα [1,41,69,70]. Η απώλεια μυϊκής μάζας είναι συνήθως απόρροια χαμηλής διατροφικής πρόσληψης πρωτεϊνών ή απώλειάς τους από το γαστρεντερικό και τους νεφρούς και κλινοστατισμού. Η δράση των μυών είναι απαραίτητη για την ενδυνάμωση των οστών.

Ακτινοθεραπεία [71,72,73]

Η CRT είναι από τους πρωτεύοντες παράγοντες κινδύνου για χαμηλή BMD [31,70], με δόσεις 18-24Gy να θεωρούνται επιβλαβείς και να έχουν αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του υποθαλαμο-υποφυσιακού άξονα με ανεπάρκεια GH και κεντρικό υπογοναδισμό. Ακόμη και μετά από χαμηλή δόση 12Gy το 70% των ασθενών έχουν παθολογική BMD [16] Επηρεάζοντας, όμως δραματικά το ύψος των ασθενών [42] και κατά συνέπεια το μέγεθος των οστών, μειώνει σημαντικά την μετρούμενη aBMD. Έτσι, σε μελέτες που η τιμή της BMD διορθώνεται για το ύψος, εκτός από το φύλο και την ηλικία, δεν υπάρχει πλέον διαφορά με την ομάδα ελέγχου[29]. Δόσεις > 24Gy είναι καταστροφικές για την υπόφυση και συσχετίζονται με εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο χαμηλής BMD, (OR 5,18) [41]

Η ακτινοβόληση σπονδυλικής στήλης >12Gy, πχ TBI σε HSCT, επηρεάζει σημαντικά τον μεταβολισμό του σπογγώδους οστού των σπονδύλων και διαταράσσει την αυξητική πλάκας τους, προκαλώντας καθίζηση και τελική σημαντική απώλεια ύψους [43,44]. Η ακτινοθεραπεία κοιλίας με το πεδίο να περιλαμβάνει γονάδες προκαλεί περιφερικό υπογοναδισμό, στερώντας την αναβολική δράση της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων, και οδηγεί σε πρόωρη οστεοπόρωση. Η τοπική ακτινοθεραπεία σε μακρά οστά προκαλεί τοπική απώλεια οστικής πυκνότητας και διαταραχή της επιφυσιακής πλάκας ανάπτυξης.

Γλυκοκορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη και πρεδνιζολόνη)

Χρησιμοποιούνται ευρέως στον καρκίνο, ως αγωγή εφόδου και συντήρησης, σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά ή και ακτινοθεραπεία, σε ΟΛΛ και λεμφώματα (υψηλές δόσεις) και ως αποιδηματικά και αντιεμετικά. Επιδρούν αρνητικά στον σχηματισμό του οστού με τους εξής μηχανισμούς: α) αναστολή διαφοροποίησης των προγονικών κυττάρων σε οστεοβλάστες και δέσμευσή τους προς λιποκύτταρα, β) αναστολή δράσης και πρόωρη απόπτωση των οστεοβλαστών γ) αυξημένη διαφοροποίηση και επιβίωση των οστεοκλαστών, διαταράσσοντας το ισοζύγιο μεταξύ οστεοπροτεγερίνης και RANKL δ) μείωση μυϊκής μάζας και της μηχανικής φόρτισης

των οστών ε) μειωμένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο και μειωμένη επαναρρόφηση από τα νεφρικά σωληνάκια στ) μειωμένη έκκριση ορμονών φύλου και μειωμένη απάντηση στην GH [45] (εικ.5)

Φαίνεται πως η διάρκεια έκθεσης και όχι τόσο το είδος [23,42,46] και η δόση επηρεάζει αρνητικά την LS-BMD [13]. Οι σπόνδυλοι, αποτελούμενοι από πιο μεταβολικά ενεργό σπογγώδες οστό, επηρεάζονται περισσότερο από την δράση τους συγκριτικά με τα μακρά οστά, που αποτελούνται κυρίως από φλοιώδες οστό. Υψηλές αθροιστικές δόσεις >9gr/m² ενοχοποιούνται για επίμονα χαμηλή BMD στον μηρό και αυξημένη επίπτωση καταγμάτων [47]

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών ως προς την συμβολή των GCs στην μείωση της BMD είναι ποικίλα, έτσι ώστε να θεωρούνται, τελικά, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου μόνο για χαμηλή και όχι για πολύ χαμηλή BMD [48].

Μεθοτρεξάτη

Έχει κυτταροτοξική δράση στους οστεοβλάστες και ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες. Έχει αναφερθεί ότι αθροιστική δόση >40-50 gr/m² δεν επιτρέπει την ανάκαμψη της οστικής πυκνότητας 10 χρόνια μετά την θεραπεία [47]. Η επίδραση στην οστική μάζα φαίνεται να είναι προσωρινή και δεν αποδεικνύεται ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για BMD <-2 [73]. Σε μελέτη μετά από HSCT η μεθοτρεξάτη είχε αρνητική επίδραση στην οστική πυκνότητα μόνο σε συνδυασμό με ολόσωμη ακτινοβολία [36]

Αλκυλιούντες παράγοντες

Η δράση τους είναι δόσοεξαρτώμενη και επιδρούν στην οστική μάζα δευτεροπαθώς λόγω του υπογοναδισμού που προκαλούν [49]. Η μελέτη κοόρτης ασθενών «The St. Jude Lifetime Cohort study» αναφέρει ωθητική ανεπάρκεια σε δόσεις CED >80 g/m² [50] και έλλειψη τεστοστερόνης/LH από ανεπάρκεια των κυττάρων Leydig, σε δόσεις CED >40 g/m² [51]

HSCT

Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε HSCT έχουν 71% αθροιστική 15ετή επίπτωση χρόνιων προβλημάτων υγείας [52]. Εμπλέκονται πολλαπλοί παράγοντες: ενδοκρινικές διαταραχές, διατροφικές ελλείψεις, κορτικοστεροειδή, επιβλαβής τρόπος ζωής.

Μελέτες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε HSCT αναδεικνύουν ότι υπάρχει σημαντική μείωση της οστικής μάζας, η οποία όμως αποδίδεται στις υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών και ακτινοβολίας κατά την προετοιμασία, και όχι στην ίδια την μεταμόσχευση [41]. Οι Wei et al (2018) κατέληξαν ότι μεταμοσχευθέντες, που

υποβλήθηκαν σε ολόσωμη ακτινοβολία (10-14,4 Gy), 9 έτη μετά την HSCT ήταν χαμηλότερου ύψους και BMI συγκριτικά με όσους έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία και είχαν χαμηλότερη μεν την LS-BMD, αλλά συγκρίσιμη δε την διορθωμένη (κατά Carter) για το μέγεθος των σπονδύλων BMAD ($LS-BMAD (g/cm^3) = (BMC1 + BMC2 + BMC3 + BMC4) / (V1 + V2 + V3 + V4)$). (εικ.3) Σημαντικό είναι ότι οι μεταμοσχευθέντες δεν διέφεραν ούτε από τον γενικό πληθυσμό ως προς την BMAD. Φάνηκε, όμως, ήπια πτωτική τάση με την πάροδο της ηλικίας μετά από TBI, υποσημαίνοντας ότι ίσως η «φυσιολογική απώλεια οστικής μάζας» επέρχεται νωρίτερα [43]. Παλαιότερη μελέτη των Mostoufi-Moab et al (2012), ελέγχοντας μεταμοσχευμένους με QCT κερκίδας, βρήκε μειωμένη την vBMD [53]. Το αποτέλεσμα αυτό ίσως οφείλεται σε ανεπαρκή ορμονική υποκατάσταση ανεπάρκειας GH (μόνο το 50% των πασχόντων έλαβαν θεραπεία, έναντι του 100% της μελέτης των Wei), αλλά και σε μη συγκρίσιμα αποτελέσματα των δύο μεθόδων μέτρησης BMD.

Από τους Polgreen et al (2012) προτάθηκε η παρακολούθηση των δεικτών οστικού μεταβολισμού (DPD, PYD, CTX, NTX) παράλληλα με την μέτρηση BMD για την εκτίμηση των όποιων θεραπευτικών παρεμβάσεων μετά από HSCT. Παρατήρησαν μειωμένη οστική απορρόφηση τις πρώτες 30 ημέρες, λόγω καταστροφής των οστεοκλαστών από την TBI και την χημειοθεραπεία, και ραγδαία αύξηση μετά την 30η ημέρα. Η αύξηση της οστικής απορρόφησης συμπίπτει με την εμφύτευση του μοσχεύματος και την δράση των νέων οστεοκλαστών, την καταγίδα κυτοκινών και την μέγιστη αύξηση του λόγου RANKL/OPG [54].

Ορμονικές διαταραχές [55, 71,72,73]

Η ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης είναι επακόλουθο υψηλών δόσεων CRT. Η θεραπεία υποκατάστασης, όταν το επιτρέπει το είδος του όγκου, είναι σημαντική στην διατήρηση της οστικής μάζας, αλλά και του ύψους των ασθενών [55,35,72,73,43,53]

Ο υπογοναδισμός, που δεν έχει αντιμετωπιστεί με ορμονική υποκατάσταση, 4πλασιάζει τον κίνδυνο μείωσης BMD, όπως δείχνει πρόσφατη μελέτη (2020), όπου διαπιστώθηκε υπογοναδισμός στο 14,6% αρρένων ενηλίκων. Κοινός παρονομαστής ήταν η CRT[55]. Περιφερικός υπογοναδισμός από την δράση αλκυλιούντων παραγόντων, ακτινοβολίας ή και αφαίρεση των γονάδων, με την ηλικία να παίζει σημαντικό ρόλο. Κορίτσια νωρίς στην εφηβεία, όταν ο αριθμός των αρχέγονων ωαρίων είναι μειωμένος, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο πρωτοπαθούς ωοθηκικής ανεπάρκειας συγκριτικά με προέφηβες [56]. Απώλεια οιστρογόνων αυξάνει την

έκφραση του RANKL, οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας RANKL/OPG και διέγερση των οστεοκλαστών [3]

Νεφρικές διαταραχές, πχ σ.Fanconi, νεφρωσικό σ., νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρικές διαταραχές επέρχονται περίπου στο 10% όλων των νεοπλασιών παιδικής ηλικίας, με την ακτινοθεραπεία να αυξάνει τον κίνδυνο (HR 2.1). Περιορισμένες μελέτες έχουν ελέγξει τον ρόλο των νεφρικών επιπλοκών του καρκίνου παιδικής ηλικίας στην οστική υγεία. Σύμφωνα με τους Liuhto et al (2019) η νεφρική βλάβη αυξάνει κυρίως τον κίνδυνο σκολίωσης (HR 4.5) και καταγμάτων (HR 3.1) [40]

Ανεπαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και πρωτεϊνών

Σε μελέτη 251 CCSs από τον Καναδά (2018) το 74% έχει διατροφική πρόσληψη vitD <400 IU και μόνο το 16,8 των ιαθέντων λαμβάνει συμπλήρωμα vitD και ασβεστίου, αλλά παράδοξως, η επίπτωση της υποβιταμίνωσης D δεν είναι μεγαλύτερη από τον υγιή πληθυσμό. Τα αγόρια αναφέρουν υψηλότερη ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου και φωσφόρου [57]. Η επάρκεια ασβεστίου και βιταμίνης D είναι απαραίτητη για την σωστή επιμετάλλωση των οστών και συστήνεται ως μέτρο πρόληψης της χαμηλής οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Δεν έχει αποδειχθεί, όμως, η θεραπευτική τους δράση σε εγκατεστημένη οστεοπενία.

Όλοι οι CCSs έχουν αυξημένο κίνδυνο υποβιταμίνωσης D λόγω νοσηλειών και μειωμένης έκθεσης στον ήλιο, διατροφικών ιδιαιτεροτήτων, εντερικής δυσαπορρόφησης ένεκα βλεννογονίτιδας από χημειοθεραπευτικά, αυξημένου καταβολισμού της από την δράση των κορτικοστεροειδών [57]

Η ανεπαρκής πρωτεϊνική κάλυψη μέσω της διατροφής λόγω ναυτίας, ανορεξίας ή δυσαπορρόφησης από την θεραπεία ή και προβλημάτων συμπεριφοράς, νεφρικά νοσήματα με απώλεια πρωτεΐνης, οδηγεί σε μυϊκό καταβολισμό όπως αποδεικνύεται στις μετρήσεις της σωματικής σύστασης κατά την DEXA. Η χαμηλή LBM φαίνεται πως είναι ο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα και όχι γενικά το χαμηλό BMI [71]

Έλλειψη σωματικής άσκησης

Η μηχανική φόρτιση των οστών είναι απαραίτητη για την διατήρηση της αρχιτεκτονικής τους και την ανάκτηση της οστικής μάζας. Είναι άλλωστε γνωστή η τοπική οστεοπόρωση σε ακινητοποιημένα επί μακρόν άκρα μετά από επεμβάσεις ή κατάγματα. Η έλλειψη άσκησης επιδεινώνει την αύξηση του BMI που παρατηρείται στα παιδιά με ΟΛΛ, οδηγεί σε απώλεια μυϊκής μάζας [71] και συνήθως σημαίνει και μειωμένη έκθεση στον ήλιο, με αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D. Ιαθέντες

από ΟΛΛ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να μην είναι σωματικά ενεργείς (OR 1.74), ιδίως όσοι έλαβαν CRT> 20Gy [58]

Γενετικοί πολυμορφισμοί

Η ανίχνευση γενετικών πολυμορφισμών που ευνοούν την απώλεια οστικής μάζας και αυξάνουν την ευαισθησία στην αντινεοπλασματική αγωγή θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξατομίκευση της θεραπευτικής αγωγής. Πολυμορφισμοί του γονιδίου CRHR1 ευθύνονται για αυξημένη ευαισθησία των θήλεων στην δράση κορτικοστεροειδών και αντιμεταβολιτών [14]. Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) σε 2 γονίδια σημαντικά για στην οστεογένεση COL11A1 (rs2622849; P52.3931027) and NELL1 (rs11025915) συσχετίστηκαν με μειωμένο BMD Z-score. Ο πολυμορφισμός NELL1 (P5.003) συσχετίστηκε επίσης με αυξημένα επίπεδα δεξαμεθαζόνης στο πλάσμα [48]. Μετάλλαξη στο γονίδιο του υποδοχέα vitD, (VDR) 5'-end (Cdx-2/GATA) haplotype 3, σχετίστηκε με χαμηλή BMD κατά την θεραπεία για ΟΛΛ [59]. Σε Genome Wide έρευνα 856 ενηλίκων ιαθέντων από ΟΛΛ παιδικής ηλικίας (St.Jude Lifetime Cohort Study-SJLIFE) αναζητήθηκαν SNPs σε γονίδια υψηλής επίστασης, σχετιζόμενα με χαμηλή BMD. Εντοπίστηκαν 5 αλληλεπιδράσεις 3-SNPs σε ρυθμιστικές περιοχές που πιθανά τροποποιούν την επίδραση των πλέον ενοχοποιημένων επιβλαβών θεραπευτικών παραγόντων (CRT, MTX, GCs) [60].

3.6. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΤΩΝ ΟΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ IGHG/ 2021 (61)

HIGH RISK GROUPS

A. *Παράγοντες κινδύνου για χαμηλή οστική πυκνότητα (aBMD z-score μεταξύ -1 και -2)*

- a. Ακτινοθεραπεία κρανίου ή και σπονδυλικής στήλης ή ολόσωμη (CRT, CSRT, TBI)
- b. Κορτικοστεροειδή (GCs), χωρίς επαρκή απόδειξη ότι η δεξαμεθαζόνη είναι ισχυρότερη έναντι της πρεδνιζόνης
 - Δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί το όριο επικίνδυνης δόσης RT και GCs
- c. Ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης
- d. Λευκή φυλή
- e. Χαμηλή σωματική δραστηριότητα
- i. Ανεπάρκεια βιταμίνης D

- j. Χρήση καπνού.
- Δεν αποδεικνύεται ισχυρή συσχέτιση της μεθοτρεξάτης, ιφωσφαμίδης, κυκλοφωσφαμίδης, cis-platin, 6-μερκαπτοπουρίνης, κυκλοσπορίνης, TKI, tacrolimus.
 - Δεν αποδεικνύεται ισχυρή συσχέτιση της HSCT χωρίς RT.
 - Αντικρουόμενες οι μελέτες για την χρήση αλκοόλ. Δεν αποδεικνύεται αρνητική δράση των ανθρακούχων ροφημάτων
- B. *Παράγοντες κινδύνου για πολύ χαμηλή οστική πυκνότητα (aBMD z-score <-2)*
- a. CRT, CSRT, RT κοιλιάς ή πυέλου
 - b. Υπογοναδισμός
 - c. Χαμηλό BMI
 - d. Άρρεν φύλο
- C. *Παράγοντες κινδύνου για κατάγματα*
- a. Άρρεν φύλο
 - b. Υψηλές δόσεις GCs

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ: Συμβουλευτική για υγιή τρόπο ζωής (strong recommendation)

- A. Συστηματική σωματική άσκηση και φόρτιση των άκρων, συμβουλές αποφυγής πτώσεων
- B. Αποχή από το κάπνισμα
- C. Περιορισμός ή αποχή από το αλκοόλ
- D. Επαρκής διατροφική λήψη βιταμίνης D (τουλάχιστον 400IU/d) και ασβεστίου (τουλάχιστον 500mg/d) και θεραπευτικό συμπλήρωμα βιταμίνης D σε επίπεδα <20ng/ml.
- E. Θερμιδική ενίσχυση σε ασθενείς με χαμηλό BMI και επαρκής λήψη πρωτεϊνών
- F. Ορμονική υποκατάσταση σε ανεπάρκεια GH και στεροειδών φύλου, εφόσον το επιτρέπει η υποκείμενη κακοήθεια.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- A. *Ποιοι χρήζουν ελέγχου*
- a. Παιδιά, έφηβοι και AYAs που έλαβαν ακτινοθεραπεία κρανίου ή και ΣΣ (strong recommendation)
 - b. Παιδιά, έφηβοι και AYAs που έλαβαν ολόσωμη ακτινοθεραπεία (moderate recommendation)

c. Καμία σύσταση υπέρ ή κατά του ελέγχου σε όσους έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία με CSs. Συστήνεται από κοινού απόφαση του ασθενή με τον θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας υπόψη και άλλους συμπαράγοντες κινδύνου

- Ασθενείς με χαμηλής ισχύος (οστεοπορωτικά) κατάγματα παραπέμπονται σε ειδικό του οστικού μεταβολισμού, ανεξάρτητα από την τιμή BMD

Στην προσπάθεια αναγνώρισης των ασθενών που θα ωφεληθούν τα μέγιστα από την προσυμπτωματική μέτρηση της οστικής συχνότητας, οι Atteveld et al (2019) σε μελέτη 2435 ασθενών πρότειναν έναν αλγόριθμο πρόβλεψης κινδύνου χαμηλής και πολύς χαμηλής οστικής πυκνότητας, ο οποίος σταθμίζει το φύλο, το ύψος, το βάρος, την ηλικία εκτίμησης, την CRT, την κοιλιακή RT και το κάπνισμα [link.6]. Προτείνουν άμεσο έλεγχο με DEXA σε όσους έχουν προβλεπόμενο κίνδυνο >50%, ενώ για τους υπόλοιπους μπορεί να καθυστερήσει έως την ενήλικη ζωή, πχ >40 ετών [39].

B. Μέθοδος διάγνωσης

a. DEXA-scan 1ου-4ου οσφυϊκού σπονδύλου, ολόσωμο πλην κεφαλής (παιδιά/έφηβοι), ισχίου (έφηβοι/νέοι ενήλικες) (strong recommendation)

b. Δεν συστήνονται QCT, pQCT και QUS για ανιχνευτικό έλεγχο

- Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες που να υποστηρίζουν την υπεροχή της QCT έναντι της DEXA για την εκτίμηση της BMD. Μελέτες όπως του Kaste [6] δείχνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα των δύο μεθόδων. Δεν έχουν καθοριστεί τα όρια της vBMD, πέραν των οποίων αυξάνει ο κίνδυνος καταγμάτων.

- Η ποσοτική υπερηχογραφία έχει μέτρια διαγνωστική αξία, αλλά δεν έχουν καθοριστεί οι φυσιολογικές τιμές.

C. Χρόνος εκτίμησης

a. Στην έναρξη της μακροχρόνιας παρακολούθησης, συνήθως 2-5 χρόνια μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (strong recommendation)

b. Επανελέγχος στην ηλικία των 25 ετών, όταν αναμένεται η επίτευξη της PBM, αν η αρχική τιμή είναι φυσιολογική (z-score > -1) (strong recommendation)

c. Σε BMD z-score < -2, παραπομπή ή συμβουλή από ειδικό του οστικού μεταβολισμού (strong recommendation)

d. Σε BMD z-score < -1 και > -2 συστήνεται (strong recommendation)

- i. Έλεγχος για ορμονικές ανεπάρκειες (ανεπάρκεια GH, υπογοναδισμός) και συμβουλή από ειδικό του οστικού μεταβολισμού
- ii. Επανάληψη DEXA σε 2 χρόνια και στην συνέχεια σε διαστήματα ανάλογα του ρυθμού μεταβολής και της ύπαρξης συμπαραγόντων κινδύνου

3.7. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ (περιλαμβάνονται και οι συστάσεις COG 2018)

1. Διατροφικές οδηγίες και συμπληρώματα διατροφής. Συστήνεται η καθημερινή επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, παρά το ότι ο ρόλος της ανεπάρκειάς τους στην καθυστερημένη ανάκτηση της οστικής μάζας μετά το πέρας της αντικαρκινικής αγωγής χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.
2. Οδηγίες άσκησης και μηχανικής φόρτισης του σκελετού. Συστήνεται καθημερινή άσκηση με φόρτιση του σκελετού, λαμβάνοντας υπόψη την σωματική κατάσταση. Πρόσφατα, οι Zürcher et al (2020), σε μελέτη 161 εφήβων και νεαρών ενηλίκων τουλάχιστον 5 έτη μετά την διάγνωση καρκίνου παιδικής ηλικίας, ανέδειξαν ότι η ομάδα καθημερινής άσκησης μικρής διάρκειας με υψηλή κρουστική φόρτιση (τρέξιμο και αναπηδήσεις, περίπου 300 κρούσεις) είχε 3-13% καλύτερη μικροαρχιτεκτονική οστού και BMD (QCT & DEXA) [63]
3. Διόρθωση ορμονικών διαταραχών.
 - a. Η χορήγηση GH δικαιολογείται μόνο σε περιπτώσεις διαπιστωμένης ανεπάρκειας και μετά από 1 τουλάχιστον έτος ελεύθερο νόσου [64]
 - b. Υποκατάσταση ορμονών φύλου (τεστοστερόνης και οιστρογόνων) λαμβάνοντας υπόψη το είδος της υποκείμενης κακοήθειας.
4. Διφωσφονικά (alendronate, pamidronate). Είναι αναστολείς της οστικής απορρόφησης και χορηγούνται ήδη με επιτυχία στην οστεοπόρωση ενηλίκων και σε παιδιά με ατελή οστεογένεση. Παραμένουν στο οστά για χρόνια και πιθανές παρενέργειες είναι: αντιδράσεις οξείας φάσης κατά την iv χορήγηση, γαστρεντερικές διαταραχές κατά την pos χορήγηση, οστεονέκρωση κάτω γνάθου, κοντό ανάστημα, καθυστερημένη πώρωση καταγμάτων, οστεομαλακία. Υπάρχουν αρκετές μικρές μελέτες σε παιδιά με ΟΛΛ, όπου η χρήση τους κατά την διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας βελτίωσε την BMD, χωρίς να αναφερθούν περιστατικά οστεονέκρωσης [65,66,67]

a. Συστήνεται η χορήγησή τους κατά περίπτωση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (CRT, HSCT, υψηλές δόσεις GCs, MTX) με BMD z-score < -2 και κατάγματα σπονδύλων ή χαμηλής ισχύος μακρών οστών [67] .

b. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τις μακροχρόνιες επιδράσεις τους στην ανάπτυξη και ωρίμανση του σκελετού.

5. Denosumab. Είναι μονοκλωνικό αντίσωμα που αναστέλλει την οστική απορρόφηση δεσμεύοντας το RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Υπάρχουν ενδείξεις ευνοϊκής δράσης που αυξάνει την BMD, μειώνει τον οστικό μεταβολισμό και προλαμβάνει την ανάπτυξη σκελετικών νεοπλασιών. Δεν παραμένει στα οστά επί μακρόν και ο οστικός μεταβολισμός επανέρχεται γρήγορα μετά την διακοπή της. Δυστυχώς η αύξηση αυτή του μεταβολισμού μπορεί να προκαλέσει σοβαρή υπερασβεστιαμία και αυξάνει τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων, έτσι σε ενήλικες δοκιμάζεται η χορήγηση διφωσφωνικών μετά την διακοπή του denosumab. Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες σε παιδιά, κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο [68]

- Η τεριπαρατίδη (PTH) που χρησιμοποιείται σε σοβαρή οστεοπόρωση στους ενήλικες, αντενδείκνυται στα παιδιά λόγω κινδύνου ανάπτυξης οστεοσαρκώματος

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απώλεια οστικής μάζας συνοδεύει τον καρκίνο παιδικής και εφηβικής ηλικίας, αν και η επίπτωση της πολύ χαμηλής BMD (z-score <-2) είναι μικρή. Σημαντική είναι η συνεκτίμηση των καταγμάτων, καθώς ακόμη και η χαμηλή BMD (z-score >-2 και <-1) αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο. Η παρουσία σπονδυλικών καταγμάτων αρκεί για τον ορισμό της οστεοπόρωσης και η έγκαιρη ακτινολογική ανίχνευσή τους και η θεραπεία της οστεοπόρωσης μπορούν να προλάβουν μόνιμες παραμορφώσεις.

Γενετικοί παράγοντες, ο τρόπος ζωής, το είδος της νεοπλασίας και τα θεραπευτικά πρωτόκολλα επηρεάζουν συνδυαστικά την οστική υγεία. Από όλους, όμως, τους δυνητικούς παράγοντες κινδύνου για χαμηλή BMD, στατιστικά σημαντικοί αναδεικνύονται σταθερά σε όλες τις μελέτες α) η ακτινοθεραπεία κρανίου και γενικά οι υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σώματος και β) το χαμηλό BMI, με έμφαση στην χαμηλή μυϊκή μάζα. Η HSCT χωρίς TBI δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Οι υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών ενοχοποιούνται για αυξημένη επίπτωση καταγμάτων.

Είναι απαραίτητη η σωστή εκτίμηση της BMD στον αναπτυσσόμενο παιδικό και εφηβικό σκελετό, με χρήση z-score αντί T-score, διόρθωση για το ύψος του ασθενούς

και ιδανικά μέτρηση της vBMD. Το χαμηλό ανάστημα είναι συχνό εύρημα σε CCSs λόγω ακτινοθεραπείας και ορμονικής ανεπάρκειας. Η μη διόρθωση για το ύψος υποεκτιμά την BMD σε αυτούς τους ασθενείς και οδηγεί σε υπερδιάγνωση.

Το παρήγορο είναι ότι ο σκελετός ανακάμπτει με την πάροδο των χρόνων από την ίαση. Όμως, η νόσηση νωρίς στην εφηβεία, η CRT και η μη θεραπευμένη ορμονική ανεπάρκεια να αποτελούν αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες για πλήρη επίτευξη της αναμενόμενης PBM.

Χρειάζονται περισσότερες μεγάλο εύρους μελέτες για στάθμιση αλγορίθμων αναγνώρισης ομάδων υψηλού κινδύνου, για βελτίωση των μεθόδων μέτρησης στην κατεύθυνση της λιγότερης ακτινοβολήσης με καλύτερη απεικόνιση της αρχιτεκτονικής του οστού και ακριβέστερης μέτρησης της vBMD και για αξιολόγηση νέων ασφαλών θεραπευτικών παραγόντων.

Η επαρκής πρόληψη και έγκαιρη θεραπεία της απώλειας οστικής μάζας είναι κρίσιμη για την διασφάλιση της βέλτιστης ποιότητας ζωής μετά τον καρκίνο παιδικής ηλικίας.

5. ΧΡΗΣΙΜΟΙ ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

1. The 'Survivorship Passport' <https://siope.eu/activities/joint-projects/survivorship-passport>
2. PanCareSurPass <https://www.pancaresurpass.eu/>
3. PanCareSurFup <https://www.pancaresurfup.eu/>
4. COG guidelines <http://www.survivorshipguidelines.org/>
5. International Society for Clinical Densitometry <https://iscd.org/>
6. <https://riskcalculator-bonemineraldensity-childhoodcancer.azurewebsites.net/>

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, Rotatori J, Ness K, Robinson C, Carpenter TO, Chow EJ, Kadan-Lottick NS. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020;126(1):202-210
2. Cao, X. RANKL-RANK signaling regulates osteoblast differentiation and bone formation. *Bone Res* 2018; 6, 35
3. McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ, Majhail NS. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):1-9.
4. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone*. 2010;46(2):294-305.
5. Zhu X, Zheng H. Factors influencing peak bone mass gain. *Front Med*. 2021 Feb;15(1):53-69.
6. Gordon CM, Zemel BS, Wren TA, Leonard MB, Bachrach LK, Rauch F, Gilsanz V, Rosen CJ, Winer KK. The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr*. 2017;180:261-269.
7. Kaste SC, Tong X, Hendrick JM, et al. QCT versus DXA in 320 survivors of childhood cancer: association of BMD with fracture history. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 936–43.
8. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F: Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008, 11(1):6-21.
9. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1489-1495.
10. Lequin MH, van der Shuis IM, Van Rijn RR, Hop WC, van ven Huevel-Eibrink MM, MuinckKeizer-Schrama SM, van Kuijk C. Bone mineral assessment with

- tibial ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Densitom.* 2002;5(2):167-73.
11. Ward LM, Ma J, Lang B, Ho J, Alos N, Matzinger MA, Shenouda N, Lentle B, Jaremko JL, Wilson B, Stephure D, Stein R, Sbrocchi AM, Rodd C, Lewis V, Israels S, Grant RM, Fernandez CV, Dix DB, Cummings EA, Couch R, Cairney E, Barr R, Abish S, Atkinson SA, Hay J, Rauch F, Moher D, Siminoski K, Halton J; Steroid-Associated Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) Consortium. Bone Morbidity and Recovery in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of a Six-Year Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1435-1443.
12. Oskarsson T, Duun-Henriksen AK, Bautz A, Montgomery S, Harila-Saari A, Petersen C, Niinimäki R, Madanat-Harjuoja L, Tryggvadóttir L, Holmqvist AS, Hasle H, Heyman M, Winther JF; ALiCCS study group. Skeletal adverse events in childhood cancer survivors: An Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia cohort study. *Int J Cancer.* 2021;149(11):1863-1876.
13. Maniadaki I, Stiakaki E, Germanakis I, Kalmanti M. Evaluation of bone mineral density at different phases of therapy of childhood ALL. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(1):11-8.
14. Rayar MS, Nayiager T, Webber CE, Barr RD, Athale UH. Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):77-82.
15. Riccio I, Marcarelli M, Del Regno N, Fusco C, Di Martino M, Savarese R, Gualdiero G, Oreste M, Indolfi C, Porpora G, Esposito M, Casale F, Riccardi G. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop B.* 2013;22(3):264-9.
16. Swiatkiewicz V, Wysocki M, Odrowaz-Sypniewska G, Koltan A, Manysiak S, Dylewska K. Bone mass and bone mineral metabolism at diagnosis and after intensive treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(6):578-80.
17. Alos N, Grant RM, Ramsay T, Halton J, Cummings EA, Miettunen PM, Abish S, Atkinson S, Barr R, Cabral DA, Cairney E, Couch R, Dix DB, Fernandez CV, Hay J, Israels S, Laverdière C, Lentle B, Lewis V, Matzinger M, Rodd C, Shenouda N, Stein R, Stephure D, Taback S, Wilson B, Williams K, Rauch F, Siminoski K, Ward LM. High incidence of vertebral fractures in children with

acute lymphoblastic leukemia 12 months after the initiation of therapy. *J Clin Oncol.* 2012;30(22):2760-7.

18. van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hählen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr.* 2002;141(2):204-10.

19. Gunes AM, Can E, Saglam H, Ilçöl YO, Baytan B. Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(3):e102-7.

20. van der Sluis IM, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Bone mineral density in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) during and after treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(2):182-3; discussion 184.

21. Athanassiadou F, Tragiannidis A, Rousso I, Katsos G, Sidi V, Kolioukas D, Papastergiou C, Tsituridis I. Evaluation of bone metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia after induction chemotherapy treatment. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22(4):285-9.

22. Guren Dolu M, Canbolat Ayhan A, Erguven M, Timur C, Yoruk A, Ozdemir S. Bone mineralization defects after treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Minerva Pediatr.* 2015;67(5):419-25..

23. Kelly KM, Thornton JC, Hughes D, Osunkwo I, Weiner M, Wang J, Horlick M. Total body bone measurements: a cross-sectional study in children with acute lymphoblastic leukemia during and following completion of therapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(1):33-8.

24. van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hakvoort-Cammel FG, van der Sluis IM, Krenning EP, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(1):88-93.

25. Halton J, Gaboury I, Grant R, Alos N, Cummings EA, Matzinger M, Shenouda N, Lentle B, Abish S, Atkinson S, Cairney E, Dix D, Israels S, Stephure D, Wilson B, Hay J, Moher D, Rauch F, Siminoski K, Ward LM; Canadian STOPP Consortium. Advanced vertebral fracture among newly diagnosed children with acute lymphoblastic leukemia: results of the Canadian Steroid-Associated

- Osteoporosis in the Pediatric Population (STOPP) research program. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1326-34.
26. Gurney JG, Kaste SC, Liu W, Srivastava DK, Chemaitilly W, Ness KK, Lanctot JQ, Ojha RP, Nottage KA, Wilson CL, Li Z, Robison LL, Hudson MM. Bone mineral density among long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1270-6.
27. Brennan BM, Mughal Z, Roberts SA, Ward K, Shalet SM, Eden TO, Will AM, Stevens RF, Adams JE. Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):689-94.
28. Nysom K, Holm K, Hertz H, Müller J, Michaelsen KF, Mølgaard C. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol.* 2001;19(11):2970-1
29. Barr RD, Inglis D, Athale U, Jaworski M, Farncombe T, Gordon CL. Bone health in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. An assessment by peripheral quantitative computed tomography. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(12):e29218.
30. Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res.* 2002;17(6):1073-80.
31. Muszynska-Roslan K, Konstantynowicz J, Panasiuk A, Krawczuk-Rybak M. Is the treatment for childhood solid tumors associated with lower bone mass than that for leukemia and Hodgkin disease? *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26(1):36-47.
32. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Late effects in long-term survivors after treatment for childhood acute leukemia. *Clin Pediatr (Phila).* 2009;48(6):601-8.
33. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C. Bone mass after treatment of malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 2001;37(6):518-24.
34. Özge Tanıdır Artan, Suna Emir. Evaluation of Vitamin D-levels and Bone Mineral Density in Lymphoma and Solid Tumors of Childhood after Treatment. *Med Lab Tech J.* 2021;7(2):174-181.

35. Kelly J, Damron T, Grant W, Anker C, Holdridge S, Shaw S, Horton J, Cherrick I, Spadaro J. Cross-sectional study of bone mineral density in adult survivors of solid pediatric cancers. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(5):248-53.
36. van der Sluis IM, van den Heuvel-EibrinkMM. Osteoporosis in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:474-478.
37. Lim JS, Kim DH, Lee JA, Kim DH, Cho J, Cho WH, Lee SY, Jeon DG. Young age at diagnosis, male sex, and decreased lean mass are risk factors of osteoporosis in long-term survivors of osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(1):54-60.
38. Siegel DA, Claridy M, Mertens A, George E, Vangile K, Simoneaux SF, Meacham LR, Wasilewski-Masker K. Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(9).
39. van Atteveld JE, Pluijm SMF, Ness KK, Hudson MM, Chemaitilly W, Kaste SC, Robison LL, Neggers SJCMM, Yasui Y, van den Heuvel-Eibrink MM, Wilson CL. Prediction of Low and Very Low Bone Mineral Density Among Adult Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2217-2225.
40. Liuhto N, Grönroos MH, Malila N, Madanat-Harjuoja L, Matomäki J, Lähteenmäki P. Diseases of renal function and bone metabolism after treatment for early onset cancer: A registry-based study. *Int J Cancer.* 2020;146(5):1324-1332
41. Latoch E, Konstantynowicz J, Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Muszyńska-Roslan K. A long-term trajectory of bone mineral density in childhood cancer survivors after discontinuation of treatment: retrospective cohort study. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):45.
42. van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hakvoort-Cammel FG, van der Sluis IM, Krenning EP, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. No difference between prednisolone and dexamethasone treatment in bone mineral density and growth in long term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(1):88-93.
43. Wei C, Candler T, Davis N, Elson R, Crabtree N, Stevens M, Crowne E. Bone Mineral Density Corrected for Size in Childhood Leukaemia Survivors Treated with Haematopoietic Stem Cell Transplantation and Total Body Irradiation. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(4):246-254

44. Cummings EA, Ma J, Fernandez CV, Halton J, Alos N, Miettunen PM et al.; Canadian STOPP Consortium (National Pediatric Bone Health Working Group). Incident Vertebral Fractures in Children With Leukemia During the Four Years Following Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9): 3408–17.
45. Velentza L, Zaman F, Säwendahl L. Bone health in glucocorticoid-treated childhood acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;168:103492.
46. Alikasifoglu A, Yetgin S, Cetin M, Tuncer M, Gumruk F, Gurgey A, Yordam N. Bone mineral density and serum bone turnover markers in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of megadose methylprednisolone and conventional-dose prednisolone treatments. *Am J Hematol.* 2005;80(2):113-8.
47. Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P. Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1215-21.
48. Inaba H, Cao X, Han AQ, Panetta JC, Ness KK, Metzger ML, Rubnitz JE, Ribeiro RC, Sandlund JT, Jeha S, Cheng C, Pui CH, Relling MV, Kaste SC. Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2018;124(5):1025-1035
49. Siegel DA, Claridy M, Mertens A, George E, Vangile K, Simoneaux SF, Meacham LR, Wasilewski-Masker K (2017) Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 64:e26488
50. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature ovarian insufficiency in childhood cancer survivors: a report from the St. Jude lifetime cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2242-50
51. Chemaitilly W, Liu Q, van Iersel L, Ness KK, Li Z, Wilson CL, et al. Leydig cell function in male survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2019;37:3018-31
52. Sun CL, Kersey JH, Francisco L, Armenian SH, Baker KS, Weisdorf DJ et al. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013; 19(7): 1073–80.

53. Mostoufi-Moab S, Ginsberg JP, Bunin N, Zemel B, Shults J, Leonard MB. Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res.* 2012; 27(4): 760–9.
54. Polgreen LE, Rudser K, Deyo M, Smith A, Baker KS, Petryk A. Changes in biomarkers of bone resorption over the first six months after pediatric hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012;16(8):852-7.
55. Isaksson S, Bogefors K, Åkesson K, Øra I, Egund L, Bobjer J, Leijonhufvud I, Giwercman A. Low bone mineral density is associated with hypogonadism and cranial irradiation in male childhood cancer survivors. *Osteoporos Int.* 2020;31(7):1261-1272.
56. Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1171–1183
57. Delvin E, Alos N, Rauch F, Marcil V, Morel S, Boisvert M, Lecours MA, Laverdière C, Sinnott D, Krajcinovic M, Dubois J, Drouin S, Lefebvre G, Samoilenko M, Nyalendo C, Cavalier E, Levy E. Vitamin D nutritional status and bone turnover markers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors: A PETALE study. *Clin Nutr.* 2019;38(2):912-919.
58. Florin TA, Fryer GE, Miyoshi T, Weitzman M, Mertens AC, Hudson MM, Sklar CA, Emmons K, Hinkle A, Whitton J, Stovall M, Robison LL, Oeffinger KC. Physical inactivity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(7):1356-63.
59. te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SM, Uitterlinden AG, Hop WC, Pieters R, et al. Pharmacogenetic risk factors for altered bone mineral density and body composition in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95:752-9.
60. Im C, Ness KK, Kaste SC, Chemaitilly W, Moon W, Sapkota Y, Brooke RJ, Hudson MM, Robison LL, Yasui Y, Wilson CL. Genome-wide search for higher order epistasis as modifiers of treatment effects on bone mineral density in childhood cancer survivors. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(2):275-286.
61. van Atteveld JE, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, Hudson MM, Kremer LCM, Skinner R, Wallace WH, Constine LS, Higham CE, Kaste SC, Niinimäki R, Mostoufi-Moab S, Alos N, Fintini D, Templeton KJ, Ward LM, Frey E, Franceschi R, Pavasovic V, Karol SE, Amin NL, Vrooman LM, Harila-Saari A,

Demoor-Goldschmidt C, Murray RD, Bardi E, Lequin MH, Faienza MF, Zaikova O, Berger C, Mora S, Ness KK, Neggers SJ, Pluijm SMF, Simmons JH, Di Iorgi N. Bone mineral density surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: evidence-based recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(9):622-637

62. Marcucci G, Beltrami G, Tamburini A, Body JJ, Confavreux CB, Hadji P, Holzer G, Kendler D, Napoli N, Pierroz DD, Rizzoli R, Brandi ML. Bone health in childhood cancer: review of the literature and recommendations for the management of bone health in childhood cancer survivors. *Ann Oncol.* 2019;30(6):908-920.

63. Zürcher SJ, Jung R, Monnerat S, Schindera C, Eser P, Meier C, Rueegg CS, von der Weid NX, Kriemler S. High impact physical activity and bone health of lower extremities in childhood cancer survivors: A cross-sectional study of SURfit. *Int J Cancer.* 2020;147(7):1845-1854.

64. Sklar CA, Antal Z, Chemaitilly W, Cohen LE, Follin C, Meacham LR, Murad MH. Hypothalamic-Pituitary and Growth Disorders in Survivors of Childhood Cancer: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(8):2761-2784.

65. Jin HY, Lee JA. Low bone mineral density in children and adolescents with cancer. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;25(3):137-144.

66. Lee JM, Kim JE, Bae SH, Hah JO. Efficacy of pamidronate in children with low bone mineral density during and after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Res.* 2013;48(2):99-106

67. Lethaby C, Wiernikowski J, Sala A, Naronha M, Webber C, Barr RD. Bisphosphonate therapy for reduced bone mineral density during treatment of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence: a report of preliminary experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(9):613-6.

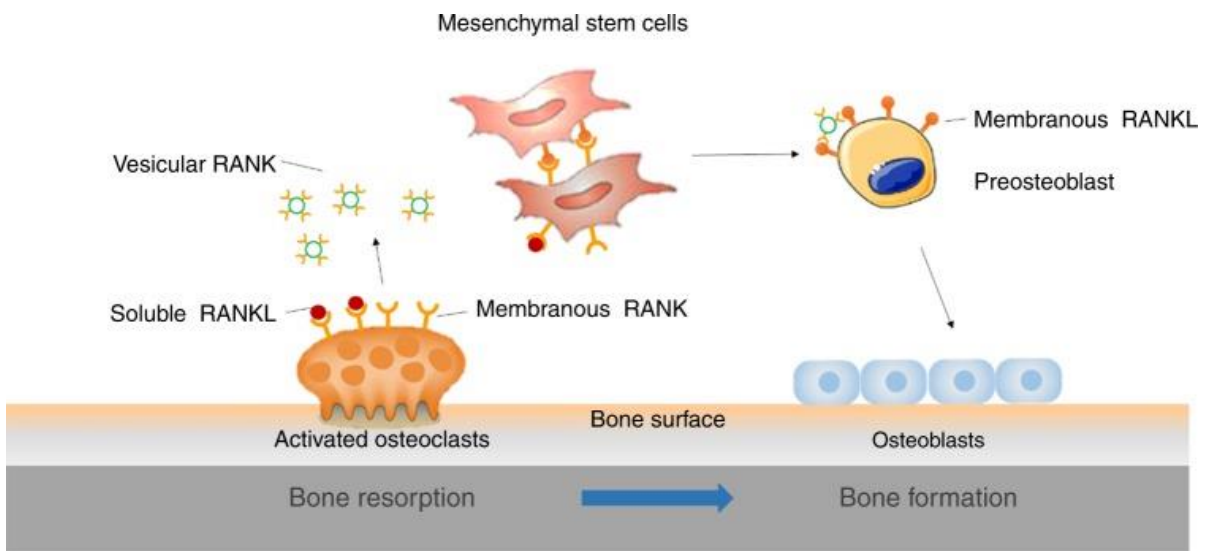
68. Huang TH, Liu HC, Hou JY, Chang CY, Sun FJ, Yeh TC. Efficacy and safety of denosumab therapy for low bone mineral density in childhood cancer survivors: A report of preliminary experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(10):e27927

69. Lim JS, Kim DH, Lee JA, Kim DH, Cho J, Cho WH, Lee SY, Jeon DG. Young age at diagnosis, male sex, and decreased lean mass are risk factors of osteoporosis

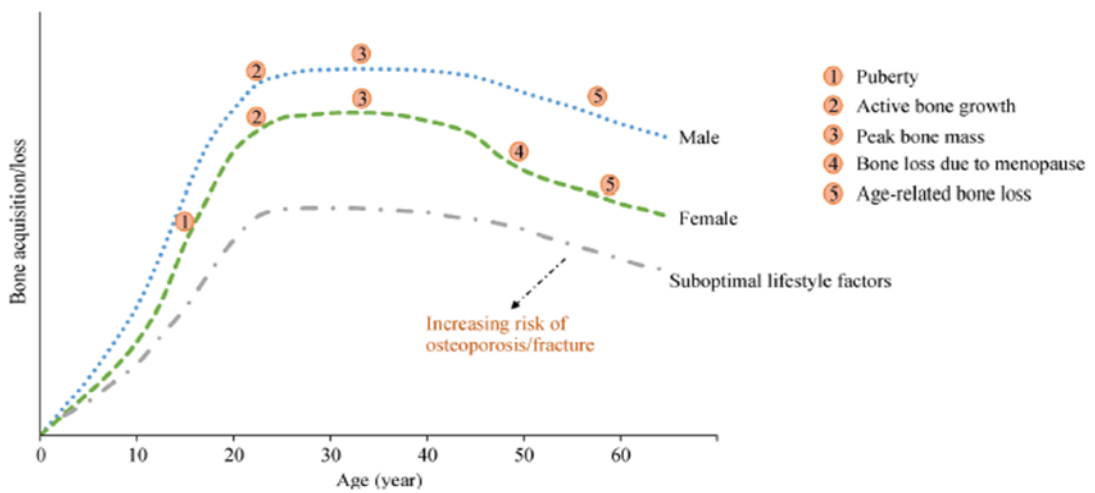
- in long-term survivors of osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(1):54-60.
70. den Hoed MA, Klap BC, te Winkel ML, Pieters R, van Waas M, Neggers SJ, Boot AM, Blijdorp K, van Dorp W, Pluijm SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Bone mineral density after childhood cancer in 346 long-term adult survivors of childhood cancer. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):521-9.
71. Polgreen LE, Petryk A, Dietz AC, Sinaiko AR, Leisenring W, Goodman P, Steffen LM, Perkins JL, Dengel DR, Baker KS, Steinberger J. Modifiable risk factors associated with bone deficits in childhood cancer survivors. *BMC Pediatr*. 2012;12:40.
72. Han JW, Kim HS, Hahn SM, Jin SL, Shin YJ, Kim SH, Lee YS, Lee J, Lyu CJ. Poor bone health at the end of puberty in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1838-43.
73. Siegel DA, Claridy M, Mertens A, George E, Vangile K, Simoneaux SF, Meacham LR, Wasilewski-Masker K. Risk factors and surveillance for reduced bone mineral density in pediatric cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9).
74. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui CH, Ehrhardt MJ, Krull KR, Crom DB, Chemaitilly W, Srivastava DK, Relling MV, Jeha S, Green DM, Yasui Y, Robison LL, Hudson MM. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2019 ;6(6):e306-e316.

7. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

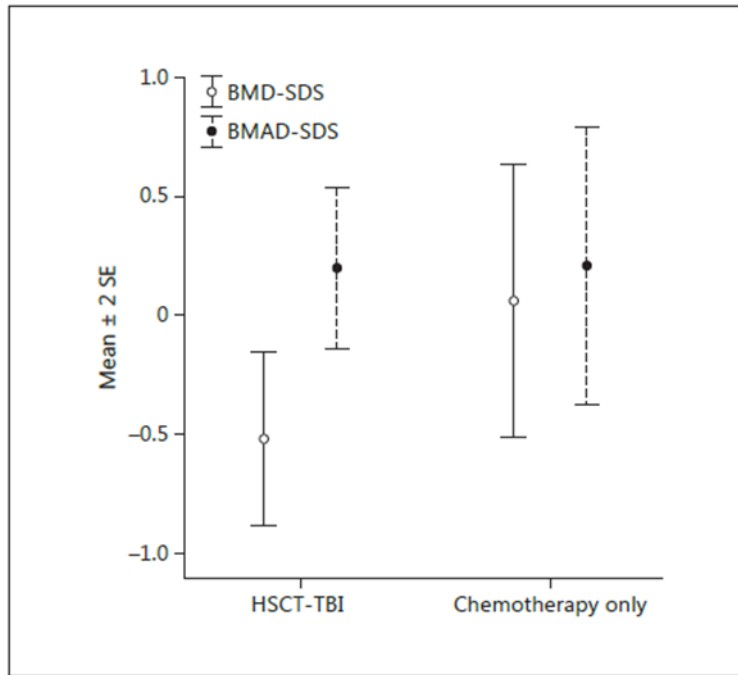
1. Σηματοδότηση RANKL
2. Οστική μάζα ανά ηλικία
3. Αποτελέσματα διόρθωσης της BMD για το ύψος
4. BMD και ύψος ανά είδος νεοπλασίας
5. Δράση γλυκοκορτικοειδών



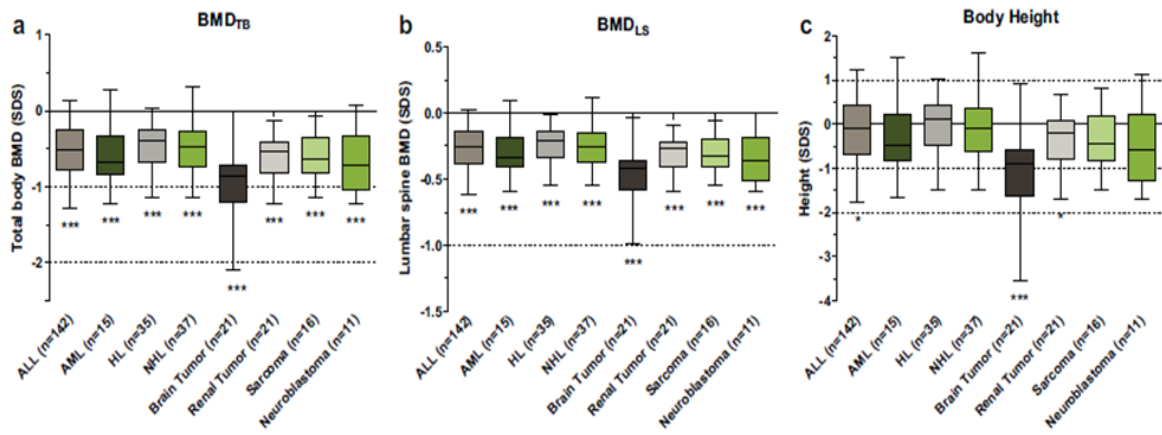
Εικόνα 1. RANK/RANKL signaling [2]



Εικόνα 2. Οστική μάζα ανά ηλικία [4]



Εικόνα 3. Αποτελέσματα διόρθωσης της BMD για το ύψος [43]



Εικόνα 4. BMD και ύψος ανά είδος νεοπλασίας [70]