

# SÚČASNÉ MOŽNOSTI LIEČBY KOSTNÝCH METASTÁZ

Ľudovít M. Jurga

Onkologická klinika FN a Trnavskej univerzity v Trnave

Následky kostných metastáz (bolesť, dysfunkcia, patologické fraktúry, nestabilita chrbtice, kompresia miechy) významne znižujú kvalitu života onkologických pacientov. Na kostné metastázy je treba nazerať ako na poruchu regulácie remodelingu kosti, t. j. na rovnováhu aktivity osteoblastov a osteoklastov. Za kostnú rezorpciu sú pravdepodobne zodpovedné osteoklasty. Najpotentnejším, dominantným a kľúčovým mediátorom diferenciácie, aktivácie a prežívania osteoklastov je ich väzba na „receptor activator for nuclear factor  $\kappa$ B (RANK) ligandy (RANKL) prítomnom na povrchu osteoblastov a stromálnych buniek.

Práca podáva prehľad rádiologických vyšetrení. Dôraz sa dáva na gamagrafiu skeletu  $^{99m}\text{Tc}$  fosfonami napriek jej vysokej falošnej pozitívite (až 50 %). Pri hodnotení liečebnej odpovede je potrebné vziať do úvahy tzv. flare fenomén. V diagnostike kostných metastáz, hlavne však pri monitorovaní liečebnej odpovede sú popísané markery kostnej rezorpcie (peptidy viazané na kolagény typu 1, C-terminálny telopeptid ICTP) a markery kostnej produkcie; pri špecificite 90 % je ich senzitivita 50 %. Osobitne sú analyzované liečebné možnosti, t. j. externá rádioterapia (makrofrakcionácia), systémova aplikácia rádionuklidov ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  a  $^{153}\text{Sm}$ ), liečba bisfosfonátmi vrátane chirurgickej intervencie.

**Kľúčové slová:** kostné metastázy, patologické fraktúry, RANKL, metódy detekcie kostných metastáz, „flare phenomenon“; markery kostnej rezorpcie a kostnej produkcie; rádioterapia, bisfosfonáty, chirurgické intervencie.

## CONTEMPORARY POSSIBILITY OF THE TREATMENT OF BONE METASTASES

Consequences of bone metastases (pain, dysfunction, pathological fractures, spine instability, spinal cord compression) significantly decrease the quality of life of cancer patients. Both osteolytic and osteoblastic bone metastasis can be viewed as part of the spectrum of dysregulation of bone remodeling, i.e. the balance of osteoclast and osteoblast activity. The osteoclasts are probably responsible for bone resorption. The most potent, dominant and essential mediator of differentiation, activation and survival of osteoclasts is their binding to the so-called receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B (RANK) ligand (RANKL) present on the surface of osteoblasts and stromal cells.

Radiologic evaluation of skeletal metastases is reviewed. Stress is put to bone scan using  $^{99m}\text{Tc}$  phosphate compounds in spite of its high (50 %) false positivity. In evaluation of treatment response is necessary to take into consideration the so-called „flare phenomenon“.

In diagnosis of bone metastases and mainly in the monitoring of treatment response markers of bone resorption (peptides bound to collagens type I, C-terminal telopeptide ICTP) and markers of bone production - procollagens type 1 are described; in chosen specificity (90 %), the sensitivity is 50 %. Separately are analysed treatment options, i.e. external-beam radiation therapy (macrofractionation), systemic radionuclide therapy ( $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ), medical treatment (bisphosphonates) and surgical interventions.

**Key words:** bone metastases, pathological fractures, RANKL, methods of detection of bone metastases, „flare phenomenon“; markers of bone resorption and of bone production; radiation therapy, bisphosphonates, surgical interventions.

Onkológia (Bratisl.), 2007, roč. 2 (3): 169–175

Z autoptických štúdií je známe, že u 85 % chorých s karcinómom prsníka sa v priebehu ochorenia vyvinú kostné metastázy (MTS). Najčastejšie je postihnutý axiálny skelet; v prípade postihnúť apendikulárneho skeletu ide o MTS v proximálnej časti dolných končatín. Na stavcoch chrbtice býva primárne postihnutá predná a stredná časť. Kostné metastázy sa manifestujú bolesťou a dysfunkciou s prítomnosťou / neprítomnosťou patologickej fraktúry, nestability chrbtice alebo kompresie miechy.

### Patofyziologické mechanizmy vzniku osseálnych MTS

V roku 1889 S. Paget popísal známu „seed and soil hypothesis“ metastázovania nádorov. Príčinou najčastejšej lokalizácie osseálnych MTS v chrbtici, panve a v proximálnych femuroch je prítomnosť hematopoetickej kostnej drene obsahujúcej vaskulárne sínusy umožňujúce cirkulujúcim nádorovým bunkám prechod z obehu do kostnej drene. Ďalšiu cestu bezchlopňového toku predstavuje O. V. Batsonom popísaný plexus obklopujúci chrbticu (1).

Regulácia kostnej remodelácie sa uskutočňuje hlavne cez osteoblasty, ktoré majú receptory pre kalcitropné hormóny a cytokíny. Navyše lokálne zladujú počet a aktivitu osteoklastov. Ukazuje sa, že nádorové bunky pravdepodobne nespôsobia osteolýzu; zodpovedné sú osteoklasty hostiteľa. Nádorové bunky vplyvom *transforming growth factor-beta* (TGF- $\beta$ ) produkujú parathormónu blízky proteín stimulujúci osteoklasty, čo vedie k osteolýze; tvoria tiež cytokíny (IL-1, TNF- $\alpha$ ), ktoré sa viažu na príbuzné receptory na osteoblastoch / stromálnych bunkách (28).

Osteolytické i osteoblastické MTS sú prejavom poruchy regulácie kostnej remodelácie. Je známe, že karcinóm prsníka tvorí prevažne osteolytické, menej často osteoblastické, ev. zmiešané MTS; pre karcinóm prostaty sú zasa charakteristické osteoblastické MTS.

Osteoprotegerín (OPG) viaže a blokuje účinok aktivátora receptora pre nukleárny faktor –  $\kappa$ B (receptor activator for nuclear factor –  $\kappa$ B RANK a jeho ligandy – RANKL); ide o dominantný a esenciálny mediátor diferenciácie, aktivácie a prežívania osteoklastov. RANKL je proteín superfamílie TNF tvorený osteoblas-

tami, ktorý hrá hlavnú rolu v konečnej fáze diferenciácie, aktivácie a prežívania osteoklastov, čím stimuluje kostnú rezorpciu; jeho tvorba je stimulovaná. RANKL preto predstavuje novší terapeutický cieľ u chorých spojených so zvýšenou kostnou rezorpciou (8). Môže byť membránovo-viazaný, alebo odštiepený a uvoľnený do okolia ako rozpustná molekula. Endogénny OPG m.h. 110 kd prítomný v ľudskom sére je glykoproteínový dimér. Znižuje konečnú diferenciáciu, tiež aktivitu osteoklastov a indukuje ich apoptózu. Vysokú špecifickú afinitu voči RANKL má denosumab – AMG 162 – plne humanizovaná monoklónová protilátka viažuca a neutralizujúca aktivitu ľudského RANKL (natívneho / rekombinantného). Denosumab nereaguje s krysím / myším RANKL, podobne nereaguje s tumor necrosis alfa (TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ ), s *TNF-related, apoptosis-inducing ligand* – TRAIL, resp. s CD40 ligandou – CD40L. Stromálne bunky kostnej drene majú schopnosť viazať cirkulujúce nádorové bunky vďaka prítomnosti adhézných molekúl ( $\alpha$  $\nu$  $\beta$ ), ktoré navyše fixujú osteoklasty k povrchu kosti. Kostná matrix pripravuje vhodné mikroprostredie cestou pro-

dukcie parakrinných rastových faktorov (TGF- $\beta$ , *platelet-derived growth factor* – PDGF, *insuline-like growth factor I, II* – IGF-I,II, kalcium).

Osteoklasty vznikajú z monocyto-makrofágového radu; tieto sú stimulované *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) a väzbou na *receptor activator of nuclear factor* –  $\kappa$ B (RANK) a jeho ligandu (RANKL), ktorý je prítomný na povrchu osteoblastov a stromálnych buniek. Navyše, samotné osteoblasty secernujú cytokíny (interleukín-6 – IL-6; prostaglandín E2), ktoré tiež indukujú tvorbu osteoklastov. Osteoklasty cestou integrínov adherujú k povrchu kosti, secernujú proteázy, čo im umožňuje kontrolovať proces kostnej rezorpcie. Osteoblasty zasa vychádzajú z mezenchýmových buniek, pričom ich diferenciácia je kontrolovaná viacerými rastovými faktormi tvorenými stromálnymi bunkami (TGF- $\beta$ , PDGF).

Kostná matrixa väčšiny solídnych nádorov produkuje parathormónu blízky (related) peptid, ktorý sa viaže na *parathyroid hormone receptor* (PTHr1) stimulujúci vývoj osteoklastov. Aktivácia PTHr1 stimuluje tiež expresiu RANKL na stromálnych bunkách, čo opäť indukuje tvorbu osteoklastov. Osteoklastická rezorpcia vedie k lokálnemu vzostupu koncentrácie kalcia, čo smeruje obratom k zvýšenej tvorbe parathormónu-blízkeho proteínu, a tým k rýchlejšiemu rastu MTS. Ide o istý druh „circulus vitiosus“.

Netýka sa to len osteolytických MTS; mikroprostredie ovplyvňuje tiež vývoj osteoblastických MTS. I keď sú tieto mechanizmy menej preštudované, ukazuje sa, že parakrinné faktory (endotelín 1A, PDGF) stimulujú rast osteoblastických MTS (26). Okrem toho, bunky karcinómu prostaty secernujú prostatašpecifický antigén (PSA) a *urokinase-type plasminogen activator* (u-PA), ktoré aktivujú rastové faktory dreňovej strómy (TGF- $\beta$ , IGF-I, II); tieto obratom stimulujú osteoblastickú aktivitu.

Hlavným sprevádzajúcim príznakom kostných MTS je bolesť; pozostáva z dvoch komponentov:

- biologickú,
- mechanickú.

Biologický komponent je spojený s rastom samotnej MTS (angiogenéza, hyperémia). Bolesť býva tupá, hlboká, bez vzťahu k aktivite pacienta; reaguje na rádioterapiu a protinádorovú chemoterapiu (30, 31).

Mechanický aspekt bolesti predstavuje zhoršovanie pri nosení ťažších bremien na jednej strane a úľavu pri oddychu. Zrejme je deregulácia rovnováhy medzi stimuláciou osteoblastov a osteoklastov, jednoznačne v prospech osteoklastickej aktivity. Hrozí patologická fraktúra. Odhaduje sa, že patologická fraktúra je nepravdepodobná, ak je deštruované menej než 50 % kortexu. Pravdepodobná je pri deštrukcii 50 – 70 % kortexu a očakávaná je pri deštrukcii viac než 75 % kortexu.

## Zobrazovacie metódy v diagnostike kostných MTS

Senzitivita skiografie v detekcii kostných MTS je nízka; k zobrazeniu je potrebná deštrukcia 50 – 70 % kostnej spongiózy. V predstihu možno diagnostikovať postihnutie kortexu, ktoré je však pri osseálnych metastázach, zvlášť vo včasnom štádiu, relatívne zriedkavé (4). Kortikálna kosť, ktorá je oveľa denznejšia než spongiózna kosť maskuje drobné ložiská abnormálnej trabekulárnej kosti, čím sa tieto javia ako menej zrejme (12). Porózne lézie bývajú ťažko detekabilné, kým veľká oblasť medulárnej kosti nie je invadovaná. Podobne, čisto osteolytické MTS môžu byť dlhodobo latentné, obvykle kým nezasiahnu cortex. Kortikálne postihnutie trabekulárnej lézie možno vnímať ako endosteálne vrúbkovanie pozdĺž vnútorného okraja. Pri zmiešaných MTS blasticko-lytického vzhľadu priľahlé oblasti sklerózy poukazujú na blízke normálne kosti, teda snahu o akési „wall off“ metastázy. Čisté blastické lézie sa diagnostikujú pomerne ľahko; prítomné sú oblasti osteosklerózy so zle definovanými okrajmi. Priame kortikálne MTS sa prejavujú dobre definovaným kortikálnym defektom, ktorý môže vyvolať falošný dojem benignej lézie (7). Typický je obraz manifestácií myeloma multiplex. Scintigrafia je tu menej preukazná; na RTG snímkach sú lytické MTS („punched-out“ lesions).

Nukleárno-medicínsky sken pomocou Tc99m polyfosfonanov/difosfonanov sa používa v detekcii symptomatických i asymptomatických lézií; ide o vyšetrenie s vysokou senzitivitou (50 – 80 %), avšak nízkou špecificitou. Rádiofarmakum sa kumuluje v miestach tvorby kosti / vystupňovanej osteoblastickej aktivity (fraktúry, infekcia, zápal, chirurgický zákrok, degeneratívne zmeny); scintigrafické lézie preto vždy treba overiť röntgenologicky, pretože všetky patologické procesy môžu mať podobný vzhľad. Odhaduje sa, že u chorých s overeným zhubným nádorom len 50 % solitárnych horúcich lézií („hot“ lesions) na osteoskene sú metastázy. Avšak treba rešpektovať, že scintigrafia predchádza skiagrafiu v detekcii osseálnych MTS o niekoľko mesiacov. Pri scintigrafii skeletu sa metastázy vyskytujú najčastejšie v stavcoch chrbtice (39 %), v rebrách a sterne (38 %), v panve (12 %), v lebke / dlhých kostiach (10 %). Scintigrafia teda dovoľuje supponovať kostné MTS v miestach, ktoré sú röntgenologicky ťažko vizualizované (lopatka, sternum, rebrá a chrbtica); pri interpretácii panvových MTS ruší vylučovanie rádiofarmaka močom. Pri extrémne agresívnych primárnych / sekundárnych nádoroch kostí charakterizovaných extrémne rýchlym rastom (karcinóm prsníka, pľúc) nedôjde napriek nádorovým ložiskám v kostiach k prestavbe skeletu zobraziteľnej scintigraficky („cold“ lesions). Navyše, dífúzne metastatické postihnutie skeletu môže viesť k relatívne homogénemu vzhľadu, čo vzbudzuje falošný dojem normálneho skenu, keď sa rádiofarmakum takmer úplne vychytá v mnohopočetných kostných

MTS na úkor extrakcie rádiofarmaka v mäkkých tkanivách, v obličkách, močovom mechúre; takýto nález sa nazýva „super scan“ (19, 22).

Ďalšou nukleárno-medicínskou metódou je scintigrafia kostnej drene (komplexná monoklonálna protilátka); v porovnaní s osteoskenom detekuje 2-krát viac kostných MTS než konvenčná scintigrafia.

V detekcii kostných MTS papilárneho / folikulárneho karcinómu štítnej žľazy je celotelový sken 131J vhodnejší než technéciový sken.

Pri stagingu zhubných nádorov je užitočná pozitron-emisná tomografia (PET). Uplatňuje sa v detekcii osseálnych MTS v axiálnom skelete pri karcinóme prostaty (senzitivita 65 %, špecificita 98 %). PET sa ukazuje užitočnou pri odlišení Pagetovej choroby a iných benigných entít s nízkym vychytávaním rádiofarmaka od kostných MTS, resp. Pagetovej sarkomatóznej degenerácie (13, 14).

## Hodnotenie odpovede na liečbu

Liečebnú odpoveď na rádioterapiu, hormonálnu liečbu, chemoterapiu, aplikáciu bisfosfonátov možno hodnotiť na základe kontrolných röntgenogramov, resp. kostných skenov.

Postupná a zvýšená sklerotizácia od periférie do centra lézie môže byť falošne interpretovaná ako progresia ochorenia; predtým skiagraficky neviditeľné lézie sa totiž zobrazia práve vďaka zvýšenej sklerotizácii. Známkami skutočnej progresie kostných MTS je zväčšenie lytických / sklerotických lézií, zvýšená osteolýza v pôvodne blastickej MTS.

Pri interpretácii kontrolného osteoskenu treba obozretne hodnotiť vzostup kumulácie rádiofarmaka v mieste osseálnych metastáz; tento jav býva sprevádzaný aj klinickými príznakmi (vystupňovaná bolesť „flare“ kostných MTS, pri „mäkkých“ MTS ich zápal a / alebo zväčšenie) – ide tzv. „flare phenomenon“ vyvolaný kumuláciou rádiofarmaka v mieste „hojenia“ – prestavby / novotvorby kosti. Takúto reakciu treba interpretovať ako predzvesť liečebnej odpovede a nie ako progresiu ochorenia. Ďalšia kontrolná scintigrafia môže v prípade hojenia osseálnych MTS zaznamenať znížené vychytávanie rádiofarmaka až zlepšenie / normalizáciu predtým pozitívneho scintigramu skeletu.

## Počítačová tomografia

V hodnotení kostných MTS má svoje miesto aj počítačová tomografia (CT); detekuje osseálne MTS skôr než sú detekovateľné röntgenologicky, lepšie vymedzí abnormality na osteoskene. V stavcoch chrbtice CT je schopná detekovať postihnutie pediklov. Kvantitatívne CT dokáže detekovať nahradenie kostnej drene v dlhých kostiach skôr než sa dokáza röntgenologicky; zúženie v porovnaní s normálnou hrúbkou tukovej drene poukazuje na abnormalitu (rozdiel 20 Hounsfieldových jednotiek medzi pravou a ľavou stranou je abnormálny).

Potenciálne najužitočnejšia je biopsia pod CT kontrolou, ktorú možno vykonať v lokálnej anestéze ambulantne. CT vedená kostná biopsia je úspešná v rozmedzí 71 – 89 %. Metóda sa začína uplatňovať i v liečbe osseálnych MTS – ide o *image-guided injection of 95 % alcohol*; antalgickým efektom odpovedalo 74 % chorých.

### Zobrazovanie magnetickou rezonanciou

Osseálne metastázy vedú k infiltrácii a / alebo nahradeniu normálnej kostnej drene spofahlivo detekovateľnej pomocou *magnetic resonance imaging* (MRI). Vzhľadom na to, že väčšina červenej kostnej drene dospelých sa nachádza v axiálnom skelete, je MRI ideálnou metódou detekcie nádorového postihnutia kostnej drene a kostí. MRI v tejto indikácii vytlačila nielen myelografiu, ale i CT. MRI dokáže identifikovať nádory v miechovom kanáli, tiež paravertebrálne, poukáže na ev. kompresiu miechy. Normálna kostná dreň včítane hematopoetickej obsahuje vysoké percento tuku (vysoký signál T1 vážených spin echo obrazov). Metastatické ložiská u dospelých sú charakterizované oblasťami zníženého signálu T1-vážených obrazov. Tieto metastatické ložiská majú zvýšený signál T2-vážených spin echo obrazov kvôli vysokému obsahu vody obkolesené jasným T2 signálom („halo“ sign). Podanie gadolínium vedie k variabilnému zosilneniu obrazu. Menšiu zreteľnosť gadolínium zosilnených lézií možno zvýšiť technikou supresie tuku. MRI zásadne prispieva k odlišeniu kompresívnych fraktúr vzniknutých na báze osteoporózy, resp. kostných MTS (18).

Napriek tomu však viaceré techniky MRI nemajú špecifickosť pri hodnotení metastáz (44). Infekcia a benígne nádory môžu imitovať obraz metastáz v MRI obraze. Difúzne kostné MTS môžu dávať obraz podobný tzv. „super scanu“ pri scintigrafii skeletu.

### Diagnostické úvahy na základe výsledkov zobrazovacích metód a biochemických vyšetrení

V klinickej onkologickej praxi sa u pacientov prezentovaných kvôli hodnoteniu kostných metastáz stretávame s 3 situáciami:

1. Pacienti s diagnostikovaným primárnym nádorom, s bolesťami v dôsledku röntgenologicky overených kostných MTS (s / bez patologických fraktúr).
2. Pacienti s overeným primárnym novotvarom, bez kostnej symptomatológie, avšak s pozitívnym osteoskenom;
3. Pacienti s neznámym primárnym nádorom (*carcinoma of unknown primary* – CUP) s kostnou bolesťou / patologickou fraktúrou a suspektou léziou na röntgenograme.

Na účely skorej a správnej diagnózy treba systémový prístup a použitie rozhodovacích algoritmov (flow charts / decision trees).

Prvým krokom je podrobná cieleňá sociálna, pracovná (kancerogény), sexuálna (HIV / AIDS – riziko Kaposiho sarkómu, ne Hodgkinských lymfómov) a reprodukčná anamnéza nasledovaná klinickým vyšetrením.

Súčasťou diagnostiky a hlavne monitorovania liečebnej odpovede sú biochemické vyšetrenia. V minulosti zistil L. M. Jurga a spol. dobrú koreláciu medzi osteoskenom a hladinou katabolitov kostného kolagénu – hydroxyprolínu a hydroxylyzínu v moči; kritériom pravdivosti bol röntgenologický „dôkaz“ kostnej diseminácie (14). V súčasnosti sa v Brne tejto problematike venuje M. Nekulová a kol. Vychádza zo skutočnosti, že remodelácia skeletu je spojená s degradáciou kostnej hmoty, ktorá je viac než z 90 % (organickú hmotu) tvorená kolagénom typu 1 odvodeného z prokolagénu typu 1 syntetizovaného fibroblastami a osteoblastami. Prokolagén 1 obsahuje N-(amino) i C-(karboxy) terminálne časti molekuly. Tieto propeptidy sa tvoria vplyvom špecifických proteínáz počas premeny prokolagénu na kolagén, ktorý sa následne zabuduje do kostnej hmoty. V priebehu týchto procesov sa peptidové fragmenty vyskytujú v moči i v sére. N-(amino) propeptid P1NP (prokolagén typu 1N terminálny propeptid) je špecifický indikátor depozitu kolagénu 1; ide teda o marker novotvorby kosti (23). P1NP je syntetizovaný ako trimer; trimerom je i jeho prekurzor-prokolagén, obidva sa však rýchlo štiepia na monoméry. Prítomnosť P1NP v sére po operácii / systémovej liečbe je nepriaznivým prognostickým ukazovateľom. Podobne sa správa hladina katabolitu kolagénu typ 1, ktorým je carboxyterminal telopeptid – ICTP v sére (29). Latentné kostné metastázy sa môžu (osobitne pri karcinómoch prsníka) manifestovať aj po mnohých dekádach klinickej remisie (17, 22).

### Liečebné možnosti

#### Rádioterapia

##### Externá rádioterapia

Bolesť ako dôsledok kostných metastáz významne znižuje kvalitu života chorých. Jej príčina môže byť mechanická, zápalová, môže ju vyvolať svalový spazmus, tlak na nervové zakončenia. Bolesťou vyvolanou kostnými metastázami trpí približne 75 % pacientov. Rádioterapia bola a stále ostáva kľúčovým prostriedkom kontroly lokálnej bolesti, pochopiteľne v spojení so systémovou liečbou algického syndrómu (11).

Prospektívne randomizované štúdie naznačili trend týkajúci sa redukcie trvania rádioterapie (konvenčná frakcionácia 10-krát 3 Gy vs. 5-krát 4 Gy, resp. single dávka 8 Gy). Všetky štúdie ukázali rovnakú účinnosť týchto frakcionovaných schém, hoci jediná (RTOG) dosiahla hladinu 1 vedeckého dôkazu (Level 1 of scientific evidence).

Ostatné štúdie dosiahli len hladinu 2. Single dávka sa má pohybovať v rozmedzí 8 – 10 Gy (ne-

mala by byť nižšia než 8 Gy). Ak sa symptómy vrátia, je tu možnosť aplikácie ďalšej frakcie (3, 24, 41).

#### Systémová terapia otvorenými rádionuklidmi

Skúšalo sa viacero rádiofarmák, avšak štúdie dosahujúce hladinu dôkazu 1, resp. 2 sú ojedinelé. Predpokladom účinnosti je preferenčná kumulácia rádiofarmaka v kostiach a emisia ionizujúceho žiarenia, ktorá je lokálne absorbovaná. Dlhé roky sa používal rádionuklid 32 P za účelom kontroly myeloproliferatívnych ochorení (preferenčná inkorporácia do kostnej drene); bol však účinný aj pri kontrole bolesti pri kostných metastázach solídnych nádorov.

Tri randomizované kontrolované triály potvrdili účinnosť rádiostroncia 89Sr a jedna štúdia potvrdila efektívnosť samária 153 (153 Sm-EDTMP) na hladine vedeckého dôkazu 1(35).

Optimálna dávka rádiostroncia je v rozmedzí 150 – 200 MBq; pre 153-samárrium je to 1 mCi / kg. Antalgický účinok sa dostavuje do 2 týždňov; 60 – 80 % chorých zaznamenáva úľavu bolestí trvajúcu 2 – 4 mesiace. Pri kombinovanej rádioterapii treba zohľadniť myelosupresívny účinok osteotropných rádiofarmák. Z ich aplikácie najviac profitujú pacienti s osteoblastickými, prípadne zmiešanými metastázami karcinómu prostaty, ev. aj iných zhubných novotvarov (9).

#### Farmakoterapia

##### Bisfosfonáty

Bisfosfonáty sú analógy pyrofosfátu, kde atóm uhlíka nahrádza centrálny atóm kyslíka. Táto zmena štruktúry umožňuje väzbu na hydroxyapatit vnútri kosti, čo vedie k zvýšenej rezistencii voči hydrolyze a k následnému zníženiu minerálneho rozpadu v dôsledku väzby fosforu-uhlíka-fosforu. Preto sú bisfosfonáty extrémne účinné v liečbe hyperkalcémie vyskytujúcej sa u 10 – 20 % onkologických pacientov. Bisfosfonáty navyše potláčajú aktivitu osteoklastov, znižujú ich chemotaxiu do miest kostnej rezorpcie a indukujú apoptózu osteoklastov cestou inhibície farnesyl-difosfát syntetázy. Napokon potláčajú syntézu cytokínov (IL-6) bunkami strómy.

Tento mnohostranný účinok bisfosfonátov sa efektívne prejavuje v znížení morbidity sprevádzajúcej kostnú disemináciu (kostné príhody – fraktúry, bolesť). Prejavuje sa i antineoplastický efekt bisfosfonátov spočívajúci v oddialení / spomalení progresie kostných MTS interferenciou s adhéziou nádorových buniek na kostné tkanivo a indukciou ich apoptózy.

Hlavné indikácie na aplikáciu bisfosfonátov predstavujú kostné MTS karcinómu mliečnej žľazy, prostaty a kostné osteolytické manifestácie mnohopočetného myelómu. Viacero nedávnych triálov však podporuje ich použitie pri kostných MTS ďalších solídnych novotvarov.

## Hyperkalcinémia

Klasická liečba hyperkalcinémie spočíva vzhľadom k sprievodnej dehydratácii vo volumovej expanzii soľnými roztokmi (4 – 6 l fyziologického roztoku s alebo bez kľúčkových diuretík), rýchly, ale krátkodobý účinok má kalcitonín (4 IU / kg s.c. / i.m.). Vhodným doplnkom terapie hyperkalcinémie v onkológii je aplikácia glukokortikoidov (ekvivalent 40 – 100 mg prednizonu denne); efekt sa dostaví v priebehu 24 – 48 hod. Jestvuje vedecký dôkaz hladiny 1 týkajúcej sa indikácie bisfosfonátov v liečbe hyperkalcinémie pri malígnych nádoroch. Kvôli nehomogenosti jednotlivých štúdií však nie je možná ich metaanalýza. Randomizované štúdie však napriek tomu jednoznačne svedčia v prospech podávania bisfosfonátov rôznej generácie (pamidronát, klondronát, etidronát, ibandronát, zoledronát) pri hyperkalcinémii v onkológii (2). Obvykle k normalizácii v priebehu 2 – 6 dní dochádza u 70 % chorých, samozrejme pri súčasnej infúznej aplikácii fyziologického roztoku. V minulosti sa používali cytostatiká – mitramycín, gallium nitrát. Najefektívnejší z bisfosfonátov sa javí, v porovnaní s pamidronátom (90 mg) zoledronát (4 mg / 8 mg), keď dva rozsiahle randomizované triály (2 128 chorých s karcinómom prsníka a myeloma multiplex) ukázali rovnakú účinnosť v redukcii kostných príhod. To isté platí pre kontrolu bolesti v súvislosti s osse-

álnymi MTS (36). Európsky triál fázy III (295 chorých s metastatickým karcinómom prsníka) ukázal, že pridanie bisfosfonátov k systémovej protinádorovej liečbe (antineoplastická chemoterapia, hormonálna terapia) štatisticky významne predlžujú čas do progresie ochorenia; žiaľ, nemá to vplyv na celkové prežívanie. Nezdá sa, že by existovali nejaké zásadné rozdiely medzi jednotlivými dávkovacími schémami, predovšetkým pri parenterálnom podávaní bisfosfonátov. Profil toxicity bisfosfonátov je priaznivý, pozornosť však treba venovať hypokalcinémii a hypofosfatémii (16, 40).

Väčšina autorov propaguje i.v. podávanie, pretože vstrebávanie orálnych bisfosfonátov je málo spoľahlivé (závislosť na komedikácii, požití strave) (32). Zároveň perorálna aplikácia je sprevádzaná gastrointestinálnou toxicitou (32, 33, 34, 43).

## Vyhliadky novších liečebných postupov

Napriek pomerne širokým možnostiam liečebného ovplyvnenia kostných metastáz založených na dôkazoch, vynárajú sa mnohé nezodpovedané otázky: definovanie optimálneho bisfosfonátu a jeho úloha v prevencii osseálnych MTS; trvanie aplikácie bisfosfonátov – dopad na rast novotvaru a na prežívanie chorých.

Novšie poznatky o patogenéze sú nádejou pre vývoj novších metód cielených na biologické mechanizmy zodpovedné za vývoj kostných MTS a hyperkalcinémii.

Príkladom je etanercept (biologický antagonista tumor-necrosis factor  $\alpha$ ) uvoľňujúci refraktérnu bolesť (42). Iným perspektívnym príkladom Cal-3, čo je modifikovaná forma tetracyklínu, tiež doxycyklín, ktoré inhibujú matrix metalloproteinázy a potláčajú diferenciáciu osteoklastov (39). Sľubné je štúdium kontinuálneho podávania humanizovanej monoklónovej protilátky voči parathormónu-blízkeho proteínu, ktorá nereaguje skřížene s parathormónom príštítnych teliesok (15).

Budúcnosť v liečbe hyperkalcinémii spojených so vzostupom parathormónu (parathormone-related proteinu) predstavujú kalcimimetiká I. a II. typu. Ide o pôsobky schopné nastavovať citlivosť („set point“) príštítnych teliesok; kalcimimetiká imitujú prostredie s vysokým obsahom vápnika, čím vlastne „podvávajú“ príštítnu telieska; aktiváciou tzv. „calcium sensing receptora“ (CaSR) inhibujú sekréciu parathormónu. Kalcimimetiká I. typu sú agonisty CaSR, kalcimimetiká II. typu zasa alosterické aktivátory. V súčasnosti sú známe kalcimimetiká 1. a 2. generácie. Zástupcom 1. generácie je fenylalkylamín NPS R-568; účinnejšie sú druhogeneračné kalcimimetiká

# Špeciálna starostlivosť v letnom období

Derma\_sense sunblock milk SPF 18  
Derma\_sense sunblock milk SPF 30+  
Derma\_sense sunblock cream SPF 50+

Opaľovacie mlieka s faktorom 18, 30+ a krém s faktorom 50+ pre bezpečný pobyt na slnku. Špeciálna receptúra obsahuje vysoko účinné, fotostabilné a pritom ne podráždivé UVA i UVB filtre novej generácie.

Pre dokonalú ochranu pred slnkom obsahuje účinnú látku na ochranu DNA a CYTO-IMMUNO-PHOTO-PROTECTOR, pomáhajúci chrániť bunky a celý imunitný systém kože pred účinkami UV žiarenia i voľných radikálov. Tým bráni predčasnemu starnutiu pokožky. Dermatologicky testované. Neobsahuje parfum. Vysoko fotostabilné, termostabilné, odolné proti vode, oteru a potu.



altermed  
sun

Žiadajte vo svojej lekární.

www.altermed.eu

Tabuľka 1. Objektívny skórovací systém (H. Mirels, 1989).

Skóre	1	2	3
Miesto lézie	horná končatina	dolná končatina	peritrochantericky
Bolesť	mierna	stredná	pri funkcii
Lézia	blastická	zmiešaná	lytická
Veľkosť	< 1/3	1/3 až 2/3	> 2/3

H. Mirels odporúča profylaktickú fixáciu pri skóre > než 8.

Tabuľka 2. Riziko patologickej fraktúry podľa objektívneho skórovacieho systému (H. Mirels, 1989).

Skóre	Fraktúra v %
< než 6	0
7	4
8	15
9	33
10	72
11	96
12	100

(AMG 073 – cinacalcet, t. j. Mimpara); používa sa pri sekundárnej hyperparatyreóze, v renálnej insuficiencii a pri karcinóme prístitných teliesok (20).

Ďalším preparátom významne znižujúcim riziko vertebrálnych a iných zlomenín u starších žien je *Stroncium ranelát*. Stroncium je stopový prvok s významnou afinitou ku kostnému tkanivu. Začleňuje sa do minerálnej zložky trabekulárnej i kompaktnej kosti. Vyvinutím bivalentnej soli, stroncium ranelát, kde sú dva ióny nerádioaktívneho stroncia viazané na kyselinu ranelovú, vznikol celkom unikátny liek stimulujúci preosteoblasty na strane jednej a tlmiaci diferenciaciu osteoklastov na strane druhej. Tento účinok je nezávislý na hladinách parathormónu a vitamínu D (47).

Z ďalších metód ide o už vyššie menovanú lokálnu aplikáciu 95 % alkoholu uplatňovanú pri metastázach do heparu s priemerom menším než 3 – 4 cm. Podobne sa zvažuje rádiorfrenčná (RF) ablácia, ktorá sa úspešne využíva pri hepatálnych MTS. Dve pilotné štúdie ukázali 74 – 80 % pokles skóre bolesti. Pri strednom follow-up čase 5,8 mesiacov kontrolné MRI po zákroku nezaznamenalo rast nádorového infiltrátu. Viaceré štúdie sa venovali možnosti použitia cementoplastiky (cementoplasty) vedenej pod kontrolou ZOM s potenciálnym cieľom liečby patologickej fraktúry (21).

Metóda potenciálne umožňuje zabrániť pokračujúcemu kolapsu pri osteoporotických kompresívnych fraktúrach. Inú indikáciu predstavuje použitie cementoplastiky pri existujúcich, prípadne hroziacich patologickej fraktúrach. Potenciálne využitie metódy spočíva hlavne pri metastatickom postihnutí stavcov chrbtice (vertebroplastika), pričom dochádza k úľave bolesti a k zlepšeniu pohyblivosti u 70 – 80 % chorých. Efekt nastupuje v priebehu 1 – 2 dní a trvá niekoľko mesiacov až rokov (10). Spomedzi zried-

kavých komplikácií je najzávažnejšia extrúzia cementu s následnou kompresiou nervových štruktúr. Vzhľadom na vysoké riziko i cenu spinálnej chirurgie možno očakávať ďalší rozvoj vertebroplastiky. Širšie je ponímaná cementoplastika v kombinácii s rádiorfrenčnou abláciou; uplatňujú sa tiež v liečbe metastáz dlhých kostí. Nateraz ide o metódu experimentálnu, súbory chorých sú zatiaľ malé.

### Chirurgická liečba kostných metastáz

Častou komplikáciou podstatne znižujúcou kvalitu života chorých s kostnými MTS sú patologickej fraktúry (27). Patologickej fraktúry stavcov chrbtice a plochých kostí sa liečia konzervatívne. Naopak, patologickej fraktúry dlhých kostí spojené so závažnou morbiditou sa riešia chirurgicky. U chorých s dobrým výkonnostným stavom (*performance status* – PS), bez závažnej komorbidity, ktorá by nedovoľovala anestézu, je aktuálna rigidná vnútorná fixácia alebo resekcia (25). Profylaktická stabilizácia hroziacej fraktúry ušetrí chorého pred významnou morbiditou. Nie je však ľahké rozhodnúť, ktorá lézia hrozí fraktúrou. Rozhodnutie o profylaktickej chirurgickej liečbe závisí na viacerých faktoroch: biologická aktivita lézie, odhadnutá sériou snímok v priebehu ochorenia; odpoveď na liečbu žiarením a / alebo na chemoterapiu; lokalizácia lézie (periartikulárna lézia na nosnej, resp. na nenosnej kosti); celkový postoj chorého k zdraviu a k predpokladanej dĺžke života (6, 45).

Kortikálne defekty zhoršujúce biomechanické vlastnosti zvyšujú náchylnosť

k fraktúram. Pri indikácii nutnosti profylaktickej fixácie sa ako jedno z kritérií používa bolesť a jej charakter. Ide najmä o zhoršenie bolesti pri aktivite a hlavne pri nosení bremien. Treba však interpretovať bolesť veľmi opozorne, pretože bolesť je vždy subjektívna. Zohľadniť musíme aj typ kostných MTS; riziko fraktúry je podstatne vyššie u čisto osteolytických MTS než čisto osteoblastických, ev. zmiešaných metastáz.

H. Mirels a spol. zostavili na základe retrospektívnej analýzy 78 metastatických kostných lézií liečebných rádiorfrenčnou bez chirurgickej fixácie objektívny skórovací systém (tabuľka 1).

Pri indikácii profylaktickej / terapeuticko-nej fixácie treba rešpektovať skutočnosť, že chorí sú neraz prestarnutí, podvýživní, v katabolizme, kachektickí

s minimálnymi fyzickými rezervami. Navyše, často trpia na komorbiditu (kardiovaskulárne, respiračné, renálne a metabolické poruchy), časté sú tromboembolické príhody. K tomu pristupuje ešte toxicita postihujúca životne dôležité orgány a tkanivá (kardiotoxicita, nefrotoxicita, pneumotoxicita, hepatotoxicita, CNS toxicita, hematologická toxicita, atď.).

Kostné metastázy niektorých nádorov sú hyper-vaskularizované; vyžadujú si preto predoperačnú artériografiu s následnou embolizáciou 24 až 36 hodín pred plánovanou operáciou. Ide predovšetkým o kostné MTS karcinómu obličiek, prsníka, štítnej žľazy a bronchogénneho karcinómu. Jestvuje však riziko komplikácií v podobe prechodnej parézy dolných končatín, poškodenie nervus ischiadicus atď. Embolizácia sa uplatňuje tiež pri neresekabilných kostných MTS, po ktorej sa pozoroval ústup bolesti a zlepšenie pohyblivosti pacientov.

Pri voľbe operačnej liečby sa musia dôsledne zväžiť ciele a očakávania zákroku.

Ciele môžu byť takéto:

- paliácia,
- stabilizácia fraktúry a jej hojenie,
- uľahčenie starostlivosti o chorého,
- udržanie funkcie končatiny, obnova mobility a chôdze.

Jestvuje viacero chirurgických možností fixácie fraktúr (platne, skrutky, intramedulárne pruťy). Stabilizáciu možno zosilniť metylmetakrylátovým cementom.

Za účelom rekonštrukcie po resekcii sa vyžaduje použitie interkalárnej protézy / kostného štepu. Periartikulárne lézie možno riešiť resekčnou artroplastikou, resp. resekciami a rekonštrukciou so štandardnou endoprotézou / mega-metalickou endoprotézou.

MTS plochých kostí, ktoré sú refraktérne na konzervatívnu liečbu možno riešiť resekciami. Lézie postihujúce diafýzu dlhých kostí sa riešia intramedulárnou alebo platničkovou fixáciou s alebo bez cementácie defektu po kyretáži lézie.

Axiálny skelet je omnoho častejšie metastaticky postihnutý než apendikulárny skelet. Axiálny skelet pozostáva z chrbtice a panvy. Chrbtica je obzvlášť často postihnutá v dôsledku anatomického vzťahu Batsonovho venózneho plexu. Autoptické štúdie popisujú, že 36 – 70 % chorých, ktorí zomrú na nádorové ochorenie má metastázy v chrbtici. Mnohé metastázy v chrbtici sú skiafraficky ťažko detekovateľné. Suverénou diagnostickou metódou je gadóli- niom zosilnená MRI. Metastázy v chrbtici sa obvykle vyskytujú v prednom a strednom stĺpci.

Na výstavbu liečebného plánu môže byť praktická 5-stupňová klasifikácia vypracovaná KD Harringtonom. Trieda I znamená, že chorý nemá významné neurologické postihnutie. Trieda II zahŕňa

pacientov s postihnutím skeletu bez kolapsu stavca. Trieda III sú chorí s neurologickou léziou bez postihnúť tela stavca. Pri triede IV je prítomný kolaps stavca alebo labilita bez významnej neurologickej lézie. Pri triede V ide o kolaps stavca s významnou neurologickou léziou. Z klasifikácie vyplýva, u že väčšina chorých s postihnutím chrbtice sa chirurgické riešenie neindikuje. U chorých triedy IV a V ide o neurologickú dekompresiu a stabilizáciu mechanickej lability (46).

Pri kompresii miechy môže ísť o včasné príznaky (lokálna bolesť / radikulárna bolesť – predchádzajú neurologickú symptomatológiu o týždeň až mesiace), intermediárne príznaky (strata citlivosti, svalová slabosť) a neskoré príznaky (palpačná / perkusná bolesť stavca, svalová slabosť, spasticita, koreňové šírenie bolesti, strata citlivosti pod postihnutým miechovým segmentom, autonómna dysfunkcia – palpabilný močový mechúr, rezíduum moču po mikcii, znížený tonus konečníka). Chirurgická terapia u tumorov lokalizovaných pred miechou je resekcia tiel stavcov; u nádorov lokalizovaných za miechou je to zadná laminektómia. Výsledok zásadne ovplyvňuje časový faktor. Ak je pacient v čase diagnózy chodiaci, po RT / laminektómii ostáva väčšina chorých mobilnými. Ak je však pacient v čase diagnózy paralyzovaný, pravdepodobnosť, že sa stane chodiacim je len 10 %.

Druhým najčastejším miestom osseálnych MTS sú kosti panvy; riešia sa prevažne konzervatívne. Výnimkou sú bolestivé periacetabulárne MTS brániace chôdzi; vhodná je rekonštrukcia, resp. artroplastika.

Z apendikulárneho skeletu je najčastejšie metastaticky postihnutý proximálny femur; vyžaduje si chirurgické riešenie na traumatologicko-ortopedickom pracovisku, ktoré má s liečbou kostných metastáz skúsenosti. Metastázy v oblasti diafýzy sa riešia kyretážou a cementovaním s fixáciou platničkou a skrutkami. Inú možnosť predstavuje intramedulárne zaklinovanie; predchádzať by mala kyretáž osteolytickej MTS kvôli zníženiu rizika implantácie nádorových buniek. Metastatické lézie proximálneho femuru sa riešia artroplastikou. Lézie v oblasti distálnej metafýzy možno zriedkavo riešiť periartikulárnou platničkou a skrutkou v kombinácii s kyretážou a cementovaním (12).

Prístup k liečbe metastáz do humeru sa má odlišuje od postupov pri femure.

Chirurgickej liečbe kostných MTS môže predchádzať rádioterapia; táto môže byť vhodná i po operácii. Pri vhodnej indikácii chirurgickej liečby kostných MTS percento jej zlyhania s nutnosťou reoperácie je pomerne nízke (približne 15 %). Nasleduje intenzívna rehabilitácia a benefit v zmysle návratu mobility.

#### prof. MUDr. Ludovít Jurga, CSc.

Onkologická klinika FN a Trnavskej univerzity v Trnave  
A. Žarnova 11, 917 75 Trnava  
e-mail: lmjurga@fntt.sk

#### Literatúra

1. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 1940; 112: 138–149.
2. Berenson JR, Rosen LS, Howell A et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastasis: a double-blind, randomized dose-response study. *Cancer (Phila)* 2001; 91: 1191–1200.
3. Bone Pain Trial Working Party. 8Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111–121.
4. Brown J, Coleman R. Assessment of the effects of breast cancer on bone and the response to therapy. *Breast* 2002; 11: 375–385.
5. CAL-03. Humanized monoclonal antibody to parathyroid hormone related protein. Chugai Pharma USA, LLC, 2002.
6. Callstrom MR, Charboneau WJ, Goetz MP et al. Painful metastases involving bone: feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. *Radiology* 2002; 224: 87–97.
7. Ciray I, Astrom G, Andreasson I et al. Evaluation of new sclerotic bone metastases in breast cancer patients during treatment. *Acta Radiol* 2000; 41: 178–182.
8. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal, A et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1221–1230.
9. Falkmer U, Järhult J, Wersäll P et al. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003; 42: 620–633.
10. Fournier DR, Schomer DF, Nader R et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 21–30.
11. Gaze M, Kelly C, Kerr G et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109–116.
12. Gronemeyer DHW, Schirp S, Gevargaz A. Image-guided radiofrequency ablation of spinal tumors: preliminary experience with an expandable array electrode. *Cancer J* 2002; 8: 33–39.
13. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin N Am* 2000; 31: 515–528.
14. Harrington KD. Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 1110–1115.
15. Henderson M, Danks J, Moseley J et al. Parathyroid hormone related protein production by breast cancers, improved survival and reduced bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 234–237.
16. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042–4057.
17. International Bone Metastases Consensus on endpoint measurements for future clinical trials. Proceedings of the first survey and meeting (work in progress) International Bone Metastases Consensus Working Party. *Clin Oncol* 2001; 13: 82–84.
18. Jung HS, Jee WH, McCauley TR, et al. Discrimination of metastatic from acute osteoporotic compression fractures with MR imaging. *Radiographics* 2003; 23: 179–187.
19. Jurga L, Pokorná I, Mederák P et al. Komplexná diagnostika metastatického postihnutia skeletu. *Čs Radiol* 1980; 34: 153–160.
20. Koehnman KS, Kao C, Ko SC et al. Osteocalcin-directed gene therapy for prostate-cancer bone metastasis. *World J Urol* 2000; 18: 102–110.
21. Levine SA, Perin LA, Hayes D et al. An evidence-based evaluation of percutaneous vertebroplasty. *Manag Care* 2000; 9: 56–60, 63.
22. Luftner D, RFichter A, Wernecke KD et al. Normalisation of biochemical markers of bone formation correlates with clinical benefit from therapy in metastatic breast cancer. *Anticancer Res* 2003; 23 (2A): 1017–1026.
23. Maemura M et al. Serum concentration of pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen in patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2000; 7: 1333–1338.
24. McQuay HJ, Collins SL, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, vol 2. Chichester, UK: Wiley, 2004.
25. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 1989; 249: 256–264.
26. Mohammad K, Guise T. Mechanisms of osteoblastic metastases: role of endothelin. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415S: S67–S74.
27. Mohla S, Weilbacher K, Cher M et al. The third North American symposium on skeletal complications of malignancy. *Cancer (Phila)* 2003; 97 (suppl 3): 719–725.
28. Mollabarsky A, Scarborough M. The mechanisms of metastasis. *Orthop Clin N Am* 2000; 31: 529–535.
29. Nekulová M, Šimíčková M, Petráková K et al. N-(amino) propeptid prokolagenu 1 (P1 NP) a kostní metastázy karcinomu prsu. *Sborník přednášek. Diagnostika a léčba karcinomu prsu. XIII. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov* 19. – 21. 10. 2006, 114–115.
30. Orr F, Lee J, Duijvenvoorden W et al. Pathophysiologic interactions in skeletal metastasis. *Cancer (Phila)* 2000; 88: 2912–2918.
31. Roodman G. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1655–1664.
32. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM et al. A systemic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1–176.
33. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377–387.
34. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. The zoledronic acid lung cancer and other solid tumors study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3150–3157.
35. Roqué M, Martínez M, Alonso-Coello P et al. Radioisotopes for metastatic bone pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 1. Chichester, UK: Wiley, 2004.
36. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.
37. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.
38. Saikali Z, Singh G. Doxycycline and other tetracyclines in the treatment of bone metastasis. *Anti-Cancer Drugs* 2003; 14: 773–778.
39. Steedon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics – fooling the calcium sensing receptor. *Lancet* 2005; 365: 2237–2239.
40. Syrigos KN, Michalaki V, Mitromaras A et al. Safety and efficacy of the new bisphosphonate ibandronate in the management of bone metastasis following rapid infusion. *In Vivo* 2002; 16: 361–364.
41. Sze W, Shelley M, Held I et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. A systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003; 15: 345–352.
42. Tobinick EL. Targeted etanercept for treatment-refractory pain due to bone metastasis: two case reports. *Clin Ther* 2003; 25: 2279–2288.
43. Tubiana-Hulin M, Beuzebec P, Mauriac L et al. [Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases.] *Bull Cancer* 2001; 88: 701–707.
44. Walker R, Kessar P, Blanchard R et al. Turbo STIR magnetic resonance imaging as a whole-body screening tool for metastases in patients with breast carcinoma: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11: 343–350.
45. Ward WG, Spang J, Howe D. Metastatic disease of the femur: surgical management. *Orthop Clin N Am* 2000; 31: 633–645.
46. Weill A, Chiras J, Simon J et al. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996; 199: 241–247.
47. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 50: 459–468.