

# Wpływ aktywności fizycznej o charakterze aerobowym na wytrzymałość mechaniczną kości u kobiet przed menopauzą z rakiem piersi leczonych hormonalnie

## *Influence of aerobic training on mechanical bone strength in premenopausal women undergoing breast cancer endocrine therapy*

Katarzyna Hojan<sup>1</sup>, Piotr Milecki<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Oddział Rehabilitacji Diennej, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu; kierownik Oddziału: dr Katarzyna Hojan

<sup>2</sup>Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu; kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Julian Malicki

<sup>3</sup>Oddział Radioterapii I, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Poznaniu; kierownik Oddziału: dr hab. n. med. Piotr Milecki

Przeгляд Menopauzalny 2012; 6: 449–455

### Streszczenie

**Wstęp:** W opisanym w niniejszej pracy badaniu dokonano oceny wybranych składowych oceny wytrzymałości mechanicznej kości u kobiet przed menopauzą poddanych hormonoterapii (HT) raka piersi oraz określenia wpływu codziennej aktywności fizycznej o charakterze aerobowym na badane parametry.

**Materiał i metody:** Do badania zakwalifikowano 53 kobiety. Badanie miało charakter prospektywnego badania klinicznego bez randomizacji. Ocenę wytrzymałości mechanicznej kości określono metodą podwójnej absorbcjometrii rentgenowskiej (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA), dokonując pomiarów gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) i analizy geometrycznej kości udowej (*hip strength analysis* – HSA) oraz BMD w L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> kręgosłupa i *total body*. Badania prowadzono: przed rozpoczęciem HT, po 6 miesiącach HT oraz po 6 miesiącach aktywności fizycznej o charakterze aerobowym (po 12 miesiącach HT).

**Wyniki:** Po 6 miesiącach HT bez prowadzenia regularnej aktywności fizycznej stwierdzono, że średnia wartość BMD była istotnie mniejsza ( $p < 0,05$ ) zarówno w szyjce kości udowej, w L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> oraz *total body* od wartości wyjściowej. Średnie wartości HAL (*hip axis length*) i HSI (*hip strength index*) nie uległy istotnej zmianie, a przekrojowy moment bezwładności szyjki kości udowej (*cross-sectional moment of inertia* – CSMI) i pole powierzchni przekroju szyjki kości udowej (*cross-sectional area* – CSA) były istotnie mniejsze ( $p < 0,05$ ). Po 6 miesiącach treningu aerobowego średnie wartości BMD były mniejsze w szyjce kości udowej ( $p > 0,05$ ) i w L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> oraz *total body* ( $p < 0,05$ ) w stosunku do 6. miesiąca. W tym czasie HAL i CSMI były większe ( $p > 0,05$ ), HSI i CSA mniejsze ( $p > 0,05$ ).

**Wnioski:** Z uzyskanych danych wynika, że już po 6 miesiącach HT raka piersi u chorych dochodzi do niekorzystnych zmian wytrzymałości mechanicznej kości. Wprowadzenie aktywności fizycznej o charakterze aerobowym spowodowało spowolnienie powstawania niekorzystnych zmian w kośćcu.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, hormonoterapia, wytrzymałość mechaniczna kości, trening aerobowy.

### Summary

**Purpose:** To assess the influence of aerobic training on bone strength in premenopausal women undergoing breast cancer endocrine therapy.

**Material and methods:** The study included 53 women during breast cancer treatment. Endocrine therapy consisted in using Zoladex (goserelin) 3.6 mg/28 days and Nolvadex D (tamoxifen) 20 mg/days. This was a nonrandomized, prospective clinical study. The following examinations of the assessment of bone strength in the DEXA were carried out by measuring the bone mineral density of femur, lumbar region L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub>, total body and determining T-score and Z-score; the geometrical analysis of femur (hip strength analysis –HSA) using: hip axis length (HAL), hip strength index (HSI), cross-sectional moment of inertia (CSMI), cross-sectional area (CSA).

Adres do korespondencji:

Katarzyna Hojan, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie w Poznaniu, Oddział Rehabilitacji Diennej, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, e-mail: khojan@op.pl

The examinations were conducted for all the patients according to the schedule: before the beginning of the endocrine therapy, after 6 months and 12 months of the endocrine therapy (after 6 months' aerobic training).

**Results:** After the first 6 months of the endocrine therapy without regular physical exercise, the following results were noted: the BMD (bone mineral density) mean value of the neck of femur, in the L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> spine region and in the total body were significantly lower than the initial value. The HAL and HIS mean values did not change significantly in comparison to the pre-treatment parameters. The CSMI and CSA results were lower in comparison to their pre-treatment mean values. After 6 months' aerobic training, in the 12 months of the follow up, the BMD mean value of the neck of femur was 1.1% ( $p > 0.05$ ) lower, while in the L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> spine region it was 5.6% ( $p < 0.05$ ) lower, and in the total body 2.7% ( $p < 0.05$ ) lower in comparison to the values in the sixth month of the observation. The mean value of HAL and CSA were reduced, HSI and CSMI were increased in comparison to the value in the 6<sup>th</sup> month of the observation.

**Conclusions:** The results obtained show that even a short course of the endocrine therapy is related to changes in the mechanical bone strength. The introduction of aerobic physical activity slows down negative changes in bones.

**Key words:** breast cancer, hormonal therapy, bone strength, aerobic training.

## Wprowadzenie

Hormonoterapia (HT) jest integralną częścią leczenia onkologicznego u chorych na raka piersi (RP) z ekspresją receptora estrogenowego, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego [1]. Kobiety mogą być pozbawione funkcji jajników metodą operacyjną (owariektomia), poprzez napromienianie (kastacja radiologiczna) lub w wyniku zastosowania analogów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (*luteinizing hormone-releasing hormone* – LHRH) działających na przysadkę mózgową i wyłączających czynność jajników w sposób odwracalny – jest to tzw. kastacja farmakologiczna [2]. Pochodne naturalnego LHRH charakteryzują się podwyższoną aktywnością i wydłużonym czasem półtrwania w porównaniu z hormonem występującym naturalnie w organizmie. Zaletami kastacji farmakologicznej w porównaniu z metodami chirurgicznymi czy napromienianiem jest brak niekorzystnych skutków zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, większa akceptowalność oraz odwracalność kastacji [3]. U kobiet w wieku przedmenopauzalnym skojarzenie analogów LHRH z lekiem blokującym receptor dla estrogenów w komórce raka piersi pozwala na uzyskanie dodatkowego zysku terapeutycznego, a lekiem z wyboru z tej grupy jest tamoksyfen [1]. Wyniki prospektywnych badań z randomizacją wskazują, że leczenie skojarzone pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi klinicznych, dłuższy czas do progresji i całkowity czas przeżycia w porównaniu z monoterapią analogiem LHRH [4, 5]. W badaniach dotyczących leczenia uzupełniającego u chorych z ekspresją receptora estrogenowego (ER) [5, 6] wykazano, że skojarzenie supresji czynności lub ablacji jajników łącznie z tamoksyfenem jest postępowaniem bezpiecznym i tak skutecznym jak leczenie cytostatykami. W metaanalizie przeprowadzonej przez Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group [5] stwierdzono, że ablacja jajników jako samodzielna metoda leczenia uzupełniającego w sposób istotny poprawia przeżycie bezobjawowe i całkowite u kobiet przed 50. rokiem

życia. Zmniejszenie pozareprodukcyjnego wpływu hormonów płciowych jest przyczyną wystąpienia objawów zespołu klimakteryjnego i zaburzeń w układzie moczowo-płciowym oraz osteoporozy i innych niekorzystnych przemian metabolicznych [7, 8]. Zmiany w organizmie u kobiet leczonych lekami hamującymi działanie jajników w RP wydają się być podobne jak u kobiet po menopauzie [8]. Stosownie analogów LHRH, a co za tym idzie – niedobór estrogenów, powoduje szereg objawów niepożądanych, m.in. zmniejszenie wysycenia mineralnego kości, niekorzystne przemiany metaboliczne oraz zaburzenia w sferze psychicznego funkcjonowania [8–11]. Niedobór estrogenów doprowadza do wzrostu liczby osteoklastów oraz zwiększa ich przeżywalność. Dzieje się to poprzez obniżenie produkcji cytokin: interleukiny 1 i 6, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ). Zmniejszenie stężeń TNF- $\alpha$  i insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin growth factor* – IGF) wpływa na zmniejszenie produkcji tkanki kostnej poprzez zahamowanie wzrostu syntezy kolagenu oraz macierzy w kościach, a także zwiększenia aktywności i liczby osteoklastów [10, 12]. Wzrost obrotu kostnego skutkuje obniżeniem gęstości mineralnej kości i pogorszeniem jej wytrzymałości [12].

## Aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna jest podstawowym elementem życia, wpływającym na zmniejszenie następstw leczenia choroby i jest zalecana w profilaktyce wielu chorób cywilizacyjnych, w tym chorób nowotworowych [13, 14]. Realizacja właściwej dla chorego aktywności fizycznej wymaga planowania i kontroli jej wykonania. Trening powinien być odpowiednio dozowany poprzez ćwiczenia i inne formy wysiłków fizycznych, aby zapewnić osiągnięcie zamierzonych efektów terapeutycznych [15]. Trening o charakterze aerobowym jest podstawowy dla treningu zdrowotnego, którego celem jest kształtowanie wydolności fizycznej poprzez wpływ na poprawę wydol-

ności krążeniowo-oddechowej (stosowany w rehabilitacji kardiologicznej), oraz zalecany w leczeniu otyłości, cukrzycy i chorób układu kostno-stawowego [15, 16].

### Wytrzymałość mechaniczna kości

Kość jest tak zbudowana, aby znosić niskoenergetyczne urazy i powtarzane bodźce typu chodzenie, bieganie czy skakanie. Zdolność do znoszenia fizjologicznych obciążeń kości zależy od jej wewnętrznej budowy i odporności mechanicznej kości. O tym decyduje jej masa, geometria i mikroarchitektura oraz wewnętrzna jakość tkanki kostnej, na którą wpływa stopień mineralizacji i macierz [17]. Wytrzymałość kości udowej jest funkcją gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD), jej geometrycznej dystrybucji oraz wieku i masy ciała [18]. Gęstość mineralna kości jest głównym wyznacznikiem wytrzymałości kości, a co za tym idzie – istotnym wskaźnikiem ryzyka złamania [17]. Metoda podwójnej absorpcjometrii rentgenowskiej (*dual energy X-ray absorptiometry* – DEXA) jest obecnie podstawowym narzędziem diagnostyki wytrzymałości mechanicznej kości w praktyce lekarskiej [18]. Odporność mechaniczną kości długiej determinuje jej średnica zewnętrzna oraz grubość kości korowej [19, 20]. Opisano algorytmy do określania geometrii i struktury kości udowej na podstawie wyników DEXA w proksymalnej części kości udowej (*hip strength analysis* – HSA) [18, 20]. Ocena pomiarów BMD w kręgosłupie jest szczególnie istotna ze względu na fakt, że w tym obszarze z racji dużej zawartości kości beleczkowej najwcześniej pojawiają się zmiany osteoporotyczne oraz najwcześniej uwidaczniają się efekty lecznicze [19]. U pacjentek z RP w trakcie HT opisano spadki BMD kości. Baum i wsp. [6] ocenili zmniejszenie BMD w trzonach kręgów L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> o 8,2% i o 4,5% w szyjce kości udowej (*femoral neck* – FN) u chorych po roku terapii gosereliną, następnie w drugim roku leczenia w L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub> o 10,5% i w FN o 6,4% w stosunku do wartości przed rozpoczęciem terapii. Z kolei w pracy Sverrisdottir i wsp. [21] przedstawiono rozbieżności pomiędzy wynikami u chorych stosujących wyłącznie analog LHRH (spadek o 5% w ciągu 2 lat) a pacjentkami, u których ten lek połączono z tamoksyfenem (–1,4%). W badaniu ABCSG-12 [11] stwierdzono spadek BMD o ok. 13,6% w kręgosłupie i 9% w FN po trzech latach prowadzenia HT gosereliną. Nadal nie określono wyczerpujący sposób wpływu treningu fizycznego na parametry wytrzymałości mechanicznej kości w tej grupie chorych.

### Cel pracy

Ocena wpływu codziennego treningu o charakterze aerobowym u kobiet przed menopauzą w trakcie hormonoterapii raka piersi na wytrzymałość mechaniczną kości.

## Materiał i metody

### Pacjentki

Do badań zakwalifikowano wstępnie, na podstawie kryteriów włączenia do badań, 53 kobiety w trakcie leczenia nowotworu złośliwego piersi od września 2007 r. do stycznia 2009 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu. Jednak w trakcie prowadzenia badania wyłączone w powyższej grupie 12 pacjentek w ciągu pierwszego roku obserwacji. Powodem u 1 pacjentki był zgon, u 2 stwierdzono przerzuty w kościach, u 3 ze względu na postępujący charakter choroby włączono chemioterapię, natomiast 6 pacjentek zrezygnowało z prowadzenia codziennej aktywności fizycznej. Analizie poddano wyniki badań 41 kobiet, które ukończyły pełen program badawczy. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 969). Uczestniczenie w badaniu było uwarunkowane uzyskaniem dobrowolnej, świadomej zgody pacjentek oraz spełnieniem kryteriów badania (tab. I).

### Metody

Badanie miało charakter prospektywnego badania klinicznego bez randomizacji, a u chorych zakwalifikowanych przeprowadzono następujące badania wg harmonogramu: badanie wyjściowe – przed rozpoczęciem HT; badanie kontrolne – po 6 miesiącach HT; badanie po 6 miesiącach codziennej aktywności fizycznej o cha-

Tab. I. Kryteria badania

Kryteria włączenia do badań	Kryteria wykluczenia z badania
wiek 18.–50. rok życia	niespełnienie kryteriów włączenia
regularne miesięczkowanie do czasu włączenia HT	rezygnacja chorej z badania przed okresem 18 miesięcy
ptęć żeńska	włączenie chemioterapii
potwierdzony histopatologicznie rak gruczołu piersiowego	wystąpienie przerzutów odległych i/lub progresji choroby skutkującej zastosowaniem radioterapii
planowane leczenie hormonalne oraz kontynuowanie przez minimum jeden rok (goserelina 3,6 mg co 28 dni i tamoksyfen 20 mg codziennie)	
brak przerzutów odległych	
stan ogólny dobry ECOG 0–1	
brak w wywiadzie chorobowym występowania chorób: endokrynologicznych, reumatycznych, zaburzeń wchłaniania i innych nowotworowych	
nieprzyjmowanie leków wpływających na gospodarkę wapniowo-fosforanową, szczególnie steroidów, witaminy D, suplementów Ca, bisfosfonianów	
niestosowanie żadnej restrykcyjnej diety	

HT – hormonoterapia

rakterze aerobowym trwającej 45 minut (tj. po 12 miesiącach HT).

Wytrzymałość mechaniczną kości określono poprzez badania wykonywane na aparacie Lunar Prodigy Advance (GE, Madison, WI, USA) z oprogramowaniem enCORE (GE Healthcare v. 10.50.086). Przy użyciu aparatu dokonano następujących pomiarów i oznaczeń:

- badanie DEXA szyjki kości udowej z oceną gęstości mineralnej kości (BMD) [ $\text{g}/\text{cm}^2$ ] – opcja *total hip* (TH) i określenia wartości *T-score* i *Z-score*;
- analizę geometryczną kości udowej (HSA), wykorzystując ocenę parametrów: długość szyjki kości udowej (*hip axis length* – HAL) [mm]; indeks wytrzymałości kości udowej (*hip strength index* – HSI), który jest zależnością ilorazu wytrzymałości kości udowej i siły upadku [30]; przekrojowy moment bezwładności szyjki kości udowej (*cross-sectional moment of inertia* – CSMI) [ $\text{mm}^2$ ]; pole powierzchni przekroju szyjki kości udowej (*cross-sectional area* – CSA) [ $\text{mm}^4$ ] wzdłuż linii łączącej centrum masy górnej części FN a jej krawędzią zewnętrzną [18];
- badanie DEXA całego kręgosłupa z oceną BMD w odcinku lędźwiowym ( $L_1$ – $L_4$ ) i określenia wartości *T-score* i *Z-score*;
- badanie DEXA całego ciała – opcja *total body* z oceną BMD.

### Aktywność fizyczna

Pomiędzy 6. a 12. miesiącem HT badane kobiety podejmowały codziennie aktywność fizyczną o charakterze aerobowym, która polegała na różnych formach ćwiczeń (możliwość wyboru): szybkie spacerowanie, bieganie w terenie lub na bieżni, pływanie dowolnym stylem, jazda na rowerze stacjonarnym lub rekreacyjnym, aerobik (w grupach) lub jazda na rolkach, trwających ok. 40–45 minut. Wysiłek w trakcie ćwiczeń był umiarkowany, tzn. z maksymalną wartością tętna w trakcie wysiłku na poziomie 65–70% tętna maksymalnego ( $\text{HR}_{\text{max}}$ ) [20, 23]. W trakcie wykonywania codziennego treningu dopuszczalne były w obserwacji przerwy od ćwiczeń trwające maksymalnie 3 dni w miesiącu.

### Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu STATISTICA v.9.0 StatSoft Polska. Analizie poddano zmiany parametrów badania densytometrycznego. Dane ilościowe określono poprzez średnią (*Me*), odchylenie standardowe (*SD*), wartość minimalną (*min.*) i maksymalną (*maks.*). Do oceny zgodności z rozkładem normalnym użyto testu Shapiro-Wilka. Różnice między wynikami w dwóch badaniach określono przy użyciu testu *t*-Studenta dla zmiennych powiązanych. Jako istotne statystycznie przyjęto wyniki z  $p \leq 0,05$ .

### Wyniki

W tabeli II przedstawiono zbiorcze zestawienie średnich wartości i odchylenia standardowego analizowanych parametrów wytrzymałości mechanicznej kości w poszczególnych okresach badania.

Po 6 miesiącach HT w analizowanej grupie 41 kobiet średnia wartość BMD w opcji TH była mniejsza o 6,8%, natomiast w  $L_1$ – $L_4$  mniejsza o 8,95% od wartości wyjściowej. Średnia wartość BMD w opcji *total body* uległa zmniejszeniu o 5,5% w stosunku do średniej wartości przed rozpoczęciem leczenia. Średnia wartość HAL wyniosła 101,95 mm (*SD* 17,7), nie stanowiąc istotnej zmiany, natomiast średnia wartość HSI była mniejsza o 5,55%. Średnia wartość CSMI po 6 miesiącach HT była mniejsza o 12,2% w stosunku do jej średniej wartości przed rozpoczęciem leczenia, a średnia wartość CSA mniejsza o 6,3%. Po 12 miesiącach HT i zastosowaniu przez 6 miesięcy codziennego treningu o charakterze aerobowym stwierdzono, że średnia wartość BMD w opcji TH była mniejsza o 1,05% w stosunku do wartości w 6. miesiącu, natomiast w  $L_1$ – $L_4$  kręgosłupa była mniejsza o 5,58%, a w opcji *total body* o 2,66%. Zmniejszeniu uległy również średnie wartości wskaźników *T-score* i *Z-score*. Pod wpływem 6-miesięcznej aktywności fizycznej o charakterze aerobowym średnia wartość HAL była większa o 2,58%, natomiast HSI mniejsza o 8,2% w stosunku do wartości w 6. miesiącu. Z kolei średnia wartość CSMI wyniosła 9407,87  $\text{mm}^2$  (*SD* 2065,3), a CSA 138,28  $\text{mm}^4$  (*SD* 17,05). W tabeli III przedstawiono zestawienie średnich wartości (*Me*) i odchylenia standardowych (*SD*) oraz poziomów istotności (*p*) statystycznej różnic między parametrami wytrzymałości mechanicznej kości pomiędzy poszczególnymi okresami obserwacji chorych.

Analizując przedstawione wyniki badania gęstości mineralnej kości i wytrzymałości mechanicznej FN, stwierdzono w ciągu 6 miesięcy HT raka istotne zmniejszenie ich średnich wartości w stosunku do wartości przed rozpoczęciem HT. Po zastosowaniu przez 6 miesięcy codziennej aktywności fizycznej o charakterze aerobowym stwierdzono nadal spadek gęstości mineralnej ocenianych kości (FN – nieistotnie statystycznie) oraz HSI i CSA. Stwierdzono przy tym wzrost wartości HAL i CSMI, jednak nie był on znamienny.

### Dyskusja

Rak piersi u kobiet poniżej 50. roku życia dotyczy 20% wszystkich zachorowań na ten nowotwór. Leczenie hormonalne jest stosowane w tej grupie u ok. 60–70% chorych [22]. W leczeniu onkologicznym sukces terapeutyczny jest mierzony poprzez przeżycie 5-letnie, a wyniki badań klinicznych [1, 5, 6] potwierdzają skuteczność tej formy terapii RP. Badania w rehabilitacji prowadzone zgodnie z wiedzą opartą na dowodach

**Tab. II.** Zbiornicze zestawienie średnich wartości (Me) i odchylenia standardowego (SD) oraz wartości minimalnej (min.) i maksymalnej (maks.) analizowanych parametrów wytrzymałości mechanicznej kości w poszczególnych okresach badania

Parametry	Me ± SD min. – maks.		
	przed HT	po 6 miesiącach HT	po 12 miesiącach HT
BMD TH [g/cm <sup>2</sup> ]	1,03 ±0,09 0,82–1,27	0,96 ±0,1 0,75–1,14	0,95 ±0,09 0,74–1,12
TH T-score	0,14 ±0,71 od -1,5 do 2,2	-0,38 ±0,75 od -1,8 do 1,3	-0,44 ±0,8 od -2,2 do 1,0
TH Z-score	0,35 ±0,69 od -1,0 do 2,6	-0,02 ±0,72 od -1,3 do 1,5	-0,17 ±0,78 od -1,6 do 1,3
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> [g/cm <sup>2</sup> ]	1,23 ±0,13 0,9–1,47	1,12 ±0,14 0,74–1,4	1,08 ±0,11 0,89–1,32
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> T-score	0,39 ±1,11 od -1,9 do 2,2	-0,56 ±1,07 od -2,4 do 1,8	-0,8 ±0,92 od -2, do 1,5
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> Z-score	0,58 ±1,17 od -1,8 do 3,0	-0,33 ±1,11 od -2,4 do 2,5	-0,5 ±1,21 od -2,6 do 4,0
BMD total body [g/cm <sup>2</sup> ]	1,17 ±0,08 od 1,01 do 1,38	1,13 ±0,07 1,01–1,3	1,1 ±0,06 1,0–1,22
HAL [mm]	101,97 ±17,64 92,7–116,7	104,88 ±4,54 97,8–115,2	104,59 ±5,13 95,8–115,2
HSI	1,69 ±0,31 1,2–2,4	1,45 ±0,26 1,0–2,1	1,47 ±0,31 0,9–2,2
CSMI [mm <sup>2</sup> ]	10 704,3 ±2307,4 5687,0–16 206,0	9404,7 ±2 567,3 4816,0–15 706,0	9407,87 ±2065,3 4886,0–12 961,0
CSA [mm <sup>4</sup> ]	149,74 ±17,41 104,0–189,0	140,38 ±19,4 101,0–182,0	138,28 ±17,05 100,0–167,0

BMD TH – gęstość mineralna kości w opcji total hip (bone mineral density total hip), HT – hormonoterapia, HAL – długość szyjki kości udowej (hip axis length), HSI – indeks wytrzymałości kości udowej (hip strength index), CSMI – przekrojowy moment bezwładności szyjki kości udowej (cross-sectional moment of inertia), CSA – powierzchnia przekroju szyjki kości udowej (cross-sectional area)

**Tab. III.** Zestawienie średniej wartości (Me) i odchylenia standardowego (SD) oraz poziomów istotności (p) statystycznej różnic pomiędzy parametrami wytrzymałości mechanicznej kości pomiędzy poszczególnymi okresami obserwacji chorych

Parametry	Me ± SD	p	Me ± SD	P
	0–6 miesięcy		0–6 miesięcy	
BMD TH [g/cm <sup>2</sup> ]	-0,07 ±0,07	0,00	-0,01 ±0,06	0,37
TH T-score	-0,51 ±0,52	0,00	-0,06 ±0,06	0,23
TH Z-score	-0,36 ±0,58	0,00	-0,06 ±0,62	0,46
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> [g/cm <sup>2</sup> ]	-0,11 ±0,09	0,00	-0,04 ±0,08	0,02
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> T-score	-0,94 ±0,64	0,00	-0,24 ±0,49	0,01
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> Z-score	-0,9 ±0,71	0,00	-0,17 ±0,94	0,59
BMD total body [g/cm <sup>2</sup> ]	-0,04 ±0,07	0,00	-0,02 ±0,05	0,01
HAL [mm]	2,91 ±2,31	0,31	-0,28 ±2,38	0,66
HSI	-0,24 ±0,39	0,02	0,02 ±0,26	0,56
CSMI [mm <sup>2</sup> ]	-1299,5 ±1532,6	0,00	3,17 ±1147,5	0,83
CSA [mm <sup>4</sup> ]	-9,36 ±11,94	0,00	-2,1 ±10,15	0,59

BMD TH – gęstość mineralna kości w opcji total hip (bone mineral density total hip), HT – hormonoterapia, HAL – długość szyjki kości udowej (hip axis length), HSI – indeks wytrzymałości kości udowej (hip strength index), CSMI – przekrojowy moment bezwładności szyjki kości udowej (cross-sectional moment of inertia), CSA – powierzchnia przekroju szyjki kości udowej (cross-sectional area)

(evidence based medicine – EBM) pozwalają na określenie właściwej formy ćwiczeń i treningów dla chorych z uwzględnieniem następstw leczenia onkologicznego na organizm [23]. W badaniu własnym przedstawiono wpływ HT (goserelina i tamoksyfen) na odporność

mechaniczną kości u 41 kobiet z RP przed menopauzą. W pracy dokonano analizy zmian wyżej wymienionych parametrów pod wpływem zastosowania codziennej aktywności fizycznej o charakterze aerobowym w trakcie HT. Badanym zaproponowano możliwość wyboru

jednej z kilku form treningu aerobowego. W badaniu wzięto pod uwagę aspekt codziennej aktywności i trudność w systematycznym jej wykonaniu ze względu na monotonię. Potwierdzenie wykonania danej aktywności fizycznej w ciągu dnia uzyskano na podstawie dzienniczka aktywności fizycznej, które chore wypełniały samodzielnie. Wśród pacjentek nie stwierdzono po zakończeniu badań osób, które wykonywały tylko jeden rodzaj aktywności fizycznej, przeciwnie – każda z nich stosowała różne jej formy z podobną częstotliwością w okresie prowadzonej obserwacji. W badanej grupie 41 pacjentek w ciągu pierwszych 6 miesięcy HT stwierdzono spadek BMD, który wyniósł w FN 6,8%, a w odcinku  $L_1-L_4$  kręgosłupa 8,95%. Średnia wartość BMD całego ciała uległa zmniejszeniu o 5,5% w stosunku do średniej wartości przed rozpoczęciem leczenia. W badaniach Baum i wsp. [6], w których porównano wpływ leczenia gosereliną i chemioterapią (CMF) na BMD kości, stwierdzono spadek BMD w trzonach kręgów  $L_2-L_4$  i FN u chorych leczonych gosereliną odpowiednio -8,2% i -4,5% po roku terapii, następnie -10,5% i -6,4% w drugim roku leczenia. Podobnie w pracy Sverrisdottir i wsp. [21] porównano BMD kośćca u kobiet przed menopauzą z RP, u których stosowano wyłącznie goserelinę lub goserelinę z tamoksyfenem oraz wyłącznie tamoksyfen. Stwierdzono istotne rozbieżności pomiędzy wynikami u chorych stosujących wyłącznie analog LHRH (spadek 5% w ciągu 2 lat) w przeciwieństwie do innych (-1,4% czy -1%). Z kolei w wynikach badania ABCSG-12 opisanych przez Gnanta i wsp. [11] stwierdzono spadek BMD o ok. 13,6% w kręgosłupie i 9% w FN po 3 latach prowadzenia HT połączonej z gosereliną. W przedstawionym badaniu własnym stwierdzono w grupie badanej przed menopauzą z RP leczonych gosereliną i tamoksyfenem większy spadek BMD kośćca, zarówno w badaniu TB, jak również w FN i  $L_1-L_4$ . Trudno wytłumaczyć rozbieżności uzyskanych wyników w prezentowanej pracy z wynikami innych autorów. Można wziąć pod uwagę małą liczbę obserwowanych chorych w stosunku do innych badań oraz niestosowanie przez chore w trakcie prowadzenia badania suplementacji w wapń i witaminę D. Regularny wysiłek fizyczny poprawia mineralizację kości oraz pobudza osteogenezę [15, 24]. Badania kliniczne potwierdzają pozytywny wpływ aktywności fizycznej na gęstość mineralną kości u kobiet po menopauzie, jak również w kastracji hormonalnej stosowanej w RP. W pracach Kemmlera i wsp. [25] oraz Stengela i wsp. [26] potwierdzono pozytywny wpływ różnych form treningu fizycznego na mineralizację kości, szczególnie u kobiet zdrowych po menopauzie przyjmujących suplementację w wapń i witaminę D. Stwierdzono, że aktywność fizyczna i siła mięśni wpływają na zmienność masy kostnej. W pracy Chubak i wsp. [27] przedstawiono wyniki badania 173 kobiet po menopauzie, u których zastosowano treningu aerobowy przez okres 12 miesięcy (5 razy w tygodniu) o natężeniu 60–75%  $HR_{max}$  w porównaniu

z grupą kobiet stosujących stretching. Autorzy stwierdzili znaczący spadek masy ciała (1–3 kg) w grupie ćwiczącej aerobowo oraz zwiększone BMD kości i przyrost masy mięśni, jednak nieistotne statystycznie w stosunku do grupy kontrolnej. Z badania wysunięto wniosek, że ten rodzaj aktywności fizycznej był niewystarczający u kobiet po menopauzie, aby zapobiec ubytkowi BMD oraz sarkopenii – zmianom typowym w tym okresie życia. W przeprowadzonym badaniu u kobiet z RP zastosowano podobne obciążenie treningowe, jednak z większą częstotliwością (codziennie), natomiast okres obserwacji był krótszy niż w badaniu przeprowadzonym przez Chubak (6 vs 12 miesięcy), co mogło być powodem uzyskania odmiennych wyników. W badaniu własnym u chorych po zastosowaniu treningu aerobowego przez 6 miesięcy nie uzyskano przyrostu BMD (jedynie zmniejszenie jego spadku). Podobne wyniki uzyskali Irwin i wsp. [28] u kobiet z RP po menopauzie. Brownbill i wsp. [29] opisali natomiast zastosowanie HSA w ocenie geometrii FN u kobiet po menopauzie oraz wpływ aktywności fizycznej na badane parametry. W badaniu przeprowadzili HSA u 136 kobiet w 57,4–88,6 roku życia, stwierdzając, iż wraz ze wzrostem HAL wzrasta zagrożenie osteoporozą i im wyższy jest HAL, tym niższe wartości BMD. Odwrotną zależność wykazano pomiędzy HSI a BMD (wprost proporcjonalną). Zastosowana przez badających aktywność fizyczna (marsz) istotnie korelowała z HSI. Uzyskane wyniki z badania Brownbill i wsp. dotyczące wpływu aktywności na BMD FN korelowały statystycznie istotnie z oceną BMD w kręgosłupie i całym szkielecie. W przeprowadzonej HSA w badaniu własnym stwierdzono spadek HSI w ciągu pierwszych 6 miesięcy HT oraz wzrost średniej wartości HAL. Obserwacje zmian parametrów HSA korelowały ze zmianą BMD szczególnie w FN. Przeprowadzona analiza własna HSA potwierdziła obserwację z badania Brownbill i wsp.

## Wnioski

Na podstawie analizy uzyskanych wyników w badanej grupie kobiet przed menopauzą z RP w trakcie HT stwierdzono, że prowadzenie aktywności fizycznej w formie treningu aerobowego nie zapobiegło w pełni spadkowi wytrzymałości mechanicznej kości będącego skutkiem HT. Zastosowanie aktywności fizycznej o charakterze aerobowym przez okres 6 miesięcy spowodowało jednak jego zmniejszenie.

## Piśmiennictwo

1. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009; 20: 1319-29.
2. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): 122-30.
3. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 67-71.

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
6. Baum M, Houghton J, Odling-Smee W. et al. Adjuvant Zoladex in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: Results from the ZIPP Trial. *Breast* 10 (suppl. 1): 32-3.
7. Diagnostyka i terapia wieku menopauzalnego. Pertyński T (red.). Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2004.
8. Angelopoulos N, Barbounis V, Livadas S, et al. Effects of estrogen deprivation due to breast cancer treatment. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 523-35.
9. 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). *Osteoporosis Int* 2003; 14: 1001-6.
10. Franco S, Lupa P, Guerra C, et al. Drawbacks of ovarian ablation with goserelin in women with breast cancer. *Acta Med Port* 2005; 18: 123-7.
11. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al.; Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840-9.
12. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E, Rosen CJ. Serum insulin-like growth factor binding protein-1 levels and bone mineral density in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1948-54.
13. Rehabilitacja w onkologii. Kornafel J, Woźniowski M (red.). Wyd. Urban & Partner, Wrocław 2010.
14. Morimoto T, Tamura A, Ichihara T, et al. Evaluation of a new rehabilitation program for postoperative patients with breast cancer. *Nurs Health Sci* 2003; 5: 275-82.
15. Jaskólski A, Jaskólska A. Podstawy fizjologii wysiłku fizycznego z zarysem fizjologii człowieka. Wyd. AWF, Wrocław 2006.
16. Völker K. Physical activity, hypertension and cardiac and circulatory system. *Med Klin (Munich)* 2006; 10 (Suppl. 1): 61-5.
17. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 97-104.
18. Yoshikawa T, Turner CH, Peacock M, et al. Geometric structure of the femoral neck measured using dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1053-64.
19. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2007; 10: 102-10.
20. Faulkner KG, Wacker WK, Barden HS, et al. Femur strength index predicts hip fracture independent of bone density and hip axis length. *Osteoporosis Int* 2006; 17: 593-9.
21. Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3694-9.
22. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
23. van Weert E, Hoekstra-Weebers JE, May AM, et al. The development of an evidence-based physical self-management rehabilitation programme for cancer survivors. *Patient Educ Couns* 2008; 71: 169-90.
24. Endokrynologia wysiłku fizycznego sportowców. Mędraś M (red.). Wyd. MedPharm, Wrocław 2010.
25. Kemmler W, Lauber D, Weineck J, et al. Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: results of the Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Arch Intern Med* 2004; 164: 1084-91.
26. Stengel SV, Kemmler W, Pintag R, et al. Power training is more effective than strength training for maintaining bone mineral density in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2005; 99: 181-8.
27. Chubak J, Ulrich CM, Tworoger SS, et al. Effect of exercise on bone mineral density and lean mass in postmenopausal women. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1236-44.
28. Irwin ML, Alvarez-Reeves M, Cadmus L, et al. Exercise improves body fat, lean mass and bone mass in breast cancer survivors. *Obesity* 2009; 17: 1534-41.
29. Brownbill RA, Lindsey C, Crncevic-Orlic Z, Ilich JZ. Dual hip bone mineral density in postmenopausal women: geometry and effect of physical activity. *Tissue Int* 2003; 73: 217-24.