

Utrata masy kostnej u pacjentek z nowotworami złośliwymi narządów płciowych

Bone loss in women with malignant genital neoplasms

Piotr Magnowski¹, Hubert Wolski^{2,3}, Magdalena Magnowska¹, Ewa Nowak-Markwitz¹

¹ Klinika Onkologii Ginekologicznej UM w Poznaniu, Polska

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobięcych UM w Poznaniu, Polska

³ Oddział Ginekologiczno-Położniczy, Podhalański Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Nowy Targ, Polska

Streszczenie

Kobiety z nowotworami narządów płciowych żyją obecnie dłużej dzięki często wczesnej diagnozie i coraz lepszym schematom leczenia. Niewiele jest badań, których celem była ocena masy kostnej u chorych na nowotwory narządów płciowych.

Osteoporoza to stan chorobowy charakteryzujący się postępującym ubytkiem masy kostnej, osłabieniem struktury przestrzennej kości oraz zwiększoną podatnością na złamania. Osteopenia jest stanem zmniejszonej, w odniesieniu do norm dla płci i wieku, ale jeszcze nieosiągającej wartości patologicznych gęstości kości. Podstawową przyczyną zgonów pacjentów chorych na raka są przerzuty nowotworowe. Ocenia się, że około połowa osób umierających z powodu nowotworu ma przerzuty do kości. Osteoporoza obserwowana w chorobie nowotworowej może być wynikiem przerzutów do kości lub niekorzystnego wpływu terapii zmniejszającej gęstość mineralną kości-BMD. Mikrośrodowisko kości stanowi dobre podłoże do wzrostu komórek nowotworowych. BMD oceniana z kości udowej i kręgosłupa powinna być mierzona przez DXA. Techniki mające zastosowanie w wykrywaniu przerzutów do kości to tomografia komputerowa-CT i rezonans magnetyczny MRI. Styl życia jest kluczowym elementem dla poprawy jakości życia i maksymalizacji wszelkiego leczenia farmakologicznego u chorych na raka.

Wnioskuje się, że terapia nowotworu bez przerzutów do kości nie wymaga leczenia zwiększającego masę kostną. Potrzebne są dalsze badania u kobiet leczonych z powodu złośliwych nowotworów ginekologicznych poddawanych usunięciu jajników i leczeniu uzupełniającemu w celu wyjaśnienia mechanizmów związanych z utratą tkanki kostnej.

Słowa kluczowe: osteoporoza / nowotwór złośliwy / ginekologiczny / utrata kostna /

Adres do korespondencji:

Magdalena Magnowska
Klinika Onkologii Ginekologicznej
ul. Polna 33, 64-530 Poznań, Polska
tel. 618419330, fax. 61659645
e-mail: magna5@op.pl

Otrzymano: 22.02.2014
Zaakceptowano do druku: 14.05.2014

Astract

Nowadays, women with genital cancers live longer due to early diagnosis and better treatment schemes. Only few studies assessed bone mass in patients with genital cancer.

Osteoporosis is a condition characterized by progressive loss of bone mass, weakening of the spatial structure of the bone, and increased susceptibility to fractures. Osteopenia is a condition of reduced, but not yet reaching the pathological values, bone density in relation to norms for age and sex. Metastases are the primary cause of death in cancer patients. It is estimated that approximately half of people dying due to cancer have bone metastases. Osteoporosis in neoplastic disease may occur due to bone metastases or therapy-related adverse effects, i.e. reduced bone mineral density (BMD). Bone microenvironment provides a good medium for the growth of cancer cells. BMD of the femur and spine should be measured by DXA. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are the techniques used to detect bone metastases. Lifestyle is the key to improving the quality of life and maximize any pharmacological treatment in cancer patients.

It is proposed that treatment of cancer without bone metastases does not require therapy increasing bone mass. Further studies in women treated for gynecological malignancies undergoing oophorectomy and adjuvant treatment are needed to elucidate the mechanisms associated with bone loss.

Key words: **osteoporosis / malignant neoplasms / gynecologic / bone loss /**

Według Światowej Organizacji Zdrowia w 2030 roku zgony z powodu nowotworów złośliwych dotkną około 13 milionów osób [1]. Podstawową przyczyną zgonów pacjentów chorych na raka są przerzuty nowotworowe. Ocenia się, że około połowa osób umierających z powodu nowotworu ma przerzuty do kości, choć częstość ich występowania oraz lokalizacja są zmienne i związane z typem nowotworu [2]. Najczęściej przerzuty do kości obserwowane są w raku piersi, prostaty, płuc, przewodu pokarmowego (jelita grubego i żołądka), układu moczowo-płciowego (pęcherza moczowego, nerek i macicy), tarczycy oraz czerniaku [3,4,5]. Przerzut nowotworowy do kości niszczy jej strukturę, podobnie jak to ma miejsce w przypadku osteoporozy, choć mechanizmy doprowadzające do tego stanu są różne.

Osteoporoza to stan chorobowy charakteryzujący się postępującym ubytkiem masy kostnej, osłabieniem struktury przestrzennej kości oraz zwiększoną podatnością na złamania. Występuje najczęściej u kobiet po menopauzie i jest uogólnioną chorobą metaboliczną kości, charakteryzującą się niską masą kostną, upośledzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej, a w konsekwencji zwiększoną jej łamliwość i podatnością na złamania. Osteopenia jest stanem zmniejszonej, w odniesieniu do norm dla płci i wieku, ale jeszcze nie osiągniętej wartości patologicznych gęstości kości. Do najczęstszych objawów klinicznie jawnej osteoporozy należą: bóle kości pod wpływem obciążenia, złamania kompresyjne kręgow i ból kręgosłupa, złamania kości przy niewielkich urazach, choć w początkowej fazie, choroba przebiega bezobjawowo. Osteoporoza obserwowana w chorobie nowotworowej może być wynikiem przerzutów do kości lub niekorzystnego wpływu terapii zmniejszającej gęstość mineralną kości (BMD – ang. *bone mass density*). Pacjenci z chorobą nowotworową mają zwiększone ryzyko utraty tkanki kostnej wtórnie do leczenia choroby podstawowej. Wraz ze wzrastającymi wskaźnikami przeżycia w wielu nowotworach, wczesna identyfikacja i leczenie przerzutów do kości oraz ubytku masy kostnej wśród pacjentów z nowotworami może przeciwdziałać złamaniom a poprzez to podnieść jakość życia chorych. W badaniu prospektywnym u 1041 chorych z nowotworami częstość występowania osteopo-

rozy u pacjentów z całkowitą remisją wynosiła 16% a osteopenii 44%. Odsetek osteoporozy nie był statystycznie różny wśród chorych z różnymi typami nowotworów [6].

Patofizjologia przerzutów do kości

Złamania patologiczne u chorych z nowotworami mogą wynikać bezpośrednio z systemowego działania nowotworu lub ze stosowanej terapii przeciwnowotworowej. W pierwszym przypadku związane są z lokalnym efektem przerzutów do kości lub z generalnej utraty tkanki kostnej związanej z działaniem hormonów powodujących resorpcję kości jak również działaniem cytokin. Alternatywnie, utrata tkanki kostnej może być związana z obniżonym poziomem stężenia hormonów płciowych związanym z chemioterapią lub ablacyjną terapią hormonalną stosowaną w celu leczenia choroby podstawowej. Radioterapia powoduje ubytek masy kostnej w obszarze napromniowanym. W niektórych nowotworach może wystąpić więcej niż jeden mechanizm prowadzący do utraty masy kostnej [7].

Mikrośrodowisko kości stanowi dobre podłoże do wzrostu komórek nowotworowych pochodzących z przerzutów guzów litych lub pochodzenia krwiotwórczego (szpiczaki lub chłoniaki). Preferencyjne atakowanie tkanki kostnej przez niektóre nowotwory nie jest w pełni poznane. Ocenia się, że komórki nowotworowe raka piersi, raka prostaty, białaczki i chłoniaki posiadają cechy, które sprzyjają ich szczególnemu zakotwiczeniu w szpiku kostnym [8]. Z pierwotnego guza, komórki nowotworowe mogą nabywać zdolności do tworzenia przerzutów z powodu zwiększonej zdolności do przemieszczania, inwazyjności i specjalnego tropizmu do kości lub szpiku kostnego. Komórki nowotworowe mogą produkować cząsteczki adhezyjne, np. integryny, które mogą wiązać się z receptorami na komórkach zrębu szpiku kostnego lub białek niekolagenowych obecnych w substancji międzykomórkowej kości, takich jak osteopontyna. Podczas krążenia we krwi, komórki nowotworowe docierają do kapilar sinusoidalnych szpiku kostnego, które zawierają duże pory. Komórki nowotworowe mogą także przylegać do śródbłonna, przez który przenikają i dostają się do mikrośrodowiska szpiku kostnego.

Przerzuty do kości są zazwyczaj klasyfikowane jako osteolityczne, osteosklerotyczne lub mieszane na podstawie oceny ich cech na zdjęciach rentgenowskich. Wielu pacjentów może mieć zarówno przerzuty o charakterze osteolitycznym i osteosklerotycznym. Przerzuty osteolityczne są typowe głównie dla szpiczaka mnogiego, raka nerki, raka tarczycy, niedrobnokomórkowego raka płuc, niektórych nowotworów przewodu pokarmowego i czerniaka. Zmiany osteosklerotyczne są najczęściej obserwowane w raku prostaty, rakowiaku, guzach typu gastrinoma i medulloblastoma. Przerzuty mieszane występują najczęściej u chorych z rakiem piersi, nowotworami przewodu pokarmowego oraz w większości przypadków raka płaskonabłonkowego. Przerzuty osteolityczne powodują resorpcję kości, która jest wynikiem bardziej stymulacji osteoklastów a nie przez bezpośrednie działanie komórek nowotworowych u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, chłoniakami niezłośliwymi i nowotworami tarczycy [9].

Powstawanie przerzutów osteolitycznych

Komórki nowotworowe uwalniają wiele cząsteczek, które sprzyjają tworzeniu osteoklastów poprzez aktywator receptora czynnika jądrowego kappa-B (RANK / RANKL / osteoprotegeryna (OPG)). Peptyd podobny do parathormonu (PTHrP) może aktywować resorpcję kości i jest wykrywany technikami immunohistochemicznymi w około 90% chorych z przerzutami do kości z powodu raka piersi, czyli częściej niż w przypadku przerzutów do tkanek miękkich. Wykazano, że RANKL może również powodować migrację do kości czerniaka oraz niektórych nowotworów nabłonkowych. W modelu mysim, poprzez blokowanie RANKL, OPG spowodowało zmniejszenie guza w kości, ale nie w innych organach [10]. Zidentyfikowano również inne czynniki resorpcyjne kości takie jak IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 i TNF- α . Stymulacja osteoklastów zarówno w warstwie kości korowej jak i bełczkowej zwiększa się w pobliżu nowotworu przez mechanizmy parakryne. W zaawansowanych nowotworach z przerzutami do kości, hiperkalcemia odzwierciedla uwalnianie dużych ilości wapnia z powodu rozkładu kości. Podczas resorpcji uwalniane są duże ilości czynników wzrostu uwięzionych w kości i aktywowanych w mikrośrodowisku. Czynniki takie jak TGF- β (transformujący czynnik wzrostu-beta), IGF-I i IGF-II (insulino-podobne czynniki wzrostu I i II) promują lokalnie wzrost komórek nowotworowych przez swoje receptory na komórkach raka. Fragmenty zdegradowanego kolagenu α CTX są również uwalniane z zaatakowanych obszarów kości i stanowią silny czynnik chemotaktyczny dla komórek nowotworowych [11].

Rozwój przerzutów osteosklerotycznych

Gruczolakorak prostaty jest w szczególności sposób związany z przerzutami osteosklerotycznymi i mechanizm tego zjawiska jest dość dobrze poznany. Zaobserwowano znaczne ilości osteoblastów budujących nowe bełczki kostne w sąsiedztwie komórek nowotworowych. Nowe bełczki kostne są zakotwiczone na powierzchni wcześniej istniejących bełczek i wypełniają szpik kostny. Komórki gruczolakoraka prostaty mogą uwalniać wiele czynników jak PTHrP, które indukują osteoklasty. Na komórkach nowotworowych mają również ekspresję różne proteazy jak PSA (specyficzny antygen prostaty), które częściowo rozkładają PTHrP lub białka wiążące IGF i w ten sposób ograniczają tworzenie osteoklastów. Cechą charakterystyczną komórek no-

wotworowych prostaty jest wytwarzanie czynników sprzyjających osteoblastogenezie: ET-1, IGF-I i IGF-II, FGF-1 i FGF-2, VEGF. Z kolei, aktywowane osteoblasty mogą uwalniać duże ilości IL-6, TGF- β i PDGF-BB, które są silnymi czynnikami wzrostu komórek nowotworowych [12]. Zaobserwowano, że w obu rodzajach przerzutów czyli osteoblastycznych i osteoklastycznych, powstaje błędne koło spowodowane tym, że złośliwe komórki nowotworowe stymulują aktywność osteoblastów i osteoklastów, co z kolei powoduje stymulację wzrostu i progresji guza.

Utrata tkanki kostnej i złamania związane z leczeniem nowotworu

Różne mechanizmy są odpowiedzialne za utratę masy kostnej u chorych na raka podczas leczenia nowotworu. Może się to zmieniać w zależności od stanu pacjenta i stosowanego schematu chemioterapii. Utrata masy kostnej może być związana z hipogonadyzmem wywołanym przez chemioterapię, hormonalną terapię ablacyjną, terapią glikokortykosteroidami, kastracją chirurgiczną i napromienianiem [13]. Utratę masy kostnej zaobserwowano u chorych z chłoniakami, którzy otrzymali leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów, leków alkilujących i radioterapii, gdzie każde z nich osobno może powodować hipogonadyzm. Najwyższy poziom utraty kości zaobserwowano u kobiet przed menopauzą, które doświadczyły cytotoksycznej lub indukowanej leczeniem hormonalnym ablacji jajników [14].

Czynniki predykcyjnymi przedwczesnego wygasania czynności jajników u kobiet z rakiem piersi otrzymujących chemioterapię są wiek i rodzaj zastosowanego protokołu leczenia. Całkowita utrata funkcji jajników występuje szczególnie po zastosowaniu chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, chlorambucylu i mitomycyny-C. Cyklofosfamid jest najczęstszym chemioterapeutycznym indukującym brak miesiączki. Przedwczesna menopauza jest zależna od jego skumulowanej dawki. U kobiet przed menopauzą terapia tamoksyfenem jest związana z utratą gęstości kości z powodu antyestrogenowego działania tego leku, po menopauzie wykazuje działanie raczej protekcyjne z powodu częściowego działania agonistycznego na receptor estrogenowy.

Pacjentki z osteoporozą związaną z nowotworem złośliwym są generalnie w młodszym wieku niż chore z osteoporozą po menopauzie [15]. Wczesna ocena czynników ryzyka tkanki kostnej na podstawie obciążonego wywiadu rodzinnego, neuropatii obwodowej, która może występować wtórnie do terapii nowotworowej, wywiadu chorobowego, badania fizykalnego, diety i ćwiczeń fizycznych, a także zmiany w BMD w czasie, mają pierwszorzędne znaczenie.

Wykrywanie przerzutów do kości

Wiele technik obrazowania ma zastosowanie w wykrywaniu przerzutów do kości jednak każda z nich ma pewne ograniczenia [16]. Dwie klasyczne metody radiografia i scyntygrafia mają ograniczoną czułość i swoistość. Preferuje się wykonywanie tomografii komputerowej oraz rezonansu ze względu na ich znacznie większą dokładność [17]. Nowoczesne urządzenia pozwalają na skanowanie dużej części ciała z niewielkim narażeniem na promieniowanie (dla CT) oraz w rozsądnym czasie (dla MRI). Podczas gdy MRI jest bardziej odpowiedni do wykrywania wczesnego nacieku, gdy nowotwór jest jeszcze ograniczony do szpiku kostnego oraz zapewnia lepsze obrazowanie nacieku tkanek

Piotr Magnowski et al. *Utrata masy kostnej u pacjentek z nowotworami złośliwymi narządów płciowych.*

miękkich, CT zapewnia lepszą charakterystykę integralności kości. Bardziej wyrafinowane metody, jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET), zwykle stosuje się w połączeniu z CT (PET / CT). Wybór metody obrazowania tkanki kostnej zależy od rodzaju nowotworu pierwotnego, objawów u pacjenta i lokalizacji guza.

Naruszona integralność kości może zagrażać rdzeniowi kręgowemu lub innym narządom. Może być wymagana pilna interwencja chirurgiczna w celu stabilizacji kręgosłupa i zlikwidowania ucisku na nerwy. Dla kości długich, zmiany obejmujące 50% części korowej lub większe niż 2,5-3 cm są uważane za istotny czynnik złamań patologicznych. Wymagana jest ocena kliniczna do badania wszystkich komplikacji związanych z przerzutami nowotworu. Szczególnie ocena stabilności mechanicznej kręgosłupa jest skomplikowana. Podejście do oceny stabilności w oparciu o CT może być bardziej dokładne, ponieważ zapewnia zarówno lepszą ocenę ilościową lokalnej gęstości kości jak również regionu kości z wysokim ryzykiem złamań patologicznych. Wykazano, że metody obrazowania kości stosowane z oceną wytrzymałości kości u chorych z osteoporozą mogą być adaptowane do badania kości z przerzutami nowotworowymi [18].

Prewencja i leczenie

Styl życia, wapń i witamina D

Styl życia jest kluczowym elementem dla poprawy jakości życia i maksymalizacji wszelkiego leczenia farmakologicznego u chorych na raka. Organizacje takie jak American Cancer Society, World Cancer Research Found/American Institute for Cancer Research i American College of Sports Medicine rekomendują pewne istotne wytyczne dla chorych z nowotworami złośliwymi [19]. Zaleca się co najmniej 30 minut dziennie aktywności fizycznej przez co najmniej 5 dni w tygodniu. Ćwiczenia fizyczne wzmacniają siłę mięśni i powodują wzrost masy kostnej, zmniejszając także ryzyko upadków i potencjalnych złamań szyjki kości udowej.

Pacjentki z nowotworami są w szczególny sposób narażone na działanie czynników ryzyka, które mogą predysponować do niedoboru witaminy D. Wśród nich wymienić należy niewystarczającą ekspozycję na światło słoneczne, trudności z przyjmowaniem pokarmów i liczne leki, które zmniejszają wchłanianie witaminy D [20]. Ocenia się, że około 76-88 % chorych na raka piersi ma niski poziom witaminy D (<20 ng/ml) [21]. W ostatnich badaniach wykazano, że niski poziom witaminy D jest częstym problemem wśród nowo zdiagnozowanych chorych na raka piersi z niedoborem na poziomie około 44 % [22]. Udowodniono, że Afroamerykanki są narażone bardziej niż kobiety rasy kaukaskiej. Niewiele jest badań klinicznych z zastosowaniem witaminy D u chorych na raka [23]. W jednym z ostatnich projektów z podwójnie ślepą próbą badanie II fazy z randomizacją z udziałem chorych na raka piersi leczonych inhibitorami aromatazy przy zastosowaniu witaminy D2 udowodniono korzyść takiego leczenia w postaci zmniejszenia dolegliwości mięśniowo-szkieletowych. Chore stosujące witaminę D miały również wyższą BMD w szyjce kości udowej. Jednak w aktualnych rekomendacjach nie zaleca się rutynowej oceny stężenia 25-hydroksywitaminy D u chorych na raka piersi. Ze względu na brak dostępnych wyników badań klinicznych, nie ma także rekomendowanych wartości dla suplementacji witaminy D lub wapnia. Najczęściej witaminę D podaje się w celu doprowadzenia poziomu w surowicy 25

-hydroksywitaminy D powyżej 20 ng / ml (50 nmol/l). Według danych uzyskanych u kobiet po menopauzie, dzienne spożycie witaminy D powinno wynosić co najmniej 800 jm, wraz z wapniem w żywności i suplementach na poziomie 1000mg. Preferowane jest dostarczanie wapnia w diecie, ponieważ wysokie dawki w suplementach związane są ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń sercowo-naczyniowych. Zalecenia te pochodzą z National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Bone Health in Cancer Care Task Force dla kobiet przed menopauzą z ryzykiem utraty tkanki kostnej związanej z leczeniem raka [24]. Należy podkreślić, że wystarczające spożycie wapnia i witaminy D wśród chorych stosujących bisfosfoniany podawane dożylnie lub denosumab chroni przed ryzykiem hipokalcemii.

Bisfosfoniany

W licznych badaniach wykazano, że bisfosfoniany mają określony potencjał przeciwnowotworowy o działaniu bezpośrednim i pośrednim, co powoduje nie tylko zmniejszenie utraty kości lecz również zmniejszenie masy guza. Bisfosfoniany przerywają opisane wyżej „błędne koło” w mikrośrodkowisku kości pomiędzy komórkami nowotworowymi i osteoklastami. W szczególności kwas zoledronowy, zwiększając różnicowanie $\gamma\delta$ komórek T (subpopulacja limfocytów T odgrywa główną rolę w niszczeniu komórek nowotworowych), a także wykazują silną aktywność anty-angiogenną. Nie ma wyraźnego wpływu terapii hamującej osteoklasty na masę guza. Sugeruję się jednak, że silny wpływ na hamowanie osteoklastów może istotnie wpływać na czas przeżycia [25]. Bisfosfoniany powodują redukcję powikłań kostnych u kobiet z rakiem piersi o 15-40% [26]. W badaniu Zometa-Femara Adjuvant Therapy Synergy Trial (ZO-FAST) oceniono, że bisfosfoniany odgrywają istotną rolę jako czynnik anty-przerzutowy u chorych na raka piersi. Skuteczność kwasu zoledronowego potwierdzono także w badaniu ABCSG u kobiet przed menopauzą z rakiem piersi, zaobserwowano istotną poprawę przeżycia wolnego od choroby [27]. Kwas zoledronowy zmniejsza ryzyko przerzutów do kości ale również przerzutów pozaszkieletowych, co wskazuje na jego przeciwnowotworowe działanie układowe. Brak jest badań klinicznych potwierdzających tak korzystne działanie bisfosfonianów w innych nowotworach.

Denosumab

RANKL (ang. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) jest kluczowym mediatorem przerzutów do kości. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże i neutralizuje RANKL. Denosumab blokuje RANKL przed aktywnością RANK (ang. *Receptor activator of nuclear factor kappa-B*) na osteoklastach. Działanie takie powoduje hamowanie tworzenia osteoklastów oraz ich funkcjonalność a tym samym redukuje resorpcję kości. Denosumab stosuje się w zapobieganiu i leczeniu przerzutów do kości.

Zalecenia ogólne

Wnioskuje się, że terapia nowotworu bez przerzutów do kości nie wymaga leczenia zwiększającego masę kostną. Ocena ryzyka powinna być stosowana jak u pacjentów nienowotworowych [28]. Zalecane są szczegółowe badania ukierunkowane na identyfikację czynników ryzyka niskiej BMD, upadków i złamań, a także nierozpoznanych złamań kręgow. BMD oceniana z kości udowej i kręgosłupa powinny być mierzone przez DXA

zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi stosowania DXA u pacjentów nienowotworowych. FRAX (ang. WHO *fracture risk assessment tool*) powinna być obliczana przy użyciu BMD szyjki kości udowej i farmakoterapii zgodnie z wytycznymi dla pacjentów nienowotworowych.

U kobiet po menopauzie i mężczyzn powyżej 50 roku życia chorych na nowotwór złośliwy z osteoporozą stwierdzoną w DXA (T-score $\leq -2,5$ dla szyjki kości udowej lub kręgosłupa lędźwiowego) lub patologicznymi złamaniami kości zaleca się badania laboratoryjne w celu wykluczenia wtórnych przyczyn utraty masy kostnej: morfologia, wapń, fosfor, fosfataza alkaliczna, TSH, 25-hydroksywitamina D, kreatynina, białka w surowicy. Stosowanie znaczników obrotu kostnego w celu polepszenia oceny ryzyka złamań lub monitorowania terapii jest nadal przedmiotem analiz. Jednakże, u pacjentów z chorobą przerzutową do kości i podwyższonymi markerami resorpcji kości należy się spodziewać gorszego rokowania i zwiększonej śmiertelności [29].

Obserwacja układu kostnego chorych na nowotwór

W okresie obserwacji po leczeniu należy wziąć pod uwagę takie czynniki jak stan wyjściowy układu kostnego, ubytek tkanki kostnej w postaci osteoporozy i złamań patologicznych, czynniki ryzyka oraz rodzaj leczenia zastosowanego do terapii nowotworu. Utrata masy kostnej wywołanej terapią przeciwnowotworową jest wyjaśniana w większości przypadków spadkiem ilości hormonów płciowych indukowany terapią. W okresie obserwacji należy się więc koncentrować na pomiarach BMD i markerów obrotu kostnego (BTMs – ang. *bone turnover markers*). Celem leczenia jest utrzymanie lub zwiększenie BMD. BTMs mogą rosnąć lub maleć w zależności od terapii.

Utrata masy kostnej u chorych na nowotwory narządów płciowych

Kobiety z nowotworami narządów płciowych żyją obecnie dłużej dzięki często wczesnej diagnozie i coraz lepszym schematom leczenia. Pacjentki są leczone głównie operacyjnie z usunięciem jajników, czyli wykonuje się u nich chirurgiczna kastrację. Drugi etap leczenia obejmuje chemioterapię (rak jajnika i surowiczy rak endometrium), radioterapię (rak endometrialny endometrium) i radiochemioterapię u chorych z rakiem szyjki macicy. Radioterapia stosowana na pola obejmujące jajniki prowadzi także do kastracji. Wysokodawkowa miejscowa radioterapia związana jest z utratą tkanki kostnej proporcjonalnej do dawki promieniowania. Liczba osteoblastów zmniejsza się pod wpływem promieniowania co związane jest z zmniejszoną produkcją kolagenu i zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej [30].

Niewiele jest badań, których celem była ocena masy kostnej u chorych na nowotwory narządów płciowych. Utrata tkanki kostnej związana z radioterapią z powodu nowotworów ginekologicznych pozostaje kontrowersyjna. Kobiety przed menopauzą z rakiem szyjki macicy leczone operacyjnie z usunięciem jajników i radiochemioterapią powinny być rozpatrywane jako grupa ryzyka utraty tkanki kostnej. W licznych badaniach wykazano podwyższenie ryzyka u kobiet z powodu usunięcia jajników. Szczególną grupę ryzyka osteoporozy stanowią kobiety poddawane radiochemioterapii po usunięciu jajników [31]. W badaniach z zastosowaniem estrogenowej terapii zastępczej dowodzi się redukcji złamań osteoporotycznych u kobiet po usunięciu jajników [32]. Należy więc przyjąć, że estrogenowa terapia zastępcza

jest wskazana u kobiet przed menopauzą ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy z powodu leczenia przeciwnowotworowego. W świetle tych danych leczenie z zastosowaniem preparatów wapnia, witaminy D, bisfosfonianów, selektywnych modulatorów receptorów estrogenowych, jak również regularne ćwiczenia fizyczne są istotne w prewencji złamań osteoporotycznych.

Potrzebne są dalsze badania u kobiet leczonych z powodu złośliwych nowotworów ginekologicznych poddawanych usunięciu jajników i leczeniu uzupełniającemu w celu wyjaśnienia mechanizmów związanych z utratą tkanki kostnej.

Należy pamiętać, że układ kostny często jest uszkodzony u kobiet z chorobą nowotworową. Spowodowane może to być przerzutami do kości lub utratą tkanki kostnej i złamaniami patologicznymi spowodowanymi terapią przeciwnowotworową. Te powikłania związane z różnymi komplikacjami w znacznym stopniu upośledzają jakość życia. Aby zachować odpowiednią masę kostną i zmniejszyć ryzyko jej utraty należy pamiętać o dostępnych skutecznych terapiach wiążących się z niewielkimi i akceptowalnymi niedogodnościami. Liczne dostępne rekomendacje grup eksperckich są niezwykle pomocne w identyfikacji grup ryzyka utraty tkanki kostnej i postępowania z takimi pacjentkami.

Oświadczenie autorów:

1. Piotr Magnowski – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.
2. Hubert Wolski – współautor tekstu pracy.
3. Magdalena Magnowska – współautor tekstu pracy, autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
4. Ewa Nowak-Markwitz – współautor pracy, korekta i ostateczna akceptacja manuskryptu.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. WHO (2011) Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. WHO, Geneva.
2. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006, 12, 6243–6249.
3. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004, 350, 1655–1664.
4. Rizzoli R, Body J, Brandt M, [et al.]. Cancer-associated bone disease. *Osteoporosis Int.* 2013, 24, 929–2953.
5. Cazzaniga M, Pronzato P, Leto di Priolo SL, [et al.]. Patterns of relapse and modalities of treatment of breast cancer: the 'IRIS' Project, a multicenter observational study. *Oncology.* 2004, 66, 260–268.
6. Reuss-Borst M, Hartmann U, Scheede C, [et al.]. Prevalence of osteoporosis among cancer patients in Germany: prospective data from an oncological rehabilitation clinic. *Osteoporos Int.* 2012, 23, 1437–1444.
7. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia.* 2009, 23, 435–441.
8. Chappard D, Bouvard B, Basle MF, [et al.]. Bone metastasis: histological changes and pathophysiological mechanisms in osteolytic or osteosclerotic localizations. A review. *Morphologie.* 2011, 95, 65–75.

Piotr Magnowski et al. *Utrata masy kostnej u pacjentek z nowotworami złośliwymi narządów płciowych.*

9. Chappard D, Libouban H, Legrand E, [et al.]. Computed microtomography of bone specimens for rapid analysis of bone changes associated with malignancy. *Anat Rec (Hoboken)*. 2010, 293, 1125-1133.
10. Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, [et al.]. Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nat Geosci*. 2006, 440, 692-696.
11. Leeming DJ, Dellling G, Koizumi M, [et al.]. Alpha CTX as a biomarker of skeletal invasion of breast cancer: immunolocalization and the load dependency of urinary excretion. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006, 15, 1392-1395.
12. Lu Y, Zhang J, Dai J, [et al.]. Osteoblasts induce prostate cancer proliferation and PSA expression through interleukin-6-mediated activation of the androgen receptor. *Clin Exp Metastasis*. 2004, 21, 399-408.
13. VanderWalde A, Hurria A. Aging and osteoporosis in breast and prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2011, 61, 139-156.
14. Hadji P. Guidelines for osteoprotection in breast cancer patients on an aromatase inhibitor. *Breast Care (Basel)*. 2010, 5, 290-296.
15. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol*. 2012, 30, 3665-3674.
16. Costelloe CM, Rohren EM, Madewell JE, [et al.]. Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis. *Lancet Oncol*. 2009, 10, 606-614.
17. Bristow RG. Biomarkers of clinical trials using molecular inhibitors and radiotherapy: state-of-the-art. Preface. *Cancer Metastasis Rev*. 2008, 27, 337-338.
18. Keaveny TM, Kopperdahl DL, Melton LJ 3rd, [et al.]. Age-dependence of femoral strength in white women and men. *J Bone Miner Res*. 2010, 25, 994-1001.
19. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, [et al.]. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2010, 42, 1409-1426.
20. Bączyk G, Chuchracki M, Klejewski A. Związek pomiędzy wybranymi parametrami biochemicznym i czynnikami klinicznymi a gęstością mineralną kości u kobiet z osteoporozą w okresie pomenopauzalnym. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 194-201.
21. Neuhauser ML, Sorensen B, Hollis BW, [et al.]. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *Am J Clin Nutr*. 2008, 88, 133-139.
22. Napoli N, Vattikuti S, Ma C, [et al.]. High prevalence of low vitamin D and musculoskeletal complaints in women with breast cancer. *Breast J*. 2010, 16, 609-616.
23. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F, [et al.]. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2011, 129, 107-116.
24. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk in the Women's Health Initiative. *Osteoporos Int*. 2013, 24, 2371-2372.
25. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, [et al.]. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010, 376, 1989-1999.
26. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 2, CD003474.
27. Gnant M, Milneritsch B, Schippinger W, [et al.]. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009, 360, 679-691.
28. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, [et al.]. Osteoporosis Canada 2010 Guidelines for the Assessment of Fracture Risk. *Can Assoc Radiol J*. 2011, 62, 243-250.
29. Coleman R, Costa L, Saad F, [et al.]. Consensus on the utility of bone markers in the malignant bone disease setting. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011, 80, 411-432.
30. Sams A. The effect of 2000 r of x-rays on the acid and alkaline phosphatase of mouse tibiae. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med*. 2000, 10, 123-140.
31. Nishio K, Tanabe A, Maruoka R, [et al.]. Bone mineral loss induced by anticancer treatment for gynecological malignancies in premenopausal women. *Endocr Connect*. 2012, 2, 11-17.
32. Vesco KK, Marshall LM, Nelson HD, [et al.]. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women. *Menopause*. 2012, 19, 510-516.