

Udoskonalenie metod diagnostycznych i terapeutycznych przyczyniło się do wzrostu przeżywalności dzieci z rozpoznaniem choroby nowotworowej. Obecnie ok. 2/3 z nich pozostaje trwale wyleczonych i osiąga wiek dorosły. Wobec tego faktem poważnym problemem stają się odległe powikłania choroby nowotworowej i jej leczenia. Jednym z nich jest osteoporoza.

W momencie rozpoznania choroby nowotworowej osteoporozę stwierdza się u 1–8 proc. dzieci, zaś po zakończeniu leczenia u 8–23 proc. pacjentów. Patomechanizm tego powikłania u dzieci, które przebyły leczenie z powodu choroby nowotworowej jest mało poznany. Wiadomo, że w okresie dzieciństwa, a zwłaszcza dojrzewania płciowego, dochodzi do akumulacji szczytowej masy kostnej. Zakłócenie tego procesu prowadzi do uzyskania niskiej szczytowej masy kostnej, a tym samym predysponuje do rozwoju osteoporozy. Wśród czynników ryzyka osteoporozy w chorobie nowotworowej wyróżnia się sam proces nowotworowy, niedożywienie, zmniejszoną aktywność fizyczną oraz skutki uboczne chemioterapii i radioterapii. Glikokortykoidy i metotreksat stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym mają negatywny wpływ na procesy kościotworzenia. Powikłania endokrynne radio- i chemioterapii, takie jak hipogonadyzm, niedoczynność tarczycy oraz deficyt hormonu wzrostu mogą prowadzić do redukcji masy kostnej. Mając na uwadze wagę problemu wydaje się, że tylko dokładne poznanie patomechanizmu osteoporozy w chorobie nowotworowej u dzieci pozwoli na opracowanie efektywnych, kompleksowych standardów profilaktyki i leczenia tego powikłania.

Słowa kluczowe: osteoporoza, nowotwory dziecięce, leczenie przeciwnowotworowe, powikłania, efekty uboczne.

Patomechanizm osteoporozy w chorobie nowotworowej u dzieci

Pathomechanism of osteoporosis in childhood cancer

Magdalena Neuman-Łaniec, Anna Balcerska

Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii,
Akademia Medyczna w Gdańsku

WSTĘP

W związku ze wzrostem zapadalności na choroby nowotworowe, a jednocześnie coraz wyższym odsetkiem osób wyleczonych, obserwuje się wzrost zainteresowania problematyką odległych następstw chorób nowotworowych. Jednym z nich, stosunkowo mało dotychczas poznanych jest osteoporoza. Jest to układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się niską masą kości, zaburzoną mikroarchitekturą tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną jej łamliwość i podatnością na złamania [1–3]. Uważa się, że rozwija się ona pod wpływem uwarunkowań genetycznych, hormonalnych i środowiskowych. W populacji dziecięcej spotykana jest przede wszystkim osteoporoza wtórna, która najczęściej towarzyszy przewlekłym chorobom tkanki łącznej, zaburzeniom endokrynologicznym, zespołom złego wchłaniania, a także występuje jako powikłanie przewlekłej steroidoterapii czy długotrwałego unieruchomienia. Okres niemowlęcy, a w szczególności dojrzewania płciowego, uważa się za najważniejsze w życiu osobniczym w aspekcie kumulacji masy kostnej. Wpływ niekorzystnych czynników w tym okresie prowadzi do uzyskania niskiej szczytowej masy kostnej, którą uważa się za naj-

ważniejszy czynnik ryzyka rozwoju osteoporozy.

Patomechanizm osteoporozy w przebiegu choroby nowotworowej pozostaje wciąż niejasny, a głównym powodem takiego stanu rzeczy jest mnogość potencjalnych, często współistniejących ze sobą czynników sprawczych.

WPŁYW CHOROBY NOWOTWOROWEJ *PER SE* NA METABOLIZM KOSTNY

Rozpoznanie osteopenii bądź osteoporozy w chwili postawienia diagnozy choroby nowotworowej, a więc jeszcze przed rozpoczęciem leczenia dowodzi, że sam proces nowotworowy ingeruje w metabolizm kostny [4, 5]. Na podstawie danych literaturowych wiadomo, że już w momencie rozpoznania choroby nowotworowej osteopenia występuje wg różnych autorów u 13–41 proc., a osteoporoza u 1–8 proc. dzieci [5–7]. W chorobach rozrostowych układu krwiotwórczego demineralizację tłumaczy się lokalnym wpływem masywnie proliferujących komórek nowotworowych, naciekających sąsiadującą kość gąbczastą [7]. Natomiast w guzach litych bez rozsiewu nowotworowego do kości dochodzi do sekrecji przez komórki nowotworowe czynników aktywujących osteoklasty, takich jak prostaglandyny, czynnik mar-

Improvement of diagnostic and therapeutic procedures brought about an increase of survival rate in childhood malignancies. Now approximately two-thirds of all patients are treated successfully and grow up without relapse. Therefore, long-term side effects of treatment and malignant diseases themselves become a very serious problem. One of them is osteoporosis. The frequency of diminished bone density ranges from 1 to 8% of patients at the moment of diagnosis of the malignant disease and from 8 to 23% of survivors after cessation of treatment. Pathomechanism of osteoporosis in children undergoing therapy for malignancies is little known. It is known that accumulation of peak bone mass occurs in childhood and especially during adolescence. Impairment of this process may lead to low peak bone mass and thereby it may predispose to the development of osteoporosis. Risk factors include the disease process itself, malnutrition, reduced physical activity and side effects of chemo- and radiotherapy. Glucocorticoids and methotrexate used in chemotherapy have an adverse effect on osteogenesis. Endocrinological complications such as hypogonadism, hypothyreosis and growth hormone deficiency may lead to the reduction of bone mass. Because of the significance of the problem it seems that only precise recognition of pathomechanism of osteoporosis in childhood malignancies may allow for effective and complex standards of prophylaxis and treatment of this complication to be developed.

Key words: osteoporosis, childhood cancer, cancer treatment, complications, side effects.

twicy guza, białko spokrewnione z parathormonem [8, 9]. Najczęściej spotykane zaburzenia wykładników metabolizmu kostnego u chorych z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) to wzrost wydalania z moczem jonów wapnia i magnezu oraz obniżenie poziomu kalcytriolu [4].

WPŁYW LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO

Glikokortykoterapia

W roku 1932 Harvey Cushing jako pierwszy zauważył współistnienie hiperkortyzolemii i utraty masy kostnej [10]. Glikokortykoidy wpływają na metabolizm kostny poprzez: hamowanie kościotworzenia, stymulację resorpcji kostnej, zaburzenie produkcji hormonów płciowych, prowadząc w ten sposób do ujemnego bilansu wapniowego [11–13]. Ponadto leki te modulują odpowiedź osteoblastów na parathormon, kalcytriol, prostaglandyny i czynniki wzrostowe [13]. Nasilenie procesów resorpcji kostnej w trakcie steroidoterapii wiąże się najczęściej ze wzrostem poziomu PTH wtórnym do hipokalcemii. Obniżenie poziomu wapnia w surowicy u pacjentów poddawanych terapii steroidami wynika ze spadku wchłaniania wapnia w świetle przewodu pokarmowego i zwiększonej utraty tego jonu drogą nerek. Od wielu lat próbowano wykazać związek hipokalcemii w trakcie steroidoterapii z zaburzeniami metabolizmu witaminy D₃. Obecnie uważa się, że w przebiegu glikokortykoterapii dochodzi do spadku syntezy białka wiążącego witaminę D₃ [13]. Steroidy zaburzają ponadto syntezę hormonów płciowych poprzez hamujący wpływ na oś przysadkowo-gonadalną, jajniki i jądra. W roku 1982 pojawiły się także doniesienia, że u pacjentów leczonych steroidami dochodzi do obniżenia poziomu kalcytoniny [14]. Utrata masy kostnej w przebiegu steroidoterapii dotyczy głównie struktury bełecz-

kowej tkanki kostnej. Dlatego demineralizacja dokonuje się znacznie wcześniej i ma ona większe nasilenie w obrębie szkieletu osiowego niż obwodowego [15]. Crofton i wsp. badając wpływ intensywnej chemioterapii na metabolizm kostny u dzieci z rozpoznaniem ALL wykazała w trakcie steroidoterapii ogólne zahamowanie obrotu kostnego, szczególnie kościotworzenia z niewielką tylko supresją resorpcji kostnej [16]. W oparciu o liczne doniesienia kliniczne analizujące losy chorych poddanych uprzednio steroidoterapii wykazano, iż nie ma ona odległego, niekorzystnego wpływu na masę kostną [17–23]. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż w leczeniu chorób nowotworowych podaż steroidów jest zwykle cykliczna i krótkotrwała.

Metotreksat

Analizując wpływ podaży cytotatyków na układ kostny, najwięcej publikacji dotyczy stosowania metotreksatu w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej [24–26]. Szczególny wzrost zainteresowania problemem patologii kostnej podczas leczenia tym cytostatykiem datuje się od roku 1971 [27]. Prawdopodobny patomechanizm wpływu metotreksatu na metabolizm kostny polega na hamowaniu procesów osteogenezy i aktywacji resorpcji kostnej, co potwierdzają badania parametrów biochemicznych metabolizmu kostnego i histomorfometria tkanki kostnej [28, 29]. Manifestacja kliniczna osteopatii w postaci złamań kostnych i dolegliwości bólowych ujawnia się tylko u części pacjentów. Znany jest również skąpoobjawowy przebieg, w którym istnienie złamań patologicznych ujawniają rutynowo wykonywane zdjęcia radiologiczne. W roku 1969 Ragab i wsp. jako jeden z pierwszych dokonał klinicznej, radiologicznej i laboratoryjnej oceny układu kostnego u 11 dzieci w remisji klinicz-

nej i hematologicznej w trakcie leczenia podtrzymującego ALL z zastosowaniem metotreksatu [25]. U 5 z nich na podstawie patologicznych zmian stwierdzanych w radiogramie rozpoznano ciężką osteoporozę z towarzyszącymi złamaniami, u 2 mniej nasilone zmiany osteoporotyczne bez złamań patologicznych, a u 3 zaburzenia w strefie wzrostu. 4 dzieci miało silne dolegliwości bólowe, dotyczące kończyn dolnych. Ponadto u 4 pacjentów po odstawieniu metotreksatu zaobserwowano radiologiczne cechy remineralizacji w miejscach uprzednio uznanych za osteoporotyczne.

Cyclofosfamid, Ifosfamid, Doxorubicyna

Spośród innych cytostatyków stosowanych w leczeniu choroby nowotworowej u dzieci ifosfamid, cyclofosfamid i doxorubicyna wymieniane są jako leki hamujące aktywność osteoblastów [30]. Ifosfamid natomiast, szeroko stosowany w leczeniu guzów litych u dzieci, poprzez działanie nefrotoksyczne, prowadzące do uszkodzenia kanalika proksymalnego nerki może w ciężkich przypadkach prowadzić do hipofosfatemicznej osteomalacji.

RADIOTERAPIA

Radioterapia wpływa defektywnie na gęstość mineralną kośćca poprzez: bezpośredni wpływ na napromienianą kość, a także pośrednio poprzez upośledzenie funkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego, wywoływanie wtórnych zespołów złego wchłaniania [31].

ZABURZENIA FUNKCJI GRUCZOŁÓW WYDZIELANIA WEWNĘTRZNEGO

Hipogonadyzm

Hormony płciowe, w szczególności estrogeny, wywierają istotny wpływ na akumulację masy kostnej, a o ich kluczowym znaczeniu

w tym procesie świadczy fakt, że blisko połowa szczytowej masy kostnej formuje się w 2. dekadzie życia. Po zakończeniu tego procesu są one niezbędne w jej utrzymaniu [32, 33]. Stwierdzono, że w sytuacji niedoboru estrogenów dochodzi do wzrostu produkcji interleukiny-1 i TNF-alfa (czynnika martwicy guza) w obrębie mononuklearów krwi obwodowej. Czynniki te stymulują wydzielanie interleukiny-6, która jest silnym aktywatorem resorpcji kostnej.

Za uznane czynniki ryzyka uszkodzenia gonad w następstwie chemio- i radioterapii uznaje się płeć męską, leczenie w okresie dojrzałości płciowej, stosowanie takich cytostatyków, jak cyklofosfamid, nitrogranulogen, prokarbazylna, a także radioterapię okolicy podprzeponowej [34–40]. Ryzyko rozwoju hipogonadyzmu jest zdecydowanie większe w przypadku kojarzenia ze sobą chemioterapii i radioterapii tej okolicy. U młodych kobiet, u których dochodzi do rozwoju przedwczesnej menopauzy jako powikłania leczenia onkologicznego, ryzyko rozwoju osteoporozy staje się analogiczne do kobiet w okresie pomenopauzalnym. U mężczyzn ze względu na dużo niższą wrażliwość komórek Leydiga niż komórek nabłonka rozrodczego jąder rzadziej dochodzi do upośledzenia produkcji testosteronu. To tłumaczy rzadsze występowanie osteoporozy u mężczyzn niż u kobiet po leczeniu przeciwnowotworowym.

Deficyt hormonu wzrostu

Deficyt hormonu wzrostu (GHD) jest dobrze znanym powikłaniem radioterapii OUN, który prowadzi do redukcji masy kostnej [41, 42]. Uważa się, że u większości dzieci GHD rozwija się w ciągu 2 lat od zakończenia radioterapii OUN, a ryzyko jego rozwoju jest wprost proporcjonalne do wysokości stosowanej dawki napromieniania OUN [43]. Dzieci stanowią istotną

grupę ryzyka rozwoju deficytu hormonu wzrostu, zwłaszcza te, u których kumulacyjna dawka napromieniania przekracza 24 Gy [30].

Fizjologiczna rola hormonu wzrostu w organizmie człowieka polega na promowaniu linearnego wzrostu kości długich, dojrzewania szkieletu i akumulacji masy kostnej. Jego wielokierunkowe działanie w procesie przebudowy kostnej polega na bezpośrednim wpływie na komórki kostne, pośrednim poprzez stymulowanie produkcji somatomedyn, równoległym współdziałaniu z hormonami płciowymi w okresie pokwitania i stymulacji konwersji witaminy 25(OH) D₃ do 1,25(OH) D₃. W warunkach fizjologicznych akumulacja masy kostnej ulega akceleracji w okresie dojrzewania płciowego. Synergistyczne działanie hormonu wzrostu i hormonów płciowych jest niezbędne do prawidłowego kształtowania szczytowej masy kostnej w tym okresie [44]. Zakłócenie ww. relacji u dzieci może wystąpić w przebiegu zaburzeń sekrecji hormonu wzrostu, co w konsekwencji wiąże się z obniżeniem szybkości wzrastania i redukcją masy kostnej [41, 43, 45].

Wśród badaczy zajmujących się problematyką osteoporozy w aspekcie choroby nowotworowej istnieją rozbieżności co do oceny wpływu GHD na masę kostną. Hesselring, dokonując analizy dużej grupy pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej stwierdził, że dzieci z guzami mózgu, u których stosowano istotnie wyższe dawki napromieniania miały niższe wartości BMD w porównaniu z dziećmi chorującymi na inne typy nowotworów [18]. Odmiennego zdania był Brennan, który na podstawie badań własnych poddał w wątpliwość znaczenie GHD w procesie demineralizacji tkanki kostnej [46]. Podobną sprzeczność opinii obserwuje się także analizując wyniki badań Samuelsona z roku 1997 i Romano na temat istnienia związku pomiędzy chemioterapią a GHD [47, 48].

Hipotyreoza

Zaburzenia endokryne tarczycy, zwłaszcza hipotyreoza, są częstym powikłaniem radioterapii ziarnicy złośliwej (HD), guzów mózgu, rzadziej ALL. Hipotyreoza występuje u 16–21 proc. pacjentów poddanych napromienianiu okolicy nadprzeponowej z powodu HD i u 1–2 proc. chorych z rozpoznaniem ALL, u których stosowano naświetlania OUN dawką 18–24 Gy. Nadczynność tarczycy jako powikłanie radioterapii występuje znacznie rzadziej, tj. u 7 proc. chorych z HD i 2 proc. chorych z ALL [49].

Hormony tarczycy bezpośrednio stymulują proliferację, dojrzewanie i aktywność osteoblastów. Trójiodotyronina pośrednio aktywuje funkcje osteoklastów [50, 51]. Zachwianie równowagi hormonalnej tarczycy wiąże się z zaburzeniem metabolizmu kostnego. W warunkach hipertyreozы dochodzi do przewagi resorpcji kostnej nad procesami kościotworzenia, natomiast w przebiegu niedoczynności hormonalnej gruczołu tarczowego aktywność resorpcyjna osteoklastów jest zmniejszona [52]. Dlatego pacjenci z nadczynnością tarczycy narażeni są na wystąpienie osteoporozy, a pacjenci z hipotyreozą mają nieznacznie zwiększoną gęstość mineralną kości [53].

ZMNIEJSZENIE AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

Intensywne leczenie przeciwnowotworowe jest nieodłącznie związane z okresami długotrwałej hospitalizacji pacjenta, podczas której aktywność fizyczna dziecka jest znacznie zmniejszona. Ograniczenie aktywności ruchowej nasila miejscową produkcję prostaglandyn, zaś brak nacisku mechanicznego powoduje powstawanie dodatknych ładunków prądów piezoelektrycznych w kościach. Pod wpływem tych zjawisk dochodzi do zwiększonej aktywności resorpcyjnej tkanki kostnej, co w konsekwencji prowadzi do utraty masy kostnej [50, 54].

W oparciu o wyniki badań gęstości mineralnej kośćca u dzieci po zakończonym leczeniu ALL, guzów mózgu i innych guzów litych wykazano, że redukcja masy kostnej dotyczy od 8 do 23 proc. pacjentów, dowodząc tym samym odległego, destruktywnego wpływu choroby nowotworowej i jej leczenia [7, 19, 23, 41, 42, 55, 56]. W badaniach własnych obejmujących grupę 48 dzieci 6 lat po zakończeniu leczenia choroby nowotworowej redukcję masy kostnej stwierdzono u 25 proc. badanych. Densytometryczne kryteria osteopenii spełniało 15 proc. z nich, a osteoporozy 10 proc. Obserwacje powyższe potwierdzają, iż pacjenci wyleczeni z choroby nowotworowej stanowią grupę szczególnego ryzyka rozwoju osteoporozy.

Biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia kliniczne wydaje się, że jedynym sposobem ograniczenia występowania tego powikłania jest opracowanie standardów profilaktyki rozwoju osteoporozy w przebiegu choroby nowotworowej oraz wdrożenie ich już w trakcie trwania aktywnej terapii przeciwnowotworowej. Należy także zadbać o to, aby diagnostyka osteoporozy znalazła miejsce w długofalowej opiece nad osobami wyleczonym z choroby nowotworowej.

PIŚMIENNICTWO

1. Badurski JE. *Definicja, znaczenie i rozpowszechnienie osteoporozy*. W: *Osteoporoza*. Wyd. II. Badurski JE, Sawicki A, Boczoń S. (red.). Osteoprint, Białystok 1994, 5-9.
2. Chlebna-Sokół D. *Osteoporoza i osteopenia u dzieci i młodzieży – rozpoznawanie i leczenie*. *Klin Ped* 2000; 8 (5): 504-6.
3. Chlebna-Sokół D. *Osteoporoza w wieku rozwojowym – problemy diagnostyczne i terapeutyczne*. *Pol Merk Lek* 1998; 5 (28): 229-32.
4. Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber CE, Cockshott WP, Tam C, Barr RD. *Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia*. *J Pediatr* 1995; 126: 557-64.
5. Stefańska K. *Osteoporoza i inne zmia-*

- ny kostne w ostrych białaczkach u dzieci. *Nowa Padiatria* 1998; 2: 40-2.
6. D'Angelo P, Conter V, Di Chiara G, Rizzari C, Memeo A, Barigozzi P. *Severe osteoporosis and multiple vertebral collapses in a child during treatment for B-ALL*. *Act Hematol* 1993; 89: 38-42.
7. Henderson R C, Madsen CD, Davis C, Gold SH. *Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy*. *J Ped Hematol Oncol* 1998; 20 (4): 322-6.
8. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. *Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human necrosis factors*. *Nature* 1986; 319: 516-8.
9. Prószyńska K. *Białko spokrewnione z parathormonem (PTH-rp) – znaczenie w fizjologii i patologii*. W: *Postępy w pediatrii*. Lorenc RS, Pronicka E (red.), CZD, Warszawa 1998; 25-55.
10. Cushing H. *The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations*. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1932; 50: 137-95.
11. Adachi JD, Bensen WG, Hodsman AB. *Corticosteroid – induced osteoporosis*. *Semin Arth Rheum* 1993; 22 (6): 375-84.
12. Lukert BP, Raisz LG. *Glucocorticoid – induced osteoporosis: pathogenesis and management*. *Ann Int Med* 1990; 112: 352-64.
13. Reid IR. *Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis*. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 83-103.
14. Lo-Cascio V, Adami S, Avioli LV, et al. *Suppressive effect of chronic glucocorticoid treatment on circulating calcitonin in man*. *Calcif Tissue Int* 1982; 34: 309-10.
15. Adinof AD, Hollister JR. *Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma*. *N Engl J Med* 1983; 309: 265-8.
16. Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Stephen R, Ranke MB, Kelnar CJH, Wallace WHB. *Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3121-9.
17. Arikosi P, Komulainen J, Riikonen P, Jurvelin JS, Voutilainen R, Kroger H. *Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy*. *Arch Dis Child* 1999; 80: 143-8.
18. Hesseling PB, Hough SF, Nel ED, Van Riet FA, Beneke T, Wassels G. *Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer*. *Int J Cancer* 1998, Supplement 11: 44-7.
19. Hoorweg-Nijman JG, Kardos G, Roos JC, Van Dijk HJ, Netelenbos C, Poppe-Snijders C, Ridder CM, Delemarrevan de Waal HA. *Bone mineral density*

- and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukemia. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 237-44.
20. Nysom K, Molgaard C, Holm K, Hertz H, Michaelsen K. *Bone mass and body composition after cessation of therapy for childhood cancer*. *Int J Cancer* 1998, Supplement 11: 40-3.
 21. Redman JR, Bajorunas DR, Wong G, Mc Dermott K, Gnecco C, Schneider R, Lacher MJ, Lane JM. *Bone mineralization in women following successful treatment of Hodgkin's Disease*. *Am J Med* 1988; 85: 65-72.
 22. Van der Sluis IM, Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, Keizer-Schrama S. *Bone mineral density, body composition and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood*. *Med. Pediatr Oncol* 2000; 35: 415-20.
 23. Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Gregory JW. *Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia*. *Pediatr Res* 1999; 45,4: 544-51.
 24. Meister B, Gabner I, Streif W, Dengg K, Fink FM. *Methotrexate osteopathy in infants with tumor of the central nervous system*. *Med Ped Oncol* 1994; 23: 493-6.
 25. Ragab AH, Frech RS, Vietti TJ. *Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission*. *Cancer* 1970; 25: 580-5.
 26. Schwartz AM, Leonidas J. *Methotrexate osteopathy*. *Skeletal Radiol* 1984; 11: 13-6.
 27. Stanisavljevic S, Babcock A. *Fractures in children treated with methotrexate for leukemia*. *Clin Orthop Rel Res* 1977; 125: 139-44.
 28. Friedlander GE, Tross RB, Doganis AC. *Effects of chemotherapeutic agents on bone: 1 short-term methotrexate and doxorubicin treatment in a rat model*. *J Bone Joint Surg* 1984; 66 A: 602-7.
 29. Scheven BA, van der Veen MJ, Damen CA. *Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: modulation by 1.25 dihydroxyvitamin D3*. *J Bone Min Res* 1995; 10: 874-80.
 30. Pfeilschifter J, Diel IJ. *Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1570-93.
 31. Neuhauser EB, Wittenborg MH, Berman CZ, et al. *Irradiation effects of roentgen therapy on the growing spine*. *Radiology* 1952; 59: 637-50.
 32. Mulder J. *Benefits and risks of hormone replacement therapy in young adult cancer survivors with gonadal failure*. *Med. Ped Oncol* 1999; 33: 46-52.
 33. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. *Skeletal effects of estrogen*. *Endocrine Rev* 1994; 15: 275-300.
 34. Bramswig JH, Heimes U, Heierman E, et al. *The effects of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function*. *Cancer* 1990, 65: 1298-302.
 35. Byrne J. *Infertility and premature menopause in childhood cancer survivors*. *Med Ped Oncol* 1999; 33: 24-8.
 36. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM. *Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease*. *Med Ped Oncol* 1996; 27: 74-8.
 37. Rivkees SA, Crawford JD. *The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage*. *JAMA* 1988; 259: 2123-5.
 38. Schisky RL, Lewis BJ, Sherings RJ, Sherins RJ, Young RC. *Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer*. *Ann Int Med* 1980; 93: 109-14.
 39. Wang Ch, Ronald P, Chan TK, Todd D. *Effect of combination chemotherapy on pituitary-gonadal function in patients with lymphoma and leukemia*. *Cancer* 1980; 45: 2030-7.
 40. Whitehead E, Shalet SM, Blackledge G, Todd I, Crowther D, Beardwell CG. *The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease*. *Cancer* 1983; 52: 988-93.
 41. Gilsanz V, Carlson ME, Roe TF, Ortega JA. *Osteoporosis after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia*. *J Pediatr* 1990; 117: 238-44.
 42. Nussey SS, Hyer SL, Brada M, Leiper AD. *Bone mineralization after treatment of growth hormone deficiency in survivors of childhood malignancy*. *Acta Pediatr* 1994; Suppl 399: 9-14.
 43. Schalet SM. *Endocrine consequences of treatment of malignant disease*. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1635-41.
 44. Hyer SL, Rodin DA, Tobias JH, Leiper A, Nussey SS. *Growth hormone deficiency during puberty reduces adult bone mineral density*. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1472-1474.
 45. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. *Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset*. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 118-23.
 46. Brennan BM, Rahim A, Adams JA, Eden OB, Shalet SM. *Reduced bone mineral density in young adults following cure of acute lymphoblastic leukemia in childhood*. *Br J Cancer* 1999; 79 (11/12): 1859-63.
 47. Samuelsson BO, Marky I, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. *Growth and growth hormone secretion after treatment for childhood non-Hodgkin's lymphoma*. *Med Ped Oncol* 1997; 28: 27-34.
 48. Romano J, Villaizan CJ, Garcia-Foncillas J, et al. *Chemotherapy-induced growth hormone deficiency in children with cancer*. *Med Ped Oncol* 1995; 25: 90-95.
 49. Neglia JP, Nesbit ME. *Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer*. *Cancer*, 1993; 71: 3386-91.
 50. Badurski J. *Struktura i metabolizm kości*. W: *Osteoporoza*. Badurski J, Sawicki A, Boczoń S. (red.). Osteoprint, Białystok 1994, 11-43.
 51. Lewandowska A, Tłustochowicz W. *Choroby tarczycy jako czynnik zagrożenia osteoporozą*. *Lek Wojsk* 1998; 5-6 (III): 324-30.
 52. Nauman J. *Osteoporoza a schorzenia tarczycy*. *Klinika* 1994; 5: 11-2.
 53. Warnik-Szymankiewicz A. *Leczenie hormonalne osteoporozy*. W: *Leczenie osteoporozy*. Lorenc R, Warenik-Szymankiewicz A (red.). Osteoforum, Warszawa 1999, 21-62.
 54. Woy-Wojciechowski J. *Osteoporoza z unieruchomienia*. *Klinika* 1994; 5: 29-34.
 55. Atkinson SA, Fraher L, Gunberg CM, Andrew M, Pai M, Barr RD. *Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukemia*. *J Pediatr* 1989; 114: 793-800.
 56. Boot AM, van den Heuvel MM, Hahlen K. *Bone mineral density of children with acute lymphoblastic leukemia*. *Med Ped Oncol* 1996; 27: 292 (Abstract).

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Magdalena Neuman-Łaniec**

Klinika Pediatrii, Hematologii,

Onkologii i Endokrynologii

Akademia Medyczna

ul. Dębinki 7

80-211 Gdańsk

tel. 0 (prefiks) 58 349 28 75 (77)

e-mail: magda67@mp.pl