

Wpływ terapii onkologicznej na zaburzenia w układzie kostnym

Effects of oncological therapy on bone disorders

Anna Wysoczańska, Aleksandra Ślęzak, Ewa Barg

Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie

Wraz ze wzrostem zachorowalności na nowotwory oraz nieustannym poszukiwaniem nowych, często agresywnych terapii coraz większą uwagę zwraca się na odległe następstwa leczenia przeciwnowotworowego. Substancje stosowane w tym leczeniu niszczą komórki i tkanki zmienione nowotworowo, jednocześnie zaburzając funkcjonowanie zdrowych. Niepożądane następstwa tej terapii praktycznie można stwierdzić we wszystkich układach organizmu, w tym w układzie hormonalnym, gonadach i układzie kostnym. Nieprawidłowa gospodarka mineralna oraz zmiany w układzie kostnym prowadzą do wtórnych postaci osteopenii lub osteoporozy i występują u pacjentów niezależnie od wieku. Brak równowagi między aktywnością osteoklastów i osteoblastów, pojawiający się w wyniku oddziaływania leków, białek parathormonopodobnych, interleukin, stanowi ich główną przyczynę. Dodatkowo zaburzona funkcja gonad pogłębia istniejące nieprawidłowości. Prawidłowe stężenie hormonów płciowych hamuje procesy kościogubne, wpływa na właściwe stężenie parathormonu, stymuluje powstawanie aktywnej postaci witaminy D oraz jelitowe wchłanianie wapnia. Zbyt niskie stężenie estrogenów, androgenów przekłada się pośrednio na zaburzenie homeostazy metabolizmu kostnego. Objawy takie, jak bóle kostno-mięśniowe i złamania, pojawiają się dopiero w późnym stadium choroby. Bardzo istotna jest odpowiednio dobrana terapia oraz dawki leków zależne od wieku i stanu pacjenta. Wczesne włączenie suplementacji wapniem, witaminą D, hormonalną terapią zastępczą i bisfosfonianami może zapobiegać obniżeniu masy kostnej. Istotny wpływ ma aktywność fizyczna i odpowiednia dieta. W pracy przedstawiamy odległe następstwa terapii przeciwnowotworowej w układzie kostnym, mechanizmy działania stosowanych leków oraz ich wpływ na zaburzenia w układzie kostnym.

Słowa kluczowe

chemioterapia, następstwa leczenia, zaburzenia mineralizacji, niedobory masy kostnej, osteoporoza

Abstract

Due to increasing incidence of cancer disease and the searching for new, aggressive methods of therapy, more attention is focusing on applied treatment consequences. The specificity of oncological drugs allows to destroy cancer cells, simultaneously destroying and disrupting the functioning of healthy tissues. Side effects concern infertility, urolotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity or bone marrow suppression. Chemotherapy can also be affected on physiological function of movement system and the skeleton construction. Mineral status disorders and skeletal changes lead to secondary forms of osteopenia and osteoporosis and refer oncological patients of any age. The main cause of these conditions is an imbalance between osteoclast and osteoblast activity, occurring as a result of drug interactions, parathyroid hormone-like proteins or interleukins. In addition to the direct effect on bone tissue, disorders in its construction and metabolism are also manifested as a consequence of hypogonadism. The sexual hormones at normal level can inhibit process of bone destruction, increase parathormone level, stimulate active vitamin D₃ formation and intestinal calcium absorption. The deficiency of estrogens and androgens indirectly leads to disorder of bone metabolism and homeostasis. Symptoms such as musculoskeletal pain and fractures appear in the late stage of degeneration. Moreover, the appropriate selection of therapy and dosage, compatible with the patient's age and condition are crucial for treatment. Early bone loss should be prevented by supplementing with calcium, vitamin D₃, hormone replacement therapy or bisphosphonates. The physical activity and proper diet are important as well. The aim of the study was to characterize the most common oncological treatment regimens, considering the long-term side effect of applied therapy and its influence on the skeletal mineralization and trace element profile. Based on the mechanism of drug action, the disorders observed after pharmacotherapy were described. The processes leading to bone's composition changes were discussed and prevention of their occurrence were estimated.

Key words

chemotherapy, late-effect, mineralization disorders, bone mass deficiency, osteoporosis

Wstęp

Światowe raporty programu SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) i jej Agencji oraz Międzynarodowej Unii Przeciwrakowej (UICC) wskazują, że zachorowalność na nowotwory stale wzrasta [1,2]. Prognozuje się, że za 30–50 lat choroby nowotworowe będą główną przyczyną zgonów na całym świecie, mimo narastającej skuteczności ich leczenia. Obecnie nowotwory stanowią drugą przyczynę umieralności osób dorosłych w wieku od 40 do 79 lat oraz dzieci i młodzieży powyżej 1 r.ż. [1,2]. Propagowanie postaw prozdrowotnych i prewencji onkologicznej, programy profilaktyki i wczesnego wykrywania chorób nowotworowych prowadzą do większej skuteczności terapii. Ponad 78% pacjentów, u których wykryto nowotwór przed 15 rokiem życia, przeżywa 5 lat, ale wśród nich są także osoby całkowicie wyleczone i żyjące dłużej. 5-letnie przeżycie pacjentów chorujących na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL) wzrosło z 41% do 80%. W latach 1970–2016 nowotwory złośliwe u dzieci w wieku 0–19 lat stanowiły 0,9% chorób w Polsce, w tym 25% białaczki, 20% nowotwory układu nerwowego, 17% chłoniaki (10% chłoniaki Hodgkina, 7% nie-Hodgkina), 6% nowotwory kości, jąder, nerek. Zachorowalność wzrasta ok 1,2 % rocznie, ale maleje śmiertelność, u chłopców wynosi 3% rocznie i 3,7% u dziewcząt.

Farmakoterapia

W leczeniu nowotworów mają zastosowanie trzy podstawowe metody postępowania: chemioterapia, leczenie chirurgiczne, radioterapia. Zwykle stosuje się terapię skojarzoną, ale wybór metody zależy od typu nowotworu, stopnia jego zaawansowania i ogólnego stanu chorego. Pacjenci poddawani są polichemioterapii zgodnie z obowiązującymi schematami leczenia. Należą do nich leki alkilujące, antymetabolity kwasu foliowego, puryn, pirymidyn, leki pochodzenia naturalnego, enzymy, hormony i antyhormony oraz leki o różnej strukturze.

Najczęściej stosowane są leki alkilujące należące do grupy cytostatyków, hamujące podziały komórkowe. Wiążą się one z kwasami nukleinowymi (DNA, RNA) i białkami, powodując utratę możliwości podziału i śmierć komórki. Działanie tej grupy leków nie jest zależne od fazy cyklu komórkowego. Należą do nich: cyklofosfamid, busulfan, ifosfamid, chlorambucil, dakarbazyna, altretamina, tiotepa, mechloretamina, melfalan, karmustyna, streptozocyna, temozolomid, związki platyny: cisplatylna, karboplatyna, oksaliplatyna. Cyclofosfamid, najczęściej indukujący brak miesiączki [3], wraz z chlorambucylem wywołują całkowitą utratę funkcji jajników. Ifosfamid uszkadza w sposób stały lub czasowy kanaliki proksymalne w nerkach, prowadząc do nerkowej utraty fosforanów, kalcurii i kwasicy (zespół Fanconiego). Ifosfamid i cyclofosfamid wykazują silne działanie toksyczne, ale często występuje oporność na ich działanie. Hamują aktywność osteoblastów. Do objawów ubocznych pojawiających się po podaniu leków alkilujących

należą bezpłodność, uszkodzenia układu moczowego, nerek, układu nerwowego, supresja szpiku kostnego (z leukocytopenią i trombocytopenią). Analogi platyny uszkadzają najczęściej nerki. Cisplatylna prowadzi do hipomagnezemii i hipokalcemii, jest ototoksyczna i neurotoksyczna [4]. Karboplatyna działa mielotoksycznie.

Kolejną grupą są antymetabolity. Zakłócają one syntezę kwasów nukleinowych, wchodząc w skład tworzonych w komórce nowych kwasów nukleinowych, co skutkuje utratą możliwości podziału komórki. Działają w fazie S cyklu komórkowego. Należą do nich analogi kwasu foliowego (metotreksat, edatreksat), analogi purynowe (azatiopryna, merkaptopuryna, tioguanina), analogi pirymidynowe (fluorouracyl, floksurydyna, kapecytabina, cytarabina, gemcytabina, raltitrexed, UFT – uracyl+tegafur), inhibitory deaminazy adenozykowej (pentostatyna), inne antymetabolity (fludarabina, kladrybina, azacytydyna). Najpoważniejszym efektem ubocznym działania jest uszkodzenie szpiku (szczególnie analogi puryn). Hamują również reakcje enzymatyczne jako inhibitory reduktazy dihydrofolianowej (metotreksat, raltitrexed) [3].

Leki pochodzenia naturalnego znalazły zastosowanie w farmakoterapii chorób nowotworowych. Wykazują działanie antymitotyczne, ich mechanizm jest podobny do działania leków alkilujących. Poprzez różne mechanizmy (alkilacji – mitomycyna lub przecięcia nici DNA – bleomycyna) prowadzą do uszkodzenia kwasów nukleinowych i zahamowania podziału komórek. Antybiotyki wykazują szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego i są najbardziej niejednorodną grupą leków pod względem mechanizmu działania na komórki nowotworowe. Alkaloidy należą do inhibitorów mitozy, działają w fazie metafazy, hamując tworzenie wrzeciona kariokinetycznego. Taksoidy (taksany) to również inhibitory mitozy, działają w fazie M oraz G2. Leki pochodzenia naturalnego dzielą się na antybiotyki cytostatyczne: antracykliny I generacji (daunorubicyna, doksorubicyna) i II generacji oraz alkaloidy (winkrystyna, winblastyna), ligandy i taksoidy.

Czwarta grupa leków to grupa enzymów, których działanie polega na rozkładzie zewnątrzkomórkowego L-asparaginy (L-Aspa), aminokwasu doprowadzającego do śmierci komórek nowotworowych, szczególnie limfoblastów. Nie mają bowiem one zdolności syntezy własnego aminokwasu. Eliminacja L-asparaginy z otoczenia limfoblastów nowotworowych prowadzi do zahamowania biosyntezy białek, syntezy DNA i śmierci komórki. W grupie tej są dwa rodzaje enzymów pochodzenia naturalnego, wytwarzane przez szczepy *Escherichia coli* oraz *Erwinia chrysanthemi*. Przedstawicielem grupy jest L-asparaginaza (L-Aspa *Escherichia coli*, L-Aspa *Erwinia*). L-Aspa jest podstawowym lekiem w polichemioterapii ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) u dzieci i dorosłych [5].

Hormony to piąta grupa leków, których hamujące lub stymulujące działanie wywołuje efekt przeciwnowotworowy. Do grupy tej należą: glikokortykosterydy, hormony płciowe, antyhormony: antyestrogeny i antyandrogeny, analogi LH-RH. Glikokortykosterydy działają limfocytolitycznie, hamują podziały w limfocytach. Mechanizm działania opiera się głównie na ich wiązaniu z wewnątrzkomórkowym receptorem (GR, NR3C1).

Poprzez zaburzenie wchłaniania wapnia i wzmocnienie kalcurii przyczyniają się do zaburzenia gospodarki mineralnej, tym samym do powstania osteoporozy. Zwiększają ryzyko zespołu metabolicznego, zaburzają gospodarkę węglowodanową, lipidową, powodują nadciśnienie tętnicze, prowadzą do insulinooporności. Dodatkowo ograniczona aktywność fizyczna związana z chorobą pogłębia istniejące zaburzenia, wpływając na wzrost masy ciała i prowadząc do otyłości. Anty hormony blokując receptory komórkowe wiążące hormony eliminują stymulujący wpływ na rozwój nowotworu [6–8].

Chemioterapia jest jedną z metod leczenia skojarzonego nowotworów litych i kluczową metodą leczenia nowotworów rozsianych. Jej toksyczność powoduje powstanie zaburzeń, które mogą ujawniać się po latach od zakończenia leczenia. Skuteczność stosowanej chemioterapii zależna jest od kinetyki komórkowej, szczególnie od fazy cyklu komórkowego. Leki cytostatyczne działają głównie na komórki proliferujące czyli znajdujące się w cyklu komórkowym, a w nieznacznym stopniu na spoczynkowe będące w fazie G0. Cytostatyki dzielimy zatem na fazozależne, działające w określonych fazach cyklu komórkowego, oraz fazoniezależne. Brak selektywności i swoistości w działaniu leków przeciwnowotworowych, niedostatecznie poznana etiologia nowotworów, niewielkie różnice biochemiczne między komórką nowotworową a prawidłową mogą przyczyniać się do niskiej skuteczności chemioterapii. Zwykle zachodzi konieczność stosowania odpowiednio dużych dawek leków, by poprawić skuteczność terapii, ale prowadzi to zwykle do wystąpienia objawów niepożądanych. Leki cytostatyczne uszkadzają zarówno nowotworowe, jak i prawidłowe komórki organizmu, powodując upośledzenie układu immunologicznego, uszkodzenie tkanek wielu narządów, m.in. serca, nerek, gonad, wątroby, układu nerwowego oraz hormonalnego [6–8].

W ostatnich latach podjęto działania mające na celu zapobieganie następstwom terapii onkologicznej, stosując modyfikacje leczenia i leki cytoprotekcyjne. Leki cytoprotekcyjne wprowadzone do leczenia obniżają toksyczność leków przeciwnowotworowych. Ze względu na efekty działania dzielimy je na: chemoprotektory działające wybiórczo na komórki prawidłowe, chroniące je przed uszkodzeniem, oraz chemokorektory wspomagające odnowę tkanek po zastosowanej chemioterapii. Do leków cytoprotekcyjnych zaliczamy amifostynę, deksrazoksan, mesnę i silibininę [9].

Bezpośredni wpływ leków na układ kostny

Toksyczny wpływ cytostatyków na metabolizm kostny nie wynika wyłącznie z procesów zaburzenia czynności gonad. Główną przyczyną zaburzeń metabolizmu kostnego jest bezpośrednio, negatywne oddziaływanie leków stosowanych w schematach leczenia przeciwnowotworowego, np. wpływ na interakcje między parathormonem a receptorem i osłabienie przepływu informacji hormon–receptor cyklazy adenylowej [10,11]. Patogeneza niesprawnej mineralizacji kości podczas złożonej chemioterapii jest nie w pełni wyjaśniona. Wykazano, że blisko 1/3 pacjentów leczonych z powodu guzów litych

wykazuje BMD mniejsze niż -1 Zscore [12]. Wykorzystywany w leczeniu białaczek dziecięcych metotreksat ma niekorzystny wpływ na procesy mineralizacji. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu proliferacji osteoblastów w wyniku niedoboru folianów niezbędnych do syntezy kwasów nukleinowych, a także wykazuje mniejszy wpływ na procesy upośledzenia osteoklastów, co pobudza przewagę procesów kościogubnych [6, 13]. W terapii ALL u ponad 50% leczonych następuje zaawansowanie osteoporozy wraz z licznymi złamaniami patologicznymi. Znaczący wpływ ma dawka zastosowanego leku. GSK stanowią składową licznych schematów leczenia. Uważa się, że przewlekła kortykoterapia stanowi zasadniczą przyczynę zaburzeń metabolizmu kostnego, prowadzącą do osteoporozy wtórnej [8, 14]. Jednak dokładny ich mechanizm działania pozostaje niejasny [15]. Zmiana w transkrypcji genów to genomowy mechanizm działania GKS, istnieją również hipotezy wskazujące na niegenomowe mechanizmy działania tych związków [16]. Uważa się, że hamują proces kościotworzenia, wzrost poziomu 1,25(OH)₂D oraz wchłanianie wapnia ze światła przewodu pokarmowego w wyniku bezpośredniego wpływu na śluzówkę jelit. W dawkach farmakologicznych zmniejszają syntezę osteokalcyny, fosfatazy alkalicznej oraz hamują mineralizację powstałej macierzy kostnej [17]. Uważa się również, że sterydoterapia doprowadza do spadku syntezy białka wiążącego witaminę D. Hamuje dojrzewanie i proliferację osteoblastów i osteocytów, co tłumaczy powszechne występowanie osteoporozy posteroioidowej u dzieci, u których dominują procesy kościotworzenia, w porównaniu z dorosłymi. Utrata masy kostnej jest najintensywniejsza w ciągu pierwszych 6–12 miesięcy leczenia GSK (5–15%) i zależy od czasu ich przyjmowania oraz zastosowanej dawki. Bardzo istotne jest włączenie profilaktyki osteoporozy posteroioidowej w momencie rozpoczęcia sterydoterapii. Ważną rolę odgrywa suplementacja wapniem, witaminą D, w wybranych przypadkach bisfosfoniany (alendronian, risedronian) oraz hormonalna terapia zastępcza [18,19]. Stosowanie ifosfamidu wywołuje uszkodzenie kanalików proksymalnych w nerkach, co prowadzi do zaburzenia wchłaniania zwrotnego fosforanów, kwasicy metabolicznej i utraty wapnia oraz fosforanów z moczem. W konsekwencji dochodzi do obniżenia gęstości mineralnej kości.

Wpływ leczenia onkologicznego na układ kostny

Toksyczność chemioterapii jest głównym problemem terapii przeciwnowotworowej. Następstwa pojawiają się w różnych okresach życia i etapach leczenia. Przeprowadzone badania wykazały, że 62% ozdrowieńców leczonych w okresie dzieciństwa prezentuje zaburzenia będące następstwem leczenia, w tym u 27% są to ciężkie następstwa, a u blisko 24% występuje dysfunkcja więcej niż jednego narządu [20]. Dodatkowo mniejsza aktywność fizyczna pacjentów, związana z długotrwałym leczeniem, ograniczona ekspozycja na słońce, niska podaż witaminy D, przyczyniają się do osteopenii i osteoporozy oraz otyłości, dodatkowo obciążającej układ kostny. Osteope-

nia oznacza obniżenie masy kostnej i niską gęstość mineralną kości (BMD – *bone mineral density*). Osteoporoza to choroba układu kostnego, którą charakteryzuje zwiększony ubytek masy kostnej i podatność na złamania [21]. Według definicji WHO osteoporoza to układowa choroba szkieletu, charakteryzująca się małą masą kostną oraz zaburzeniami mikroarchitektoniki tkanki kostnej, które wywołują zwiększoną kruchość kości i ryzyko złamań. Wskaźnikiem określającym stopień zaawansowania zmian kostnych jest T-score. Stosunek BMD do średniej masy kostnej zdrowych młodych ludzi określonej rasy poniżej -2,5 oznacza osteoporozę. Wartość T-score pomiędzy -1 i -2,5 świadczy o osteopenii. U dzieci posługujemy się wartościami Z-score wyrażającej zmiany odchyleńmi standardowymi (SD) dla równowiekowej grupy kontrolnej. Wartości SD pomniejszone o 1–2 w porównaniu z odpowiednią grupą wiekową, płcią i masą ciała, czyli Z-score ≤ -2 , wskazują na osteoporozę [22]. Osteoporozę dzielimy na pierwotną (idiopatyczną i inwolucyjną) oraz wtórną. Osteoporoza wtórna jest wynikiem przebiegu innych chorób i /lub przewlekłego stosowania leków (jatrogena). Tkanka kostna ulega stałej przebudowie, w której biorą udział komórki kościotwórcze – osteoblasty, uczestniczące w procesach odbudowy, oraz osteoklasty – komórki kościogubne, odgrywające rolę w procesach niszczenia i usuwania tkanki kostnej. Symetryczną rekonstrukcję kości zapewnia równomierny udział obu rodzajów komórek. Zaburzenia równowagi między osteoklastami i osteoblastami powstają w wyniku działania leków, białek parathormonopodobnych PTHrP, interleukiny 1, interleukiny 6, doprowadzając do niepożądanych zmian metabolizmu tkanki kostnej. Za ubytek masy kostnej odpowiedzialne są czynniki zależne od stanu pacjenta, stanu zdrowia sprzed zachorowania, i zastosowane schematy leczenia, przede wszystkim przewlekła sterydoterapia, leki immunosupresyjne oraz cytostatyki.

Dodatковым czynnikiem ryzyka rozwinięcia osteoporozy jest zaburzona funkcja gonad. Estrogeny i androgeny odgrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy układu kostnego. Prawidłowe stężenie estrogenów pozytywnie wpływa na tkankę kostną, hamując procesy kościogubne i wspomagając osteogenezę. Niedobór estrogenów wpływa na obniżenie stężenia parathormonu, powstawanie aktywnej postaci witaminy D w nerkach i wchłanianie wapnia w jelitach. W konsekwencji procesy te prowadzą do obniżenia stężenia jonów wapnia we krwi oraz hamowania wydalania go przez nerki. Najczęściej stosowanym lekiem, który zaburza funkcję jajników, jest cyklofosfamid, ale należy również pamiętać o działaniu antyestrogenów. Ryzyko niewydolności jajników zwiększa się z wiekiem pacjentki, okresem leczenia i całkowitą dawką leku [23]. Mechanizm zablokowania połączenia estrogenu z receptorem estrogenowym prezentują antagoniści receptorów estrogenowych, leki z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM), do których należy m.in. tamoksyfen. U kobiet po menopauzie tamoksyfen wykazuje czynnici protekcyjne z powodu częścioviego działania antagonistycznego na receptor estrogenowy. Wykazano, że lek ten u kobiet z przebytą chorobą nowotworową raka sutka hamuje rozwój choroby w sąsiedniej piersi [24,25]. Obniżenie stężenia estrogenów umożliwiają również

analogi czynnika uwalniającego hormon lutenizujący (LH-RH), tzw. agoniści GnRH. Hamują one czynnici jajników poprzez blokowanie receptora dla gonadotropin. Inhibitory aromatazy (IR) hamują syntezę estrogenów poprzez blokowanie aromatazy, nie działają bezpośrednio na receptor estrogenowy. Letozol i anastazol należą do grupy niesteroidowych inhibitorów aromatazy, wiążących się w sposób odwracalny z aromatazą. Eksemestan to przedstawiciel steroidowej grupy IR, tworzący trwale wiązania z kompleksem enzymatycznym.

Obecnie stosuje się różne sekwencje leczenia IR i tamoksyfeny, zależne od wieku kobiet oraz przebytej menopauzy. Wśród leczonych dorosłych kobiet u 84% zostaje samoistnie przywrócona prawidłowa funkcja jajników. Upośledzenie czynnici gonad w czasie stosowania terapii antyandrogenowej przyczynia się do zaburzeń homeostazy tkanki kostnej. Poprzez wpływ na receptory androgenowe, obecne w osteoblastach, osteoklastach i osteocytach, regulują proces przebudowy kości, stymulują także proces kościotworzenia poprzez aktywację osteoblastów, hamują dojrzewanie osteoklastów. Ponadto zwiększają syntezę witaminy D3 oraz absorpcję wapnia w przewodzie pokarmowym i nerkach. Warunkują również występujące wyłącznie u mężczyzn zjawisko apozycji okołokostnowej.

U mężczyzn najczęściej występującym nowotworem jest rak gruczołu krokowego, należący do nowotworów hormonalnie zależnych. Jego rozwój determinuje obecność androgenów – testosteronu i dihydrotestosteronu. Stosowanie hormonalnej terapii antyandrogennej w takich przypadkach polega na hamowaniu działania androgenów na receptory antyandrogenowe (AR) lub hamowaniu produkcji testosteronu [26]. W celu obniżenia poziomu testosteronu stosuje się terapię analogami GnRH (goserelina, triptorelina) lub antagonistami GnRH (abareliks). Mechanizm działania analogów GnRH polega na aktywacji receptorów w przysadce mózgowej, co w początkowej fazie prowadzi do hiperstymulacji i wzrostu stężenia testosteronu, a następnie w wyniku wyczerpania wrażliwości receptorów dla GnRH – spadku aktywności hormonalnej przysadki, a w konsekwencji obniżenia stężenia testosteronu do poziomu kastracyjnego [27]. Antagoniści hamują aktywność przysadki przez blokowanie receptorów dla GnRH. W celu hamowania aktywacji androgenów stosuje się antyandrogeny steroidowe (octanu cyproteronu) oraz niesteroidowe (flutamid, bikalutamid, nilutamid) [28]. Leki blokują wiązanie testosteronu i dihydrotestosteronu do receptorów androgenowych. Dowiedziano, że stosowanie terapii antyandrogennej przyczynia się do obniżenia stężenia androgenów o 90% [28]. Wśród mężczyzn leczonych analogami GnRH przez okres 1,5 roku zaobserwowano spadek BMD w okolicach szyjki kości udowej i w odcinku lędźwiowym kręgosłupa. Obniżenie stężenia testosteronu we krwi i dysfunkcje receptorów androgenowych prowadzą do upośledzenia funkcji komórek kostnych (osteoblastów, osteoklastów, osteocytów) i rozwoju osteoporozy. U mężczyzn hipogonadyzm należy do najczęstszych przyczyn osteoporozy wtórnej, co więcej śmiertelność w takich przypadkach jest zdecydowanie wyższa u mężczyzn niż u kobiet [10, 29]. Największą moc destrukcyjną gonad posiadają związki al-

kilujące, cyclofosamid, chlorambucyl, melfalan, chlormetyna, prokarbazyna. Lekiem o średnim potencjale jest cisplatyna, która nie wykazuje bezpośredniego wpływu na układ kostny, wywołuje jednak osteopenię poprzez uszkodzenie gonad. Całkowita jej dawka koreluje z zaawansowaniem uszkodzenia gonad męskich, przy czym efekt toksyczny wywołuje dawka powyżej 400 mg/m². Wpływa na podwyższenie stężenia LH, obniżenie stężenia testosteronu, upośledza spermatogenezę. Działa nefrotoksycznie, zaburza gospodarkę wapnia i magnezu [5, 30]. Szczególne zagrożenie dysfunkcji gonad występuje przy dawce toksycznej u pacjentów leczonych z powodu chłoniaka Hodgkina. Leczenie ziarnicy złośliwej obejmuje głównie schemat MOPP (mechlometamina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) oraz COPP (cyclofosamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Zastosowana prokarbazyna jest czynnikiem sprawczym hipogonadyzmu. U ponad 90% mężczyzn leczonych prokarbazyną odnotowano uszkodzenie gonad w porównaniu do chorych, u których schematy leczenia nie zawierały tego leku [31].

Patomechanizm zmian kostnych w procesach nowotworowych możemy podzielić na zmiany kostne spowodowane nowotworem (CIBD – *cancer-induced bone disease*) oraz utratę tkanki kostnej wywołaną leczeniem onkologicznym (CTIBL – *cancer treatment-induced bone loss*). Czynniki, które mogą mieć pośrednie znaczenie w patogenie zaburzeń masy kostnej, to mielosupresja, uszkodzenie śluzówek przewodu pokarmowego, zaburzenia wchłaniania, nasilenia procesów katabolicznych ustroju, częste uogólnione ostre i przewlekłe zakażenia towarzyszące często przebiegom choroby zasadniczej. W momencie rozpoznania choroby nowotworowej osteopenia występuje u 13–41%, a osteoporoza u 1–8% dzieci. Rozpoznanie zaburzeń kostnych przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego dowodzi, że sam proces nowotworowy może ingerować w metabolizm kostny [11,13].

Profilaktyka i leczenie następstw

Wiele współistniejących czynników w procesie leczenia wpływa na proces osteoporozy, natomiast mechanizm powstania zmian pozostaje nadal niewyjaśniony [25]. Racjonalny tryb życia, prawidłowa dieta z odpowiednią podażą wapnia, witaminy D, białka, aktywność fizyczna, dodatkowo suplementacja preparatami wapnia, witaminy D i magnezu ograniczają negatywne zmiany kostne. Obniżenie stężenia wapnia stymuluje wydzielanie parathormonu, który uwalnia wapń z kości przez działanie osteoklastów. Zaleca się stosowanie preparatów węglanu wapnia ze względu na wysoką procentową zawartość wapnia elementarnego. Przeprowadzone badania osób leczonych z powodu ALL wykazały istotny wpływ sprawności fizycznej na gęstość mineralną kości jako najważniejszego czynnika rozwoju i zachowania prawidłowego metabolizmu kostnego [32, 33]. Dowiedzono, że ćwiczenia fizyczne mają pozytywny wpływ zarówno na chorych w trakcie leczenia, jak i po zakończeniu leczenia. Aktywność ruchowa ma duże znaczenie dla zdrowia, istotny jest jej udział w rozwoju motorycznym i somatycznym,

daje korzyści fizyczne i psychiczne, wpływa na prawidłowy metabolizm kostny oraz ogranicza nadmierny przyrost masy ciała, wywołany oszczędnym trybem życia chorego. Siedzący tryb życia, znaczne ograniczenia ruchowe, niewielka ilość czasu spędzana poza pomieszczeniami, zwykle pobyt w pomieszczeniach zamkniętych oraz stosowanie glikokortykosteroidów ograniczających dodatkowo utlenianie tłuszczów – prowadzą do otyłości, obniżenia stężenia witaminy D, zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wszystkie te czynniki przyczyniają się do osteoporozy i licznych złamań patologicznych. Istotne jest zatem zapobieganie następstwom poprzez odpowiednie modyfikacje leczenia oraz wdrażanie stosownej profilaktyki. Skutki uboczne leczenia pojawiają się w różnych okresach życia, należy zatem podjąć wszelkie starania, aby rozpoznać je odpowiednio wcześnie. U dzieci wystąpienie złamań osteoporozycznych poprzedza często długi okres bezobjawowy, dlatego istotne jest wdrożenie profilaktyki dotyczącej stylu życia, żywienia, przyjmowania witaminy D. W wielu przypadkach istotne jest także uzupełnianie występujących niedoborów hormonalnych, m.in. hormonów płciowych, w wybranych przypadkach hormonu wzrostu. W zaawansowanej osteoporozie konieczne jest wdrożenie leczenia farmakologicznego. Znajdują tu zastosowanie leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany), estrogeny, SERM (selektywne modulatory receptora estrogenowego), np. raloksyfen, kalcitonina, parathormon, teriparatyd oraz leki o mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu).

Bisfosfoniany (alendronian, risedronian, ibandronian, zolendronian) są syntetycznymi analogami naturalnych pirofosforanów (P-O-P), w których miejsce tlenu zajmuje atom węgla (P-C-P). Działanie opiera się na bezpośrednim hamowaniu funkcjonowania osteoklastów i przyspieszaniu ich apoptozy. Wspólną cechą bisfosfonianów jest duże powinowactwo wbudowywania się do minerału tkanki w miejsce żywej przebudowy kości, odporność na hydrolizę i bardzo długa aktywność w tkance kostnej, dzięki czemu zapobiegają one wystąpieniu powikłań kostnych w przebiegu choroby nowotworowej. Wyniki badań wykazały, że w 15 do 40% wpływają na redukcję zmian kostnych u kobiet leczonych z powodu raka piersi [34]. Rzadko stosowane są u dzieci oraz kobiet w okresie rozrodczym ze względu na ryzyko zahamowania wzrastania i niekorzystne działanie na rozwój płodu, co potwierdziły badania na zwierzętach [35]. Kwas zolendronowy dodatkowo redukuje ryzyko przerzutów do kości i przerzutów pozaszkieletowych. Podstawowymi wskazaniami do stosowania bisfosfonianów są zmiany w układzie kostnym i hiperkalcemia nowotworowa oraz osteoporoza u kobiet po menopauzie, stosowane są jako leki pierwszego rzutu [36]. Należy jednak przed włączeniem terapii wyrównać stężenie wapnia i witaminy D, w przeciwnym wypadku leczenie bisfosfonianami może doprowadzić do hipokalcemii. Raloksyfen (przedstawiciel SERM) powoduje zmniejszenie stężenia markerów obrotu kostnego, zwiększenie masy kostnej w trzonach kręgowych i znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgowych. Blokując indukowaną przez estrogeny transkrypcję DNA w tkance gruczołu piersiowego i w endometrium. Raloksyfen, w przeciwieństwie do tamoksyfenu i estrogenów, hamuje również rozrost błony śluzowej trzonu macicy. Wykazuje działanie

estrogenowe na kości i metabolizm cholesterolu. Stosowany jest w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej [24]. Kalcitonina (KT) hormon peptydowy, którego wydzielanie przez komórki C tarczycy stymulowane jest podwyższonym stężeniem jonów wapnia we krwi, wykazuje działanie przeciwstawne do parathormonu. Znajduje zastosowanie w terapii bólu po złamaniu kości, w bólach pooperacyjnych oraz w bólach fantomowych kończyn. Parathormon (PTH) jest hormonem białkowym wydzielanym przez przytarczycę i razem z kalcitoniną odpowiada za regulację gospodarki wapniowej. Powoduje zwiększenie zwrotnego wchłaniania wapnia w cewkach nerkowych, aktywację witaminy D, zwiększenie wchłaniania wapnia z jelit oraz resorpcję z kości. Działa stymulująco na osteoblasty, hamuje ich apoptozę, zwiększa średnicę beleczek kostnych w kości beleczkowej, co wpływa na pogrubienie warstwy korowej. PTH podawany w małych dawkach ma działanie anaboliczne na kość poprzez zwiększenie liczby aktywnych osteoblastów. Wykazano, że trwająca 21 miesięcy terapia parathormonem u kobiet z wcześniejszym złamaniem kręgu zmniejszyła liczbę nowych złamań kręgow o 63%, a złamań pozakręgowych o 54% [37]. Podawanie parathormonu zwiększa średnią gęstość mineralną kości. Dodatkową zaletą jest jego dobra tolerancja przez pacjentów. Rekombinowany ludzki parathormon (teriparatyd) zwiększa gęstość mineralną kości w zakresie całego szkieletu.

Ranelinian strontu jest lekiem łączącym dwa mechanizmy działania, pobudza tworzenie i hamuje resorpcję tkanki kostnej. Zmniejsza aktywność osteoklastów, powoduje wzrost syntezy kolagenu przez osteoblasty oraz zmniejsza rozpuszczalność kryształów hydroksyapatytu. Dowiedziono, że ranelinian strontu ogranicza ryzyko złamań kręgow u kobiet z osteopenią i osteoporozą po roku terapii o 49%, a w grupie z zaawansowaną osteoporozą po 3 latach zaobserwowano redukcję ryzyka złamań odcinka bliższego kości udowej o 36% [38, 39].

Denosumab, najnowszy lek biologiczny, wpływa na najsilniejszy układ regulujący przebudowę kości RANK/ RANK Ligand. Jest ludzkim rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym, który wiążąc się z receptorem aktywującym czynnik jądrowy RANK hamuje tworzenie osteoklastów i ich funkcjonalność, redukując resorpcję kości. Denosumab zmniejsza ryzyko złamań bliższego końca kości udowej o 40%, a kręgosłupa aż o 68% [40, 41].

Schematy leczenia onkologicznego sprzyjają rozwojowi powikłań w zakresie układu kostnego, co wpływa niekorzystnie na stan zdrowia pacjentów, obniża ich jakość i komfort życia oraz zwiększa ryzyko wcześniejszej śmierci. Właściwie prowadzone leczenie uzupełniające, ocena rozwoju fizycznego i przebiegu dojrzewania płciowego, monitorowanie stanu hormonalnego, systematyczna ocena zasobów mineralnych układu kostnego pozwalają zmniejszyć ryzyko wystąpienia niepożądanych następstw kompleksowego leczenia onkologicznego.

Podsumowanie

Leczenie przeciwnowotworowe, głównie chemioterapia, wykazuje istotny wpływ na funkcję tkanek i narządów, w tym układu kostnego. Realnym zagrożeniem dla pacjenta, niezależnie od wieku, jest wtórna postać osteoporozy indukowanej terapią onkologiczną. Istotne są zarówno rodzaj i dawka chemioterapeutyków, czas ich stosowania, jak również ogólny stan pacjenta. Objawy kliniczne – bóle kostno-stawowe i złamania – występują zwykle już w zaawansowanych procesach degeneracyjnych. Zapobieganie takim następstwom powinno obejmować odpowiednio zbilansowaną dietę, uzupełnianie niedoborów hormonalnych, w tym witaminy D, ale także aktywność fizyczną pacjenta, zależną od możliwości.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
2. Zatoński W, Sulkowska U, Przewoźniak K et al. *Epidemiologia nowotworów złośliwych w Polsce*. W: Zatoński W, Sulkowska U, Przewoźniak K, Zatoński M. *Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski*. 2014:30-49.
3. Rathee P, Chaudhary H, Rathee S et al. *Immunosuppressants: A Review*. Pharm Innov Jour. 2012;12(1):90.
4. Goren MP. *Cisplatin nephrotoxicity affects magnesium and calcium metabolism*. Med Pediatr Oncol. 2003;41:186-189.
5. Rytting M. *Peg-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia*. Expert Opin Biol Ther. 2010;10:833-839.
6. Kadia TM, Kantarjian HM, Thomas DA et al. *Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia*. Am J Hematol. 2015;90(2):120-124.
7. Rhen T, Cidlowski JA. *Antiinflammatory Action of Glucocorticoids – New Mechanisms for Old Drugs*. N Engl J Med. 2005;353:1711-1723.
8. Canalis E. *Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis*. Curr Opin Rheumatol. 2003;15:454-457.
9. Ekborn A, Hansson J, Ehrsson H et al. *High-dose Cisplatin with amifostine: ototoxicity and pharmacokinetics*. Laryng. 2004;114(9):1660-1667.
10. Spaczyński M, Przybylski M, Kaplenko I et al. *Osteoporosis due to the treatment of some neoplasms*. Przegl Men. 2003;446-452.
11. van der Sluis IM, van den Heuvel Eibrink MM. *Osteoporosis in children with cancer*. Pediatr Blood Cancer. 2008;50(2):474-478.
12. Polubok J, Gonera A, Jasielska O, Sęga-Pondel D et al. *Evaluation of selected endocrine disorders after anticancer treatment of solid tumors in childhood*. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab. 2015;21,2:56-64.

13. Mulder JE, Bilezikian JP. *Bone density in survivors of childhood cancer*. J Clin Densitom. 2004;7(4):432-442.
14. Sewerynek E, Bajon K, Stuss K. *Secondary osteoporosis during long-term steroid treatment*. Przegl Men. 2007;6:336-343.
15. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. *The threshold of bone mineral density of vertebral fracture in female patients with glucocorticoid induced-osteoporosis*. Endocr J. 2006;53:27-34.
16. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. *Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor*. Endocr Rev. 2014;35(4):671-693.
17. Delany AM, Pereira RM, Pereira RC, Canalis E. *The cellular and molecular basis for glucocorticoid actions in bone*. Front Horm Res. 2002;30:2-12.
18. de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A et al. *Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies*. Osteop Int. 2004;15(8):589-602.
19. Haugeberg G, Griffiths B, Sokoll KB et al. *Bone loss in patients of methylprednisolone is not negligible: a short term prospective observational study*. Ann Reum Dis. 2004;63:940-944.
20. Ogarczyk E, Kowalewicz-Kulbat M, Wawrocki S. *Immunosuppression – tough ally in torrid time*. M Fol. 2015.
21. Tlustochowicz W, Korkosz M. *Choroby metaboliczne kości*. Medycyna Praktyczna. Kraków 2006.
22. Cichy W, Rosińska A. *Żywnie a osteoporoza u dzieci: przykład na integrację medycyny*. Terapia. 2005;2(2):12-15.
23. Oktem O, Kim SS, Selek U et al. *Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers*. Oncol. 2017. pii: theoncologist.2017-0201.
24. Beekman KM, Veldhuis-Vlug AG, den Heijer M et al. *The effect of raloxifene on bone marrow adipose tissue and bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis*. Bone. 2017. pii: S8756-3282(17)30377-0.
25. Sheu A, Center J. *Osteoporosis in postmenopausal women: key aspects of prevention and treatment home*. Medicine Today. 2017;18(4):29-38.
26. Kohli M, Tindall DJ. *New developments in the medical management of prostate cancer*. Mayo Clin Proc. 2010;85:77-86.
27. Reismann P, Likó I, Igaz P et al. *Pharmacological options for treatment of hyperandrogenic disorders*. Rev Med Chem. 2009;9:1113-1126.
28. Pfitzenmaier J, Altwein JE. *Hormonal therapy in the elderly prostate cancer*. Dtsch. Arztebl Int. 2009;106:242-247.
29. Neuman-Łaniec M, Balcerska A. *Pathomechanizm of osteoporosis in childhood cancer*. Współczesna Onkologia. 2004;1:20-24.
30. Azem F, Amit A, Merimsky O, Lessing JB. *Successful transfer of frozen-thawed embryos obtained after subtotal colectomy for colorectal cancer and before fluorouracil-based chemotherapy*. Gynecol Oncol. 2004;93(1):263-265.
31. Haubitz M. *Acute and long-term toxicity of cyclophosphamide*. Transplantations Medizin. 2007;19:26-31.
32. Jarfelt M, Fors H, Lannering B et al. *Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Eur J Endocrinol. 2006;154:303-309.
33. Kaste C, Rai S, Fleming K et al. *Changes in bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer. 2006;46:77-87.
34. O’Carrigan B, Wong MH, Willson ML et al. *Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer*. Cochrane Database Syst Rev. 2017;10:CD003474.
35. Steelman J, Zeidler P. *Osteoporoza u dzieci*. Padiatria po Dyplomie 2002;5:32-42.
36. Christenson ES, Jiang X, Kagan R et al. *Osteoporosis management in post-menopausal women*. Minerva Ginecol. 2012;64(3):181-194.
37. Bell NH, Termine JD. *Treatment and prevention of osteoporosis: future directions*. J S C Med Assoc. 2001;97(3):99-101.
38. Reginster JY, Seeman E, De Verbejoul MC et al. *Strontium ranelate reduced the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study*. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:2816-2822.
39. Pan WL, Chen PL, Lin CY et al. *Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report*. Clin Interv Aging. 2017;12:1089-1093.
40. Silver DS. *Denosumab reduces the incidence of new vertebral fractures in men with prostate cancer*. Curr Osteoporos Rep. 2010(1);8:1-3.
41. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT et al. *The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease*. Eur J Cancer. 2015;51(11):1467-1457.