

Systemová terapia kostných metastáz

MUDr. Andrea Škripeková

Národný onkologický ústav, Bratislava

Komplikácie pri kostných metastázach môžu vážne ovplyvniť kvalitu života pacientov vrátane straty nezávislosti v bežných denných aktivitách. Bisfosfonáty redukujú skeletálnu morbiditu pri solídnych nádoroch a mnohopočetnom myelóme o 30 – 50 % (1). Tak ako sú používané v protinádorovej liečbe na prevenciu skeletálnych komplikácií a úľave od bolesti pri metastatickom postihnutí, stúpa ich význam aj v prevencii nežiaducich účinkov protinádorovej liečby, napríklad pri úbytku kostnej hmoty pri hormonálnych manipuláciách. Predklinické a čiastočne aj klinické údaje naznačujú úlohu bisfosfonátov v prevencii vzniku metastáz pri včasnom nádorovom ochorení. Denosumab je plne humanizovaná protilátka proti RANKL (ligand receptora aktivátora nukleárneho faktora κ -B), ktorý sa významne uplatňuje v patogeneze osteoklastami indukovanej kostnej resorpcie. Článok hovorí o patomechanizmoch kostnej resorpcie pri mnohopočetnom myelóme a solídnych nádoroch, zhŕňa údaje z randomizovaných klinických štúdií a sústreďuje sa na použitie antiresorpčnej liečby v klinickej praxi.

Kľúčové slová: kostná resorpcia, RANKL, bisfosfonáty, denosumab.

Systemic therapy of bone metastases

Complications of bone metastases can seriously influence quality of life of the patients including of their independence in activities of daily living. Bisphosphonates are reducing skeletal morbidity in solid tumors and in multiple myeloma by 30 – 50% (1). They are not only used in active antineoplastic therapy in the prevention of skeletal complications by bone metastases but they are also significantly useful in prevention of the decrease of osseous mass by hormonal manipulation. Preclinical and in part clinical data suppose that there is some role of bisphosphonates in prevention of formation of metastases by early cancer. Denosumab is fully humanized antibody against RANKL (receptor activator of nuclear factor κ -B ligand) which is very important in pathogenesis of bone resorption induced by osteoclasts. In this work we discuss about pathological mechanisms of bone resorption in multiple myeloma and solid tumors, we resume data from randomized clinical trials and we focus on the application of antiresorption therapy in clinical practice.

Key words: bone resorption, RANKL, bisphosphonates, denosumab.

Onkológia (Bratisl.), 2012; roč. 7(4): 230–233

Úvod

V posledných desaťročiach zaznamenávame, že aj pri zvýšenej incidencii nádorových ochorení pacienti prežívajú so svojou diagnózou dlhšie. Pacienti s nádorovým ochorením prsníka, prostaty, ale aj pľúc, obličiek, pacienti s mnohopočetným myelómom sú všeobecne vystavení viacerým faktorom, ktoré ovplyvňujú ich kostnú hmotu. Jej zachovanie je dôležité na udržanie dobrej kvality života. Na zvýšenom ubúdaní kostnej hmoty sa priamo podieľa aj protinádorová liečba, ako je ovariálna ablácia, inhibítory aromatázy u pacientok s karcinómom prsníka alebo androgénna blokáda u pacientov s karcinómom prostaty. Úbytok kostnej hmoty sa zvyšuje nielen vekom, ale hlavne polymorbiditou (hepatopatia, nefropatia, kardiálna dekompenzácia, terapia diabetu mellitu inzulínom), fajčením a podávaním niektorých liekov (kortikoterapia).

Metastázovanie do kostí súvisí s viacerými faktormi. V červenej kostnej dreni je výrazná perfúzia; ďalej nádorové bunky produkujú adhezívne molekuly, ktoré interagujú so stromálnymi bunkami kostnej drene a extracelulárnou matrix, a tieto adhezívne interakcie zvyšujú produkciu angiogénnych faktorov a faktorov zvyšujúcich resorpciu kostnej drene a tým podporujú rast nádoru v kosti. V kostiach je obrovský depozit neaktívnych rastových faktorov, ktoré sa za určitých podmienok uvoľnia

a umožnia, aby prostredie kostnej drene slúžilo ako úrodná pôda na semienka nádorových buniek. Túto hypotézu predstavil ako prvý Stephan Paget v roku 1889, keď analyzoval pitevné vzorky pacientok s karcinómom prsníka a formuloval „seed and soil“ hypotézu, pri ktorej semienko (seed) predstavujú nádorové bunky a pôdu (soil) predstavuje aktívne prostredie kostnej drene (2, 3).

Mnohopočetný myelóm je najčastejšie nádorové ochorenie, kedy sú kosti postihnuté asi v 84 % prípadov. U pacientok s karcinómom prsníka a pacientov s karcinómom prostaty je postihnutie kostí v 65 – 85 % v prípade pokročilého ochorenia (4). U pacientov s mnohopočetným myelómom sa v 40 % vyskytne v priebehu prvého roka od diagnózy patologická fraktúra a u viac ako polovice pacientov sa fraktúra vyskytne v priebehu ochorenia ako

komplikácia choroby. Výskyt patologickej fraktúry zvyšuje riziko úmrtia pacientov s mnohopočetným myelómom o 20 % (5). Výskyt kostných metastáz pri jednotlivých typoch pokročilého nádorového ochorenia je uvedený v tabuľke 1.

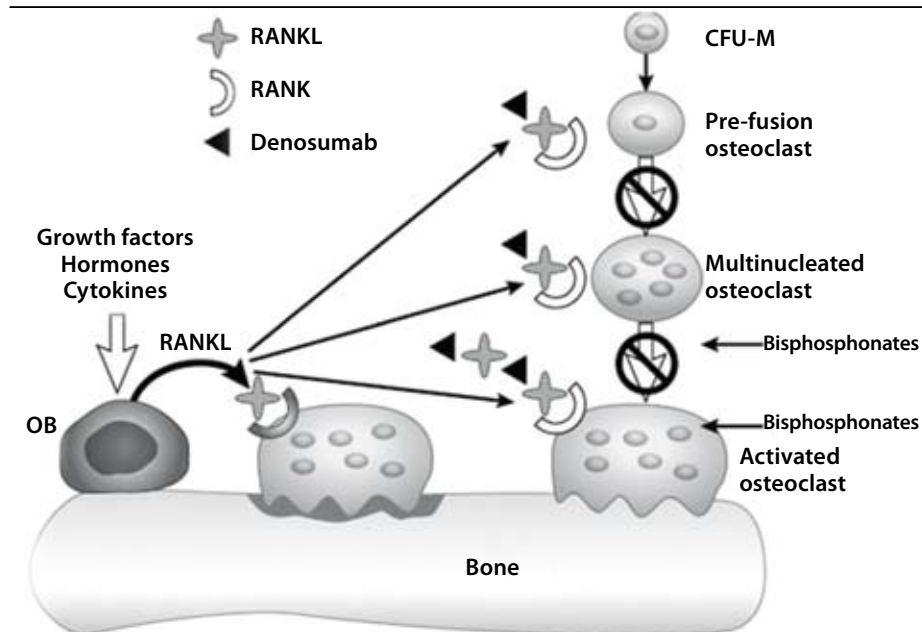
Všetky typy kostných metastáz (osteolytické, osteosklerotické a zmiešané) sú prejavom poruchy integrity kostnej hmoty. Napriek tomu, že osteolytický typ kostných lézií pri karcinóme prsníka prevláda, asi 25 % kostných metastáz má (aj) osteoblastový typ lézií. A tiež možno povedať, že hoci pri karcinóme prostaty prevláda osteosklerotický (osteoblastový) typ lézií, kostné metastázy majú aj silnú osteolytickú zložku (7).

V osteolytickej lézii kostnej metastázy je prítomný bludný kruh, v ktorom prebieha vzájomné potencovanie odbúravania kostnej hmoty pri opä-

Tabuľka 1. Výskyt kostných metastáz pri jednotlivých typoch nádorového ochorenia a prežívanie od ich diagnózy (6)

Typ nádorového ochorenia	Výskyt kostných metastáz pri pokročilej chorobe (%)	Prežívanie od diagnózy skeletálnej metastázy (mesiace)
Mnohopočetný myelóm	95 – 100	20 – 33
Karcinóm prsníka	80 – 85	24 – 36
Karcinóm prostaty	85	36 – 48
Karcinóm pľúc	44	3 – 7
Karcinóm štítnej žľazy	50	48
Karcinóm močového mechúra	40	6 – 9
Maligný melanóm	40	6
Karcinóm obličky	20 – 35	12

Obrázok 1. Mechanizmus účinku denosumabu a bisfosfonátov. OB osteoblast, CFU-M colony forming unit (lúnia makrofágov) (prevzaté z 14)



tovej interakcii nádorových buniek a osteoklastov cez rôzne mediátory. Metabolicky aktívne nádorové bunky invadujú a osídľujú kosti, produkujú rastové faktory, ktorými ovplyvňujú resorpciu a formáciu kostnej matrix. Mediátory produkované nádorovými bunkami, medzi ktoré patrí peptid podobný parathyroidálnemu hormónu (PTH-related peptid, PTH-rp), interleukín 1, 6, 8, 11 (IL-1, IL-6, IL-8, IL-11), prostaglandín E2 (PG-E2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor necrosis factor- β (TNF- β), indukujú tvorbu a vyzrievanie osteoklastov pri solídnych nádoroch (6, 8). Hlavným mediátorom v tvorbe osteolytických kostných lézií pri karcinóme prsníka je PTH-related peptide, kým mediátorom pri tvorbe osteoblastových lézií je endotelin-1 a doštičkový rastový faktor (PDGF) (7). Osteoklasty produkujú aj rastové faktory, ktorými podporujú rast nádorových buniek a stimulujú aktivitu osteoblastov, buniek, ktoré sú zodpovedné za formáciu kostnej matrix. Avšak ložiská osteoblastovej aktivity sú mimo ložísk resorbovanej kostnej hmoty (8). Aktivované osteoblasty produkujú ligand aktivátora receptora nukleárného faktora (receptor activator of nuclear factor κ -B ligand, RANKL), transmembránový proteín, ktorý aktivuje jednak vyzreté osteoklasty, a jednak indukuje prekuzory osteoklastov k maturácii. RANKL je produkovaný osteoblastami a stromálnymi bunkami kostnej drene. Za normálnych okolností aktiváciu RANK moduluje proteín osteoprotegerín (OPG), ktorý pôsobí preventívne proti abnormálnej strate kostnej hmoty aktivovanými osteoklastami (6, 8, 9, 13).

Pri myelómovom postihnutí kostí sa pri analýzach biopsií kostnej drene ako hlavný patogenetický mechanizmus hodnotí aj hyperaktivácia osteoklastov. Myelómové bunky interagujú s mikroprostredím kostnej drene a spolu s osteoblastami

a stromálnymi bunkami, s ktorými tvoria akoby funkčný celok, vylučujú viacero cytokínov aktivujúcich osteoklasty. Najvýznamnejší z týchto faktorov je RANKL, ďalšími sú IL-6, ktorý je dôležitý z hľadiska prežitia myelómových buniek v kostnej dreni, TNF- α , IL-1 a makrofágový zápalový proteín-1a (MIP-1a). Zároveň osteoklasty produkujú IL-6, ktorý podporuje prežívanie myelómových buniek v kostnej dreni. Tým sa uzatvára bludný kruh, ktorý vedie k patologickej kostnej lézii. Tiež bolo dokázané, že zvýšená koncentrácia RANKL nie je spôsobená len produkciou osteoblastami, ale aj stromálnymi bunkami kostnej drene (4, 9).

Metastázovanie do kostí pri solídnych nádoroch alebo postihnutie kostí pri mnohopočetnom myelóme sa klinicky prejavuje ako skeletálna príhoda (SRE, skeletal related event), medzi ktoré patrí: nutnosť antalgickej rádioterapie, patologická zlomenina, nutnosť chirurgickej intervencie a kompresia miechy. Tieto sú príčinou straty samostatnosti pacienta, zvyšujú morbiditu, často sú príčinou prerušenia/nezačatia systémovej protinádorovej liečby, ktorá má vplyv na celkové prežívanie. Neliečení pacienti s kostnými metastázami sú vystavení riziku SRE priemerne 1,5 za rok u pacientov s metastatickým karcinómom prostaty a 4 za rok u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka (8).

Farmakologická antiresorpčná liečba spočíva jednak v priamej protinádorovej liečbe (systémová chemoterapia, biologická cieľná liečba a endokrinná manipulácia), a jednak v podávaní liekov, ktoré pôsobia na osteoklasty, a tak bránia v resorpcii kostnej hmoty, kde zahŕňame bisfosfonáty a denosumab. Bisfosfonáty sú analógy pyrofosfátu, ktoré majú silnú afinitu k minerálovej matrix kostnej drene (10), inhibujú maturáciu prekuzorov osteoklastov

a indukujú apoptózu zreých osteoklastov. V predklinických modeloch je potvrdený ich priamy protinádorový účinok, pričom inhibujú adhéziu nádorových buniek ku kosti a inhibujú prozápalovo pôsobiace cytokíny (8, 4, 11). Bisfosfonáty obsahujúce dusík (kyselina zolendronová, ibandronát a pamidronát) majú najväčšiu antiresorpčnú aktivitu (8). RANKL produkované osteoblastami po stimulácii rastovými faktormi a cytokínmi produkovanými nádorovou bunkou sa viažu na receptory pre RANKL (RANK), ktoré sú exprimované na povrchu buniek strómy kostnej drene, aktivovaných T-buniek a na povrchu osteoklastov a stimuláciou osteoklastov spúšťajú a aktivujú proces resorpcie kosti. Denosumab je plne humanizovaná protilátka, ktorá sa viaže na RANKL, a tak inhibuje interakciu medzi RANK a RANKL, čím sa znižuje resorpčná aktivita osteoklastov (7, 8).

Aká je dokázaná efektivita bisfosfonátov a denosumabu?

Kyselina zolendronová jednoznačne redukuje množstvo skeletálnych príhod u pacientov so solídnyimi nádormi, redukuje riziko vzniku skeletálnych príhod a redukuje patologicke fraktúry v porovnaní s placebom. Liečba kyselinou zolendronovou je účinnejšia v porovnaní s perorálnymi bisfosfonátmi (7, 8, 12). Len pri kyseline zolendronovej je jednoznačne dokázaný benefit tak pri osteolytických, ako aj osteoblastových metastázach (7). Bola potvrdená non-inferiorita denosumabu proti kyseline zolendronovej u pacientov s kostnými metastázami solídnych tumorov a u pacientov s myelómom. V štúdiu u pacientok s karcinómom prsníka s metastatickým postihnutím skeletu bola potvrdená superiorita denosumabu v porovnaní s kyselinou zolendronovou v zmysle oddialenia času do prvej skeletálnej príhody, oddialenia času do prvej a následných skeletálnych príhod (8, 12, 13). Všeobecne nebolo dokázané zlepšenie celkového prežitia u pacientov s metastatickými kostnými léziami, ktorí dostávali denosumab alebo kyselinu zolendronovú. Benefit v zmysle celkového prežitia sa pozoroval v randomizovanej klinickej štúdiu (RCT) u pacientov s metastatickým postihnutím skeletu pri nemalobunkovom karcinóme pľúc u pacientov, ktorí dostávali bisfosfonáty a pri meta-analýze RCT v aktualizovanej analýze Cochranovej databáze štúdií u pacientov s mnohopočetným myelómom (8, 9). Bisfosfonáty neredukujú riziko vzniku kostných metastáz u pacientok s pokročilým karcinómom prsníka bez kostných metastáz. V súčasnosti nie je dostatočne silný dôkaz o úlohe bisfosfonátov v adjuvantnej liečbe pri včasnóm karcinóme prsníka, aj keď niektoré veľké štúdie s intenciou objasniť úlohu bisfosfonátov v liečbe včasného karcinómu prsníka práve dokončili nábor

a očakávajú sa ich výsledky (12). Je dokázaná efektivita bisfosfonátov a denosumabu pri strate kostnej hmoty indukovanej protinádorovou liečbou u pacientok s karcinómom prsníka a u pacientov s karcinómom prostaty, ktorí dostávajú adjuvantnú protinádorovú liečbu (7).

Otázky pri klinickom použití s ohľadom na odporúčania ASCO, ESMO a NCCN

Začiatok a dĺžka liečby

ESMO a ASCO odporúčania sa zhodujú v iniciácii antiresorpčnej liečby, ktorá by sa mala podávať pacientom s dokázanými kostnými metastázami, aj keď sú asymptomatické (17, 18). Zatiaľ nebol dokázaný benefit antiresorpčnej liečby u pacientov bez kostných metastáz (17). Podľa NCCN je odporúčané zvážiť začiatok podávania bisfosfonátov už v asymptomatickom štádiu (15). Na začiatku aj pri rozvahe o ukončení antiresorpčnej liečby by sa mal vziať do úvahy výkonnosť stav pacienta a zvážiť podávanie pacientom, ktorým zníženie rizika SRE neprinesie benefit v kvalite života. Vo väčšine štúdií bola antiresorpčná liečba podávaná 2 roky, čo sa aj väčšinou odporúča. Hoci sa ukazuje, že niektorí pacienti môžu profitovať aj z dlhšej liečby, vždy treba zvážiť riziko a benefit podávania individuálne (ESMO) (16, 18). Po dvoch rokoch sa odporúča zastaviť podávanie bisfosfonátov a pri znovuvzplanutí choroby v kostiach zvážiť ich opakované podávanie (ASCO, ESMO) (16, 17, 18). U pacientov s progresiou ochorenia v skelete a s bolesťami treba zvážiť zmenu z orálneho preparátu na parenterálny alebo z pamidronátu na kyselinu zolendronovú (ESMO) (18), aj vzhľadom na to, že zložité podávanie perorálnych bisfosfonátov znižuje compliance pacientov.

1. Manažment nežiaducich účinkov liečby

Nežiaduce účinky antiresorpčnej terapie zahŕňajú hypokalcémiu, renálne poškodenie, reakciu akútnej fázy, osteonekrózu sánky.

Renálne poškodenie je výraznejšie pri terapii bisfosfonátmi než denosumabom, súvisí s ich exkréciou, pričom sa v obličkových mikrocievach tvoria nerozpustné zlúčeniny s kovovými iónmi. To spôsobuje degeneráciu tubulárnych buniek, čo vedie k strate kefkového lemu a poruchám na úrovni expzie tubulárnej Na⁺/K⁺ ATPázy (9). Do hodnôt klírensu kreatinínu 1 ml/s nie je potrebná zmena v dávkovaní alebo dĺžke trvania infúzie bisfosfonátu. Odporúča sa pred každou aplikáciou bisfosfonátu stanoviť hodnotu sérového kreatinínu (17, 18). V odporúčaní ASCO u pacientov pri preexistujúcom renálnom poškodení sa zvažuje

nižšia iniciálna dávka kyseliny zolendronovej (3 – 3,5 mg) a pri objavení sa renálneho poškodenia vysadiť liečbu bisfosfonátmi a vrátiť sa k nej, až bude hodnota kreatinínu znížená len o 10 %. ASCO aj ESMO odporúčania zdôrazňujú predĺženie času infúzie s bisfosfonátom (17, 18), v ESMO odporúčaníach je spomenutý aj ibandronát, ktorý je možný podať v hodinovej infúzii, ak sa hodnoty klírensu kreatinínu pohybujujú 0,25 – 0,5 ml/s (18).

Pri terapii bisfosfonátmi je nutné rátať s reakciou akútnej fázy, pričom je prítomná celková slabosť, artralgie, myalgie, horúčka s triaškou, vyskytuje sa aj pri liečbe denosumabom, ale menej často (27 % vs. 10 % u pacientok s karcinómom prsníka, 18 % vs. 8 % u pacientov s karcinómom prostaty a 15 % vs. 7 % u pacientov s myelómom alebo inými solídnymi tumormi, porovnávané boli kyselina zolendronová a denosumab) (7, 13).

S hypokalcémiou treba rátať pri oboch typoch antiresorpčnej liečby. Jednak je spôsobená ich priamym účinkom – zabraňuje kostnej resorpcii mediovanej osteoklastami, jednak sa zvyrazňuje u pacientov s deficitom sérového D-vitamínu a parathormónu a, samozrejme, sa vyskytuje aj pri renálnom poškodení, kedy je porušená konverzia vitamínu D na jeho aktívny metabolit – 1,25-hydroxyvitamín D. Neličená hypokalcémiá môže viesť k aktivácii katarakty, k predĺženému intervalu QT, hypotenzii, ku kongestívnemu zlyhaniu srdca, ku kŕčom alebo k demencii. Pri porovnávaní účinkov kyseliny zolendronovej a denosumabu sa hypokalcémiá vyskytovala viac u pacientov liečených denosumabom (7, 13). Substitúcia kalcia a vitamínu D nemá dostatočnú oporu v dostupných dátach, preto ju nemožno odporučiť rutinne, musí sa však zvážiť u pacientov s antiresorpčnou liečbou, kde nie je kontraindikácia substitúcie kalcia a vitamínu D (ASCO) (17). Podľa posledných informácií boli u pacientov liečených denosumabom hlásené prípady symptomatickej hypokalcémie, pre ktoré sa odporúča upraviť hypokalcémiu prítomnú pred začatím liečby denosumabom, a ak nie je prítomná hyperkalcémiá, u všetkých pacientov sa vyžaduje suplementácia kalcia a vitamínu D. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menší ako 0,5 ml/s) sú vystavení vyššiemu riziku vzniku hypokalcémie. (18)

Osteonekróza sánky nie je častý problém, ale úporný. Je definovaná ako obnaženie nekrotickej kosti v ústnej dutine, ktoré sa nezhojí primeranou dentálnou starostlivosťou do šiestich týždňov. V retrospektívnych analýzach sa potvrdil synergický efekt s inou antiangiogénnou liečbou, napríklad s bevacizumabom (7). Riziko tejto komplikácie sa zvyšuje s dĺžkou liečby

antiresorpčnou látkou a jej antiresorpčným potenciálom (17). ASCO, ESMO a NCCN odporúčania v prevencii osteonekrózy v ústnej dutine zdôrazňujú zubné vyšetrenie pred začatím antiresorpčnej liečby, dôkladnú hygienu ústnej dutiny počas liečby a dôkladné plánovanie invazívnych dentálnych procedúr pred začatím antiresorpčnej liečby (15, 16, 17, 18).

2. Spôsob podávania

Keďže pri perorálnych preparátoch je pomerne komplikované u pacienta s pokročilou nádorovou chorobou dosiahnuť adekvátnu biologickú dostupnosť, preferuje sa parenterálne podávanie bisfosfonátov. Parenterálnym podávaním sa možno vyhnúť aj gastrointestinálnej toxicite pri p. o. preparátoch, zabezpečiť sa dobrá biologická dostupnosť, lepšia compliance pacientov a podávanie bisfosfonátov v ambulatnom režime je bezpečné. Dĺžka infúzie je od 15 minút pri ibandronáte (6 mg) a kyseline zolendronovej (4 mg) do 2 hodín pri pamidronáte (90 mg). (ASCO, ESMO) (16, 17). Veľmi pohodlné sa javí podávanie denosumabu (120 mg) s. c. Všetky uvedené preparáty boli v RCT podávané v štvortýždňových intervaloch.

3. Liečba bolesti

RCT preukázali benefit bisfosfonátov nielen pri kostnej morbidite, ale aj v lepšej kontrole bolesti u pacientov s metastatickým postihnutím skeletu, čo sa odrazilo v nižšej potrebe silných opioidov (18). Vždy treba podať adekvátnu analgetickú liečbu súčasne s podávaním antiresorpčnej liečby.

Záver

Tak ako sme svedkami veľmi intenzívneho výskumu, čo sa týka priamej protinádorovej liečby, ako aj skutočnosti, že k implementácii jeho výsledkov do každodennej praxe dochádza pomerne rýchlo, tak ruka v ruku s tým pozorujeme výskum aj v oblasti podpornej liečby. Skúmajú sa ďalšie cesty ovplyvnenia metastatickej kostnej choroby. Sľubné sú výskumy pri dasatinibe, ktorý ovplyvňuje src tyrozínkinázovú aktivitu, pričom src tyrozínkinázy sú exprimované na bunkách mnohých nádorov a zohrávajú významnú úlohu v aktivácii osteoklastov a kostnej resorpcii (2). Ďalšou sľubnou molekulou je odanacatib, priamy inhibítor katepsínu K, čo je lyzozomálna cysteinová proteáza, ktorá je selektívne produkovaná len v osteoklastoch. (2) CXCR4 sú chemokínové receptory, ktoré spôsobujú priťahovanie nádorových buniek do kostnej drene, ich inhibícia kompetitívnym antagonistom,

ktorý je predmetom výskumu, znižuje množstvo buniek karcinómu prsníka v kostiach a iných orgánoch. Ďalšími sľubnými molekulami by mohli byť inhibítory TGF- β receptorov alebo inhibítory integrínových receptorov (2). V antiresorpčnej liečbe mnohopočetného myelómu sa skúmajú aj ďalšie inhibítory osteoklastov, možnosti ovplyvnenia osteoblastovej aktivity. Zaujímavé sú napríklad tzv. DD1 antagonisti, ktoré potláčajú diferenciáciu osteoblastov (a ich sekréciu RANKL) alebo inhibítory Wnt signálnej dráhy, ktorá sa uplatňuje pri regulácii expresie osteoprotegerínu (5). Antikatabolické látky na kostnú resorpciu majú aj priamy antimyelómový efekt, no nie sú predmetom tohto článku (bortezomid, thalidomid, lenalidomid).

Vo všeobecnosti sa dá určitým spôsobom skonštatovať, že „cieľená liečba“ ako pojem uplatňujúci sa v priamej protinádorovej liečbe vďaka niektorým novým poznatkom sa dá používať aj v oblasti podpornej liečby. Odhalenie procesu metastázovania do kostí a s tým spojený výskum antiresorpčnej liečby je toho výborným príkladom. Posúdenie efektivity a tolerability nových liekov (t. č. hlavne denosumabu) proti bisfosfonátom v parenterálnom podaní čaká ešte na ich zavedenie do praxe a na skúsenosti lekárov v onkologických ambulanciách.

Literatúra

1. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone* 49, 2011: 71–76.
2. Roodman G. Mechanisms of Bone Metastasis, *The New England Journal of Medicine* 350, 2004: 1655–1664.
3. Sterling JA, Edwards JR, Martin TJ, Mundy GR. Advances in the biology of bone metastasis: How the skeleton affects tumor behavior. *Bone* 48, 2011: 6–15.
4. Roodman GD. Emerging Treatments for Myeloma Bone Disease, *ASCO 2010 Educational Book*, ASCO 2010: 319–321.
5. Roodman GD. Bone Disease and Its Management in Multiple Myeloma, *ASCO 2011 Educational Book*, ASCO 2011: 316–319.
6. Wood SL, Brown JE. Skeletal metastasis in renal cell carcinoma: Current and future management options, *Cancer Treatment Reviews* 38, 2012: 284–291.
7. Hadji P, Aapro M, Costa L, Gnani M. Antiresorptive treatment options and bone health in cancer patients – safety profiles and clinical considerations, *Cancer Treatment Reviews* 38, 2012: 815–824.
8. Loftus LS, Edward-Bennet S, Sokol G. Systemic Therapy for Bone Metastasis; *Cancer Control* 2012; 19(2): 145–153. Dostupné aj na: <www.medcape.org (jún 2012)>.
9. Longo V, Brunetti O, D'Oronzo S, Dammacco F, Silvestris F. Therapeutic approaches to myeloma bone disease: An evolving story, *Cancer Treatment Reviews* 38, 2012: 787–797.
10. DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 8-th Edition, 2008 Lippincott Williams and Wilkins, Vol 2, 2510–2513.
11. Gnani M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: A brief review of published literature, *Cancer Treatment Reviews* 38, 2012: 407–415.
12. Wong MHF, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer., *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art No.: CD003474. DOI: 10.2012/1451858.CD003474.pub3. Dostupné aj na: <www.pubmed.com (jún 2012)>.

13. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28(35): 5132–5139.
14. Bundred N. Antiresorptive therapies in oncology and their effect on cancer progression, *Cancer Treatment Reviews*, 38, 2012: 776–786.
15. [online]. Dostupné na: <http://www.nccn.org <http://www.nccn.org/>.
16. Terpos E, Sezer O, Croucher PJ, Garcia-Sanz R, Boccardo M, San Miguel J, Ashcroft J, Bladé J, Cavo M, Delforge M, Dimopoulos MA, Facon T, Macro M, Waage A, Sonneveld P. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendation of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network, *Annals of Oncology* 20, 2009: 1303–1317.
17. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Bierman JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, Zuckermann DS, Von Roenn JH. American society of clinical oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*. vol.29, issue 9 (March 20), 2011: 1221–1227.
18. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crino L, Dirix L, Gnani M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AHG, Rizzoli R, Saad F, Thurlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel, *Annals of Oncology* 19, 2008: 420–432.
19. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [online]. Dostupné na: <http://www.adcc.sk/>.

MUDr. Andrea Škripeková

Národný onkologický ústav, Bratislava
Klenová 1, 833 10 Bratislava
andrea.skripekova@nou.sk

Knižné novinky

Mladosičová B, Budaj M, Celec P, Hodosi J, Hulin I, Mego M, Mravec B, Poljak Z.: MOLEKULOVÉ MECHANIZMY PATOGENÉZY NÁDOROV

2. doplnené vydanie. SAP, Bratislava 2012, 130 strán

Vývoj poznania v oblasti patogenézy nádorov je natoľko rýchly, dramatický a fascinujúci, že aj napriek pomerne krátkemu časovému odstupe po vydaní učebných textov „Molekulové mechanizmy patogenézy nádorov“ bolo nutné ich na mnohých miestach prepracovať a doplniť. V druhom doplnenom vydaní sú detailnejšie uvedené najnovšie poznatky týkajúce sa metastázovania, cirkulujúcich nádorových buniek, úlohy epigenetiky a chronického zápalu pri vzniku a vývoji nádorov, mikroprostredia nádorov a nádorových kmeňových buniek. Snahou autorov bolo napísať knihu tak, aby v nej študenti pregraduálneho a postgraduálneho štúdia medicíny a aj onkológovia v klinickej praxi mohli nájsť užitočné informácie týkajúce sa patofyziologických východísk cielej liečby nádorov. Vzhľadom na to, že táto liečba je skutočne zacielená na kľúčové molekuly, ukáže lepšie poznanie molekulovej patogenézy nádorov a kvalitnejšie prepojenie základného a klinického výskumu.



Mardiak J, Mego M, Palacka P, Rajec J, Liskova S, Chovanec M.: MARDIAK A KOL. KARCINÓM PRSNÍKA

Karcinóm prsníka je jeden z najčastejších nádorov na Slovensku. Elektronická učebnica „Karcinóm prsníka“ je určená predovšetkým pre lekárov pripravujúcich sa na atestáciu z klinickej onkológie. Učebné texty predstavujú vybrané kapitoly zamerané hlavne na problematiku systémovej liečby. Kapitoly zaoberajúce sa diagnostikou, chirurgickou liečbou, rádioterapiou sú len orientačné, zamerané iba na aspekty potrebné pre prax klinického onkológa. Učebné texty sa snažia zaplniť významnú medzeru v slovenskej odbornej literatúre v uvedenej problematike. Elektronická učebnica „Karcinóm prsníka“ je voľne prístupná na internetovej stránke Lekárskej fakulty UK Bratislava (<http://www.fmed.uniba.sk/index.php?id=e-ucebnice>).