

Lek. med. Hubert Bochyński

Wpływ terapii przeciwnowotworowych na układ kostny

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor:

Ewa Nowak-Markwitz



Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Lista skrótów

BMD- gęstość mineralna kości (ang. *bone mineral density*)

WHO- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organisation*)

SD- odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

BKKU- bliższy koniec kości udowej

DXA- absorbcjometria rentgenowska (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*)

BMI- wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

DBP- białko wiążące witaminę D (ang. *vitamin D binding protein*)

NOF- Narodowa Fundacja Osteoporozy USA (ang. *National Osteoporosis Foundation*)

FDA- Agencja Żywności i Leków USA (ang. *Food and Drug Administration*)

RANKL- ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand*)

WHI- Inicjatywa dla Zdrowia Kobiet (ang. *Woman's Health Initiative*)

SERM- Selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. *Selective Estrogen Receptor Modulators*)

PTH- Parathormon

HGSC- surowiczy rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *High-Grade Serous Carcinoma*)

LGSC- surowiczy rak jajnika o wysokim stopniu zróżnicowania (ang. *Low-Grade Serous Carcinoma*)

HPV- wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papilloma virus*)

LVSI- naciek przestrzeni naczyniowych guza (ang. *Lymph vascular space invasion*)

MCP1- białko 1 chemoatraktanta monocytów (ang. *Monocyte Chemoattractant Protein 1*)

ER - receptor estrogenowy; (ang. *estrogen receptor*)

Spis treści

Lista skrótów	2
Spis treści	3
I. Wstęp.....	5
Osteopenia i osteoporoza.....	5
Nowotwory złośliwe kobiecych narządów płciowych.....	14
Wpływ terapii przeciwnowotworowych na układ kostny	19
II. Cel badań	24
III. Materiał i metody.....	25
Materiał.....	25
Metody.....	26
IV. Wyniki i ich omówienie.....	28
Badane grupy.....	28
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych przed i po operacji/wdrożonej terapii w nowotworach narządów płciowych - bez podziału na grupy.....	39
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych przed i po operacji/wdrożonej terapii w badanych grupach głównych nowotworów.....	42
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w zależności od rodzajów zastosowanego leczenia.....	47
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w zależności od dokładnego typu i kombinacji zastosowanych metod leczenia	53
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w nowotworach narządów płciowych w zależności od wieku pacjentek – podział pacjentek będących przed okresem menopauzy i po menopauzie.....	55
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w grupach pacjentek z podziałem na rodzaj nowotworu i menopauzę	59
V. Dyskusja.....	64

VI.	Podsumowanie.....	70
VII.	Wnioski	72
VIII.	Streszczenie.....	73
IX.	Summary.....	76
X.	Piśmiennictwo.....	79

I. Wstęp

Leczenie chorych na nowotwory złośliwe obejmuje leczenie operacyjne, leczenie energią promienistą oraz leczenie systemowe. Chirurgia i radioterapia są z zasady terapiami lokalnymi. Obejmują swym zasięgiem określony obszar anatomiczny i tylko w tym obszarze wykazują swoje działanie. Działania niepożądane lub uboczne takiego leczenia najczęściej obserwuje się też tylko w zdefiniowanej lokalizacji anatomicznej. Terapie systemowe, czyli chemioterapia lub leczenie biologiczne przy pomocy aktywnych cząstek białkowych są terapiami działającymi na wszystkie komórki organizmu i dlatego działania niepożądane mogą dotyczyć różnych narządów, często odległych od pierwotnej lokalizacji nowotworu. Układ kostny, mimo że po okresie dojrzewania nie wykazuje już wzrostu, to jednak nadal podlega ciągłej przemianie. Komórki, jak w każdym innym narządzie ulegają apoptozie lub nekrozie i muszą być zastępowane nowymi. Leczenie onkologiczne może wywierać wpływ na te procesy.

Osteopenia i osteoporoza

Osteoporoza i osteopenia i są przewlekłymi stanami chorobowymi, które objawiają się spadkiem masy kostnej oraz zaburzeniami mikroarchitektury kości. Procesy te są najczęściej wynikiem starzenia się, zmian hormonalnych okresu klimakterium oraz zaburzeń metabolicznych. Jednak najsilniejszym czynnikiem, który decyduje o spadku lub nie masy kostnej wraz z postępującym procesem starzenia, są czynniki genetyczne. Osteopenia jest terminem wywodzącym się z histopatologii, który powstał w celu opisanego pośredniego stanu gęstości kostnej, pomiędzy kością o prawidłowej budowie i kością osteoporotyczną, która wskazuje na zwiększone ryzyko złamań w porównaniu do zdrowych przedstawicieli populacji.

WHO określiło kryteria diagnostyczne osteopenii i osteoporozy. Parametrem, na którym oparte są te rozpoznania jest gęstość mineralna kości (BMD). Parametr ten, wyrażony w gramach na centymetr sześcienny (g/cm^3) jest powszechnie używany do oceny ogólnej wytrzymałości kości (Compston, 1995). Jednak nie porównuje się bezpośrednich wartości BMD u chorych. Wprowadzono dwa wskaźniki, które w pośredni sposób wskazują na istnienie osteopenii lub osteoporozy; są to T-score i Z-score (Kanis, 1994). T-score opisuje gęstość mineralną aktualnie badaną u pacjenta w porównaniu do średniej w populacji młodych, zdrowych ludzi o tej samej płci, (Brunader and Shelton, 2002), natomiast Z-score jest ilością standardowych odchyłeń BMD osoby w badanej populacji do osób tej samej płci i w tym samym wieku. Dla obu wspomnianych parametrów wartością graniczną dla rozpoznania osteoporozy WHO określa poziom 2.5 odchylenia standardowego (SD) poniżej

średniej mineralnej gęstości kości młodej zdrowej kobiety. Z kolei osteopenia (niska masa kostna) jest opisana jako obniżenie BMD większe niż 1.0 SD, ale mniejsze niż 2.5 SD w porównaniu do gęstości mineralnej kości u młodej kobiety (Kanis, 1994).

Badania gęstości kości i wyznaczanie T-score, początkowo opierano na BMD bliższego końca kości udowej (BKKU), mierzonego przy użyciu absorpcjometrii rentgenowskiej (ang. *dual-energy x-ray absorptiometry*; DXA). Obecnie parametr ten opisuje się na podstawie pomiarów z różnych regionów szkieletu. Niemniej, organizacje *National Osteoporosis Foundation* (NOF) i *International Society for Clinical Densitometry* uznają pomiary metodą absorbcjometrii rentgenowskiej kości udowej i/lub kręgosłupa za preferowaną metodę diagnostyki osteoporozy (Leib *et al.*, 2004; Cosman *et al.*, 2014).

Istnieje wiele doniesień, pochodzących ze zróżnicowanych badań epidemiologicznych, dowodzących korelacji pomiędzy zwiększeniem ryzyka złamań wraz ze spadkiem BMD (Marshall, Johnell and Wedel, 1996; Cummings *et al.*, 2002; Felsenberg *et al.*, 2002; Miller *et al.*, 2002). Najskuteczniejszym narzędziem do tego celu wydaje się być ocena jakości kości, opierająca się zarówno na BMD, jak i wytrzymałości kostnej. Włączenie drugiego z czynników pozwala na dodatkową ocenę strukturalnych i materiałowych właściwości kości, które mogą odgrywać równie ważną rolę w tego typu badaniach (Link and Majumdar, 2003; Felsenberg and Boonen, 2005). Do czynników strukturalnych zalicza się geometrię (rozmiar i kształt) oraz mikroarchitekturę (m.in. głębokość i porowatość) kości. Czynniki materiałowe zawierają w sobie mineralizację, kompozycję kolagenową, jak i występowanie uszkodzeń (np. mikropęknięć). Powyższe elementy wytrzymałości kości są szczególnie zależne od obrotu kostnego, podczas którego następuje resorpcja starzejących się elementów kostnych oraz tworzenie nowych (Link and Majumdar, 2003; Felsenberg and Boonen, 2005). U starszych kobiet zaburzenia normalnej przebudowy kości mają wpływ na opisane wyżej właściwości, zwiększając podatność na złamania (Seeman, 2008). Ponadto, niedobory estrogenów po menopauzie zostały powiązane ze zwiększoną utratą masy kostnej, prowadząc do znacznego zwiększenia ryzyka złamań (Felsenberg and Boonen, 2005; Seeman, 2008). Obniżone stężenia estrogenów powodują zwiększoną resorpcję kości poprzez wydłużenie czasu życia osteoklastów, jak i spowalniają proces ich odbudowy zmniejszając przeżywalność osteoblastów (Seeman, 2008). Udowodniono, że terapie obniżające resorpcję zmniejszają ryzyko złamań kręgowych bez znacznego zwiększania BMD w odcinku lędźwiowym, dostarczając dalszych dowodów na udział czynników nieopisywanych przez ten wskaźnik w wytrzymałości szkieletu (Cummings *et al.*, 2002). Dlatego u pacjentek po menopauzie zmiany w stężeniach markerów obrotu kostnego mogłyby być oceniane w celu bardziej rzetelnej oceny stanu kości i redukcji ryzyka złamań.

Epidemiologia

W Polsce osteoporoza występuje u około 20% kobiet, natomiast osteopenię stwierdza się u 40% kobiet. Problem dotyczy 2,4 mln Polek, szczególnie pacjentek w wieku około- i pomenopauzalnym (Janiszewska M i wsp., 2015). Choć dane są fragmentaryczne i niepełne, szacuje się, że sytuacja epidemiologiczna nie odbiega od tej, obserwowanej w USA. Wskaźnik występowania osteopenii na podstawie pomiaru całkowitej gęstości kości biodrowej w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych u kobiet wynosił 36%. (Looker *et al.*, 2010). Osteopenia jest mniej rozpowszechniona wśród mężczyzn; u 30 % mężczyzn w wieku 50 lat lub starszych diagnozuje się osteopenię szyjki kości udowej, a u 12 % osteopenię całego biodra. W przeciwieństwie do kobiet, częstość występowania osteopenii wśród starszych mężczyzn drastycznie wzrasta wraz z wiekiem.

W przeprowadzonych badaniach, rozwinięcie się z osteopenii osteoporozy zajęło 17 lat w przypadku kobiet z łagodną osteopenią, 5 lat w przypadku kobiet z umiarkowaną osteopenią i 1 rok w przypadku kobiet z zaawansowaną osteopenią (Gourlay *et al.*, 2012). Co ciekawe, czas potrzebny do przejścia z osteopenii w osteoporozę u kobiet z prawidłową gęstością kości (T-score $\geq -1,0$), nie różnił się od tego u kobiet z łagodną osteopenią. Z drugiej strony, starszy wiek był znacznie skorelowany z krótszym czasem progresji choroby.

W oddzielnej analizie głównymi czynnikami determinującymi czas potrzebny do rozwoju osteoporozy lub złamań, zarówno wśród mężczyzn, jak i kobiet nie mających jeszcze osteoporozy, były: wiek, płeć i wyjściowy T-score (Frost *et al.*, 2009). W modelowaniu prognostycznym stratyfikowanym przez trzy powyższe czynniki oszacowano czas do wystąpienia 20-procentowego ryzyka rozwoju osteoporozy lub złamania. Okres ten wahał się od ponad 15 lat dla 60-letniego mężczyzny z łagodną osteopenią do 2,5 roku dla 80-letniej kobiety z ciężką osteopenią (Frost *et al.*, 2009).

Etiopatogeneza

Prawidłowy obrót kostny obejmuje równowagę między procesami resorpcji i tworzenia kości, w których osteoklasty usuwają (resorbują) kość przez zakwaszenie i proteolityczne trawienie a osteoblasty wydzielają osteoid (organiczną macierz kości) do jamy resorpcyjnej (Manolagas, 2000). U kobiet po menopauzie tempo obrotu kostnego gwałtownie wzrasta i pozostaje podwyższone przez okres do 40 lat po ustaniu czynności jajników prowadząc do ciągłej, postępującej utraty masy kostnej (Garnero *et al.*, 1996). Uważa się, że podstawą zwiększonego obrotu kostnego jest częściowo skrócenie czasu życia osteoblastów i wydłużenie czasu życia osteoklastów (Manolagas, 2000). Do ryzyka złamania osteoporotycznego przyczynia się kilka wzajemnie na siebie oddziałujących

czynników, w tym kliniczne, medyczne, behawioralne, żywieniowe i genetyczne (Cooper and Melton, 1992).

Głównym wyznacznikiem gęstości kości u osoby starszej jest jej szczytowa masa kostna (Cooper and Melton, 1992; Mora and Gilsanz, 2003), której przyrost rozpoczyna się w łonie matki i zazwyczaj kończy się przed 40 rokiem życia. Głównym czynnikiem wpływającym na ten proces jest masa kości nabyta w okresie dojrzewania (Cooper and Melton, 1992; Mora and Gilsanz, 2003). Uważa się, że niska szczytowa masa kostna wiąże się ze zwiększonym ryzykiem późniejszych złamań osteoporotycznych, (Mora and Gilsanz, 2003; Lane, 2006).

W pierwszych latach po ustaniu czynności jajników w okresie menopauzy resorpcja kości ulega przyspieszeniu, powodując obniżenie masy kostnej wraz z wiekiem (Garnero *et al.*, 1996; Hannan *et al.*, 2000). Dlatego też, oprócz szczytowej masy kostnej, czynnikiem ryzyka utraty gęstości kości jest samo starzenie się (Cooper and Melton, 1992).

Ponadto, kobiety po menopauzie z niską masą ciała, niskim procentem tkanki tłuszczowej w organizmie lub niskim wskaźnikiem masy ciała, są w grupie zwiększonego ryzyka niskiej masy kostnej i nadmiernej resorpcji kości, a obie z tych charakterystyk są niezależnymi czynnikami przyczyniającymi się do osteoporozy pomenopauzalnej (Ravn *et al.*, 1999).

U kobiet w wieku 65 lat i starszych wykazano, że zarówno niskie stężenie estradiolu całkowitego w surowicy (<5 pg/mL), jak i wysokie stężenie globuliny wiążącej hormony płciowe (≥ 1 μ g/dL) w surowicy, zwiększają ryzyko złamań biodra i kręgow, niezależnie od BMD (Cummings *et al.*, 1998). W kilku badaniach udokumentowano również powiązanie między wcześniejszym występowaniem złamań w dowolnej lokalizacji a zwiększonym ryzykiem przyszłych złamań kręgow i biodra (Cummings *et al.*, 1995; Black *et al.*, 1999; Klotzbuecher *et al.*, 2000; Lindsay *et al.*, 2001). Obserwacje te sugerują, że istniejące defekty w mikroarchitekturze kości mogą wpływać na predyspozycję do złamań i że ryzyko to może być niezależne od BMD. Ponadto wykazano, że u 20% kobiet, u których wystąpiło incydentalne złamanie kręgow, w ciągu kolejnego roku dochodzi do ponownych złamań (Lindsay *et al.*, 2001).

Osteoporoza wtórna jest definiowana jako występowanie niskiej masy kostnej z mikroarchitektonicznymi zmianami w kości prowadzącymi do złamań kruchych. Jest to związane z wieloma zaburzeniami medycznymi, w tym z chorobami przewodu pokarmowego (np. zespoły upośledzonego wchłaniania i nieswoiste zapalenia jelit), zaburzeniami hematologicznymi (np. talasemia i niedokrwistość złośliwa) oraz stanami hipogonadalnymi. Ponadto, ekspozycja na niektóre leki może przyczyniać się do rozwoju i/lub nasilenia osteoporozy (Lane, 2006). Głukokortykoidy są najczęściej wymienianą grupą leków, wpływającą na jakość kości (Peel *et al.*, 1995; Saag, 2003). Wielkość złamań u mężczyzn i kobiet leczonych tą grupą leków jest nieproporcjonalna do

obserwowanego zmniejszenia BMD, co skłania badaczy do spekulacji, że oprócz zmniejszenia masy kostnej, leczenie glukokortykoidami może prowadzić do defektów jakości kości poprzez zwiększenie obrotu kostnego i perforacji kości gąbczastych (Peel *et al.*, 1995; Van Staa *et al.*, 2003).

Istnieje szereg behawioralnych czynników ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo rozwoju osteoporozy i złamań atraumatycznych. Jednym z nich jest palenie papierosów, które wiąże się z przyspieszoną utratą masy kostnej i zwiększonym ryzykiem złamań biodra u osób starszych, co prawdopodobnie jest spowodowane przynajmniej częściowo zmniejszoną wydajnością jelitowego wchłaniania wapnia (Law and Hackshaw, 1997; Krall and Dawson-Hughes, 1999). W niektórych badaniach niski poziom aktywności fizycznej był dodatnio skorelowany z ryzykiem złamań (Cummings *et al.*, 1995; Albrand *et al.*, 2003). Jednakże, po uwzględnieniu zmiennych zakłócających (np. samooceny stanu zdrowia i funkcji nerwowo-mięśniowych), korelacja ta nie zawsze pozostawała istotna w badaniach klinicznych (Cummings *et al.*, 1995; Albrand *et al.*, 2003). Spożycie alkoholu w ilości 207 ml lub więcej (≥ 7 fl oz) tygodniowo jest czynnikiem ryzyka utraty masy kostnej (Hannan *et al.*, 2000). Ponadto, spożycie kofeiny było dodatnio skorelowane z ryzykiem złamania biodra i zwiększoną resorpcją kośćca u starszych kobiet z wariantem tt receptora witaminy D (Cummings *et al.*, 1995).

Spożycie wapnia w diecie jest umiarkowanie skorelowane z BMD, chociaż związek ten jest widoczny głównie u szczupłych mężczyzn i kobiet z niskimi wartościami BMI (< 27 kg/m²) (Nguyen, Center and Eisman, 2000). Niedobór witaminy D jest uznanym czynnikiem ryzyka złamań u osób starszych, ze względu na większy obrót kostny, zmniejszone wchłanianie wapnia i utratę masy kostnej wynikającą z wtórnej nadczynności przytarczyc (Lips, 2001). Wykazano, że wiele leków wydawanych na receptę również zaburza wchłanianie wapnia, w tym leki moczopędne, kortykosteroidy, leki przeciwdrgawkowe, leki immunosupresyjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki na astmę zawierające kortykosteroidy i liczne antybiotyki (Cummings *et al.*, 1995; Lane, 2006).

Rasa jest kluczowym czynnikiem determinującym BMD i ryzyko złamań. Wskaźniki zachorowalności uzyskane z badań wśród różnych grup rasowych i etnicznych wykazują, że chociaż kobiety mają ogólnie wyższe wskaźniki złamań w porównaniu z mężczyznami, to różnią się one w zależności od rasy i wieku. Na przykład, u osób rasy białej i azjatyckiej, kobiety wykazywały wyższy wskaźnik złamań we wszystkich grupach wiekowych powyżej 50 lat. W przypadku Latynosów, ludności zamieszkującej Amerykę Łacińską, w wieku 50-59 lat, mężczyźni mieli wyższy wskaźnik złamań niż kobiety, ale ta zależność od płci odwróciła się po 60 roku życia. Mężczyźni rasy czarnej mieli wyższy wskaźnik złamań niż kobiety tej samej rasy do 70 roku życia, ale po przekroczeniu powyższego wieku nastąpiło odwrócenie tej zależności. W przypadku obu płci oraz wszystkich grup

rasowych i etnicznych ryzyko uszkodzenia struktur kostnych gwałtownie rośnie wraz z wiekiem (Villa, Nelson and Nelson, 2001).

Ponadto, kobiety, u których w wywiadzie rodzinnym występowało złamanie biodra, są w przybliżeniu dwukrotnie bardziej narażone na wystąpienie tego rodzaju złamań niż kobiety bez tego obciążenia (Cummings *et al.*, 1995; Albrand *et al.*, 2003).

Profilaktyka i leczenie osteoporozy

Wykazano, że wczesne rozpoznanie i leczenie osteopenii/osteoporozy zmniejsza częstość złamań i poprawia jakość życia. Oprócz predyspozycji genetycznych i hormonalnych, najważniejsze dla przyrostu i utrzymania masy kostnej są czynniki związane z dietą (wystarczające spożycie wapnia i białka), utrzymaniem prawidłowych zapasów witaminy D poprzez ekspozycję na światło słoneczne lub przyjmowanie suplementów oraz konsekwentne ćwiczenia fizyczne z obciążeniem. Z terapeutycznego punktu widzenia, kiedy próbuje się zapobiec utracie lub dąży się do przywrócenia utraconej masy kostnej aktywność fizyczna jest kluczowa.

Ocarino i wsp. (Ocarino *et al.*, 2007) stwierdzili, że codzienne ćwiczenia fizyczne na bieżni napędzanej silnikiem u samic szczurów poddanych owariektomii wpłynęły na zwiększenie masy kości gąbczastych i zbitę tkanki kostnej gąbczastej w kościach długich, jak i na powstawanie nowych połączeń osteocytów oraz na przywrócenie masy kostnej. Ich wyniki dostarczyły dowodów, że ćwiczenia fizyczne mają ważne ochronne i terapeutyczne działanie na osteopenię w kościach szczurów. Wiadomo, że ćwiczenia fizyczne wywołują szereg reakcji fizjologicznych polegających na stymulacji uwalniania hormonu wzrostu, który ma bezpośredni lub pośredni efekt anaboliczny lub pośredniczy w działaniu insulinopodobnego czynnika wzrostu (Brahm *et al.*, 1997; Bigbee *et al.*, 2000; Ocarino *et al.*, 2007).

Asikainen i wsp. sugerują, że kobiety we wczesnym okresie pomenopauzalnym mogą odnieść korzyści (w odniesieniu do gęstości kości) z 30 min codziennego umiarkowanego marszu w jednej do trzech serii w połączeniu z programem treningu oporowego dwa razy w tygodniu (Asikainen, Kukkonen-Harjula and Miilunpalo, 2004). Co więcej, Bonaiuti i wsp. na podstawie metaanalizy randomizowanych badań klinicznych u kobiet po menopauzie wykazali, że chodzenie znacząco zwiększa BMD zarówno w obrębie kręgosłupa, jak i biodra. Dodatkowo udowodnili, że aerobik, ćwiczenia z obciążeniem i ćwiczenia z oporem były korzystne dla BMD kręgosłupa u kobiet po menopauzie (Bonaiuti *et al.*, 2002). Z kolei Martyn-St James i wsp. stwierdzili, że regularne chodzenie nie miało istotnego wpływu na zachowanie BMD w kręgosłupie u kobiet po menopauzie, podczas gdy w ich metaanalizie wykazano istotny pozytywny wpływ na szyjkę kości udowej. Ponadto badacze stwierdzili, że z klinicznego punktu widzenia wpływ chodzenia na BMD może być

zbyt mały w odniesieniu do redukcji złamań i konieczne mogą być interwencje łączące chodzenie z innymi formami ćwiczeń, które zapewniają odpowiednie obciążenie szkieletu i są bardziej bezpośrednio ukierunkowane na jego określone regiony. W niedawno przeprowadzonej metaanalizie również zasugerowano, że zalecenia dotyczące optymalnego wysiłku fizycznego w celu zwiększenia BMD u kobiet przed menopauzą powinny zawierać i jasno opisywać kombinację ćwiczeń wydajnościowych i oporowych, skupionych na odpowiednim obciążeniu konkretnych regionów szkieletu (James and Carroll, 2010).

National Osteoporosis Foundation również popiera aktywność fizyczną, zarówno w celu zapobiegania osteoporozie, jak i dla ogólnego stanu zdrowia, ponieważ jej korzyści są często zmniejszone po zaprzestaniu ćwiczeń. Trening z obciążeniem pomaga utrzymać i zwiększyć BMD, a także masę mięśniową i napięcie mięśni, zmniejszając w ten sposób ryzyko upadku i złamań. Ćwiczenia obciążające obejmują dziedziny takie jak: chodzenie, jogging, Tai-Chi, wchodzenie po schodach, taniec i tenis. Niemniej jednak, osteoporoza nie może być zwalczana wyłącznie poprzez ćwiczenia fizyczne, jako że prawie niemożliwym jest trening mający wpływ na wszystkie kości w organizmie. Najlepszym zaleceniem dla dorosłych jest chodzenie 5 do 8 km tygodniowo. Pomaga to utrzymać a nawet zwiększyć BMD w odcinku lędźwiowo-krzyżowym kręgosłupa i biodrach (Karaguzel and Holick, 2010).

Należy również zachęcać pacjentów do unikania nadmiernego spożywania alkoholu i napojów gazowanych/słodzonych oraz rzucenia palenia. Nadmierne spożycie napojów o wysokiej zawartości kwasu fosforowego powoduje obniżenie zawartości wapnia w organizmie z powodu sekwestracji wapnia pokarmowego w przewodzie jelitowym i koniecznego rozpuszczania minerałów kostnych w celu neutralizacji kwasu - co w konsekwencji prowadzi do rozwoju łagodnej wtórnej nadczynności przytarczyc (Wyshak, 2000; Tucker *et al.*, 2006). Należy również unikać lub ograniczyć do minimum dawki i czas stosowania leków, o których wiadomo, że są szkodliwe dla zdrowia kości, takich jak glikokortykoidy i leki przeciwdrgawkowe.

Prawidłowe żywienie jest jedną z ważnych metod zapobiegania osteopenii/osteoporozie, a dietetyczne czynniki ryzyka są w pełni modyfikowalne. Odpowiednie spożycie wapnia i witaminy D jest najważniejszym czynnikiem żywieniowym w profilaktyce osteopenii/osteoporozy (Karaguzel and Holick, 2010).

Najłatwiejszą metodą uzyskania odpowiedniego spożycia wapnia jest picie chudego mleka. 240 ml chudego mleka zawiera 300 mg wapnia, wypijanie jednej szklanki do każdego posiłku zbliża do zalecanego odpowiedniego spożycia wapnia u osób dorosłych do 50 roku życia. Źródłem tego mikroelementu pochodzenia roślinnego są również brokuły, jarmuż i inne zielone warzywa liściaste (Karaguzel and Holick, 2010).

Witamina D odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu stężenia wapnia i fosforanów w surowicy krwi i jest niezbędna dla rozwoju i zachowania zdrowia kości od urodzenia do śmierci. Niedobór witaminy D jest bardzo częsty u pacjentów z osteoporozą. Tego typu stan nie tylko przyspiesza i nasila osteopenię i osteoporozę zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, ale także powoduje defekty mineralizacji kości i osłabienie mięśni, co zwiększa ryzyko złamań.

Bardzo niewiele pokarmów naturalnie zawiera witaminę D. Należą do nich ryby, takie jak łosoś i makrela (400-500 IU/3,5 uncji), olej z wątroby dorsza (400 IU/5 mL), i żółtko jaja (20 IU). W Europie większość krajów zabrania fortyfikacji mleka witaminą D, wyjątek stanowią Szwecja i Finlandia. Z tego powodu, głównymi źródłami witaminy D w diecie europejskiej są margaryna i niektóre zboża (Holick, 2007).

Głównym źródłem witaminy D dla większości ludzi jest ekspozycja na światło słoneczne. Kiedy skóra jest wystawiona na działanie promieni słonecznych, fotony UVB o długości fali pomiędzy 290 a 315 nm są absorbowane przez naskórkowy 7-dehydrocholesterol. Energia ta przekształca 7-dehydrocholesterol w prowitaminę D₃, która szybko, w procesie zależnym od temperatury, przekształca się w witaminę D₃ (cholekalcyferol). Po uformowaniu jest ona wyrzucana z komórki naskórka do przestrzeni zewnątrzkomórkowej i na drodze dyfuzji dostaje się do krążenia związana z białkiem wiążącym witaminę D (DBP) (Karaguzel and Holick, 2010). Witamina D₃ i witamina D₂, jako witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, są wbudowywane do chylomikronów i wchłaniane do limfy. Witamina D₂ i witamina D₃ są tak samo przyswajalne i są w stanie utrzymać zapotrzebowanie na witaminę D, zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Drenaż limfatyczny do układu żylnego klatki piersiowej umożliwia przedostanie się witaminy D do krążenia, gdzie jest ona wiązana z DBP i lipoproteinami (Haddad *et al.*, 1993). Warto wiedzieć, że po ekspozycji na światło słoneczne, uformowanie i przejście witaminy D z naskórka do głębszych warstw skóry wymaga około 24 godzin. W tym okresie nie powinno się myć skóry środkami rozpuszczającymi tłuszcze (czyli mydłem), ponieważ witamina właśnie jest rozpuszczona w tłuszczu pokrywającym naszą skórę.

Dane z trzeciego badania *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) wykazały, że częstość występowania niedoboru i niewydolności witaminy D wynosi >50% wśród dzieci, osób w średnim wieku oraz starszych dorosłych (Kumar *et al.*, 2009; Holick, 2010).

W świetle powyższych danych, aby podnieść stężenie witaminy D we krwi do odpowiedniego zakresu, konieczna jest suplementacja w ilości od 1500 do 2000 IU dziennie.

Poza wapniem i witaminą D, odpowiednie spożycie magnezu, fosforu, miedzi, cynku, fluoru, witaminy K, witaminy C, kilku witamin z grupy B, karotenoidów, sodu i potasu ma również związek ze zdrowiem kości (Zalloua *et al.*, 2007).

Główne źródła pokarmowe magnezu to pełnoziarniste pieczywo, mleko, płatki śniadaniowe, banany i sok pomarańczowy. Podobnie, podstawowymi źródłami potasu są mleko, ziemniaki, sok pomarańczowy, banan i pomidor (Tucker *et al.*, 1999). Tucker i wsp. stwierdzili, że istnieje istotny związek pomiędzy spożyciem potasu i magnezu a BMD, sugerując, że długotrwała dieta bogata w oba te składniki może być czynnikiem chroniącym przed utratą gęstości kostnej (Tucker *et al.*, 1999). Udowodniono, że podawanie potasu sprzyja retencji wapnia w nerkach, natomiast niskie spożycie potasu zwiększa dobowe wydalenie wapnia z moczem (Lemann, Pleuss and Gray, 1993). W innym badaniu wykazano poprawę stanu kości gąbczastych przy doustnym podawaniu magnezu kobietom z osteoporozą pomenopauzalną (Gruber *et al.*, 2003).

Białko jest również niezbędne dla dobrostanu kości, ale efekt „wypłukiwania” wapnia przez wysokie spożycie białka jest nadal kwestią sporną. Dieta wysokobiałkowa powoduje większe obciążenie kwasami, co jest kompensowane przez organizm pobieraniem wapnia ze szkieletu w celu zrównoważenia pH (Darling *et al.*, 2009). Jednakże białko jest istotnym składnikiem szkieletu, a jego odpowiednie spożycie utrzymuje poziom IGF-1, który jest ważny dla stymulacji osteoblastów i tym samym utrzymania aktywności remodelującej kości.

NOF (Cosman *et al.*, 2014) zaleca rozpoczęcie działań zapobiegających osteoporozie u kobiet po menopauzie i mężczyzn w wieku 50 lat i starszych z osteopenią (T-score między -1,0 a -2,5) wykrytą w szyjce kości udowej lub kręgosłupie i z 10-letnim prawdopodobieństwem złamania biodra $\geq 3\%$ lub 10-letnim prawdopodobieństwem poważnego złamania związanego z osteoporozą $\geq 20\%$, w oparciu o model WHO bezwzględnego ryzyka złamań (Karaguzel and Holick, 2010).

Suplementacja wapnia jest często zalecana w celu zapobiegania osteopenii/osteoporozie i złamaniom. Jednakże niektóre doniesienia wskazują, że sam wapń może nie zapobiegać złamaniom biodra u kobiet, a także sugerują zwiększone ryzyko związane z suplementacją tego mikroelementu. Suplementy węglanu wapnia i cytrynianu wapnia mogą zmniejszać wchłanianie fosforanów, a zrównoważony stosunek wapnia do fosforanów jest niezbędny do mineralizacji kości. Suplementacja wapnia w dawce 1000 mg może powodować, że u osób starszych z relatywnie niskim spożyciem fosforu wystąpi niedobór fosforanów, co w konsekwencji spowoduje nasiloną resorpcję kości i zwiększy ryzyko złamań (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2007). Niemniej, wykazano, że suplementacja witaminą D i wapniem miała korzystny wpływ na ryzyko złamań biodra u kobiet w podeszłym wieku (Chapuy *et al.*, 1992).

Richy i wsp. stwierdzili, że analogi witaminy D, α -calcidiol i calcitriol, w porównaniu z natywną witaminą D, mogą wykazywać większą skuteczność w zapobieganiu utracie masy kostnej oraz złamaniom kości kręgosłupa i/lub kości pozakręgosłupowych w osteoporozie pierwotnej. Dodatkowo zasugerowali, że analogi witaminy D okazały się aktywne w zapobieganiu utracie masy

kostnej kości biodrowej i kości kręgosłupa w osteoporozie kortykosteroidowej, podczas gdy natywna witamina D zapewniała podobną skuteczność, ale była ograniczona jedynie do biodra (Richy *et al.*, 2005). Stosowanie kalcytriolu wiąże się jednak z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka hiperkalcemii (Avenell *et al.*, 2005).

Leczenie osteoporozy

Szereg środków terapeutycznych, które zwiększają masę kostną poprzez hamowanie resorpcji (leki antyresorpcyjne) lub stymulację tworzenia kości (leki anaboliczne), wykazało zwiększenie BMD i zmniejszenie ryzyka złamań szkieletu. W leczeniu osteopenii/osteoporozy stosuje się przede wszystkim leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, estrogeny, selektywny modulator receptora estrogenowego - raloksyfen, kalcytoninę oraz ostatnio dopuszczony do obrotu denosumab) (Karaguzel and Holick, 2010).

Nowotwory złośliwe kobiecych narządów płciowych

Rak jajnika

Współcześnie rak jajnika, stanowi zbiór kilkunastu typów histologicznych o odmiennych cechach klinicznych, genetycznych i molekularnych. Raki, czyli nowotwory nabłonkowe stanowią około 90% złośliwych nowotworów jajnika. Histologicznie można wyróżnić najczęściej raki surowicze, endometrioidalne, jasnokomórkowe i śluzowe; rzadziej występuje rak drobnokomórkowy oraz mięsakoraki. Ze względu na odmienny przebieg kliniczny oraz cechy genetyczne i molekularne podzielono raki jajnika na raki typu I, czyli high-grade (High-Grade Serous Carcinoma - HGSC); są to raki niskozróżnicowane (G3), szybko rosnące, ale też dobrze reagujące na leczenie systemowe. Raki typu II, czyli raki low-grade (LGSC - Low-Grade Serous Carcinoma) mają odmienną postać kliniczną, genetyczną i molekularną, rosną wolno, ale też słabo reagują na chemioterapię. (Mangili *et al.*, 2012; Groen, Gershenson and Fader, 2015; Oswald and Gourley, 2015). Raki jajowodu i otrzewnej mają podobny przebieg kliniczny do HGSC i w związku z tym są często omawiane wspólnie z rakiem jajnika typu I. Uważa się ponadto, że wiele HGSC jajnika prawdopodobnie wywodzi się pierwotnie z jajowodu a niektóre postacie raka jajnika, jak wykazano, mogą powstawać w otrzewnej (Kindelberger *et al.*, 2007; Pentheroudakis and Pavlidis, 2010). Ponadto, raki jasnokomórkowe i endometrioidalne mogą wywodzić się z tkanki endometrialnej zlokalizowanej poza macicą, czyli z ognisk endometriozy. Na podstawie nowej klasyfikacji WHO większość z tych typów raka jajnika jest obecnie przeklasyfikowana jako "raki jajnika lub jajowodu" (Lu and Chen, 2014).

W skali globalnej każdego roku rozpoznaje się 225 500 nowych przypadków raka jajnika, a 140 200 osób umiera z powodu tego nowotworu (Jemal *et al.*, 2011; Sant *et al.*, 2015; Siegel, Miller and Jemal, 2016). W Polsce notuje się corocznie około trzy i pół tysiąca nowych zachorowań (Wojciechowska and Didkowska, 2018).

Leczenie raka jajnika jest skojarzone. Stosuje się leczenie operacyjne oraz terapie systemowe w różnych kombinacjach czasowych. Schemat leczenia pierwszego rzutu nowo rozpoznanego raka jajnika obejmuje albo pierwotną cytoredukcję chirurgiczną (w celu usunięcia guza) a następnie skojarzoną chemioterapię opartą na platynie, albo chemioterapię neoadiuwantową (podanie chemioterapii przed zabiegiem operacyjnym) a następnie interwałową cytoredukcję chirurgiczną i dodatkową chemioterapię po zabiegu operacyjnym. Standardowa chemioterapia w leczeniu noworozpoznanego raka jajnika obejmuje podawanie analogów platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i taksanu (paklitaksel lub docetaksel) (McGuire *et al.*, 1996; du Bois *et al.*, 2003; Ozols *et al.*, 2003; Vasey *et al.*, 2004; Bookman *et al.*, 2009). Chore z zaawansowanym rakiem jajnika (stopień FIGO III i IV) po leczeniu operacyjnym oraz chemioterapii są leczone terapią antyangiogeną. Otrzymują przeciwciało anty VEGF – bewacuzumab. Zaś chore z mutacją germinálną lub somatyczną w genach *BRCA* otrzymują terapię podtrzymującą w postaci inhibitorów PARP. W 2022 roku do leczenia podtrzymującego chorych z rakiem jajnika *BRCA* ujemnych (czyli bez mutacji w tych genach) po zakończonej chemioterapii platyną i taksanami włączono inhibitor PARP – niraparyb. Nawrót nowotworu po chemioterapii opartej na platynie jest bardzo częsty u kobiet, u których rozpoznano raka w zaawansowanym stadium. Leczenie najczęściej polega na stosowaniu chemioterapii w różnych kombinacjach lekowych oraz bewacyzumabu, jeśli wcześniej nie był stosowany. Na świecie prowadzonych jest wiele badań klinicznych, których celem jest wyodrębnienie nowych leków, głównie biologicznych do leczenia nawrotowego raka jajnika (Matulonis *et al.*, 2016).

Rak endometrium

Rak endometrium jest najczęstszym nowotworem ginekologicznym w krajach rozwiniętych a jego częstość występowania nieustannie wzrasta (Ferlay *et al.*, 2015). Objawy nowotworu błony śluzowej macicy pojawiają się we wczesnym etapie, co pomaga rozpoznać chorobę już w I stadium jej rozwoju.

Co roku na świecie diagnozuje się około 320 000 nowych przypadków raka endometrium. Jest to piąty co do częstości występowania nowotwór u kobiet (Ferlay *et al.*, 2015). Wzrost zachorowalności na raka endometrium w Europie i Ameryce Północnej może być związany z większą ogólną częstością występowania otyłości i zespołów metabolicznych w tych regionach, a także ze

starzeniem się społeczeństwa (Duska *et al.*, 2001; Lacey *et al.*, 2012; Sheikh *et al.*, 2014; Trabert *et al.*, 2015). Głównym czynnikiem ryzyka jest ekspozycja na endogenne i egzogenne estrogeny związane z otyłością, cukrzycą, wczesnym wiekiem pierwszej miesiączki, rezygnacją z macierzyństwa, późnym wystąpieniem menopauzy, wiekiem (≥ 55 lat) oraz stosowaniem tamoksyfenu (Key and Pike, 1988; Grady *et al.*, 1995; Pike *et al.*, 1997; Purdie and Green, 2001; Kaaks, Lukanova and Kurzer, 2002; Renehan *et al.*, 2008).

W ciągu ostatnich 30 lat rak endometrium był przedmiotem wielu badań i ostatecznie został na podstawie cech histologicznych, ekspresji receptorów hormonalnych i stopnia zaawansowania sklasyfikowany na dwa podtypy (Bokhman, 1983). Najczęstszym nowotworem błony śluzowej macicy jest wysokozróżnicowany, endometrioidalny, diploidalny, hormonoreceptorowy rak endometrium (typ I), który charakteryzuje się dobrym rokowaniem. Typ II raka endometrium, opisywany jako nieendometrioidalny, niskozróżnicowany, aneuploidalny, zawierający mutację genu *TP53* i hormonoreceptorowy - wiąże się z wyższym ryzykiem powstania przerzutów i złym rokowaniem (Bokhman, 1983). Chociaż ta dualistyczna klasyfikacja zaczęła być włączana do klinicznych algorytmów decyzyjnych definiujących pacjentki małego, średniego i wysokiego ryzyka, jej wartość prognostyczna pozostaje ograniczona, ponieważ 20% endometrioidalnych (tj. typu I) raków endometrium nawraca, podczas gdy 50% nieendometrioidalnych (tj. typu II) raków endometrium - nie nawraca (Bokhman, 1983). Ponadto 15-20% guzów endometrioidalnych to zmiany o wysokim stopniu złośliwości (G3) i ich miejsce w modelu dualistycznym jest niejasne (Zannoni *et al.*, 2010; Brinton *et al.*, 2013). W dodatku coraz bardziej oczywiste staje się, że rak endometrium obejmuje szereg jednostek chorobowych o odrębnych cechach genetycznych i molekularnych (Getz *et al.*, 2013).

Usunięcie macicy z przydatkami jest standardowym sposobem leczenia raka endometrium wysokozróżnicowanego (G1) w I i II stopniu zaawansowania wg FIGO i jest to skuteczna terapia w większości przypadków. W raku średnio- (G2) i niskozróżnicowanym (G3) należy dodatkowo wykonać limfadenektomię miedniczną. Dalsze postępowanie terapeutyczne u chorych zależy od ostatecznej klasyfikacji histopatologicznej materiału pooperacyjnego. Ocenia się szereg czynników ryzyka takich jak: stopień zróżnicowania (G) i wielkość guza, głębokość naciekania mięśnia macicy, obecność lub nie angioinwazji oraz obecność lub nienaciekanie przestrzeni okołonaczyniowych (LVSI). Kombinacje tych czynników ryzyka oraz ostateczny stopień klinicznego zaawansowania wg FIGO są decydujące w dalszym postępowaniu u chorych na raka błony śluzowej trzonu macicy. Dalsze leczenie może obejmować chemioterapię lub/i radioterapię. Radioterapia obejmująca brachyterapię oraz teleterapię jest stosowana jako leczenie uzupełniające po leczeniu operacyjnym u większości kobiet chorych na raka endometrium. Kwalifikują się do niej chore z cechami

wysokiego/średniego ryzyka, zgodnie z definicją zawartą w badaniach PORTEC 1 i GOG-99 (Morice *et al.*, 2016). Ze względu na dobre wskaźniki kontroli nawrotów centralnych, w szczycie pochwy brachyterapia dopochwowa jest standardowym leczeniem adiuwantowym u chorych na raka endometrium w stopniu I wg FIGO 2009 z grupy wysokiego/średniego ryzyka (Nout *et al.*, 2010). W wyższym stopniu zaawansowania chore są leczone także teleterapią. Chemioterapię zaleca się u chorych z cechami inwazji wewnątrznaczyniowej nowotworu lub u tych, u których występują przerzuty, np. do płuc. Mimo że rozsiały proces nowotworowy stanowi przeciwwskazanie do leczenia lokalnego, czyli operacyjnego, jednak najczęściej wykonuje się operację ze względu na konieczność zapobiegania krwotokom z macicy.

Raka endometrium typu II (rak surowiczy) rozpoznaje się o wiele rzadziej; inne jest też postępowanie terapeutyczne. Rak ten w swojej biologii oraz cechach genetyczno-molekularnych jest podobny do surowiczego raka jajnika. Leczenie operacyjne wymaga zastosowania protokołu dla raka jajnika. W leczeniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię.

Badania, w których porównywano samą chemioterapię adiuwantową i samą teleterapię wykazały, że choć chemioterapia opóźniała nawrót odległy, to teleterapia miednicy opóźniała lokalne nawroty a przeżycia całkowite i wolne od nawrotu były podobne między grupami (Morrow *et al.*, 1990; Maggi *et al.*, 2006; Randall *et al.*, 2006; Kuoppala *et al.*, 2008; Hogberg *et al.*, 2010). W badaniu NSGO 9501/EORTC 55991 z udziałem 382 chorych, w którym porównano samą teleterapię i terapię łączoną 4 cyklami chemioterapii, przeżycie wolne od progresji choroby było o 7% dłuższe w grupie otrzymującej chemioterapię ($p=0.009$), ale przeżycie całkowite nie różniło się istotnie (Morice *et al.*, 2016). Podobne wyniki uzyskano w analizie danych zbiorczych z włoskiego badania MaNGO ILIAD-III (Hogberg *et al.*, 2010). Z kolei w badaniu GOG przeanalizowano różnice w odpowiedzi na leczenie i przeżyciu bez progresji między rakiem surowiczym lub jasnokomórkowym a rakiem endometrioidalnym u chorych na zaawansowanego lub przerzutowego raka endometrium (McMeekin *et al.*, 2007). Stwierdzono, że raki surowicze i jasnokomórkowe reagują na chemioterapię w podobny sposób jak nowotwory endometrioidalne. W innych doniesieniach sugerowano poprawę przeżycia u chorych na surowiczego raka endometrium we wczesnym stadium zaawansowania, u których zastosowano chemioterapię, co podkreśla potrzebę zbadania optymalnej chemioterapii lub innych metod leczenia systemowego (Fader *et al.*, 2009). W badaniu GOG-249, w którym porównano brachyterapię dopochwową i trzy cykle karboplatyny i paklitakselu z teleterapią miednicy u 601 chorych na raka endometrium w I lub II stopniu zaawansowania z czynnikami wysokiego ryzyka, nie stwierdzono istotnych różnic w przeżyciu wolnym od nawrotu choroby lub przeżyciu całkowitym przy medianie obserwacji wynoszącej 24 miesiące (McMeekin *et al.*, 2014). Trwające i niedawno

zakończone badania koncentrują się na roli adiuwantowej chemioterapii, teleterapii lub kombinacji obu tych metod w chorobie wysokiego ryzyka (Morice *et al.*, 2016).

Rak szyjki macicy

W 2018 roku na całym świecie zdiagnozowano prawie 600 tysięcy nowych przypadków raka szyjki macicy i odnotowano ponad 300 tysięcy zgonów z powodu tego nowotworu złośliwego, chociaż zachorowalność i umieralność różnią się znacznie w zależności od położenia geograficznego (Bray *et al.*, 2018). W krajach o wysokim dochodzie zachorowalność i umieralność na raka szyjki macicy zmniejszyły się o ponad połowę w ciągu ostatnich 30 lat, od wprowadzenia sformalizowanych programów badań przesiewowych (Cohen *et al.*, 2019). Badanie globalnych trendów w 38 krajach na pięciu kontynentach wykazało znaczne zmniejszenie standaryzowanych względem wieku wskaźników zachorowalności w krajach o najwyższych dochodach, podczas gdy wskaźniki te wzrosły lub ustabilizowały się w objętych badaniem krajach rozwijających się (Vaccarella *et al.*, 2013). Niemniej, nawet w krajach o niskich dochodach zaobserwowano spadek zachorowalności na raka szyjki macicy w przypadku stosowania badań przesiewowych (Sriplung *et al.*, 2014).

We wczesnych stadiach rak szyjki macicy jest często bezobjawowy i może być rozpoznany jedynie w wyniku rutynowych badań przesiewowych. Objawy obejmują krwawienie po stosunku lub nieprawidłowe krwawienie z pochwy (Stapley and Hamilton, 2011). Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie oceny histopatologicznej materiału z biopsji szyjki macicy. Zaawansowanie procesu nowotworowego ustala się na podstawie badania ginekologicznego, badanie przymacicz per rectum oraz, coraz częściej, badania rezonansu magnetycznego. Rak szyjki macicy może dawać przerzuty drogą naczyń limfatycznych do węzłów chłonnych miedniczych, okołoaortalnych, śródpiersiowych, nadobojczykowych i pachwinowych.

Współcześnie do leczenia operacyjnego kwalifikowane są tylko chore z wczesnymi postaciami raka szyjki macicy. Uważa się, że jeśli leczenie operacyjne zostaje podjęte, to powinno stanowić jedyne leczenie u danej chorej. Wykonuje się operacje radykalne dedykowane temu schorzeniu oraz limfadenektomię miedniczą. Jednak o dalszym postępowaniu po zabiegu operacyjnym decyduje konsylium na podstawie wyniku pooperacyjnej histologii. Do pacjentek o wysokim ryzyku nawrotu należą te z zajęтыми marginesami chirurgicznymi, inwazją narządów miednicy mniejszej i przerzutami do węzłów chłonnych (Peters *et al.*, 2000). Takie chore otrzymują leczenie uzupełniające w postaci radio- lub chemioradioterapii.

Miejscowo zaawansowany rak szyjki macicy (stadia IIB-IVA) ma gorsze rokowanie w porównaniu ze stadiami IA i IB (Delgado *et al.*, 1990). Leczenie choroby w stopniu IIB zależy od lokalnego dostępu do świadczeń radioterapeutycznych, ale zwykle leczeniem pierwszego rzutu jest

pierwotna chemioradioterapia, ponieważ optymalne leczenie chirurgiczne jest mało prawdopodobne. Metaanaliza Cochrane obejmująca 13 badań klinicznych przeprowadzona przez GOG i Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) wykazała, że jednoczesna chemioradioterapia wiązała się z 6% poprawą 5-letniego przeżycia w porównaniu z samą radioterapią (Shrivastava *et al.*, 2018).

W przypadku choroby przerzutowej, nawrotowej lub przetrwałej, która nie poddaje się leczeniu miejscowemu, leczeniem pierwszego rzutu jest chemioterapia oparta na platynie w połączeniu z inhibitorem angiogenezy bezacyzumabem. Chemioterapia oparta na cisplatynie była standardem leczenia chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy, ale karboplatyna i paklitaksel mogą przynieść korzyści chorym, które wcześniej otrzymywały cisplatynę razem z radioterapią (Kitagawa *et al.*, 2015).

Wpływ terapii przeciwnowotworowych na układ kostny

Wiele terapii stosowanych w onkologii ginekologicznej może potencjalnie uszkadzać układ kostny, dlatego osteoporoza jest jednym z długoterminowych powikłań leczenia nowotworów. Najlepsze wyniki leczenia osteoporozy można osiągnąć we wczesnych jej stadiach osteoporozy, a kluczem do zmniejszenia odsetka złamań u chorych z osteoporozą jatrogenną jest wczesne rozpoznanie tego powikłania (Pfeilschifter and Diel, 2000; Adler, 2007; Brufsky, 2008; Oh *et al.*, 2015).

Chemioterapia

Chemioterapia jest leczeniem systemowym, w związku z tym może uszkadzać wszystkie komórki organizmu. Prawidłowy obrót kostny, czyli równowaga pomiędzy utratą i odbudową kości, jest procesem złożonym, zależnym od prawidłowego funkcjonowania całego organizmu. Doniesienia o bezpośrednim wpływie cytostatyków na tkankę kostną są skąpe. Uszkodzenia kości mogą jednak nastąpić także poprzez pośrednie działanie ogólnoustrojowe, z których najlepiej poznanym efektem jest utrata funkcji jajników, czyli naturalna lub jatrogena menopauza. W jednym z badań zaobserwowano, że adiuwantowa chemioterapia cyklofosfamidem, metotreksatem i fluorouracyłem u kobiet przed menopauzą z rakiem piersi wpłynęła na uszkodzenie gonad i brak miesiączki u 68% pacjentek (95% CI 66-70%), (Bines, Oleske and Cobleigh, 1996). Ta niewydolność jajników spowodowała szybką utratę masy kostnej. Zastosowanie skojarzonej chemioterapii skutkowało obniżeniem masy kostnej o 9,5% w kręgosłupie lędźwiowym i 4,6% w szyjce kości udowej (Saarto *et al.*, 1997).

W badaniu przedstawionym przez Hadji i wsp., oceniających adiuwantową chemioterapię u chorych na raka piersi przed menopauzą odnotowywano również zmniejszenie gęstości mineralnej kości w ciągu pierwszego roku po rozpoczęciu leczenia (Hadji *et al.*, 2012). W pracy przeprowadzonej przez Camerona i współpracowników u kobiet chorych na raka piersi będących przed menopauzą odnotowano zmniejszenie gęstości mineralnej kości w kręgosłupie i biodrach u kobiet w trakcie 6-miesięcznej adiuwantowej chemioterapii systemowej o 1,01-1,05 g/m², niezależnie od zmian funkcji jajników czy zatrzymania miesiączki (Cameron *et al.*, 2010). Autorzy sugerują, że chemioterapia może mieć również bezpośredni wpływ na procesy przebudowy kości.

Imatinib, stosowany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego i białaczek, bezpośrednio oddziałuje na różne receptory odgrywające rolę w mikrośrodkowisku kostnym, takie jak receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i receptor czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (c-Fms) (Dewar *et al.*, 2005; Kubo *et al.*, 2008). W badaniu stwierdzono, że zwiększenie kościotworzenia poprzez zwiększenie aktywności osteoblastów w połączeniach osteochondralnych oraz eliminację osteoklastów z tych połączeń prowadzi do zmniejszenia resorpcji kości w płytce wzrostowej. Z drugiej strony, imatinib zwiększał aktywność osteoklastów w dystalnej części kości gąbczastej, co prowadziło do zwiększenia resorpcji kości (Nurmio *et al.*, 2011).

Wiele chemioterapeutyków, takich jak taksany, powoduje mielosupresję (Tannock *et al.*, 2004; De Bono *et al.*, 2010). Quach i wsp. donieśli, że mielosupresja powoduje utratę masy kostnej u myszy poprzez nasilenie resorpcji kostnej, co było związane ze zwiększoną ekspresją białka chemoatrakcyjnego monocytów 1 (monocyte chemoattractant protein 1 - MCP1) i innych cytokin zapalnych. Stwierdzono również zwiększoną ekspresję MCP1 u chorych na nowotwory, którzy niedawno otrzymali chemioterapię i wykazywali ubytki kostne. Ponadto, zahamowanie aktywności osteoklastów przez kwas zoledronowy zapobiegało utracie kości związanej z MCP1 (Quach *et al.*, 2015).

Metotreksat, stosowany w leczeniu m.in. raka piersi, raka płuc, raka głowy i szyi, raka kosmówki i kostniakomięsaka, bezpośrednio uszkadza tkankę kostną. W eksperymencie *in vivo* antymetabolit ten 4,3-krotnie nasilał apoptozę osteocytów, a 1,8-krotnie zwiększał liczbę osteoklastów, czemu towarzyszyła zwiększona ekspresja cytokin zapalnych IL-6 i IL-11 (Shandala *et al.*, 2012). Zmiany te spowodowały 35-procentową utratę kości gąbczastej. W innym badaniu stwierdzono, że indukowane metotreksatem zmiany w obrocie kostnym mogą być spowodowane zmniejszoną aktywacją szlaku sygnałowego Wnt/ β -katenina (Georgiou *et al.*, 2012).

Radioterapia

W przeciwieństwie do chemioterapii, która powoduje utratę masy kostnej zarówno poprzez działanie bezpośrednie, jak i pośrednie, radioterapia uszkadza bezpośrednio tkankę kostną. W pediatrii większość uszkodzeń spowodowanych radioterapią dotyczy płytki wzrostowej, powodując zaburzenia wzrostu, natomiast u dorosłych osteopenia i niepełne gojenie się uszkodzeń kostnych prowadzi do złamań niewydolnościowych (Williams and Davies, 2006). Dokładna patogeneza ubytku kostnego spowodowanego radioterapią nie została jeszcze do końca wyjaśniona. Panuje zgoda co do tego, że promieniowanie zmniejsza liczbę aktywnych osteoblastów poprzez zatrzymanie ich w cyklu komórkowym, zmianę ich zdolności do różnicowania oraz uwrażliwienie komórek na apoptozę (Matsumura *et al.*, 1996; Szymczyk, Shapiro and Adams, 2004; Chandra *et al.*, 2014). Jak podsumowują Chandra i wsp. rola radioterapii w aktywacji osteoklastów jest nadal przedmiotem dyskusji, przy czym w niektórych badaniach obserwuje się zmniejszenie aktywności osteoklastów, a w innych zwiększenie ich liczby i aktywności (Chandra *et al.*, 2014). Niemniej jednak hipoteza, że radioterapia może indukować aktywność osteoklastów jest poparta przez badania kliniczne, które wykazały, że dodanie środków antyresorpcyjnych, takich jak kwas zoledronowy, zapobiegło lub opóźniło zdarzenia związane z układem kostnym u pacjentów z przerzutami do kości. (Mañas *et al.*, 2008; Willey *et al.*, 2010; Keenawinna *et al.*, 2013). Ostatnio opublikowane badanie sugeruje, że PTH1-34 może zapobiegać utracie kości wywołanej radioterapią poprzez zapobieganie apoptozie osteoblastów i osteocytów (Chandra *et al.*, 2014).

Pierwiastki promieniotwórcze, takie jak ren-186, stront-89 i samar-153, lokalizują się w miejscach o zwiększonym obrocie kostnym, a tym samym są selektywnie nacelowane w osteoblastyczne przerzuty kostne (Roqué i Figuls *et al.*, 2011; Longo, Lutz and Johnstone, 2013). Z tego powodu znalazły one zastosowanie w leczeniu przerzutów do kości w różnych nowotworach, takich jak rak prostaty i piersi. Jednak większość stosowanych w medycynie pierwiastków promieniotwórczych to emiterzy promieniowania beta i/lub gamma, które są umiarkowanie lub bardzo przenikliwe, przez co uszkadzają również otaczające tkanki. Wykazano, że promieniowanie to powoduje uszkodzenie zdrowego szpiku kostnego, na co wskazuje trombocytopenia i leukopenia (Roqué i Figuls *et al.*, 2011). Zatem radioizotopy najprawdopodobniej uszkadzają również zdrową tkankę kostną, choć nie zostało to bezpośrednio udowodnione. Uszkodzenia te można ograniczyć stosując cząstki emitujące promieniowanie alfa, które są wysokoenergetyczne, ale nie mają dużej zdolności penetracyjnej. Taką cząstką jest chlorek radu-223. Otrzymał on w 2013 r. zgodę amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA) na systemowe leczenie pacjentów z opornym na kastrację rakiem prostaty (mCRPC) z przerzutami do kości. Jak opisano wcześniej, rad-223 podczas swojego rozpadu emituje cztery cząstki alfa i dwie cząstki beta, aż do momentu ustabilizowania się

jako ołów-207, przez co selektywnie celuje w komórki znajdujące się w jego bezpośrednim otoczeniu (Wissing *et al.*, 2013). Rad-223 zwiększał przeżycie całkowite u chorych na mCRPC, a toksyczność dla szpiku kostnego była stosunkowo niska w porównaniu z innymi izotopami (Parker *et al.*, 2013). Wyniki te wymagają jednak potwierdzenia w badaniach oceniających długoterminową skuteczność i toksyczność leczenia radem-223. Obecnie prowadzone są badania kliniczne mające na celu zbadanie skuteczności przeciwnowotworowej u chorych z przerzutami do kości innych nowotworów niż rak gruczołu krokowego oraz u chorych z pierwotnym rakiem kości (Wissing, 2015).

Leczenie biologiczne - czynniki antyangiogenne

Bevacyzumab to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF), stosowane w celu zahamowania funkcji VEGF w komórkach śródbłónka naczyniowego, a tym samym wstrzymania angiogenezy nowotworowej, od której zależy wzrost i powstawanie przerzutów w guzach litych. Wytwarzany poprzez włączenie sześciu reszt wiążących VEGF z monoklonalnego przeciwciała przeciw ludzkiemu VEGF pochodzącego z myszy do ludzkiej struktury IgG, wiąże się z rozpuszczalnym VEGF i zapobiega jego wiązaniu się z receptorami VEGFR-1 lub VEGFR-2, głównie na komórkach śródbłónka naczyniowego. VEGF aktywuje i promuje wzrost komórek śródbłónka oraz jest silnym regulatorem angiogenezy i przepuszczalności naczyń. Dodanie bewacyzumabu do chemioterapii opartej na fluoropirymidynie z dodatkiem lub bez irinotecanu/oksaliplatyny, zarówno w leczeniu pierwszego, jak i drugiego rzutu, znacząco zwiększyło medianę przeżycia wolnego od progresji choroby lub czasu do progresji choroby w większości randomizowanych badań kontrolowanych (McCormack and Keam, 2008).

Obecnie dostępne źródła nie dostarczają dowodów na jednoznaczny wpływ leczenia skojarzonego bewacyzumabem na układ kostny. Dolly i wsp., w analizie danych z badania klinicznego dotyczącego zastosowania tego leku jako adiuwantu dla chemioterapii, przedstawili dowody spadku BMD po zakończeniu leczenia. Niemniej, autorzy słusznie zwracają uwagę na fakt, że zmiany w parametrach pacjentów opisujących masę mięśniową, kostną i tłuszczową mogły być związane z przebiegiem choroby, a nie z samym zastosowaniem bewacyzumabu i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach (Dolly *et al.*, 2020). Ponadto, kilka dostępnych raportów przypadków wskazuje na możliwe powiązanie antyangiogennych właściwości bewacyzumabu z osteonekrozą żuchwy. Burnamonti-Binello i wsp. zaobserwowali u 47 letniego pacjenta leczonego tym lekiem erozję żuchwy, sugerując potrzebę szczególnego monitorowania zdrowia kości przy jego zastosowaniu (Burnamonti Binello *et al.*, 2012). Podobne wyniki zostały zaprezentowane przez Santos-Silva i wsp., którzy w swoim studium przypadku 61 letniego pacjenta dotkniętego

osteonekrozą przytoczyli kilka innych doniesień powiązujących podobne przypadłości z bewacyzumabem. Niemniej, autorzy ci zwrócili uwagę, że w leczeniu opisanego pacjenta został zastosowany również temsirolimus, który pomimo braku wcześniej dokumentowanych skutków ubocznych tego rodzaju, mógł również być przyczyną ich wystąpienia (Santos-Silva *et al.*, 2013). Bettini *et al.* również opisali przypadek osteonekrozy żuchwy u pacjentki leczonej bewacyzumabem. Ponadto, autorzy przeprowadzili długoterminową obserwację postępów choroby, notując ustąpienie wszelkich objawów w okresie kilku miesięcy po zakończeniu leczenia (Bettini *et al.*, 2012). Niemniej, komentarz Van Poznak dotyczący przypadków osteonekrozy żuchwy u pacjentów leczonych bewacyzumabem, analizujący wiele studiów podobnych przypadków, zwraca uwagę, że pomimo wysoce prawdopodobnego powiązania wystąpienia podobnych przypadłości po terapii antyangiogennej, nie istnieją wystarczające dowody, które pozwalałyby przypisać winę za ich wystąpienie zastosowaniu tego leku (Van Poznak, 2010).

Inhibitory PARP

Inhibitory PARP są stosowane w leczeniu raka jajnika od niedawna. Brak jest doniesień o wpływie takiego leczenia na stan mineralny kości. Choć znając mechanizm działania białka PARP, które jest uważane za jeden ze strażników genomu, można przypuszczać, że jego rola w procesach metabolicznych kości może być znaczna. Udowodniono, że aktywny PARP reguluje osteoklastogenezę oraz różnicowanie się osteoblastów. Wpływa także na procesyaskularyzacji kości. Tak więc długotrwałe zastosowanie inhibitorów PARP w leczeniu chorych na raka jajnika może mieć wpływ na metabolizm kostny. Wymaga to jednak potwierdzenia w badaniach (Chandra and Rajawat, 2021).

II. Cel badań

Celem badań była:

1. Ocena progresji zmian w układzie kostnym w zależności od istniejącej choroby nowotworowej oraz zastosowanego leczenia - chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii bądź leczenia skojarzonego.
2. Ocena wpływu działania hormonalnej terapii zastępczej na układ kostny u kobiet z nowotworami narządów płciowych poddanych leczeniu uzupełniającemu.
3. Próba wyznaczenie czynników ograniczających utratę masy kostnej w przebiegu choroby nowotworowej.

III. Materiał i metody

Materiał

Do badania zakwalifikowano chore z rozpoznaniem nowotworu złośliwego narządów płciowych hospitalizowane w Klinice Onkologii Ginekologicznej w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym UM w Poznaniu w latach 2016-2021. Z badania wyłączono chore, które nie ukończyły pełnego cyklu leczenia zaleconego przez konsylium oraz pacjentki, które nie zgłosiły się na końcowe badanie densytometryczne w przewidzianym terminie.

Chore na zaawansowanego raka szyjki macicy leczone chemioradioterapią nie były przedmiotem analizy. Ostatecznie analizą objęto 131 pacjentek z rozpoznaniem nowotworu narządów płciowych w wieku od 28 do 80 lat.

Badania prowadzono w sposób prospektywny. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu - uchwała nr 766/16 z dnia 16.04.2016 roku.

Wyodrębniono 3 główne grupy badane:

- Grupa I: pacjentki z nowotworami szyjki macicy (C53)
- Grupa II: chore z nowotworami błony śluzowej jamy macicy (C54)
- Grupa III: kobiety z nowotworami jajnika (C56).

Każdą z powyższych grup głównych podzielono na 2 podgrupy w zależności od statusu menopauzalnego: chore przed menopauzą i po menopauzie.

Pacjentki biorące udział w badaniu scharakteryzowano pod względem zastosowanego leczenia obejmującego:

- a) tylko leczenie operacyjne,
- b) leczenie operacyjne z uzupełniającą chemioterapią,
- c) leczenie operacyjne z uzupełniającą radioterapią.

U wszystkich chorych kwalifikacja do leczenia odbywała się z udziałem konsylium. Plan leczenia był ustalany dwukrotnie, przed rozpoczęciem terapii oraz po uzyskaniu ostatecznego rozpoznania histopatologicznego. Leczenie operacyjne w nowotworach poszczególnych narządów stosowano zgodnie z przynależnymi protokołami. Do leczenia wyłącznie operacyjnego kwalifikowano chore z niskozaawansowanym rakiem szyjki macicy, rakiem jajnika oraz rakiem endometrium. Leczenie skojarzone – operacyjne z radioterapią - stosowano u kobiet z rakiem szyjki macicy oraz rakiem błony śluzowej trzonu macicy, zgodnie z wytycznym PTGO. Leczenie skojarzone - operacyjne i chemioterapię oraz leczenie biologiczne czynnikiem antyangiogennym zastosowano u chorych na raka jajnika. Chore na raka jajnika rozpoczynały leczenie od zabiegu

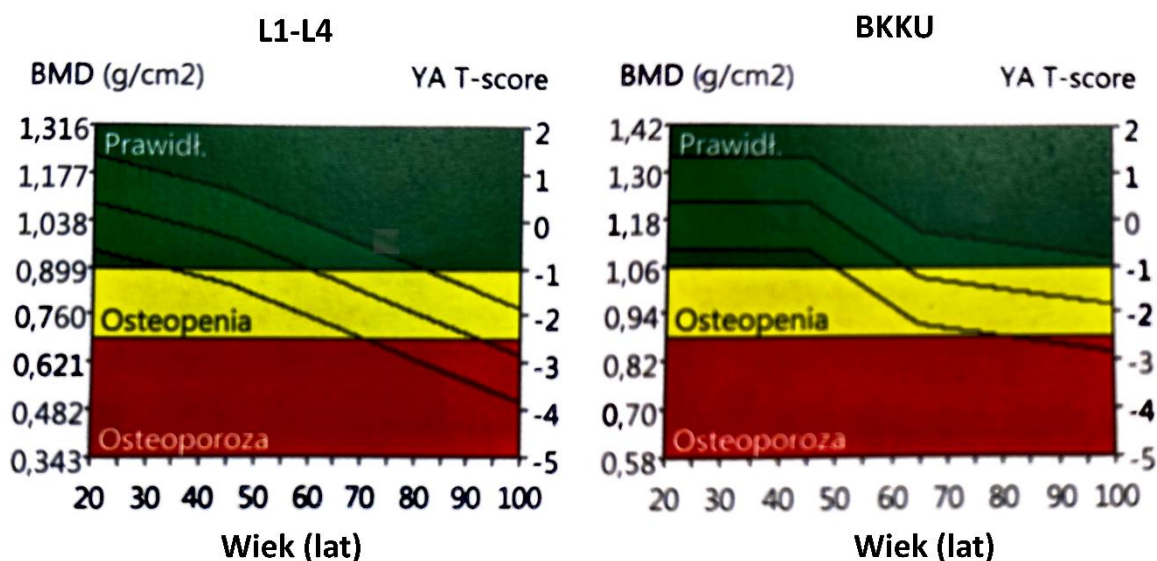
cytoredukcyjnego, po którym zostały zakwalifikowane do leczenia cytostatykami. Pacjentki otrzymywały chemioterapię standardową w schemacie TK – taksol (175mg/m²) z karboplatiną (AUC 6.0) lub dodatkowo z bewacyzumabem (Avastin, dawka 7.5 mg/kg mc). Leczenie czynnikiem antyangiogennym kontynuowano do 18 cykli, jeśli wcześniej nie zaobserwowano nawrotu choroby.

Leczenie uzupełniające radioterapią oparte było na brachyterapii lub brachy- i teleterapii. Terapię przeprowadzano w Centrum Affidea. Dawki oraz pola promieniowania były dla każdej chorej ustalane indywidualnie. Przeciętnie pacjentki otrzymywały 60 GY z teleterapii oraz 24 Gy z brachyterapii.

Metody

Badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) oraz szyjki kości udowej wykonano u wszystkich chorych w momencie rozpoznania choroby nowotworowej (przed wykonaniem zabiegu operacyjnego) oraz po roku stosowanej terapii onkologicznej.

Badanie densytometryczne zostało przeprowadzane metodą dwuwiązkowej absorbcjometrii rentgenowskiej (DXA), Aparatem Lunar Prodigy Pro w Poradni Menopauzy i Osteoporozy GPSK UM w Poznaniu. Wyniki badania densytometrycznego zostały przedstawione jako BMD (g/cm²), T-Score (masa kostna pacjenta w stosunku do masy szczytowej; +1 do -1 – prawidłowa, -1 do -2,5 osteopenia, poniżej 2,5 osteoporoza), oraz Z-Score (masa kostna pacjenta w stosunku do średniej masy kostnej populacji o tym samym wieku i płci). Zakresy parametrów BMD i T-Score dla kręgosłupa lędźwiowego (L1-L4) i bliższego końca kości udowej (BKKU) zostały przedstawione na Ryc. 1.



Ryc. 1. Wykresy przedstawiające zakresy BMD i T-Score reprezentujące prawidłową masę kostną, osteopenię i osteoporozę.

Ponadto u chorych z nowotworami narządu płciowego przeprowadzono badanie stężenia witaminy D. Oceny dokonano w momencie rozpoczęcia leczenia oraz po roku stosowanej terapii. Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący suplementacji witaminy D przed leczeniem oraz w trakcie rocznej obserwacji. Jako wartości prawidłowe stężeń witaminy D przyjęto, zgodnie z normami laboratoryjnymi, wartości od 30-100 ng/ml. Za stężenie odpowiadające niedoborowi przyjęto wartość witaminy 25(OH)D poniżej 30ng/ml. Badanie stężeń witaminy D wykonano w Pracowni Diagnostyki Laboratoryjnej GPSK UM w Poznaniu. Każda chora, u której stwierdzono niedobór tej witaminy, miała zaleconą suplementację w dawce 2000j/dobę. Chorym, u których zaistniały wskazania, zalecono przyjmowanie estrogenowej terapii zastępczej, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami dla tej grupy leków. Leki podawano w różnej formie, w zależności od preferencji chorej.

Po zakończonym leczeniu przeprowadzono u wszystkich chorych wywiad dotyczący ograniczenia aktywności ruchowej spowodowanej chorobą. Poproszono, aby chore oceniły na jak długo terapia ograniczyła ich aktywność ruchową.

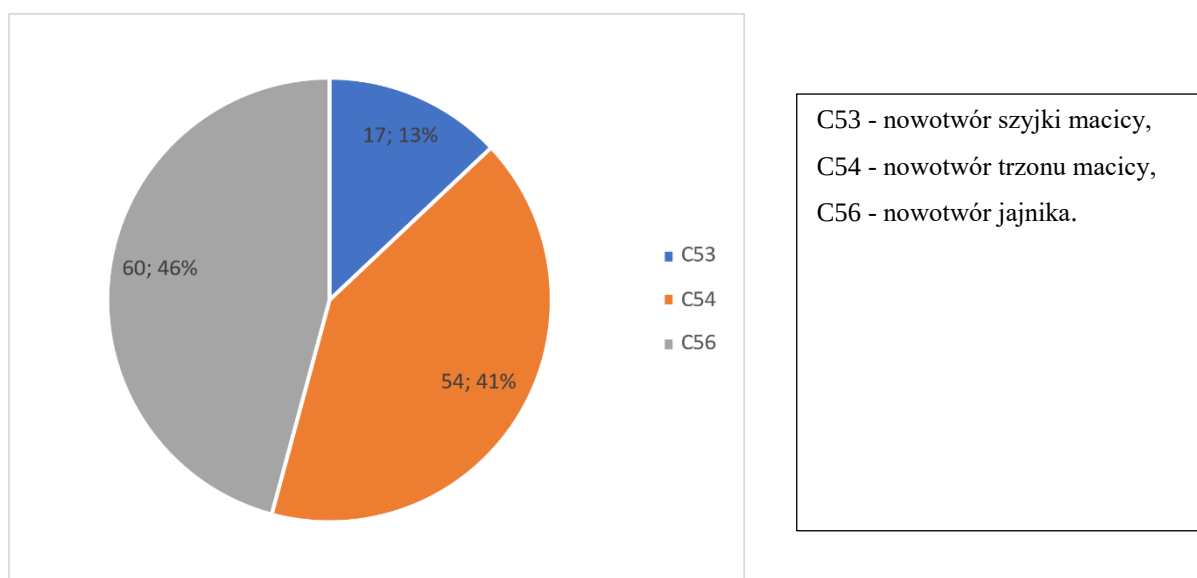
Analiza statystyczna przeprowadzona została z użyciem programu Statistica wersja 13.4 (Dell Inc., USA). Zgodność rozkładów danych empirycznych z rozkładem normalnym weryfikowano testem w Shapiro-Wilka. Analizę różnic dla zmiennych o rozkładzie normalnym dla dwóch grup przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta, natomiast dla trzech grup z wykorzystaniem jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA, ang. *analysis of variance*) z testem post-hoc HSD Tukeya (ang. *Tukey's honest significant difference test*). Jednorodność wariancji weryfikowano testem Fishera-Snedecora (dla dwóch zmiennych) oraz Levene'a (dla trzech zmiennych). w przypadku niejednorodności wariancji wykorzystywano odpowiednio test t-Studenta z niezależną estymacją wariancji oraz test F-Welcha. Dla zmiennych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym zastosowano odpowiednio test u Manna-Whitneya oraz Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań. Analizę zmiennych powiązanych przeprowadzono za pomocą testu t-Studenta (dla danych o rozkładzie normalnym) lub testu kolejności par Wilcoxona (w przypadku danych o rozkładzie niezgodnym z normalnym). Zależność zmiennych oceniano za pomocą korelacji Pearsona (dla zmiennych o rozkładzie zgodnym z rozkładem parametrycznym oraz korelacją Spearmana, dla zmiennych o rozkładzie niezgodnym z rozkładem normalnym).

IV. Wyniki i ich omówienie

Badane grupy

Do badania włączono 131 pacjentek z rozpoznaną chorobą nowotworową narządu płciowego w wieku od 28 do 80 lat hospitalizowanych w Klinice Onkologii Ginekologicznej w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym UM w Poznaniu w latach 2016-2021.

Charakterystyka badanych grup

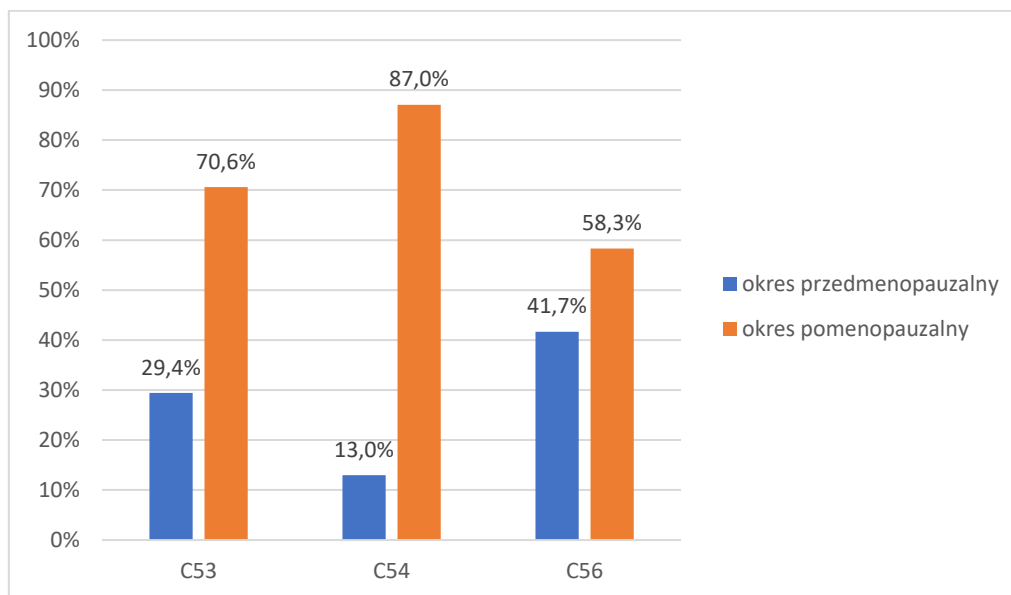


Ryc.2.Charakterystyka badanych grup

Pacjentki biorące udział w badaniu podzielono na trzy główne grupy: Grupę I stanowiły pacjentki z rozpoznanym nowotworem szyjki macicy (C53). Do grupy II zakwalifikowano chore z nowotworami błony śluzowej jamy macicy (C54), natomiast grupę III reprezentowały kobiety ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika (C56). Najliczniejszą grupę stanowiły chore z rakiem jajnika; liczyła ona 60 kobiet, natomiast najmniej liczną stanowiły pacjentki z rakiem szyjki macicy – 17 kobiet.

Charakterystyka badanych podgrup

Status menopauzalny

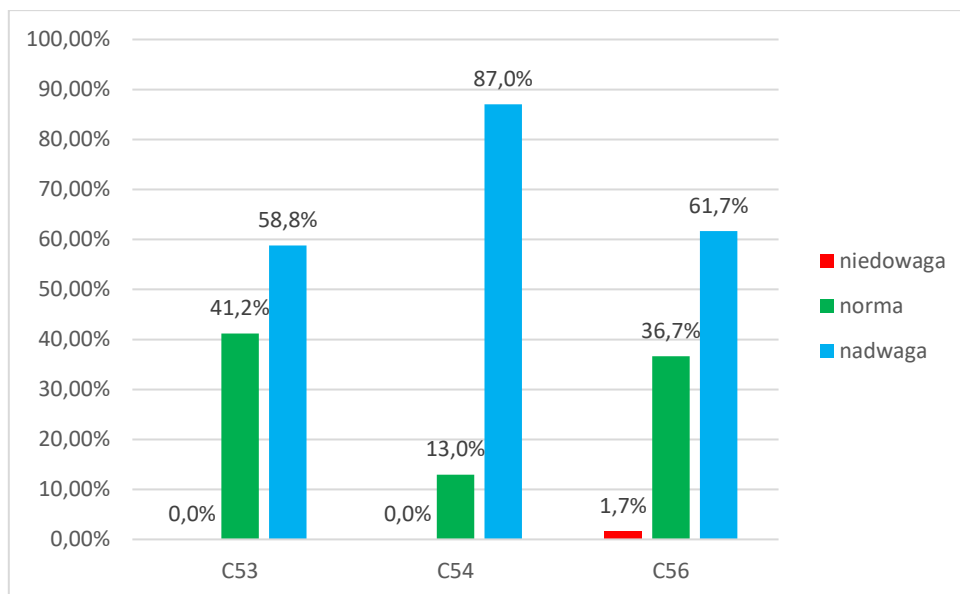


Ryc. 3. Podział pacjentów w zależności od statusu menopauzalnego w poszczególnych grupach nowotworów.

Wszystkie badane grupy zostały scharakteryzowane w zależności od statusu menopauzalnego. W grupie pacjentek z nowotworem błony śluzowej macicy 7 kobiet było przed menopauzą, a 47 po menopauzie. W grupie kobiet z nowotworem jajnika 25 pacjentek było przed okresem menopauzy, a 35 w okresie pomenopauzalnym. Natomiast w grupie chorych na raka szyjki macicy 5 znajdowało się w okresie przedmenopauzalnym, a 12 w okresie pomenopauzalnym.

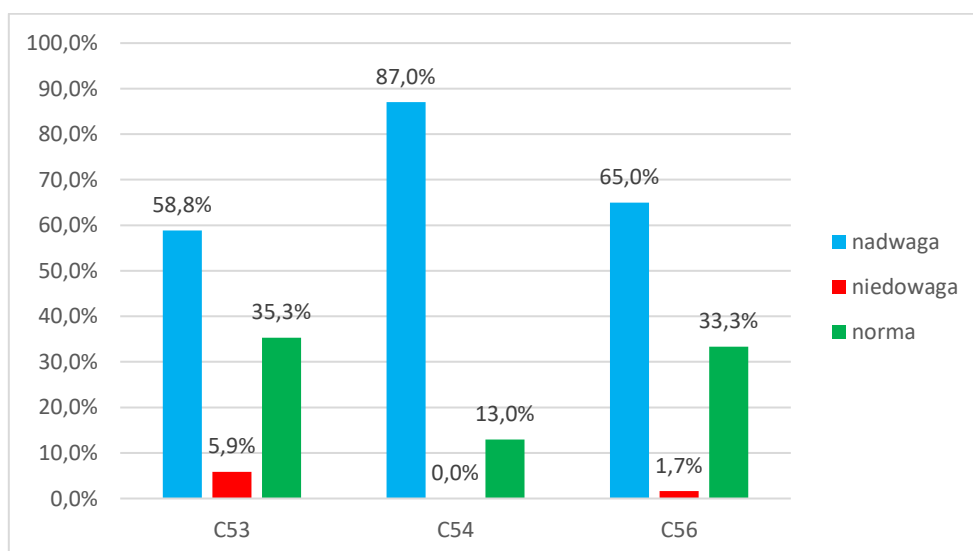
Ocena BMI

Pacjentki biorące udział w badaniu scharakteryzowano pod względem oceny wskaźnika masy ciała – BMI. Powyższy parametr mierzony był dwukrotnie przy przeprowadzanych badaniach densytometrycznych, a więc w odstępie czasowym 0-12 miesięcy.



Ryc. 4. BMI chorych w momencie włączenia do badania we wszystkich analizowanych grupach nowotworów.

W przypadku wskaźnika masy ciała badanych kobiet wyróżniono trzy grupy: osoby z niedowagą, z prawidłową masą ciała oraz nadwagą. We wszystkich grupach nowotworów dominowała nadwaga (BMI 25,0-29,9), podczas gdy proporcja pacjentek z BMI uznawanym jako norma (BMI 18,5-24,9) wahała się od 13% w raku trzonu macicy, do 41% w raku szyjki macicy. Ponadto, pacjentki z niedowagą (BMI<18,5) występowały w małej liczbie jedynie w grupie z rakiem jajnika (1,7%).



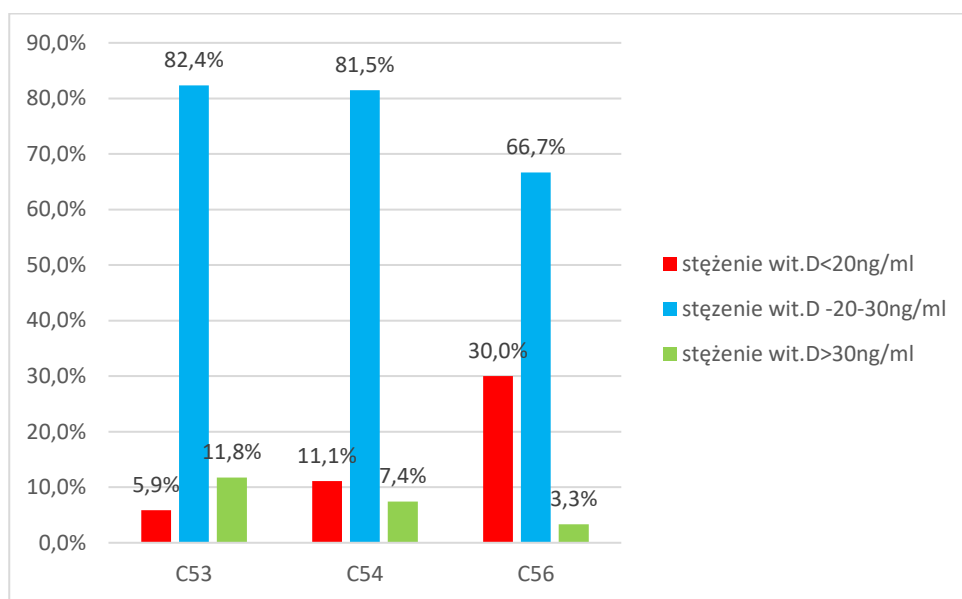
Ryc. 5. BMI po roku od zakończenia stosowania terapii we wszystkich analizowanych grupach nowotworów.

Analizując zmiany wskaźnika BMI po roku od rozpoczętego leczenia zaobserwowano spadek masy ciała u pacjentek będących w terapii z powodu raka szyjki macicy. w tej grupie chorych zmniejszyła się liczba kobiet z prawidłową masą ciała z 41,2% do 35,3%, na korzyść niedowagi (około 6%).

Chore będące po roku stosowanego leczenia raka jajnika charakteryzowały się nadmiernym przyrostem masy ciała – zaobserwowano wzrost występowania nadwagi z 61,7% do 65% po roku terapii.

Stężenie witaminy D

Przedmiotem badania u chorych z nowotworami narządu płciowego objęte zostało stężenie witaminy D oceniane w momencie wdrożenia leczenia oraz rok po zastosowanej terapii. Jako wartości prawidłowe przyjęto, zgodnie z normami laboratoryjnymi wartości witaminy 25(OH)D od 30-100ng/ml. Za stężenie odpowiadające niedoborowi przyjęto wartość witaminy 25(OH)D poniżej 30ng/ml, a za skrajnie niski poziom uznano wartość poniżej 20ng/ml.

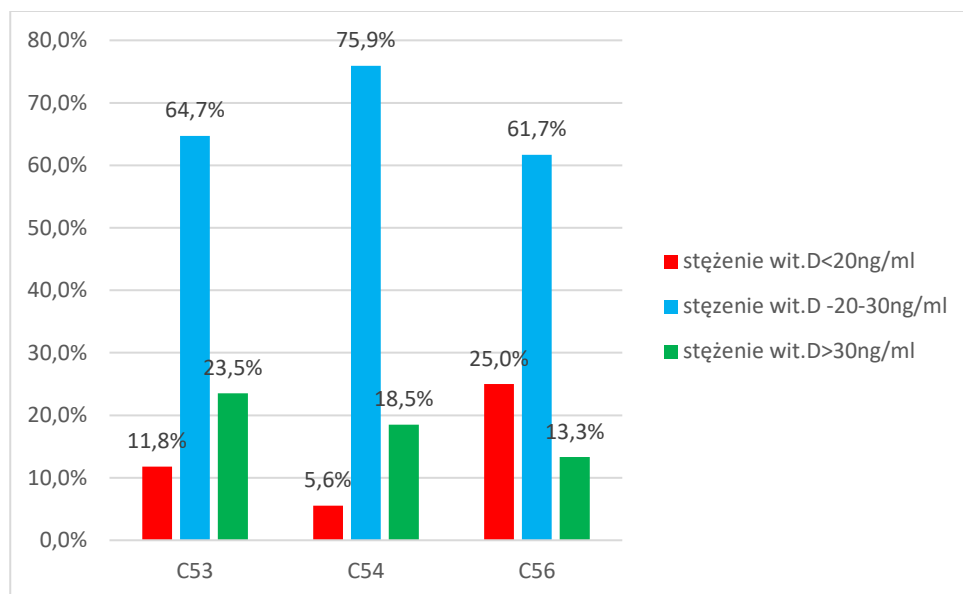


Ryc. 6. Stężenie witaminy D oceniane w momencie wdrożenia leczenia w badanych grupach nowotworów.

Typ nowotworu	Skrajnie niski poziom witamin D	Niedobór witaminy D	Poziom witaminy D w normie
C53	5,9%	82,4%	11,8%
C54	11,1%	81,5%	7,4%
C56	30,0%	66,7%	3,3%
Suma końcowa	19,1%	74,8%	6,1%

Tab.1. Procentowe przedstawienie stężeń witaminy D oceniane w momencie wdrożenia leczenia w badanych grupach nowotworów.

U pacjentek z nowotworami narządów płciowych rozpoczynających leczenie onkologiczne niedobór witaminy D występował u 93,9% chorych. Prawidłowe stężenie witaminy D zaobserwowano jedynie u 6,1% kobiet w momencie podjęcia terapii.



Ryc. 7. Poziom witaminy D oceniany po roku stosowanej terapii w badanych grupach nowotworów.

Typ nowotworu	Skrajnie niski poziom witamin D	Niedobór witaminy D	Poziom witaminy D w normie
C53	11,8%	64,7%	23,5%
C54	5,6%	75,9%	18,5%
C56	25,0%	61,7%	13,3%
Suma końcowa	15,3%	67,9%	16,8%

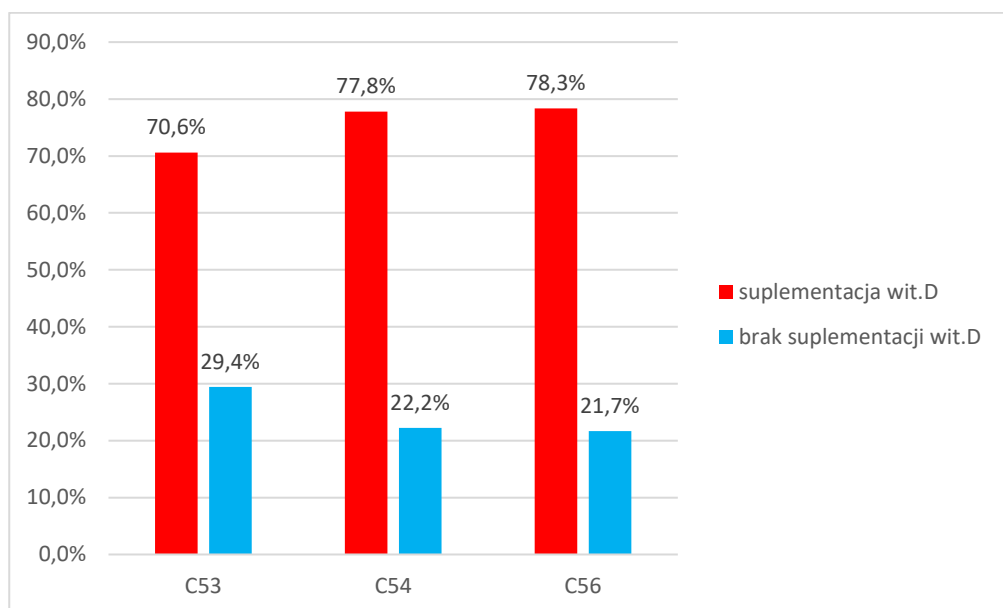
Tab.2. Poziom witaminy D oceniany po roku od zastosowanej terapii w badanych grupach nowotworów.

Po rocznej obserwacji pacjentek z nowotworami narządów płciowych będących w trakcie leczenia onkologicznego niedobór witaminy D klasyfikował się na poziomie 83,2%. Prawidłowe stężenie witaminy D obserwowano tylko u 16,8% chorych.

Jak przedstawiono powyżej, większość pacjentek we wszystkich grupach nowotworów wykazywało niedobór witaminy D zarówno przed jak i po leczeniu. Ponadto, pacjentki z rakiem jajnika charakteryzowały się najwyższym odsetkiem (30% przed leczeniem i 25% po leczeniu) skrajnie niskiego stężenia witaminy D.

Suplementacja witaminy D

Jak przedstawiono w rozdziale „materiał i metody” wszystkim chorym z niedoborem witaminy D zalecono suplementację. Nie wszystkie chore zastosowały się do powyższego zalecenia.



Ryc. 8. Odsetek chorych, które zadeklarowały suplementację witaminy D w okresie trwania badania.

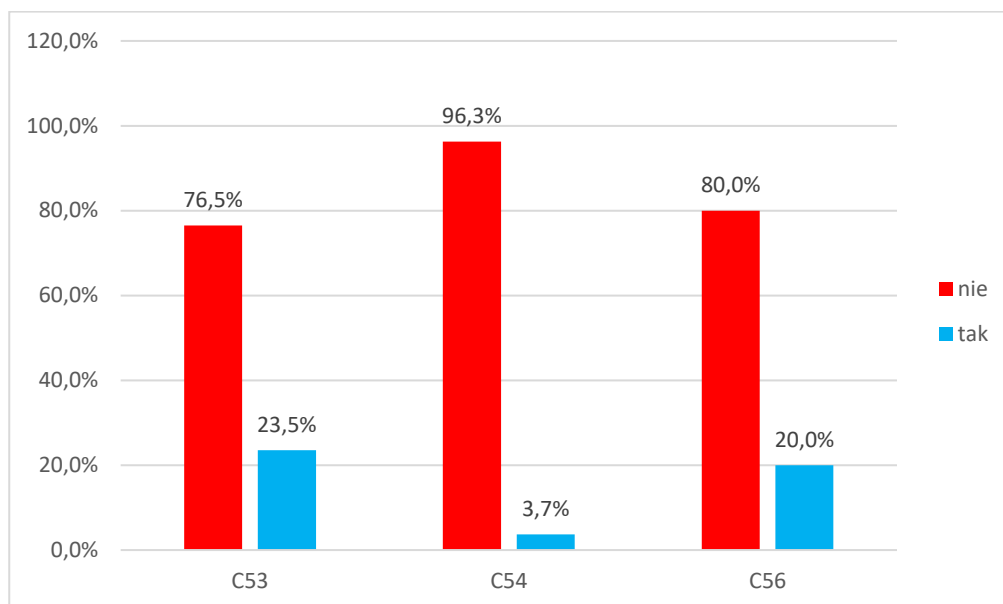
Typ nowotworu	Suplementacja witaminy D	Brak suplementacji witaminy D
C53	70,6%	29,4%
C54	77,8%	22,2%
C56	78,3%	21,7%
Suma końcowa	77,1%	22,9%

Tab.3. Odsetek chorych, które zadeklarowały suplementację witaminy D w okresie trwania badania.

Na przedstawionych grafach wyraźnie widać, iż suplementacja witaminy D zwiększyła odsetek chorych o prawidłowym jej stężeniu po terapii.

We wszystkich grupach nowotworów większość pacjentek nie deklarowała suplementacji witaminą D przed terapią. Pozostałe deklarowały sporadyczne używanie preparatów wielowitaminowych z różną zawartością witaminy D. Wywiad przeprowadzony po zakończonym leczeniu ujawnił, że nie wszystkie chore z niedoborem przed leczeniem suplementowały tę witaminę zgodnie z zaleceniami. Niemniej, największą grupę suplementujących codziennie witaminę D stanowiły pacjentki z nowotworem jajnika (78,3%).

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)



Ryc. 9. Stosowanie HTZ w okresie trwania badania w danych grupach nowotworów.

Typ nowotworu	Brak suplementacji HTZ	Suplementacja HTZ
C53	76,5%	23,5%
C54	96,3%	3,7%
C56	80,0%	20,0%
Suma końcowa	86,3%	13,7%

Tab.4. Stosowanie HTZ w okresie trwania badania w danych grupach nowotworów.

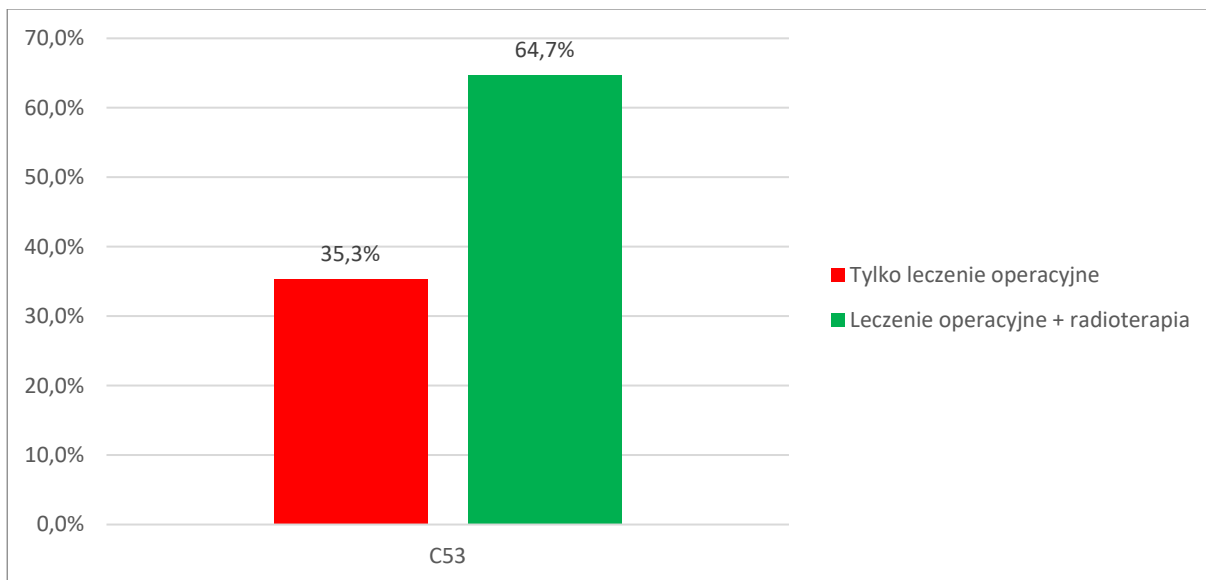
W trakcie trwania badania hormonalną terapię zastępczą włączono u 13,7% pacjentek z nowotworami narządów płciowych. Suplementacje otrzymało 23,5% chorych na raka szyjki macicy i 20% pacjentek chorych na raka jajnika. HTZ stosowana była głównie u młodych kobiet z nasilonymi objawami wypadowymi. w grupie pacjentek z rakiem błony śluzowej macicy powyższe preparaty były stosowane jedynie u 3,7% chorych.

Ocena aktywności fizycznej

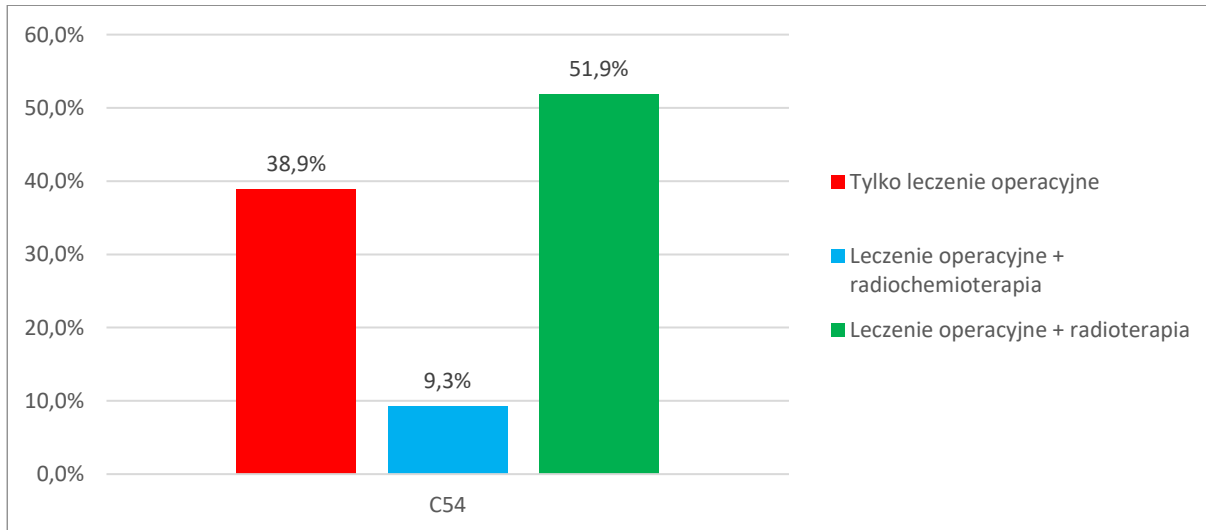
Na podstawie przeprowadzonych wywiadów stwierdzono, iż obniżona codzienna aktywność ruchowa chorych leczonych jedynie chirurgicznie wynosiła około 1 miesiąca, operowanych i poddanych radioterapii - około 3 miesięcy, a operowanych i leczonych chemioterapią - od 6 do 8

miesiący. Chore leczone czynnikami antyangiogennymi w protokole podtrzymującym miały obniżoną aktywność fizyczną trwającą od 10 do 24 miesięcy.

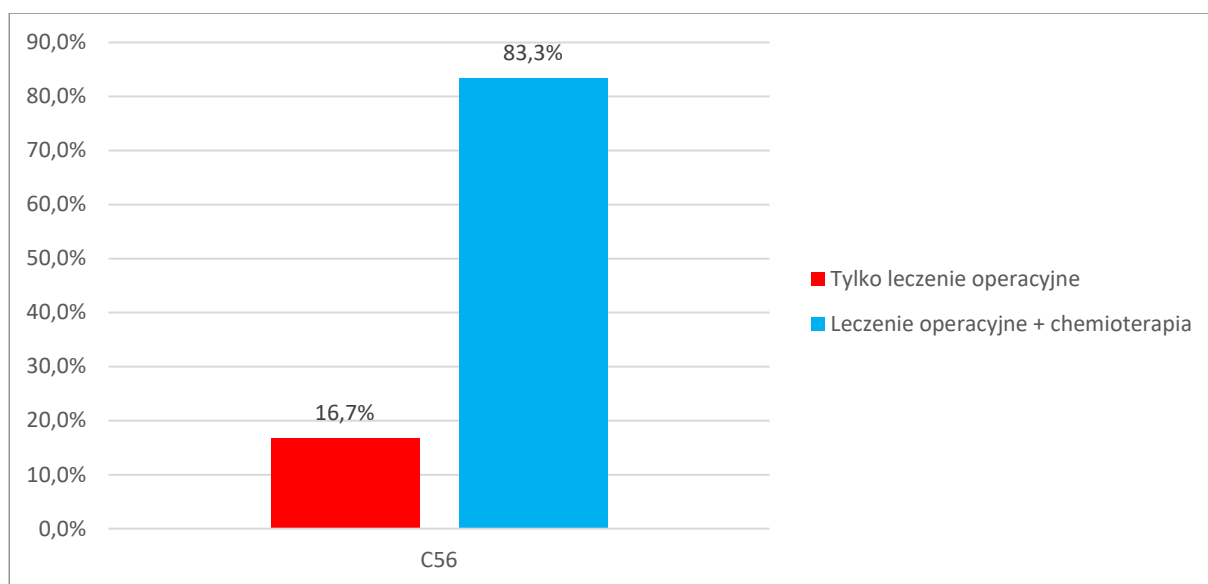
Leczenie onkologiczne



Ryc. 10. Stosowane leczenie w raku szyjki macicy.



Ryc.11. Stosowane leczenie w raku trzonu macicy



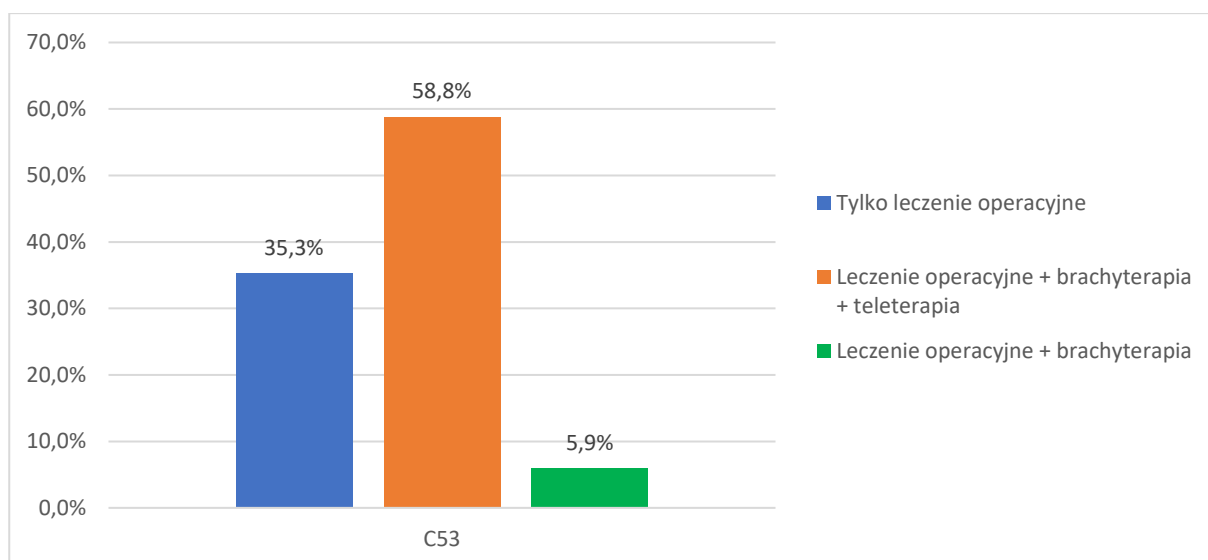
Ryc.12. Stosowane leczenie w raku jajnika.

Wśród kobiet chorujących na nowotwory narządów płciowych główną terapią zastosowaną we wszystkich grupach pacjentek było leczenie chirurgiczne.

U chorych na nowotwór szyjki macicy w zależności od stopnia zaawansowania stosowano leczenie operacyjne lub leczenie operacyjne z radioterapią. Radioterapia była oparta albo na samej brachyterapii bądź brachy- i teleterapii.

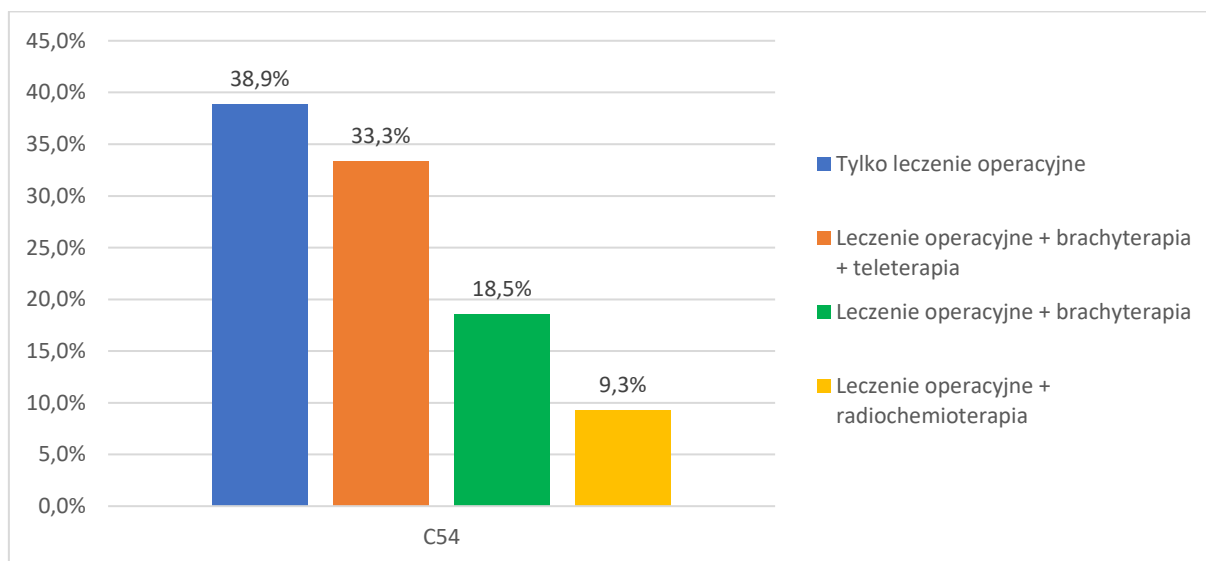
U kobiet z rakiem endometrium stosowano leczenie chirurgiczne oraz jako terapię uzupełniającą radioterapię (brachyterapii lub brachy- i teleterapia). w przypadkach nowotworów nieendometrioidalnych (rak surowiczy, rak jasnokomórkowy niezróżnicowany) leczenie uzupełniające oparte była na radiochemioterapii.

Leczenie operacyjne jest podstawą powodzenia w nowotworze jajnika. Terapia uzupełniająca oparta jest na chemioterapii. Złotym standardem chemioterapii pierwszej linii dla pacjentek z rakiem jajnika jest schemat 6 kursów paklitakselu z karboplatiną. w przypadku kobiet z rakiem w stopniu III, z wielkością resztek większych niż 1 cm, w stopniu IV do standardowego leczenia systemowego dołączono terapię bewacizumabem podawanym do 18 kursów.



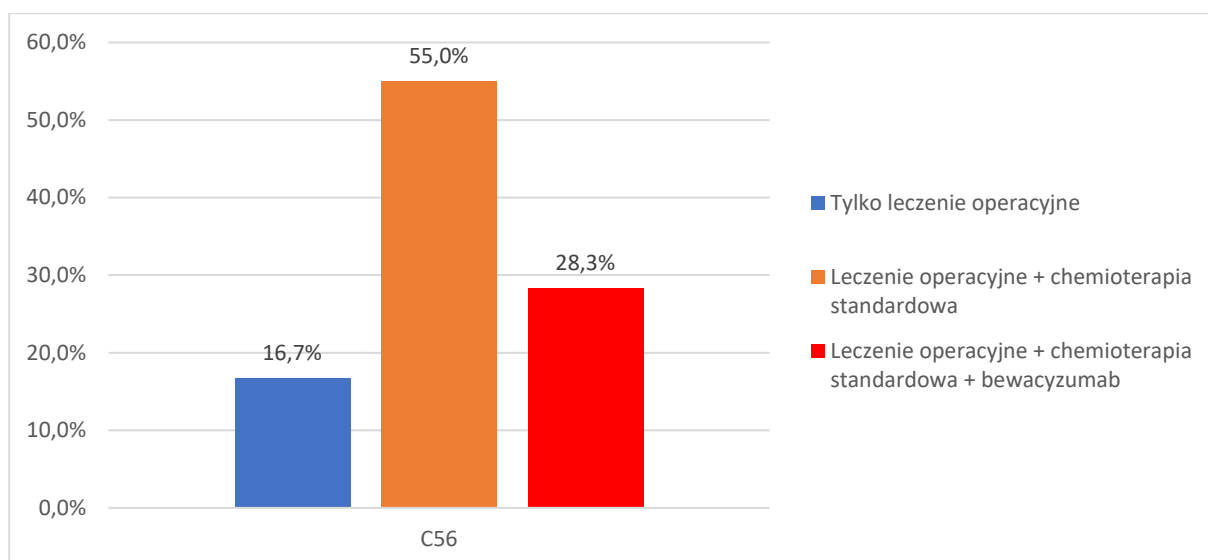
Ryc. 13. Rodzaj zastosowanego leczenia w raku szyjki macicy.

U chorych z rakiem szyjki macicy w I etapie terapii zastosowano leczenie operacyjne. Po otrzymaniu wyniku badania histopatologicznego 58,8% pacjentek wymagało leczenia uzupełniającego – teleterapii wraz z brachyterapią, a 5,9% kwalifikowało się tylko do brachyterapii.



Ryc. 14. Rodzaj zastosowanego leczenia w raku trzonu macicy.

W raku endometrium leczenie operacyjne zastosowano u 38,9 % chorych. Leczeniu uzupełniającemu w postaci brachyterapii poddano 18,5 % kobiet, natomiast 33,3% chorych zostało zakwalifikowanych do brachyterapii z teleterapią. Pozostałą grupę kobiet (9,3%) stanowiły pacjentki leczone radio-chemioterapią.

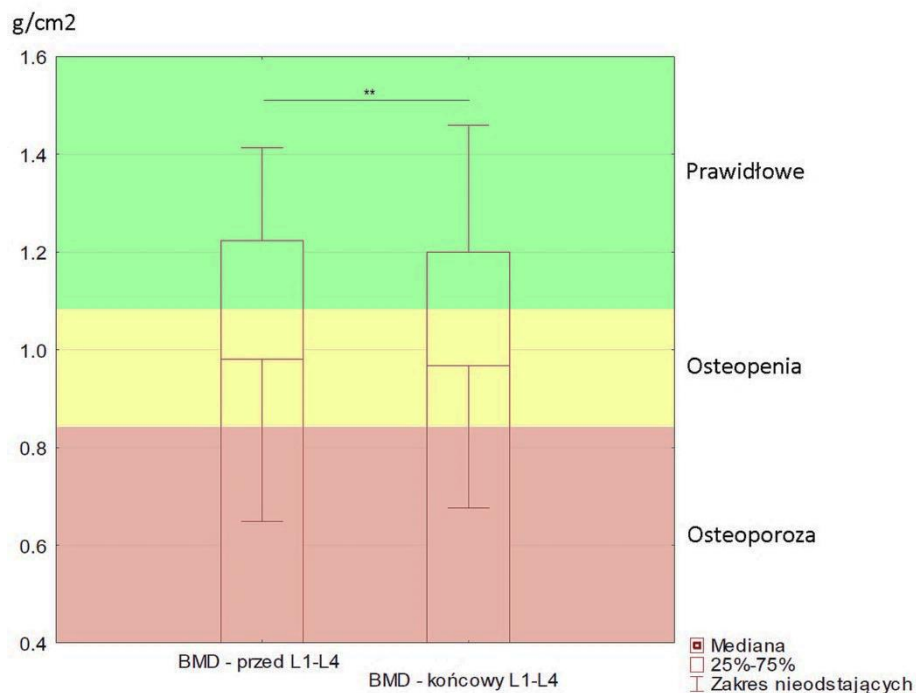


Ryc.15. Rodzaj zastosowanego leczenia w raku jajnika.

W nowotworze jajnika leczenie ograniczające się jedynie do zabiegu operacyjnego przeprowadzono u 16,7% pacjentek. Terapię uzupełniającą opartą na chemioterapii – podaniu 6 kursów paklitakselu z karboplatiną zastosowano u 55% chorych. A w przypadku kobiet z rakiem w stopniu III, z wielkością resztek większych niż 1 cm, w stopniu IV (28,3% hospitalizowanych kobiet) dodatkowo do standardowego leczenia systemowego dołączono terapię bewacyzumabem.

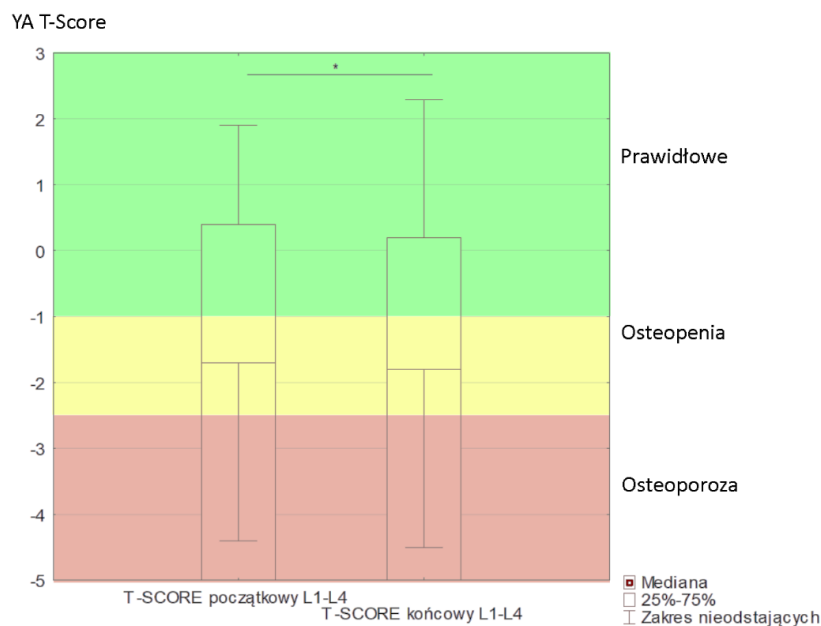
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych przed i po operacji/wdrożonej terapii w nowotworach narządów płciowych - bez podziału na grupy

W tej części analizy poszukiwano różnic badanych parametrów densytometrycznych we wszystkich objętych badaniem nowotworach narządów płciowych porównując uzyskane wyniki badania kośćca przed wdrożeniem terapii do obserwacji po roku leczenia. Miary tendencji centralnej i rozproszenia dla analizowanych danych przedstawiono w załączonej do suplementu tabeli.



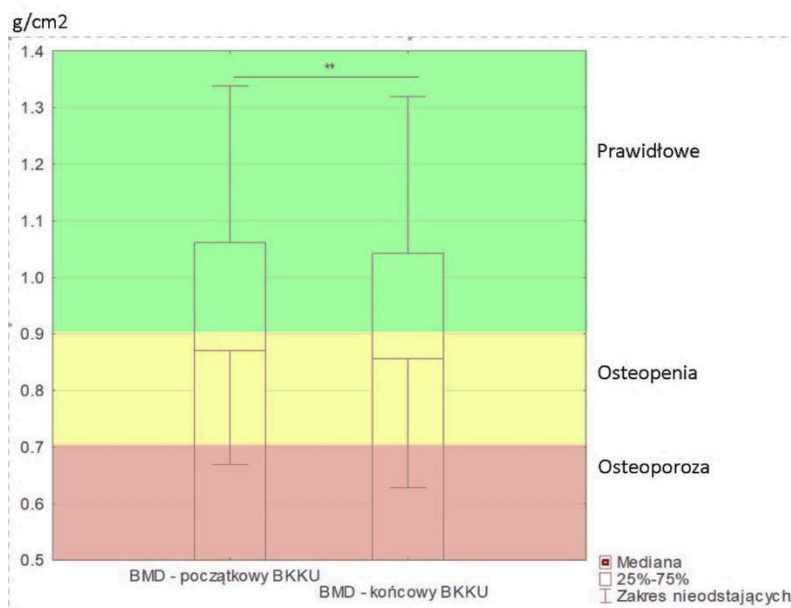
Ryc. 16. Wartość gęstości mineralnej kości L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych. ** $p < 0,01$

Wartość gęstości mineralnej kości L1-L4 (odcinka lędźwiowego kręgosłupa) przed terapią była istotnie statystycznie wyższa od wartości BMD po roku obserwacji ($p=0,002$).



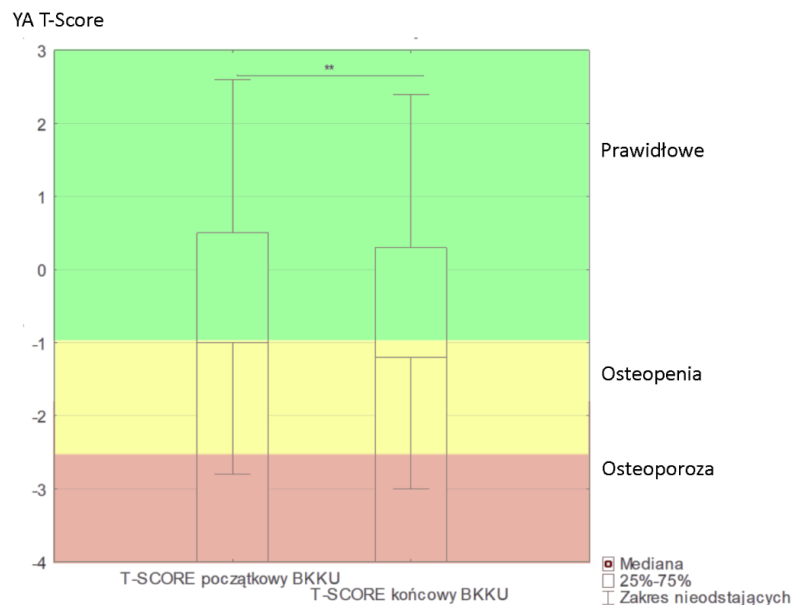
Ryc. 27. Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych. ** $p < 0,01$

Stwierdzono, że początkowa wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score L1-L4 uzyskanej po roku obserwacji pacjentów ($p = 0,006$).



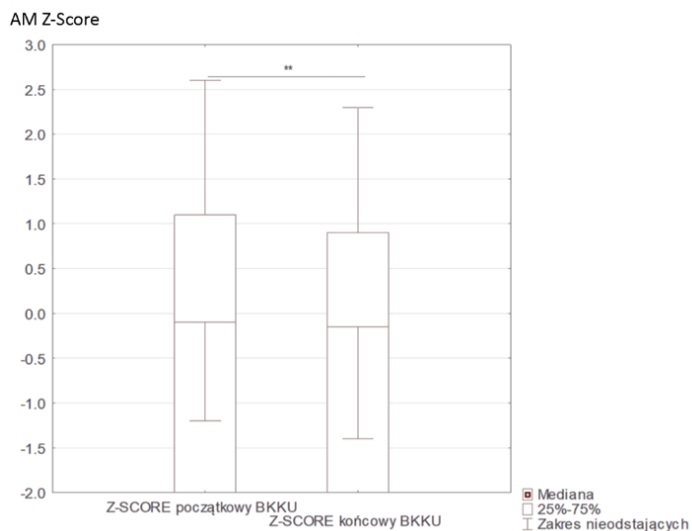
Ryc. 38. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej (BMD BKKU) w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych. ** $p < 0,01$

Wykazano także, że początkowa wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej BMD BKKU była istotnie statystycznie wyższa od wartości BMD BKKU uzyskanej po roku terapii ($p=0,002$).



Ryc. 49. Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych. ** $p<0,01$

Początkowa wartość T-score szyjki kości udowej (BKKU) również była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score BKKU mierzonej po roku obserwacji ($p=0,001$).

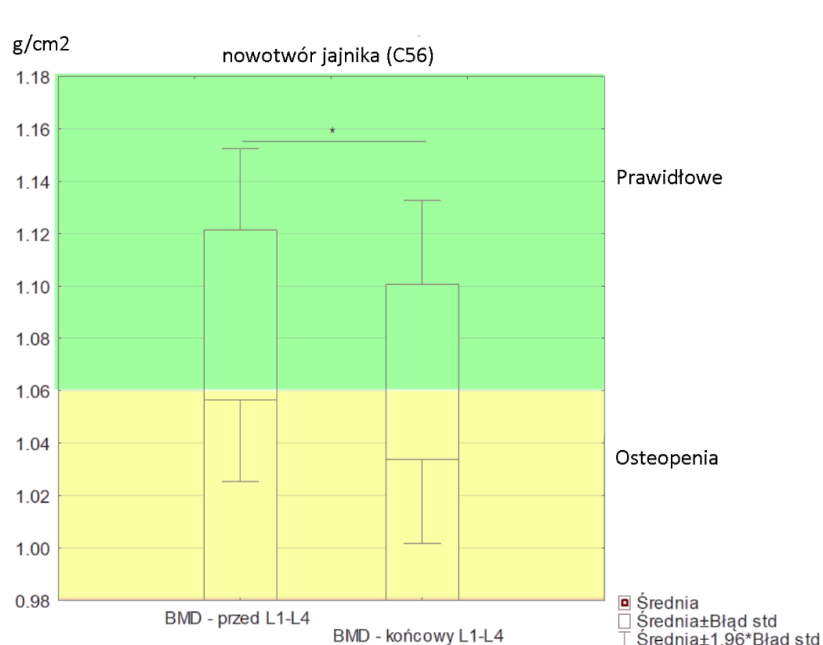


Ryc. 20. Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych. ** $p<0,01$

Wykazano również, że początkowa wartość Z-score szyjki kości udowej była istotnie statystycznie wyższa od wartości Z-score BKKU ocenianej po roku prowadzonego badania ($p=0,001$).

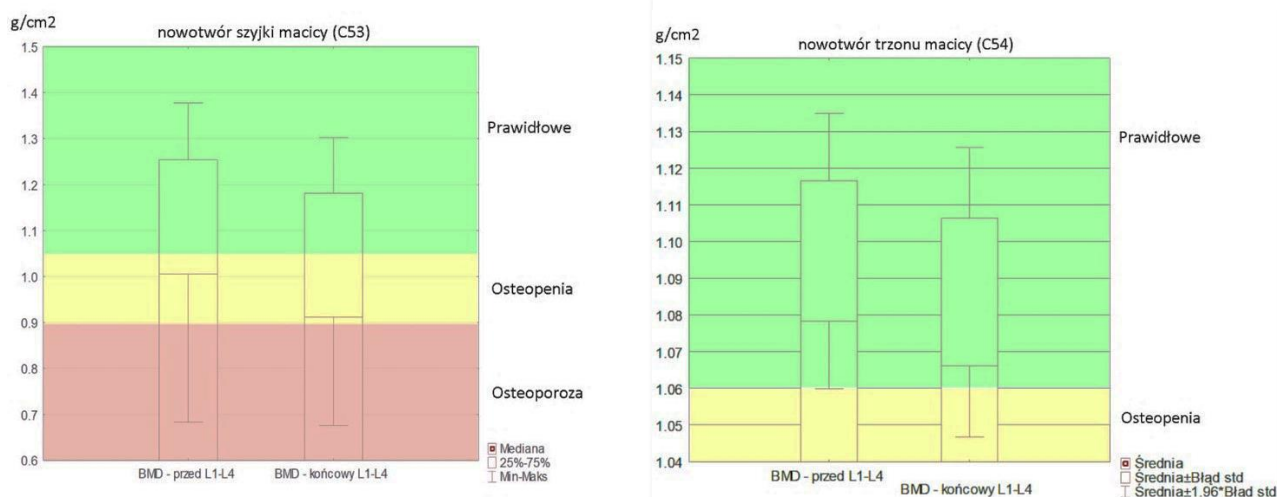
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych przed i po operacji/wdrożonej terapii w badanych grupach głównych nowotworów.

Analizie poddano poszczególne parametry badania densytometrycznego uwzględniając podział na grupy ze względu na lokalizację nowotworu.



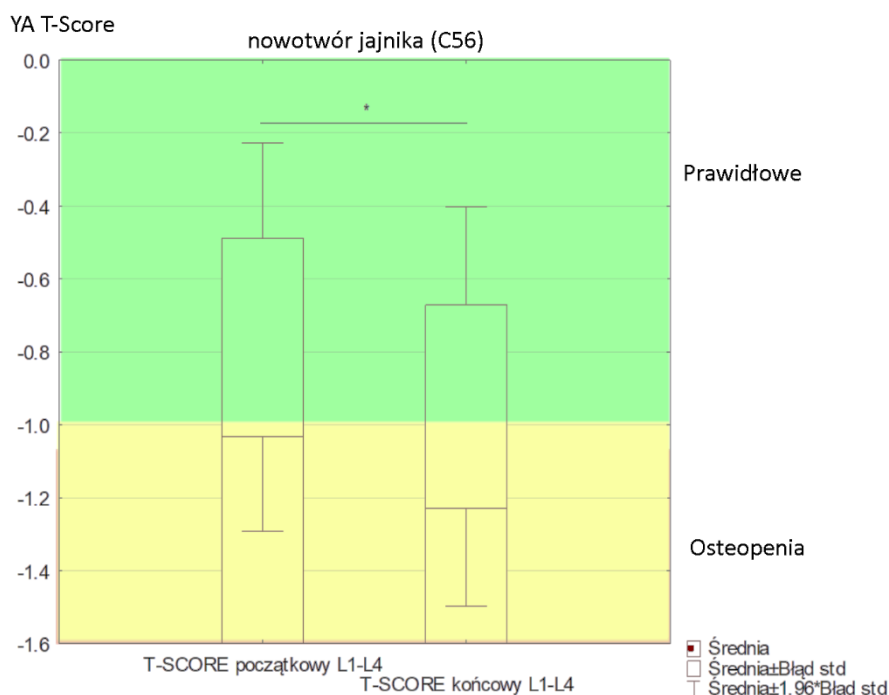
Ryc.21. Wartość gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku jajnika

Wykazano, iż wartość gęstości mineralnej kości L1-L4 przed terapią była istotnie statystycznie wyższa od wartości obserwowanej po roku zastosowanej terapii w grupie pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika ($p=0,03$).



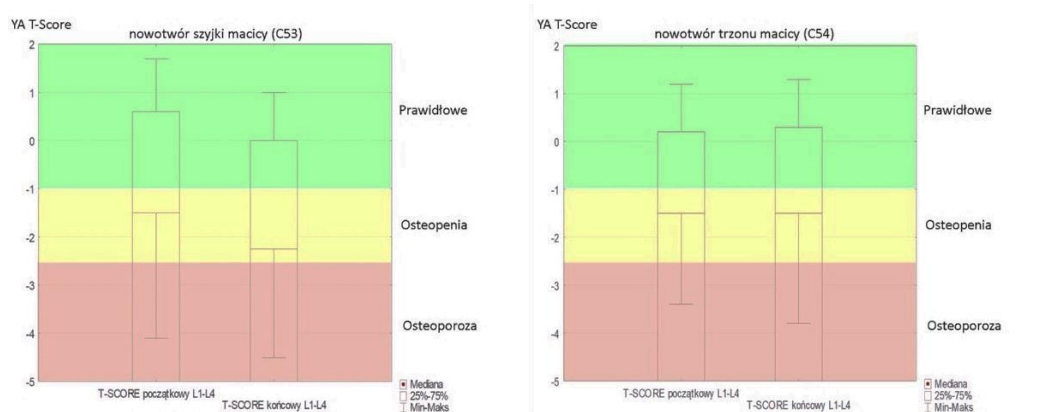
Ryc. 22. Wartość gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku trzonu macicy i szyjki macicy

W grupie pacjentek z nowotworem szyjki macicy i trzonu macicy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w gęstości mineralnej kości L1-L4 w seryjnie wykonanym badaniu densytometrycznym w okresie rocznej obserwacji.



Ryc.23. Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku jajnika

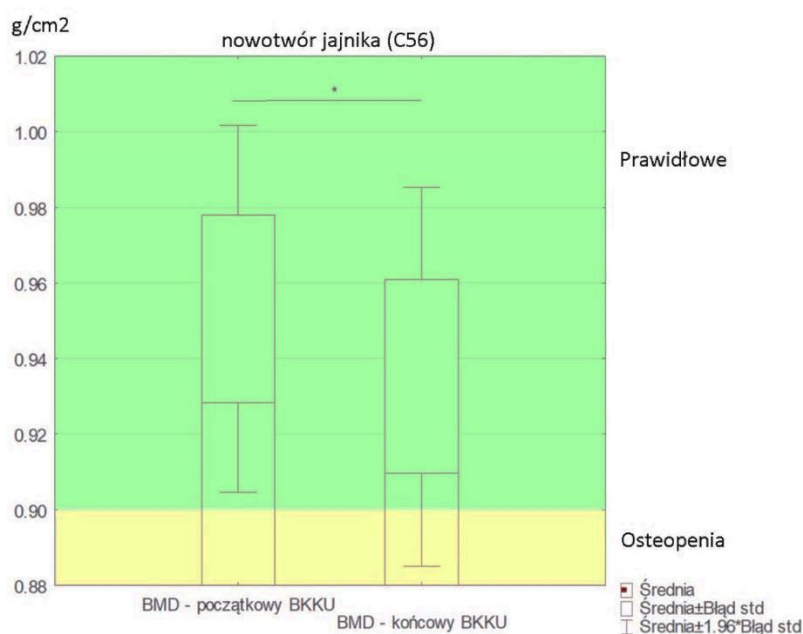
Zaobserwowano istotny statystycznie spadek wartości wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) u pacjentek z nowotworem jajnika po roku prowadzonego leczenia ($p=0,02$).



Ryc. 24. Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku trzonu macicy i szyjki macicy

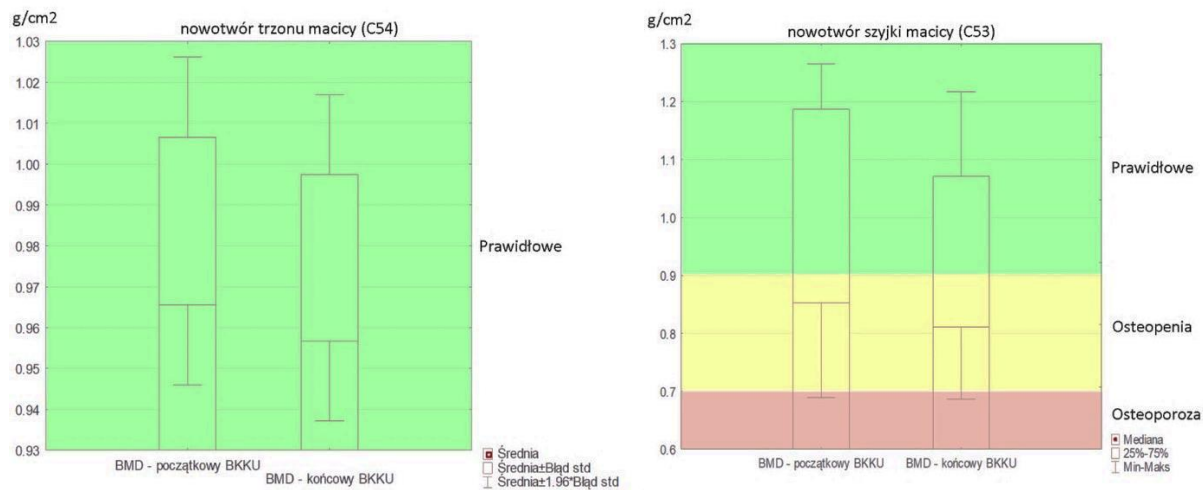
W grupie pacjentek z nowotworem szyjki macicy i trzonu macicy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartościach wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w seryjnie wykonanym badaniu densytometrycznym w okresie rocznej obserwacji.

Niezależnie od analizowanej grupy nowotworu narządu płciowego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wartościach wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 po okresie rocznej obserwacji pacjentek ($p > 0,05$).



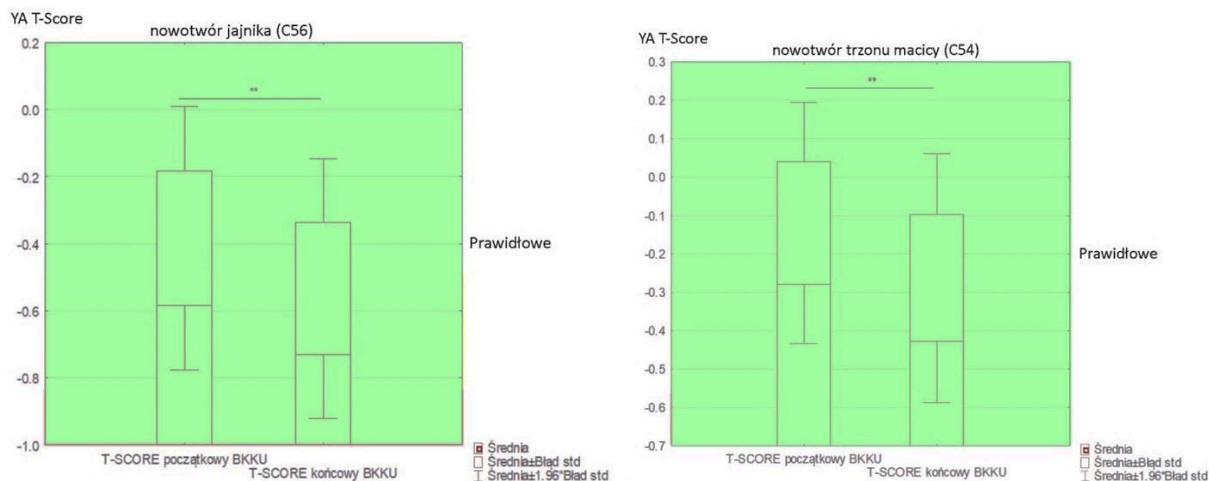
Ryc.25. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej (BMD BKKU) w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku jajnika.

U pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej (BMD BKKU) w momencie wdrożenia leczenia była istotnie statystycznie wyższa od wartości BMD BKKU po roku stosowanej terapii ($p=0,01$).



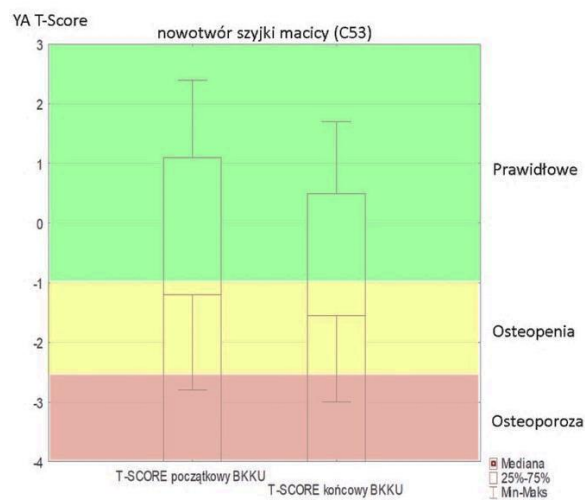
Ryc.26. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej (BMD BKKU) w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku trzonu macicy i szyjki macicy $p>0,05$

W nowotworze szyjki macicy i trzonu macicy nie wykazano istotnych różnic w wartościach gęstości mineralnej szyjki kości udowej po okresie 12 miesięcy obserwacji pacjentek ($p>0,05$).



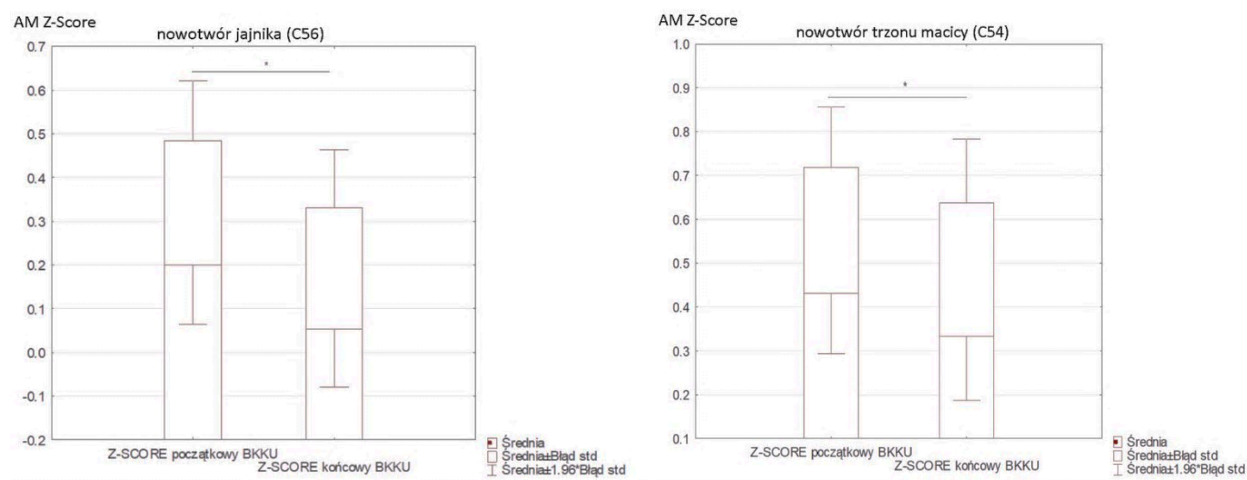
Ryc.27. Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej (BKKU) w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku jajnika i w raku trzonu macicy ($p<0,01$)

W nowotworze jajnika oraz trzonu macicy wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score BKKU badanej po rocznej obserwacji trwania terapii onkologicznej (odpowiednio dla nowotworu jajnika $p=0,005$, dla raka trzonu macicy $p=0,01$).



Ryc.28. Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej (BKKU) w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku szyjki macicy ($p>0,05$)

Nie wykazano istotnych różnic statystycznych w wartościach wskaźnika T-score szyjki kości udowej (BKKU) u pacjentek z nowotworem szyjki macicy po roku obserwacji ($p>0,05$)



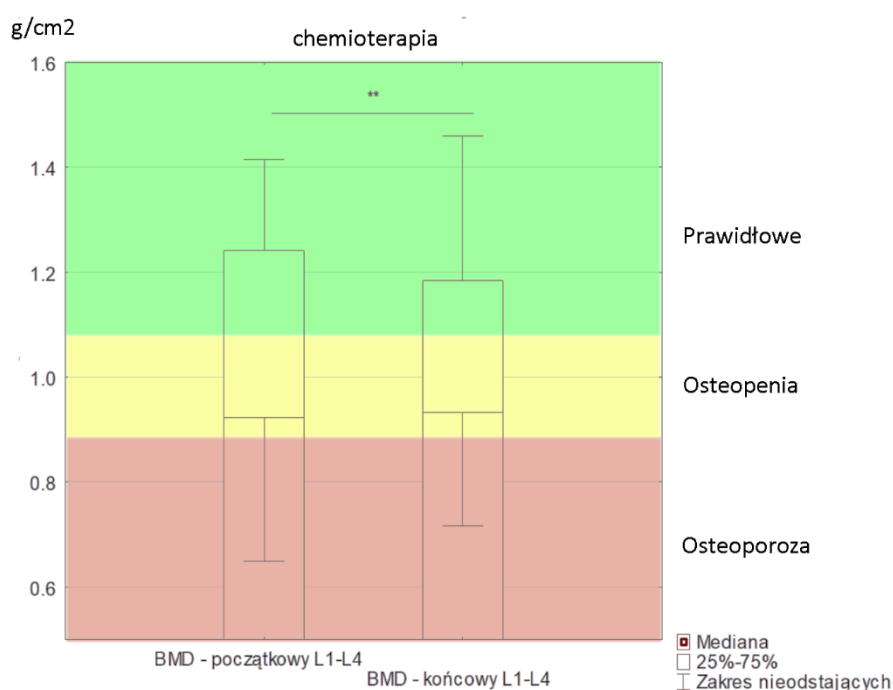
Ryc.29. Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej (BKKU) w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji w raku jajnika i w raku trzonu macicy

Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej BKKU w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego była istotnie statystycznie wyższa od wartości Z-score BKKU uzyskanej po 12 miesiącach trwania terapii zarówno w grupie pacjentek z nowotworem jajnika ($p=0,02$), jak i trzonu macicy ($p=0,05$).

Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w zależności od rodzajów zastosowanego leczenia

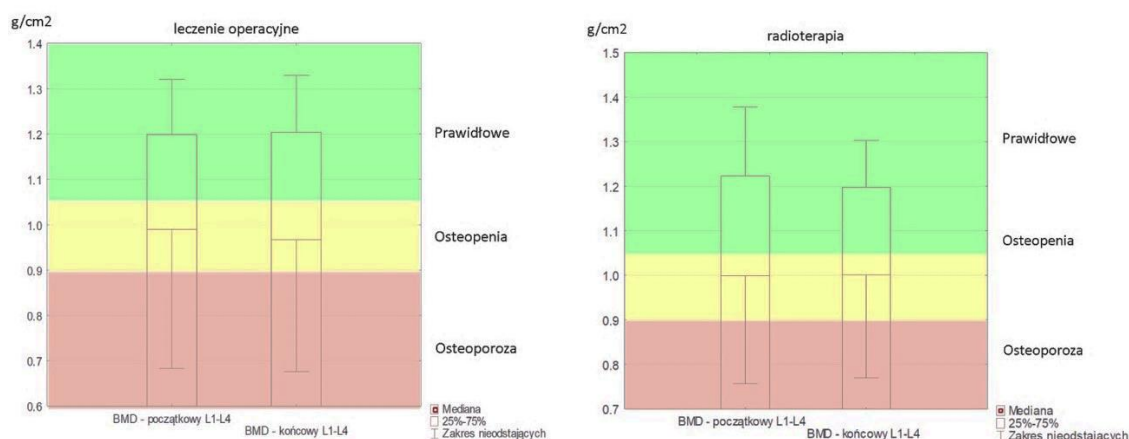
Przeanalizowano zmiany poziomu obserwowanych parametrów badania densytometrycznego przed wdrożeniem terapii i po 12 miesiącach trwania leczenia onkologicznego w zależności od zastosowanego leczenia (leczenie operacyjne, leczenie operacyjne i chemioterapia, leczenie operacyjne i radioterapia).

Miary tendencji centralnej i rozproszenia dla analizowanych danych przedstawiono w załączonej do suplementu tabeli.



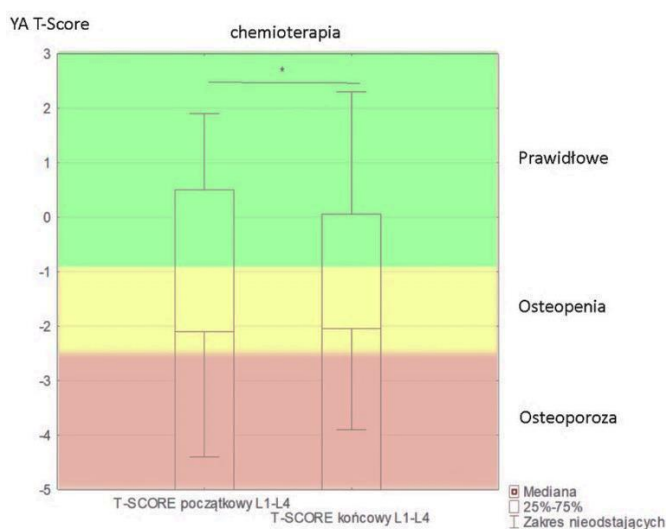
Ryc.30. Wartość gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek leczonych operacyjnie i chemioterapią (6 kursów paklitakselu z karboplatyną).

U pacjentek poddanych chemioterapii uzupełniającej zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa (BMD L1-L4) po roku prowadzonego leczenia ($p=0,004$).



Ryc.31. Wartość gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu i leczeniu operacyjnemu z radioterapią uzupełniającą.

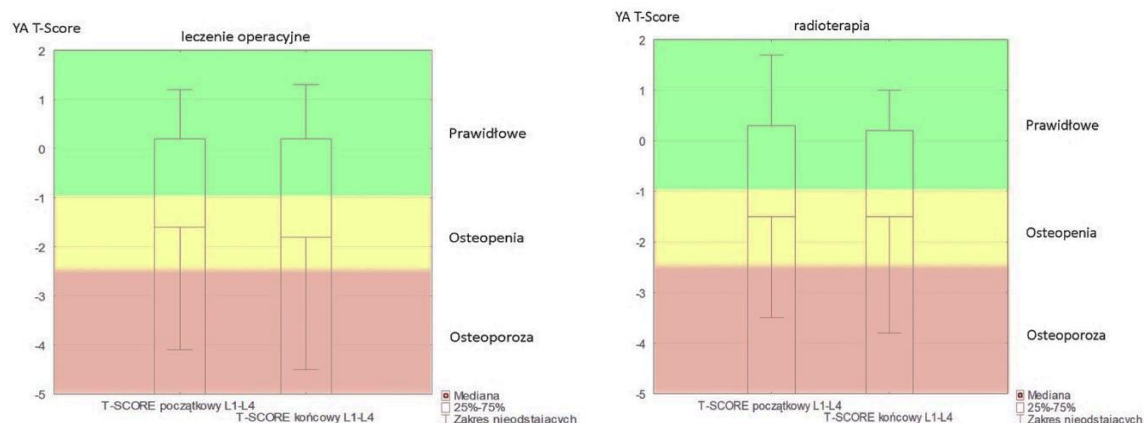
U chorych leczonych wyłącznie operacyjnie oraz poddanych radioterapii uzupełniającej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa po roku prowadzonej terapii ($p > 0,05$).



Ryc.32. Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych leczeniu uzupełniającemu chemioterapią (6 kursów paklitakselu z karboplatiną).

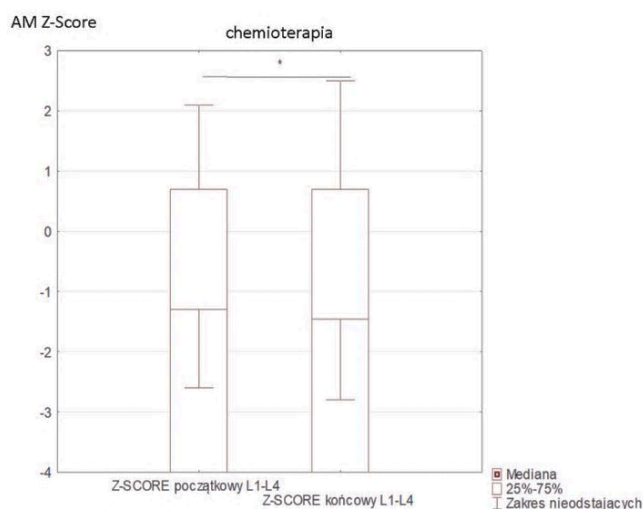
Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score L1-L4 uzyskanej po 12 miesiącach terapii u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu z chemioterapią standardową (6 kursów paklitakselu z karboplatiną) ($p = 0,01$).

W przypadku pozostałych rodzajów terapii (leczenie operacyjne, leczenie operacyjne i radioterapia,) nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ($p>0,05$).



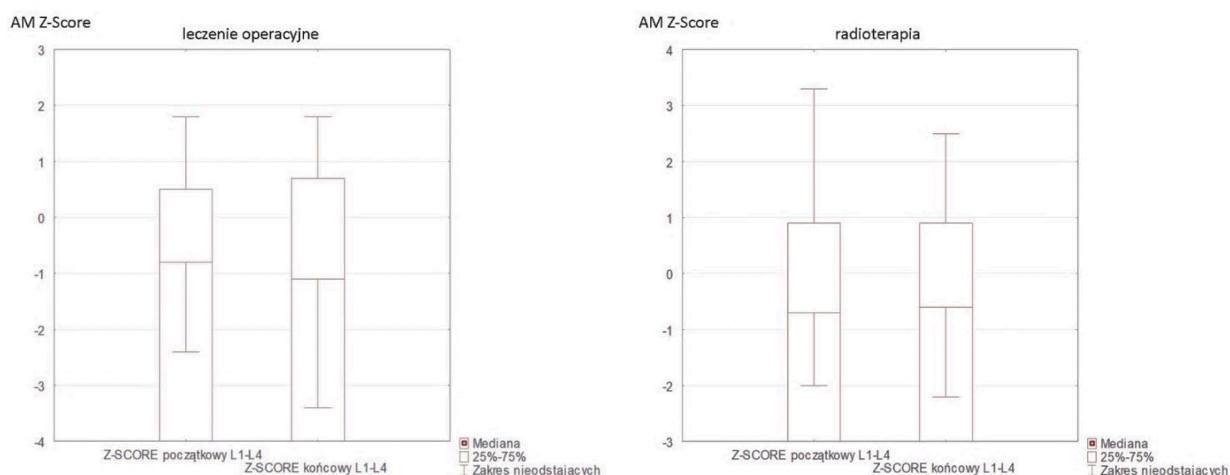
Ryc.33. Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu i leczeniu operacyjnemu z radioterapią uzupełniającą ($p>0,05$).

U pacjentek leczonych wyłącznie operacyjnie lub poddanych dodatkowo radioterapii uzupełniającej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa po roku prowadzonej terapii ($p>0,05$).



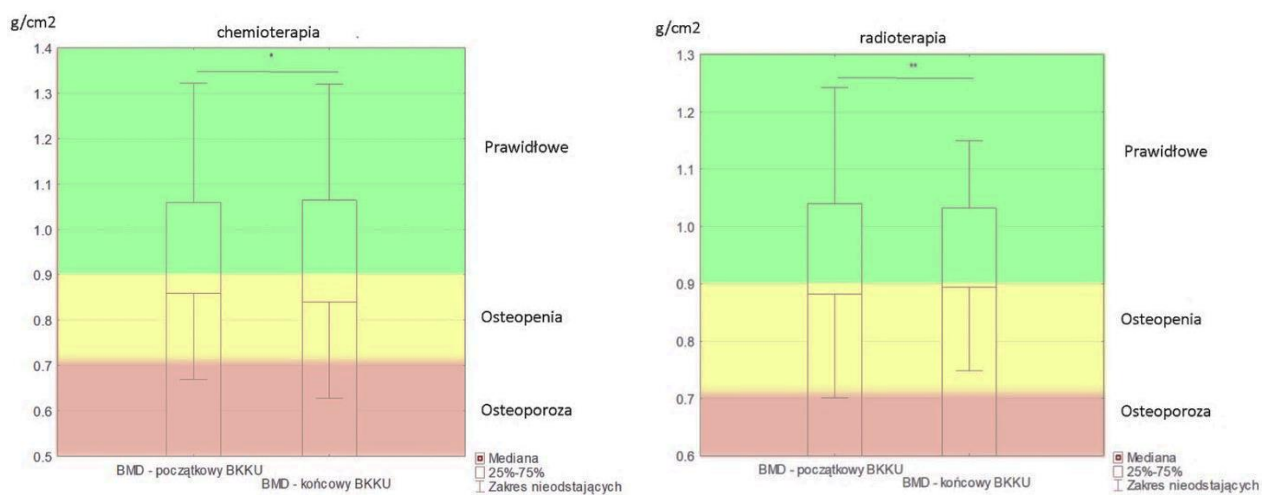
Ryc.34. Wartość wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek leczonych operacyjnie i leczonych operacyjnie z chemioterapią standardową (6 kursów paklitakselu z karboplatyną).

U pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu z chemioterapią standardową (6 kursów paklitakselu z karboplatyną) zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa po roku prowadzonego leczenia ($p=0,03$).



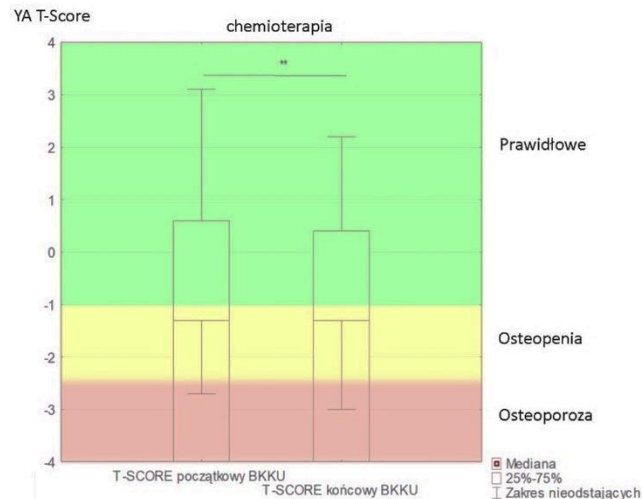
Ryc.35. Wartość wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu i leczeniu operacyjnemu z radioterapią uzupełniającą ($p>0,05$).

U pacjentek leczonych wyłącznie operacyjnie lub poddanych leczeniu operacyjnemu z radioterapią uzupełniającą nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wartości wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa po roku prowadzonej terapii ($p>0,05$).



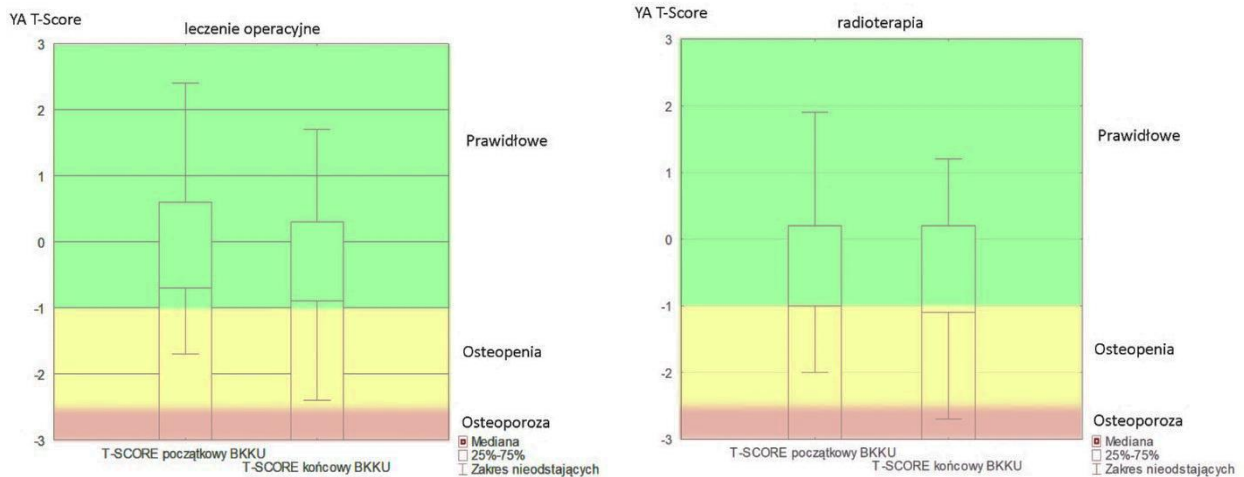
Ryc.36. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych chemioterapii uzupełniającej lub radioterapii uzupełniającej.

U pacjentek poddanych chemioterapii uzupełniającej lub radioterapii uzupełniającej zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości gęstości mineralnej szyjki kości udowej (BMD BKKU) po roku prowadzonego leczenia (odpowiednio dla chemioterapii uzupełniającej $p=0,04$, dla radioterapii uzupełniającej $p=0,01$). W przypadku leczenia operacyjnego nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy ($p>0,05$).



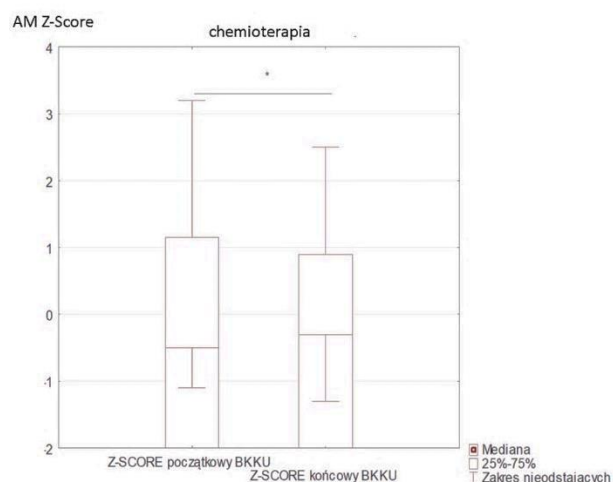
Ryc.37. Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek leczonych operacyjnie i operacyjnie z chemioterapią (6 kursów paklitakselu z karboplatyną).

Wartość początkowa T-score BKKU była istotnie statystycznie wyższa od wartości końcowej u pacjentek którym po leczeniu operacyjnym podano chemioterapię standardową w schemacie 6 kursów paklitakselu z karboplatyną ($p=0,002$).



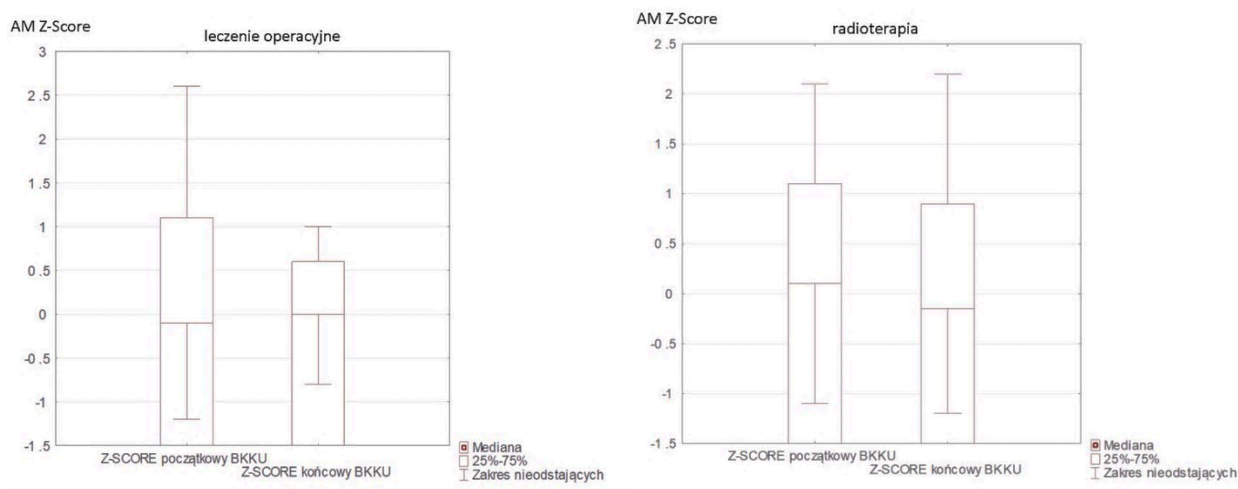
Ryc.38. Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek leczonych operacyjnie lub operacyjnie z radioterapią uzupełniającą.

W przypadku pozostałych rodzajów terapii (leczenie operacyjne lub leczenie operacyjne z radioterapią) nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w wartościach wskaźnika T-score szyjki kości udowej ($p>0,05$).



Ryc.39. Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek leczonych operacyjnie i operacyjnie z chemioterapią standardową (6 kursów paklitakselu z karboplatiną).

Wartość początkowa Z-score BKKU była istotnie statystycznie wyższa od wartości końcowej u pacjentów, u których zostało zastosowane leczenie operacyjne z chemioterapią standardową ($p=0,02$).



Ryc.40. Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek leczonych operacyjnie lub operacyjnie z radioterapią uzupełniającą. * $p<0,05$

W przypadku pozostałych rodzajów terapii (leczenie operacyjne lub leczenie operacyjne z radioterapią) nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w wartościach wskaźnika Z-score szyjki kości udowej ($p>0,05$).

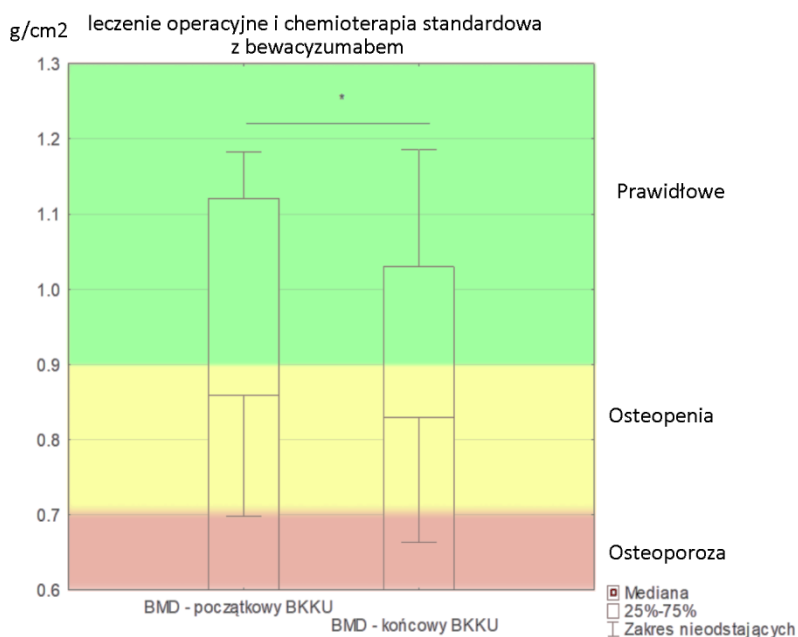
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w zależności od dokładnego typu i kombinacji zastosowanych metod leczenia

Poniższe analizy zostały wykonane uwzględniając podział na grupy ze względu na lokalizację nowotworu.

Rodzaj leczenia podzielono na pięć grup oznaczonych jako:

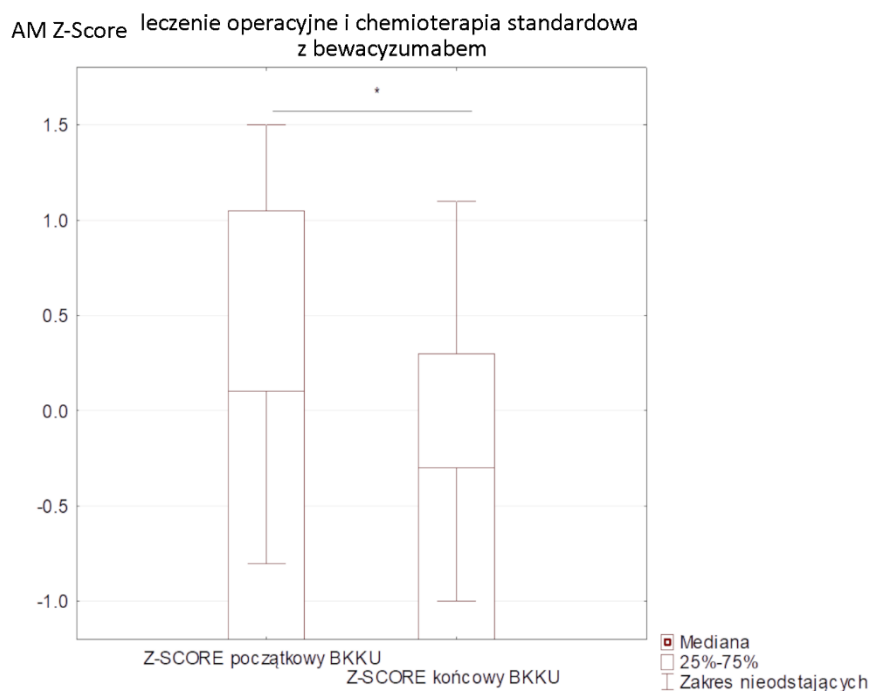
- (1) leczenie operacyjne i chemioterapia standardowa (6 kursów paklitakselu z karboplatiną)
- (2) leczenie operacyjne i brachyterapia,
- (3) leczenie operacyjne i chemioterapia standardowa (6 kursów paklitakselu z karboplatiną) z bewacyzumabem,
- (4) leczenie operacyjne
- (5) leczenie operacyjne i brachyterapia z teleterapią.

Sprawdzono w jakich grupach rodzaj leczenia miał największy wpływ na zmianę badanych parametrów densytometrycznych po roku prowadzonej terapii.



Ryc.41. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu z chemioterapią standardową i terapią bewacyzumabem.

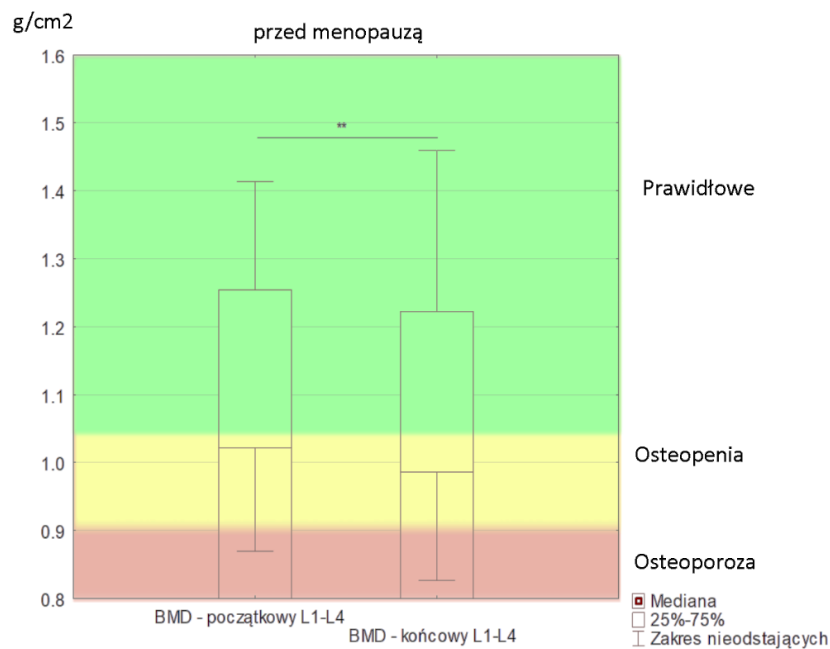
U pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii standardowej (paklitaksel z karboplatiną) z terapią bewacyzumabem zaobserwowano istotnie statystycznie niższą wartość gęstości mineralnej kości szyjki udowej (BMD BKKU) po roku prowadzonego leczenia ($p=0,03$). W pozostałych typach leczenia nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych ($p>0,05$).



Ryc.42. Wartość Z-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia badania i po roku obserwacji u pacjentek poddanych leczeniu operacyjnemu i leczeniu operacyjnemu z chemioterapią standardową i z terapią bewacizumabem.

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w poziomie Z-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia terapii w stosunku do wartości Z-score BKKU po roku stosowanego leczenia uzupełniającego chemioterapią standardową z terapią bewacizumabem ($p=0,03$). Zaobserwowano, iż poziom Z-score szyjki kości udowej po terapii był niższy niż poziom przed rozpoczęciem leczenia. w pozostałych kombinacjach zastosowanej terapii nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych ($p>0,05$).

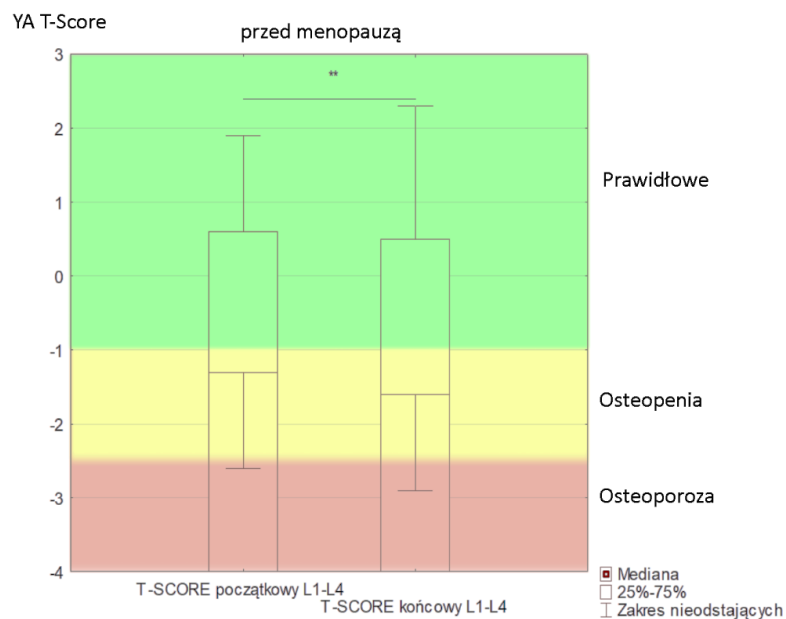
Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w nowotworach narządów płciowych w zależności od wieku pacjentek – podział pacjentek będących przed okresem menopauzy i po menopauzie



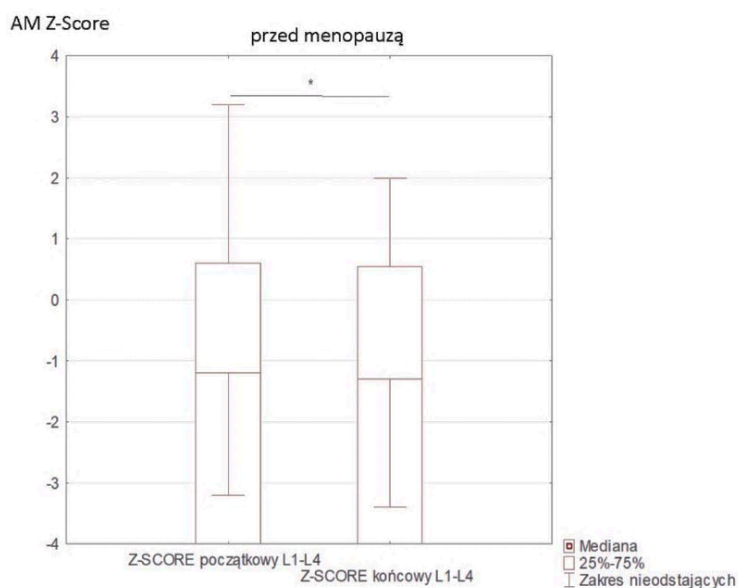
Ryc.43. Wartość gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy.

Wskaźnik gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie wszystkich badanych nowotworów narządów płciowych oznaczony w momencie rozpoczęciem terapii w porównaniu do BMD L1-L4 wykonanym po roku trwania leczenia różnił się istotnie statystycznie jedynie u kobiet będących przed okresem menopauzy ($p=0,005$). Wartość tego wskaźnika była istotnie wyższa u chorych rozpoczynających terapię. W przypadku pacjentek będących po menopauzie, różnica nie była istotna statystycznie ($p>0,05$).

Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa (rycina 44 poniżej) we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score L1-L4 uzyskanej po 12 miesiącach terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy ($p=0,01$). W przypadku kobiet będących po menopauzie, różnica ta nie była istotna statystycznie ($p>0,05$).



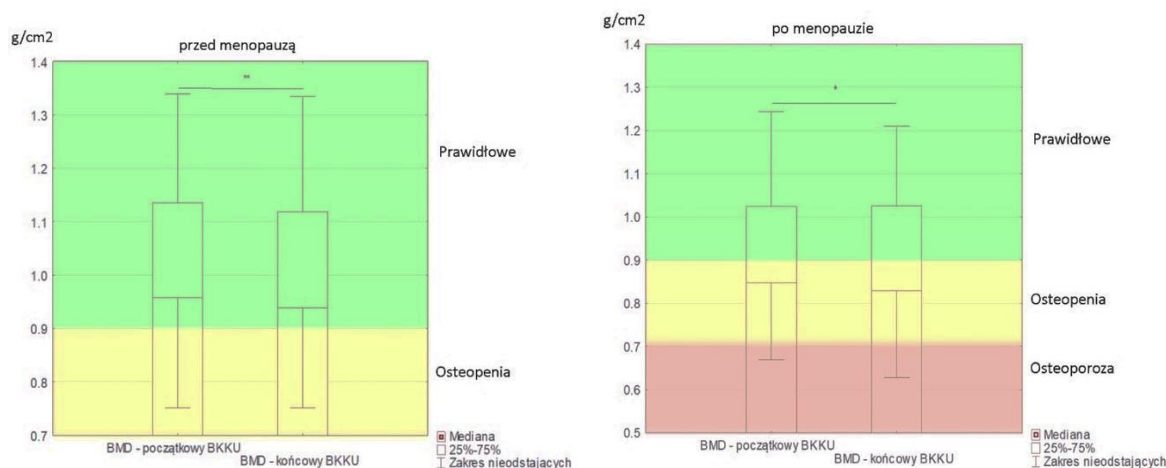
Ryc.44. Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy



Ryc.45. Wartość wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy

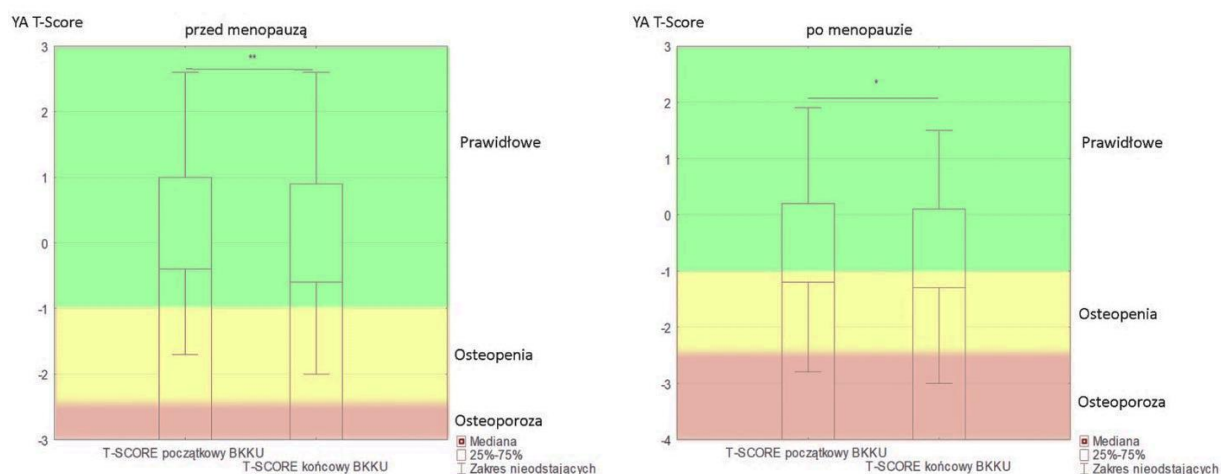
Wskaźnik Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych oznaczony w momencie rozpoczęcia terapii onkologicznej

w porównaniu do wskaźnika Z-score odcinka L1-L4 po roku trwania leczenia różnił się istotnie statystycznie jedynie u kobiet będących przed okresem menopauzy ($p=0,04$). Wartość wskaźnika Z-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa była istotnie statystycznie wyższa w chwili wdrożenia terapii. w przypadku kobiet po okresie menopauzy różnica ta nie była istotna statystycznie ($p>0,05$).



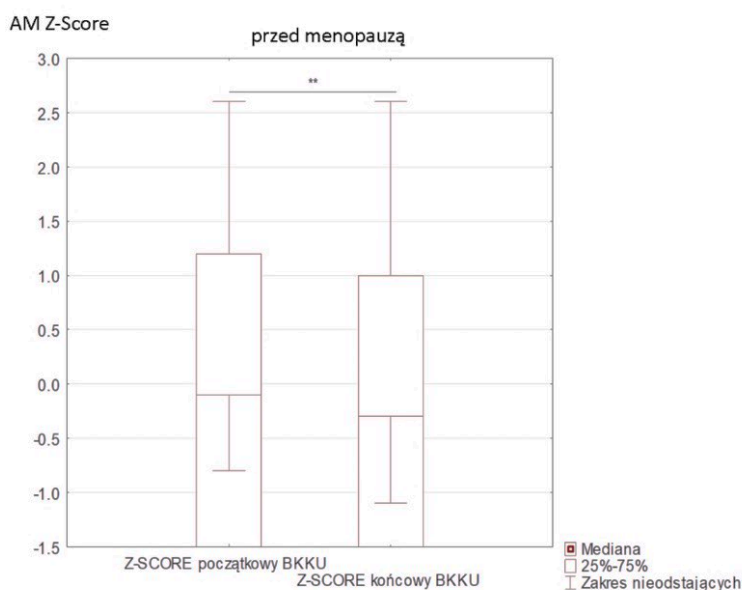
Ryc.46. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy i po okresie menopauzy.

U pacjentek będących zarówno przed okresem menopauzy jak i po okresie menopauzy zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wartości gęstości mineralnej szyjki kości udowej (BMD BKKU) po roku prowadzonego leczenia (odpowiednio dla kobiet będących przed menopauzą $p=0,01$, dla kobiet po okresie menopauzy $p=0,05$).



Ryc.47. Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy i u pacjentek będących po okresie menopauzy

Wskaźnik T-score szyjki kości udowej we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych oznaczony w momencie rozpoczęcia terapii onkologicznej w porównaniu do wskaźnika T-score badanego po roku prowadzonego leczenia różnił się istotnie statystycznie zarówno dla kobiet będących przed okresem menopauzy ($p=0,001$), jak i dla chorych będących po okresie menopauzy ($p=0,02$). Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej była istotnie statystycznie wyższa w chwili wdrożenia leczenia.



Ryc.48. Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy

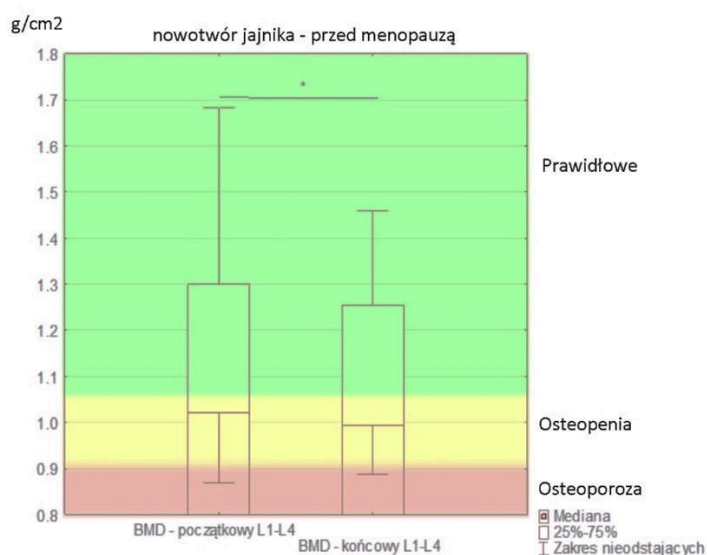
Wskaźnik Z-score szyjki kości udowej (BKKU) we wszystkich badanych nowotworach narządów płciowych oznaczony w momencie rozpoczęcia terapii onkologicznej w porównaniu do wskaźnika Z-score BKKU po roku trwania leczenia różnił się istotnie statystycznie jedynie u kobiet będących przed okresem menopauzy ($p=0,003$). Wartość wskaźnika Z-score szyjki kości udowej była istotnie statystycznie wyższa w chwili wdrożenia terapii. w przypadku kobiet po okresie menopauzy różnica ta nie była istotna statystycznie ($p>0,05$).

Analiza badanych zmiennych densytometrycznych w grupach pacjentek z podziałem na rodzaj nowotworu i menopauzę

Poniższe analizy zostały wykonane uwzględniając podział na grupy ze względu na lokalizację nowotworu.

W przypadku analizy stanu pacjentek przed i po terapii, dokonano analizy również z podziałem na te przed i po okresie menopauzy. Poniżej opisano różnice istotne statystycznie, jeśli różnic nie było pomiędzy grupami ($p > 0,05$) nie zostały scharakteryzowane.

W badaniach dotyczących gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa dokonanych w momencie wdrożenia terapii onkologicznej (BMD L1-L4 początkowy) w stosunku do badań tego parametru przeprowadzonych po roku zastosowanego leczenia nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku pacjentek po okresie menopauzy. Istotne różnice statystyczne w wartościach BMD zauważono natomiast w grupie kobiet będących przed okresem menopauzy ($p = 0,05$).

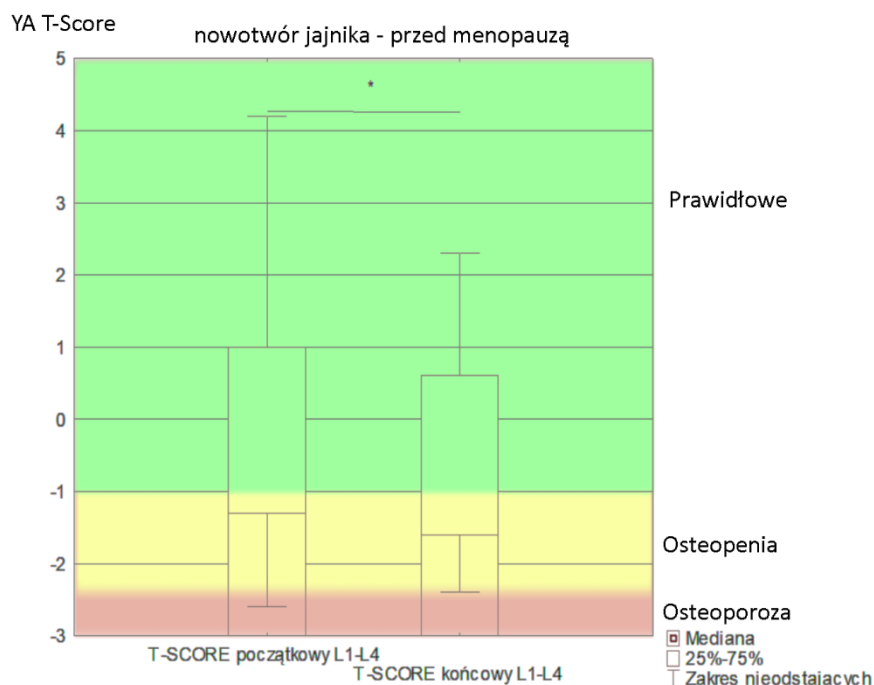


Ryc.49. Wartość gęstości mineralnej kości odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 u pacjentek z nowotworem jajnika będących przed okresem menopauzy w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii.

U pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika będących przed okresem menopauzy wartość gęstości mineralnej odcinka lędźwiowego kręgosłupa (BMD L1-L4) w momencie wdrożenia leczenia była istotnie statystycznie wyższa od wartości BMD L1-L4 po roku stosowanej terapii.

W badaniach dotyczących T-score w momencie wdrożenia terapii w stosunku do badań tego parametru przeprowadzonych po roku stosowanego leczenia, nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku pacjentek będących po okresie menopauzy.

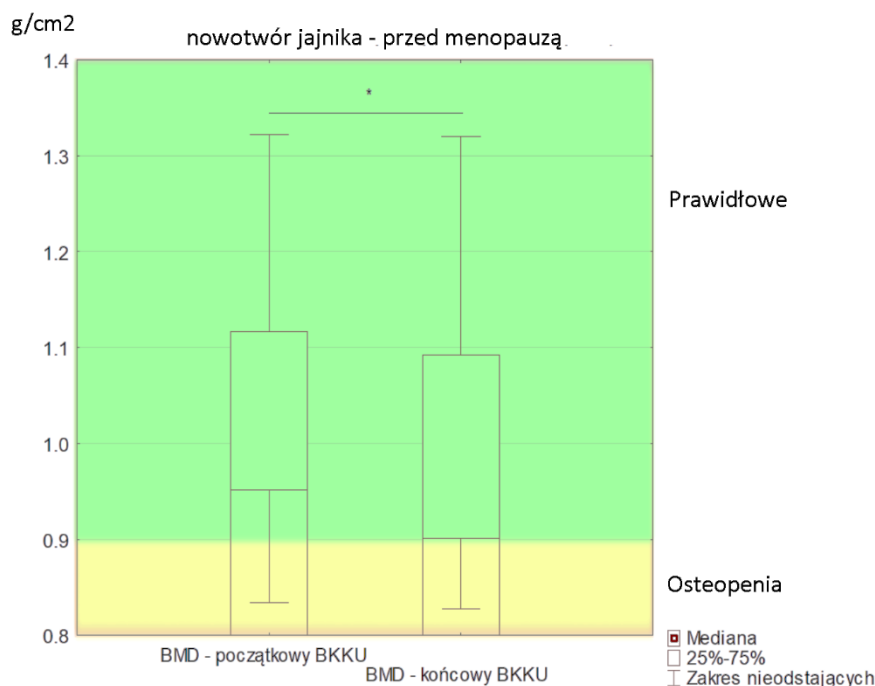
Istotne różnice statystyczne w wartościach T-score zauważono natomiast w grupie kobiet będących przed okresem menopauzy ($p=0,02$). Różnice te dotyczyły wartości T-score pomiędzy pomiarami początkowym i końcowym w przypadku pacjentek chorujących na nowotwór jajnika.



Ryc.50. Wartość T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa L1-L4 u pacjentek z nowotworem jajnika będących przed okresem menopauzy w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii.

Wartość wskaźnika T-score odcinka lędźwiowego kręgosłupa w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego chorych z zdiagnozowanym rakiem jajnika była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score L1-L4 uzyskanej po 12 miesiącach terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy. w pozostałych typach nowotworów nie stwierdzono istotnych różnic ($p>0,05$).

W badaniach dotyczących gęstości mineralnej szyjki kości udowej dokonanych w momencie wdrożenia terapii (BMD początkowy BKKU) w stosunku do badań tego parametru przeprowadzonych po roku stosowanego leczenia, nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku pacjentek będących po okresie menopauzy. Istotne różnice w wartościach BMD BKKU zauważono natomiast w grupie kobiet przed menopauzą ($p=0,03$) Różnice te dotyczyły wartości BMD BKKU pomiędzy pomiarami początkowym i końcowym w przypadku pacjentek z nowotworem jajnika. w pozostałych typach nowotworów nie stwierdzono istotnych różnic ($p>0,05$).

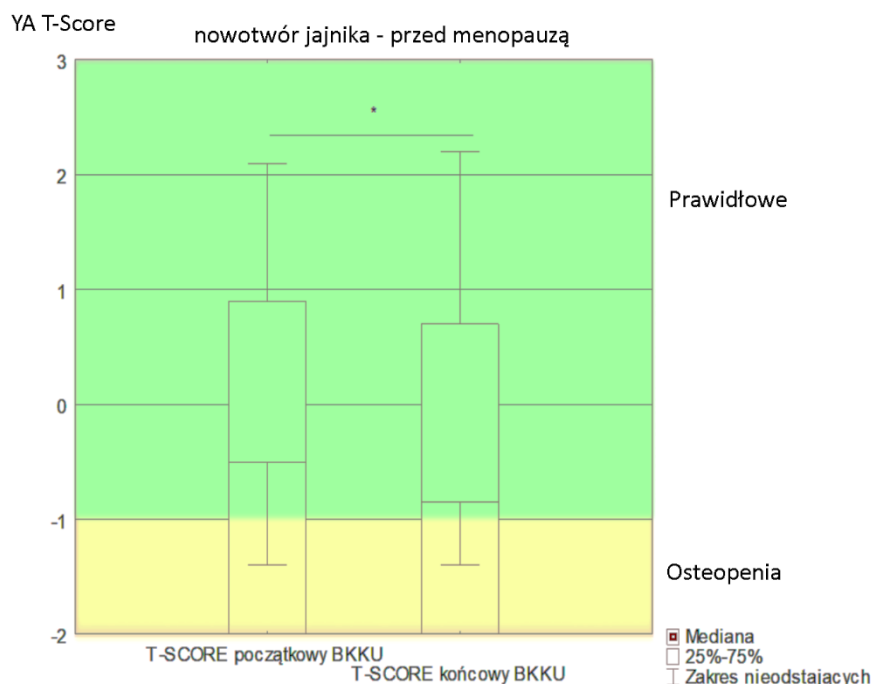


Ryc.51. Wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej u pacjentek z nowotworem jajnika będących przed okresem menopauzy w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii.

U pacjentek ze zdiagnozowanym nowotworem jajnika będących przed okresem menopauzy wartość gęstości mineralnej szyjki kości udowej w momencie wdrożenia leczenia była istotnie statystycznie wyższa od wartości BMD BKKU po roku stosowanej terapii.

W badaniach dotyczących T-score szyjki kości udowej w momencie wdrożenia leczenia onkologicznego w stosunku do badań tego parametru przeprowadzonych po roku stosowania terapii, nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku pacjentek będących po okresie menopauzalnym. Istotne różnice w wartościach T-score szyjki kości udowej zauważono w grupie kobiet będących w okresie przed menopauzą ($p=0,04$). Różnice te dotyczyły wartości T-score BKKU pomiędzy pomiarami początkowym i końcowym w przypadku pacjentek z nowotworem jajnika. w pozostałych typach nowotworów nie stwierdzono istotnych różnic ($p>0,05$).

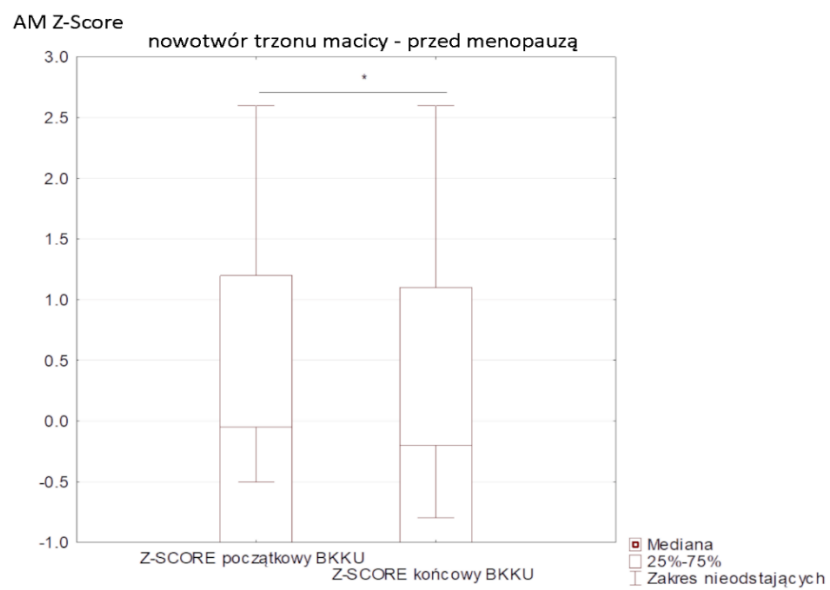
Wartość wskaźnika T-score szyjki kości udowej w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego chorych z zdiagnozowanym rakiem jajnika (Ryc. 52 poniżej) była istotnie statystycznie wyższa od wartości T-score BKKU uzyskanej po 12 miesiącach terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy.



Ryc.52. Wartość T-score szyjki kości udowej u pacjentek z nowotworem jajnika będących przed okresem menopauzy w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii.

W badaniach dotyczących Z-score szyjki kości udowej w momencie wdrożenia terapii w stosunku do badań tego parametru przeprowadzonych po roku stosowanego leczenia, nie stwierdzono istotnych różnic w przypadku pacjentek po okresie menopauzy. Istotne różnice w wartościach Z-score BKKU zauważono natomiast w grupie kobiet będących przed menopauzą ($p=0,05$) Różnice te dotyczyły wartości Z-score BKKU pomiędzy pomiarami początkowym i końcowym w przypadku pacjentek z nowotworami trzonu macicy. w pozostałych typach nowotworów nie stwierdzono istotnych różnic ($p>0,05$).

Wartość wskaźnika Z-score w momencie rozpoczęcia leczenia onkologicznego u chorych z zdiagnozowanym nowotworem trzonu macicy (Ryc. 53 poniżej) była istotnie statystycznie wyższa od wartości Z-score BKKU uzyskanej po 12 miesiącach terapii u pacjentek będących przed okresem menopauzy.



Ryc.53. Wartość Z-score szyjki kości udowej u pacjentek z nowotworem trzonu macicy będących przed okresem menopauzy w momencie rozpoczęcia badania i po roku trwania terapii.

V. Dyskusja

Na osteoporozę i związane z nią ryzyko złamań kości ma wpływ wiele czynników biologicznych i behawioralnych. Kościotworzenie i kościogubienie są uwarunkowane przez skomplikowane mechanizmy molekularne a jeszcze oba te procesy przebiegają dość wolno, co nie ułatwia odbudowy szkieletu, jeśli dojdzie do jego osłabienia. Zdecydowanie, do najważniejszych czynników mających wpływ na masę kostną należy zaliczyć czynniki genetyczne, które kształtują maksymalną masę kostną oraz wiek, który nieubłaganie tę masę obniża. Jednak także czynniki związane z odżywianiem oraz trybem i sposobem życia odgrywają dużą rolę, szczególnie w protekcji złamań związanych z obniżaniem się masy kostnej. Choroba nowotworowa sama w sobie jest olbrzymim obciążeniem dla organizmu. Wiąże się z zaburzeniem homeostazy całego organizmu i wywiera negatywny wpływ na wszystkie tkanki ciała. Leczenie dodatkowo ten proces pogłębia. Zaburzeniu ulegają procesy regeneracji a przy długotrwałej terapii tkanki, które odbudowują się wolno są szczególnie narażone na uszkodzenie, często nieodwracalne. W rozprawie pokazano w jaki sposób choroba i leczenie mogą mieć wpływ na masę kostną, czyli pośrednio na szkielet.

Analiza całej grupy badanej, bez podziału na rodzaj nowotworu i typ leczenia, wykazało znaczny spadek masy kostnej po zakończeniu terapii, zarówno w obrębie bliższego końca kości udowej, jak i odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Te wyniki znajdują odzwierciedlenie w piśmiennictwie (Khan and Khan, 2008). W przeglądzie literatury dotyczącym utraty masy kostnej u pacjentów poddanych różnym metodom leczenia nowotworów, autorzy wskazują na często opisywane tendencje do obniżenia wskaźników gęstości kośćca podczas i po leczeniu. Autorzy sugerują, że skutki te są szczególnie dobre widoczne podczas leczenia chemioterapią, oraz analogami aromatazy i hormonu uwalniającego gonadotropinę. Wskazują również, że prowadzenie dalszych badań klinicznych dotyczących nowoczesnych metod leczenia osteoporozy będzie kluczowe w osiągnięciu celu minimalizacji ryzyka złamań u pacjentów onkologicznych. Ponadto, zwracają uwagę na potrzebę wczesnego wykrycia i leczenia osteoporozy w celu poprawy jakości życia chorych na nowotwory (Khan and Khan, 2008). Podobne doniesienia można odnaleźć w pracy Guise i wsp, którzy skupiają się na osteoporozie wywołanej terapią nowotworów i związanym z nią ryzykiem złamań. Wyniki ich analizy literaturowej wskazują, że leczenie takie jak terapia hormonalna, chemioterapia i glukokortykosteroidy zwiększają resorpcję kości i obniżają BMD. Tego typu utrata kości następuje szybciej i w większym stopniu niż normalna osteoporoza związana z wiekiem, zwiększa ryzyko złamań i innych chorób oraz obniża czas przeżycia chorych. Z uwagi na to, autorzy wskazują na potrzebę oceny zmian kostnych u pacjentów onkologicznych, oraz możliwie wczesne

rozpoczęcie postępowania prewencyjnego (Guise, 2006). Ponadto, Coleman i wsp., w pracy dotyczącej postępowania w przypadkach osteoporozy wywołanej leczeniem nowotworów, opisują zjawisko wywołania przedwczesnej menopauzy przez zastosowanie cytotoksycznych terapii, średnio 10 lat wcześniej niż u nieleczonych kobiet. Pacjentki w wieku >40 lat w chwili rozpoczęcia chemioterapii są najbardziej narażone na wystąpienie przedwczesnej niewydolności jajników. Z tego powodu, w szczególności u starszych chorych, autorzy wskazują na znaczną trudność w zapobieganiu utracie masy kostnej i związanym z tym zjawiskiem złamaniom, nawet przy zastosowaniu leków takich jak denozumab (Coleman, Rathbone and Brown, 2013). Jak wspomniano wyżej choroba nowotworowa sama w sobie doprowadza do zaburzeń metabolicznych a często przewlekłe leczenie systemowe nie pozwala na odbudowę, mimo zastosowania terapii celowanej.

W przeprowadzonym badaniu analizie poddano wskaźniki gęstości masy kostnej u pacjentek z nowotworami narządów płciowych w zależności od zastosowanego leczenia: operacyjnego, chemioterapii i radioterapii lub leczenia skojarzonego.

Biorąc pod uwagę podział na grupy pod względem leczonego nowotworu (rak jajnika, rak trzonu macicy i rak szyjki macicy), u pacjentek z rakiem jajnika stwierdzono największe obniżenie wskaźników masy kostnej, zarówno w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak i bliższym końcu kości udowej. Wszystkie chore na raka jajnika leczone są operacyjnie oraz chemioterapią. Istnieje wiele doniesień w piśmiennictwie wskazujących na utratę masy kostnej szczególnie przez kobiety leczone chemioterapią. W szczególności dotyczy to kobiet przed menopauzą, z prawidłowymi stężeniami estrogenów przed leczeniem. Cameron i wsp., w badaniu opartym na 41 kobietach przed menopauzą z wcześnie wykrytymi nowotworami, wskazali na znaczny spadek BMD w ciągu pierwszych 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Wyniki analiz potwierdziły, że wpływ chemioterapii na masę kostną jest niezależny od zmian w funkcji jajników (Cameron *et al.*, 2010). Ponadto, Hadji i wsp., w przeglądzie literatury dotyczącym wpływu terapii przeciwnowotworowych na masę kostną kobiet przed menopauzą, potwierdzili, że większość obecnie prowadzonych badań nie skupia się wystarczająco na ryzykach złamań i zwiększonej resorpcji kości u młodszych pacjentek onkologicznych. Autorzy sugerowali, że u kobiet ze wskaźnikiem Z-score <-2,0 lub Z-score ≤-1,0 i/lub rocznym spadkiem gęstości mineralnej kości o 5-10% należy rozważyć terapię bisfosfonianami jako uzupełnienie suplementacji wapnia i witaminy D (Hadji *et al.*, 2012). Nie jest to niespodzianką, ponieważ wiadomo, że jatrogena menopauza jest silnym czynnikiem wpływającym na utratę gęstości kości.

Zjawisko obniżenia wskaźników gęstości kości spowodowanych zaburzeniami w wydzielaniu estrogenów związanych z menopauzą jest dobrze znane w literaturze i klinice, oraz znajduje potwierdzenie w badanej grupie pacjentów (Hannan *et al.*, 2000). Z tego powodu, jatrogena

menopauza znacząco obniżające ogólnoustrojowe poziomy estrogenów u poddanych tej procedurze pacjentek, jest znacznym czynnikiem w powstawaniu osteopenii i osteoporozy. Odzwierciedleniem tego zjawiska są przedstawione wyniki badania, w którym podzielono pacjentki w zależności od statusu menopauzalnego. U chorych przed menopauzą, mimo, że były młodsze, czyli teoretycznie z lepszym stanem kośćca, zaobserwowano wyraźne obniżenie wskaźników gęstości kości po zakończonym leczeniu. Z tego powodu, hormonalna terapia zastępcza zastosowana u kobiet młodszych wydaje się być rozsądnym postępowaniem chroniącym szkielet. W zasadzie nie ma przeciwwskazań do stosowania HTZ u kobiet leczonych z powodu nowotworów narządów płciowych. Ponadto, istnieje dziś możliwość oznaczenia w preparatach histologicznych usuniętej tkanki nowotworowej obecności receptorów estrogenowych. Wysoki poziom ich ekspresji, co może zdarzyć się w raku endometrium i także w raku jajnika, powinien skłonić do dyskusji z chorą i rozważenia użycia estrogenów w terapii zastępczej. W mniejszym stopniu dotyczy to kobiet chorych na raka endometrium, ponieważ one zwykle są po menopauzie oraz są otyłe z własną nadmierną produkcją estronu w tkance tłuszczowej (Khosla, 2010). Niemniej, wyniki przedstawionego badania nie wykazały znacznych różnic w badanych parametrach pomiędzy pacjentkami z i bez włączonej HTZ. Mimo źródeł literaturowych wskazujących na pozytywny wpływ terapii hormonalnej na utratę masy kostnej przez pacjentki onkologiczne, uzyskane rezultaty mogą być związane ze stosunkowo małą ilością pacjentek z włączonym HTZ biorących udział w badaniu.

Opisano również wpływ leczenia chemoterapeutykami na stan kośćca poprzez wpływ na mikrośrodowisko kostne. Georgiou i wsp., w sześciotygodniowym badaniu opartym na szczurach poddanych chemioterapii, odkryli znaczne podwyższenie poziomu antagonistów ścieżek sygnałowych Wnt. Autorzy sugerują, że ten mechanizm może być przyczyną zmian w mikrośrodowisku kostnym pacjentów onkologicznych leczonych chemioterapią, powodując znaczne obniżenie ich masy kostnej w trakcie leczenia (Georgiou *et al.*, 2012). Podobnie, Nurmio i wsp., również w badaniu opartym na szczurach, udowodnili, że zastosowanie chemioterapii wpływało na proces obrotu kostnego, obniżając aktywność osteoblastów i zwiększając aktywność osteoklastów, co prowadziło do obniżenia masy kostnej w okresie 70 dni od rozpoczęcia leczenia (Nurmio *et al.*, 2011). Te wyniki znalazły również potwierdzenie w niniejszej rozprawie. Po wykonaniu analizy z podziałem na grupy według rodzaju stosowanej terapii, w której pacjentki z grupy leczonej chemioterapią wykazały znaczne obniżenie parametrów densytometrycznych po leczeniu. Terapia systemowa uszkadza wszystkie komórki, również komórki kości.

U pacjentek z rakiem trzonu macicy leczonych radioterapią spadek parametrów związanych z masą kostną po terapii zaobserwowano jedynie w bliższym końcu kości udowej. Te wyniki pozostają w zgodzie z informacjami zawartymi w piśmiennictwie, które wskazują, że radioterapia nie

ma systemowego wpływu na masę kostną, powodując jedynie bezpośrednie uszkodzenia tkanki kostnej lokalnie, w miejscu aplikacji. Williams i wsp., kompilując zdjęcia rentgenowskie oraz analizy wykonane przy użyciu rezonansu magnetycznego pacjentów poddanych długotrwałemu działaniu promieniowania udowodnili, że jego długotrwałe stosowanie powoduje znaczny ubytek masy kostnej zarówno u młodszych jak i starszych pacjentów (Williams and Davies, 2006). Higham i wsp., w szerokim przeglądzie literatury związanej z leczeniem nowotworów ginekologicznych, jelita grubego, pęcherza i prostaty, zwrócili uwagę, że przy zastosowaniu radioterapii następuje znaczne zwiększenie ryzyka złamań kości w rejonie aplikacji. Związane z tym objawy występowały w okresie od 2 do 63 miesięcy po rozpoczęciu terapii, przy czym autorzy zwracali uwagę, że dotyczyły one wyłącznie kości w obszarach anatomicznych poddanych leczeniu (Higham and Faithfull, 2015). Z tego powodu zrozumiałym jest, że obniżenie parametrów masy kostnej jest widoczne jedynie w bliższym końcu kości udowej, jako że część lędźwiowa kręgosłupa nie znajduje się zwykle w obszarze napromieniania nowotworu. W związku z tym wpływ radioterapii na ten region szkieletu jest znikomy. Niekorzystny wpływ promieniowania na kości obserwowany w krótkim czasie po zakończonym leczeniu jest spowodowany w szczególności zmniejszeniem populacji osteoblastów. Nie bez wpływu pozostaje też oddziaływanie promieniowania gamma na naczynia krwionośne, szczególnie drobne naczynia włosowate. Jednak efekt włóknienia tkanki łącznej, charakterystyczny dla leczenia radioterapią zmienia się w czasie. Bezpośrednio po leczeniu włóknienie dopiero się rozpoczyna, a pełen niekorzystny efekt może być widoczny dopiero po wielu latach (Hopewell, 2003). Wyniki te znalazły potwierdzenie również w analizie z podziałem na grupy według rodzaju stosowanej terapii. Pacjentki z grupy leczonej radioterapią wykazały znaczne obniżenie parametrów densytometrycznych po leczeniu. Natomiast u chorych z rakiem szyjki macicy leczonych tylko operacyjnie nie zaobserwowano znacznej zmiany w masie kostnej przed i po terapii. Te chore też najczęściej otrzymywały estrogenową terapię zastępczą. Warto zauważyć, że w leczeniu operacyjnym raka szyjki macicy nie jest konieczne usuwanie jajników, ponieważ nie spotyka się przerzutów do jajników. Rzetelna ocena stopnia zaawansowania przed leczeniem operacyjnym i podejmowanie operacji tylko w stopniu FIGO IA i IB1 pozwala na utrzymanie jajników i późniejsze niestosowanie HTZ.

Ostatnia analiza z podziałem na grupy była oparta na dokładnej kombinacji zastosowanych środków terapeutycznych. Pośród pacjentów wyróżniono grupy poddanych leczeniu systemowemu: taksany+platyna, taksany+platyna+bewacyzumab. Przy podziale chorych na tego typu mniejsze grupy, istotne obniżenie parametrów densytometrycznych zostało zaobserwowane jedynie w bliższym końcu kości udowej leczonych TK oraz bewacyzumabem. Bewacyzumab jest terapeutycznym biologicznym o działaniu antyangiogennym, hamującym wzrost i powstawanie

przerzutów guzów litych (Tewari *et al.*, 2017). Mimo, że nie istnieje jeszcze konsensus środowiska medycznego na temat wpływu tego leku na układ kostny, istnieją pewne doniesienia sugerujące podobne skutki uboczne jego stosowania. Dolly i wsp., analizując dane z badania klinicznego opartego na bewacyzumabie jako adiuwancie pierwszorzędowej chemioterapii, opisali obniżenie BMD pacjentów po zakończeniu leczenia (Dolly *et al.*, 2020). Ponadto, Brunamonti i wsp., Santos-Silva i wsp. oraz Bettini i wsp. opisali osteonekrozę żuchwy spowodowanej podaniem bewacyzumabu (Bettini *et al.*, 2012; Brunamonti Binello *et al.*, 2012; Santos-Silva *et al.*, 2013). Niemniej, wszystkie te badania jasno precyzowały, że ten czynnik antyangiogeny jest tylko jedną z proponowanych przyczyn osteonekrozy. Komentarz Van Poznak na temat podobnych doniesień potwierdza tę niepewność, stwierdzając, że chociaż nie można wykluczyć roli bewacyzumabu w osteonekrozie żuchwy, to nie ma wystarczających dowodów na ostateczne stwierdzenie podobnej zależności (Van Poznak, 2010). Jak wspomniano powyżej choroba nowotworowa oraz jej leczenie powodują liczne zmiany metaboliczne i dlatego uchwycenie jednej wiodącej przyczyny spadku masy kostnej może być trudne.

W prewencji złamań osteoporotycznych u kobiet leczonych z powodu nowotworów dużą wagę przywiązuje się do aktywności fizycznej. Regularna aktywność fizyczna może mieć znaczny wpływ na masę kostną kobiet po menopauzie. Saarto i wsp., w 12-miesięcznym randomizowanym badaniu klinicznym, udowodnili, że u kobiet regularnie uprawiających aktywność fizyczną, będących przed menopauzą utrata masy kostnej po terapii raka piersi mogła zostać obniżona niemal pięciokrotnie. Obserwacje dotyczyły bliższego końca kości udowej, a autorzy sugerowali przeprowadzenie badania opartego na dłuższej obserwacji pacjentów w celu ustalenia pełnego znaczenia klinicznego wyników, w tym sprawdzenia czy podobne interwencje terapeutyczne mogą działać prewencyjnie przed wystąpieniem osteoporozy (Saarto *et al.*, 2012). Ponadto, przegląd 43 badań interwencyjnych testujących możliwości prewencji osteoporozy u kobiet po menopauzie przy użyciu różnych programów treningowych udowodnił, że różne formy aktywności ruchowej mogą być pomocne w zachowaniu masy kostnej i minimalizacji ryzyka złamań (Howe *et al.*, 2011). Chore, które obserwowano w niniejszym badaniu były w różnym wieku, różnym stanie ogólnym i leczenie trwało od kilku tygodni do kilku miesięcy. Leczenie wiązało się z różną długością hospitalizacji lub rekonwalescencji domowej. Te czynniki oraz stres związany z samą chorobą miały istotny wpływ na brak lub znaczne zmniejszenie aktywności ruchowej. Pacjentki leczone wyłącznie operacyjnie pozostawały nieaktywne około 1 miesiąca. Ten okres wydłużał się do 3 miesięcy przy dodatkowej radioterapii. Chemioterapia spowodowała przerwę najczęściej około 6 miesięcy i nawet do roku przy zastosowaniu bewacyzumabu. Chore były informowane o potrzebie i konieczności ruchu, ale wiadomo z wywiadu, że większość z nich oprócz zajęć domowych nie wykonywała żadnej

aktywności fizycznej. Dodatkowo, pandemia i izolowanie się chorych w obawie przed zakażeniem COV-SARS2 spowodowała wyłączenie z aktywności fizycznej, choć wszystkie pacjentki zaszczepiły się w pierwszych terminach. Wydaje się zasadne, aby konieczność włączenia aktywności ruchowej i rehabilitacji była elementem profilaktyki osteopenii i osteoporozy u pacjentek onkologicznych.

Ostatni element badań opierał się na analizie stężeń witaminy D u leczonych pacjentek. Zalecenia odnośnie suplementacji tą witaminą są różne. U zdrowych osób odpowiednie stężenia można uzyskać stosując około 2000j. dziennie (Holick, 2010). Należy jednak pamiętać, że większość analizowanych chorych prezentowała skrajnie niskie stężenia przed terapią. Z tego powodu, każda z chorych otrzymała rekomendację suplementacji 2000 jednostek Witaminy D podczas i po okresie trwania terapii. Trudno o jednoznaczną odpowiedź, czy taka dawka była wystarczająca; brak jest rekomendacji w tym zakresie. Wynik badań przedstawione w rozprawie pokazują, że w niemal każdej grupie badanej suplementacja na tym poziomie spowodowała znaczne zwiększenie stężenia witaminy D we krwi. Niemniej, u pacjentek ze skrajnie niskimi stężeniami (<20 ng/ml), ta różnica nie była wystarczająca, aby uzyskać wynik mieszczący się w granicach normy. Ponadto, kontrola poprawności suplementacji u niehospitalizowanych badanych wiąże się ze znacznymi trudnościami, przez co nie można określić czy wszystkie chore przyjmowały suplementy zgodnie z zaleceniem. Pacjentki kupowały lek samodzielnie i dla niektórych było to dodatkowym obciążeniem finansowym, na co nie zawsze mogły sobie pozwolić. Suplementacja witaminą D u chorych na nowotwory jest szerokim zagadnieniem będącym obecnie przedmiotem licznych badań. Witamina D jest zaangażowana w wiele procesów metabolicznych i jej rola w przywracaniu pełnego zdrowia po przebyciu choroby nowotworowej z pewnością będzie rosła.

VI. Podsumowanie

Wyniki niniejszego badania wykazały, że część metod terapeutycznych używanych do leczenia pacjentek z nowotworami ginekologicznymi może prowadzić do znacznych zmian w parametrach densytometrycznych odcinka lędźwiowego kręgosłupa i bliższego końca kości udowej. Obniżenie tych wskaźników po leczeniu wskazuje na znaczny wpływ terapii nowotworowej na utratę masy kostnej u pacjentek. Największe zmiany wystąpiły przy zastosowaniu chemioterapii, ze znacznym obniżeniem wszystkich parametrów zarówno w kręgosłupie lędźwiowym jak i bliższym końcu kości udowej, potwierdzając opisany w literaturze ogólnosystemowy wpływ chemoterapeutyków na masę kostną. Radioterapia, z kolei, miała znaczny wpływ wyłącznie na parametry densytometryczne w bliższym końcu kości udowej. Ten wynik również pokrywa się z wiedzą dostępną w źródłach literaturowych, jako że istnieje udokumentowany wpływ radioterapii na kości w rejonie aplikacji. Ponadto, pacjentki leczone biologiczną terapią adjuwantową opartą na bewacyzumabie charakteryzowały się najwyraźniejszym obniżeniem parametrów densytometrycznych po zakończeniu leczenia. Te wyniki mogą częściowo potwierdzać doniesienia literaturowe sugerujące, że osteonekroza może być jednym ze skutków ubocznych terapii antyangiogennej. Innym wyjaśnieniem opisanych powyżej zależności mogą być różnice w okresie względnego braku aktywności ruchowej u pacjentek leczonych różnymi metodami terapeutycznymi, jako że terapia bewacyzumabem jest często związana z przedłużonym brakiem ruchu pacjentek, a fakt znacznego prewencyjnego wpływu regularnej aktywności ruchowej na osteopenie i osteoporozę jest dobrze znany w środowisku medycznym. Mimo, że wszystkie uzyskane zależności były szczególnie widoczne u kobiet przed okresem menopauzy, z uwagi na statystycznie lepszy stan kośćca przed rozpoczęciem terapii, kobiety po menopauzie również wykazywały znaczne obniżenie parametrów densytometrycznych spowodowane leczeniem. Uzyskane wyniki sugerują, że z uwagi na szczególne narażenie pacjentek onkologicznych na utratę masy kostnej, leczenie chemioterapią, radioterapią a w szczególności środkami antyangiogennymi, powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą parametrów densytometrycznych. Należy zwrócić uwagę na fakt, że niekorzystne zmiany w organizmie powodowane przez leczenie systemowe kończą się, gdy leczenie ustaje lub w kilka tygodni po jego zaprzestaniu. Niekorzystne skutki radioterapii są nienaprawialne, a wręcz pogłębiają się z upływem czasu po przebytym leczeniu. U chorych należy także szczegółowo prowadzić badanie podmiotowe w kierunku wykrycia wczesnych objawów martwicy kości. Ponadto, jako że terapie nowotworów często łączą się z przedłużonym brakiem aktywności fizycznej pacjentek,

wprowadzenie aktywności ruchowej i rehabilitacji jako integralnego elementu terapii onkologicznej jest sugerowane w celu usprawnienia profilaktyki osteopenii i osteoporozy.

Obserwujemy obecnie gwałtowny rozwój terapii celowanych do leczenia nowotworów. Wprowadzenie inhibitorów PARP do długotrwałego leczenia, a w zasadzie profilaktyki nawrotu, u chorych na raka jajnika może mieć potencjalny wpływ na masę kostną. Białko PARP jest zaangażowane w wielu bardzo różnych procesów molekularnych w organizmie i raczej na pewno jego zablokowanie będzie miało wpływ na masę kostną. Te chore powinny także mieć regularnie monitorowaną gęstość kości.

Badanie dotyczące suplementacji witaminy D u leczonych pacjentek wykazało, że mimo że suplementacja 2000 jednostek przez okres terapii zgodnie z oczekiwaniami skutkuje znacznym podwyższeniem jej stężenia we krwi, to u chorych ze skrajnie niskimi poziomami tej witaminy przed rozpoczęciem terapii jest niewystarczająca do przywrócenia ich do normy. Ten wynik jest wskazówką, że należałoby rozważyć suplementację przy użyciu zwiększonych dawek witaminy D podczas terapii onkologicznych, w celu zachowania lub przywrócenia jej odpowiednich poziomów niezbędnych do odpowiedniej profilaktyki osteopenii i osteoporozy. z kolei, w przypadku ewaluacji wpływu hormonalnej terapii zastępczej na utratę masy kostnej pacjentek nie zaobserwowano znacznych korelacji jej wprowadzenia na parametry densytometryczne. Ten wynik potwierdza znane w klinice i literaturze przekonanie, że potencjalne skutki uboczne terapii hormonalnej i brak definitywnie stwierdzonego wpływu na kośćce pacjentek onkologicznych nie warunkują jej wprowadzenia wyłącznie w celu prewencji osteopenii i osteoporozy. Niemniej, należy zaznaczyć, że w grupie badanej niewiele pacjentek było leczonych HTZ, co mogło mieć wpływ na wyniki, które powinny zostać potwierdzone na większej populacji chorych.

VII. Wnioski

1. Chemioterapia, radioterapia oraz terapia antyangiogenna powinny być prowadzone pod kontrolą parametrów gęstości kości. Należy także szczegółowo prowadzić badanie podmiotowe w kierunku wykrycia wczesnych objawów martwicy kości.
2. Długotrwałe obniżenie aktywności ruchowej w trakcie leczenia onkologicznego może przyczynić się do powstania osteoporozy i osteopenii. Dlatego w celu profilaktyki osteoporozy i osteopenii u pacjentek leczonych onkologicznie istotne jest wprowadzenie aktywności ruchowej i rehabilitacji jako integralnego elementu terapii onkologicznej.
3. U chorych na nowotwory z niskim stężeniem witaminy D należy bezwzględnie zwracać uwagę na jej regularną suplementację zgodnie z zaleceniami.

VIII. Streszczenie

Terapia chorych na nowotwory złośliwe obejmuje leczenie operacyjne, leczenie promieniowaniem oraz leczenie systemowe, czyli chemioterapię. Wszystkie te metody obarczone są skutkami ubocznymi i niepożądanymi, które mogą mieć wpływ na dalsze życie chorej po zakończonej terapii. Skutki niepożądane leczenia operacyjnego i radioterapii są zwykle ograniczone do obszaru anatomicznego, w którym działania były prowadzone. Chemioterapia oraz leczenie biologiczne przy pomocy aktywnych cząstek białkowych są terapiami wpływającymi na wszystkie komórki organizmu i dlatego działania niepożądane mogą dotyczyć różnych narządów, często odległych od pierwotnej lokalizacji nowotworu.

Układ kostny, mimo że po okresie dojrzewania nie wykazuje już wzrostu, podlega ciągłej przemianie do końca życia. Komórki, jak w każdym innym narządzie, ulegają apoptozie lub nekrozie i muszą być zastępowane nowymi. Leczenie onkologiczne, zarówno radioterapia jak i chemioterapia, może wywierać wpływ na te procesy. Wiele leków stosowanych w onkologii ginekologicznej może potencjalnie uszkadzać układ kostny, dlatego osteoporoza jest jednym z odległych powikłań leczenia nowotworów.

Cel

Celem głównym badania była ocena progresji zmian w układzie kostnym w zależności od istniejącej choroby nowotworowej oraz zastosowanego leczenia - chirurgicznego, radioterapii, chemioterapii/leczenia biologicznego bądź leczenia skojarzonego.

Dodatkowo, poddano próbie oceny wpływ działania hormonalnej terapii zastępczej na układ kostny u kobiet z nowotworami narządów płciowych poddanych leczeniu uzupełniającemu, a także podjęto się próby wyznaczenia czynników ograniczających utratę masy kostnej w przebiegu choroby nowotworowej.

Material i metody

Do badania zakwalifikowano chore z rozpoznaniem nowotworu złośliwego narządów płciowych, które były hospitalizowane w Klinice Onkologii Ginekologicznej w Ginekologiczno-Położniczym Szpitalu Klinicznym UM w Poznaniu w latach 2016-2021. Ostatecznie analizą objęto 131 pacjentek z rozpoznaniem nowotworu narządów płciowych w wieku od 28 do 80 lat.

Wyodrębniono 3 główne grupy badane:

Grupa I: pacjentki z nowotworami szyjki macicy (C53)

Grupa II: chore z nowotworami błony śluzowej jamy macicy (C54)

Grupa III: kobiety z nowotworami jajnika (C56).

Każdą z powyższych grup głównych podzielono na 2 podgrupy w zależności od statusu menopauzalnego: chore przed menopauzą i po menopauzie.

Stosowane leczenie

Pacjentki biorące udział w badaniu podzielono na grupy pod względem zastosowanego leczenia. W ramach rozpoznania poszczególnych nowotworów wyodrębniono następujące podgrupy:

- a) tylko leczenie operacyjne
- b) leczenie operacyjne z uzupełniającą chemioterapią
- c) leczenie operacyjne z uzupełniającą radioterapią

U wszystkich chorych kwalifikacja do leczenia odbywała się z udziałem konsylium. Plan leczenia był ustalany dwukrotnie: przed rozpoczęciem terapii oraz po uzyskaniu ostatecznego rozpoznania histopatologicznego. Leczenie operacyjne w nowotworach poszczególnych narządów stosowano zgodnie z przynależnymi protokołami. Leczenie skojarzone – operacyjne z radioterapią stosowano u kobiet z rakiem szyjki macicy oraz rakiem błony śluzowej trzonu macicy zgodnie z wytycznymi PTGO. Leczenie skojarzone - operacyjne i chemioterapię oraz leczenie biologiczne czynnikiem antyangiogennym zastosowano u chorych na raka jajnika.

Ocena układu kostnego

Badanie densytometryczne odcinka lędźwiowego kręgosłupa (L1-L4) oraz szyjki kości udowej wykonano u wszystkich chorych w momencie rozpoznania choroby nowotworowej (przed wykonaniem zabiegu operacyjnego) oraz po roku od zakończenia stosowanej terapii onkologicznej. Stężenie witaminy D oznaczono w momencie kwalifikacji do leczenia oraz po roku stosowanej terapii. Zebrano szczegółowy wywiad dotyczący suplementacji witaminy D przed leczeniem oraz w trakcie rocznej obserwacji. Chorym, u których zaistniały wskazania, zalecono przyjmowanie estrogenowej terapii zastępczej zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami dla tej grupy leków.

Wyniki

Wyniki wykazały, że stosowane leczenie onkologiczne może prowadzić do znacznych zmian w budowie kości i związanych z tym parametrów densytometrycznych odcinka lędźwiowego kręgosłupa i bliższego końca kości udowej. Znaczne obniżenie tych wskaźników po leczeniu wskazuje na wpływ terapii nowotworowej na utratę masy kostnej u pacjentek. Największe zmiany

wystąpiły po leczeniu systemowym, gdzie zaobserwowano znaczne obniżenie wszystkich parametrów oceny densytometrycznej, zarówno w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, jak i w bliższym końcu kości udowej. Radioterapia, z kolei, jako leczenie o zasięgu lokalnym, miała znaczny wpływ wyłącznie na parametry densytometryczne w bliższym końcu kości udowej. Ponadto, chore leczone biologiczną terapią adjuwantową opartą na bewacyzumabie charakteryzowały się największym obniżeniem parametrów densytometrycznych po zakończeniu leczenia. Wykazano, iż wprowadzenie hormonalnej terapii zastępczej nie miało znacznego wpływu na spadek, utrzymanie lub wzrost masy kostnej pacjentek. Dodatkowo zaobserwowano, iż suplementacja witaminą D jest niezwykle ważnym środkiem prewencyjnym i wpłynęła ona na znaczne zwiększenie stężenia witaminy D u pacjentek. Jednakże nie była ona wystarczająca, aby osiągnąć stężenia w zakresie normy u chorych ze skrajnie niskim poziomem przed rozpoczęciem terapii.

Wnioski

1. Chemioterapia, radioterapia oraz terapia antyangiogenna powinny być prowadzone pod kontrolą parametrów gęstości kości. Należy także szczegółowo prowadzić badanie podmiotowe w kierunku wykrycia wczesnych objawów martwicy kości.
2. Długotrwałe obniżenie aktywności ruchowej w trakcie leczenia onkologicznego może przyczynić się do powstania osteoporozy i osteopenii. Dlatego w celu profilaktyki osteoporozy i osteopenii u pacjentek leczonych onkologicznie istotne jest wprowadzenie aktywności ruchowej i rehabilitacji jako integralnego elementu terapii onkologicznej.
3. U chorych na nowotwory z niskim stężeniem witaminy D należy bezwzględnie zwracać uwagę na jej regularną suplementację zgodnie z zaleceniami.

IX. Summary

Therapy of patients with malignant tumors includes surgery, radiation treatment, and systemic treatment, or chemotherapy. All of these methods are burdened with side effects and adverse reactions that can affect the patient's continued life after treatment. The side effects of surgery and radiation therapy are usually limited to the anatomical area where they were administered. In turn, chemotherapy and biological treatments with active protein molecules affect all cells of the body and may affect various organs, often distant from the primary tumor location.

The skeletal system, although no longer showing growth after puberty, undergoes continuous transformation throughout life. Cells, as in any other organ, undergo apoptosis or necrosis and must be replaced by new ones. Cancer treatment, whether radiation therapy or chemotherapy, can have an effect on these processes. Many drugs used in gynaecologic oncology have the potential to damage the skeletal system, so osteoporosis is one of the distant complications of cancer treatment.

Aims

The main aim of this study was to evaluate the progression of skeletal changes depending on the existing cancer and the applied treatment - surgery, radiotherapy, chemotherapy/biological therapy or combined treatment.

Additionally, an attempt was made to assess the influence of hormone replacement therapy on skeletal system in women with cancer of genital organs undergoing supplementary treatment, as well as determine factors limiting cancer-related bone mass loss.

Material and methods

Patients with a diagnosis of malignant tumors of the reproductive system who were hospitalized in the Department of Gynecologic Oncology at the Gynecologic-Obstetrical Clinical Hospital of Poznań University of Medical Sciences between 2016 and 2021 were eligible for the study.

The final analysis included 131 patients with a diagnosis of reproductive system cancer, aged from 28 to 80 years.

Three main study groups were identified:

Group I: patients with cervical cancer (C53)

Group II: patients with endometrial cancer (C54)

Group III: women with ovarian cancer (C56).

Each of the above main groups was divided into 2 subgroups according to menopausal status: premenopausal and postmenopausal patients.

Treatment used

Patients participating in the study were divided into groups according to the treatment used. The following subgroups were identified within each cancer:

- (a) surgical treatment only
- b) surgery with complementary chemotherapy
- c) surgery with complementary radiotherapy

In all patients, the qualification for treatment took place with case conference participation. The treatment plan was established twice: before starting the therapy and after obtaining the final histopathological diagnosis. Surgical treatment in tumors of individual organs was applied according to the respective protocols. Combined treatment - surgery with radiotherapy was used in women with cervical cancer and endometrial cancer according to PTGO guidelines. Combined treatment - surgery and chemotherapy and biological treatment with anti-angiogenic agent was used in patients with ovarian cancer.

Evaluation of the skeletal system

Densitometry of the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck was performed in all patients at the time of cancer diagnosis (before surgery) and one year after completion of cancer therapy. Vitamin D concentration was determined at the moment of qualification to the treatment and after one year of the applied therapy. Detailed history of vitamin D supplementation before treatment and during one-year follow-up was collected. Some patients were advised to receive estrogen replacement therapy according to generally accepted principles for this group of drugs.

Results

The results showed that oncological treatment may lead to significant changes in bone structure and related densitometric parameters of the lumbar spine and proximal femur. The significant reduction in these parameters after treatment indicates the effect of cancer therapy on bone mass loss in female patients. The greatest changes occurred after systemic treatment, where significant reductions were observed in all parameters of densitometric evaluation, both in the lumbar spine and in the proximal end of the femur. Radiotherapy, on the other hand, as a local treatment, had a significant effect only on densitometric parameters in the proximal end of the femur. Moreover, patients treated with bevacizumab-based adjuvant biologic therapy had the greatest reduction in

densitometric parameters at the end of treatment. It was shown that the introduction of hormone replacement therapy had no significant effect on the decrease, maintenance or increase in bone mass of the patients. In addition, vitamin D supplementation was observed to be an extremely important preventive measure and had a significant effect on increasing vitamin D concentrations in female patients. However, it was not sufficient to achieve concentrations within the normal range in patients with extremely low levels prior to therapy.

Conclusion

1. Chemotherapy, radiotherapy and antiangiogenic therapy should be conducted under the control of bone density parameters. A detailed physical examination should also be conducted to detect early signs of bone necrosis.
2. Long-term decrease in physical activity during oncological treatment may contribute to osteoporosis and osteopenia. Therefore, in order to prevent osteoporosis and osteopenia in patients undergoing oncological treatment, it is important to introduce physical activity and rehabilitation as an integral part of oncological therapy.
3. In cancer patients with low vitamin D levels, it is imperative that regular vitamin D supplementation is taken by patients as recommended.

X. Piśmiennictwo

1. Adler, R. A. (2007) 'Cancer treatment-induced bone loss', *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 14(6), pp. 442–445. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f169b5.
2. Albrand, G. *et al.* (2003) 'Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study', *Bone*. Bone, 32(1), pp. 78–85. doi: 10.1016/S8756-3282(02)00919-5.
3. Asikainen, T. M., Kukkonen-Harjula, K. and Miilunpalo, S. (2004) 'Exercise for health for early postmenopausal women: A systematic review of randomised controlled trials', *Sports Medicine*. Springer, 34(11), pp. 753–778. doi: 10.2165/00007256-200434110-00004.
4. Avenell, A. *et al.* (2005) 'Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, (3). doi: 10.1002/14651858.cd000227.pub2.
5. Bettini, G. *et al.* (2012) 'Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process', *BMJ Case Reports*. BMJ Publishing Group, 2012, p. bcr2012007284. doi: 10.1136/bcr-2012-007284.
6. Bigbee, A. J. *et al.* (2000) 'Bioassayable growth hormone release in rats in response to a single bout of treadmill exercise', *Journal of Applied Physiology*. J Appl Physiol (1985), 89(6), pp. 2174–2178. doi: 10.1152/jappl.2000.89.6.2174.
7. Bines, J., Oleske, D. M. and Cobleigh, M. A. (1996) 'Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 14(5), pp. 1718–1729. doi: 10.1200/JCO.1996.14.5.1718.
8. Bischoff-Ferrari, H. A. *et al.* (2007) 'Calcium intake and hip fracture risk in men and women: A meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials', *American Journal of Clinical Nutrition*. Am J Clin Nutr, 86(6), pp. 1780–1790. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1780.
9. Black, D. M. *et al.* (1999) 'Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 14(5), pp. 821–828. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.5.821.
10. du Bois, A. *et al.* (2003) 'A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer', *Journal of the National Cancer Institute*. J Natl Cancer Inst, 95(17), pp. 1320–1330. doi: 10.1093/jnci/djg036.
11. Bokhman, J. V. (1983) 'Two pathogenetic types of endometrial carcinoma', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 15(1), pp. 10–17. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
12. Bonaiuti, D. *et al.* (2002) 'Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, (3). doi: 10.1002/14651858.cd000333.
13. De Bono, J. S. *et al.* (2010) 'Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial', *The Lancet*. Lancet, 376(9747), pp. 1147–1154. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
14. Bookman, M. A. *et al.* (2009) 'Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the gynecologic cancer intergroup', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 27(9), pp. 1419–1425. doi:

10.1200/JCO.2008.19.1684.

15. Brahm, H. *et al.* (1997) 'Net fluxes over working thigh of hormones, growth factors and biomarkers of bone metabolism during short lasting dynamic exercise', *Calcified Tissue International*. *Calcif Tissue Int*, 60(2), pp. 175–180. doi: 10.1007/s002239900210.
16. Bray, F. *et al.* (2018) 'Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. *CA Cancer J Clin*, 68(6), pp. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
17. Brinton, L. A. *et al.* (2013) 'Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group trial', *Gynecologic Oncology*. *Gynecol Oncol*, 129(2), pp. 277–284. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.023.
18. Brufsky, A. M. (2008) 'Cancer Treatment-Induced Bone Loss: Pathophysiology and Clinical Perspectives', *The Oncologist*. *Oncologist*, 13(2), pp. 187–195. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0152.
19. Brunader, R. and Shelton, D. K. (2002) 'Radiologic bone assessment in the evaluation of osteoporosis', *American Family Physician*, 65(7), pp. 1357–1364. Available at: www.aafp.org/afp (Accessed: 5 August 2021).
20. Brunamonti Binello, P. *et al.* (2012) 'Osteonecrosis of the jaws and bevacizumab therapy: A case report', *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. SAGE PublicationsSage UK: London, England, 25(3), pp. 789–791. doi: 10.1177/039463201202500328.
21. Cameron, D. A. *et al.* (2010) 'Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer: Is it dependent on oestrogen deficiency?', *Breast Cancer Research and Treatment*. *Breast Cancer Res Treat*, 123(3), pp. 805–814. doi: 10.1007/s10549-010-0899-7.
22. Chandra, A. *et al.* (2014) 'PTH1-34 alleviates radiotherapy-induced local bone loss by improving osteoblast and osteocyte survival', *Bone*. *Bone*, 67, pp. 33–40. doi: 10.1016/j.bone.2014.06.030.
23. Chandra, A. and Rajawat, J. (2021) 'Skeletal Aging and Osteoporosis: Mechanisms and Therapeutics', *International journal of molecular sciences*. *Int J Mol Sci*, 22(7). doi: 10.3390/IJMS22073553.
24. Chapuy, M. C. *et al.* (1992) 'Vitamin D 3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women', *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*, 327(23), pp. 1637–1642. doi: 10.1056/nejm199212033272305.
25. Cohen, P. A. *et al.* (2019) 'Cervical cancer', *The Lancet*. Elsevier, 393(10167), pp. 169–182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
26. Coleman, R. E., Rathbone, E. and Brown, J. E. (2013) 'Management of cancer treatment-induced bone loss', *Nature Reviews Rheumatology* 2013 9:6. Nature Publishing Group, 9(6), pp. 365–374. doi: 10.1038/nrrheum.2013.36.
27. Compston, J. E. (1995) 'Bone density: BMC, BMD, or corrected BMD?', *Bone*. *Bone*, 16(1), pp. 5–7. doi: 10.1016/8756-3282(95)80004-A.
28. Cooper, C. and Melton, L. J. (1992) 'Epidemiology of osteoporosis', *Trends in Endocrinology and Metabolism*. *Trends Endocrinol Metab*, 3(6), pp. 224–229. doi: 10.1016/1043-2760(92)90032-V.
29. Cosman, F. *et al.* (2014) 'Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis', *Osteoporosis International*. Springer, 25(10), p. 2359. doi: 10.1007/S00198-014-2794-2.
30. Cummings, S. R. *et al.* (1995) 'Risk Factors for Hip Fracture in White Women', *New England Journal of Medicine*. *N Engl J Med*, 332(12), pp. 767–773. doi:

10.1056/nejm199503233321202.

31. Cummings, S. R. *et al.* (1998) 'Endogenous Hormones and the Risk of Hip and Vertebral Fractures among Older Women', *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 339(11), pp. 733–738. doi: 10.1056/nejm199809103391104.
32. Cummings, S. R. *et al.* (2002) 'Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs', *American Journal of Medicine*. Am J Med, 112(4), pp. 281–289. doi: 10.1016/S0002-9343(01)01124-X.
33. Darling, A. L. *et al.* (2009) 'Dietary protein and bone health: A systematic review and meta-analysis', *American Journal of Clinical Nutrition*. Am J Clin Nutr, 90(6), pp. 1674–1692. doi: 10.3945/ajcn.2009.27799.
34. Delgado, G. *et al.* (1990) 'Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 38(3), pp. 352–357. doi: 10.1016/0090-8258(90)90072-S.
35. Dewar, A. L. *et al.* (2005) 'Macrophage colony-stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib', *Blood*. Blood, 105(8), pp. 3127–3132. doi: 10.1182/blood-2004-10-3967.
36. Dolly, A. *et al.* (2020) 'Concurrent losses of skeletal muscle mass, adipose tissue and bone mineral density during bevacizumab / cytotoxic chemotherapy treatment for metastatic colorectal cancer', *Clinical Nutrition*. Elsevier, 39(11), pp. 3319–3330. doi: 10.1016/j.clnu.2020.02.017.
37. Duska, L. R. *et al.* (2001) 'Endometrial cancer in women 40 years old or younger', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 83(2), pp. 388–393. doi: 10.1006/gyno.2001.6434.
38. Fader, A. N. *et al.* (2009) 'Platinum/taxane-based chemotherapy with or without radiation therapy favorably impacts survival outcomes in stage I uterine papillary serous carcinoma', *Cancer*. Cancer, 115(10), pp. 2119–2127. doi: 10.1002/cncr.24247.
39. Felsenberg, D. *et al.* (2002) 'Incidence of vertebral fracture in europe: Results from the european prospective osteoporosis study (EPOS)', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 17(4), pp. 716–724. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.4.716.
40. Felsenberg, D. and Boonen, S. (2005) 'The bone quality framework: Determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management', *Clinical Therapeutics*. Clin Ther, 27(1), pp. 1–11. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.12.020.
41. Ferlay, J. *et al.* (2015) 'Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012', *International Journal of Cancer*. Int J Cancer, 136(5), pp. E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
42. Frost, S. A. *et al.* (2009) 'Timing of repeat BMD measurements: development of an absolute risk-based prognostic model', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 24(11), pp. 1800–1807. doi: 10.1359/jbmr.090514.
43. Garnero, P. *et al.* (1996) 'Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 11(3), pp. 337–349. doi: 10.1002/jbmr.5650110307.
44. Georgiou, K. R. *et al.* (2012) 'Attenuated Wnt/ β -catenin signalling mediates methotrexate chemotherapy-induced bone loss and marrow adiposity in rats', *Bone*. Bone, 50(6), pp. 1223–1233. doi: 10.1016/j.bone.2012.03.027.
45. Getz, G. *et al.* (2013) 'Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma', *Nature*. Nature, 497(7447), pp. 67–73. doi: 10.1038/nature12113.
46. Gourlay, M. L. *et al.* (2012) 'Bone-Density Testing Interval and Transition to Osteoporosis in Older Women', *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 366(3), pp. 225–233. doi:

10.1056/nejmoa1107142.

47. Grady, D. *et al.* (1995) 'Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis', *Obstetrics and Gynecology*. Obstet Gynecol, 85(2), pp. 304–313. doi: 10.1016/0029-7844(94)00383-O.
48. Groen, R. S., Gershenson, D. M. and Fader, A. N. (2015) 'Updates and emerging therapies for rare epithelial ovarian cancers: One size no longer fits all', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 136(2), pp. 373–383. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.078.
49. Gruber, H. E. *et al.* (2003) 'Magnesium deficiency: Effect on bone mineral density in the mouse appendicular skeleton', *BMC Musculoskeletal Disorders*. BioMed Central, 4(1), pp. 1–5. doi: 10.1186/1471-2474-4-7.
50. Guise, T. A. (2006) 'Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy; Bone Loss and Fracture Risk Associated with Cancer Therapy', *The Oncologist*, 11, pp. 1121–1131. doi: 10.1634/theoncologist.11-10-1121.
51. Haddad, J. G. *et al.* (1993) 'Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis', *Journal of Clinical Investigation*. J Clin Invest, 91(6), pp. 2552–2555. doi: 10.1172/JCI116492.
52. Hadji, P. *et al.* (2012) 'Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: A need for therapeutic intervention?', *Cancer Treatment Reviews*. Cancer Treat Rev, 38(6), pp. 798–806. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.02.008.
53. Hannan, M. T. *et al.* (2000) 'Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: The Framingham Osteoporosis Study', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 15(4), pp. 710–720. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.710.
54. Higham, C. E. and Faithfull, S. (2015) 'Bone Health and Pelvic Radiotherapy', *Clinical Oncology*. W.B. Saunders, 27(11), pp. 668–678. doi: 10.1016/J.CLON.2015.07.006.
55. Hogberg, T. *et al.* (2010) 'Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer-Results from two randomised studies', *European Journal of Cancer*. Eur J Cancer, 46(13), pp. 2422–2431. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002.
56. Holick, M. F. (2007) 'Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis', *Drugs and Aging*. Drugs Aging, 24(12), pp. 1017–1029. doi: 10.2165/00002512-200724120-00005.
57. Holick, M. F. (2010) 'The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations', *Clinical Chemistry*. Oxford Academic, 56(5), pp. 729–731. doi: 10.1373/clinchem.2009.139253.
58. Hopewell, J. W. (2003) 'Radiation-therapy effects on bone density', *Medical and Pediatric Oncology*. John Wiley & Sons, Ltd, 41(3), pp. 208–211. doi: 10.1002/MPO.10338.
59. Howe, T. E. *et al.* (2011) 'Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Wiley, (7). doi: 10.1002/14651858.CD000333.PUB2/INFORMATION/EN.
60. James, M. M. S. and Carroll, S. (2010) 'Effects of different impact exercise modalities on bone mineral density in premenopausal women: A meta-analysis', *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. J Bone Miner Metab, 28(3), pp. 251–267. doi: 10.1007/s00774-009-0139-6.
61. Jemal, A. *et al.* (2011) 'Global cancer statistics', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. CA Cancer J Clin, 61(2), pp. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
62. Kaaks, R., Lukanova, A. and Kurzer, M. S. (2002) 'Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk', *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 11(12), p. 1531. Available at: <http://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/11/12/1531.full.pdf>.
63. Kanis, J. A. (1994) 'Assessment of fracture risk and its application to screening for

- postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report', *Osteoporosis International*. Osteoporos Int, 4(6), pp. 368–381. doi: 10.1007/BF01622200.
64. Karaguzel, G. and Holick, M. F. (2010) 'Diagnosis and treatment of osteopenia', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Springer, 11(4), pp. 237–251. doi: 10.1007/s11154-010-9154-0.
 65. Keenawinna, L. *et al.* (2013) 'Zoledronic acid prevents loss of trabecular bone after focal irradiation in mice', *Radiation Research*. Radiat Res, 180(1), pp. 89–99. doi: 10.1667/RR3200.1.
 66. Key, T. J. A. and Pike, M. C. (1988) 'The dose-effect relationship between "unopposed" oestrogens and endometrial mitotic rate: Its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk', *British Journal of Cancer*. Br J Cancer, 57(2), pp. 205–212. doi: 10.1038/bjc.1988.44.
 67. Khan, M. N. and Khan, A. A. (2008) 'Cancer Treatment–Related Bone Loss: A Review and Synthesis of the Literature', *Current Oncology 2008, Vol. 15, Pages 30-40*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 15(s1), pp. 30–40. doi: 10.3747/CO.2008.174.
 68. Khosla, S. (2010) 'Update on estrogens and the skeleton', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 95(8), pp. 3569–3577. doi: 10.1210/jc.2010-0856.
 69. Kindelberger, D. W. *et al.* (2007) 'Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship', *American Journal of Surgical Pathology*. Am J Surg Pathol, 31(2), pp. 161–169. doi: 10.1097/01.pas.0000213335.40358.47.
 70. Kitagawa, R. *et al.* (2015) 'Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: The open-label randomized phase III trial JCOG0505', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 33(19), pp. 2129–2135. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391.
 71. Klotzbuecher, C. M. *et al.* (2000) 'Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 15(4), pp. 721–739. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.721.
 72. Krall, E. A. and Dawson-Hughes, B. (1999) 'Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 14(2), pp. 215–220. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.2.215.
 73. Kubo, T. *et al.* (2008) 'Platelet-derived growth factor receptor as a prognostic marker and a therapeutic target for imatinib mesylate therapy in osteosarcoma', *Cancer*. Cancer, 112(10), pp. 2119–2129. doi: 10.1002/cncr.23437.
 74. Kumar, J. *et al.* (2009) 'Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004', *Pediatrics*. Pediatrics, 124(3). doi: 10.1542/peds.2009-0051.
 75. Kuoppala, T. *et al.* (2008) 'Surgically staged high-risk endometrial cancer: Randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 110(2), pp. 190–195. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.03.020.
 76. Lacey, J. V. *et al.* (2012) 'Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan', *International Journal of Cancer*. Int J Cancer, 131(8), pp. 1921–1929. doi: 10.1002/ijc.27457.
 77. Lane, N. E. (2006) 'Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier, 194(2 SUPPL.), pp. S3–S11. doi: 10.1016/j.ajog.2005.08.047.
 78. Law, M. R. and Hackshaw, A. K. (1997) 'A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: Recognition of a major effect', *British Medical Journal*. BMJ, 315(7112), pp. 841–846. doi: 10.1136/bmj.315.7112.841.

79. Leib, E. S. *et al.* (2004) 'Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry', *Journal of Clinical Densitometry*. J Clin Densitom, 7(1), pp. 1–5. doi: 10.1385/JCD:7:1:1.
80. Lemann, J., Pleuss, J. A. and Gray, R. W. (1993) 'Potassium causes calcium retention in healthy adults', *Journal of Nutrition*. J Nutr, 123(9), pp. 1623–1626. doi: 10.1093/jn/123.9.1623.
81. Lindsay, R. *et al.* (2001) 'Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture', *Journal of the American Medical Association*. JAMA, 285(3), pp. 320–323. doi: 10.1001/jama.285.3.320.
82. Link, T. M. and Majumdar, S. (2003) 'Osteoporosis imaging', *Radiologic Clinics of North America*. Radiol Clin North Am, 41(4), pp. 813–839. doi: 10.1016/S0033-8389(03)00059-9.
83. Lips, P. (2001) 'Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications', *Endocrine Reviews*. Endocr Rev, 22(4), pp. 477–501. doi: 10.1210/edrv.22.4.0437.
84. Longo, J., Lutz, S. and Johnstone, C. (2013) 'Samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate, a beta-emitting bone-targeted radiopharmaceutical, useful for patients with osteoblastic bone metastases', *Cancer Management and Research*. Cancer Manag Res, 5(1), pp. 235–242. doi: 10.2147/CMAR.S35789.
85. Looker, A. C. *et al.* (2010) 'Prevalence and trends in low femur bone density among older US adults: NHANES 2005-2006 compared with NHANES III', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 25(1), pp. 64–71. doi: 10.1359/jbmr.090706.
86. Lu, Z. and Chen, J. (2014) *Introduction of WHO classification of tumours of female reproductive organs, fourth edition, Chinese Journal of Pathology*. Edited by R. J. Kurman, M. Carcangiu, and R. H. Young. IARC. doi: 10.3760/cma.j.issa0529-5807.2014.10.001.
87. Maggi, R. *et al.* (2006) 'Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial', *British Journal of Cancer*. Br J Cancer, 95(3), pp. 266–271. doi: 10.1038/sj.bjc.6603279.
88. Mañas, A. *et al.* (2008) 'Randomised study of single dose (8 Gy vs. 6 Gy) of analgesic radiotherapy plus zoledronic acid in patients with bone metastases', *Clinical and Translational Oncology*. Clin Transl Oncol, 10(5), pp. 281–287. doi: 10.1007/s12094-008-0198-5.
89. Mangili, G. *et al.* (2012) 'Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: A single center clinical experience', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 126(3), pp. 403–407. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.05.007.
90. Manolagas, S. C. (2000) 'Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*', *Endocrine Reviews*. Endocr Rev, 21(2), pp. 115–137. doi: 10.1210/edrv.21.2.0395.
91. Marshall, D., Johnell, O. and Wedel, H. (1996) 'Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures', *British Medical Journal*. BMJ, 312(7041), pp. 1254–1259. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254.
92. Matsumura, S. *et al.* (1996) 'Effect of X-ray irradiation on proliferation and differentiation of osteoblast', *Calcified Tissue International*. Calcif Tissue Int, 59(4), pp. 307–308. doi: 10.1007/s002239900129.
93. Matulonis, U. A. *et al.* (2016) 'Ovarian cancer', *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group, 2(1), pp. 1–22. doi: 10.1038/nrdp.2016.61.
94. McCormack, P. L. and Keam, S. J. (2008) 'Bevacizumab: A review of its use in metastatic colorectal cancer', *Drugs*. Springer, 68(4), pp. 487–506. doi: 10.2165/00003495-200868040-

00009.

95. McGuire, W. P. *et al.* (1996) 'Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer', *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 334(1), pp. 1–6. doi: 10.1056/nejm199601043340101.
96. McMeekin, D. S. *et al.* (2007) 'The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 106(1), pp. 16–22. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.04.032.
97. McMeekin, D. S. *et al.* (2014) 'A randomized phase III trial of pelvic radiation therapy (PXRT) versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy (VCB/C) in patients with high risk (HR), early stage endometrial cancer (EC): A Gynecologic Oncology Group t', *Gynecologic Oncology*. Elsevier, 134(2), p. 438. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.078.
98. Miller, P. D. *et al.* (2002) 'Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: Evidence from the national osteoporosis risk assessment', *Journal of Bone and Mineral Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 17(12), pp. 2222–2230. doi: 10.1359/jbmr.2002.17.12.2222.
99. Mora, S. and Gilsanz, V. (2003) 'Establishment of peak bone mass', *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Endocrinol Metab Clin North Am, 32(1), pp. 39–63. doi: 10.1016/S0889-8529(02)00058-0.
100. Morice, P. *et al.* (2016) 'Endometrial cancer', *The Lancet*. Elsevier, 387(10023), pp. 1094–1108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0.
101. Morrow, C. P. *et al.* (1990) 'Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: A Gynecologic Oncology Group study', *Gynecologic Oncology*. Gynecol Oncol, 36(2), pp. 166–171. doi: 10.1016/0090-8258(90)90166-I.
102. Nguyen, T. V., Center, J. R. and Eisman, J. A. (2000) 'Osteoporosis in elderly men and women: Effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 15(2), pp. 322–331. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.2.322.
103. Nout, R. A. *et al.* (2010) 'Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial', *The Lancet*. Lancet, 375(9717), pp. 816–823. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
104. Nurmio, M. *et al.* (2011) 'Receptor tyrosine kinase inhibition causes simultaneous bone loss and excess bone formation within growing bone in rats', *Toxicology and Applied Pharmacology*. Toxicol Appl Pharmacol, 254(3), pp. 267–279. doi: 10.1016/j.taap.2011.04.019.
105. Ocarino, N. M. *et al.* (2007) 'Physical activity in osteopenia treatment improved the mass of bones directly and indirectly submitted to mechanical impact', *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*, 7(1), pp. 84–93.
106. Oh, Y. L. *et al.* (2015) 'Changes in bone density after cancer treatment in patients with cervical and endometrial cancer', *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher, 6(1), pp. 82–89. doi: 10.7150/jca.10679.
107. Oswald, A. J. and Gourley, C. (2015) 'Low-grade epithelial ovarian cancer: A number of distinct clinical entities?', *Current Opinion in Oncology*. Curr Opin Oncol, 27(5), pp. 412–419. doi: 10.1097/CCO.0000000000000216.
108. Ozols, R. F. *et al.* (2003) 'Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic

- Oncology Group study', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 21(17), pp. 3194–3200. doi: 10.1200/JCO.2003.02.153.
109. Parker, C. *et al.* (2013) 'Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer', *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 369(3), pp. 213–223. doi: 10.1056/nejmoa1213755.
 110. Peel, N. F. A. *et al.* (1995) 'Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis', *Annals of the Rheumatic Diseases*. Ann Rheum Dis, 54(10), pp. 801–806. doi: 10.1136/ard.54.10.801.
 111. Pentheroudakis, G. and Pavlidis, N. (2010) 'Serous papillary peritoneal carcinoma: Unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review', *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Crit Rev Oncol Hematol, 75(1), pp. 27–42. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.003.
 112. Peters, W. A. *et al.* (2000) 'Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 18(8), pp. 1606–1613. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
 113. Pfeilschifter, J. J. and Diel, I. J. (2000) 'Osteoporosis due to cancer treatment: Pathogenesis and management', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 18(7), pp. 1570–1593. doi: 10.1200/JCO.2000.18.7.1570.
 114. Pike, M. C. *et al.* (1997) 'Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer', *Journal of the National Cancer Institute*. J Natl Cancer Inst, 89(15), pp. 1110–1116. doi: 10.1093/jnci/89.15.1110.
 115. Van Poznak, C. (2010) 'Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy', *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer, 122(1), pp. 189–191. doi: 10.1007/s10549-010-0933-9.
 116. Purdie, D. M. and Green, A. C. (2001) 'Epidemiology of endometrial cancer', *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 15(3), pp. 341–354. doi: 10.1053/beog.2000.0180.
 117. Quach, J. M. *et al.* (2015) 'Myelosuppressive therapies significantly increase pro-inflammatory cytokines and directly cause bone loss', *Journal of Bone and Mineral Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 30(5), pp. 886–897. doi: 10.1002/jbmr.2415.
 118. Randall, M. E. *et al.* (2006) 'Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 24(1), pp. 36–44. doi: 10.1200/JCO.2004.00.7617.
 119. Ravn, P. *et al.* (1999) 'Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women', *Journal of Bone and Mineral Research*. J Bone Miner Res, 14(9), pp. 1622–1627. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.9.1622.
 120. Renehan, A. G. *et al.* (2008) 'Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies', *The Lancet*. Lancet, 371(9612), pp. 569–578. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
 121. Richy, F. *et al.* (2005) 'Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: A comparative meta-analysis', *Calcified Tissue International*. Calcif Tissue Int, 76(3), pp. 176–186. doi: 10.1007/s00223-004-0005-4.
 122. Roqué i Figuls, M. *et al.* (2011) 'Radioisotopes for metastatic bone pain', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7). doi: 10.1002/14651858.CD003347.pub2.
 123. Saag, K. G. (2003) 'Glucocorticoid-induced osteoporosis', *Endocrinology and Metabolism*

- Clinics of North America*. Endocrinol Metab Clin North Am, 32(1), pp. 135–157. doi: 10.1016/S0889-8529(02)00064-6.
124. Saarto, T. *et al.* (1997) 'Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: A randomized study in premenopausal breast cancer patients', *Journal of Clinical Oncology*. J Clin Oncol, 15(4), pp. 1341–1347. doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1341.
 125. Saarto, T. *et al.* (2012) 'Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients. A 12-month randomised controlled trial', *Osteoporosis International*. Springer, 23(5), pp. 1601–1612. doi: 10.1007/S00198-011-1761-4/TABLES/5.
 126. Sant, M. *et al.* (2015) 'Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study', *European Journal of Cancer*. Eur J Cancer, 51(15), pp. 2191–2205. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022.
 127. Santos-Silva, A. R. *et al.* (2013) 'Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Mosby, 115(6), pp. e32–e36. doi: 10.1016/j.oooo.2013.02.001.
 128. Seeman, E. (2008) 'Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength', *Rheumatology*. Rheumatology (Oxford), 47(SUPPL. 4). doi: 10.1093/rheumatology/ken177.
 129. Shandala, T. *et al.* (2012) 'The role of osteocyte apoptosis in cancer chemotherapy-induced bone loss', *Journal of Cellular Physiology*. J Cell Physiol, 227(7), pp. 2889–2897. doi: 10.1002/jcp.23034.
 130. Sheikh, M. A. *et al.* (2014) 'USA Endometrial Cancer Projections to 2030: Should we be concerned?', *Future Oncology*. Future Oncol, 10(16), pp. 2561–2568. doi: 10.2217/fon.14.192.
 131. Shrivastava, S. *et al.* (2018) 'Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix a randomized clinical trial', *JAMA Oncology*. JAMA Oncol, 4(4), pp. 506–513. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5179.
 132. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2016) 'Cancer statistics, 2016', *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. CA Cancer J Clin, 66(1), pp. 7–30. doi: 10.3322/caac.21332.
 133. Sriplung, H. *et al.* (2014) 'Success of a cervical cancer screening program: Trends in incidence in Songkhla, Southern Thailand, 1989-2010, and prediction of future incidences to 2030', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pac J Cancer Prev, 15(22), pp. 10003–10008. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.22.10003.
 134. Van Staa, T. P. *et al.* (2003) 'Bone Density Threshold and Other Predictors of Vertebral Fracture in Patients Receiving Oral Glucocorticoid Therapy', *Arthritis and Rheumatism*. Arthritis Rheum, 48(11), pp. 3224–3229. doi: 10.1002/art.11283.
 135. Stapley, S. and Hamilton, W. (2011) 'Gynaecological symptoms reported by young women: Examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer', *Family Practice*. Fam Pract, 28(6), pp. 592–598. doi: 10.1093/fampra/cmr033.
 136. Szymczyk, K. H., Shapiro, I. M. and Adams, C. S. (2004) 'Ionizing radiation sensitizes bone cells to apoptosis', *Bone*. Bone, 34(1), pp. 148–156. doi: 10.1016/j.bone.2003.09.003.
 137. Tannock, I. F. *et al.* (2004) 'Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer', *New England Journal of Medicine*. N Engl J Med, 351(15), pp. 1502–1512. doi: 10.1056/nejmoa040720.
 138. Tewari, K. S. *et al.* (2017) 'Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial

- (Gynecologic Oncology Group 240)', *The Lancet*. Lancet, 390(10103), pp. 1654–1663. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31607-0.
139. Trabert, B. *et al.* (2015) 'Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: A study in the SEER-medicare linked database', *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 24(1), pp. 261–267. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0923.
 140. Tucker, K. L. *et al.* (1999) 'Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women', *American Journal of Clinical Nutrition*. Am J Clin Nutr, 69(4), pp. 727–736. doi: 10.1093/ajcn/69.4.727.
 141. Tucker, K. L. *et al.* (2006) 'Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: The Framingham osteoporosis study', *American Journal of Clinical Nutrition*. Am J Clin Nutr, 84(4), pp. 936–942. doi: 10.1093/ajcn/84.4.936.
 142. Vaccarella, S. *et al.* (2013) 'Worldwide trends in cervical cancer incidence: Impact of screening against changes in disease risk factors', *European Journal of Cancer*. Eur J Cancer, 49(15), pp. 3262–3273. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.024.
 143. Vasey, P. A. *et al.* (2004) 'Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma', *Journal of the National Cancer Institute*. J Natl Cancer Inst, 96(22), pp. 1682–1691. doi: 10.1093/jnci/djh323.
 144. Villa, M. L., Nelson, L. and Nelson, D. (2001) 'Race, Ethnicity, and Osteoporosis', *Osteoporosis*. Academic Press, pp. 569–584. doi: 10.1016/b978-012470862-4/50023-4.
 145. Willey, J. S. *et al.* (2010) 'Risedronate prevents early radiation-induced osteoporosis in mice at multiple skeletal locations', *Bone*. Bone, 46(1), pp. 101–111. doi: 10.1016/j.bone.2009.09.002.
 146. Williams, H. J. and Davies, A. M. (2006) 'The effect of X-rays on bone: A pictorial review', *European Radiology*. Eur Radiol, 16(3), pp. 619–633. doi: 10.1007/s00330-005-0010-7.
 147. Wissing, M. D. *et al.* (2013) 'Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases', *Clinical Cancer Research*. Clin Cancer Res, 19(21), pp. 5822–5827. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1896.
 148. Wissing, M. D. (2015) 'Chemotherapy- and Irradiation-Induced Bone Loss in Adults with Solid Tumors', *Current Osteoporosis Reports*. Springer, 13(3), pp. 140–145. doi: 10.1007/s11914-015-0266-z.
 149. Wojciechowska, U. and Didkowska, J. (2018) *Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii - Instytut im. Marii Skłodowskiej - Curie*. Available at: <http://onkologia.org.pl/> (Accessed: 17 November 2021).
 150. Wyshak, G. (2000) 'Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures', *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. Arch Pediatr Adolesc Med, 154(6), pp. 610–613. doi: 10.1001/archpedi.154.6.610.
 151. Zalloua, P. A. *et al.* (2007) 'Impact of seafood and fruit consumption on bone mineral density', *Maturitas*. Maturitas, 56(1), pp. 1–11. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.05.001.
 152. Zannoni, G. F. *et al.* (2010) 'Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study', *Virchows Archiv*. Virchows Arch, 457(1), pp. 27–34. doi: 10.1007/s00428-010-0939-z.