

# Osteoporoza jako powikłanie leczenia niektórych nowotworów

## *Osteoporosis due to the treatment of some neoplasms*

Marek Spaczyński, Marcin Przybylski, Irina Kaplenko, Ewa Nowak-Markwitz

*Artykuł omawia najważniejsze problemy związane z osteoporozą, występującą jako konsekwencja chorób nowotworowych lub ich leczenia. Charakteryzuje patogenezę tego zjawiska wraz z jego implikacjami klinicznymi oraz wpływem na jakość życia pacjenta. Jednak zasadniczym celem artykułu jest wyodrębnienie grup wysokiego ryzyka zagrożenia osteoporozą wtórną oraz uświadomienie tego problemu praktykującym klinicytom, stykającym się na co dzień z problemem choroby nowotworowej.*

*Słowa kluczowe: osteoporoza, rak, nowotwór, jakość życia*

*(Przegląd Menopauzalny 2003; 4:46–52)*

### Wstęp

Śledząc artykuły ukazujące się na łamach periodyków medycznych czy też czasopism popularnonaukowych, mogłoby się wydawać, że na temat osteoporozy napisano i powiedziano już wszystko. Jednak po głębszej analizie tego problemu dochodzimy do przekonania, że tak nie jest.

Problem osteoporozy wtórnej, kiedyś marginalny, zatacza coraz szersze kręgi wśród pacjentów, wraz z postępem, który dokonuje się z każdym rokiem w naukach medycznych. Nawet pomimo braku spektakularnych sukcesów, podobnie sytuacja przedstawia się w onkologii. Nowoczesna diagnostyka, która pozwala na szybsze postawienie diagnozy, oraz leczenie oparte już nie na wyczuciu pojedynczych osób lecz na zasadach EBM (*evidence based medicine*) przyczyniają się do stałego zwiększania odsetka przeżyć 5-letnich u pacjentów leczonych z powodu chorób nowotworowych. Sukcesy te skłaniają jednak do zastanowienia się nad dalszymi losami tych ludzi i konsekwencjami, nieraz bardzo agresywnego leczenia, w aspekcie jakości ich życia.

### Podstawowe pojęcia

Dla porządku i właściwego zrozumienia przedstawiono najistotniejsze definicje.

*Osteoporoza* jest to uogólniona choroba kości, którą wyróżnia spadek masy kostnej oraz zniszczenie jej mikroarchitektury, co w konsekwencji prowadzi do zwiększonej podatności na złamania. Osteoporoza dzieli się na 2 grupy – pierwotną i wtórną. W osteoporozie pierwotnej ze względu na patomechanizm wyodrębniono inwolucyjną i idiopatyczną. Osteoporoza inwolucyjna dzieli się na typ I – pomenopauzalny, który dotyczy kobiet i typ II – starczy, dotyczący obu płci. Jednak przedmiotem tego artykułu jest osteoporoza wtórna, związana z określonymi jednostkami chorobowymi lub stosowaniem leków (ryc. 1.).

Wśród czynników ryzyka osteoporozy należy wymienić: zaawansowany wiek, czynniki genetyczne (płeć żeńska, rasa biała, osteoporoza w wywiadzie rodzinnym), czynniki antropometryczne (niski wzrost, mała masa ciała, szczupła sylwetka) i hormonalne (przedwczesna menopauza, zarówno naturalna, jak i chirurgiczna). Bardzo istotny jest również szeroko po-

Klinika Onkologii Ginekologicznej Katedry Ginekologii i Położnictwa, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, kierownik: prof. dr hab. Marek Spaczyński



jęty styl życia, a szczególnie niewłaściwa dieta, palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, brak ćwiczeń fizycznych. Analizując problem osteoporozy wtórnej, czy też nasilenia osteoporozy pierwotnej, istotne są choroby towarzyszące, spośród których wymienić należy hiperkortyzolizm, nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, cukrzycę typu I, *anorexia nervosa*.

Jak już wspomniano, wraz z postępem diagnostyki i leczenia w onkologii, osteoporoza stała się jednym z nieodłącznych następstw skutecznego leczenia przeciwnowotworowego. Doskonale wiadomo, że pozostawiona sama sobie prowadzi do złamań, które trudno wyleczyć, co w konsekwencji upośledza aktywność, a dla wielu pacjentów – szczególnie w podeszłym wieku – kończy się śmiercią.

Złamania spowodowane osteoporozą najczęściej zlokalizowane są w okolicy szyjki kości udowej, nasady dalszej kości promieniowej i okolicy lędźwiowej kręgosłupa – tzw. złamania kompresyjne. Skutkiem takich złamań jest przewlekły ból, unieruchomienie i co za tym idzie – brak samodzielności, które drastycznie obniżają jakość życia pacjentów. Wykazano, że 10–20% pacjentów ze złamaniem szyjki kości udowej wymaga długotrwałej hospitalizacji, a u 20% niezbędna jest dalsza stała opieka po opuszczeniu szpitala [1]. U wielu pomimo intensywnego leczenia choroba prowadzi do śmierci.

Leczenie objawowej osteoporozy jest bardzo trudne i daje niezadowalające rezultaty. Skuteczna terapia jest możliwa tylko we wczesnym okresie rozwoju choroby. Badania densytometryczne, które należy wykonywać okresowo w grupach podwyższonego ryzyka, przyczyniają się do poprawy skuteczności leczenia osteoporozy.

W trakcie leczenia przeciwnowotworowego dochodzi do rozwoju osteoporozy wtórnej, na drodze dwóch mechanizmów: hipogonadyzmu lub bezpośredniego oddziaływania na tkankę kostną.

## Osteoporoza w mechanizmie hipogonadyzmu

Hipogonadyzm może być zjawiskiem zamierzonym w strategii przeciwnowotworowej lub nieuniknioną konsekwencją działań lekarskich. U kobiet zdrowych estrogeny w swoim działaniu na tkankę kostną obniżają wydzielanie IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF (z monocytów) oraz IL-6 (z osteoblastów), co hamuje procesy kościogubne, promując osteogenezę. Prowadzi to do obniżenia stężenia  $Ca^{++}$  w surowicy krwi i hamuje wydalania  $Ca^{++}$  przez nerki, w konsekwencji przeciwdziałając obniżeniu poziomu kalcytoniny. W sytuacji niedoboru estrogenów dochodzi do nasilenia procesów resorpcji w kościach, wzrostu stężenia  $Ca^{++}$  w surowicy, obniżenia stężenia parathormonu (PTH), obniżenia

### I Pierwotna.

#### 1. Inwolucyjna:

a. typ I – pomenopauzalna –

dotyczy kobiet,

b. typ II – starcza – dotyczy obu płci:

#### 2. Idiopatyczna.

**II Wtórna** – związana z określonymi jednostkami chorobowymi lub stosowaniem leków.

### Ryc. 1. Podział osteoporozy

powstawania aktywnej postaci witaminy  $D_3$  w nerkach i obniżenia wchłaniania  $Ca^{++}$  w jelitach. Odbija się to negatywnie na strukturze tkanki kostnej. Z zamierzonym hipogonadyzmem mamy najczęściej do czynienia u pacjentów leczonych z powodu raka piersi i raka prostaty, gdzie jest częścią strategii. Natomiast jako skutek uboczny terapii występuje m.in. w czasie leczenia ziarnicy złośliwej (chłoniak Hodgkina) i chłoniaków niezłośliwych, przy przeszczepach szpiku kostnego, w leczeniu guzów mózgu i raka tarczycy.

## Osteoporoza u pacjentek leczonych z powodu raka piersi

Mechanizm hipogonadyzmu w czasie leczenia raka piersi związany jest z pooperacyjną chemioterapią adjuwantową. W stosowanych schematach leczenia znajduje się cyklofosfamid (CMF, AC, FAC etc.), który uznano za główny czynnik sprawczy. Późniejsze uzupełniające leczenie hormonalne antyestrogenami lub inaczej selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (SERMs), takimi jak tamoxifen, toremifen, droloxifen, inhibitorami aromatazy – aminoglutetymid, anastrozol, letrozol czy też analogami GnRH, dodatkowo przyczynia się do wystąpienia osteoporozy wtórnej.

W badaniach pacjentek poddanych chemioterapii z powodu raka piersi zaobserwowano, że u 63–96% miesięczkujących kobiet pojawia się niewydolność jajników w ciągu pierwszego roku stosowania chemioterapii pooperacyjnej, a cyklofosfamid uznano za główny czynnik sprawczy. Obserwowany równocześnie wzrost stężenia LH i FSH wyklucza pierwotne uszkodzenie przysadki lub podwzgórza i potwierdza pierwotne uszkodzenie gonady [2]. Ryzyko wystąpienia niedomogi jajników zależy od wieku pacjentki, czasu leczenia, całkowitej dawki leku. U pacjentek starszych, leczonych dłużej, wyższymi dawkami leków, ryzyko jest wyższe.



W leczeniu hormonalnym raka piersi wykorzystuje się selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMs), np. tamoxifen, które głównie blokują receptory estrogenowe i pomimo że posiadają pewną wewnętrzną aktywność estrogeną, prowadzą do rozwoju osteoporozy, która jest skutkiem dużo słabszego działania w porównaniu do naturalnych estrogenów. W przypadku analogów GnRH, bardzo skutecznych w leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet przed menopauzą zaobserwowano, że prowadzą do obniżenia gęstości kości w odcinku lędźwiowym po 6 mies. terapii [3].

W leczeniu raka piersi u kobiet po menopauzie, u których źródłem estrogenów pozostaje obwodowa konwersja z androgenów, stosuje się inhibitory aromatazy (np. letrozol). Wydaje się, że dodatkowo nasilają one procesy kościogubne przez zahamowanie resorpcji zwrotnej  $Ca^{++}$  w nerkach i zmniejszenie jego wchłaniania w jelitach, co z kolei prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc (wzrost PTH), a w konsekwencji do nasilenia procesów osteoporotycznych [4–6].

## Hipogonadyzm w przebiegu leczenia raka prostaty

Bezspornym faktem jest, że długotrwała terapia antyandrogenowa jest leczeniem z wyboru w zaawansowanych stadiach raka prostaty, dając dobre wyniki. Istnieją 2 formy takiego leczenia. Pierwsza to kastracja chirurgiczna, natomiast druga to kastracja farmakologiczna z wykorzystaniem analogów GnRH. Każda z nich doprowadza do obniżenia stężenia androgenów o 90%, nie wpływając jednak na androgeny produkowane w nadnerczach. Jest to powód, dla którego w leczeniu konieczny jest uzupełniający dodatek antyandrogenów. Leki te można podzielić na 2 grupy. Pierwsza to antyandrogeny steroidowe (octan cyproteronu), które mają zdolność blokowania androgenów na poziomie komórki docelowej oraz wykazują efekt działania ośrodkowego. Drugą ich grupą są antyandrogeny niesteroidowe (np. flutamid), niewykazujące działania ośrodkowego. Wpływ leczenia hormonalnego analogami GnRH na kości oceniano w licznych pracach. Maillfert w swoich badaniach obserwował zmniejszenie BMD o ok. 7% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i o ok. 6,5% w odcinku szyjki kości udowej u mężczyzn leczonych analogami GnRH przez 18 mies. [7]. Natomiast Townsend odnotował złamania związane z osteoporozą, występujące u 5% mężczyzn leczonych analogami GnRH przez 7 lat [8]. Należy przy tym pamiętać, że zmniejszenie BMD o 1/10 podwaja ryzyko złamania [9].

## Ziarnica złośliwa i chłoniaki nieziarnicze

Leczenie ziarnicy złośliwej obejmuje chemioterapię wg schematów MOPP (mechlorektamina + vincristyna + procarbazona + prednison), COPP (cyklofosfamid + vincristyna + procarbazona + prednison) oraz radioterapię z naświetlaniem okolic podprzeponowych.

Do rozwoju hipogonadyzmu w ziarnicy złośliwej dochodzi w związku ze stosowaniem procarbazonu, co wydaje się być związane z wyższym odsetkiem występowania uszkodzenia gonad u pacjentów, w leczeniu których wykorzystano ten lek. W doniesieniach Hassel i wsp. zauważyć można mniejszy odsetek uszkodzeń jąder u chłopców chorujących na ziarnicę złośliwą, których leczono chemicznie wg schematów bez procarbazonu [10]. Bockmeyera w swoich badaniach obserwował znacznie niższy odsetek uszkodzeń gonad wśród chorych na chłoniaki nieziarnicze, w porównaniu do chorych na ziarnicę złośliwą – co istotne w ich leczeniu nie stosuje się procarbazonu [11]. Wielu autorów obserwowało u pacjentek leczonych z powodu chłoniaków, a niestosujących hormonalnej terapii zastępczej niższą gęstość mineralną kości w porównaniu do kobiet zdrowych [12–14]. Potwierdza to teorię o rozwoju hipogonadyzmu jako czynnika sprawczego u pacjentów chorujących na chłoniaki. Obserwując pacjentów z rozpoznaną ziarnicą złośliwą zauważono, że u 90–100% mężczyzn, u których wykorzystano standardowe leczenie ziarnicy złośliwej doszło do wywołania dysfunkcji gonad. Tylko u pacjentów, u których nie stosowano procarbazonu i chemioterapeutyków alkilujących, funkcja jąder pozostawała niezaburzona [15]. Wydaje się, że fizjologicznie powolne procesy proliferacyjne zachodzące w kanalikach nasiennych stanowią tu pewien mechanizm ochronny dla gonady męskiej. W czasie 3, 4 lat obserwacji pacjentów z ziarnicą złośliwą Holmes odnotował obniżenie wskaźnika Z-score średnio do wartości -0,8 w kości promieniowej, -0,6 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i -0,4 w szyjce kości udowej. W badaniach tych gęstość mineralna kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjce kości udowej korelowały ze stężeniem testosteronu, co jest potwierdzeniem roli hipogonadyzmu w procesach kościogubnych u tych pacjentów [16]. U kobiet leczonych naświetlaniem z powodu ziarnicy złośliwej, u których radioterapia obejmowała swoim zasięgiem jajniki, a której dawka przekracza 6 Gy na gonadę dochodziło zwykle do wygaśnięcia ich funkcji [17]. Gdy obszar naświetlania nie obejmował gonad, ryzyko przedwczesnej menopauzy było niskie [18]. Zaobserwowano też, że u chorych w wieku do 30 lat chemioterapia wywołuje menopauzę w 1/3 przypadków, podczas gdy u starszych odsetek ten wynosi już ok. 70%.

## Przeszczep szpiku

Przeszczep szpiku jest jedną z możliwości leczenia w ostrej białaczce szpikowej, ostrej białaczce limfaticznej, przewlekłej białaczce szpikowej, ziarnicy złośliwej



śliwej, chłoniakach nieziarniczych i szpiczaku mnogim. Wysokodawkowa chemioterapia i napromienianie, które stanowią procedury przygotowawcze do przeszczepu powodują uszkodzenie jajników ponad 90% pacjentek [19]. Nawet przy daleko idących środkach ostrożności funkcja jajników zostaje utrzymana tylko u jednej na trzy leczone pacjentki [20]. Niewydolność jajników jest rzadko odwracalna i zawsze prowadzi do osteoporozy. Castaneda w swoich badaniach obserwował u kobiet z przedwczesną menopauzą po przeszczepie szpiku osteoporozę w 20% przypadków, a osteopenię w 30% [21].

W przypadku mężczyzn uszkodzenie gonady męskiej daje bardziej dyskretne objawy. Sarafoglou i wsp. obserwowali 17 chłopców cierpiących na ostrą białaczkę, u których przed okresem pokwitania wykonano przeszczep szpiku. U 13 poziom testosteronu był stosowny do wieku, u 1 stwierdzono niedomogę komórek Leydiga wymagającą suplementacji androgenów. 36% miało podwyższony poziom LH, 64% w okresie pokwitania miało podwyższone stężenie FSH [22]. Podobne wyniki obserwował w swoich badaniach Kaupila. Spośród 10 pacjentów leczonych, 100% miało podwyższony poziom FSH, 4 nieprawidłowe stężenia LH, natomiast poziom testosteronu był prawidłowy u wszystkich [23].

## Hipogonadyzm u chorych na raka jądra

Od chwili wprowadzenia do schematów leczenia cisplatyny trwała remisja występuje u 70–90% pacjentów z rakiem jądra [24]. Skutkiem ubocznym takiego leczenia jest uszkodzenie gonad, objawiające się: podwyższeniem stężenia LH utrzymującym się przez wiele lat, obniżeniem stężenia testosteronu występującym u 5 do 10% pacjentów. Dodatkowo u ponad 60% pacjentów występuje podwyższone stężenie FSH, które świadczy o upośledzeniu spermatogenezy [25, 26]. Stopień uszkodzenia gonady męskiej koreluje z całkowitą dawką cisplatyny. Uważa się, że dawka >400 mg/m<sup>2</sup> wywołuje efekt toksyczny.

## Hipogonadyzm u chorych z guzami mózgu

Naświetlanie okolicy guza skutkuje często niedoborami w sekrecji gonadotropin, co prowadzi do hipogonadyzmu [27]. Rozważa się również taki efekt na skutek uszkodzenia mechanizmu, który działa hamująco na wydzielanie prolaktyny (PRL) [28]. Podwyższone stężenie PRL prowadzi do upośledzenia układu podwzgórzowo-przysadkowego.

## Hipogonadyzm u chorych na raka tarczycy

Radioaktywne izotopy jodu używane w leczeniu raka tarczycy często wywołują przedwczesne wystąpienie menopauzy. Zjawisko to obserwowane jest szczególnie często u kobiet starszych [29].

## Osteoporoza wtórna w mechanizmie bezpośredniego oddziaływania na tkankę kostną

Niezależny od hormonów wpływ leczenia przeciwnowotworowego na układ kostny dotyczy przede wszystkim bezpośredniego oddziaływania leków stosowanych w schematach przeciwnowotworowych na tkankę kostną. Nie bez znaczenia pozostają leki stosowane osłonowo. Na liście leków negatywnie wpływających na gęstość mineralną kości znajdują się metotreksat, ifosfamid, cyclofosfamid, doxorubicyna, interferon alfa, glukokortykoidy i L-tyroksyna. Nie bez znaczenia pozostaje przeszczep szpiku, o którym pisano wyżej oraz niedobór hormonu wzrostu po naświetlaniu czaszki, a także resekcja żołądka.

## Metotreksat

Metotreksat jest wykorzystywany w leczeniu: raka żołądka, guzów pęcherza moczowego, guzów Ewinga, chłoniaków nieziarniczych, *choriocarcinoma*, białaczek wieku dziecięcego, osteosarkomy. Mechanizm osteopatii po metotrexacie polega na kompetycyjnym blokowaniu przez MTX wykorzystania kwasu foliowego, który jest niezbędny do prawidłowego przebiegu procesów powstawania DNA. W kościach skutkuje to zmniejszoną liczbą osteoblastów powstających z komórek pierwotnych [30, 31]. Natomiast wyniki innych badań wskazują na negatywny wpływ MTX na procesy mineralizacji. Według autorów, MTX mniej upośledza funkcję osteoklastów, co skutkuje przewagą procesów kościogubnych [32]. Liczne doniesienia wskazują, że zastosowanie MTX w leczeniu ostrej białaczki limfatycznej powodowało rozwój zaawansowanej osteoporozy i wystąpienie złamań patologicznych nawet do 50% leczonych [33, 34]. Halton w grupie 40 dzieci leczonych z powodu ostrej białaczki limfatycznej obserwował u ponad 10% osteopenię już przed leczeniem, natomiast po zakończonym leczeniu już u ponad 60%, a u prawie 40% doszło do wystąpienia złamań patologicznych [35]. Podobne obserwacje poczyniono w przypadku *osteosarkoma*, czy guzów mózgu leczonych metotrexatem, co może sugerować, że za nasilenie procesów kościogubnych odpowiada lek. Metotreksat stosowany w niskich dawkach wydaje się nie przyspieszać procesów utraty masy kostnej.



## Ifosfamid

Ifosfamid wykorzystuje się w leczeniu guzów litych u dzieci (*osteosarcoma*). W czasie jego stosowania radiologiczne objawy osteomalacji obserwowano u ponad 10% dzieci leczonych ifosfamidem z powodu guza Wilmsa oraz u prawie 20% leczonych z powodu *fibrosarcoma* [36]. Mechanizm osteopatii po ifosfamidzie polega na czasowym lub stałym uszkodzeniu kanalików proksymalnych w nerkach, co skutkuje obniżeniem progu resorpcji fosforanów, a w konsekwencji doprowadza do nerkowej utraty fosforanów, calciurii i kwasicy przyczyniając się do rozwoju osteomalacji. Rozważa się też inne mechanizmy.

## Inne chemioterapeutyki

W badaniach na zwierzętach, którym podawano cyclofosfamid obserwowano osteopenię na skutek zmniejszenia liczby osteoblastów i osteoklastów [37]. Natomiast doxorubicyna w badaniach na zwierzętach i liniach komórkowych zmniejszała o 60% formowanie tkanki kostnej [38].

## Interferon alfa

Interferon alfa znalazł zastosowanie m.in. w leczeniu białaczki włochatokomórkowej. Moduluje on funkcje osteoblastów i osteoklastów, wywołując spadek produkcji białek i hamując ich proliferację. Nie ma jednak wpływu na różnicowanie komórek [39]. Na liniach ludzkich osteoblastów wywoływał zmniejszenie stężenia receptorów dla PTH [40]. Jego wpływ na szkielet nadal pozostaje niejasny.

## Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy stanowią składową wielu schematów leczenia w onkologii. Na drodze różnych mechanizmów doprowadzają do obniżenia aktywności osteoblastów [41]. Najszybsze zmniejszenie wartości BMD występuje w ciągu pierwszego roku ich stosowania.

## Osteoporoza po transplantacjach

Przeszczep szpiku kostnego doprowadza do zmniejszenia mineralnej gęstości kości na skutek hipogonadyzmu, o czym pisano wcześniej, ale również w mechanizmie bezpośredniego oddziaływania na tkankę kostną. Zarówno choroba podstawowa, będąca przyczyną przeszczepu, jak i stosowanie glikokortykoidy i cyklosporyna stosowane po nim, dodatkowo nasilają procesy kościogubne [42].

Ocenia się, że po przeszczepie wątroby częstość złamań patologicznych wynosi nawet do 70% w ciągu pierwszego roku od operacji. [43, 44].

## Rak tarczycy i leczenie L-tyroksyną

Zaobserwowano, że obniżenie stężenia TSH przedłuża remisję raku tarczycy. Stosowanie L-tyroksyny korzystnie wpływa na utrzymanie niskich stężeń TSH, lecz z drugiej strony w mechanizmie pośrednim silniej pobudza procesy kościogubne niż kościotwórcze [45, 46]. W związku z tym nie zaleca się stosowania zbyt wysokich dawek L-tyroksyny, a dawkę powinien określać poziom TSH.

## Niedobory hormonu wzrostu (GH) po naświetlaniu okolic czaszki

Naświetlanie czaszki powszechnie wykorzystywane w leczeniu guzów mózgu, a przede wszystkim przerzutów ma wiele działań ubocznych. Jak wiadomo, hormon wzrostu bezpośrednio stymuluje procesy powstawania kości. Zaobserwowano, że wydzielanie GH ulega jako pierwsze upośledzeniu na skutek działania jatrogennego, a stosowanie dawek promieniowania powyżej 24 Gy niesie za sobą duże prawdopodobieństwo niedoborów GH. Wysokie dawki na-promieniania w krótkim okresie mają bardziej niekorzystny wpływ na wydzielanie GH niż taka sama dawka całkowita w dłuższym okresie [47]. U osób dorosłych OUN jest mniej wrażliwy na działanie czynników zewnętrznych w porównaniu do dzieci. W swoich badaniach Vassilopoulou i Selin wykazali osteopenię u 26 osób poddanych naświetlaniu OUN z powodu różnych guzów [48].

## Osteoporoza po wycięciu żołądka

U podłoża tej niedomogi leży upośledzenie wchłaniania wit. D i wapnia oraz unikanie przez chorych po operacji spożywania nabiału ze względu na możliwość wystąpienia zespołu porsekcyjnego (tzw. *Dumping syndrom*) lub biegunek.

## Podsumowanie i wnioski

Z powodu wzrastającej liczby pacjentów onkologicznych, problem osteoporozy po leczeniu przeciwnowotworowym staje się coraz bardziej istotny. Intencją autorów było przedstawienie szerokiej gamy możliwości wystąpienia osteoporozy wtórnej na skutek procesów nowotworowych *per se* i na skutek ich leczenia. Należy podkreślić, że tego typu osteoporozie



można skutecznie zapobiegać, jak i ją leczyć. Ważne tylko, aby zdawać sobie sprawę z tego problemu, umieć wyodrębnić grupy o podwyższonym ryzyku i mądrze wykorzystywać narzędzia do wczesnego rozpoznawania choroby. Zaniedbania w opiece po leczeniu przeciwnowotworowym mogą doprowadzić do wystąpienia przewlekłego bólu, upośledzać spraw-

ność, a co za tym idzie, obniżać jakość życia pacjentów skutecznie leczonych na oddziałach onkologicznych. Podsumowując, można powiedzieć, że najważniejsza jest właściwa ocena zagrożenia osteoporozą wtórną i jak najwcześniejsze jej zapobieganie tak, aby osoby skutecznie leczone z powodu jednej choroby nie stawały się ofiarami innej.

### Summary

*This article describes the most important issues related to osteoporosis secondary to neoplastic diseases or their treatment with special focus on their pathogenesis and clinical consequences and influence on quality of the patient's life. But the most important aim of this article is to identify the higher risk groups and to remind of this problem to a clinician, who is in permanent contact with neoplastic disease's problem.*

**Key words:** osteoporosis, cancer, neoplasm, quality of life

### Piśmiennictwo

1. Cooper C. *The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life.* Am J Med 1997; 103: 12S-19S.
2. Plowchalk DR, Mattison DR. *Phosphoramidate mustard is responsible for the ovarian toxicity of cyclophosphamide.* Toxicol Appl Pharmacol 19, 107: 472-81,
3. Johansen J, Riis B, Hassager C, et al. *The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism.* J Clin Endocrinol Metab 1988; 91, 67: 701-6.
4. Dowsett M. *Future uses for aromatase inhibitors in breast cancer.* Mol Biol 1996; 61: 261-6.
5. Brodie A, Lu Q, Long B. *Aromatase and its inhibitors.* J Steroid Biochem Mol Biol 1999; 69: 205-10.
6. Hamilton A, Piccart M. *The third-generation non-steroidal aromatase inhibitors: A review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer.* Ann Oncol 1999; 10: 377-84.
7. Maillefert JF, Sibilia J, Michel F, et al. *Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma.* J Urol 1999; 161: 1219-22.
8. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, et al. *Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma.* Cancer 1997; 79: 545-50.
9. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. *Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites.* Bone Miner Res 1993; 8: 1227-33.
10. Hassel JU, Brämswig JH, Schlegel W, et al. *Testicular function following OPA/COMP-chemotherapy in pubertal boys treated for Hodgkin's disease: Results in 25 patients of the West-German study DAL-HD-85 not receiving procarbazine.* Padiatr 1991; 203: 268-72.
11. Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, et al. *Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma.* Ann Hematol 1994; 68: 105-10.
12. Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, et al. *Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's disease.* Am J Med 1988; 85: 65-72.
13. Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, et al. *Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: The effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause.* Hematol Oncol 1992; 10: 181-7.
14. Kreuser ED, Felsenberg D, Behles C, et al. *Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease.* Ann Oncol 1992; 3: 105-10, (suppl 4).
15. Hassel JU, Brämswig JH, Schlegel W, et al. *Testicular function following OPA/COMP-chemotherapy in pubertal boys treated for Hodgkin's disease: Results in 25 patients of the West-German study DAL-HD-85 not receiving procarbazine.* Padiatr 1991; 203: 268-72.
16. Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, et al. *Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease.* Br J Cancer 1994; 70: 371-5.
17. Howell S, Shalet S. *Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy.* Clin North Am 1998; 27: 927-43.
18. Madsen BL, Giudice L, Donaldson SS. *Radiation-induced premature menopause: A misconception.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 1461-4.
19. Schimmer AD, Quatermain M, Imrie K, et al. *Ovarian function after autologous bone marrow transplantation.* J Clin Oncol 1998; 16: 2359-63.



20. Chatterjee R, Mills W, Katz M, et al. *Prospective study of pituitary-gonadal function to evaluate short-term effects of ablative chemotherapy or total body irradiation with autologous or allogeneic marrow transplantation in post-menarcheal female patients.* Transplant 1994; 13: 511-7.
21. Castaneda S, Carmona L, Carvajal I, et al. *Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation.* Calcif Tissue Int 1997; 60: 343-7.
22. Sarafoglou K, Boulad F, Gillio A, et al. *Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood.* J Pediatr 1997; 130: 210-6.
23. Kauppila M, Viikari J, Irjala K, et al. *The hypothalamus-pituitary-gonad axis and testicular function in male patients after treatment for haematological malignancies.* J Intern Med 1998; 244: 411-6.
24. Hartmann JT, Kanz L, Bokemeyer C. *Diagnosis and treatment of patients with testicular germ cell cancer.* Drugs 1999; 58: 257-81.
25. Johnson DH, Hainsworth JD, Linde RB, et al. *Testicular function following combination chemotherapy with cis-platin, vinblastine, and bleomycin.* Med Pediatr Oncol 1984; 12: 233-8.
26. Nijman JM, Schraffordt Koops H, Kremer J, et al. *Gonadal function after surgery and chemotherapy in men with stage II and III nonseminomatous tumors.* J Clin Oncol 1987; 5: 651-656.
27. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. *Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors.* N Engl J Med 1993; 328: 87-94.
28. Samaan NA, Schultz PN, Yang KP, et al. *Endocrine complications after radiotherapy for tumors of the head and neck.* J Lab Clin Med 1987; 109: 364-72.
29. Raymond JP, Izembard M, Marliac V, et al. *Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine.* J Clin Endocrinol Metab 1989; 69: 186-90.
30. Scheven BA, van der Veen MJ, Damen CA, et al. *Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: Modulation by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.* J Bone Miner Res 1995; 10: 874-80.
31. Preston SJ, Clifton-Bligh P, Laurent MR, et al. *Effect of methotrexate and sulphasalazine on UMR 106 rat osteosarcoma cells.* Rheumatol 1997; 36: 178-84.
32. May KP, Mercill D, McDermott MT, et al. *The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture.* Arthritis Rheum 1996; 39: 489-94.
33. Ragab AH, Frech RS, Vietti TJ. *Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission.* Cancer 1970; 25: 580-5.
34. Schwartz AM, Leonidas JC. *Methotrexate osteopathy.* Skeletal Radiol 1984; 11: 13-6.
35. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, et al. *Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia.* J Bone Miner Res 1996; 11: 1774-83.
36. Burk CD, Restaino I, Kaplan BS, et al. *Ifosfamide-induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms' tumor.* J Pediatr 1990; 117: 331-5.
37. Wang TM, Shih C. *Study of histomorphometric changes of the mandibular condyles in neonatal and juvenile rats after administration of cyclophosphamide.* Acta Anat 1986; 127: 93-9.
38. Friedländer GE, Tross RB, Doganis AC, et al. *Effects of chemotherapeutic agents on bone: 1. Short-term methotrexate and doxorubicin (Adriamycin) treatment in a rat model.* Bone Joint Surg 1984; 66A: 602-7.
39. Beresford JN, Taylor GT, Triffitt JT. *Interferons and bone: A comparison of the effects of interferon-alpha and interferon-gamma in cultures of human bone-derived cells and an osteosarcoma cell line.* Eur J Biochem 1990; 193: 589-97.
40. Tsuda-Futami E, Shioi A, Jono S, et al. *Lymphoblastoid interferon-alpha downregulates parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide (PTHrP) receptor expression in human osteoblastic cells (Saos-2).* Bone 1998; 23: 205-211.
41. Canalis E. *Mechanisms of glucocorticoid action in bone: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis.* Endocrinol Metab 1996; 81: 3441-7.
42. Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, et al. *Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow/blood-derived progenitor cell transplantation.* Cancer 1997; 79: 1617-22.
43. McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, et al. *Bone loss after liver transplantation.* Hepatology 1991; 14: 613-9.
44. Katz IA, Epstein S. *Posttransplantation bone disease.* J Bone Miner Res 1992; 7: 123-6.
45. Toh SH, Claunch BC, Brown PH. *Effect of hyperthyroidism and its treatment on bone mineral content.* Intern Med 145: 883-886, 1985.
46. Diamond T, Vine J, Smart R, et al. *Thyrotoxic bone disease in women: A potentially reversible disorder.* Ann Intern Med 1994; 120: 8-11.
47. Shalet SM. *Radiation and pituitary dysfunction.* N Engl J Med 1993; 328: 131-3.
48. Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, et al. *Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer.* Med Pediatr Oncol 1999; 32: 272-8.

## Adres do korespondencji

prof. dr hab. Marek Spaczyński  
Klinika Onkologii Ginekologicznej  
Katedry Ginekologii i Położnictwa,  
Akademia Medyczna  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Polna 33  
60-535 Poznań

