

*W dostępnej literaturze można znaleźć pozycje dotyczące oprócz wielu innych objawów niepożądanych leczenia chemicznego, również doniesienia o niekorzystnym wpływie chemioterapii na tkankę kostną. Wpływ ten obserwowano z jednej strony niejako przy okazji cytotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego lub w przypadkach kolagenoz. Były to zmiany dostrzegalne w klinicznym i radiologicznym badaniu kości. Z drugiej strony prowadzono badania mające na celu zobjektywizowanie tych obserwacji i dowiedzenie ich rzeczywistego związku z leczeniem cytotoksycznym. Było to przede wszystkim badanie gęstości mineralnej kości (BMD), ale także badania biochemiczne oraz radiometryczne. Odrębną grupą badań związanych z toksycznością cytostatyków dla tkanki kostnej były doświadczenia laboratoryjne, szczególnie na zwierzętach. Pozwoliły one na inwazyjne zaobserwowanie procesów zachodzących w tkance kostnej po podaniu cytostatyków. Były to przede wszystkim badania histomorfometryczne, niekiedy skorelowane z biochemicznymi. Wszystkie te obserwacje pozwalają na zorientowanie się w różnorodności zmian zachodzących w kości i jej komórkach pod wpływem chemioterapii. Szczególne znaczenie zdaje się mieć ablacyjne działanie cytostatyków na gonady. Nie bez znaczenia są jednak inne mechanizmy, w tym również bezpośrednie oddziaływanie leku na komórki kości i jej substancji międzykomórkowej.*

*Słowa kluczowe: objawy uboczne chemioterapii, osteoporoza, tkanka kostna.*

# Wpływ leczenia cytotoksycznego na tkankę kostną

## *The effect of cytotoxic treatment on bone tissue*

Krzysztof Leśniewski-Kmak<sup>1</sup>, Janusz Wojtacki<sup>2</sup>,  
Wojciech Z. Pawlak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Onkologii, Centralny Szpital Wojskowej Akademii Medycznej, Warszawa

<sup>2</sup> Oddział Radioterapii, Szpital Morski im. PCK, Gdynia

Leczenie cytotoksyczne obciążone jest istotnymi objawami niepożądanymi, występującymi niekiedy już w trakcie podawania cytostatyków lub pomiędzy cyklami. Wpływ chemioterapii na tkankę kostną, którego efekt – ze względu na metabolizm kości – najczęściej przesunięty jest w czasie i ujawnia się zwykle tylko u chorych o lepszym rokowaniu, nie znajduje się w centrum zainteresowania, w tym również w kontekście zapobiegania mu. Wystąpienie niepożądanych objawów chemioterapii ze strony kości może jednak – szczególnie u osób o dobrym rokowaniu – być w perspektywie przyczyną dolegliwości znacznie pogarszających komfort życia. Tym bardziej, że ten rodzaj leczenia skojarzony jest często ze steroi- i radioterapią.

### **OBSERWACJE KLINICZNE**

Już w latach 60. ubiegłego wieku opublikowano wyniki badania wpływu leczenia metotreksatem na gospodarkę wapniową, wykazując zwiększoną zawartość tego pierwiastka w moczu, kale i surowicy krwi, a pośrednio jego zwiększoną resorpcję z kości w trakcie chemioterapii [1]. Z czasem dołączy-

ły się obserwacje z klinik hematologicznych, wskazujące na silne dolegliwości bólowe i trudno zrażliwione złamania kości długich, występujące u chorych w trakcie leczenia i remisji po leczeniu ostrych białaczek z użyciem metotreksatu [2–8]. Chociaż istotne znaczenie miały wysokie dawki stosowanych steroidów, dużą rolę przypisywano działaniu cytostatyków. Obniżenie gęstości mineralnej kości (BMD) oraz takie cechy jakościowe osteopenii, jak zwężenie warstwy korowej, obniżenie wskaźnika Singha, czy *wyraźniejsze* (na skutek przerzedzenia) beleczkowanie lub przeciwnie – zanik struktury obrazu beleczek, zaobserwowano w radiogramach kości pacjentów klinik hematologicznych.

Podobne doniesienia pochodzą z obserwacji chorych leczonych metotreksatem z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy [9–17]. U pacjentów z tej grupy stwierdzano po leczeniu nie tylko kliniczne objawy osteopatii, ale również zmiany w badaniach histologicznych i biochemicznych kości. W przypadkach leczonych niskimi cotygodniowymi dawkami metotreksatu odnotowano triadę objawów, na którą składały się: oste-

*Current knowledge about side effects of chemotherapy includes – besides many others – observations related to bone tissue. First publications concerning this problem date from sixties of 20<sup>th</sup> century. Initial data comes from oncology, haematology and internal medicine. The data was based on clinical examination, bone x-rays photos, knowledge arising from treatment and follow-up periods. It formed specific background and forced physicians to launch clinical trials, aimed to demonstrate and assess existing relationship between the phenomenon – namely osteopenia and osteoporosis – and cytotoxic treatment. It was bone mineral density (BMD) test to be found the main tool of estimation, but biochemistry investigations and quantitative assessment of bone radiostructure were useful as well. Patients – children and adults – suffering from collagen diseases, brain tumours, breast cancer, sarcomas, Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas, and leukaemia (after standard or high dose chemotherapy with autologous blood stem cell transplantation) were subjects of all these trials. Several cytotoxic agents of different mechanisms of action (i.e. methotrexate, doxorubicin, busulfan, ifosfamide) reveal this kind of toxicity. Pain, fractures, certain changes in x-rays (Singh index), bone mineral density decrease etc. were described as main symptoms. Osteopenia and osteoporosis can be induced in different mechanisms: directly due to influence of cytotoxic treatment on bone tissue, and, what is also important, by ablative influence on gonads. The latest observation can be supported with several cases of osteopenia and osteoporosis in chemotherapy treated premenopausal women, developed due to premature amenorrhoea. Interestingly the same mechanism can also occur in men. On the other hand direct influence of cytotoxic treatment on bone tissue is also important. Another*

oporoza, silne bóle dalszej części pierszczy i jej kompresyjne złamania [9]. Zaobserwowano też – na podstawie biopsji grzebienia biodrowego – zahamowanie czynności osteoblastów [13], a także wystąpił znamienny spadek syntezy osteokalcyny w osteoblastach – w obu badaniach po cotygodniowym podawaniu metotreksatu w niskich dawkach [14]. Dane te zgodne są z ujawniającym się wpływem metotreksatu na osteoblasty w warunkach *in vitro*, w którym ten cytostatyk okazał się silnym inhibitorem proliferacji komórek kościotwórczych, wpływającym na metabolizm kości i jej regenerację [15, 16]. Nie stwierdzono natomiast wpływu leku na różnicowanie osteoblastów [16]. Na możliwość bezpośredniego oddziaływania metotreksatu na kość wskazuje wysokie stężenie leku zarówno w kości korowej, jak i beleczkowatej w dzień po podaniu domięśniowym [17]. Katz i wsp. [18] opisali znamienne obniżenie poziomu parathormonu i stężenia całkowitego wapnia we krwi w odpowiedzi na niskie dawki metotreksatu, sugerując bezpośredni wpływ na wydzielanie tego hormonu. Nie wykazano natomiast istotnych zmian w stężeniu wolnego wapnia i osteokalcyny we krwi oraz gęstości mineralnej kości mierzonej przy użyciu absorbcjometrii podwójnej wiązki fotonowej (DPA). Również Carbone i wsp. [19] nie potwierdzili zmian gęstości mineralnej kości w wyniku leczenia niskimi dawkami metotreksatu.

Natomiast wśród chorych na nowotwory lite, jak guzy mózgu występujące u dzieci, leczonych z tego powodu skumulowaną dawką metotreksatu 20 g/m<sup>2</sup>, 80 g/m<sup>2</sup> i 135 g/m<sup>2</sup> stwierdzono osteopatię, sugerując wewnątrzkomórkową akumulację cytostatyku i jego poliglutaminianowej pochodnej jako przyczynę toksyczności dla kości [20]. Ocena radiologiczna i scyntygraficzna kości 87 chorych na kostniakomięsaka [21] wykaza-

ła u ośmiorga z nich objawy anatomiczne do towarzyszących leczeniu białaczek wysokimi dawkami metotreksatu. Były to: osteopenia, strefy rzekomego wapnienia i wielogniskowość procesu. Najczęściej dotkniętymi przez te powikłania były kości: ramieniowa, piętowa, łonowa i piszczelowa. Stwierdzono też znamienne różnicę pomiędzy wiekiem chorych ze zmianami w kościach (średnia wieku 9,2 lat) i pozostałych (średnia wieku 14,9 lat) –  $p < 0,001$  – co potwierdza większą wrażliwość kości będącej na wcześniejszym etapie rozwoju. Nie stwierdzono bezpośredniego wpływu wielkości dawki na wystąpienie osteopatii. Inny opisany fakt to różnica wyników pomiarów gęstości mineralnej kości (BMD) w 6 do 9 mies. po zakończeniu chemioterapii kostniakomięsaka adriamycyną i cisplatyną w skojarzeniu z niską (750 mg/m<sup>2</sup>) i wysoką (7,5 mg/m<sup>2</sup>) dawką metotreksatu. Wysokość dawki zależna była od wyniku randomizacji, a pomiary przeprowadzono pomiędzy dystalną i środkową 1/3 kości promieniowej (*mid point – MP*) oraz w miejscu, gdzie odległość pomiędzy kośćmi przedramienia wynosi 5 mm (*modified distal point – MDP*). Wyniki pomiarów u osób leczonych różnymi dawkami zestawiono z grupą kontrolną, a znamienne obniżenie BMD w grupie wysokodawkowej wskazuje na zależność osteopenii od dawki. Brak widocznego wpływu niskich dawek leku na kość ma być efektem jej intensywnego rozwoju u chorych na kostniakomięsaka – nowotwór występujący częściej u osób wysokich. Wystąpienie zaś wyraźnej osteopenii w MDP kości poddanej wysokiej dawce metotreksatu – w miejscu, gdzie struktura beleczkowata jest dominująca – koreluje z faktem, iż ten rodzaj kości jest szczególnie wrażliwy na działanie również innych czynników wywołujących osteopenię, jak deficyt estrogenów czy steroidoterapia [22].

*kind of investigations related to changes in bone tissue due to chemotherapy was conducted in laboratory, mainly using animal models. These studies gave an opportunity to demonstrate – by invasive methods – microscopic symptoms of chemotherapy effects on bone. Tissue histomorphometry revealed osteopenia in treated animals. Comparison of samples from treated and untreated groups demonstrated the remarkable decrement in bone mass, changes in matrix and bone cells activity. Chemotherapy is still one of the mainstays of anticancer management. It is important to remember about possibility of appearance not symptoms – not related to cancer but treatment – which can suggest metastatic disease. On the other hand osteopenia and osteoporosis may have important influence on quality of life, particularly in cases of young patients with good prognosis.*

*Key words: chemotherapy side effects, bone, osteoporosis.*

Godny odnotowania jest niekorzystny wpływ ifosfamid i jego połączeń na tkankę kostną, podczas chemioterapii stosowanej u młodych chorych. Pojawiające się w trakcie stosowania tego leku uszkodzenie kanalików nerkowych prowadzi do upośledzenia reabsorpcji fosforanów, a przez to do kwasicy metabolicznej oraz utraty fosforanów i wapnia z moczem [23]. Konsekwencją tego mogą być stwierdzone u dzieci przyjmujących ifosfamid obniżenie gęstości mineralnej kości [24] i objawy osteomalacji [25, 26]. Chemioterapia ifosfamidem może też łączyć się z obniżeniem poziomu osteokalcyneu w surowicy krwi [27].

Istotnym czynnikiem wywołującym osteopenię u kobiet po chemioterapii, jest zahamowanie czynności jajników, manifestujące się przedwczesną menopauzą lub zaburzeniami miesiączkowania. Zaobserwowano znamienne statystycznie obniżenie gęstości kości beleczkowej i korowej w przypadkach z wypadnięciem funkcji jajników, w porównaniu z pacjentkami zachowującymi normalną ich czynność – w grupie kobiet leczonych z powodu ziarnicy złośliwej [28, 29]. Wpływowi chemioterapii na gonady przypisuje się również obniżenie gęstości mineralnej kości u leczonych z tego samego powodu mężczyzn, za czym przemawia korelacja pomiędzy gęstością mineralną kości a poziomem testosteronu [30]. Chociaż zaburzenia funkcji gonad występują częściej u chorych leczonych z powodu ziarnicy złośliwej w porównaniu z chorymi na chłoniaki niezłośliwe – co tłumaczy się różnicą w częstości stosowania radioterapii i prokarbazyny [31] – to obniżenie gęstości mineralnej kości występuje również u kobiet leczonych na chłoniaki złośliwe niezłośliwe. Odpowiedzialność za to przypisuje się nie tylko wysokim dawkom steroidów, ale też stosowanym cytostatykom [32].

Obniżenie gęstości mineralnej kości występujące u chorych leczonych

chemicznie z powodu raka piersi w wieku przedmenopauzalnym również należy łączyć z zaburzeniem funkcji jajników. W badaniu Bruninga [33] podawanie chemioterapii związane było z częstszym występowaniem przedwczesnej menopauzy i znamienym obniżeniem gęstości mineralnej kości w porównaniu do grupy kontrolnej kobiet w wieku przedmenopauzalnym po amputacji piersi, nieleczonych chemicznie. W badaniu ZEBRA poprawa mineralizacji kości nie ujawniła się jeszcze po trzech latach od zakończenia chemioterapii adjuwantowej wg schematu CMF (cyklofosfamid, metotretsat, 5-fluorouracyl) [34]. Efekt chemioterapii wywołany w kościach kobiet w wieku przedmenopauzalnym leczonych z powodu raka piersi, dał się również stwierdzić w badaniu radiostruktury, przeprowadzonym oryginalną metodą opracowaną przez Zielińskiego. Zmniejszenie grubości beleczek i względnego pola zajmowanego przez beleczki, koreluje z klinicznymi i doświadczalnymi doniesieniami o hamującym działaniu metotretksatu na proliferację i aktywność osteoblastów, a co za tym idzie wolniejszym tworzeniu osteoidu i regeneracji kości, w której zaczynają przeważać procesy resorpcji i w której objętość masy kostnej zmniejsza się. Odzwierciedleniem zaburzeń mineralizacji może być stwierdzone zmniejszenie średniej gęstości radiologicznej kości. Porównanie wyników grupy chorych po chemioterapii z grupą kontrolną w podobnym wieku i z chorymi z jawną klinicznie osteoporozą starczą lub pomenopauzalną, zbliża ją pod względem radiostruktury do grupy kobiet w podobnym wieku [37].

Wobec przytoczonych wyżej faktów oczywiste jest, że podobne objawy wywołuje chemioterapia wysokodawkowa z przeszczepem szpiku lub krążącymi komórkami progenitorowymi [38–41]. Po kondycjonowaniu wyłącznie chemioterapią, tylko 30 proc. leczonych kobiet zachowuje czynność jajników

[38], a przy skojarzeniu z radioterapią (radioterapia całego ciała – TBI) prawidłowe funkcjonowanie gonad traci ponad 90 proc. chorych [39]. Nic zatem dziwnego, że Castaneda i wsp. stwierdzili występowanie osteopenii u 33 proc., a osteoporozy u 18 proc. leczonych z zastosowaniem przeszczepu szpiku [40]. Szczególną rolę w hamowaniu czynności jajników przypisuje się stosowanemu w wysokiej dawce busulfanowi [41].

Obserwacje kliniczne i laboratoryjne skłoniły badaczy do poszukiwania metod zapobiegania efektowi wywołanemu w tkance kostnej przez chemioterapię. Dostny bifosfonian kłodronat, stosowany u kobiet leczonych adjuwantowo po operacji z powodu raka piersi, badano pod kątem zapobiegania osteopenii, a także zmniejszenia częstości występowania przerzutów do kości. W badaniach fińskich nie tylko potwierdzono obniżenie gęstości mineralnej kości w wyniku wywołanej chemioterapią ablacji jajników, ale również wykazano ochronny wpływ kłodronianu, wyrażony znamienne mniejszym ubytkiem masy kostnej. Gęstość mineralna kości u chorych z zachowaną czynnością jajników zmieniała się minimalnie [35, 36]. Zbieżne są wyniki pracy Powlesa i wsp. [42]. Interesujące w kontekście wzajemnego oddziaływania komórki nowotworowej i osteoklastu, przybierającego postać dodatniego sprzężenia zwrotnego [43], są wyniki badań klinicznych, których celem było sprawdzenie skuteczności kłodronianu w zapobieganiu przerzutom raka piersi do kości. vanHolten-Verzantvoort i wsp., którzy podawali lek w przypadkach nawrotowej choroby bez przerzutów w kośćcu [44] oraz Saarto w leczeniu adjuwantowym [45], nie wykazali wpływu kłodronianu na zapobieganie występowaniu wznowy w kośćcu. Przeciwnie są wnioski z szeregu innych prac, w tym dużego badania Powlesa [46–49].

## BADANIA LABORATORYJNE

Badania na modelu zwierzęcym pozwalają na inwazyjne określenie zmian zachodzących w tkance kostnej pod wpływem chemioterapii. Szereg tego rodzaju doświadczeń dowiódł upośledzenia formowania nowej tkanki kostnej przez cytostatyki, zmiany aktywności komórek kości, a także uszczuplenia objętości kości beleczkowatej [50–56]. I tak w badaniu histomorfometrycznym kręgów dwóch grup szczurów, którym podano doksorubicynę lub metotreksat, stwierdzono 27-procentowe zmniejszenie objętości kości beleczkowatej w grupie przyjmującej metotreksat, w porównaniu z grupą kontrolną – w grupie po doksorubicynie wartości osiągnęły wartości pośrednie, jednak statystycznie znamienne niższe niż w grupie kontrolnej. Odnotowano też w obu grupach obniżone formowanie osteoidu – szczególnie po metotreksacie, co tłumaczy się jego wpływem zarówno na syntezę rRNA, jak i mRNA. Z kolei parametry charakteryzujące resorpcję kości, jak powierzchnia beleczek pokryta osteoklastami czy ilość osteoklastów na milimetr powierzchni belecзки, były wyższe tylko po metotreksacie. Autorzy przywiązują dużą wagę do hamującej syntezę białka roli cytostatyków, jako mniej istotne traktują zaburzenia mineralizacji [52]. Efekty te dotyczyły efektu zaistniałego w krótkim czasie (zwierzęta zabijano w 14. dniu od rozpoczęcia protokołu), wyraźne są jednak także po 30, 80 i 170 dniach od dootrzewnowego podania metotreksatu. Wheeler i wsp. [53] oceniali zmiany zachodzące w kościach udowej i piszczelowej szczurów po 30, 80 i 170 dniach od dootrzewnowego podania metotreksatu. W porównaniu z grupą kontrolną odnotowano znamienne zmniejszenie powierzchni mineralizacji i objętości kości beleczkowatej w 80. i 170. dniu badania oraz wzrost powierzchni zajmowanej przez osteoklasty – przy jednoczesnym zahamowaniu przyrostu podłużnego ko-

ści. Zmieniła się aktywność komórek kostnych: zmniejszyła osteoblastów i zwiększyła osteoklastów. Minimalny był wpływ podawania cytostatyku na właściwości biomechaniczne kości. Z kolei wynikiem podawania metotreksatu dootrzewnowo z jednoczesną owariektomią lub bez niej przez 16 tyg. było, w porównaniu z grupą kontrolną, znamienne zahamowanie procesu formowania kości (oceniające na podstawie poziomu fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny) oraz nasilenie resorpcji przejawiającej się zmianami poziomu hydroksyproliny w moczu. O obu zjawiskach świadczą też zmiany w wynikach badań histomorfometrycznych. Masa kostna znamienne niższa była w grupie po chemioterapii [54]. Zbieżne są wnioski z kolejnego badania, mówiące o zahamowaniu przyrostu tkanki kostnej, na skutek demineralizacji jej substancji międzykomórkowej w trakcie podawania doksorubicyny i metotreksatu. Stwierdzono też różnicę w mechanizmie działania cytostatyków na poziomie komórkowym [55]. Przyczyn różnicy w oddziaływaniu chemioterapii na liczbę osteoblastów i osteoklastów poszukuje się w mniejszej toksyczności cytostatyków dla prekursorów komórek kościotwórczych, co z kolei może być związane z różnicą w dystrybucji leku w różnych obszarach tkanki kostnej [56]. Podkreśla się, że cytostatyki działają toksycznie na kości nie tylko ze względu na wywołane zaburzenia czynności gonad [51]. Jednym z takich mechanizmów może być wpływ na interakcje pomiędzy parathormonem a jego receptorem lub/i osłabienie przepływu informacji z kompleksu hormon – receptor do cyklicznej adenylowej [57]. Interesujący jest fakt hamowania przez metotreksat syntezy interleukiny-2 $\beta$  i stymulowanie uwalniania antagonisty receptorów dla interleukiny-2 $\beta$  w komórkach mononuklearnych ludzkiego szpiku kostnego – dzieje się tak, pomimo że niedobór hormonów płciowych sprzyja podwyższonej aktywności cytokin zapalnych [58].

## PODSUMOWANIE

Pomimo poszukiwania nowych leków i metod, chemioterapia jest nadal jednym z filarów leczenia przeciwnowotworowego, stosowanym również szeroko w reumatologii. Przegląd danych literaturowych obrazuje kliniczne postacie, jakie może przybrać jej toksyczny wpływ na kości. Niezwykle interesujące, nie tylko ze względów poznawczych, jest przeanalizowanie mikroskopowych zmian możliwych do zaobserwowania w obrębie tkanki kostnej, dotyczących zarówno jej komórek, jak i substancji międzykomórkowej. Narażenie na pozanowotworowe dolegliwości ze strony kości jest warte uwagi choćby dlatego, że w trakcie obserwacji po leczeniu może błędnie sugerować pojawienie się przerzutów. Nie do pominięcia jest również wpływ na późniejszą jakość życia, szczególnie chorych o lepszym rokowaniu.

## PIŚMIENNICTWO

- Nevinny HB, Krant MJ, Moore EW. *Metabolism* 1965; 14: 135-9.
- Ragab AH, French RS, Vietti TJ. *Cancer* 1970; 25: 580-5.
- O'Regan S, Melhorn DK, Newman AJ. *Am J Dis Child* 1973; 126: 489-90.
- Stanisavljevic S, Babcock AL. *Clin Ortho*, 1977; 125: 139-44.
- Hui L, Wiernik PH. *Am J Hematol* 1996; 52: 184-8.
- Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H. *Cancer* 1976; 37: 1048-54.
- Schwartz A M, Leonidas JC. *Skeletal Radiol* 1984; 11: 13-6.
- Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, Barr RD. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1774-83.
- Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. *Arch Dermat* 1996; 132: 184-7.
- Maenaut K, Westhovens R, Dequeker J. *J Rheumatol* 1996; 23: 2156-9.
- Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J, Westhovens R. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (Suppl 12), S21-S26.
- Shapira D, Scharf Y. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 130-1.
- Preston SJ, Diamond T, Scott A, Laurent MR. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 582-5.
- Ward SB, Smith JB, Maccario D, Abruzzo JL. *Arthritis Rheum*, 1992; 35 (suppl 5): R5.
- Scheven BA, van der Veen MJ, Damen CA, Labefer FP, van Rijn HJ, Bijlsma JW, Duursma SA. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 874-80.
- van der Veen MJ, Scheven BA, van Roy JL, Damen CA, Labefer FP, Bijlsma JW. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 342-9.
- Bologna C, Edno L, Anaya J-M, et al. *Arthritis Rheum* 1994; 12: 1770-3.
- Katz JN, Le Boff MS, Wade JP, Brown EM, Liang MH. *Clin Res* 1989; 37: 509A.
- Carbone LD, Kaeley G, McKown KM, Cremer M, Palmieri G, Kaplan S. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 100-1.
- Meister B, Gassner I, Streif W, Dengg K, Fink FM. *Med Pediatr Onkol* 1994; 23: 493-6.
- Ecklund K, Laor T, Goorin AM, Connolly LP, Jaramillo D. *Radiology* 1997; 202: 543-7.
- Gnudi S, Butturini L, Ripamonti C, Avella M, Bacci G. *Ital J Orthop Traumatol* 1988; 14: 227-31.
- Smeitink J, Verreussel M, Schroder C, Lippens R. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 164-6.
- De Schepper J, Hachimi-Idrissi S, Louis O, Maurus R, Otten J. *Arch Dis Child* 1994; 71: 346-8.
- Burk CD, Restaino I, Kaplan BS, Meadows AT. *J Pediatr* 1990; 117: 331-5.
- Skinner R, Pearson AD, Price L, Colulhard MG, Craft AW. *Archives of Disease in Childhood*, 1990; 65: 732-8.
- Kother M, Schindler J, Oette K, et al. *In Vivo* 1992; 6: 219-21.
- Kreuser, et al. *Ann Oncol* 1992; 3, suppl 4, 105-10.
- Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, McDermott K, Gnecco C, Schneider R, Lacher MJ, Lane JM. *Am J Med* 1988; 85: 65-72.
- Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, Crowther DC, Adams JE, Shalet SM. *Br J Cancer* 1994; 70: 371-5.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, Kuczyk M, Schuppert F, Poliwoda H. *Ann Hematol* 1994; 68: 105-10.
- Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. *Hematol Oncol* 1992; 10: 181-7.
- Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, van den Ende A, Hart A. *Br J Cancer* 1990; 61: 308-10.
- Blamey R, Fogelman I. 24<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 10-13.12.2001. abstr 244.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-7.
- Vehmanen L, Saarto T, Elomaa T, Mäkeiä P, Välimäki M, Blomqvist C. *J Clin Oncol* 2001; 37: 2373-8.
- Leśniewski-Kmak K, Zieliński KW, Szczylik C. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 73: 189-97.
- Chatterjee R, Mills W, Katz M, et al. *Transplant* 1994; 13: 511-7.
- Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2359-63.
- Castaneda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Diaz A, Garcia-Vadillo A. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 343-7.
- Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Coanet D, Benhamou E, Bougneres PF. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 989-94.
- Powles TJ, McCloskey E, Paterson AHG, Ashley S, Tidy A, Kanis JA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: abstr 460.
- Roodman GD. *J Clin Oncol* 2000; 19: 3562-71.
- Van Holten-Verzantvoort AT, Hermans J, Beex LV, Blijham G, Cleton FJ, van Eck-Smit BC, Sleeboom HP, Papapoulos SE. *Eur J Cancer* 1996; 32A, 450-54.
- Saarto T, Blomqvist C, Virkunen P, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18, abstr. 48.
- JA, Powles T, Paterson AH, McCloskey EV, Ashley S. *Bone* 1996; 19: 663-7.
- Diel IJ, Kaufmann M, Costa SD, Holle R, von Minckwitz G, Solomayer EF, Kaul S, Basterd G. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1652-8.
- Diel I, Solomayer EP, Costa S, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Basterd. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-63.
- Powles TJ, Paterson S, Kanis JA, et al. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-24.
- Young DM, Fioravanti JL, Olson HM. *Tissue Res* 1975; 18: 47-63.
- Wang TM, Shih C. *Acta Anat (Basel)* 1986; 127: 93-9.
- Friedlander GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood MJ, Baron R. *J Bone Joint Surg Am*, 1984; 66: 602-7.
- Wheeler DL, van der Griend RA, Wroński TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE. *Bone* 1995; 16: 215-21.
- May KP, West SG, McDermot MT, et al. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 201-6.
- Nilsson OS, Bauer HC, Brostrom LA. *J Orthop Res* 1990; 8: 199-204.
- Sirotnak FM, Moccio DM. *Cancer Res* 1980; 40: 1230-4.
- Kohler G, Shen V, Peck WA. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 279-84.
- Seitz M, Zwicker M, Loetscher P. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2032-8.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Krzysztof Leśniewski-Kmak  
Klinika Onkologii  
Centralny Szpital  
Wojskowej Akademii Medycznej  
ul. Szaserów 128  
00-909 Warszawa  
tel. (022) 6817 163/235  
faks (022) 68610 3098  
mierzeja@poczta.onet.pl