

Starzenie się i osteoporoza w przebiegu raka piersi i raka gruczołu krokowego

Ari VanderWalde, MD, MPH, Arti Hurria, MD

CA Cancer J Clin 2011, 61: 139-156.

STRESZCZENIE

W miarę wydłużania się przeżycia chorych na nowotwory i starzenia się populacji w Stanach Zjednoczonych coraz bardziej widoczne są następstwa leczenia przeciwnowotworowego w obrębie szkieletu. Dotyczy to zwłaszcza chorych leczonych z powodu raka piersi i raka gruczołu krokowego z uwagi na wysoką średnią ich wieku, skłonność osób w podeszłym wieku do rozwoju osteoporozy oraz powszechne wykorzystywanie u chorych na te nowotwory leków niekorzystnie wpływających na stan kości. Wiele metod leczenia lub zapobiegania nowotworom może zmniejszać gęstość mineralną kości i zwiększać ryzyko ich złamań, nawet u chorych bez przerzutów do kości. Starzenie się jest zarówno podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy i złamań kości, jak i czynnikiem przepowiadającym zły wynik leczenia po złamaniu kości. Za utratę masy kostnej u chorych na raka piersi lub raka gruczołu krokowego odpowiada wiele mechanizmów. Długotrwały uszkodzający wpływ na kości może wywierać chemioterapia cytotoksyczna. Chemioterapia i hormonoterapia mogą zapoczątkowywać niedoczynność gonad nasilającą utratę masy kostnej. Z zagrożenia powikłaniami kostnymi u chorych w podeszłym wieku leczonych z powodu nowotworu muszą sobie zdawać sprawę wszyscy onkolodzy, geriatrycy i interniści. W niniejszym artykule opisano działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego dotyczące układu kostnego, obserwowane u chorych w podeszłym wieku leczonych z powodu raka piersi lub raka gruczołu krokowego. Podano również zasady oceny przesiewowej w kierunku utraty masy kostnej w następstwie leczenia oraz zasady najlepszego zapobiegania powikłaniom ze strony kości i leczenia z ich powodu.

WPROWADZENIE

Osteoporoza i nowotwór są chorobami związanymi głównie z wiekiem. Dotyczy to zwłaszcza raka piersi (mediana wieku w chwili ustalenia rozpoznania i w chwili zgonu wynosi odpowiednio 61 i 68 lat) oraz raka gruczołu krokowego (mediana wieku w chwili ustalenia rozpoznania i w chwili zgonu wynosi odpowiednio 67 i 80 lat).¹ Metody wykorzystywane w leczeniu chorych na te nowotwory mogą być obciążone ryzykiem wystąpienia osteoporozy lub złamań kości.² W przebiegu osteoporozy dochodzi do związanych ze zmianami hormonalnymi i z wiekiem zaburzeń mikroarchitektury kości, zmniejszenia gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD), zwiększenia kruchości kości oraz występuje skłonność do złamań kości.^{2,3}

Dr VanderWalde,

Fellow in Hematology/Oncology,
Department of Medical Oncology
and Therapeutic Research,
City of Hope Comprehensive
Cancer Center, Duarte, CA,
Division of Hematology
and Oncology,
Harbor/University of California
at Los Angeles Medical Center,
Torrance, Kalifornia,
Stany Zjednoczone.

Dr Hurria,

Associate Professor,
Department of Medical Oncology
and Therapeutic Research,
City of Hope Comprehensive
Cancer Center,
Duarte, Kalifornia,
Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:

Ari VanderWalde, MD, MPH,
Department of Medical Oncology
and Therapeutic Research,
City of Hope Comprehensive Cancer
Center, 1500 East Duarte Road,
Duarte, CA 91010, USA;
e-mail: avanderwalde@coh.org

Oświadczenie

Dr Hurria otrzymała środki
finansowe na badania
od firm Abraxis BioScience i Pfizer,
jest też konsultantką
firm Amgen i Genentech.

Samo starzenie się powoduje utratę 0,5-1% masy kostnej rocznie, zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet wkraczających w wiek średni.^{3,4} U kobiet utrata masy kostnej następuje szczególnie gwałtownie po menopauzie, sięgając co roku 3-5% przez 5 lat, głównie z powodu zmniejszenia stężeń krążących estrogenów.³ Oszacowano, że osteoporoza występuje na świecie u około 1 na 3 kobiety po menopauzie.⁵ Występujące w ciągu całego życia ryzyko złamania kości z powodu osteoporozy oszacowano u kobiet rasy białej na 40%.⁶ Takie złamania przyczyniają się do znacznego zwiększenia umieralności. Chociaż u mężczyzn rozwój osteoporozy jest mniej prawdopodobny niż u kobiet, złamania w przebiegu osteoporozy znacząco zwiększają umieralność wśród nich.⁷ Opisano, że roczna umieralność wśród mężczyzn, u których doszło do złamania bliższego odcinka kości udowej z powodu osteoporozy, sięga 36%.^{2,8} Oszacowana roczna umieralność wśród kobiet po takim złamaniu wynosi 21%.⁸ Zespoły starcze, takie jak skłonność do upadków, majaczenie, ośpienie starcze oraz nietrzymanie moczu/stolca, sprzyjają zarówno złamaniom w przebiegu osteoporozy, jak i zwiększeniu chorobowości oraz umieralności, wydłużają też czas powrotu do zdrowia po złamaniu.⁹

W celu zrozumienia zależności między leczeniem z powodu raka piersi lub raka gruczołu krokowego oraz wiekiem a stanem kości, w bazie danych PubMed wyszukano opublikowane do końca sierpnia 2010 r. doniesienia poświęcone występowaniu i rozpowszechnieniu utraty masy kostnej w następstwie leczenia osób w podeszłym wieku z powodu tych nowotworów oraz opisy badań oceniających wpływ leczenia na utratę masy kostnej u chorych na te nowotwory. Kolejne badania odnaleziono dzięki analizie piśmiennictwa dołączonego do tych artykułów, wykorzystano też informacje przedstawione podczas niedawnych spotkań naukowych.

UTRATA MASY KOSTNEJ W NASTĘPSTWIE CHEMIOTERAPII

Osoby, które przeżyły leczenie z powodu wielu różnych typów nowotworów, są obciążone ryzykiem utraty masy kostnej z powodu bezpośredniego wpływu leczenia przeciwnowotworowego na resorpcję i tworzenie się kości. Na przykład przyjmowanie dużych dawek metotreksatu hamuje powstawanie kości i nasila ich resorpcję w badaniach przeprowadzonych na szczurach oraz w hodowli ludzkich osteoblastów *in vitro*.¹⁰ Natomiast późnym powikłaniem obserwowanym wśród młodych dorosłych oraz dzieci leczonych metotreksatem z powodu kostniakomięsaka (osteosarcoma) była osteopenia.¹¹ Metotreksat wchodzi w skład leczenia adiuwantowego chorych na raka piersi. Dokсорubicyna jest powszechnie wykorzystywana w leczeniu chorych na raka piersi, zarówno adiuwantowym, jak i u chorych

z przerzutami. W badaniach przeprowadzonych *in vitro* oraz na modelach zwierzęcych wykazano jej hamujący wpływ na tworzenie się kości.^{10,12,13} W leczeniu chorych na raka piersi często stosuje się również cyklofosfamid, który w badaniach na modelach zwierzęcych zmniejszał liczbę osteoblastów i osteoklastów na powierzchni kości.¹⁴

Glikokortykoidy są powszechnie wykorzystywane w leczeniu uzupełniającym chorych na nowotwory łone, w tym na raka piersi i raka gruczołu krokowego. Stosowane długotrwale glikokortykoidy, takie jak prednizon lub deksametazon, powodują gwałtowną utratę masy kostnej na drodze wielu szlaków przemian. Należą do nich zmniejszona aktywność osteoblastyczna,¹⁵ nasiloną resorpcja kości, zmiany siły mięśniowej, zmiany wchłaniania i wydalania wapnia oraz ingerencja w szlaki hormonu wzrostu i czynnika wzrostu.¹⁶ Oszacowano, że wśród chorych długotrwale leczonych glikokortykoidami z powodów innych niż nowotwór (w dawkach >7,5-15 mg prednizonu/24 h przez >5 lat) u 30% dojdzie do złamania kości w przebiegu osteoporozy, niezależnie od wieku i wystąpienia menopauzy.¹⁷ Nie wiadomo jednak, czy pulsacyjne wspomagające leczenie steroidami z powodu raka piersi lub raka gruczołu krokowego może uszkadzać kości. Chociaż pewnych informacji dostarczają dane pochodzące z badań przeprowadzonych z udziałem chorych na nowotwory układu krwiotwórczego, w badaniach, w których przyjmowali oni duże dawki steroidów, nie stwierdzono u nich zwiększenia utraty masy kostnej z tego powodu. Ratcliffe i wsp. porównali stan kości u 50 młodych kobiet otrzymujących chemioterapię zawierającą dużą dawkę steroidów z powodu chłoniaka ze stanem kości w grupie kontrolnej złożonej z 78 zdrowych kobiet.¹⁸ Zmniejszenie BMD stwierdzili jedynie u tych kobiet, u których wystąpiła wczesna menopauza wywołana leczeniem. U kobiet, u których leczenie nie wywołało menopauzy, wartości BMD nie były mniejsze w porównaniu z obserwowanymi w populacji ogólnej, mimo przyjmowania dużych dawek steroidów.¹⁸ Wyniki te sugerują, że krótkotrwale leczenie steroidami nie wpływa wyraźnie na stan kości. Wykazanie ewentualnego nieznacznego wpływu wymaga jednak przeprowadzenia badań z udziałem większej grupy chorych.¹⁰

UTRATA MASY KOSTNEJ W NASTĘPSTWIE HORMONOTERAPII

Osoby leczone wcześniej z powodu raka piersi lub raka gruczołu krokowego są obciążone ryzykiem utraty masy kostnej również z powodu niedoczynności gonad w następstwie terapii. Niedoczynność ta może być zarówno zamierzonym skutkiem leczenia przeciwnowotworowego (np. u chorych na nowotwory hormonozależne),

jak i niezamierzonym działaniem niepożądanym takiego postępowania (np. po stosowaniu leków alkilujących). Wczesnemu wystąpieniu menopauzy towarzyszą zmniejszenie gęstości kości oraz zwiększone ryzyko złamań w dalszym okresie życia.^{19,20} U chorych na raka piersi lub raka gruczołu krokowego osteoporoza występująca w podeszłym wieku może zostać przyspieszona na drodze różnych mechanizmów, takich jak przedwczesna menopauza w następstwie chemioterapii, niedobór estrogenów pod wpływem leczenia inhibitorami aromatazy, zamierzona abłacja jajników lub kastracja farmakologiczna bądź chirurgiczna.²¹⁻²⁴

Ablacja jajników

Ablacja jajników (zarówno farmakologiczna, jak i chirurgiczna) przyspiesza utratę masy kostnej u kobiet przed menopauzą. Uważa się, że w im wcześniejszym wieku następuje menopauza, tym mniejsze wartości BMD pojawiają się w późniejszym okresie życia. Dlatego kobiety starsze, u których raka piersi rozpoznano przed menopauzą, są obciążone większym ryzykiem wystąpienia osteoporozy niż inne kobiety w tym samym wieku.²⁰ W analizie podgrup wyłonionych wśród uczestniczek dużego badania porównywano zmiany w BMD wśród kobiet leczonych agonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę (gonadotropine-releasing hormone, GnRH), octanem gozereliny, ze zmianami obserwowanymi po zastosowaniu standardowej chemioterapii z powodu raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania. Po 2 latach od rozpoczęcia leczenia u 53 kobiet otrzymujących gozerelinę stwierdzono ubytek masy kostnej średnio o 10,5%, w porównaniu z zaledwie 6,5% wśród kobiet otrzymujących standardową chemioterapię. Po zaprzestaniu podawania gozereliny nastąpiła poprawa gęstości mineralnej kości, a u wielu kobiet ponownie pojawiła się miesiącza.²⁵ W innym badaniu przeprowadzonym z udziałem 463 kobiet, poddanych operacji usunięcia jajników z powodu chorób łagodnych, wykazano niemal podwojenie ryzyka złamań kręgow i 50-procentowe zwiększenie częstości złamań kości przedramienia w porównaniu z danymi uzyskanymi na podstawie analizy populacji kobiet w tym samym wieku, które nie przeżyły takiej operacji. Mediana czasu obserwacji uczestniczek tego badania wyniosła 15,3 roku.²⁶

Nawet po naturalnej menopauzie usunięcie jajników może zwiększać liczbę powikłań ze strony układu kostnego. Melton i wsp. ocenili 340 kobiet po menopauzie poddanych operacji usunięcia obu jajników z przyczyn chorób łagodnych w latach 1950-87. Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 16 lat, u 194 kobiet wystąpiło ponad 500 złamań kości. Odsetek złamań z powodu osteoporozy był znamienne większy niż standaryzowany wskaźnik częstości występowania (standardized incidence ratio, SIR) w dużej populacji (SIR 1,54,

95% przedział ufności [PU] 1,29-1,82).²⁷ W badaniach poświęconych temu zagadnieniu uzyskano jednak również odmienne wyniki. Antoniucci i wsp. analizowali 6295 uczestniczek Study of Osteoporotic Fractures. Nie stwierdzili częstszych złamań kości wśród 583 kobiet poddanych usunięciu jajników po menopauzie w porównaniu z 5712 kobietami, które nie przeżyły takiej operacji (iloraz zagrożeń [hazard ratio, HR] złamaniem odcinka bliższego kości udowej 1,1, 95% PU 0,9-1,5, HR złamaniem kręgu 0,7, 95% PU 0,5-1,2).²⁸

Tamoksyfen

Tamoksyfen jest wybiórczym modulatorem receptora estrogenowego (selective estrogen receptor modulator, SERM) powszechnie wykorzystywanym w leczeniu kobiet na raka piersi cechującego się ekspresją receptorów hormonalnych.²⁹ W zasadzie jest on antagonistą estrogenów, w niektórych tkankach wykazuje jednak właściwości zbliżone do nich. U kobiet po menopauzie tamoksyfen jest agonistą estrogenów w kościach, dzięki czemu przyspiesza tworzenie się kości.^{30,51} Natomiast wśród kobiet przyjmujących tamoksyfen przed menopauzą utrata masy kostnej jest większa niż w grupie kontrolnej,^{32,33} a w badaniu trwającym ponad 3 lata zmiana wartości BMD wyniosła -1,4 na rok w porównaniu z wartościami wyjściowymi.³³

Tamoksyfen wpływa też na ryzyko złamania kości u osób w podeszłym wieku. W kliniczno-kontrolnym badaniu populacyjnym, przeprowadzonym z udziałem kobiet w wieku 50 lat lub starszych, z których część chorowała na raka piersi, a które przeżyły pierwsze złamanie kości w przebiegu osteoporozy, aktualne leczenie tamoksyfenem znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia złamania (HR 0,68, 95% PU 0,55-0,84) w porównaniu z obserwowanym w grupie kontrolnej. Nie wyodrębniono wprawdzie chorych przed i po menopauzie, można jednak założyć, że przed menopauzą było bardzo niewiele kobiet, ponieważ zaledwie 14% miało mniej niż 60 lat.³⁴

Inhibitory aromatazy

Wykorzystywanie inhibitorów aromatazy (aromatase inhibitor, AI) jest zalecane u będących przed menopauzą chorych na raka piersi wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych. Jest stosowane zarówno jako leczenie adiuwantowe, jak i u chorych na nowotwór z przerzutami. Leki z tej grupy hamują wytwarzanie estradiolu, dzięki czemu znacząco zmniejszają się stężenia krążących estrogenów.²⁹ Uszczuplenie zasobów estrogenów wpływa niekorzystnie na gęstość kości.^{21,29,35} Obecnie powszechnie stosuje się trzy AI: anastrozol, letrozol i eksemestan. Eksemestan cechuje się słabą aktywnością androgeną, sądzono zatem, że jego profil kostny jest

TABELA 1

Badania, w których opisano zmiany kostne wywołane leczeniem inhibitorami aromatazy

| Badanie | Liczba chorych | Typ badania | Mediana wieku | Charakterystyka chorych | Porównywane leki |
|---|---------------------------------------|---|--|---|--|
| Eastell 2008 ³⁹ i Forbes 2008 ⁴⁰ (ATAC) | 6186 (w podgrupie oceny kości 197) | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną | Główne badanie: 64 lata (SD 9 lat) Podgrupa oceny kości: 64 lata (zakres 25-75%, 57-71 lat) ⁴¹ | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Anastrozol x 5 lat vs tamoksyfen x 5 lat |
| Coates 2007 (BIG 1-98) ⁴² | 4922 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną | 61 lat (zakres 38-90 lat) | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Letrozol x 5 lat vs tamoksyfen x 5 lat |
| Goss 2003 ⁴³ i Perez 2006 ⁴⁴ (MA-17) | 5187 (w podgrupie oceny kości 226) | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną | Główne badanie: 62 lata (26% w wieku ≥70 lat) Podgrupa oceny kości: 61 lat (19% w wieku ≥70 lat) | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Letrozol vs placebo po zakończeniu 5-letniego leczenia tamoksyfenem |
| Geisler 2006 ⁴⁵ i Lonning 2005 ⁴⁶ | 147 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo | 60 lat (zakres 46-73 lata) | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Eksemestan przez 2 lata vs placebo, następnie kolejny rok obserwacji |
| Coombes 2007 ⁴⁷ i Coleman 2007 ⁴⁸ (IES) | 4724 (w podgrupie oceny kości 206) | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną | Główne badanie: >60 lat (42,8% w wieku 60-69 lat, 25% w wieku ≥70 lat) Podgrupa oceny kości: NR | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Tamoksyfen x 2-3 lata, potem eksemestan x 2-3 lata vs tamoksyfen x 5 lat |
| Hadji 2009 (dla badania TEAM) ⁴⁹ | 161 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną | 61 lat (SD 7,3 roku) | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Eksemestan x 5 lat vs tamoksyfen x 2-3 lata, następnie eksemestan x 2-3 lata |
| Jones 2008 (dla badania TEAM) ⁵⁰ | 167 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną | Tamoksyfen: 66 lat (zakres 42-87 lat) Eksemestan 63 lata (zakres 40-87 lat) | Chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, po menopauzie | Eksemestan x 5 lat vs tamoksyfen x 2-3 lata, następnie eksemestan x 2-3 lata |
| Mincey 2006 ⁵¹ | 12 368 | Retrospektywna analiza kohorty | Inhibitor aromatazy: 65,7 roku (SD 11,2 roku) Grupa kontrolna: 63,5 roku (SD 12,6 roku) | Chore na raka piersi, u których nie udokumentowano leczenia tamoksyfenem ani przerzutów do kości | Inhibitory aromatazy vs leki z innych grup |
| Burnett-Bowie 2009 ⁵² | 69 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo | 66 lat (SD 4 lata) | Mężczyźni w wieku ≥60 lat z granicznymi lub niewielkimi stężeniami testosteronu i objawami niedoczynności gonad | Anastrozol vs placebo |

BMD – gęstość mineralna kości, ATAC – badanie Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination, SD – odchylenie standardowe, NS – brak znamienności IES – Intergroup Exemestane Study, TEAM – Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre Trial.

^aJeśli nie podano inaczej, wartość *p* odzwierciedla stopień znamienności różnicy między inhibitorem aromatazy a lekiem, z którym jest on porównywany,

| Mediana czasu obserwacji | Zmiany BMD ^a | Złamania kości |
|---|--|---|
| 100 miesięcy | Podgrupa BMD (po 5 latach leczenia): anastrozol: -6,08% w kręgosłupie lędźwiowym, -7,24% w odcinku bliższym kości udowej tamoksyfen: +2,77% w kręgosłupie lędźwiowym, +0,74% w odcinku bliższym kości udowej $p < 0,0001$ ³⁹ | Anastrozol w ciągu 5 lat leczenia: 2,93% na rok Tamoksyfen w ciągu 5 lat leczenia: 1,90% na rok $p < 0,0001$ Anastrozol po 5 latach leczenia: 1,56% na rok Tamoksyfen po 5 latach leczenia: 1,51% na rok, $p = NS$ ⁴⁰ |
| 51 miesięcy | NR | Letrozol: 8,6% przez cały okres obserwacji Tamoksyfen: 5,8% przez cały okres obserwacji $p < 0,001$ |
| 28,8 miesiąca po zakończeniu leczenia tamoksyfenem (w podgrupie oceny kości 24 miesiące) | Letrozol 24 miesiące po zakończeniu leczenia tamoksyfenem: 3,6% w odcinku bliższym kości udowej, -5,35% w kręgosłupie lędźwiowym Placebo 24 miesiące po zakończeniu leczenia tamoksyfenem: -0,71% w odcinku bliższym kości udowej ($p = 0,04$), -0,70 w kręgosłupie lędźwiowym ($p = 0,008$) | Letrozol: 3,6% od zakończenia leczenia tamoksyfenem Placebo: 2,9% od zakończenia leczenia tamoksyfenem $p = 0,24$ |
| 36 miesięcy | Eksemestan: -2,17% na rok w kręgosłupie lędźwiowym po 24 miesiącach, -2,72% na rok w szyjce kości udowej po 24 miesiącach Placebo: -1,84% na rok w kręgosłupie lędźwiowym, -1,48% w szyjce kości udowej $p = NS$ dla kręgosłupa lędźwiowego $p = 0,24$ dla szyjki kości udowej Po roku od zakończenia leczenia nie obserwowano znamienych różnic | NR |
| 58 miesięcy od rozpoczęcia leczenia tamoksyfenem (mediana czasu ekspozycji na eksemestan 30 miesięcy) | Eksemestan po leczeniu tamoksyfenem: -2,7% w kręgosłupie po 6 miesiącach od zmiany z leczenia tamoksyfenem, -3,6% po 2 latach od zmiany z leczenia tamoksyfenem Wyłącznie tamoksyfen: bez zmian Nie podano wartości | Eksemestan (od początku badania): 17,6 na 1000 osobolat 7% przez cały czas obserwacji Wyłącznie tamoksyfen (od początku badania): 13,2 na 1000 osobolat 5% przez cały czas obserwacji $p < 0,05$ |
| 12 miesięcy | Eksemestan (od początku leczenia): -2,8% w kręgosłupie po 12 miesiącach Tamoksyfen (od początku leczenia): +0,5% w kręgosłupie po 12 miesiącach $p = 0,0008$ | NR |
| 24 miesiące | Eksemestan po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia: -3,0 w kręgosłupie Tamoksyfen po 24 miesiącach od rozpoczęcia leczenia: +1,2% w kręgosłupie $p = 0,02$ | Eksemestan: 3,8% od początku leczenia Tamoksyfen: 3,4% od początku leczenia $p = NS$ |
| 20 miesięcy | Inhibitory aromatazy: 6,0 nowych rozpoznań osteopenii lub osteoporozy na 1000 osobolat, u 8,7% rozwój nowych ognisk osteopenii lub osteoporozy przez cały okres obserwacji Grupa kontrolna: 4,7 nowych rozpoznań osteopenii lub osteoporozy na 1000 osobolat, u 7,1% rozwój nowych ognisk osteopenii lub osteoporozy przez cały okres obserwacji $p = 0,001$ | Inhibitory aromatazy: 8,6 na 100 osobolat 13,5% przez cały okres obserwacji Grupa kontrolna: 6,4 na 100 osobolat 10,3% przez cały okres obserwacji $p = 0,01$ |
| 12 miesięcy | Anastrozol: -1,7% w kręgosłupie po roku Placebo: +0,1% po roku ($p = 0,0014$) | NR |

statystycznej, BIG 1-98 – Breast International Group 1-98, NR – nie podano, MA-17 – National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA. 17, nie zaś między inhibitorem aromatazy a stanem wyjściowym.

TABELA 2

| Badania, w których opisano zmiany kostne wywołane leczeniem przeciwandrogenowym | | | | |
|---|---|-----------------------------------|---|---|
| Badanie | Liczba chorych | Typ badania | Mediana wieku | Charakterystyka chorych |
| Shahinian 2005 ⁵⁸ | 50 613 | Retrospektywne badanie kohortowe | NR (wszyscy chorzy w wieku >65 lat, 76% w wieku ≥70 lat) | Chorzy na raka gruczołu krokowego w wieku >65 lat, żyjący >60 miesięcy od ustalenia rozpoznania |
| Smith 2005 ⁵⁹ | 3887 w grupie leczonej 7774 w grupie kontrolnej | Retrospektywne badanie kohortowe | NR (wszyscy chorzy w wieku ≥65 lat, 84% w wieku ≥70 lat) | Chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, w wieku ≥65 lat |
| Dickman 2004 ⁶⁰ | 17 731 w grupie orchidektomii 362 354 w populacji kontrolnej | Retrospektywne badanie kohortowe | 75 lat (grupa leczona) 74 lata (grupa kontrolna) | Chorzy na raka gruczołu krokowego poddani orchidektomii oraz kontrolna populacja mężczyzn niechorujących na raka gruczołu krokowego |
| Mittan 2002 ⁶¹ | 15 w grupie leczonej 13 w grupie kontrolnej | Prospektywne badanie kohortowe | 75 lat (grupa leczona) 70 lat (grupa kontrolna) | Chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów do kości vs dopasowana wiekiem grupa mężczyzn niechorujących na raka gruczołu krokowego |
| Morote 2006 ⁶² | 31 w grupie leczonej 31 w grupie kontrolnej | Prospektywne badanie kohortowe | 70 lat (grupa leczona) 69 lat (grupa kontrolna) | Chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, z progresją biochemiczną (grupa badana) lub bez progresji biochemicznej nowotworu (grupa kontrolna) |
| Miyaji 2004 ⁶³ | 27 | Prospektywne badanie obserwacyjne | 72 lata (zakres 62-88 lat) | Chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów |
| Daniell 2000 ⁶⁵ | 26 w grupie leczonej 12 w grupie kontrolnej | Prospektywne badanie kohortowe | 73,8 roku (grupa leczona) ^b 74,3 roku (grupa kontrolna) | Chorzy z nawrotem zaawansowanego raka gruczołu krokowego |
| Preston 2002 ⁶⁴ | 23 w grupie leczonej 30 w grupie kontrolnej | Prospektywne badanie kohortowe | 73,4 roku (grupa leczona) 71,8 roku (grupa kontrolna) | Chorzy na raka gruczołu krokowego w wieku >50 lat |

BMD – gęstość mineralna kości, NR – nie podano, ADT – leczenie przeciwandrogenowe, HR – iloraz zagrożeń, 95% PU – 95% przedział ufności, NS – brak

^aJeśli nie podano inaczej, wartości odzwierciedlają stopień znamienności różnicy między ADT a porównywaną z nim metodą postępowania, nie zaś między

^bObliczono, wykorzystując wyważone średnie uzyskane u 10 chorych poddanych orchidektomii w wieku średnio 76,8 roku i u 16 chorych otrzymujących

| Porównywane leki | Mediana czasu obserwacji | Zmiany BMDa | Złamania kości |
|---|--|---|--|
| ADT vs niestosowanie leczenia | 60 miesięcy | U 6,92% wszystkich chorych rozpoznano osteoporozę po 12-60 miesiącach od ustalenia rozpoznania raka gruczołu krokowego; nie podano, czy przerwano leczenie | ADT: 19,4%, Brak ADT: 12,7% $p < 0,001$ |
| ADT vs niestosowanie leczenia | 4,7 roku w grupie ADT 5,4 roku w grupie nieleczonej | NR | Grupa ADT: 7,88 na 100 osobolat Grupa kontrolna: 6,51 na 100 osobolat HR 1,21 $p < 0,001$ |
| Orchidektomia w ciągu 6 miesięcy od ustalenia rozpoznania vs niestosowanie leczenia | NR | NR | Nie podano odsetków Ryzyko względne w grupie orchidektomii 2,11 (95% PU 1,94-2,19) |
| ADT vs niestosowanie leczenia | 12 miesięcy | ADT: -3,3% w całej kości udowej -5,3% w odcinku dalszym kości promieniowej -2,8% w kręgosłupie -2,3% w szyjce kości udowej Populacja kontrolna: bez utraty masy kostnej $p < 0,001$ w kości udowej i kości promieniowej $p = NS$ w szyjce kości udowej i kręgosłupie | NR |
| ADT vs niestosowanie leczenia | 12 miesięcy | ADT: między -2,3 a -5,5% w zależności od umiejscowienia $p < 0,001$ (w porównaniu ze stanem wyjściowym) Grupa kontrolna: między -0,68 a 1,68% w zależności od umiejscowienia $p = NS$ (w porównaniu ze stanem wyjściowym) | NR |
| ADT vs stan wyjściowy | 24 miesiące | Nie podano wartości p między grupami ADT: 0,937 g/cm ² Wyjściowo: 0,966 g/cm ² (obliczona różnica: -3,0%) $p = 0,47$ | NR |
| Orchidektomia lub chemiczna ADT vs niestosowanie leczenia | NR (zakres 6-42 miesiące) | Orchidektomia po 24 miesiącach: -7,6% w szyjce kości udowej Chemiczne ADT po 24 miesiącach: -6,5% Grupa kontrolna: +0,1% Nie oceniano p | NR |
| ADT vs niestosowanie leczenia | 24 miesiące | ADT: -9,4% w odcinku dalszym przedramienia -1,9% w szyjce kości udowej -1,5% w całej kości udowej -2,0% w krętarzu Grupa kontrolna: -4,4% w odcinku dalszym przedramienia +0,6% w szyjce kości udowej +0,8% w całej kości udowej -0,1% w krętarzu $p < 0,01$ dla wszystkich porównań | NR |

znamienności statystycznej.
ADT a stanem wyjściowym.
chemiczne ADT w wieku średnio 71,9 roku.

TABELA 3

Badania oceniające wpływ bisfosfonianów na BMD i ryzyko złamań kości u chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego

| Badanie | Liczba chorych | Typ badania | Mediana wieku | Charakterystyka chorych |
|--|--|---|--|--|
| Brufsky 2009 ⁷² i Brufsky 2007 ⁷³ (Z-FAST) | 301 w grupie leczonej 301 w grupie kontrolnej | Randomizowane badanie z grupą kontrolną | 60 lat | Kobiety po menopauzie chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, z ekspresją receptorów hormonalnych, leczone adiuwantowo letrozolem |
| Bundred 2008 (ZO-FAST) ⁷⁴ | 532 w grupie leczonej 533 w grupie kontrolnej | Randomizowane badanie z grupą kontrolną | Grupa leczona od razu: 57 lat Grupa leczona z opóźnieniem: 58 lat | Kobiety po menopauzie chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, z ekspresją receptorów hormonalnych, leczone adiuwantowo letrozolem |
| Hines 2009 ⁷⁵ | 395 | Randomizowane badanie z grupą kontrolną | 59,4 roku | Kobiety po menopauzie rozpoczynające leczenie letrozolem po zakończeniu leczenia tamoksyfenem |
| Confavreux 2007 ⁷⁶ | 118 | Prospektywne otwarte badanie kohortowe | Grupa leczona: 62 lata Grupa obserwowana: 60,5 roku | Kobiety po menopauzie chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, z ekspresją receptorów hormonalnych, leczone anastrozolem |
| Greenspan 2008 (REBBeca) ⁷⁷ | 87 | Randomizowane badanie z grupą kontrolną przyjmującą placebo | Grupa leczona: 50,1 roku Grupa placebo: 49 lat | Kobiety po chemioterapii z powodu raka piersi, u których niedawno wystąpiła menopauza |
| Markopoulos 2010 (ARBI) ⁷⁸ | 213 | Mieszana kohorta prospektywna i badanie randomizowane | Średnio 64,1 roku ^b | Kobiety po menopauzie chore na raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych wyznaczone do leczenia anastrozolem |
| Van Poznak 2010 (SABRE) ⁷⁹ | 234 | Mieszana prospektywna kohorta i randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo | Średnio 64,2 roku ^b | Kobiety po menopauzie chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania, z ekspresją receptorów hormonalnych, wyznaczone do leczenia anastrozolem |

| Porównywane leki | Mediana czasu obserwacji | Zmiany BMD ^a | Złamania kości |
|--|--------------------------|---|---|
| Leczenie kwasem zoledronowym rozpoczynane od razu, jednocześnie z leczeniem letrozolem (4 mg iv co 6 miesięcy x 5 lat) vs odroczone leczenie kwasem zoledronowym (rozpoczynane jedynie, gdy wskaźnik T-score < -2,0 w całej kości udowej lub w kręgosłupie lędźwiowym albo po złamaniu kości niebędącym następstwem urazu) | 36 miesięcy | Po 36 miesiącach u 6,7% zwiększenie BMD w kręgosłupie lędźwiowym (w porównaniu z grupą leczoną z opóźnieniem) Po 36 miesiącach u 5,2% zwiększenie BMD w całej kości udowej (w porównaniu z grupą leczoną z opóźnieniem) $p < 0,0001$ dla obu umiejscowień | Grupa leczona od razu: 5,7% Grupa leczona z opóźnieniem: 6,3% $p = NS$ (zbyt słaba moc badania, by wykryć różnicę) |
| Podobnie jak w badaniu Z-FAST (poza dodatkowym zastosowaniem leczenia opóźnionego po rozpoznaniu bezobjawowego złamania po 36 miesiącach) | 12 miesięcy | Po 12 miesiącach zwiększenie BMD w kręgosłupie lędźwiowym o 5,7% (w porównaniu z grupą leczoną z opóźnieniem) Po 12 miesiącach zwiększenie BMD w całej kości udowej o 3,6% (w porównaniu z grupą leczoną z opóźnieniem) $p < 0,0001$ dla obu umiejscowień | Grupa leczona od razu: 1,8% Grupa leczona z opóźnieniem: 1,7% $p = NS$ |
| Leczenie kwasem zoledronowym rozpoczynane od razu (4 mg iv co 6 miesięcy) jednocześnie z leczeniem letrozolem vs opóźnione leczenie kwasem zoledronowym (rozpoczynane, gdy wskaźnik T-score < -2,0 lub po złamaniu kości) | 12 miesięcy | Grupa leczona od razu: +3,66% w kręgosłupie lędźwiowym Grupa leczona z opóźnieniem: -1,66% $p < 0,001$ | NR |
| Kwas ryzedronowy u chorych z osteoporozą vs obserwacja chorych bez osteoporozy | 12 miesięcy | Grupa kwasu ryzedronowego: +4,1% (95% PU 2,3-5,9%) w kręgosłupie $p = 0,008$ (w porównaniu z wartością wyjściową) Grupa obserwowana: -3,3% (95% PU od -4,3 do -2,3%) w kręgosłupie lędźwiowym $p < 0,0001$ | NR |
| Kwas ryzedronowy vs placebo | 24 miesiące | Grupa kwasu ryzedronowego: +0,9% w całej kości udowej +0,1% w bocznej części kręgosłupa Grupa placebo: -1,6% w całej kości udowej -2,4% w bocznej części kręgosłupa $p < 0,001$ w całej kości udowej $p = 0,48$ w bocznej części kręgosłupa | NR (zbyt mała moc badania, by wykryć różnice w złamaniach) |
| Małe ryzyko BMD: wyłącznie anastrozol Umiarkowane ryzyko BMD: kwas ryzedronowy i anastrozol vs wyłącznie anastrozol Duże ryzyko BMD: kwas ryzedronowy i anastrozol | 24 miesiące | Grupa umiarkowanego ryzyka: kwas ryzedronowy i anastrozol: +5,7% w kręgosłupie lędźwiowym +1,6% w kości udowej Grupa wyłącznie anastrozolu: -1,5% w kręgosłupie lędźwiowym -3,9% w kości udowej $p = 0,006$ dla kręgosłupa lędźwiowego $p = 0,37$ dla kości udowej | Nie obserwowano złamań z powodu kruchości kości |
| Małe ryzyko BMD: wyłącznie anastrozol Umiarkowane ryzyko BMD: kwas ryzedronowy i anastrozol vs anastrozol i placebo | 24 miesiące | Grupa umiarkowanego ryzyka: kwas ryzedronowy i anastrozol: +2,2% w kręgosłupie lędźwiowym +1,8% w całej kości udowej Grupa anastrozolu i placebo: -1,8% w kręgosłupie lędźwiowym -1,1% w całej kości udowej $p < 0,0001$ w obu umiejscowieniach | Cztery złamania w grupie anastrozolu i placebo Nie obserwowano złamań w grupie kwasu ryzedronowego i anastrozolu Zbyt mała moc badania, by wykryć różnicę |

TABELA 3 (ciąg dalszy)

| Badania oceniające wpływ bisfosfonianów na BMD i ryzyko złamań kości u chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego | | | | |
|---|----------------|---|--|---|
| Badanie | Liczba chorych | Typ badania | Mediana wieku | Charakterystyka chorych |
| Lester 2008 (badanie ARIBON) ⁸⁰ | 131 | Mieszane prospektywne badanie kohortowe i randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo | Średnio 65,3 roku ^b | Kobiety po menopauzie chore na raka piersi we wczesnym stopniu zaawansowania |
| Smith 2003 ⁷¹ | 106 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo | Grupa leczona: 73,0 lata Grupa kontrolna: 72,0 lata | Mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, rozpoczynający ADT |
| Ryan 2006 (Zometa US05) ⁷⁰ | 120 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą placebo | Grupa leczona: 73 lata Grupa kontrolna: 71 lat | Mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów otrzymujący ADT przez ≤12 miesięcy |
| Michelson 2007 ⁶⁸ | 40 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo | Grupa leczona: 66 lat Grupa placebo: 65 lat | Mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, otrzymujący ADT |
| Israeli 2007 ⁶⁶ | 215 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo | Grupa leczona: 74 lata Grupa placebo: 73 lata | Mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, otrzymujący ADT od ≤12 miesięcy |
| Greenspan 2007 ⁶⁷ | 112 | Randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną przyjmującą placebo | Średnio 71,5 roku ^b | Mężczyźni chorzy na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, otrzymujący ADT |

BMD – gęstość mineralna kości, Z-FAST – Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial, iv – dożylnie, NS – brak znaczącości statystycznej, ZO-FAST – Zometa-Study, ARBI – Arimidex Bone Mass Index and Oral Bisphosphonates, SABRE – Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate, ARIBON – Arimidex/

^aJeśli nie podano inaczej, wartość p odzwierciedla stopień znaczącości różnicy między bisfosfonianem a lekiem, z którym jest on porównywany, nie zaś

^bObliczono wykorzystując wyważone średnie w podgrupach.

| Porównywane leki | Mediana czasu obserwacji | Zmiany BMD ^a | Złamania kości |
|---|--------------------------|--|---|
| Grupa prawidłowej BMD: wyłącznie anastrozol Grupa osteopenii: kwas ibandronowy (150 mg doustnie raz w miesiącu) i anastrozol vs anastrozol i placebo | 24 miesiące | Grupa osteopenii: kwas ibandronowy i anastrozol: +2,98% w kręgosłupie lędźwiowym +0,60% w kości udowej Grupa anastrozolu i placebo: -3,22% w kręgosłupie lędźwiowym -3,90 w kości udowej $p < 0,01$ dla obu umiejscowień | Nie obserwowano złamań z powodu kruchości kości |
| Kwas zoledronowy (4 mg iv co 3 miesiące) vs placebo | 12 miesięcy | Grupa leczona: +5,6% w kręgosłupie lędźwiowym Grupa kontrolna: -2,2% w kręgosłupie lędźwiowym $p < 0,001$ | NR |
| Kwas zoledronowy (4 mg iv co 3 miesiące) vs placebo | 12 miesięcy | Grupa leczona: +1,4% w całej kości udowej +4,6% w kręgosłupie lędźwiowym Grupa kontrolna: -2,4% w całej kości udowej -2,1% w kręgosłupie lędźwiowym $p < 0,0001$ dla obu umiejscowień | NR |
| Kwas zoledronowy (4 mg iv raz w roku) vs placebo | 12 miesięcy | Grupa leczona: +4,0% w kręgosłupie lędźwiowym +0,7% w całej kości udowej Grupa kontrolna: -3,1% w kręgosłupie lędźwiowym -1,9% w całej kości udowej $p < 0,001$ w kręgosłupie lędźwiowym $p = 0,004$ w całej kości udowej | NR |
| Kwas zoledronowy (4 mg iv raz w roku) vs placebo | 12 miesięcy | +5,6% w kręgosłupie lędźwiowym (w porównaniu z placebo) +3,7% dla całej kości udowej (w porównaniu z placebo) $p < 0,0001$ dla obu umiejscowień | NR |
| Kwas alendronowy (70 mg doustnie raz w tygodniu) vs placebo | 12 miesięcy | Grupa leczona: +3,7% w kręgosłupie +1,6% w szyjce kości udowej Grupa kontrolna: -1,4 w kręgosłupie -0,7 w szyjce kości udowej $p < 0,001$ dla obu umiejscowień | Zbyt mała moc badania, by wykryć różnice w częstości złamań |

Femara Adjuvant Synergy Trial Europe, NR – nie podano, 95% PU – 95% przedział ufności, REBBeca – Risedronate's Effect on Bone loss in Breast Cancer Boniva (anastrozole/ibandronate), ADT – leczenie przeciwandrogenowe między bisfosfonianem a stanem wyjściowym.

najkorzystniejszy.^{36,37} Podczas badania LEAP (oceniającego farmakodynamikę letrozolu [L], eksemestanu [E] i anastrozolu [A]) porównywano działanie wszystkich trzech AI u kobiet po menopauzie, nie stwierdzono jednak znaczącej różnicy w ich wpływie na stężenia biochemicznych markerów kostnych ani na stężenie parathormonu.³⁸

W wielu badaniach klinicznych III fazy, podczas których AI stosowano w leczeniu adiuwantowym, opisywano różnice dotyczące ryzyka złamań między chorymi przyjmującymi AI a chorymi przyjmującymi tamoksyfen. Opracowano odrębne protokoły kostne tych dużych badań, po czym oznaczano wartości BMD i innych markerów obrotu kostnego w podgrupach chorych wyłonionych z dużych populacji badanych. W co najmniej jednym dużym retrospektywnym badaniu kohortowym porównywano częstość występowania złamań kości między chorymi leczonymi AI a grupą kontrolną wywodzącą się z populacji ogólnej. We wszystkich tych badaniach mediana wieku uczestniczek w chwili włączenia do badania przekraczała 60 lat. Porównanie różnych badań przedstawiono w tabeli 1.³⁹⁻⁵² Wspólnym wnioskiem z badań porównujących AI z tamoksyfenem było zwiększenie ryzyka utraty masy kostnej i zwiększenie zagrożenia złamaniami kości wśród kobiet przyjmujących AI. W badaniach porównujących AI z placebo obserwowano co najmniej tendencję do zwiększenia częstości występowania złamań u chorych przyjmujących AI w porównaniu z dostosowaną wiekiem grupą kontrolną.³⁹⁻⁵²

Ablacja androgenowa

Leczenie przeciwandrogenowe (androgen deprivation therapy, ADT) jest powszechnie wykorzystywane u chorych na raka gruczołu krokowego.⁵³ Przeżycie chorych otrzymujących ADT z powodu raka gruczołu krokowego bez przerzutów jest długie, jego mediana przekracza bowiem 7 lat.⁵⁴ Dlatego późne powikłania kostne takiego postępowania są przedmiotem szczególnej uwagi. W co najmniej jednym badaniu sugerowano również, że złamanie kości są niekorzystnym czynnikiem przepowiadającym przeżycie całkowite chorych na raka gruczołu krokowego.⁵⁵

Nawet wyjściowo chorzy na raka gruczołu krokowego nieotrzymujący ADT są dotknięci osteoporozą częściej niż mężczyźni z populacji odpowiadającej im wiekiem.⁵⁶ Problem ten pogłębia hormonoterapia.²¹

W przeprowadzonym w Danii na podstawie danych z rejestru badaniu kliniczno-kontrolnym porównano ponad 15 000 mężczyzn w wieku powyżej 50 lat, którzy przeżyli złamanie kości, z 45 000 mężczyzn, którzy nie przeżyli złamań. Autorzy stwierdzili, że rozpoznanie raka gruczołu krokowego było związane z ilorazem szans (odds ratio, OR) na złamanie 1,8 (95% PU 1,6-2,1), a stosowanie ADT z OR 1,7 (95% PU 1,2-2,5). Ryzyko to

zwiększało się wcześniej po ustaleniu rozpoznania i utrzymywało się nawet długo po wyleczeniu.⁵⁷

Retrospektywne badania kohortowe mężczyzn, którzy przeżyli wiele lat po zakończeniu leczenia z powodu raka gruczołu krokowego, wykazały, że stosowanie ADT zwiększało ryzyko złamań kości (tab. 2).⁵⁸⁻⁶⁵ Opierając się na danych zawartych w bazie Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), Shahinian i wsp. przeanalizowali dokumentację 50 613 mężczyzn, u których w latach 1992-97 rozpoznano raka gruczołu krokowego. Po 5 latach od rozpoczęcia leczenia do złamania różnych kości doszło u 19,4% chorych otrzymujących ADT i tylko u 12,6% chorych nieotrzymujących ADT.⁵⁸ Dickman i wsp. ocenili blisko 18 000 mężczyzn poddanych obustronnej orchidektomii z powodu raka gruczołu krokowego i porównali ryzyko wystąpienia u nich złamań kości z ryzykiem u około 360 000 zdrowych mężczyzn z grupy kontrolnej. Po 10 latach wśród chorych poddanych orchidektomii ryzyko złamania tylko szyjki kości udowej wyniosło 12% w porównaniu z 5% w populacji ogólnej.⁶⁰ Smith i wsp. przeprowadzili oparte na wnioskach rozszereżonych retrospektywne badanie kohortowe 3887 mężczyzn otrzymujących agonistów GnRH z powodu raka gruczołu krokowego bez przerzutów. Grupę kontrolną stanowiło 7774 mężczyzn nieotrzymujących leków z tej grupy. Leczeniu agonistami GnRH towarzyszyło zwiększenie ryzyka wystąpienia złamań kości (7,88 rozpoznanych złamań na 100 osobolat w grupie GnRH w porównaniu z 6,51 na 100 osobolat w grupie kontrolnej, ryzyko względne [relative risk, RR] 1,21, 95% PU 1,14-1,29, $p < 0,001$).⁵⁹ Ograniczeniem tych badań było nieodróżnienie złamań w przebiegu osteoporozy od złamań patologicznych oraz nieustalenie związku z BMD.

W badaniach prospektywnych wykazano wyraźny niekorzystny wpływ długotrwałego leczenia z powodu raka gruczołu krokowego na stan kości.⁶¹ Chociaż w prospektywnych badaniach kohortowych oceniano ubytek masy kostnej spowodowany stosowaniem ADT, tylko w kilku z nich obserwowano chorych przez co najmniej 2 lata od rozpoczęcia leczenia.⁶²⁻⁶⁵ Również te badania przeprowadzono w niewielkich grupach chorych. W tabeli 2 podsumowano badania oceniające zależności między ADT, BMD i złamaniami.⁵⁸⁻⁶⁵

Dalsze informacje dotyczące naturalnego przebiegu utraty masy kostnej wtórnie do stosowania ADT można uzyskać z ramion kontrolnych randomizowanych badań klinicznych oceniających wykorzystanie bisfosfonianów w tej grupie chorych. Chociaż nasilenie utraty masy kostnej było w grupach kontrolnych różne, w żadnym z dotychczasowych badań nie donoszono o chorych obserwowanych przez ponad rok w trakcie stosowania wyłącznie ADT, niewiele zatem wiadomo o późnym wpływie tego leczenia na BMD. W tabeli 3 podano więcej informacji o tych badaniach.⁶⁶⁻⁸⁰

OCENA UTRATY MASY KOSTNEJ

Mimo dowodów świadczących o nasileniu utraty masy kostnej i zwiększeniu ryzyka złamań kości pod wpływem leczenia z powodu różnych nowotworów, przedmiotem dyskusji jest nadal najlepszy sposób wyłaniania chorych obciążonych ryzykiem oraz leczenia ich.^{35,81-83} Stwierdzono, że osoby leczone wcześniej z powodu nowotworu niewiele wiedzą o osteoporozie i czynnikach ryzyka złamań kości,⁸⁴ konieczna jest zatem ich edukacja, natomiast pracownicy opieki zdrowotnej muszą zachować czujność.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) określiła mianem osteoporozy wartość BMD mniejszą niż 2,5 odchylenia standardowego (standard deviation, SD) poniżej wartości spodziewanej dla zdrowej młodej kobiety (wskaźnik T-score $<-1,0$, $\geq-2,5$). Najpowszechniejszą i najbardziej wiarygodną metodą oceny BMD jest dwuenergetyczna absorpcjometria rentgenowska (dual-energy x-ray absorptiometry, DEXA).^{85,86} Osteopenię zdefiniowano jako utratę masy kostnej przekraczającą wartość 1 SD poniżej spodziewanej dla zdrowej młodej kobiety ($<-1,0$, $\geq-2,5$), ale niespełniającą kryteriów pozwalających na rozpoznanie osteoporozy.

US Preventive Services Task Force (USPSTF) zaleca wykonywanie badań przesiewowych w kierunku osteoporozy u wszystkich kobiet w wieku 65 lat i starszych, a także u kobiet w wieku od 60 do 64 lat uznanych za obciążone ryzykiem wystąpienia osteoporozy.⁸⁷ Ponadto American College of Physicians zaleciło wykonywanie badań przesiewowych u mężczyzn w wieku powyżej 50 lat obciążonych zwiększonym ryzykiem rozwoju osteoporozy.⁸⁸ Nie wyjaśniono, kogo należałoby uznać za obciążonego zwiększonym ryzykiem, zagadnienie to budzi bowiem kontrowersje. Wśród potencjalnych czynników ryzyka ustalonych dla kobiet przez USPSTF są: starzenie się, niedostateczne spożycie wapnia i witaminy D, rozpoznawanie osteoporozy u członków rodziny, nie stosowanie jednoczesnej hormonoterapii zastępczej, palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, utrata masy ciała, zmniejszona aktywność fizyczna oraz nadużywanie alkoholu i kofeiny.⁸⁷ Uznano przy tym, że nieduża masa ciała (<70 kg) wydaje się najlepszym pojedynczym czynnikiem przepowiadającym małą wartość BMD.^{87,89,90} Występowanie takiej zależności opisywano zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet.⁹¹ Wśród potencjalnych przyczyn są zmniejszenie obciążenia kości podtrzymujących masę ciała, zmniejszenie liczby komórek tłuszczowych wytwarzających estrogeny oraz zmniejszenie zawartości wapnia w diecie.^{91,92}

Trzeba dodać, że najważniejszym w praktyce klinicznej punktem końcowym nie jest wyłącznie oznaczenie wartości BMD, lecz występowanie złamań kości w przebiegu osteoporozy. Dlatego WHO opracowała

algorytm, w którym uwzględniono inne możliwe czynniki ryzyka złamania kości w przebiegu osteoporozy. Jest on znany jako FRAX i pozwala na oszacowanie wystąpienia w ciągu 10 lat wszelkich złamań większych kości oraz bliższego odcinka kości udowej na podstawie takich parametrów, jak wiek, rasa, narodowość, wskaźnik masy ciała, przyjmowane leki, wywiad chorobowy, wywiad rodzinny, palenie tytoniu, picie alkoholu oraz BMD.^{93,94} Dokładna ocena wymaga uwzględnienia zaledwie kilku spośród tych czynników i – co ciekawe – nie należy do nich BMD. Sposób obliczania prawdopodobieństwa oraz instrukcja jego stosowania są dostępne na stronie <http://www.shef.ac.uk/FRAX> (od 27 lipca 2010 r.). Metoda FRAX nie została jednak włączona do obliczania utraty masy kostnej związanej z chorobą nowotworową. Posługując się FRAX można wprowadzić zaliczyć chorych wyleczonych z nowotworu i chorych poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu do grupy wtórnej osteoporozy, dokładna ocena ryzyka wystąpienia złamania w tej grupie wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

ZAPOBIEGANIE I LECZENIE UTRATY MASY KOSTNEJ

W celu zapobiegania osteoporozie i złamaniom kości w jej przebiegu w ustalonych wspólnie wytycznych chorym obciążonym dużym ryzykiem zaleca się rutynowe stosowanie wapnia i witaminy D, a także wykonywanie ćwiczeń obciążających.⁹⁵⁻⁹⁷ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zaleca, by wszyscy chorzy na nowotwór zagrożeni utratą masy kostnej otrzymywali wapń i witaminę D. Trzeba im też udzielić porady, jak powinni zmienić tryb życia. Ponadto wymagają oni przeprowadzenia badań przesiewowych w kierunku BMD, których wyniki powinny być podstawą do ustalenia sposobu leczenia.⁹⁷ Leki zarejestrowane przez US Food and Drug Administration (FDA) do wykorzystania w zapobieganiu osteoporozie i leczenia dotkniętych nią chorych wymieniono w tabeli 4.

Wapń

Wapń jest głównym składnikiem tworzącej się kości. Na podstawie wyników wielu badań zaleca się stosowanie wapnia osobom obciążonym ryzykiem rozwoju osteoporozy. Zalecana dawka dobowo to zwykle 1,0-1,5 g elementarnego wapnia.⁹⁵⁻⁹⁹ Stwierdzono, że wapń podawany wyłącznie lub wraz z witaminą D zmniejsza utratę masy kostnej i odsetek złamań kości, zwłaszcza wówczas, gdy są przestrzegane zasady stosowania leku.¹⁰⁰ Ostatnio jednak zakwestionowano skuteczność suplementacji wyłącznie wapniem. Podczas dużego systematycznego przeglądu metaanaliz i badań randomizowanych oceniano

TABELA 4

| Leki zarejestrowane przez US FDA do zapobiegania i leczenia osteoporozy | | | |
|---|------------------------|---|--|
| Klasa leków | Droga podania | Dawka/częstość podawania | Populacje, dla których zarejestrowano lek |
| Bisfosfoniany | | | |
| Kwas alendronowy | Doustnie | Zapobieganie: 5 mg/24 h 35 mg/tydzień Leczenie: 10 mg/24 h 70 mg/tydzień | Zapobieganie: kobiety po menopauzie Leczenie: kobiety po menopauzie mężczyźni osoby z osteoporozą w następstwie długotrwałego leczenia kortykosteroidami |
| Kwas ibandronowy | Doustnie | Zapobieganie i leczenie: 150 mg/miesiąc | Zapobieganie i leczenie: kobiety po menopauzie |
| | Wstrzyknięcie dożylnie | Zapobieganie i leczenie: 3 mg co 3 miesiące | Zapobieganie i leczenie: kobiety po menopauzie |
| Kwas ryzedronowy | Doustnie | Zapobieganie i leczenie: 5 mg/24 h 35 mg/tydzień 70 mg dwa razy w miesiącu 150 mg/miesiąc | Zapobieganie: kobiety po menopauzie chorzy długotrwałe leczeni kortykosteroidami Leczenie: mężczyźni kobiety po menopauzie osoby z osteoporozą w następstwie długotrwałego leczenia kortykosteroidami |
| Kwas zoledronowy | Wlew dożylny | Zapobieganie i leczenie: 5 mg co roku lub co 2 lata | Zapobieganie: kobiety po menopauzie chorzy długotrwałe leczeni kortykosteroidami chorzy po przebyłym niedawno złamaniu kości udowej po niewielkim urazie Leczenie: kobiety po menopauzie chorzy długotrwałe leczeni kortykosteroidami mężczyźni |
| Kalcytonina | | | |
| Kalcytonina | Aerozol donosowy | 200 j.m./24 h | Zapobieganie: lek niezarejestrowany Leczenie: kobiety co najmniej 5 lat po menopauzie Patrz wyżej |
| Kalcytonina | | | |
| Hormonoterapia | | | |
| Estrogeny | Doustnie | Codziennie, dawki różne | Zapobieganie: kobiety po menopauzie, ale FDA zaleca rozważenie zastosowania innych leków Leczenie: leki niezarejestrowane Patrz wyżej |
| Estrogeny | Przezskórnice | Dwa razy w tygodniu lub co tydzień, dawki różne | Patrz wyżej |
| SERM | | | |
| Raloksyfen | Doustnie | Zapobieganie i leczenie: 60 mg/24 h | Zapobieganie i leczenie: kobiety po menopauzie |

TABELA 4 (ciąg dalszy)

| Leki zarejestrowane przez US FDA do zapobiegania i leczenia osteoporozy | | | |
|---|-------------------------|----------------------------------|--|
| Klasa leków | Droga podania | Dawka/częstość podawania | Populacje, dla których zarejestrowano lek |
| Leki anaboliczne | | | |
| Teryparatyd | Wstrzyknięcie | Codziennie | Zapobieganie: lek niezarejestrowany Leczenie: kobiety po menopauzie mężczyźni obciążeni dużym ryzykiem złamania kości osoby z osteoporozą w następstwie długotrwałego leczenia korynkosteroidami |
| Inhibitory RANKL | | | |
| Denozumab | Wstrzyknięcie podskórne | Leczenie: 60 mg co 6 miesięcy | Zapobieganie: lek niezarejestrowany Leczenie: kobiety po menopauzie, u których występuje jeden z następujących czynników: przebyte złamanie w przebiegu osteoporozy, kilka innych czynników ryzyka złamania, nietolerancja innych leków, nieskuteczność innych leków |

FDA – amerykańska Food and Drug Administration, SERM – wybiórcze modulatory receptora estrogenowego, RANKL – ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego κ B.

różne metody farmakologicznego leczenia osteoporozy i zapobiegania jej powstawaniu. W żadnym z randomizowanych badań z grupą kontrolną nie stwierdzono jednak zmniejszenia ryzyka złamań kości dzięki przyjmowaniu wapnia, mimo powszechnej poprawy BMD.¹⁰¹ Niewykluczone jednak, że uczestnicy tych badań niedostatecznie przestrzegali zasad przyjmowania wapnia,¹⁰¹ zwłaszcza że dodatkowa analiza podgrup danych jednego z tych badań wykazała znamienne statystycznie zmniejszenie częstości występowania złamań kości wśród chorych starannie przestrzegających zasad przyjmowania wapnia (za które uznano przyjmowanie >60% zalecanej dawki) w porównaniu z częstością w grupie otrzymującej placebo.^{101,102} Ponadto mimo intensywnego badania roli suplementacji wapnia u osób w podeszłym wieku znacznie mniej badań poświęcono znaczeniu takiego postępowania u chorych na nowotwory.

Witamina D

Nie wykazano zmniejszenia częstości występowania złamań kości po suplementacji małymi dawkami witaminy D. W niektórych randomizowanych badaniach z grupą kontrolną stwierdzono natomiast, że podawanie jej dużych dawek (cholekalcyferolu lub ergokalcyferolu) albo analogów (700-800 j.m./24 h) zmniejszało ryzyko złamań w przebiegu osteoporozy.^{101,103} Dotychczasowe dane nie są jednak kompletne, ponieważ w wielu innych

randomizowanych badaniach z użyciem analogów witaminy D nie obserwowano zmniejszenia ryzyka występowania złamań kości.^{102,104} U kobiet po menopauzie otrzymujących AI z powodu raka piersi, u których rozpoznano niedobór witaminy D (stężenie 25-[OH] witaminy D <30 ng/ml), wartości BMD były wyjściowo jeszcze mniejsze w porównaniu z kobietami, u których niedobór witaminy D nie występował. Duże dawki witaminy D (16 000 j.m. co 2 tygodnie) wyrównywały ten niedobór, choć ich wpływ na BMD pozostał niewyjaśniony.¹⁰⁵ Na podstawie wyników uzyskanych w populacji ogólnej suplementacja witaminy D w postaci cholekalcyferolu (witamina D₃) lub ergokalcyferolu (witamina D₂), podawanych w dużych dawkach (600-800 j.m./24 h), znalazła się wśród zaleceń postępowania mającego na celu zapobieganie i leczenie utraty masy kostnej u chorych na nowotwory.^{97,106}

Ćwiczenia obciążające

W wielu badaniach wykazano wyraźnie korzystny wpływ na BMD odnoszony dzięki wykonywaniu pewnych ćwiczeń obciążających.¹⁰⁷ Dotyczy to bardziej BMD kości kręgosłupa niż BMD szyjki kości udowej, choć wyniki badań są sprzeczne i zwykle spacerowanie skutecznie poprawia BMD kości udowej.¹⁰⁷ W jednym z badań wykazano, że podjęcie programu złożonej aktywności fizycznej poprawia BMD szyjki kości udowej u mężczyzn

w podeszłym wieku.¹⁰⁸ W jednej z przeprowadzonych niedawno metaanaliz nie obserwowano znamiennej poprawy wytrzymałości kości u kobiet uczestniczących w programach ćwiczeń obciążających. Ocena wytrzymałości kości uwzględnia mineralizację kości oraz masę i morfologię kości, jako czynniki wpływające na ryzyko złamania. Pomiary wytrzymałości kości nie są jednak jednorodne, dlatego nie wiadomo, czy można je porównywać w różnych badaniach.¹⁰⁹

Bisfosfoniary

Bisfosfoniary są stabilnymi chemicznie analogami nieorganicznych pirofosforanów. Cechują się zdolnością hamowania aktywności osteoklastów w kościach. Tę grupę tworzy wiele leków wykorzystywanych obecnie w leczeniu chorych na osteoporozę (tab. 4). Na poziomie molekularnym bisfosfoniary przeciwdziałają resorpcji kości, hamując aktywność syntazy pirofosforanu farmazy w obrębie osteoklastów. Leki te są na ogół dobrze tolerowane.¹¹⁰ Mogą jednak powodować rzadkie, ale poważne działania niepożądane, takie jak martwica żuchwy lub nietypowe złamania kości udowej.^{111,112}

W randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą placebo wykazano, że leczenie bisfosfoniarami poprawia BMD u chorych na raka piersi zarówno przed menopauzą, które przestają miesiączkować pod wpływem leczenia przeciwnowotworowego, jak i u kobiet po menopauzie przyjmujących AI (tab. 3).⁶⁶⁻⁸⁰ Mimo to obserwacje chorych są zbyt krótkie, by stwierdzić, że w którymś z przedstawionych badań ryzyko złamań kości zmniejszyło się rzeczywiście znacząco dzięki profilaktycznemu zastosowaniu bisfosfoniarów.^{29,81}

Wyniki randomizowanych badań klinicznych uzyskane po roku leczenia z powodu raka gruczołu krokowego ujawniły, że bisfosfoniary chronią przed powodowaną przez ADT utratą masy kostnej. Najwięcej badań przeprowadzono z użyciem kwasu zoledronowego podawanego dożylnie co 3 miesiące. U przyjmujących go chorych stwierdzano zgodnie poprawę BMD w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast wśród chorych otrzymujących ADT bez dołączenia kwasu zoledronowego w tym samym okresie obserwacji nastąpiła utrata masy kostnej.^{66,68-71} Kwas zoledronowy poprawiał również BMD u chorych leczonych ADT z powodu raka gruczołu krokowego, gdy podawano go raz w roku.⁶⁸ Równie skuteczne okazały się inne bisfosfoniary, w tym podawany doustnie kwas alendronowy.⁶⁷ Brakuje jednak danych pochodzących z długotrwałych obserwacji, a żadne z badań przeprowadzonych z użyciem bisfosfoniarów nie cechowało się wystarczającą mocą, by wykazać zmniejszenie odsetka złamań kostnych.²¹

Inne metody leczenia

Estrogeny zmniejszają ryzyko rozwoju osteoporozy u kobiet po menopauzie.¹⁰¹ Natomiast w skojarzeniu z progesteronem stwarzały większe prawdopodobieństwo nawrotu raka piersi w porównaniu z grupą kontrolną, dlatego takie postępowanie jest przeciwwskazane u kobiet, u których wcześniej rozpoznano raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.^{113,114} Nie wiadomo, czy stosowanie wyłącznie estrogenów zmniejsza częstość nawrotów choroby w porównaniu z obserwowaną po podawaniu estrogenów wraz z progesteronem i obecnie nie są one powszechnie wykorzystywane u chorych na raka piersi.¹¹⁵ Również u kobiet chorujących wcześniej na inne nowotwory stosowanie hormonoterapii po menopauzie budzi kontrowersje. Wyraźnie zmniejszyło się ono po opublikowaniu wyników Women's Health Initiative Hormone Estrogen Replacement Study II (HERS II), świadczących o zwiększeniu ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i raka piersi u kobiet po menopauzie stosujących takie leczenie.¹¹⁶

U mężczyzn leki z grupy antagonistów androgenów, stosowane u chorych na raka gruczołu krokowego, takie jak bikalutamid, są kompetycyjne dla testosteronu i nieodwracalnie wiążą się w tkankach z receptorem dla testosteronu. Wyniki co najmniej dwóch randomizowanych badań z grupą kontrolną sugerują, że monoterapia bikalutamidem z powodu raka gruczołu krokowego nie powoduje mającej znaczenie utraty masy kostnej, przynajmniej przez pierwsze 1-2 lata.^{117,118} Takie leczenie nie jest jednak zalecane jednomyślnie z uwagi na obawy, że nie jest ono wystarczająco skuteczne u chorych na raka gruczołu krokowego.¹¹⁹

Zastąpienie standardowego ciągłego podawania ADT (antagonistami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący) dawkowaniem przerywanym również może chronić kości.^{120,121} W jednym z badań u chorych otrzymujących ADT z przerwami stwierdzono po 2 i 4 latach utratę BMD podobną do obserwowanej u chorych przyjmujących ADT ciągle, ale po 6 latach utrata masy kostnej okazała się u nich mniejsza.¹²¹ Trzeba jednak dodać, że skuteczność leczenia przerywanego w porównaniu z leczeniem ciągłym jest nadal przedmiotem badań.⁵³

Wybiórcze modulatory receptora estrogenowego

Raloksyfen został zarejestrowany do zapobiegania i leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. Stwierdzono też, że zapobiega on utracie masy kostnej u mężczyzn otrzymujących ADT z powodu raka gruczołu krokowego. Smith i wsp. oceniali 48 mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów otrzymujących ADT. Mediana wieku tych chorych wyniosła 70 lat. Przydzielono ich losowo do grupy otrzymującej ADT wraz

z raloksyfenem lub do grupy wyłącznej ADT. W grupie raloksyfenu wartości BMD w całej kości udowej i w krętarzu były znacząco większe niż u chorych z grupy wyłącznej ADT ($p < 0,001$ dla obu umiejscowień).¹²²

Toremifen, SERM drugiej generacji, również może odgrywać ważną rolę w zapobieganiu utracie masy kostnej u chorych przyjmujących ADT z powodu raka gruczołu krokowego. Wydaje się, że minimalizuje on wpływ tamoksyfenu na kości. W badaniu przeprowadzonym wśród 1392 chorych na raka gruczołu krokowego otrzymujących ADT uczestników przydzielono losowo do grupy placebo lub do grupy toramifenu podawanych przez 2 lata. Analiza etapowa przeprowadzona planowo po włączeniu 197 chorych w wieku średnio 77 lat wykazała różnicę w BMD o 1,5% w szyjce kości udowej i o 2,3% w kręgosłupie lędźwiowym między grupami badaną i kontrolną.¹²³

Denozumab

Przeciwciała monoklonalne denozumab jest antagonistą ligandu receptora aktywatora czynnika jądrowego κB (receptor activator of nuclear factor- κB ligand, RANKL). Hamuje on dojrzewanie osteoklastów, a ostatnio wykazano, że ogranicza utratę masy kostnej u chorych na raka piersi leczonych adiuwantowo AI. Kobiety otrzymywały placebo ($n=125$) lub denozumab w dawce 60 mg podskórnie co pół roku. W chwili włączenia do badania u wszystkich udowodniono małe wartości masy kostnej, lecz nie rozpoznawano osteoporozy, a mediana ich wieku wyniosła 59 lat. Po roku w grupie denozumabu stwierdzono zwiększenie BMD w kręgosłupie lędźwiowym o 5,5% w porównaniu z grupą placebo (4,8 vs -0,7%, $p < 0,001$).¹²⁴ Różnica ta była nieznacznie większa u kobiet w wieku poniżej 65 lat niż u kobiet starszych, choć w obu grupach większych obserwowano znaczącą statystycznie poprawę w porównaniu z placebo.¹²⁵ Zakończone dotąd badania z użyciem denozumabu u chorych na raka piersi nie cechowały się jednak wystarczającą mocą, by oceniać odsetki złamań kości, a lek nie został dotąd zarejestrowany przez FDA do stosowania u chorych z utratą masy kostnej wywołaną AI, choć zarejestrowano go do stosowania u kobiet po menopauzie, u których w przesiewowych badaniach BMD rozpoznano osteoporozę.

Wpływ denozumabu oceniano również u mężczyzn przyjmujących ADT z powodu raka gruczołu krokowego bez przerzutów. Po dwóch latach wśród 734 chorych z grupy denozumabu stwierdzono zwiększenie BMD w kręgosłupie lędźwiowym o 5,6%, w porównaniu z utratą o 1,0% w grupie 734 mężczyzn otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Chociaż częstość złamań kości niezależnie od ich umiejscowienia nie różniła się znacząco między grupami, w grupie denozumabu złamania kręgowo-kręgosłupowe były rzadsze niż w grupie placebo, a częstość złamań w ciągu 3 lat wyniosła 3,9% w grupie placebo w porów-

naniu z 1,5% w grupie denozumabu (RR 0,38, 95% PU 0,19-0,78, $p=0,006$).¹²⁶

ZALECENIA GRUPY UZGODNIENIOWEJ

Opracowano różne zalecenia dotyczące wykonywania badań przesiewowych i leczenia chorych z utratą masy kostnej z powodu leczenia przeciwnowotworowego oraz zapobiegania złamaniom kości, nie ustalono jednak stanowiska wspólnego dla wszystkich grup.

American Society of Clinical Oncology zaleca postępowanie z chorymi z utratą masy kostnej wywołaną leczeniem z powodu raka piersi zgodne z podanym algorytmem. Kobiety z rozpoznaniem raka piersi zostały uznane za obciążone dużym ryzykiem, jeśli miały więcej niż 65 lat, przekroczyły 60 lat i były obciążone innymi czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy, niezależnie od wieku otrzymywały AI po menopauzie lub przed menopauzą otrzymywały leczenie wywołujące przedwczesną menopauzę. U wszystkich kobiet obciążonych dużym ryzykiem zalecono wykonywanie co roku badania DEXA kręgosłupa i kości udowych oraz przyjmowanie suplementów wapnia i witaminy D. Po osiągnięciu wartości progowej dla osteoporozy (wskaźnik T-score $< -2,5$) zalecono ponadto rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami.¹²⁷ U chorych z osteopenią decyzję o włączeniu bisfosfonianów powinno się podejmować indywidualnie.

Również United Kingdom Experts Group zaproponowała algorytm, w którym podejście do stosowania bisfosfonianów u chorych na raka piersi jest bardziej liberalne. Zdaniem twórców algorytmu bisfosfoniany powinny przyjmować wszystkie chore na raka piersi będące w wieku powyżej 75 lat i obciążone co najmniej jednym czynnikiem ryzyka złamania kości w przebiegu osteoporozy, niezależnie od wyniku oznaczenia BMD. Zalecili oni rozpoczęcie leczenia bisfosfonianami kobiet z wartością wskaźnika T-score wynoszącą nie $-2,5$, lecz -2 lub mniejszą. U kobiet przed menopauzą, otrzymujących leczenie kojarzące hamowanie czynności jajników i AI, zalecono przyjęcie wartości odcinającej wskaźnika T-score wynoszącej -1 lub mniej.²⁹

W NCCN Task Force Report poświęconym zdrowiu kości u chorych na nowotwory zalecono, by wszyscy chorzy, u których zaplanowano zastosowanie leków zmniejszających stężenia hormonów płciowych, byli poddawani wyjściowo badaniom przesiewowym w kierunku osteoporozy, a następnie badaniu DEXA co 2 lata. Autorzy tego raportu zasugerowali również poddanie pewnej formie oceny przesiewowej wszystkich chorych na nowotwory, niezależnie od ich rodzaju, obciążonych zwiększonym ryzykiem złamania kości z powodu wieku. Chorzy obciążeni ryzykiem powinni też odpowiednio zmodyfikować dotychczasowy styl życia, w tym rozpocząć

ćwiczenia obciążające, zaprzestać palenia tytoniu i nadużywania alkoholu oraz zapewnić sobie odpowiednią podaż wapnia i witaminy D. NCCN zaleca indywidualizację leczenia w zależności od wyników przesiewowej oceny BMD, przy czym zastosowanie bisfosfonianów powinno być ograniczone do chorych obciążonych największym ryzykiem złamania kości.⁹⁷

NCCN Guidelines Panel for Prostate Cancer zaleca suplementację wapnia i witaminy D u wszystkich chorych na raka gruczołu krokowego liczących powyżej 50 lat, natomiast leczenie bisfosfonianami, polegające na przyjmowaniu kwasu alendronowego doustnie raz w tygodniu lub kwasu zoledronowego dożylnie raz w roku, u wszystkich chorych przyjmujących ADT obciążonych zwiększonym ryzykiem złamania kości. Za zwiększone ryzyko autorzy ci uznali zagrożenie złamaniem kości udowej w ciągu 10 lat wynoszące co najmniej 3% lub 10-letnie prawdopodobieństwo wystąpienia złamania dużej kości w przebiegu osteoporozy wynoszące co najmniej 20%, obliczone na podstawie algorytmu FRAX.¹¹⁹ Na przykład 75-letni Amerykanin rasy kaukaskiej, o przeciętnym wzroście i masie ciała, z wartością wskaźnika T-score w szyjce kości udowej poniżej -2,0, przyjmujący ADT, zgodnie z algorytmem FRAX powinien być leczony bisfosfonianami niezależnie od występowania lub braku innych czynników ryzyka.⁹⁴ Stosowanie ADT uwzględnia się jako tzw. wtórną osteoporozę.

PODSUMOWANIE

Utrata masy kostnej spowodowana leczeniem osób w podeszłym wieku z powodu raka piersi lub raka gruczołu krokowego jest poważnym działaniem niepożądanym. Starsze osoby z utratą masy kostnej są bardziej zagrożone upadkiem, złamaniem kości, niepełnosprawnością, a nawet śmiercią. Stosowanie wapnia, witaminy D oraz ćwiczeń obciążających zwiększających siłę kości zmniejsza ryzyko rozwoju osteoporozy. W celu wyłonienia chorych w podeszłym wieku obciążonych ryzykiem utraty masy kostnej w przebiegu leczenia należy podjąć skuteczne strategie oceny przesiewowej, a samo leczenie stosować dopiero po określeniu czynników ryzyka. Zrozumienie wzajemnych zależności między nowotworem, leczeniem przeciwnowotworowym a wiekiem wymaga przeprowadzenia dalszych badań. Uzyskane w nich wyniki powinny umożliwić ustalenie najlepszej metody oceny przesiewowej oraz działań ukierunkowanych na zachowanie kości w dobrym stanie i zmniejszenie zagrożenia złamaniami.

©Copyright 2011 American Cancer Society. This translation of the article from „CA: A Cancer Journal of Clinicians” 2011; 61: 139-156 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2010. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/ </csr/1975_2007/>, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. Accessed December 16, 2010.
- 2 Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol* 2008;15(Suppl 1):S30-S40.
- 3 Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL, et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia and osteoporosis. *J Clin Oncol* 2008;26:5380-5385.
- 4 Nordin BE, Need AG, Steurer T, Morris HA, Chatterton BE, Horowitz M. Nutrition, osteoporosis, and aging. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:336-351.
- 5 International Osteoporosis Foundation. Osteoporosis in the European Community: A Call to Action-An Audit of Policy Developments Since 1998. Lyon, France: International Osteoporosis Foundation; 2003.
- 6 Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761-1767.
- 7 Jacobsen SJ, Goldberg J, Miles TP, Brody JA, Stiers W, Rimm AA. Race and sex differences in mortality following fracture of the hip. *Am J Public Health* 1992; 82:1147-1149.
- 8 Guggenbuhl P. Osteoporosis in males and females: is there really a difference? *Joint Bone Spine* 2009;76:595-601.

- 9 Dionysiotis Y, Dontas IA, Economopoulos D, Lyritis GP. Rehabilitation after falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:244-250.
- 10 Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000;18:1570-1593.
- 11 Ecklund K, Laor T, Goorin AM, Connolly LP, Jaramillo D. Methotrexate osteopathy in patients with osteosarcoma. *Radiology* 1997;202:543-547.
- 12 Glackin CA, Murray EJ, Murray SS. Doxorubicin inhibits differentiation and enhances expression of the helix-loop-helix genes *Id* and *mTwi* in mouse osteoblastic cells. *Biochem Int* 1992;28:67-75.
- 13 Young DM, Fioravanti JL, Olson HM, Prieur DJ. Chemical and morphologic alterations of rabbit bone induced by adriamycin. *Calcif Tissue Res* 1975;18:47-63.
- 14 Wang TM, Shih C. Study of histomorphometric changes of the mandibular condyles in neonatal and juvenile rats after administration of cyclophosphamide. *Acta Anat (Basel)* 1986;127:93-99.
- 15 Canalis E. Clinical review 83: mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3441-3447.
- 16 Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR. Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term followup guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 2008;121:e705-e713.
- 17 Reid IR. Glucocorticoid osteoporosis—mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 1997;137: 209-217.

- 18 Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. *Hematol Oncol* 1992;10:181-187.
- 19 Shuster LI, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2009;65:161-166.
- 20 Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567-571.
- 21 Saad F, Adachi JD, Brown JB, et al. Cancer treatment-induced bone loss in breast and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5465-5476.
- 22 Teaff NL, Savoy-Moore RT, Subramanian MG, Ataya KM. Vinblastine reduces progesterone and prostaglandin E production by rat granulosa cells *in vitro*. *Reprod Toxicol* 1990;4:209-213.
- 23 Berger CC, Bokemeyer C, Schuppert F, Schmoll HJ. Endocrinological late effects after chemotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 1996;73:1108-1114.
- 24 Brennemann W, Stoffel-Wagner B, Helters A, Metzger J, Jager N, Klingmuller D. Gonadal function of patients treated with cisplatin based chemotherapy for germ cell cancer. *J Urol* 1997;158(3 pt 1):844-850.
- 25 Fogelman I, Blake GM, Blamey R, et al. Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporos Int* 2003;14:1001-1006.

- 26 Melton LJ, Crowson CS, Malkasian GD, O'Fallon WM. Fracture risk following bilateral oophorectomy. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1111-1115.
- 27 Melton LJ 3rd, Khosla S, Malkasian GD, Achenbach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. *J Bone Miner Res* 2003;18:900-905.
- 28 Antonucci DM, Sellmeyer DE, Cauley JA, et al. Postmenopausal bilateral oophorectomy is not associated with increased fracture risk in older women. *J Bone Miner Res* 2005;20:741-747.
- 29 Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 2008;34(suppl 1):S3-S18.
- 30 Kristensen B, Ejlersen B, Dalgaard P, et al. Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients: a randomized study. *J Clin Oncol* 1994;12:992-997.
- 31 Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993;22:87-94.
- 32 Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24:675-680.
- 33 Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78-84.
- 34 Cooke AL, Metge C, Lix L, Prior HJ, Leslie WD. Tamoxifen use and osteoporotic fracture risk: a population-based analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:5227-5232.
- 35 Bell R, Lewis J. Assessing the risk of bone fracture among postmenopausal women who are receiving adjuvant hormonal therapy for breast cancer. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1045-1051.
- 36 Goss PE, Qi S, Cheung AM, Hu H, Mendes M, Pritchard KP. Effects of the steroidal aromatase inhibitor exemestane and the nonsteroidal aromatase inhibitor letrozole on bone and lipid metabolism in ovariectomized rats. *Clin Cancer Res* 2004;10:5717-5723.
- 37 Goss PE, Hadji P, Subar M, Abreu P, Thomsen T, Banke-Bochita J. Effects of steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors on markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2007;9:R52.
- 38 McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, et al. Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomized, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2007;41:2523-2531.
- 39 Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051-1057.
- 40 Forbes J, Cuzick J, Buzdar A, Howell A, Tobias J, Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
- 41 Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006;21:1215-1223.
- 42 Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492.
- 43 Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-1802.
- 44 Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006;24:3629-3635.
- 45 Geisler J, Lonning PE, Krag LE, et al. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006;42:2968-2975.
- 46 Lonning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5126-5137.
- 47 Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-570.
- 48 Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119-127.
- 49 Hadji P, Ziller M, Kieback DG, et al. Effects of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German, 12-month, prospective, randomised substudy. *Ann Oncol* 2009;20:1203-1209.
- 50 Jones S, Stokoe C, Sborov M, et al. The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8:527-532.
- 51 Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006;7:127-132.
- 52 Burnett-Bowie SA, McKay EA, Lee H, Leder BZ. Effects of aromatase inhibition on bone mineral density and bone turnover in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4785-4792.
- 53 Sharifi N, Gullely JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-244.
- 54 Antonarakis ES, Blackford AL, Garrett-Mayer E, Eisenberger MA. Survival in men with nonmetastatic prostate cancer treated with hormone therapy: a quantitative systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:4998-5008.
- 55 Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1005-1007.
- 56 Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naïve men with prostate carcinoma. *Cancer* 2001;91:2238-2245.
- 57 Abrahamsen B, Nielsen MF, Eskildsen P, Andersen JT, Walter S, Brixen K. Fracture risk in Danish men with prostate cancer: a nationwide register study. *BJU Int* 2007;100:749-754.
- 58 Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154-164.
- 59 Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7897-7903.
- 60 Dickman PW, Adolffson JAN, Astrom K, Steineck G. Hip fractures in men with prostate cancer treated with orchiectomy. *J Urol* 2004;172:2208-2212.
- 61 Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3656-3661.
- 62 Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol* 2006;175:1679-1683.
- 63 Miyaji Y, Saika T, Yamamoto Y, et al. Effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on bone metabolism markers and bone mineral density in patients with prostate cancer. *Urology* 2004;64:128-131.
- 64 Preston D, Torrens J, Harding P, Howard R, Duncan W, McLeod D. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:304-310.
- 65 Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-186.
- 66 Israeli R, Rosenberg S, Saltzstein D, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2007;5:271-277.
- 67 Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:416-424.
- 68 Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042.
- 69 Ryan CW, Huo D, Bylow K, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int* 2007;100:70-75.
- 70 Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol* 2006;176:972-978.

- 71 Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
- 72 Brufsky A, Bosserman L, Caradonna R, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST Study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009;9:77-85.
- 73 Brufsky A, Harker WG, Beck JT, et al. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:829-836.
- 74 Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N, et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. *Cancer* 2008;112:1001-1010.
- 75 Hines SL, Mincey B, Dentchev T, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:603-609.
- 76 Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, Brun J, Delmas PD. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007;41:346-352.
- 77 Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2008;26:2644-2652.
- 78 Markopoulos C, Tzoracoletherakis E, Polychronis A, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Res* 2010;12:R24.
- 79 Van Poznak C, Hannon R, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010;28:967-975.
- 80 Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6336-6342.
- 81 Layman R, Olson K, Van Poznak C. Bisphosphonates for breast cancer: questions answered, questions remaining. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007;21:341-367.
- 82 Mackey JR, Joy AA. Skeletal health in postmenopausal survivors of early breast cancer. *Int J Cancer* 2005;114:1010-1015.
- 83 Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer—a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007;18:1439-1450.
- 84 McKean H, Looker S, Hartmann LC, et al. Are cancer survivors/patients knowledgeable about osteoporosis? Results from a survey of 285 chemotherapy-treated cancer patients and their companions. *J Nutr Educ Behav* 2008;40:144-148.
- 85 Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141.
- 86 World Health Organization. WHO Scientific Group on the Assessment of Osteoporosis at Primary Health Care Level; Summary Meeting Report, Brussels, Belgium, 5-7 May 2004. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2007.
- 87 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526-528.
- 88 Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008;148:680-684.
- 89 Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:529-541.
- 90 Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R. Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2010;153:99-111.
- 91 Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993;8:567-573.
- 92 Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr* 1996;63(3 suppl):433S-436S.
- 93 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395-1408.
- 94 World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX v. 3.1. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Available at: www.shef.ac.uk/FRAX/. Accessed July 27, 2010.
- 95 Murray TM. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis. *CMAJ* 1996;155:935-939.
- 96 Sanders KM, Nowson CA, Kotowicz MA, Briffa K, Devine A, Reid IR. Calcium and bone health: position statement for the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Osteoporosis Australia and the Endocrine Society of Australia. *Med J Aust* 2009;190:316-320.
- 97 Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7(suppl 3):S1-S32; quiz S33-S35.
- 98 Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr* 2001;4:547-559.
- 99 Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca(2+) and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacol Ther* 2002;93:37-49.
- 100 Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years or older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-666.
- 101 MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
- 102 Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-785.
- 103 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-2264.
- 104 Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporos Int* 2008;19:673-679.
- 105 Noguez X, Servitja S, Jesus Pena M, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas* 2010;66:291-297.
- 106 Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008;19:1407-1416.
- 107 Bonaiuto D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000333.
- 108 Kukuljan S, Nowson CA, Bass SL, et al. Effects of a multi-component exercise program and calcium-vitamin-D3-fortified milk on bone mineral density in older men: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 2009;20:1241-1251.
- 109 Nikander R, Sievanen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: a systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med* 2010;8:47.
- 110 Drake MT, Cremers SC. Bisphosphonate therapeutics in bone disease: the hard and soft data on osteoclast inhibition. *Mol Interv* 2010;10:141-152.
- 111 Abrahamsen B. Bisphosphonate adverse effects, lessons from large databases. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:404-409.
- 112 Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-1771.
- 113 Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004;363:453-455.
- 114 Kwan K, Ward C, Marsden J. Is there a role for hormone replacement therapy after breast cancer? *J Br Menopause Soc* 2005;11:140-144.
- 115 von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:533-535.
- 116 Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- 117 Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171(6 pt 1):2272-2276.

118 Tyrrell CJ, Blake GM, Iversen P, Kaisary AV, Melezinek I. The non-steroidal antiandrogen, bicalutamide ('Casodex'), may preserve bone mineral density as compared with castration: results of a preliminary study. *World J Urol* 2003;21:37-42.

119 Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:162-200.

120 Higano C, Shields A, Wood N, Brown J, Tangen C. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology* 2004;64:1182-1186.

121 Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, Terris MK. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen

deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001;57:127-132.

122 Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3841-3846.

123 Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol* 2008;179:152-155.

124 Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant

aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4875-4882.

125 Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;118:81-87.

126 Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-755.

127 Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057.

KOMENTARZ



Dr n. med.
Aleksandra Łacko
Katedra Onkologii AM
im. Piastów Śląskich,
Wrocław

Osteoporoza jest częstym odległym powikłaniem leczenia onkologicznego. U będących w podeszłym wieku chorych na nowotwory czynniki indukowane leczeniem nakładają się na fizjologiczne, związane z wiekiem zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD). Chorzy starsi, zwłaszcza cechujący się niskim stopniem sprawności ogólnej, obciążeni zespołami geriatrycznymi, są narażeni na urazy i upadki. Tym samym stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia złamań. W tej populacji powikłania kostne mają najczęściej poważne następstwa, ponieważ mogą powodować trwale upośledzenie sprawności fizycznej, zmniejszając autonomię chorych i zwiększając ryzyko ich zgonu. Świadomość ryzyka wystąpienia osteoporozy związanej z leczeniem i jej konsekwencji jest wśród chorych niewielka.

W omawianym artykule przeglądowym, opublikowanym w *Cancer Journal for Clinicians*, na podstawie dostępnych dowodów naukowych przedstawiono mechanizmy utraty masy kostnej związanej z leczeniem przeciwnowotworowym, ryzyko wystąpienia osteoporozy i złamań, metody oceny utraty masy kostnej, a także praktyczne wskazówki dotyczące zapobiegania i leczenia osteoporozy u będących w podeszłym wieku chorych na raka piersi i gruczołu krokowego. Wybór tych nowotworów jest nieprzypadkowy, ponieważ w ich leczeniu przewlekle są stosowane leki zwiększające ryzyko osteoporozy, a większość chorych stanowią osoby w podeszłym wieku.

Wszystkie powszechnie stosowane zalecenia dotyczące leczenia nowotworów (w tym zalecenia Polskiej Unii Onko-

logii) podkreślają konieczność oceny ryzyka osteoporozy i stałego monitorowania BMD. Takie postępowanie umożliwia rozpoznanie i wczesne rozpoczęcie leczenia osteoporozy, dzięki czemu częstość powikłań staje się mniejsza. O ile BMD jest obiektywnym i łatwym w interpretacji parametrem decydującym o wskazaniach do aktywnego leczenia, wartość oceny ryzyka złamań kostnych i jego związek z BMD są dyskusyjne. Celem leczenia nie jest zwiększenie BMD, za pomocą której łatwo wprawdzie ocenić skuteczność postępowania, lecz zmniejszenie częstości występowania powikłań kostnych. Mimo związku między BMD a ryzykiem złamań w badaniu NORA (National Osteoporosis Risk Assessment), przeprowadzonym w grupie niemal 150 000 kobiet po menopauzie, wykazano, że u blisko 50% kobiet, u których wystąpiły złamania, wartość wskaźnika T-score mieściła się w granicach od -1 do -2,5, nie spełniała zatem kryteriów rozpoznania osteoporozy.¹ Kluczowe wydaje się ustalenie wskazań do interwencji właśnie w tej grupie chorych, zwłaszcza że zalecenia dotyczące stosowania bisfosfonianów są w niej niejednoznaczne i sugerują indywidualizację postępowania. Samodzielna ocena BMD wydaje się w tym przypadku niewystarczająca i należy ją uzupełnić o ocenę ryzyka złamań kostnych. Wartościowym narzędziem służącym do oszacowania ryzyka złamań jest algorytm FRAX, ale jego wartość nie została potwierdzona u chorych na nowotwory. Leczenie przeciwnowotworowe, zwłaszcza hormonoterapia ablacyjna i inhibitory aromatazy, stanowi istotny czynnik ryzyka osteoporozy wtórnej. W praktyce klinicznej wydaje się więc zasadne profilaktyczne stosowanie bisfosfonianów w grupie obciążonej dużym ryzykiem wystąpienia złamań, niezależnie od BMD. Natomiast wskazaniem do leczenia chorych, u których ryzyko złamania kości jest niewielkie, jest postępujący ubytek masy kostnej. U wszystkich chorych zagrożonych osteoporozą zaleca się stosowanie preparatów wapnia i dużych dawek witaminy D. W badaniu NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) ($n=33\ 444$) stwierdzono,

że >70% kobiet w wieku 51-70 lat i aż 90% kobiet w wieku >70 lat nie przyjmuje odpowiedniej dawki witaminy D.² Dawkę tę należy ustalić indywidualnie w zależności od stopnia niedoboru, wieku, masy ciała i pory roku, trzeba też uwzględnić częste u osób starszych zaburzenia wchłaniania.

W Polsce zarówno w populacji ogólnej, jak u chorych na nowotwory ocena ryzyka złamań ani pomiar BMD (za pomocą badania DEXA) nie są przeprowadzane rutynowo. Podobnie nie bada się stężenia witaminy D ani ilości spożywanego w diecie wapnia. Substytucja obu preparatów w profilaktyce osteoporozy, uzasadniona także ze względu na strefę klimatyczną, nie jest powszechna. Zalecenia dotyczące stosowania bisfosfonianów w profilaktyce i leczeniu osteoporozy muszą uwzględniać ich dostępność oraz zasady finansowania w warunkach polskich, a także specyfikę leczenia chorych w podeszłym wieku. Podawanie preparatów dożylnych (zoledronianu i pamidronianu) nie jest refundowane, a wśród doustnych bisfosfonianów częściową refundacją jest objęty wyłącznie alendronian. Wśród wad leczenia doustnymi bisfosfonianami są: słaba biodostępność (1-3%) leku, występowanie powikłań ze strony przewodu pokarmowego (zapalenie przełyku), skomplikowane, często słabo rozumiane

zalecenia dotyczące przyjmowania leku oraz koszt terapii. Zaburzenia wchłaniania są spowodowane związanym z wiekiem zmniejszeniem wydzielania treści żołądkowej, upośledzoną motoryką, upośledzonym ukrwieniem narządów układu pokarmowego i zmniejszeniem powierzchni wchłaniania. Czynniki te mogą być przyczyną braku aktywności leków przyjmowanych doustnie. Niezwykle ważna jest także dobra współpraca z chorym i kontrola przestrzegania przez niego zasad leczenia farmakologicznego. W licznych badaniach stwierdzono, że chorzy w podeszłym wieku często przyjmują leki niezgodnie z zaleceniami lub nie przyjmują ich wcale.

Ocena BMD uzupełniona o ocenę ryzyka złamań, powszechna profilaktyka oraz odpowiednio wczesne podejmowanie leczenia powinny być standardem postępowania u wszystkich chorych na nowotwory w podeszłym wieku.

PIŚMIENNICTWO

1 Siris ES, Chen YA, Abbott TA, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112.

2 Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* 2004;104:980-983.