

Peter Stražar¹, Iztok Takač²

Mineralna kostna gostota pri bolnicah po zdravljenju raka endometrija

Bone Mineral Density in Patients after Endometrial Cancer Treatment

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak endometrija, osteoporoza, nadomestno hormonsko zdravljenje

IZHODIŠČA. Raziskava je temeljila na hipotezi, da ženske po zdravljenju raka endometrija, ki jim operativno odstranimo jajčnika in s tem zmanjšamo količino estrogenov, v večji meri zbolijo za osteoporozo. Glede na epidemiološke raziskave iz tujine je osteoporozo pri pomenopavznih ženskah 13–18 %, glede na slovenske podatke pa 27,5 %. **METODE.** Oblikovana je bila prospektivna raziskava s kontrolo med bolnicami po prebolelem raku endometrija, vodenimi v onkološki ambulanti Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor. Vključitvena kriterija sta bila preboleli rak endometrija in med zdravljenjem poleg maternice odstranjeni tudi jajčniki. Izključitvena kriterija sta bila preboleli še kakšen drug rak in jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na mineralno kostno gostoto. V raziskavo je bilo vključenih 42 bolnic, ki so se starostno ujemale s kontrolno skupino. Mineralna kostna gostota je bila merjena v področju kolka na dveh lokacijah (vratu in velikem trohantru), na področju hrbtenice pa na štirih vretencih (L1–L4). Raziskava je bila izvedena v skladu z načeli Helsinško-tokijske deklaracije. **REZULTATI.** Pogostnost osteoporoze med našimi preiskovankami je bila 45,2 %, osteopenije pa 35,7 %. V kontrolni skupini je bila pogostnost osteoporoze 28,6 %, osteopenije pa 59,2 %. V povprečju je bila mineralna kostna gostota nižana za 1,8 standardne deviacije glede na referenčno starost v primeru merjenja v področju ledvene hrbtenice oz. za 0,9 standardne deviacije pri merjenju v področju kolka pri preiskovani skupini oz. za 1,9 in za 0,9 na istih mestih pri kontrolni skupini. S testom hi-kvadrat smo analizirali podatke in ugotovili pomembno več osteoporoze pri preiskovankah ($p < 0,05$). **ZAKLJUČKI.** Z raziskavo smo ugotovili pogostejše pojavljanje osteoporoze pri bolnicah po prebolelem raku endometrija, vendar je bila povprečna mineralna kostna gostota pri preiskovani in kontrolni skupini praktično enaka. Tudi pri teh bolnicah je potrebna zgodnejša diagnostika in primerno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: endometrial carcinoma, osteoporosis, hormone replacement therapy

BACKGROUNDS. This study was based on the assumption that patients after bilateral oophorectomy during endometrial cancer treatment acquire osteoporosis more frequently.

¹ Peter Stražar, dr. med., Zasebni dispanzer za žene dr. Stražar Magda, Hafnerjevo naselje 24, 4220 Škofja Loka; peter.strazar@gmail.com

² Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

According to epidemiologic studies from other countries, postmenopausal women acquire osteoporosis in 13–18% and according to Slovenian data in 27.5% of cases. **METHODS.** Our prospective control study was conducted from a pool of patients who are under control after endometrial cancer treatment at the Clinic for gynecology and perinatology at University Medical Centre Maribor. The inclusive criterion was past treatment of endometrial cancer with oophorectomy. Exclusive criteria were history of previous cancers and the use of any medications that could affect mineral bone density. We included 42 patients in the study, whose age matched the age of the control group. Mineral bone density was measured at the hip (neck and great trochanter) and at the lumbar spine (L1–L4). **RESULTS.** The prevalence of osteoporosis among our patients was 45.2% and the prevalence of osteopenia was 35.7%. The control group had osteoporosis in 28.6% and osteopenia in 59.2% of cases. Average bone mineral density was 1.8 standard deviations below age-adjusted reference in the lumbar region and 0.9 standard deviations below age-adjusted reference in the hip region. The values were 1.9 and 0.9 in the control group, respectively. We analysed the results with chi-squared test and statistically discovered more osteoporosis in our pool of patients ($p < 0.05$). **CONCLUSIONS.** Osteoporosis is more frequent after treatment of endometrial cancer, but the average bone mineral density was practically the same. These patients also require early diagnosis and appropriate treatment.

IZHODIŠČA

Po svetu in v Sloveniji incidenca raka močno narašča. Rak endometrija v tem ni izjema. V obdobju 2005–2009 je letno za rakom endometrija zbolelo povprečno 292 žensk (1). Z zgodnejšim odkrivanjem raka in zdravljenjem se soočamo z novo problematiko, in sicer s povečanim številom bolnic, ki so prebolele kakšno obliko raka.

Pri preživelih po raku endometrija se tako srečamo z ženskami, ki so brez rodil. V jajčnikih nastane velika večina estrogenov v telesu, njihovo pomanjkanje pa privede do sekundarnih težav, med katerimi najbolj izstopajo srčno-žilni zapleti in osteoporoza (2–4). Kot je znano, se spolni hormoni tvorijo tudi drugod, npr. v nadledvičnici, nato pa se v perifernem maščevju pretvarjajo predvsem v estrogene (5). Debelejše ženske imajo posledično po menopavzi več estrogenov. Vendar pa je debelost tudi eden glavnih dejavnikov tveganja za pojav raka endometrija, saj je večina oblik tega raka odvisnih od estrogenov (6–8). Zanimivo je, da višji indeks telesne mase (ITM) poveča

verjetnost, da je rak endometrija manj agresivne oblike (9).

V naši raziskavi smo poizkušali odgovoriti na dve vprašanji:

- Ali stanje po prebolelem raku endometrija poveča verjetnost osteoporoze glede na to, da med zdravljenjem odstranimo rodila?
- Ali je verjetnost osteoporoze manjša glede na dejstvo, da se rak endometrija pogosteje pojavlja pri ženskah, ki imajo višji ITM?

Na ti vprašanji je poizkušal odgovoriti že Douchi s sodelavci, ki je odkril v povprečju večjo kostno gostoto pri 55 preživelih bolnicah po zdravljenju raka endometrija v primerjavi s kontrolno skupino (10). Prav tako je bilo dokazano, da imajo ženske z rakom endometrija manj zlomov kolkov, kar pomeni, da bi morale imeti tudi čvrstjše kosti, torej manj osteoporoze (11, 12).

Osteoporoza je stanje zmanjšane mineralne kostne gostote (MKG) in jo potrjujemo z njenim merjenjem na področju ledvene

hrbtenice in kolka. Klasična diagnoza je zmanjšanje MKG za 2,5 ali več standardne deviacije od največje kostne gostote v zgodnji odrasli dobi, upoštevajoč spol in raso, ali že dokazani osteoporotični zlomi. Mesta meritev, na osnovi katerih se postavi diagnoza osteoporoze, so povprečje prvih štirih ledvenih vretenc ali ob neprimernosti meritve (npr. zaradi artefaktov ob premikanju ali tehnično slabše meritve) katerega od njih povprečje vsaj dveh, kolk celokupno in vrat kolka. Če meritev pokaže zmanjšanje MKG za vsaj 1 do 2,5 standardne deviacije, temu pravimo osteopenija. Diagnozo osteoporoze lahko postavimo tudi brez meritve MKG, in sicer z upoštevanjem dejavnikov tveganja. S pomočjo računalniškega algoritma FRAX®, dejavniki tveganja in osebnimi lastnostmi bolnika (starost, spol, višina, teža) izračunamo verjetnost zloma in ugotovljamo potrebo po zdravljenju (13). Zaradi zmanjšane MKG je kost bolj krhka in se hitreje zlomi. Njen prvi znak je pogosto zlom kosti na tipičnem mestu: zapestju, vretencu, kolku ali nadlaktnici (14–16). Osteoporozo pridobi glede na obsežne epidemiološke raziskave iz tujine 13–18%, osteopenijo pa 37–50% pomenopavznih žensk (17–19). Edina raziskava o pogostnosti osteoporoze v Sloveniji je pokazala, da je prisotna pri 27,5% žensk nad 50 let starosti oz. pri 41%, starih nad 65 let (20). Namen raziskave je bil potrditi oz. ovreči hipotezo o večji pojavnosti osteoporoze pri bolnicah po zdravljenju raka endometrija in s tem povečati zavedanje zdravnikov za to možno posledico, kar bi povečalo zgodnejše odkrivanje in zdravljenje osteoporoze.

METODE

Med decembrom 2007 in novembrom 2009 smo v onkološki ambulanti Klinike za ginekologijo in perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor pregledali in opravili merjenje MKG na aparatu Hologic® 111 bolnicam, ki so prebolele raka endometrija. V raziskavo so bile vključene bolnice,

ki so izpolnjevale določene kriterije. Vključitvena kriterija sta bila preboleli rak endometrija in med zdravljenjem poleg maternice odstranjeni tudi jajčniki. Izključitvena kriterija sta bila preboleli še kakšen drug rak in jemanje zdravil, ki lahko vplivajo na MKG, npr. kemoterapija in kortikosteroidi. Na podlagi tega smo v to prospektivno raziskavo vključili 90 bolnic. Kontrolna skupina, izoblikovana za našo raziskavo, je štela 136 žensk. Ker je bila povprečna starost preiskovank v kontrolni skupini bistveno nižja (za 10,4 leta), smo se odločili za analizo po principu primerjave starostno ujemaajočih se preiskovank. Tako smo preiskovano in kontrolno skupino zmanjšali na 42 preiskovank in pridobili starostno ujemaajoče se pare in posledično enako povprečno starost skupin.

Pri vsaki bolnici smo zabeležili osnovne lastnosti:

- starost,
- histološki tip in diferenciacijo karcinoma,
- stadij,
- ali je prejela radioterapijo (RT), in če jo je, katero,
- starost ob menopavzi,
- starost ob zdravljenju raka ter
- ITM.

Osnovne lastnosti smo nato primerjali z meritvami MKG. Le-to smo merili na področju kolka (vrat in meritev kolka skupno). Meritve v področju ledvene hrbtenice so bile narejene na štirih vretencih (L1-L4), podana je bila tudi meritev ledvene hrbtenice skupno. Dobljene rezultate smo medsebojno primerjali in statistično obdelali s testom hi-kvadrat in Studentovim t-testom. Kot zadostnega za potrditev domneve smo upoštevali 95-odstotni interval zaupanja ($p < 0,05$).

REZULTATI

Bolnice so bile stare 47–76 let, povprečno 59,9 let. Po histološkem tipu jih je bilo 41 po prebolelem endometrioidnem in ena po skvamoznem tipu raka endometrija. Stadij

raka I je imelo 38 (90,5 %) bolnic, stadija II in III pa po 2 (4,8 %). Dobro diferencirano obliko raka je imelo 28 (66,7 %), zmerno 10 (23,8 %) in slabo diferenciranega 4 (9,5 %). Skupno je 18 (42,9 %) bolnic prejelo RT, od tega 7 teleradioterapijo (tele-RT) (16,7 %), 11 pa brahiradioterapijo (brahi-RT) (26,2 %). Menopavzo so dobile med 41 in 58 leti, povprečno pri 50 letih. Deset (23,8 %) jih pred zdravljenjem še ni vstopilo v menopavzo in so tako vanjo prešle z zdravljenjem zaradi odstranitve jajčnikov. Ob začetku zdravljenja so bile bolnice stare 41–75 let, povprečno 55,7 let. Vrednosti ITM so bile med 19,3 in 41,5 kg/m², povprečno 31,1 kg/m².

Med skupno 42 preiskovankami jih je 19 (45,2 %) imelo osteoporozo, 15 (35,7 %) osteopenijo, pri 8 (19 %) pa je bila MKG normalna (tabela 1). V povprečju je bila MKG znižana za 1,8 standardne deviacije glede na referenčno starost v primeru merjenja v področju ledvene hrbtenice oz. za 0,9 standardne deviacije pri merjenju v področju kolka. V povprečju je med zdravljenjem raka in merjenjem kostne gostote minilo 4,3 let.

V skupini bolnic, ki niso prejele RT, je bilo osteoporozo več (54,2 %) v primerjavi s skupino, ki jo je prejela (33,3 %). Med skupinama ni bilo statistično pomembne razlike. Zaradi majhnih skupin bolnic po tele- in brahi-RT jih medsebojno nismo primerjali.

Od 10 bolnic, ki so z zdravljenjem raka umetno prešle v menopavzo, jih je 5 imelo osteoporozo (50 %), 2 (20 %) sta imele normalno MKG. Ponovno, kljub večjemu odstotku osteoporoze v tej skupini, razlika med to skupino in celotno skupino preiskovank ni bila statistično značilna.

Bolnice, ki so zbolele za osteoporozo, so imele povprečen ITM 28,9. Pri bolnicah, ki za osteoporozo niso zbolele, pa je bil 32,9. Med obema skupinama ni bilo statistično značilne razlike med povprečnimi vrednostmi ITM.

V kontrolni skupini so bile preiskovanke identičnih starosti, vendar z nižjo vrednostjo ITM, med 21 in 36 kg/m², povprečno 26,8 kg/m². Razlika v vrednosti ITM pri preiskovankah in kontroli je bila statistično značilna ($p < 0,01$).

V kontrolni skupini je 12 žensk (28,6 %) imelo osteoporozo; statistično značilno manj kot v preiskovani skupini ($p < 0,05$). Osteopenijo je imelo 25 žensk (59,2 %), statistično značilno več kot v preiskovani skupini ($p < 0,01$). Pet žensk (11,9 %) je imelo normalno MKG. V povprečju je bila MKG pri kontroli znižana za 1,9 standardne deviacije glede na referenčno starost v primeru merjenja v področju ledvene hrbtenice oz. za 0,9 standardne deviacije pri merjenju v področju kolka. Tako v povprečjih MKG ni razlike med preiskovano in kontrolno skupino.

Tabela 1. Primerjava rezultatov med preiskovankami in kontrolno skupino. MKG – mineralna kostna gostota, SN – statistično neznačilno, SD – standardna deviacija, ITM – indeks telesne mase, min. – minimalno, maks. – maksimalno.

	Bolnice	Kontrolna skupina	p
Obolelih z osteoporozo (%)	19 (45,2 %)	12 (28,6 %)	< 0,05
Obolelih z osteopenijo (%)	15 (35,7 %)	25 (59,2 %)	< 0,01
Normalna MKG	8 (19 %)	5 (11,9 %)	SN
MKG lumbalno (povprečno, min., maks., SD)	-1,85; -3,85; 2,32; 1,44	-1,89; -4,79; 0,51; 1,04	SN
MKG kolka skupno (povprečno, min., maks., SD)	-0,88; -3,71; 1; 1,07	-0,92; -2,65; 0,92; 0,84	SN
ITM (povprečno, min., maks., SD)	31,1; 19,27; 41,5; 5,33	26,76; 21; 36; 3,75	< 0,01

RAZPRAVLJANJE

Pogostnost osteoporozе v Sloveniji je v literaturi 25,7 % za ženske nad 50 let (20). Naša kontrolna skupina je imela odstotek malenkost višji, 28,6 %. V naši preiskovani skupini je bilo obolelih za to boleznijo občutno več, kar 45,2 %. Skupaj z osteopenijo pa je bolnic z zmanjšano MKG 80,9 %, medtem ko jih je bilo v kontrolni skupini 88,1 %. Glede na pregledano literaturo nas je naš rezultat presenetil. Že Douchi je ugotovil manj osteoporozе med preživeli mi po zdravljenju raka endometrija, vendar je to pripisoval večjemu odstotku maščobe v telesu teh bolnic (10). Prav tako je bilo dokazano, da imajo ženske z rakom endometrija manj zlomov kolkov, kar pomeni, da bi morale imeti tudi manj osteoporozе (11, 12). Seveda pa ne smemo spregledati, da je bilo v naši raziskavi statistično značilno več osteopenije v kontrolni starostno ujemajoči se skupini in da med preiskovano ter kontrolno skupino tako rekoč ni razlike v povprečni MKG.

Med primerjavo bolnic z osteoporozo in bolnic z normalno MKG ter z osteopenijo ni bilo statistično značilne razlike v ITM. V primerjavi s preiskovalno je imela kontrolna skupina statistično značilno nižji ITM. Nižja telesna teža je predispozicija za osteoporozo, v naši raziskavi pa so bolnice kljub višjim vrednostim ITM imele več osteoporozе (21, 22). Kljub relativni majhnosti preiskovane skupine in omenjene raziskave sklepamo, da glede na našo raziskavo rak endometrija ima vpliv na MKG in s tem na osteoporozo, saj je bilo več osteoporozе kljub višjemu povprečnemu ITM.

Endogeni hormonski dejavniki, ki hkrati povečujejo verjetnost osteoporotičnega zloma, po drugi strani zmanjšujejo verjetnost rakov endometrija in dojke (23). Če ženskam odstranimo jajčnike, dokazano pade vrednost estrogenov v krvi, kar dolgoročno privede do osteoporozе (24).

V naši raziskavi je od odstranitve rodil do merjenja MKG preteklo povprečno 4,3 leta.

Glede na pomembnost pomanjkanja estrogenov pri izgradnji kosti je v tem času to že povzročilo zmanjšanje MKG (25).

Če so bolnice med zdravljenjem prejele RT, je naša raziskava pokazala, da imajo manj osteoporozе. V tej podskupini jo je imelo 33,3 % bolnic. Skupaj z osteopenijo pa je bolnic z zmanjšano MKG 72,2 %, kar je manj kot povprečno pri vseh bolnicah skupaj. Glede na literaturo je znano, da se poveča verjetnost zlomov po lokalnem obsevanju ginekoloških rakov (26–28).

Čas obolenja glede na menopavzo vpliva na pojavnost osteoporozе. Po pričakovanjih je bilo osteoporozе občutno več v skupini bolnic, ki so zbolele, preden so prešle v menopavzo, saj so vanjo prešle z zdravljenjem umetno in nenadno. Zbolelo je 6 od 10 bolnic (60 %). Z nenadoma povzročeno menopavzo je padec estrogenov pri njih pričakovano povzročil hitrejši nastop osteoporozе.

Ob potrditvi, da je zmanjšanje kostne gostote prisotno po zdravljenju raka endometrija, se nam je pojavilo vprašanje zdravljenja. Po zadnjih smernicah za zdravljenje osteoporozе je osnova sprememba življenjskega sloga, z opustitvijo kajenja in alkohola ter s povečanjem telesne aktivnosti. Obvezen je tudi zadosten vnos kalcija in vitamina D, kar zagotovimo z dodajanjem v prehrano. Nato pride na vrsto farmakologija z antiresorptivi (bisfosfonati) v prvi vrsti (13). Nadomestno hormonsko zdravljenje (NHZ) prav tako preprečuje pojav osteoporozе in hkrati blaži tudi druge simptome klimakterija, vročinske oblike in slabše počutje, dobro vpliva na srce in ožilje ipd. Po eni od raziskav NHZ zmanjša verjetnost zloma kolka za 34 % (29). Trenutno velja, da je NHZ primerno pri bolnicah z osteoporozo s pridruženimi drugimi klimakteričnimi težavami.

Do 90. let prejšnjega stoletja je veljalo, da NHZ pri ženskah po prebolelem raku endometrija ne pride v poštev, saj so pričakovali večje število ponovitev bolezni. Danes vemo, da različne oblike NHZ različno vpli-

vajo na pojavnost določenih rakov. Estrogenski preparati povečujejo verjetnost rakov endometrija in dojke, medtem ko kombinirano NHZ s progestageni in z estrogeni povečuje pojavnost raka dojke, vendar po drugi strani blago zmanjša verjetnost raka endometrija (30).

V zadnjih letih je bilo opravljenih več raziskav, ki so poizkušale dognati, ali NHZ poveča število ponovitev raka endometrija. Glede na rezultate ni bilo povečanega števila ponovitev bolezni v primerjavi s kontrolami. Edina prospektivna, randomizirana raziskava, opravljena med letoma 1997 in 2003, je nakazala nekaj več ponovitev bolezni ob NHZ, in sicer 2,3 % v primerjavi z 1,9 % pri kontroli, kar pa ni bilo statistično pomembno (31). Omenjena raziskava je raziskovala varnost NHZ po zdravljenju raka endometrija stadija I in II, vendar je bila predčasno prekinjena zaradi ugotovitve presežanja tveganja nad koristnostjo. V primerjavi z omenjenim člankom v ostali pregledani literaturi ne zasledimo povečanja ponovitev bolezni. Nasprotno retrospektivne raziskave nakazujejo podaljšano preživetje uporabnic NHZ po prebolelem raku endometrija (32–35). Terapevtsko je za osteoporozo dovolj že 0,25 mg 17-beta-estradiola dnevno, pri čemer je bilo opaženih zelo malo stranskih učinkov (36). Na podlagi do sedaj objavljenih podatkov velja, da je odločitev za NHZ individualna pri vsa-

ki bolnici posebej. Pri stadiju raka I in II zanj ni kontraindikacij (37).

ZAKLJUČKI

V naši raziskavi smo ugotovili višji odstotek osteoporoze med bolnicami, ki so prebolele raka endometrija. Kljub temu da je bil ITM statistično pomembno nižji pri kontrolni skupini, sta bili povprečni MKG praktično enaki. Naši raziskavi najbolj podobna je bila že omenjena raziskava Douchija s sodelavci, ki je imela bistveno strožje izključitvene kriterije, saj preiskovanke niso smele biti kadilke ali uživati alkohola in so bile razen prebolelega raka endometrija zdrave ženske (10). Menimo, da je lahko avtor s tem pretirano zožil izbor svojih preiskovank, da bi lahko izsledki veljali za celotno populacijo žensk, ki so prebolele raka endometrija. Kot razlog za manj osteoporoze je navedel več telesne maščobe. Naša raziskava sicer ni ugotavljala odstotka maščobe v telesu, vendar je ITM odlična korelacija z njo, in kljub temu nismo ugotovili razlike v povprečni MKG.

Z ugotovljenim želimo povečati zavedanje zdravnikov različnih strok, zlasti pa ginekologov, ki te bolnice spremljajo, da zdravljenje raka endometrija ne zmanjša verjetnosti za nastanek osteoporoze kljub običajno večji telesni masi obolelih. Tudi pri teh bolnicah je potrebna zgodnejša diagnostika in primerno zdravljenje osteoporoze.

LITERATURA

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2013 [citirano 2013 Jun 5]. Dosegljivo na: <http://www.slora.si>
2. Mauland KK, Trovik J, Wik E, et al. High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2011; 104: 921-6.
3. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000; 96: 351-8.
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long term health consequences. *Maturitas*. 2010; 65: 161-6.
5. Labrie F. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Prog Brain Res*. 2010; 182: 97-148.
6. Dal Maso L, Tavani A, Zucchetto A, et al. Anthropometric measures at different ages and endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 2011; 104: 1207-13.
7. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol*. 2011; 121: 376-82.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983; 15: 10-7.
9. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 923-9.
10. Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, et al. Bone mineral density in postmenopausal women with endometrial cancer. *Maturitas*. 1999; 31: 165-70.
11. Persson I, Naessén T, Adami HO, et al. Reduced risk of hip fracture in women with endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. 1992; 21: 636-42.
12. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Fracture History and Risk of Breast and Endometrial Cancer. *Am J Epidemiol*. 2001; 153 (11): 1071-8.
13. Kocjan T, Prezelj J, Pfeifer M, et al. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn*. 2013; 82: 207-17.
14. Oyen J, Brudvik C, Gjesdal CG, et al. Osteoporosis as a risk factor for distal radial fractures: a case-control study. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93: 348-56.
15. Tarantino U, Capone A, Planta M, et al. The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy: results from a 3-year multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12: R226.
16. Wendlova J. Expected frequency of femoral neck fractures by fall in the osteoporotic and osteopenic East Slovak female population: Epidemiological study. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160: 399-405.
17. Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, et al. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int*. 2000; 11: 897-904.
18. Versluis RG, Petri H, van de Ven CM, et al. Prevalence of osteoporosis in postmenopausal women in family practice. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999; 143: 20-4.
19. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res*. 1997; 12: 1761-8.
20. Zorz G. Prevalenca osteoporoze v Sloveniji. *ISIS*. 2006; 15: 34-6.
21. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, et al. Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporos Int*. 2005; 16 (2): 163-71.
22. Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, et al. Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int*. 2004; 15 (6): 439-46.
23. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM, et al. Fracture history and risk of breast and endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 2001; 153: 1071-8.
24. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, et al. Hysterectomy, oophorectomy and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 645-51.
25. Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 205-14.

26. Hwang JH, Song SH, Lee JK, et al. Bone mineral density after concurrent chemoradiation in patients with uterine cervical cancer. *Menopause*. 2010; 17: 416–20.
27. Höller U, Hoecht S, Wudel E, et al. Osteoradionecrosis after radiotherapy for gynecologic tumors. *Strahlenther Onkol*. 2001; 177: 291–5.
28. Grigsby PW, Roberts HL, Perez CA. Femoral neck fracture following groin irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 32: 63–7.
29. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321–33.
30. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 304–13.
31. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 587–92.
32. Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1986; 67: 326–30.
33. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, et al. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175: 1195–200.
34. Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. *Obstet Gynecol*. 2001; 97: 555–60.
35. Lauritzen C. Östrogensubstitution in der Postmenopause vor und nach behandeltem Genital- und Mammakarzinom. In: Lauritzen C, ed. *Menopause Hormonsubstitution heute*, S. Basel: Aesopus Verlag; 1993. p. 76–80.
36. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290: 1042–8.
37. Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32 (8): 892–7.

Prispelo 24. 10. 2013