

KOSTNÍ NÁDOROVÁ CHOROBA



Z. Adam, P. Ševčík
J. Vorlíček, M. Mistrík
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umísťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.

Kostní nádorová choroba

Hlavní autoři:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc.

Autorský kolektiv:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Zdenka Adamová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.,
doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc., doc. MUDr. Igor Crha, CSc., MUDr. Aleš Čermák,
MUDr. Zdenka Čermáková, MUDr. Libor Červínek, MUDr. Karel Dvořák, doc. MUDr. Jindřich Fiala, CSc.,
doc. MUDr. Roman Hájek, CSc., MUDr. Jana Halámková-Marková, doc. MUDr. Richard Chaloupka, CSc.,
doc. MUDr. Pavel Chalupa, CSc., MUDr. Gabriela Chlupová, MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.,
MUDr. Renata Kalábová, CSc., Mgr. Libuše Kalvodová, MUDr. Michaela Klabusayová,
MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Mgr. Jana Koptíková, Ph.D., MUDr. Zdeněk Král, CSc.,
MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., doc. MUDr. Petr Krupa, CSc., MUDr. Andrea Křivanová, Ph.D.,
MUDr. Olga Magnová, doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc., Mgr. Jan Mužík, prof. MUDr. Josef Nekula, CSc.,
RNDr. Hana Novotná, MUDr. Ivan Peška, MUDr. Luděk Pour, doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.,
Mgr. Šárka Sedláčková, doc. MUDr. Jana Skříčková, CSc., MUDr. Ondřej Sláma,
Mgr. Adam Svobodník, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc., doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.,
doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc., MUDr. Pavel Štourač, Ph.D., prof. RNDr. Eva Tábořská, CSc.,
doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc., MUDr. Jiří Vaníček, doc. MUDr. Jiří Vokurka, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Technická spolupráce:

Libuše Šimečková
Marta Casková

Recenze:

doc. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.
doc. MUDr. Jan Poul, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2005
Cover design © Grada Publishing, a.s., 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, 170 00 Praha 7
jako svou 2235. publikaci

Tato kniha vznikala ve spolupráci lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a nakladatelství Grada.

Odpovědný redaktor doc. MUDr. Jan Klíma, CSc.
Obrazová dokumentace autoři
Sazba a zlom Petr Hloušek
Počet stran 296
Vydání první, Praha 2005
Vytiskla tiskárna PB tisk s.r.o.
Prokopská 87, Příbram VI

Názvy produktů, firem apod. použité v knize, mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o léčích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autora. Z jejich praktického uplatnění však pro autora ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její části nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu lékařské fakulty MU v Brně a nakladatelství Grada.

ISBN 80-247-1357-8 (tištěná verze)
ISBN 978-80-247-6292-0 (elektronická verze ve formátu PDF)
© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Předmluva (M. Mistrík)	15
Úvod	17
1 Patofyziologie kostní remodelace a homeostáze kalcia (Adam Z., Pour L., Krupa P.)	23
1.1 Základní informace o struktuře kosti, kostních buňkách a jejich regulacích	23
1.1.1 Kostní remodelační jednotka	23
1.1.2 Osteoblasty	23
1.1.3 Lining cells	24
1.1.4 Osteocyty	24
1.1.5 Osteoklasty	24
1.1.6 Nejvýznamnější regulační mechanismus – osteoprotegerin – RANKL	25
1.2 Faktory ovlivňující hladinu kalcia	26
1.2.1 Tři frakce sérového kalcia	27
1.3 Markery kostního metabolismu	27
1.3.1 Markery novotvorby kostní tkáně	27
1.3.2 Markery kostní resorpce	27
1.4 Mechanismy, kterými nádorové buňky ovlivňují kostní metabolismus	28
1.4.1 Vznik osteolytických ložisek u mnohočetného myelomu	28
1.4.2 Vznik osteolytických metastáz solidních nádorů	29
1.4.3 Vznik osteoplastických metastáz solidních nádorů	29
1.4.4 Hypotéza setby a půdy (seed and soil hypothesis)	30
2 Diagnostika postižení kostí maligní chorobou (Krupa P, Vaniček J., Prášek J.)	31
2.1 Subjektivní potíže a omezená výpověď klinického vyšetření	31
2.2 Zobrazení skeletu metodou rentgenového snímku	31
2.3 CT a MR vyšetření	33
2.3.1 Přednosti CT před MR	33
2.3.2 Přednosti MR před CT	33
2.3.3 Přínos MR pro mnohočetný myelom	34
2.4 Kostní denzitometrie	34
2.4.1 Diferenciální diagnóza osteoporózy	35
2.5 Scintigrafie skeletu	36
2.5.1 Scintigrafie skeletu pomocí ^{99m} Tc – difosfonátu	36
2.5.2 Scintigrafie skeletu pomocí Technecium sestamibi ^{99m} (MIBI) a pozitivní elektronové tomografie (PET)	36
2.6 Kovové implantáty-kontraindikace k vyšetření magnetickou rezonancí? (Nekula J.)	36
3 Bisfosfonáty – klasifikace a mechanismus účinku (Adam Z., Šmardová J., Táborská E., Pour L., Křivanová A., Koptíková J.)	39
3.1 Historický úvod	39
3.1.1 Pyrofosfáty – látky bránící vzniku průmyslových usazenin solí vápníku	39
3.1.2 Pyrofosfáty – látky regulující fyziologickou kalcifikaci	39
3.2 Chemická struktura a členění bisfosfonátů	39

3.2.1	Chemická struktura bisfosfonátů	39
3.2.2	Dělení bisfosfonátů dle generací či dle mechanismu účinku	40
3.3	Mechanismus účinku bisfosfonátů	41
3.3.1	Účinek na molekulární úrovni	41
3.3.2	Důsledky výše uvedených molekulárních účinků	44
4	Společné farmakologické vlastnosti a nežádoucí účinky bisfosfonátů (Adam Z., Vorlíček J., Tomáška M.)	47
4.1	Farmakokinetika	47
4.1.1	Intestinální absorpce	47
4.1.2	Distribuce	47
4.1.3	Vylučování bisfosfonátů ledvinami	48
4.2	Společné nežádoucí účinky	48
4.2.1	Nežádoucí účinky bisfosfonátů v zažívacím traktu	49
4.2.2	Vzestup jaterních enzymů	49
4.2.3	Tvorba nerozpustných komplexů v séru při rychlé infuzi bisfosfonátů	49
4.2.4	Flu-like syndrome a další nežádoucí účinky pozorované po aminobisfosfonátech	49
4.2.5	Hypokalcemie při podávání bisfosfonátů normokalcemickým pacientům s metastázami v kostech	50
4.2.6	Dráždění v místě nitrožilní aplikace	51
4.2.7	Vzácné nežádoucí účinky v oblasti ledvin – tubulární nekróza v souvislosti s podáváním dusík obsahujících bisfosfonátů	51
4.2.8	Vzácné nežádoucí účinky v oblasti oka	52
4.2.9	Vzácné kožní reakce	52
4.2.10	Osteonekróza čelistí	52
5	Indikace a klinická účinnost bisfosfonátů (Adam Z., Vorlíček J., Čermák A., Magnová O.)	55
5.1	Indikace bisfosfonátů	55
5.1.1	Osteolýza způsobená maligní chorobou	55
5.1.2	Standardní indikace platné v roce 2005 pro podávání bisfosfonátů osobám s poškozením kostí maligním procesem	55
5.1.3	Jatrogenně způsobená osteoporóza – další situace, kdy je vhodné podávat bisfosfonáty osobám postiženým maligním onemocněním	56
5.1.4	Experimentální indikace u maligních chorob z pozice roku 2005	56
5.1.5	Další indikace mimo osteolýzu způsobenou maligním procesem, které nejsou analyzovány v rámci této publikace	56
5.2	Výsledky metaanalýzy studií, testujících bisfosfonáty u pacientů s maligní osteolýzou (J.R. Ross, 2004)	56
5.2.1	Celkový vliv bisfosfonátů na kostní morbiditu	56
5.2.2	Závislost výsledků léčby na délce podávání bisfosfonátů	57
5.2.3	Závislost výsledků klinických studií na použitém bisfosfonátu	57
5.2.4	Vliv bisfosfonátů na přežití	57
5.2.5	Přínos bisfosfonátů u nejčastějších maligních chorob provázených osteolýzou	57
5.3	Metaanalýza analytické skupiny Cochrane (2002)	59
5.4	Studie testující adjuvantní podávání bisfosfonátů u karcinomu prsu a prostaty	60
5.5	Studie testující podávání bisfosfonátů pacientům s mnohočetným myelomem v klinickém stadiu IA, kdy nemoc nevyžaduje protinádorovou terapii	60
5.6	A co kombinace bisfosfonátů?	61
5.7	Bisfosfonáty v pediatrii	61
5.7.1	Hyperkalcemie	61
5.7.2	Osteopatie	62

5.7.3	Kalcinóza	62
5.8	Léčba osteoporózy	63
5.9	Hyperkalcemie a hyperkalcemický syndrom	64
6	Klodonat (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Krejčí M.</i>).....	69
6.1	Producentem doporučené dávkování Bonefosu	69
6.1.1	Nitrožilní léčba hyperkalcemie	69
6.1.2	Perorální léčba maligních osteolytických procesů	69
6.2	Producentem doporučené dávkování Lodronatu tablet po 520 mg	70
6.3	Další dávkovací schémata, ověřená klinickými studiemi, neuvedená však ve firemním doporučení	70
6.3.1	Intenzivní léčba klodonatem při velmi agresivním osteolytickém poškození ..	70
6.4	Interakce a nežádoucí účinky kyseliny klodonové	71
6.4.1	Interakce kyseliny klodonové	71
6.4.2	Nežádoucí účinky kyseliny klodonové.....	71
6.4.3	Studie testující závislost biologické dostupnosti Bonefosu na podání jídla ..	71
6.4.4	Studie, z níž vychází doporučení pro redukci nitrožilní dávky klodonatu při selhávání ledvin	72
6.5	Analýza otázky optimálních dávek jednotlivých preparátů klodonatu	73
6.5.1	Obecný princip shodnosti účinků různých preparátů, obsahujících identickou látku o shodné biologické dostupnosti	73
6.5.2	Srovnání biologické dostupnosti 1600 mg Bonefosu a 1040 mg preparátu Loron	73
6.5.3	Dávky klodonatu používané v randomizovaných klinických studiích	75
6.5.4	Přehled publikovaných farmakokinetických studií klodonatu	76
6.5.5	Závěr z uvedených informací pro praxi	77
6.6	Shrnutí klinické účinnosti klodonatu	77
7	Pamidronat (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M.</i>)	81
7.1	Dávkování	81
7.1.1	Rychlost podání	81
7.1.2	Dávkování při hyperkalcemii	81
7.1.3	Dávky pro dlouhodobou léčbu maligní osteolýzy	81
7.1.4	Dávkování pro léčbu postmenopauzální osteoporózy	81
7.1.5	Dávkování pamidronatu při selhávání ledvin	81
7.2	Farmakokinetika pamidronatu	82
7.3	Klinické studie prokazující účinek pamidronatu	82
7.4	Další zajímavosti o pamidronatu	82
7.4.1	Analgetický efekt vyšších dávek	83
8	Ibandronat (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Krejčí M., Pour L.</i>)	85
8.1	Dávkování	85
8.1.1	Jednorázová dávka pro zvládnutí hyperkalcemie	85
8.1.2	Trvání infuze	85
8.1.3	Doporučené dávkování pro osoby s maligními osteolytickými ložisky	85
8.1.4	Úprava dávek při renálním selhání	85
8.2	Farmakokinetika	85
8.2.1	Dávkování při renální insuficienci	86
8.2.2	Dávkování u pacientů s jaterním selháním	86
8.2.3	Lékové interakce	86
8.3	Nežádoucí účinky ibandronatu	86
8.3.1	Absence průkazu toxického vlivu na ledviny	86
8.3.2	Další účinky společné pro všechny dusík-obsahující bisfosfonáty	86

8.4	Výběr informací z klinických studií testujících ibandronat	87
8.4.1	Léčba hyperkalcemie	87
8.4.2	Výsledky klinických studií u maligních osteolytických chorob	87
8.4.3	Průkaz přímého analgetického účinku	88
8.4.4	Studie testující dávku pro postmenopauzální osteoporózu	88
8.4.5	Výhledy do budoucna	88
9	Zoledronat (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Pour L., Hájek R., Novotná H., Čermáková Z.</i>) .	91
9.1	Dávkování	91
9.1.1	Léčba hyperkalcemie	91
9.1.2	Dlouhodobé podávání u pacientů s maligním kostním osteolytickým procesem	91
9.1.3	Omezení pro podání zoledronatu	91
9.1.4	Interakce	92
9.2	Farmakokinetika	92
9.3	Výběr informací z klinických studií testujících Zometu	92
9.3.1	Srovnání účinnosti 4 mg zoledronatu s 90 mg pamidronatu při hyperkalcemii	92
9.3.2	Výsledky klinických studií u maligních osteolytických chorob s delším mediánem přežití (karcinom prsu a mnohočetný myelom)	92
9.3.3	Další studie	94
9.3.4	Co nám tyto klinické studie říkají?	95
10	Alendronat, risedronat a kalcitonin (<i>Adam Z., Vorlíček J.</i>)	97
10.1	Alendronat	97
10.1.1	Dávkování	97
10.1.2	Základní farmakologické informace	97
10.1.3	Alendronat v dávkách doporučených pro léčbu osteoporózy není dostačující pro léčbu maligní osteolýzy	97
10.2	Risedronat	98
10.2.1	Dávkování	98
10.2.2	Risedronat se nepodává pacientům s maligním onemocněním	98
10.3	Kalcitonin	98
11	Závěrečné hodnocení přínosu bisfosfonátů	99
11.1	Závěrečné zhodnocení všech preparátů bisfosfonátů z pohledu lékaře (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Sedláčková Š., Krejčí M.</i>)	99
11.2	Závěrečné zhodnocení zoledronatu a ibandronatu z pohledu statistika a odborníka hodnocení klinických studií (<i>Svobodník A.</i>)	101
11.2.1	Vybrané obecné zásady hodnocení účinnosti léčivých přípravků v klinických studiích a metaanalýzách	102
11.2.2	Studie s přípravkem zoledronic acid	102
11.2.3	Studie s přípravkem ibandronat	103
11.2.4	Shrnutí interpretace výsledků	103
12	Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci (<i>Chaloupka R., Štourač P.</i>)	113
12.1	Patologická fraktura	113
12.1.1	Definice a příznaky hrozící, nebo již vzniklé patologické fraktury a její diagnóza	113
12.1.2	Příznaky hrozící, nebo již vzniklé patologické fraktury a její diagnóza	114
12.1.3	Léčba již vzniklé patologické fraktury	114
12.2	Léčba velkých lytických ložisek s hrozící patologickou frakturou – preventivní operace nebo radioterapie	114

12.2.1	Preventivní medikamentózní léčba	114
12.2.2	Kurativní radioterapie	115
12.2.3	Časná ortopedická operace	115
12.2.4	Fraktury páteře	116
12.2.5	Primární kostní nádory	116
12.3	Syndrom míšní komprese	116
12.3.1	Definice a příznaky	116
12.3.2	Vyšetření	117
12.3.3	Léčba míšní komprese	118
13	Léčba osteolytických ložisek zářením (Šlampa P.)	123
13.1	Cílené zevní ozáření	123
13.2	Polotělové ozáření (hemibody irradiation, HBI)	124
13.3	Intersticiální brachyradioterapie	124
14	Nitrožilní léčebná aplikace radionuklidů (Prášek J.)	125
14.1	Léčba bolesti u metastáz do skeletu radioaktivním stronciem a samariem	126
14.2	Terapie pomocí radioaktivního meta jodobenzyl guanidinu – ¹³¹ I – MIBG	126
14.3	Terapie radioaktivním ¹¹¹ In/ ⁹⁰ Y – značeným oktreotidem	126
15	Léčba bolesti – neurofyzilogické základy vjemu bolesti a základní pravidla léčby bolesti (Adam Z., Bednařík J., Ševčík P., Kalvodová L.)	129
15.1	Patofyziologie vzniku a vnímání bolesti	129
15.1.1	Látky vyvolávající bolest (algogenní látky)	129
15.1.2	Primární nociceptivní neurony spinálních ganglií	129
15.1.3	Přenos bolestivého vzruchu na úrovni zadních rohů míšních	130
15.1.4	Vzestupné vedení bolestivých impulzů z míšních rohů	131
15.1.5	Descendentní systém tlumení bolesti	132
15.1.6	Genetické vlivy na vnímání bolesti	133
15.2	Dělení bolesti dle mechanismu jejího vzniku a délky trvání	133
15.2.1	Nociceptivní bolest	134
15.2.2	Neuropatická bolest	134
15.2.3	Psychogenní bolest	137
15.2.4	Akutní a chronická bolest u onkologických nemocných	137
15.3	Psychické základy vnímání bolesti, vyjádření bolesti a léčby bolesti	137
15.3.1	Patofyziologické a psychické důsledky chronické bolesti u onkologických pacientů	137
15.3.2	Psychické následky chronické nádorové bolesti	138
15.3.3	Individuální zpracování nemoci a psychické obranné mechanismy	139
15.3.4	Placebový účinek jako případ kognitivně řízeného vnímání bolesti	139
15.3.5	Základy psychoonkologické léčby nádorové bolesti	140
15.4	Obecná pravidla diagnostiky příčin bolesti a její léčby	140
15.4.1	Hledání příčiny bolesti a možnosti kauzální léčby	140
15.4.2	Domluva s pacientem na optimální míře analgezie	141
15.4.3	Seznámení pacienta a jeho příbuzných s žádoucími i nežádoucími účinky zvolené léčby a písemné sestavení léčebného plánu	142
15.5	Organizace léčby onkologické bolesti	142
15.6	Obecné principy léčby analgetiky	144
15.6.1	Podávání analgetik v pevných časových intervalech – aplikace podle hodin	144
15.6.2	Dávkování dle křivky intenzity bolesti v průběhu dne	144
15.6.3	Analgetika jsou nasazována postupně podle síly jejich účinku	144
15.6.4	Maximální dávky analgetik	145
15.6.5	Způsoby podávání analgetik	145

16	Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití (Adam Z., Ševčík P., Adamová Z., Bednařík J.).....	147
16.1	Dělení neopioidních analgetik	147
16.1.1	Kyselá antipyretická analgetika	147
16.1.2	Nekyselá antipyretická analgetika	147
16.1.3	Neopioidní analgetika bez antipyretického – antiflogistického účinku	148
16.2	Princip účinku antipyretických analgetik – blokáda cyklooxygenázy	148
16.2.1	Význam izoenzymů cyklooxygenázy (COX)	148
16.3	Analgetické a antipyretické působení neopioidních analgetik	152
16.3.1	Kyselá antipyretická analgetika	152
16.3.2	Nekyselá antipyretická analgetika	152
16.3.3	Analgetika bez antipyretického a antiflogistického účinku	152
16.3.4	Antipyretický účinek	152
16.4	Nežádoucí účinky antipyretických analgetik	153
16.4.1	Poškození zažívacího traktu	153
16.4.2	Postižení funkce ledvin	154
16.4.3	Myelotoxicita	154
16.4.4	Nežádoucí účinky v oblasti CNS	154
16.4.5	Kožní reakce	154
16.5	Kyselina acetylsalicylová	155
16.6	Ibuprofen	155
16.7	Diklofenak	156
16.8	Naproxen	157
16.9	Další kyselá antipyretická analgetika (antiflogistická analgetika) a jejich rozdělení dle míry inhibice jednotlivých izoenzymů cyklooxygenázy	157
16.9.1	Nespecifické blokátory izoenzymů cyklooxygenázy	157
16.9.2	Léky preferenčně inhibující cyklooxygenázu-2	158
16.9.3	Léky specificky inhibující cyklooxygenázu-2 (koxiby)	159
16.9.4	Dělení nesteroidních antiflogistik dle délky účinku	159
16.10	Popis užívaných nekyselých antipyretických analgetik	161
16.10.1	Paracetamol	161
16.10.2	Pyrazolonové deriváty	162
16.11	Neopioidní analgetika flupirtin a nefopam	163
17	Opioidní analgetika (Ševčík P., Adam Z.)	165
17.1	Opioidní receptory a jejich liganty, jejich fyziologický účinek a farmakologické využití	165
17.1.1	Endogenní opioidní mediátory	165
17.1.2	Opioidní receptory	165
17.1.3	Ligandy opioidních receptorů	166
17.2	Morfin	166
17.2.1	Farmakodynamika centrálních účinků	166
17.2.2	Farmakodynamika periferních účinků	168
17.2.3	Farmakokinetika	168
17.2.4	Vedlejší nežádoucí účinky morfinu a ostatních opioidů	168
17.2.5	Praktické provedení perorální léčby morfinem	171
17.2.6	Praktické provedení parenterální léčby morfinem	172
17.3	Další opioidní analgetika ze skupiny přirozených čistých agonistů (kodein a dihydrokodein)	174
17.3.1	Kodein	174
17.3.2	Heroin (diacetylmorfin)	174
17.3.3	Dihydrokodein	174
17.4	Syntetické deriváty opioidů	175

17.4.1	Petidin	175
17.4.2	Oxykodon	175
17.4.3	Hydromorfon	176
17.4.4	Loperamid a difenyloxylát	176
17.4.5	Levometaodon (metadon)	177
17.4.6	Piritramid	177
17.4.7	Fentanyl pro i.v. aplikaci	177
17.4.8	Transdermální fentanyl (preparát Durogesic)	178
17.4.9	Alfentanil, sufentanil a remifentanil	178
17.4.10	Tramadol	178
17.4.11	Tilidin	179
17.5	Opioidní analgetika ze skupiny parciálních agonistů a smíšených agonistů-antagonistů (buprenofrin, pentazocin, nalbuřin)	180
17.5.1	Buprenofrin v lingvetách a injekcích	180
17.5.2	Transdermální forma buprenorfinu – Transtec	180
17.5.3	Pentazocin	183
17.5.4	Nalbuřin	183
17.6	Antagonisté opioidních receptorů	183
17.6.1	Naloxon	183
17.6.2	Naltrexon	183
17.7	Volba opioidů v různých indikacích	184
17.7.1	Akutní bolest	184
17.7.2	Chronická bolest	184
17.7.3	Bolesti dobře a špatně ovlivnitelné opioidy	184
17.8	Léčba opioidy a řízení vozidla	186
17.9	Platné právní normy pro práci s opioidy	187
18	Doplňující medikace při nádorových bolestech (adjuvantní analgetika neboli též koanalgetika) a invazivní postupy	
	<i>(Boleloucký Z., Ševčík P., Adam Z., Bednařik J., Sláma O.)</i>	189
18.1	Antidepresiva	190
18.1.1	Antidepresiva dalších generací	190
18.1.2	Popis klasických tricyklických antidepresiv	191
18.2	Antiepileptika	192
18.2.1	Gabapentin (Neurontin, Gabalept, Gabator)	193
18.2.2	Karbamazepin	194
18.2.3	Clonazepam	194
18.2.4	Fenytoin	194
18.3	Topická léčba	194
18.4	Antipsychotika (Neuroleptika)	194
18.5	Benzodiazepiny a hypnotika	195
18.6	Svalová relaxancia	195
18.7	Klonidin	196
18.8	Spazmolytika	196
18.8.1	Butylskopolamin	196
18.9	Oktreotid	196
18.10	Kortikosteroidy	197
18.11	Bisfosfonáty a kalcitonin	197
18.12	Antagonisté N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů	197
18.13	Alkohol	197
18.14	Kanabinoidy	197
18.15	Invazivní postupy	198
18.16	Pomocné léky	198

18.16.1	Antiemetika	198
18.16.2	Laxativa	198
18.16.3	Profylaxce vředové nemoci při léčbě nesteroidními antiflogistiky	200
18.17	Přehled dávkování léků u pacientů s renální insuficiencí	200
19	Analgesedace při krátkodobých diagnostických a léčebných výkonech (Ševčík P., Adam Z.).....	201
19.1	Organizační a materiální předpoklady pro provedení analgesedace	201
19.1.1	Organizační pokyny pro pacienta	201
19.1.2	Materiální předpoklady pro provedení analgesedace	201
19.1.3	Odpovědnost za sledování pacienta	202
19.1.4	Praktické provedení, pokud jsou splněny výše uvedené předpoklady	202
19.2	Preparáty použitelné pro analgesedaci	202
19.2.1	Benzodiazepiny	202
19.2.2	Propofol	203
19.2.3	Opioidy	203
19.2.4	Ketamin	203
19.2.5	Kyslík	204
19.3	Monitorování pacienta	204
19.3.1	Pulzní oxymetrie	204
19.3.2	EKG	204
19.3.3	Sledování krevního tlaku	204
19.3.4	Venózní přístup	204
19.3.5	Dokumentace	204
19.4	Péče o pacienta po výkonu v analgesedaci	204
20	Bolest z pohledu psychiatrů (Klabusayová M., Peška J., Klabusay M.).....	205
20.1	Přetrvávající somatoformní bolestivá porucha (F 45.4)	205
20.1.1	Charakteristika	205
20.1.2	Pro stanovení diagnózy by měly být splněny tyto podmínky:	205
20.1.3	Začlenění poruchy v klasifikačních systémech – dělení somatoformních poruch dle MKN-10	205
20.1.4	Diferenciální diagnóza	206
20.2	Psychofarmaka v léčbě bolestivých syndromů	206
20.2.1	Potenciální možnosti pro antidepresiva u chronických bolestivých syndromů	207
20.2.2	Antidepresiva využitelná v přetrvávající somatoformní bolestivé poruchy	207
20.2.3	Deprese a bolest	208
20.2.4	Organická nebo psychogenní bolest?	209
20.2.5	Kritéria pro psychogenní bolestivý syndrom	209
20.2.6	Bolest v rámci deprese	210
20.2.7	Medikamentózní léčba	210
20.2.8	Ve více než 80 % je antidepresivum lepší než placebo	211
20.2.9	Antidepresiva u chronické bolesti	211
21	Primární prevence nádorů – zevní vlivy podmiňující vznik nádorů nebo ochraňující před jejich vznikem, aneb jak snížit riziko vzniku maligní nemoci (Fiala J., Adam Z., Chalupa P., Halámková J., Táborská E., Chlupová G.).....	215
21.1	Tabák, kouření	215
21.2	Výživové faktory	216
21.2.1	Specifika a členění výživových faktorů	216
21.3	Energetická bilance, obezita a fyzická aktivita	216
21.3.1	Epidemiologické souvislosti četnosti maligních nádorů a nadváhy	216

21.3.2	Patofyziologická souvislost obezity a nádoru s fyzickou nečinností	218
21.4	Elementární složky stravy	218
21.4.1	Vláknina	218
21.4.2	Jednoduché cukry	219
21.4.3	Tuky	219
21.4.4	Mikronutrienty	219
21.5	Potraviny, potravinové skupiny	220
21.5.1	Zelenina a ovoce	200
21.5.2	Maso	220
21.5.3	Výroba, skladování, uchovávání potravin, příprava stravy	221
21.5.4	Sýry se záměrně vytvořenou plísní	221
21.5.5	Vliv konzervační a tepelné úpravy potravin na jejich kancerogenitu	222
21.5.6	Alkohol	222
21.6	Pohybová aktivita	222
21.7	Rozšíření doporučení 1 uvedeného v tabulce 21.3 pro každodenní život	223
21.8	Infekce	224
21.8.1	HPV – lidský papilomavirus	224
21.8.2	Virus hepatitidy B	225
21.8.3	Virus hepatitidy C	225
21.8.4	Epsteina–Barrové virus	225
21.8.5	Humánní herpes virus 8	226
21.8.6	Virus humánní T-buněčné leukemie (human T cell leukemia/lymphoma virus)	226
21.8.7	Helicobacter pylori	226
21.8.8	Další infekční etiologická agens maligních chorob	227
21.9	Ionizující a UV záření	227
21.9.1	Prenatální radiologická diagnostika	227
21.9.2	Interval od ozáření do vzniku nádoru	227
21.9.3	Ultrafialové záření (ultraviolet irradiation – UV)	227
21.10	Chemická karcinogeneze	227
21.10.1	Dioxiny	229
21.10.2	Problémy dusičnanů (nitrátů) a dusitanů (nitritů) v potravě a v pitné vodě	230
21.11	Profesionální expozice	230
21.12	Reprodukční faktory	231
21.13	Hereditární dispozice a familiární výskyt určitých nádorů	231
21.14	Chemoprolaxe	231
21.14.1	Inhibice metabolismu kyseliny arachidonové v rámci chemoprolaxe nádorů	232
21.14.2	Prevenzi karcinomu prsu preparáty s antiestrogenním účinkem	233
21.14.3	Přehled chemoprolaktických studií fáze III testující vitaminovou a další suplementaci.	234
21.14.4	Závěry pro praxi	236

22	Sekundární prevence zhoubných nádorů, aneb jak snížit riziko úmrtí na maligní onemocnění (Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Čermák A., Zavoral M., Kalábová R., Chovanec J., Crha J., Skříčková J., Dvořák K., Adamová Z., Král Z., Červínková L., Chlupová J., Halámková J., Vokurka J.)	245
22.1	Definice pojmů a obecné informace o prevenci maligních chorob	245
22.1.1	Primární prevence	245
22.1.2	Sekundární prevence – metodické možnosti	245
22.1.3	Terciální prevence	247
22.2	Teoretické poklady pro rozhodnutí o použití onkologických preventivních kontrol (screeningu)	247
22.2.1	Definice pojmů	247

22.2.2	Efektivita nákladů	250
22.2.3	Informace, které vedou k doporučení preventivního screeningového programu	250
22.3	Karcinom prsu	251
22.3.1	Doporučený screening v ČR	251
22.3.2	Doporučení pro členské státy EU z roku 2000	251
22.3.3	Doporučení dle American Cancer Society z roku 2004	251
22.3.4	Screeningové a diagnostické metody	253
22.3.5	Důkazy účinnosti screeningových mamografických programů	254
22.4	Karcinom konečníku a tlustého střeva	255
22.4.1	Doporučený screening v ČR	255
22.4.2	Doporučení pro pacienty s nezvýšeným rizikem pro EU z roku 2000	258
22.4.3	Doporučení pro pacienty dle ACS (American Cancer Society)	258
22.4.4	Doporučení Rakouské hematooonkologické společnosti	259
22.4.5	Screeningové a diagnostické metody	259
22.4.6	Důkazy účinnosti	260
22.5	Karcinom prostaty	262
22.5.1	Doporučený screening a navazující vyšetřování v ČR	262
22.5.2	Doporučení pro členské státy EU z roku 2000	263
22.5.3	Doporučený screening dle ACS z roku 2004	263
22.5.4	Screeningové a diagnostické metody	264
22.5.5	Důkazy účinnosti	265
22.6	Karcinom plic	266
22.6.1	Preventivní kontroly zahrnující RTG snímkování a cytologii sputa nejsou doporučené pro screening	266
22.7	Karcinom čípku děložního	267
22.7.1	Doporučení České gynekologické společnosti pro screeningový program cervikálních prekanceróz (www.levret.cz)	267
22.7.2	Doporučený screening pro členské státy EU z roku 2000	267
22.7.3	Doporučený screening dle ACS z roku 2004	267
22.7.4	Metody preventivních kontrol a diagnostiky	268
22.7.5	Důkazy účinnosti	268
22.8	Karcinom endometria	268
22.8.1	Doporučený screening pro definované skupiny žen s vyšším rizikem	269
22.9	Karcinom vaječníků	269
22.9.1	Co víme o preventivních kontrolách zaměřených na tuto nemoc	269
22.10	Testikulární nádory	270
22.10.1	Doporučené preventivní kontroly	270
22.11	Maligní melanom a nemelanomové nádory kůže	270
22.11.1	Screeningová doporučení	271
22.11.2	Diagnostické metody	271
22.12	Preventivní prohlídky definované Vyhláškou č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek ve znění vyhlášky č. 193/2000 Sb., a vyhlášky č. 372/2002 Sb.	271
22.13	Prevenice vo SR (<i>Mistrik M.</i>)	272
22.14	Individuální preventivní prohlídky nad rozsah screeningových programů uvedených ve vyhlášce	274
22.15	Shrnutí informací o sekundární prevenci	275

Predslov

Malígne choroby majú vzostupný trend, je nutné ich hrozbu brať vážne, neignorovať ich. Každý lekár by sa mal pripraviť na stretnutie s nimi u svojich pacientov, ale nielen u nich, ohrozujú jeho blízkych i jeho samého. Preto je dôležité maximálne využiť informácie i primárnu a sekundárnu prevenciu.

Jedným z dôvodov narastania počtu malígnych chorôb je starnutie populácie, ďalším je meniaci sa svet v ktorom žijeme.

Pri očakávanom poklese kardiovaskulárnej morbidity a mortality bude narastať dôležitosť erudície v manažmente malignít a ich prevencii. Stále širší okruh lekárov sa stretne s otázkami, na ktoré nájde odpoveď v tejto knihe. A aj zvedavý pacient – laik porozumie mnohému, a ocení informácie o možnostiach kontroly bolesti, výžive či prínose preventívnych prehliadok. Veľakrát sa ani u špecialistu nedočká zrozumiteľnej odpovede na mnohé praktické a životne dôležité otázky.

Veľkú šancu na podstatné zvýšenie efektivity terapie ponúka racionálny skríning v rámci periodických preventívnych vyšetrení. Včasný záchyt in situ proliferujúcej malignity umožňuje využiť dobové kuratívne liečebné prístupy. Je zrejmé, že hlavne na poli prevencie (nielen z hľadiska rozsahu ale aj jej kvality) stále výrazne zaostávame za vyspelými krajinami. Preventívne prehliadky majú svoj prínos i svoje náklady. Preto je zreteľné, že odporučený rozsah skríningu je u nás menší ako v krajinách s väčšou ekonomickou silou.

Tu by mohla významne pomôcť informovaná a zaniietená odborná a laická verejnosť. A hlavne kompetentná zdravotnícka administratíva.

V ostatných rokoch (desaťročiach) sme svedkami významného pokroku v poznatkoch o kostnom postihnutí pri malignite. K dispozícii máme celý rad dobových diagnostických metód, ktoré zásadne menia algoritmy vyšetrovacích postupov. Okrem nových biochemických markerov a klasického röntgenu je tu počítačová tomografia, magnetická

rezonancia, scintigrafia skeletu pomocou ^{99m}Tc sestamibi alebo pozitívna elektronová tomografia.

Súčasne sa významne rozšírili aj terapeutické možnosti dostupnosťou širokej a pestrej palety liečiv, vrátane cielenej terapie pomocou monoklonových protilátok. Integrovanú súčasť štandardnej a komplexnej liečby kostnej nádorovej choroby predstavujú bisfosfonáty. Pre klinickú prax sú dôležité nielen teoretické informácie o týchto liekoch, ale aj číslami z metanalýz dokumentovaná ich účinnosť a prehľad ich indikácií a doporučení pre praktickú liečbu. Veľkým prínosom je erudovaná ortopedická liečba hroziacich alebo rozvinutých komplikácií, radioterapia a liečebná rehabilitácia.

Pokiaľ už malígna choroba vznikne, tak si každý pacient kladie otázku: Ak budem mať bolesti, budú sa dať zmierniť? Rozsiahla kapitola o liečbe bolesti odráža prudký rozvoj farmakológie aj v tejto oblasti. Súčasne prináša praktické informácie o farmakológii liekov, ktoré sa používajú na liečbu bolesti, ale aj praktické doporučená. Svoje miesto má taktiež psychoterapia pri liečbe bolesti.

Príliš často sa vyskytujú práve rezervy v rámci adekvátnej kontroly bolesti. Pritom neposkytnutie primeranej analgetickej terapie je možno považovať za zanedbanie základnej zdravotnej starostlivosti o trpiaceho chorého. Navyše, zlepšenie kvality často limitovaného prežitia chorých je možné s úspechom dosiahnuť celým radom bežne dostupných liečiv, prípadne ich kombináciami, čo minimalizuje ich vedľajšie účinky. Napriek hmatateľným pokrokom v terapii malignít a metastazujúcich nádorov sme stále príliš často veľmi málo úspešní. Veľa, veľmi veľa ostáva urobiť. Oveľa viac, ako sa dosiahlo doteraz.

M. Mistrík

Úvod

Maligní choroby nejsou nijak vzácné. V průběhu života vznikne nejméně jedna maligní nemoc u každého třetího obyvatele naší republiky a každý čtvrtý obyvatel této země na maligní chorobu zemře.

Americká onkologická společnost udává, že u mužů je doživotní riziko vzniku malignity 44,70 % a úmrtí na malignitu: 23,61 %. U žen je doživotní riziko vzniku malignity 38 %, úmrtí na malignitu 25 %.

V grafech 1 a 2 informujeme o incidenci nejčastějších maligních chorob v ČR. Graf 3 přináší neličotivá čísla o průměrném 5letém přežití onkologických pacientů v Evropě. V této tabulce je ČR za evropským průměrem. Je otázka proč. Domníváme se, že příčinou bude spíše pozdní diagnostika než způsoby léčby.

Graf 4 informuje o pořadí ČR dle incidence maligních chorob. Další grafy 5, 6, 7 a 8 informují o umístění ČR v žebříčku incidence některých maligních chorob a graf 9 o vzestupu incidence těchto chorob v posledních letech.

Tato data dokazují, že jde o velmi vážného nepřítele, takže je jeho hrozbu nutno brát vážně a teoreticky se na setkání s tímto nepřítelem připravit.

O tom, co je možné dělat, aby se zmenšilo riziko vzniku manifestní maligní choroby, informují kapitoly 20 a 21, věnované primární a sekundární prevenci. Oblast hereditárních nádorů zde však neprobíráme, odkazujeme zájemce na podrobnou kapitolu v knize *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Adam, Vorlíček, Koptíková - Grada 2003.

Pokud však již manifestní maligní choroba vznikne, velmi často postihuje skelet a trápí nemocného intenzivními bolestmi, omezuje jeho pohyb a někdy způsobuje dokonce paraparézu či paraplegii.

Kapitoly 1 až 20 této publikace jsou zaměřeny

i na možnosti komplexní podpůrné léčby při metastatickém kostním postižení.

- Hlavním cílem (*primary endpoint* v dnešní medicínské hantýrce) této publikace je tedy shrnutí možností podpůrné a paliativní léčby při postižení kostí (kapitoly 1 až 20).
- Druhým hlavním cílem je nabídnout přesné informace o možnosti primární a sekundární prevence (kapitoly 21 a 22).
- Prvním vedlejším cílem (*secondary endpoint*) této publikace je podrobně informovat o léčích ze skupiny bisfosfonátů a nastavit zrcadlo jejich účinnosti.
- Druhým vedlejším cílem je poskytnout čtenáři čerstvý pohled na farmakologii analgetik z pozice roku 2005. I když analgetikům byly věnovány četné články v českých lékařských časopisech, v roce 2005 není k dispozici aktuální farmakologická monografie z této oblasti.

Tyto cíle uvádíme na vysvětlení asymetricky většího rozsahu kapitoly o bisfosfonátech a analgetících.

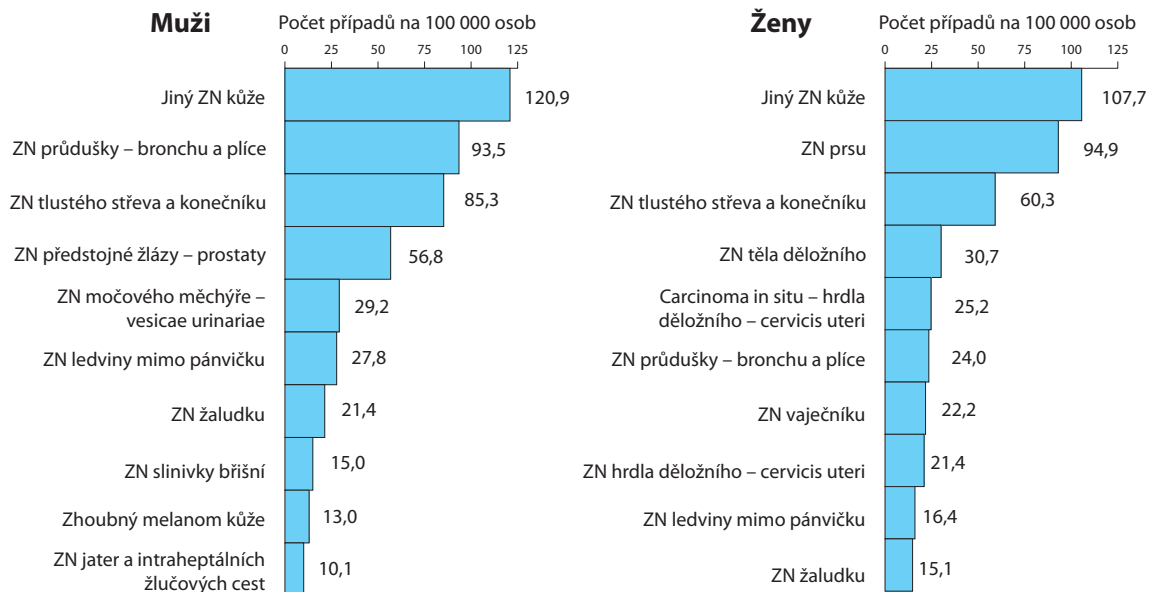
Doufáme, že publikace přinese užitečný přehled informací pro všechny lékaře, ošetřující tyto nemocné, ale možná v ní najdou poučení i nelékaři.

A ještě jedna drobnost. Uvědomili jsem si, že pokud lékaři chtějí psát přehled o klinických studiích, hodnotit je a dělat z nich závěry pro praxi, musí mít úplné vzdělání přes plánování a statistické hodnocení klinických studií, nebo musí mít za spoluautora odborníka na tuto oblast vědy. A proto jsou spoluautoři této publikace odborníci na klinické studie z CBA – Centrum biostatistiky a analýz LF a PŘF Masarykovy univerzity v Brně, a jsou autory závěrečného hodnocení nových preparátů bisfosfonátů.

Autoři

Graf 1

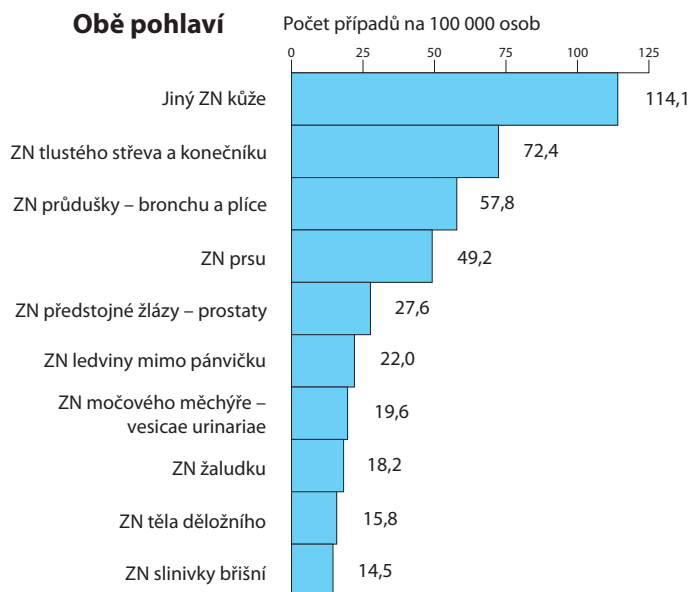
Nejčastější onkologické diagnózy v ČR – rok 1999



Zdroj: ÚZIS ČR

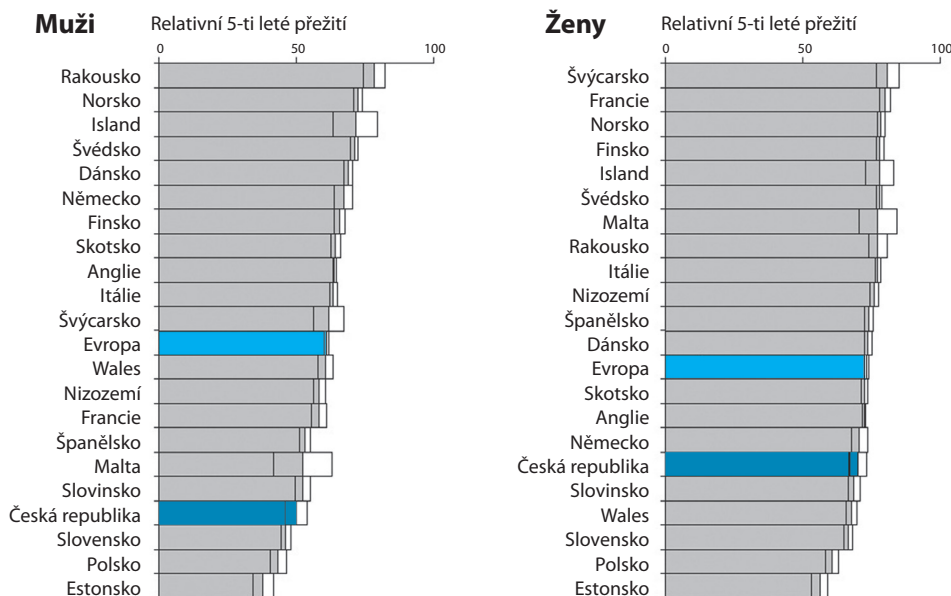
Graf 2

Nejčastější onkologické diagnózy v ČR – rok 1999



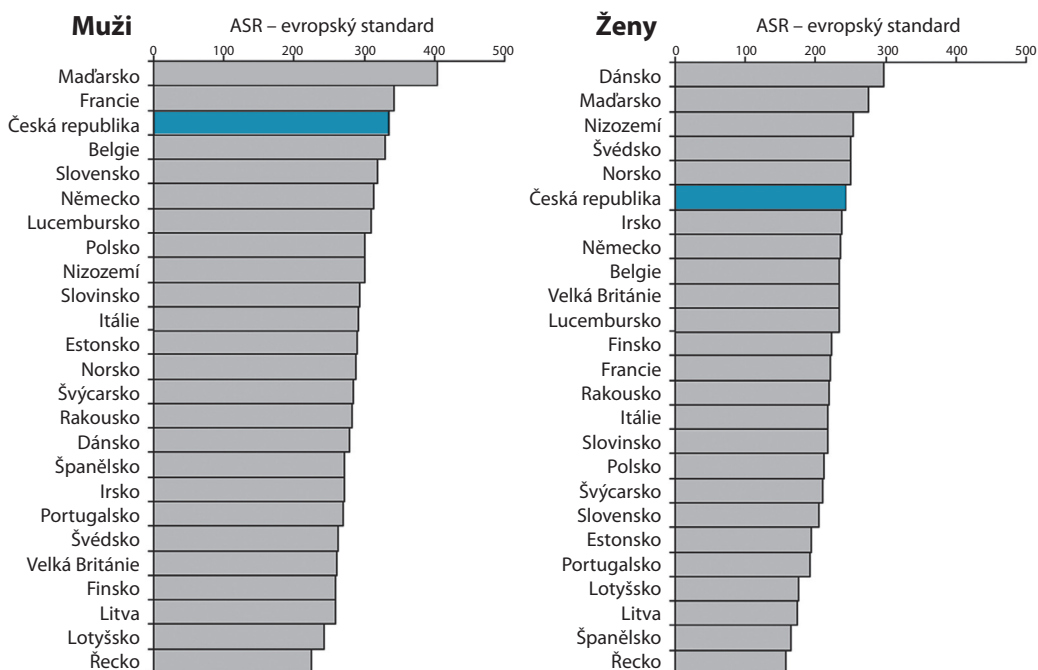
Zdroj: ÚZIS ČR

Graf 3 Relativní 5-ti leté přežití pacientů všech onkologických diagnóz – věk 15–44 let, data za období 1990–1994



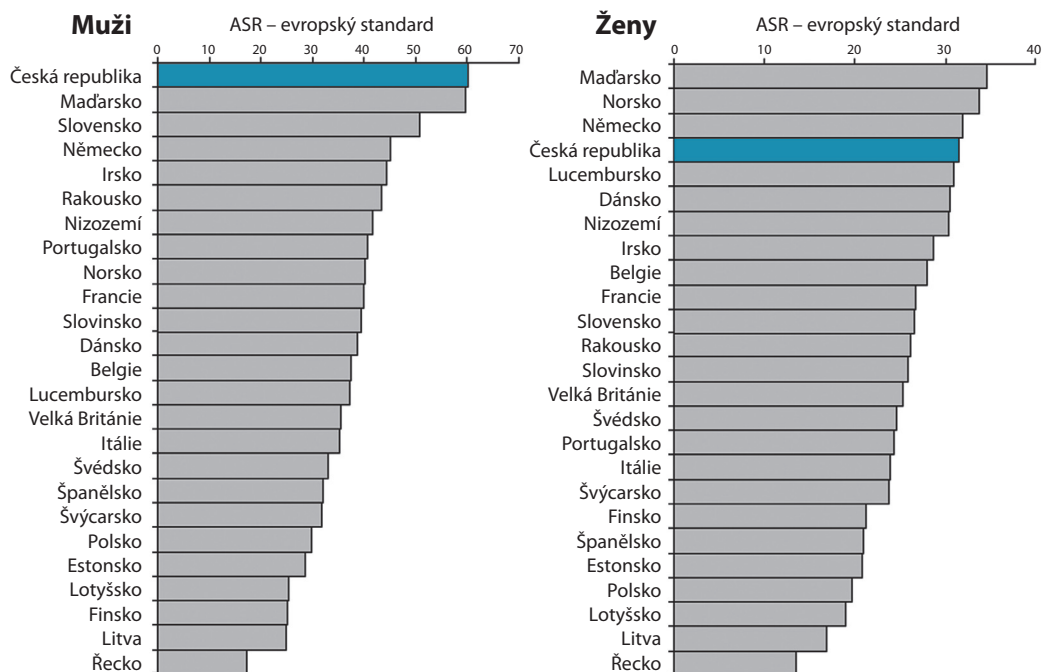
Zdroj: EUROCARE-3

Graf 4 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: Všechny novotvary kromě ZN kůže



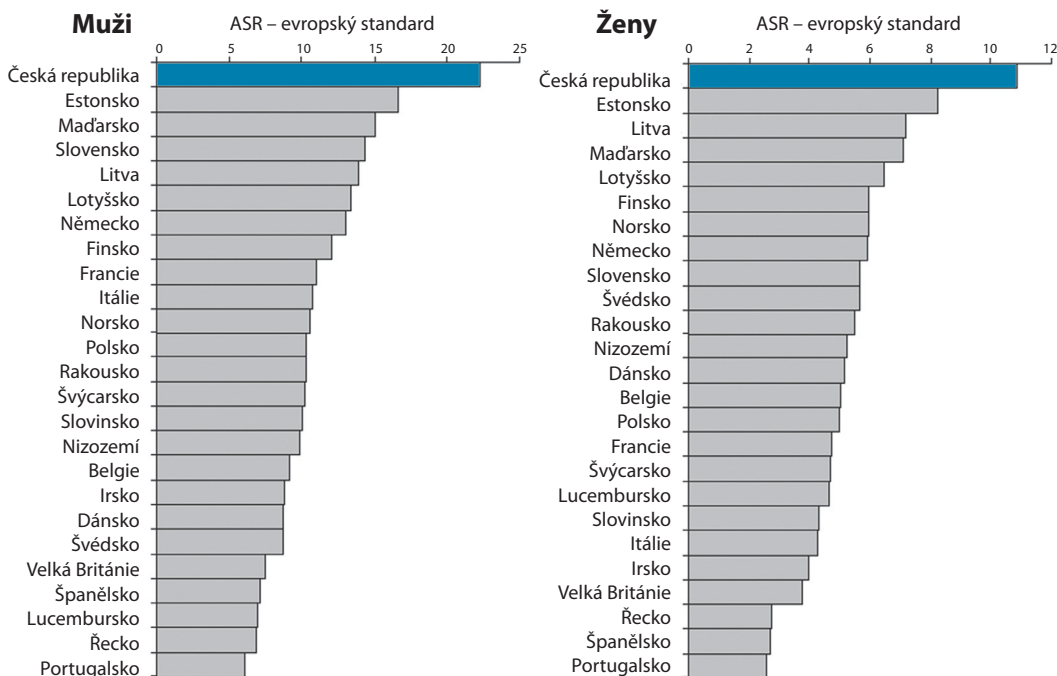
Zdroj: Globocan 2000

Graf 5 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích:
ZN tlustého střeva a konečníku



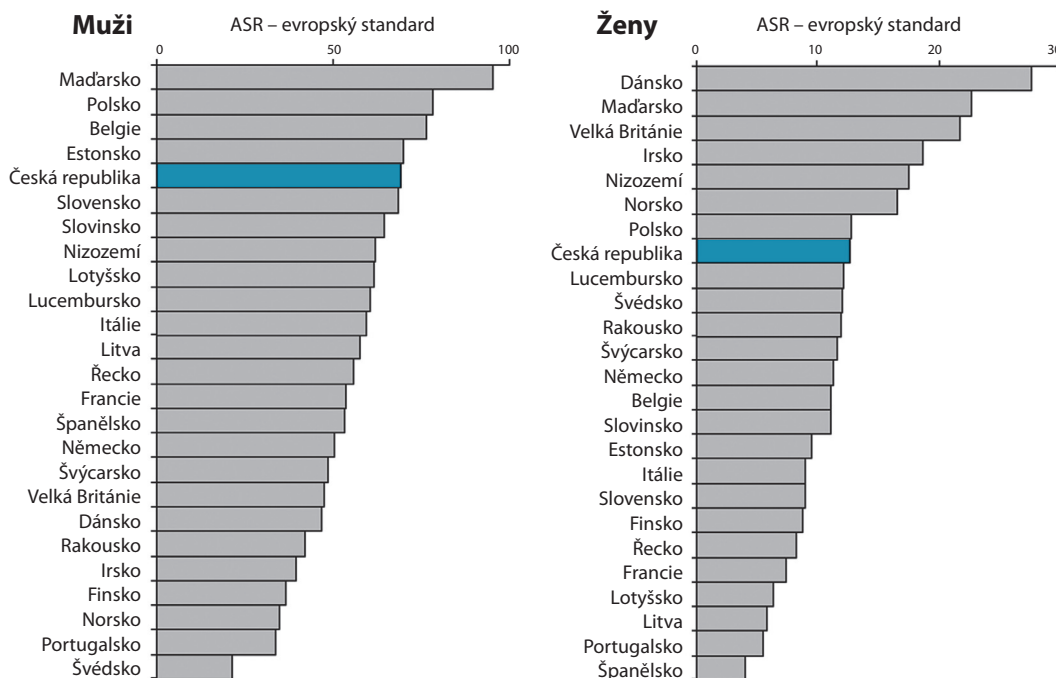
Zdroj: Globocan 2000

Graf 6 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích:
ZN ledviny



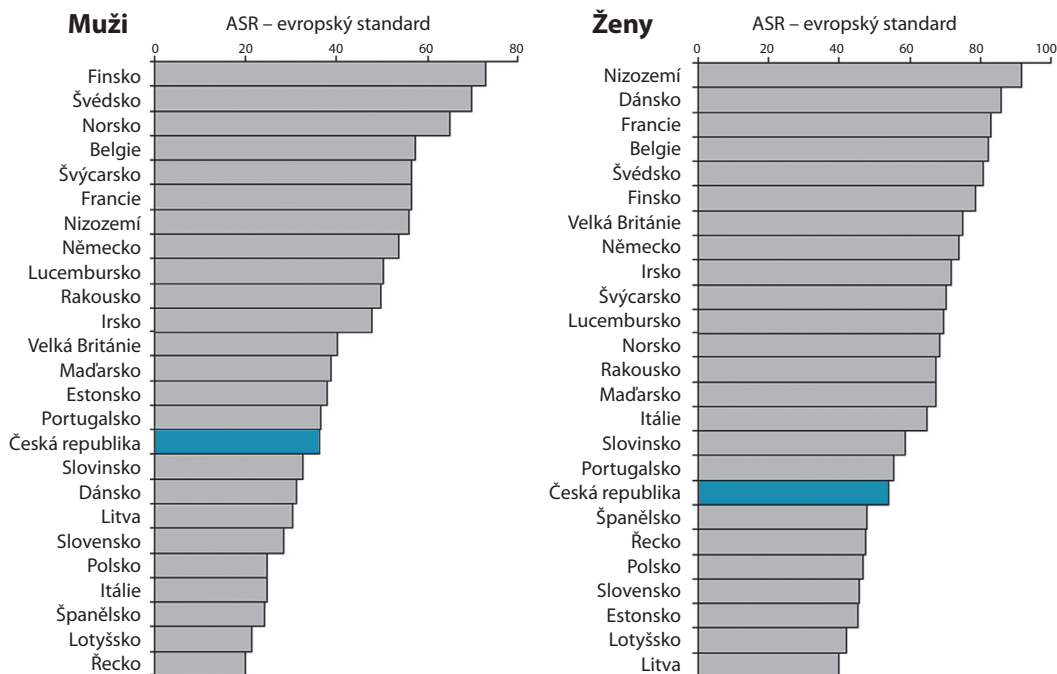
Zdroj: Globocan 2000

Graf 7 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích:
ZN bronchu a plíce



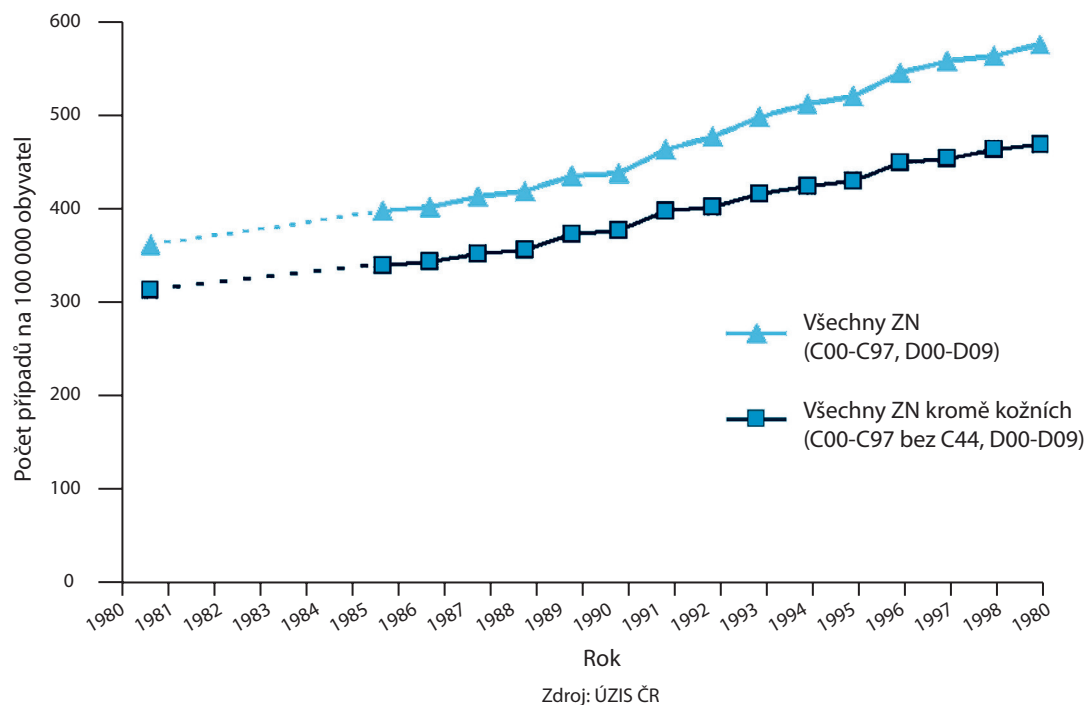
Zdroj: Globocan 2000

Graf 8 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích:
ZN prostaty **ZN prsu**



Zdroj: Globocan 2000

Graf 9 Vývoj hrubé incidence zhoubných nádorů v České republice
Celkový přehled



1 Patofyziologie kostní remodelace a homeostáze kalcia

1.1 Základní informace o struktuře kosti, kostních buňkách a jejich regulacích

Každá kost má důmyslnou architekturu svojí stavby, odpovídající míře a vektoru zátěže. Většina kostí má zevní kompaktní vrstvu, která je vyztužena vnitřní trabekulární částí (konstrukcí), díky níž má kost optimální mechanické vlastnosti. Podrobnosti o kostní architektuře přenecháme učebnicím anatomie a histologie. Připomeneme pouze, že kost se skládá z organické části, zvané osteoid, na níž jsou deposita anorganické hmoty v krystalické formě. Ta tvoří dvě třetiny suché váhy kosti. Chemicky se jedná o hydroxyapatit se základními stavebními kameny kalcium a fosfátem a s dalšími navázanými anionty (HPO_4^- , karbonát, citrát, fluorid) a kationty (magnezium, natrium či stroncium). Některé látky ze zevního prostředí mají specifickou vlastnost – vázat se dlouhodobě na tuto anorganickou kostní hmotu (tetracykliny, polyfosfáty, bisfosfonáty). Ukládají se hlavně v místech kostní novotvorby.

Organická kostní matrix (osteoid) tvoří asi 35 % suché kostní váhy. Je z 90 % tvořena kolagenem, který dává kosti pevnost na tah, podobně jako armovací tyče v železobetonu. Zbylých 10 % organické hmoty tvoří různé nekolagenní proteiny, jejichž role není zcela jasná. Jedná se o osteonektin, osteokalcin – zvaný dříve gla-protein, osteospondin a kostní sialoprotein. Vzhledem k tomu, že některé z nich jsou tvořeny pouze v kosti, lze jejich plazmatickou hladinu či vylučování v moči považovat za parametry kostního metabolismu.

Organická kostní matrix také obsahuje různé růstové faktory, například *transforming growth factor beta*, *insulin-like growth factor II*. Ty se uvolňují při odbourávání kosti a mají svoji fyziologickou úlohu.

U zdravé dospělé osoby je kost neustále přemodulována. Stará, únavou materiálu poškozená kostní hmota, je nahrazována novou. V průběhu jednoho roku je remodelováno 2–10 % kostní hmoty. Poměr

remodelace trabekulární ku kortikální kosti je 80 % : 20 %.

Podnět, který určí, která část kosti se má remodelovat, zatím přesně neznáme. Pouze je známo, že proces remodelace ovlivňují vitaminy (A, C, D), hormony (růstový hormon, tyroxin, parathormon, estrogeny, testosteron) a mechanická zátěž.

1.1.1 Kostní remodelační jednotka

Pro představu pochodů v kosti je velmi užitečný termín *bone multicellular unit*, nebo také *bone remodeling unit*, do češtiny přeloženo kostní remodelační jednotka. Je složena z osteoklastů, které odbourávají kostní hmotu a z jejich protikladu, osteoblastů (budovatelů kosti), které tvoří organickou kostní hmotu. Ta již pak extracelulárně kalcifikuje. Obojí buňky mají svoje prekurzory v kostní dřeni, byť v různých buněčných liniích. Za fyziologického stavu je mezi těmito systémy buněk rovnováha, tak jako je rovnováha v cytokinové síti stimulačních a inhibičních působků.

Osteoklasty se odvozují z monocytární-makrofágové buněčné linie, zatímco osteoblasty vycházejí z mesenchymální linie stromálních buněk kostní dřene. Vývoj osteoklastů je kontrolován osteoblasty, které produkují *colony-stimulating factor*, *osteoclast differentiation factor* a cytokiny ovlivňující diferenciační procesy těchto buněk.

1.1.2 Osteoblasty

Osteoblasty vznikají z mezenchymálních buněk, z nichž vznikají také adipocyty a svalové buňky. Hlavními transkripčními faktory pro vývoj osteoblastu je Runx-2 a *core-binding factor 1α* (CBFA1). CBFA1 stimuluje pak expresi všech genů, spojených s vývojem osteoblastu. U myši bez CBFA1 nedochází k vývoji kosti.

Vývoj osteoblastů není tak dobře zmapován jako je tomu u osteoklastů. Předpokládá se, že časný prekurzor osteoblastu tvoří větší množství alka-

lické fosfatázy, zatímco vyzrálá forma produkuje ve zvýšené míře osteokalcin a matrix pro kalcifikaci. Nejdůležitějším faktorem, stimulujícím růst a diferenciaci osteoblastů, je *bone morphogenic protein*.

Osteoblasty tvoří na povrchu kostní hmoty strukturu podobnou epitelu, navzájem propojenou cytoplazmatickými můstky. Tyto buňky tvoří a v případě potřeby jedním směrem secernují organickou kostní matrix. Poté, co osteoklast vytvoří v kostní struktuře defekt, dochází k jeho vyplnění organickou kostní matrix, kterou tvoří aktivované osteoblasty. K přebudování jedné kostní jednotky je zapotřebí přibližně tři měsíce.

Aktivita osteoblastů podléhá četným regulačním vlivům. Snahou farmakologického výzkumu bylo a je nalézt takové látky, které by jejich aktivitu žádoucím směrem stimulovaly. Zatím jsou známy následující látky, které při systémovém podání stimulují aktivitu osteoblastů: fluorid, parathormon, některé prostaglandiny a *insulin-like growth factor 1*. Růst a diferenciaci osteoblastů dále ovlivňují: *platelet-derived growth factor*, *fibroblast growth factor* a *transforming growth factor beta*. Z nich byl v klinické praxi zatím použit pouze fluorid. Vedl sice k nárůstu kostní hmoty, ale nevedl ke zmenšení počtu patologických fraktur a dalších kostních komplikací. Ve fázi klinického zkoušení je parathormon.

O četných dalších látkách bylo experimentálně prokázáno, že při podání *in vitro* do blízkosti kosti aktivují kostní novotvorbu. Tyto látky však ovlivňují četné další systémy, a proto jejich systémová aplikace by nebyla vhodná pro četné další účinky. Na druhé straně lokální aplikace látek stimulujících osteoblasty by mohla pomoci řešit určité problémy. Představují jednu z cest, jak urychlit hojení kosti, či

způsobit žádoucí nárůst kostní hmoty například při paradentóze. Zda se tyto látky dostanou do praxe, ukáže čas.

Kortikosteroidy naproti tomu inhibují kostní formaci zřejmě tím, že indukují apoptózu osteoblastů. Vlivy modulující aktivitu osteoblastů jsou shrnuty v tabulce 1.1.

1.1.3 Lining cells

Osteoblasty lze mikroskopicky rozlišit na aktivní buňky, které tvoří kostní matrix, a na jejich klidové formy, které mají plochý tvar. Ty tvoří vlastně bariéru mezi kostí a krví. Anglická literatura pro ně používá termín *lining cells*.

1.1.4 Osteocyty

V průběhu kostní remodelace, když osteoblasty přestanou tvořit kostní matrix, dochází k jejich postupnému zazdění do kostní hmoty a v této formě se nazývají osteocyty. Přestože osteocyty jsou nejpočetnějším buněčným typem v kosti, jejich funkce není jasná. Jsou spojeny navzájem kanálky, takže tvoří velké syncytium, umožňující kosti reagovat na stimul ve velkém rozsahu.

Předpokládá se, že jsou zodpovědné za složení mimobuněčné kostní tekutiny, a tedy za homeostázu kalcia, ale také za adaptaci kosti na mechanické vlivy.

1.1.5 Osteoklasty

Osteoklasty mají původ v hematopoetické buňce, v buňkách monocyto-makrofágové linie. Obvykle jsou vícejaderné. Z buněk monocytové-makrofágové linie vznikají napřed neaktivní osteoklasty, které podléhají četným aktivačním vlivům. Jsou lokalizovány na povrchu kosti ve vklestinách depresí zvaných lakuny.

Okraje aktivovaného osteoklastu se naváží pomocí integrinů na specifické peptidové sekvence matrix. Pro zjednodušení si lze osteoklast představit jako EKG přísavku na kůži hrudníku. Do prostoru mezi povrchem kosti a osteoklastem pak začne osteoklast aktivně vypouštět kationty H^+ pomocí protonové ATPázy. Dochází tedy k lokální acidifikaci a rozpouštění kosti. Mimo vodíkových kationtů jsou do tohoto prostoru secernovány proteolytické enzymy, které rozpouštějí kostní matrix. Zároveň dochází k uvolňování a aktivaci četných růstových faktorů, imobilizovaných vazbou na kostní tkáň. Hloubka takto vytvořeného resorbovaného příkopu souvisí s životností osteoklastů, která

Tabulka 1.1 *Faktory ovlivňující formování kosti (Fleisch, 2000)*

Vzestup kostní hmoty	Pokles kostní hmoty
Systémové podání	
- fluorid - parathormon - prostaglandiny - cytokiny	kortikosteroidy
Cílené lokální podání	
- BMP, FGFs - TGF beta, PDGF, - IGFs, prostaglandiny	

BMP = bone morphogenic proteins, FGF = fibroblast growth factors, TGF beta = transforming growth factor beta, PDGF = platelet derived growth factor, IGFs = insulin-like growth factors

Tabulka 1.2 Faktory ovlivňující odbourávání kosti (Fleisch, 2000)

Kostní resorpce	
Vzestup intenzity resorpce	Pokles intenzity resorpce
Systémový vliv	
PRH, PTHrP kalcitriol thyroxin	kalcitonin estrogeny androgeny
Lokální	
RANKL, synonymem OAF	osteoprotegerin
Dále pak: IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, IL-17, MIF, FGF, prostaglandiny, TNF alfa a beta, TGF alfa, M-CSF, GM-CSF, SCF	Dále pak: TGF beta, INF gama, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18

TNF tumor necrosis factor, TGF = transforming growth factor, M-CSF = macrophage colony stimulating factor, GM-CSF = granulocyte-macrophage colony stimulating factor SCF = stem cell factor, MIF 1a = macrophage inflammatory protein 1a

je kolem 16 dní. Osteoklasty odbourávají kostní hmotu ve tvaru kanálku, který později zaujme nová kostní jednotka, osteon.

Aktivita osteolýzy se odvíjí od rychlosti diferenciace nových osteoklastů a aktivity stávajících osteoklastů a je pod četnými regulačními vlivy.

Tři nejdůležitější hormony, ovlivňující resorpci kosti, jsou: parathormon, 1, 25 (OH) vitamin D (kalcitriol) a kalcitonin. První dva stimulují osteolýzu, třetí ji brzdí. Pohlavní hormony, estrogeny a testosteron brzdí osteolýzu.

Parathormone related proteins (PTHrP), někdy též synonymem *parathormone related hormone*, česky parathormonu podobné (příbuzné) proteiny, aktivují osteolýzu. Tyto proteiny mají význam za fetálního života, kdy modulují diferenciaci chondrocytů, zatímco u dospělých jsou zodpovědné za osteolýzu způsobenou maligním procesem.

Aktivitu osteoklastů stimulují alespoň *in vitro* četné cytokiny: interleukiny 1, 3, 6 a 11, *tumor necrosis factor alfa a beta*, *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), ale i GM-CSF, *stem cell factor* (SCF), a prostaglandiny. Opačný vliv mají, alespoň *in vitro*, interferon gama, *tumor growth factor beta*, interleukin 4 a 13 a antagonist receptoru interleukinu 1. Tyto faktory snižují aktivitu osteoklastů. Informace shrnuje tabulka 1.2. Nejdůležitějšími lokálními stimulatory osteoklastů jsou *macrophage colony stimulating factor* a ligand aktivující receptor aktivátoru nukleárního faktoru kappaB (*receptor activator of nuclear factor kappaB ligand* (RANKL).

1.1.6 Nejvýznamnější regulační mechanismus – osteoprotegerin – RANKL

Nejvýznamnějším faktorem, regulujícím aktivitu osteoklastů, jsou však samy osteoblasty. Osteoblasty exprimují na svém povrchu takzvaný *osteoclast activating factor* (OAF) (faktor stimulující diferenciaci osteoklastů). Synonymum je *receptor activator of nuclear factor kappaB ligand* (RANKL), česky ligand vázající se na receptor, aktivující nukleární faktor kappaB (RANKL). (Vzhledem k délce názvu RANKL považujeme OAF za mnohem stravitelnější název, ale používanější je RANKL.) Tento ligand (RANKL) byl izolován nejdříve z povrchu osteoblastů, později i stromálních buněk. RANKL patří do *tumor necrosis factors superfamily*. Mimo osteoblasty je přítomen také na stromálních buňkách a je také uvolňován aktivovanými T-buňkami.

Většina osteotropních faktorů (parathormon, 1,25 dihydroxyvitamin D a prostaglandiny) indukují diferenciaci osteoklastů spíše zvýšením exprese RANKL stromálními buňkami a osteoblasty, než přímou stimulací progenitorů osteoklastů.

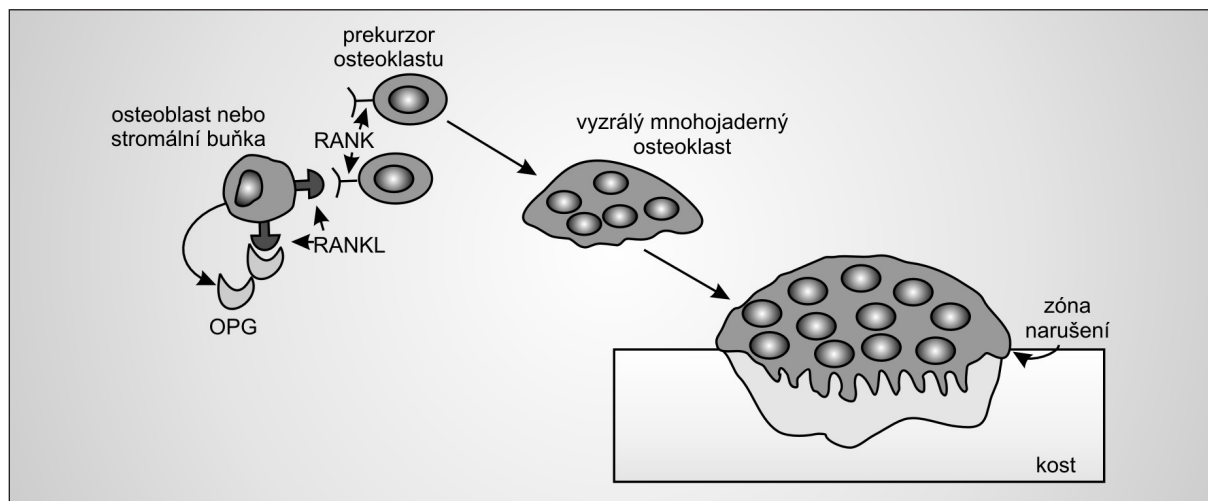
OAF (synonymem RANKL) stimuluje aktivitu osteoklastů a aktivuje diferenciální cestu, na jejímž konci je aktivní osteoklast. Jde o jednoznačnou pozitivní zpětnou vazbu. Aby došlo k diferenciaci prekurzorů osteoklastů, je nutný přímý kontakt těchto prekurzorů s aktivovaným osteoblastem nebo stromální buňkou kostní dřeně, exprimujícím RANKL, synonymem OAF na svém povrchu. Stimulace osteoklastů probíhá po navázání RANKL na RANK jak signální cestou pomocí nukleárního faktoru kappaB, tak pomocí Jun N-terminální kinázy.

Tato pozitivní zpětná vazba má však další regulační prvek, a tím je glykoprotein ze skupiny *tumor necrosis factor receptor superfamily*, tvořený stromálními buňkami, osteoblasty a pre-B buňkami. Tato látka se nazývá osteoprotegerin (ochránce kosti). Byl izolován v roce 1997.

Po navázání osteoprotegerinu na RANKL se zablokuje schopnost tohoto ligandu vázat se na RANK, a tedy stimulovat maturaci osteoklastů, a tak se sníží na intenzitu osteolýzy.

Předpokládá se, že poměr RANKL ku osteoprotegerinu určuje výslednou aktivitu *osteoclast differentiating* faktoru, a tedy hraje klíčovou roli v regulaci kostní přeměny, viz obr. 1.1.

Patologicky zvýšená koncentrace (*overexpres*) osteoprotegerinu způsobuje osteopetrotu a snížená produkce způsobuje osteoporózu (Kong, 1999).



Obr. 1.1 Buňky osteoklastů mají na svém povrchu receptor zvaný RANK (receptor aktivující nukleární faktor kappaB). Na tento receptor se váže ligand nacházející se na osteoblastech, který se nazývá RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand), česky ligand receptoru aktivujícího nukleární faktor kappaB. Po navázání tohoto ligandu z osteoblastů na jeho receptor na osteoklastech dochází k aktivaci osteoklastů. Tento mechanismus zajišťuje rovnováhu osteoblastických a stromální buněk s osteoklasty. Tuto rovnováhu pak dále ovlivňuje regulační protein s názvem osteoprotegerin. Osteoprotegerin je solubilní receptor, který se váže na ligand RANKL a blokuje tak interakci ligandu a receptoru, což inhibuje osteoklastogenezi

Toto teoretické poznání vedlo samozřejmě k testování následujících hypotéz:

- zpomalit patologickou osteolýzu farmakologickými zásahy do rovnováhy osteoprotegerin – RANKL – tuto nejnadějnější cestu zmíníme dále
- ovlivnit adhezi osteoklastů ke kosti
- inhibovat proteázy produkované osteoklasty, například katepsin K

První klinické zkušenosti s ovlivněním rovnováhy osteoprotegerin-RANKL

Bekker (2001) zveřejnil první zkušenosti s aplikací jedné dávky osteoprotegerinu postmenopauzálním ženám. Body (2003) uveřejnil první výsledky studie fáze I s preparátem nazvaným AMG 0007, což je rekombinantní osteoprotegerin, u pacientů s myelomem a karcinomem prsu.

Ale nejen rekombinantní osteoprotegerin je testován, testovány jsou také protilátky proti antigenu RANKL. Zkušenosti z fáze I klinické studie testující preparát nazvaný AMG-162, což je lidský monoklonální imunoglobulin IgG2 s vysokou afinitou k lidskému RANKL, jsou velmi povzbudivé. Účinek této léčby byl vyhodnocován dle markerů osteolýzy. Bekker (2004) popisuje jejich rychlý pokles (do 12 hodin) a dlouhodobé snížení, trvající až 6 měsíců.

Je naděje, že tyto léky by mohly předčít svojí účinností bisfosfonáty. Zda se do klinické praxe dostanou rekombinantní analoga osteoprotegerinu nebo protilátky proti RANKL, intenzivně vyvíjené firmou AMGEN, ukáží teprve výsledky dalších klinických studií.

1.2 Faktory ovlivňující hladinu kalcia

Stabilní hladina ionizovaného kalcia je v organismu udržována vlivem parathormonu. Míra sekrece parathormonu nepřímo závisí na koncentraci aktivního, tedy ionizovaného kalcia. Parathormon stimuluje kostní resorpci a zvyšuje reabsorpci kalcia v ledvinách. Parathormon dále indukuje hydroxylaci 25 hydroxy-vitaminu D na 1, 25 dihydroxy-vitamin D (kalcitriol) v ledvině. Kalcitriol zvyšuje vstřebávání vápníku ze střeva a nezávisle na parathormonu stimuluje kostní resorpci.

Deriváty vitaminu D (1, 25 dihydroxy vitamin D a 24, 25 dihydroxy vitamin D) jsou důležité pro normální mineralizaci.

Pokud se poruší zpětná vazba, například díky autonomní sekreci parathormonu, nebo důsledkem

tvorby podobných peptidů nádorovými buňkami (*parathormon related peptide*– *PTHrP*), následuje hyperkalcemie.

Kalcitonin, produkt parafolikulárních buněk, inhibuje osteolýzu, není však jasné, zda je to jeho fyziologická úloha.

Denní příjem kalcia by měl být u dospělého 1 g, u adolescentů, v těhotenství a při laktaci a také u starších lidí pak 1,5 g denně. Vyšší dávky ve vyšším věku jsou zdůvodňovány poruchou vstřebávání a poruchou metabolismu vitamínu D (*Fleisch, 2000*).

1.2.1 Tři frakce sérového kalcia

Sérové kalcium existuje ve třech formách: ionizovaná frakce, frakce vázaná na bílkoviny a frakce komplexně vázaného kalcia. Asi 40 % kalcia je vázáno na bílkoviny, převážně na albumin. Zbytek, 60 % kalcia, představuje ultrafiltrovatelné neboli difúzní kalcium. Z toho je 45 % v ionizované formě a 15 % ve formě komplexních solí s citrátem a laktátem. Všechny tyto tři formy jsou v rovnováze, ale pouze ionizované kalcium je fyziologicky aktivní a je pod výše uvedenou kontrolou.

Standardně se měří pouze celkové kalcium, více vybavené laboratoře dnes měří i ionizované kalcium. V případě, že metoda pro měření ionizovaného kalcia není k dispozici, používají se přepočítávací formulky, jak je uvedeno v části o hyperkalcemii.

1.3 Markery kostního metabolismu

1.3.1 Markery novotvorby kostní tkáně

Alkalická fosfatáza a kostní forma alkalické fosfatázy

Intenzitu kostní novotvorby odráží celková aktiva alkalické fosfatázy, které zahrnuje aktivitu dvou hlavních frakcí, kostního a jaterní izoenzymu.

Kostní forma izoenzymu je tvořena aktivovanými osteoblasty. Hodnota kostního izoenzymu alkalické fosfatázy velmi dobře koreluje s intenzitou kostní novotvorby, pokud se stanovuje dostatečně citlivou metodou – imunoesejí.

Osteokalcin (gla protein)

Osteokalcin je relativně malý, nekolagenní protein. Je specifický pro dentin a kost. Osteokalcin je tvořen

převážně osteoblasty a je ukládán spolu s kostní matrix. Pouze malá část se dostává do oběhu. Tato bílkovina má krátký poločas, je rychle odbourávána v ledvinách. Její plazmatická hladina koresponduje s intenzitou kostní novotvorby.

Prokologen I prodlužující peptidy (procollagen I extension peptides)

Kolagen I, základní stavební kámen organické kostní hmoty, je z buňky secernován jako takzvaný prokologen I. Z něho vznikne odštěpením aminoterminálního (PINP) (*procollagen type I N-terminal extension peptide*) a karboxyterminálního (PICP) (*procollagen type I C-terminal peptide*) prodlužovacího peptidu vlastní fibrila kolagenu. Uvedené prodlužovací (extenzní) peptidy je možno stanovit imunoesejí v séru. Jejich koncentrace souvisí s intenzitou kostní novotvorby. Dle některých autorů je PINP senzitivnější než PICP.

1.3.2 Markery kostní resorpce

Odpad hydroxyprolinu a hydroxylysinu v moči

Při kostní resorpci je postupně degradován kolagen až na aminokyseliny. Kolagen obsahuje 10–13 % hydroxyprolinu. Hydroxyprolin vzniká z prolinu posttranslační hydroxylací peptidového řetězce. Volný hydroxyprolin na rozdíl od prolinu nemůže být použit pro resyntézu kolagenu a je proto vylučován močí.

Vzhledem k tomu, že přes 50 % kolagenní hmoty je v kostech, je pohlíženo na odpad hydroxyprolinu v moči jako na marker kostní resorpce. Dalším zdrojem může však být C1q komplement, který obsahuje také signifikantní množství hydroxyprolinu. Hydroxyprolin však podléhá dalšímu metabolismu, takže odpad hydroxyprolinu odpovídá pouze 10 % odbouraného kolagenu z kostní hmoty.

To vše jsou důvody pro nedostatečnou korelaci odpadu hydroxyprolinu v moči s aktivitou osteolýzy. Mimoto hydroxyprolin v moči může mít původ v jiných tkáních či mít původ v potravě, a to dále oslabuje informační hodnotu tohoto parametru.

Hydroxylysin je další aminokyselina typická pro kolagen. Stanovení hydroxylysinových glykosidů přináší o něco přesnější informaci než stanovení hydroxyprolinu.

Koncentrace kalcia v moči nalačno

Koncentrace kalcia v moči korigována na kreatinin představuje nejlevnější parametr kostní resorpce. Je to však velmi hrubý parametr, nedostatečný pro sledování změn kostního metabolismu.

Pyridinolin, deoxypyridinolin a produkty odbourávání kolagen-I telopeptidu

Lepším ukazatelem kostní destrukce než hydroxyprolin jsou *pyridinium cross links*, které jsou přítomny v kolagenu. Příčné spoje mezi dvěma kolagenními vlákny vytvářejí pyridinolin a deoxypyridinolin. Druhý parametr je pro kost specifitější. Výhodou stanovení pyridinolinu a deoxypyridinolinu je skutečnost, že není třeba žádné omezující diety, jako je třeba při stanovení hydroxyprolinu.

Problémem je však technická stránka procesu. Původně byla analýza prováděna vysokotlakovou kapalinovou chromatografií, později byly vyvinuty sady pro imunosece. Dalším markerem odbourávání kosti je kostní sialoprotein (*Garnero, P., 1997*).

Nejnovější metodou je stanovení pomocí protilátek proti C- a N- terminálním telopeptidům kolagenu typu I, obsahujícím pyridin. Na intenzitu metabolismu kolagenní sítě možno nejpřesněji usuzovat z hodnot sérových hladin C-terminálního peptidu kolagenu typu I (ICTP).

V průběhu kostní degradace je ICTP uvolňován do séra jako výraz stupně kostní resorpce

Bylo zjištěno, že hladiny ICTP byly v přímém vztahu k přítomnosti kostních bolestí, výskytu osteolytických lézí a kostních fraktur. Hladiny ICTP navíc dobře korelují se stupněm pokročilosti nemoci, tj. stadii II-III oproti stadiu I (dle Durieho-Salmona).

Ukázalo se, že zvýšené hodnoty ICTP však mají neblahý význam nejen z hlediska prognostického výhledu a délky přežití, ale i z hlediska délky bezpříznakového období nemoci po předchozí úspěšné léčbě. U nemocných s dosažením léčebné odezvy dochází k poklesu ICTP, zatímco v relapsu k jeho zvýšení.

Osteomarkery doporučené pro klinické použití v roce 2005

V současné době je doporučováno vyšetřování následujících kostních markerů :

- markery kostní resorpce : ICTP, N-telopeptid, pyridinolin, deoxypyridinolin
- markery kostní novotvorby: PICP, PINP, osteokalcin, kostní izoenzym AF, (PINP= N- terminální propeptid pokolagenu I)

1.4 Mechanismy, kterými nádorové buňky ovlivňují kostní metabolismus

Musíme říci, že není jedna univerzální signální

cesta, kterou nádorové buňky ovlivňují kostní metabolismus, ale že těchto mechanismů je více. Z experimentů *in vitro* vyplývá, že kostní metastázy různých nádorů a infiltráty v kostech, tvořené maligními krevními buňkami, se liší produkovanými působky, které narušují přirozenou dynamiku rovnováhy obměny kostní hmoty a stimulují především osteolýzu. Ve starší literatuře pro ně byl vytvořen termín *osteoclast activating factor*. Dnes je jich již popsána celá řada.

1.4.1 Vznik osteolytických ložisek u mnohočetného myelomu

Zvýšení lokální koncentrace RANKL a snížení koncentrace osteoprotegerinu

Vedoucími kandidáty na hlavní stimulatory osteolýzy u myelomu byly interleukin-1, interleukin-6 a *macrophage inflammatory protein 1 α* .

Interleukin-1 je sice silným stimulatorem osteolýzy, ale množství interleukinu-1 produkované maligními buňkami je malé, takže IL-1 není u této nemoci hlavním aktivátorem osteolýzy. Interleukin-6 je již tvořen ve větším množství a lze jej kvantitativně stanovit přímo v kostní dřeni. Koncentrace IL-6 ve dřeni však vždy nekorelovala s intenzitou osteolýzy. Interleukin-6 je tvořen jak plazmatickými buňkami, tak i stromálními buňkami poté, co se na ně naváží myelomové buňky. Přesný podíl interleukinu-6 na osteolýze zatím neznáme, bude však větší než v případě interleukinu-1.

Míru osteolýzy zřejmě nejvíce ovlivňuje RANKL, který je tvořen jako myelomovými, tak stromálními buňkami, nebo dysregulace dvojice RANKL – osteoprotegerin. V experimentech *in vivo* bylo prokázáno, že blokování RANKL má zásadní inhibiční vliv na osteolýzu a z těchto pokusů se usuzuje, že RANKL je hlavním mediátorem osteolýzy u myelomu. Myelomové buňky mají potenciál zvyšovat produkci RANKL a snižovat tvorbu osteoprotegerinu ve stromálních buňkách kostní dřeni. Přesný mechanismus, kterým myelomové buňky toho dosahují, není znám. Jedním z kofaktorů, který s tím souvisí, je *hepatocyte growth factor*, který je tvořen myelomovými buňkami.

Macrophage inflammatory protein 1

Na druhém pořadí stojí bílkoviny ze skupiny chemokinů *macrophage inflammatory protein-1 (MIP 1) α a β* . Tyto bílkoviny jsou ze skupiny RANTES, mají funkci chemoatraktans a aktivátorů monocytů. MIP indukují *in vitro* přeměnu progenitorů osteo-

klastů na aktivní osteoklasty a to zcela nezávisle na systému RANKL – osteoprotegerin.

DNA mikroanalýzy prokázaly, že zvýšená exprese tohoto genu, stejně tak jako zvýšená hladina této bílkoviny v krvi, koreluje se zvýšenou intenzitou osteolýzy (Roodman, 2004). Blokáda genu pro MIP nebo blokáda proteinu MIP in vitro výrazně brzdila osteolýzu na myším modelu.

Macrophage inflammatory protein 1 alfa zvyšuje intenzitu adhezivní interakce myelomových a stromálních buněk zvýšením exprese beta1 integrinů myelomovými buňkami. Tyto adhezivní interakce myelomových a stromálních buněk způsobují zvýšenou tvorbu interleukinu-6, RANKL a MIP 1 alfa, čímž se uzavírá zpětnovazebný cyklus.

Další stimulatory osteolýzy u mnohočetného myelomu

Na stimulaci osteolýzy se dále podílejí následující cytokiny: interleukin-1 β , interleukin-6, *tumor necrosis factor alfa* (TNF- α) TNF β (lymfotoxin) (Sezer, 2003, Barille-Nion, 2003).

Blokáda osteoneogeneze u mnohočetného myelomu

Kostní ložiska u mnohočetného myelomu mají čistě osteolytický charakter. Tento jev vysvětluje, proč přibližně u poloviny rentgenologicky zjevných ložisek je scintigrafie skeletu bez patologického nálezu. Příčina chybějící reaktivní osteoneogeneze u myelomu je stále zahalena tajemstvím. V posledních letech roušku této záhady poodkryl Tian (2003) s pomocí genové microarray analýzy a imunohistochemické analýzy. Prokázal, že myelomové buňky exprimují Dickkopf 1 (DKK1), což je Wnt-signální antagonist. Dále prokázal, že zvýšená hladina DKK1 koreluje s přítomností fokálních kostních ložisek u pacientů s myelomem. V dalších pokusech bylo prokázáno, že sérum těchto pacientů, které obsahovalo alespoň 12 ng DKK1/ml, inhibovalo diferenciaci myších myoblastů.

Z těchto experimentálních dat se usuzuje na to, že DKK1 může způsobovat inhibici diferenciace osteoblastů u pacientů s mnohočetným myelomem.

1.4.2 Vznik osteolytických metastáz solidních nádorů

Osteolytická aktivita metastáz solidních nádorů je nejčastěji způsobená produkcí PTHrP (*parathormone related peptide*) nádorovými buňkami, které se váží na stejné receptory jako parathormon a ve svém důsledku indukují zvýšení exprese RANKL na stromál-

ních buňkách, což dále stimuluje osteolýzu. Při zvýšené aktivní osteolýze v okolí metastázy se uvolňují ve zvýšené míře na kost vázané růstové faktory (*transforming growth factor beta*) a ty opět stimulují metastatické buňky k další proliferaci a akceleraci tvorby PTHrP, čímž se uzavírá circulus vitiosus. PTHrP je tedy motorem kostních metastáz, takže jeho blokáda odpovídající protilátkou je testována farmaceutickými firmami, zatím bez známých závěrů.

Karcinomové buňky dále tvoří nebo indukují tvorbu IL-6, prostaglandinu E2, M-CSF, IL-1, a TNF alfa, které také mají důležitou tvorbu v aktivaci osteoklastů. Prostaglandin E2 zvyšuje expresi RANKL,

Dále je popisována souvislost mezi osteolýzou a tvorbou následujících faktorů metastatickými buňkami: *tumor necrosis factor alfa* i *beta* – TNF alfa i *beta*, *tumor growth factor beta* (TGF alfa), prostaglandiny E2, interleukiny (IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-6), *macrophage colony stimulating factor*. Všechny tyto faktory stimulují diferenciaci a aktivitu osteoklastů.

Mimoto mohou nádorové buňky indukovat osteolýzu in vitro četnými enzymy, nezávisle na aktivaci osteoklastů.

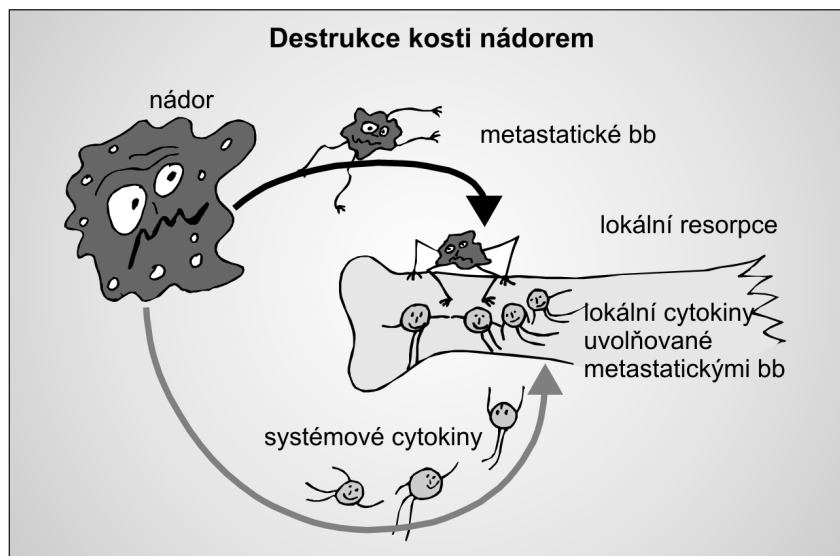
Dnes jsou již známy i některé znaky nádorových buněk, které předurčují, zda tato buňka bude aktivovat osteolýzu či nebude. Například exprese *human epidermal growth factor-2* genu (HER-2 a c-erb-B2) nádorovými buňkami predisponuje ke vzniku kostních metastáz.

Produkce kostního sialoproteinu byla prokázána na některých metastazujících buňkách, zřejmě jim umožňuje vazbu na kostní hmotu.

Podstatné je uvědomit si, že k patologické osteolýze a hyperkalcemii může dojít jak vlivem kostních metastáz, které do svého okolí produkují výše jmenované působky, tak vlivem maligních buněk v nádoru mimo kostní tkáň, které produkují do cirkulace tolik aktivátorů osteolýzy, že způsobí excesivní osteolýzu a mohou způsobit i hyperkalcemii. Schématicky to znázorňuje obrázek 1.2. Podrobnosti uvádí Ascroft, 2003.

1.4.3 Vznik osteoplastických metastáz solidních nádorů

Mechanismus vzniku osteoplastických metastáz je znám pouze částečně. Předpokládá se důležitá role endotelinu-1, který stimuluje kostní tvorbu u pacientek s osteoplastickými metastázami karcinomu prsu. Hladina endotelinu-1 je také zvýšená u pacientů se osteoplastickými metastázami karcinomu prostaty.

**Obr. 1.2**

K destrukci kostí může dojít vlivem poškození kostí maligními buňkami, jejichž lokálně uvolněné produkty aktivují osteoklasty. K difúzní osteolýze však může dojít i v důsledku nádoru uloženého v měkkých částech, jehož produkty cirkulují v krvi a stimulují osteolýzu

Dalšími faktory, které jsou dávány do souvislosti s kostními osteoplastickými metastázami, jsou: *fibroblast growth factors*, *bone morphogenic proteins*, *platelet-derived growth factor*, urokináza a prostatický specifický antigen (PSA).

Endotelin-1 je považován za hlavní faktor tvorby osteoplastických metastáz a zřejmě i zde dochází k tvorbě *circulus vitiosus*, endotelin-1 stimuluje osteoblasty a ty opět stimulují růst metastázy. *In vitro* testy tuto hypotézu potvrzují, neboť v pokusech na zvířeti bylo prokázáno, že podání selektivního antagonisty endotelinu 1 snížilo růst osteoplastických metastáz.

Nicméně, aby mohla růst osteoplastická metastáza, musí v jejím okolí probíhat reaktivní osteolýza. Proto u pacientů s metastázami karcinomu prostaty jsou zvýšené při progresi osteoplastických metastáz také markery osteolýzy (Roodman, 2004). To je zřejmě důvodem, proč inhibice osteolýzy bisfosfonáty je přínosná i v případě osteoplastických metastáz karcinomu prostaty.

1.4.4 Hypotéza setby a půdy (seed and soil hypothesis)

Kostní mikroprostředí představuje vhodnou půdu pro uchycení a růst četných nádorových buněk, neboť stromální buňky produkují četné cytokiny, které pravděpodobně stimulují růst nádorových buněk. Prokrvení kosti je nejintenzivnější v místech červené kostní dřeně, a proto tyto oblasti jsou predilekčním místem vzniku metastáz.

Metastatické buňky, které z oběhu úspěšně migrovaly do kostní tkáně, se váží pomocí svých adhezivních proteinů na stromální buňky a tyto vazby

jim umožní pro ně výhodné interakce. Vlivem interakcí maligních buněk se stromálními buňkami se zvyšuje tvorba angiogenních faktorů a také faktorů stimulujících osteolýzu, což přispívá k růstu nádoru a osteolýze.

Kostní tkáň je velkým depozitem imobilizovaných růstových faktorů (*transforming growth factor beta*, *insulin-like growth factor I a II*, *fibroblast growth factor*, *platelet derived growth factor*, *bone morphogenic proteins*, a kalcium). Tyto růstové faktory, uvolňované a aktivované v průběhu kostní resorpce, představují kvalitní kultivační médium pro růst nádorových buněk. Díky této pozitivní zpětné vazbě (usazení první metastatické buňky – stimulace osteolýzy – uvolnění a aktivování růstových faktorů – aktivování růstu kostní metastázy), může kostní metastáza rychle růst a přetvářet kostní tkáň dle své potřeby. Vhodný zásah do této pozitivní zpětné vazby (třeba bisfosfonáty) brzdí růst metastáz i osteolýzu.

V roce 1889 Stephan Paget napsal, že metastatické šíření závisí na vlastnosti „setby a půdy“. Semena, neboli metastatické buňky, jsou roznášena po celém organismu, ale vyrostou pouze tam, kde je pro ně vhodná půda. To, že metastazující buňky se usazují v určitých tkáních, je zřejmě dáno určitými adhezivními molekulami na jejich povrchu, které je ukotví do specifické tkáně, v tomto případě do tkáně kostní. Podrobnosti lze nalézt v kapitole Patologie nádorů v knize *Obecná onkologie a podpůrná léčba*, Grada 2003. Predilekční místa metastazování jednotlivých nádorů lze nalézt v knize *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, Grada 2004.