

Ocena zaburzeń metabolizmu kości u chorych leczonych metodą radioterapii z powodu nowotworów narządów płciowych kobiecych

The assessment of bone metabolism in patients treated by using radiotherapy because of the genital malignancy

Mariusz Bidziński¹, Ryszard Krynicki¹, Grzegorz Panek¹, Waldemar Wierzbą¹, Elwira Góraj¹, Janina Kamińska²

Celem pracy była ocena zaburzeń gęstości mineralnej kości w czasie radioterapii przeprowadzanej z powodu raka szyjki lub trzonu macicy. Badanie przeprowadzono w grupie 49 chorych. Oprócz badań densytometrycznych przed i po zakończeniu radioterapii, oznaczano w surowicy stężenia osteokalcyny oraz NTx. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że w trakcie radioterapii zwiększa się metabolizm kostny, co głównie przejawia się wzrostem aktywności NTx. Podwyższenie stężeń osteokalcyny obserwowano w grupie chorych przed 50. rokiem życia. Zmiany w aktywności markerów kostnych wskazują na konieczność monitorowania gęstości mineralnej kości u chorych poddanych radioterapii.

Słowa kluczowe: rak szyjki macicy, rak trzonu macicy, gęstość mineralna kości, markery kostne

(Przegląd Menopauzalny 2002; 1: 38–41)

Wstęp

Zaburzenia gęstości mineralnej kości, w tym najgroźniejsza forma – osteoporoza, występują u kobiet w okresie menopauzy, i spowodowane są m.in. wygaśnięciem hormonalnej czynności jajników. U chorych po leczeniu nowotworów narządów płciowych kobiecych często dochodzi do jatrogennego uszkodzenia

gonad. Jest to spowodowane zarówno chirurgicznym usunięciem, jak również wynika z działania radio- lub chemioterapii.

Wpływ promieniowania jonizującego na organizm jest wielokierunkowy. Oddziałując na cykl komórkowy, utlenowanie komórek, indukując procesy destrukcji tkanek może prowadzić do szeregu efektów ubocznych, w tym także zaburzeń metabolizmu kości.

¹ Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie, kierownik Kliniki: doc. dr hab. med. Mariusz Bidziński

² Zakład Markerów Nowotworowych Centrum Onkologii w Warszawie, kierownik Zakładu: dr n. biol. Janina Kamińska



Nałożenie się kilku czynników może w znacznym stopniu zaburzyć mineralną gęstość kości, co w konsekwencji może doprowadzić do nieodwracalnych zmian w układzie szkieletowym.

Najczulszymi parametrami oceniającymi obrót mineralności kości są markery kostne. Z wielu substancji najczęściej wykorzystuje się pomiar stężeń osteokalcyny oraz usieciowanych telopeptydów kolagenu I (NTx).

Cel pracy

Celem badania było stwierdzenie wpływu radioterapii na metabolizm kości, na podstawie zmian stężeń w surowicy markerów kostnych, tj. osteokalcyny i NTx.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto grupę 49 chorych, leczonych z powodu raka szyjki i trzonu macicy z użyciem wyłączonej radioterapii w Klinice Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych Centrum Onkologii w Warszawie w okresie 31.03–30.10.2000 r. W 39 przypadkach rozpoznano raka szyjki macicy w stopniu II i III, zaś u 10 chorych leczenie przeprowadzono z powodu raka trzonu macicy w stopniu I i III. Z badania wyeliminowano pacjentki stosujące leki sterydowe, z cechami nieprawidłowej funkcji tarczycy oraz te, które nie zaakceptowały warunków badania. Łącznie zdyskwalifikowano 3 chore. Wiek chorych zawierał się w przedziale 32–83 lata (średnia 59 lat).

Przed rozpoczęciem leczenia radioterapią i w dniu jego zakończenia wszystkim chorym wykonywano badania densytometryczne. U osób powyżej 70. roku życia badano gęstość nasady bliższej kości udowej, zaś u kobiet poniżej tego wieku oceniano gęstość kręgów w odcinku L₁–L₄. W tym samym okresie pobierano surowicę na oznaczenie poziomów osteokalcyny i NTx.

Densytometrię wykonywano aparatem DPX-L. Markery kostne oceniano metodą elektrochemilumine-

scencji przy użyciu zestawów Roche Diagnostics w systemie Elecsys 2010. By zbadać czy istnieje wpływ zmiennych: wiek, BMI (*Body Mass Index*) oraz gęstość na zmiany poziomu osteokalcyny i NTx w trakcie trwania radioterapii, utworzono nowe zmienne i dokonano następującego grupowania: wiek poniżej i powyżej 50 lat, gęstość poniżej i powyżej –1 oraz BMI poniżej i powyżej 27.

Następnie badano istotność różnic pomiędzy średnimi poziomami osteokalcyny przed i po kuracji w wybranych podgrupach przy pomocy testu t-Studenta dla prób zależnych. Współczynnik α ustalono na granicy 0,05.

Wyniki

W badanej grupie stwierdzono brak związku początkowego poziomu osteokalcyny i NTx a zmiennymi wiek, BMI oraz gęstość kości. Świadczą o tym niskie współczynniki korelacji pomiędzy zmiennymi, które przedstawia tab. I.

Jedynie różnica między średnimi dla grupy wiekowej poniżej 50 lat była statystycznie istotna. Dalsze testy dla mniejszych podgrup, będących kombinacjami różnych wartości zmiennych zależnych nie wykazały różnic.

Analizując zachowanie poszczególnych badanych zmiennych wykazano, że istnieje zmienność stężeń markerów kostnych w trakcie trwania radioterapii. Zjawisko to najwyraźniej występuje w przypadku stężeń NTx. Oceniając stężenia osteokalcyny, taką tendencję obserwuje się jedynie w grupie chorych w wieku poniżej 50. roku życia.

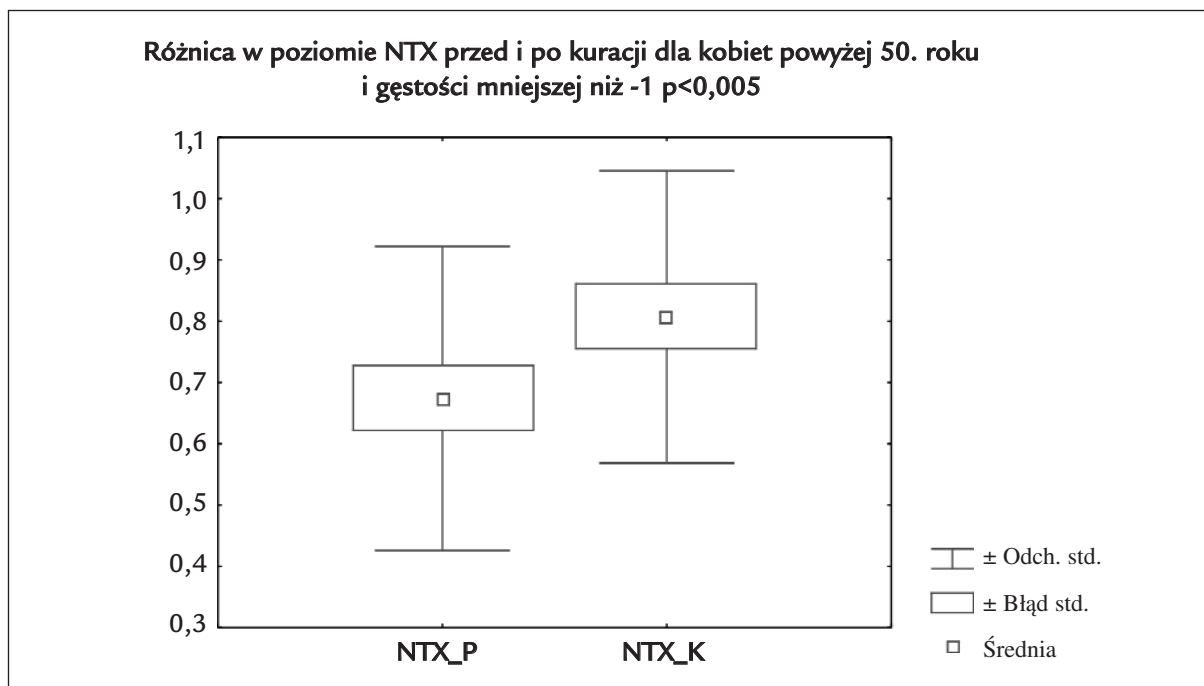
Wyniki analizy poszczególnych analizowanych zmiennych przedstawia tab. II.

Tab. I. Współczynniki korelacji pomiędzy analizowanymi zmiennymi ocenianymi przed rozpoczęciem radioterapii

	Wiek	BMI	Gęstość	Osteokalcyna P*	NTx P*
wiek	1,00	0,36	-0,23	0,16	0,06
BMI	0,36	1,00	0,23	0,17	-0,16
gęstość	-0,23	0,23	1,00	0,04	-0,14
osteokalcyna P*	0,16	0,17	0,04	1,00	0,30
NTx P*	0,06	-0,16	-0,14	0,30	1,00

P*=początek





Ryc. 1. Wartości NTx przed i po zakończeniu radioterapii u chorych powyżej 50. roku życia i u których gęstość mineralna kości SD <-1

Dyskusja

Ocena wpływu radioterapii na gęstość mineralną kości nie została dotąd przeprowadzona i jedynie w pojedynczych publikacjach zagadnienie to jest prezentowane.

Radioterapia jest metodą powszechnie stosowaną do leczenia nowotworów szyjki i trzonu macicy. Energia zawarta w promieniowaniu zostaje pochłonięta przez tkanki i wywołuje w nich szereg przemian fizykochemicznych, które w efekcie doprowadzają do powstania efektu biologicznego. Stopień uszkodzenia tkanki zależy od jej indywidualnej promieniotęczości. Najszybciej i w największym stopniu ulegają zniszczeniu komórki i tkanki szybko proliferujące,

dobrze unaczynione i tym samym dobrze utlenowane [2, 3]. Wg Mellmana [4] odczyny ostre i późne radioterapii są spowodowane naruszeniem integralności odnowy komórkowej w tkankach skóry, śluzówkach przewodu pokarmowego i szpiku kostnym. Uszkodzenie enterocytów zmniejsza wchłanianie wapnia w jelitach [8]. W tkankach, których czas życia komórek czynnościowych jest krótki (np. błona śluzowa przewodu pokarmowego), ostry odczyn popromienny ujawnia się w ciągu kilku dni [3]. Komórki, które są bezpośrednio odpowiedzialne za powstanie odczynu popromiennego w określonej tkance nazwano *komórkami tarczowymi*. W kościach taką rolę spełniają osteoblasty [3]. Thiel [7] uważa, że popromienne

Tab. II. Znamienność statystyczna poszczególnych analizowanych zmiennych

Zmienna	Zmienna	Zmienna	Liczba	t	P
osteokalcyna P	osteokalcyna K	wiek < 50 lat	13	2,138	0,038
NTx P	NTx K	wszystkie chore	49	-2,68	0,0099
NTx P	NTx K	wiek > 50 lat	36	-3,058	0,0042
NTx P	NTx K	wiek > 50 lat BMD < -1	13	-3,12	0,005
NTx P	NTx K	wiek > 50 lat BMD < -1 BMI > 27	13	-2,31	0,039



uszkodzenia tkanki kostnej w zasadzie nie regenerują się, a ubytek kostny jest trwały.

W pracy habilitacyjnej Opala [5] wykazuje, że gęstość mineralna kości w okresie 12 tyg. od rozpoczęcia radioterapii obniża się w kręgach L₁–L₄ średnio o 5,1 proc. Po roku od rozpoczęcia leczenia onkologicznego obserwowano znamienne statystycznie istotne różnice w BMD i to zarówno w grupie leczonej z powodu raka szyjki, jak i trzonu macicy. Peh i wsp. [6] wymieniają teleterapię jako drugą po menopauzie przyczynę złamań kości krzyżowej. Stwierdzone w pracy obniżenie gęstości mineralnej kości tuż po, jak i w odległym czasie od radioterapii wydaje się potwierdzać hipotezę, że tę metodę leczenia należy zaliczyć do czynników wywołujących osteoporozę wtórną.

Bidziński [1] w pracy habilitacyjnej również obserwuje znamienne zmniejszanie się gęstości mineralnej kości w trakcie prowadzonej radioterapii i w rok po jej zakończeniu. Analiza wieloczynnikowa nie potwierdziła jednak, aby sama radioterapia była istotnym czynnikiem mającym wpływ na BMD. Najistotniejszymi parametrami u chorych na raka trzonu macicy okazały się czas od zakończenia leczenia onkologicznego oraz współistniejąca cukrzyca.

Obecna analiza miała za zadanie ocenić zmiany w metabolizmie kości pod wpływem radioterapii. Wyka-

zano, że w trakcie trwania radioterapii dochodzi do wzrostu aktywności markerów kostnych. Najbardziej widoczny jest wzrost stężeń NTx, co świadczy o wzmożonej resorpcji tkanki kostnej. W przypadku osteokalcyny proces ten obserwuje się jedynie u kobiet przed 50. rokiem życia. Wskazuje to na praktyczne klinicznie zastosowanie monitorowania markerów kostnych w trakcie prowadzonej radioterapii. Uzasadnionym jest stosowanie aktywnej profilaktyki zaburzeń gęstości kości u kobiet leczonych radioterapią z powodu nowotworów szyjki i trzonu macicy. Przeciwdziałanie procesom nasilonej resorpcji kości we wczesnym okresie może uchronić wiele kobiet przed kalectwem lub w skrajnych przypadkach zgonem spowodowanym powikłaniami osteoporozy.

Wnioski

1. Zmiana aktywności markerów kostnych (osteokalcyny i NTx) wskazuje na przyspieszenie metabolizmu kości w trakcie trwania radioterapii.
2. Stężenie NTx dokładniej niż osteokalcyna wskazuje na zmiany w metabolizmie kości u kobiet leczonych metodą radioterapii z powodu raka szyjki i trzonu macicy.
3. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań wskazujących na zmiany w metabolizmie kości w trakcie radioterapii, co ułatwi wypracowanie skutecznych form przeciwdziałania takim patologiom.

Summary

The aim of this study was the assessment of the disturbances in bone mineral density in 49 patients treated because of endometrial or cervical cancer.

Besides of the densitometry examinations, before and after radiotherapy the values of osteocalcin and NTx were estimated. On the basis of performed study increase of bone metabolism was observed. The main evidence of this fact was increase of serum NTx levels. Osteocalcin levels, was significantly higher only in women before 50 years old. The changes in activity in bone markers demonstrate of necessity of monitoring the bone metabolism in patients treated by using radiotherapy because of genital malignancy.

Key words: cervical cancer, endometrial cancer, bone mineral density, bone markers

Piśmiennictwo

1. Bidziński M. Analiza zaburzeń gęstości mineralnej kości oraz ocena wybranych farmakologicznych metod przeciwdziałania im u kobiet leczonych z powodu raka trzonu macicy. Rozprawa habilitacyjna. Centrum Onkologii Warszawa 1998.
2. Kietlińska Z. Podstawy fizyczne i biologiczne radioterapii. W: Onkologia ginekologiczna. Red. Tarłowska L. Warszawa. PZWL 1983: 48-66.
3. Maciejewski B. Radiobiologia. W: Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyny popromienne. Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie. Gliwice 1993; 47-76.
4. Mellman S, Botnick LE. Stem cell depletion: an explanation of the late effects of cytotoxins. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1977; 2: 181-4.
5. Opala T. Ocena gęstości mineralnej kości u kobiet leczonych z powodu wybranych chorób ginekologicznych. Rozprawa habilitacyjna. Poznań 1997.
6. Peh WC, Khong PL, Ho WY, et al. Sacral insufficiency fractures. Spectrum of radiological features. Clin Imaging 1995; 19: 92-101.
7. Thiel H. Die Osteoradionecrose. Teil I: Actiologia, Pathogenese, Klinik und Risikofaktoren. Radiobiol Radiother 1989; 30: 397-413.
8. Van der Kogel. Radiobiology of normal tissues. W: Basic Clinical Radiobiology Red. Steel G. G. Edward Arnold Publishers 1993: 99 -107.

Adres do korespondencji:

Klinika Nowotworów Narządów Płciowych Kobięcych
Centrum Onkologii w Warszawie
02-781 Warszawa
ul. Roentgena 5

