

Kości są częstym miejscem występowania przerzutów nowotworów złośliwych, szczególnie raka piersi i prostaty. Chociaż nie jest to zjawisko rzadkie, diagnostyka przerzutów do kości może sprawiać duże trudności. Podstawowe badania diagnostyczne to badanie radiologiczne i scyntygrafia. Scyntygrafia jest badaniem prostym, pozwala na zbadanie całego kośćca i cechuje się dużą czułością, nie jest jednak badaniem specyficznym. Ponadto zwiększony wychwyty znacznika może świadczyć o aktywnych przerzutach, ale może też być związany ze wzmożonymi procesami naprawczymi u pacjentów odpowiadających na leczenie.

Klasyczne badanie radiologiczne jest bardziej specyficzne przy znacznie mniejszej czułości. Potrzebne są więc inne badania, mogące pomóc w przypadku wątpliwości. W pewnych sytuacjach taką rolę spełniają markery nowotworowe. U pacjentów bez zmian poza układem kostnym, z dodatnim wynikiem scyntygrafii niepotwierdzonym badaniem radiologicznym, podwyższony poziom CA 15.3 w raku piersi czy PSA w raku prostaty może świadczyć o rozsiewie procesu nowotworowego i pośrednio o przerzutach do kości. Inne dotychczas stosowane badania laboratoryjne były mało przydatne.

W ostatnich latach duże zainteresowanie i nadzieje wzbudziły nowe markery obrotu metabolicznego kości, które są bardziej czułe i bardziej specyficzne niż stosowane dotychczas. Mogą ułatwić wczesne rozpoznanie przerzutów do kości. Nie ma jednak swoistych markerów pozwalających jednoznacznie rozpoznać przerzuty. Jedynym wyjątkiem jest prawdopodobnie kostna forma fosfatazy zasadowej u pacjentów z przerzutami raka prostaty.

Oznaczanie markerów obrotu kostnego może być przydatne w monitorowaniu przebiegu leczenia, szczególnie wtedy, gdy przerzuty są ograniczone do kości. Markery resorpcji korelują z przebiegiem le-

Przydatność markerów obrotu kostnego w rozpoznaniu i monitorowaniu przebiegu leczenia przerzutów nowotworowych do kości

Markers of bone turnover in bone metastases

Maria Litwiniuk, Zygmunt Kopczyński

Klinika Onkologii i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kości są częstym miejscem występowania przerzutów nowotworów złośliwych. Powstają najczęściej w przebiegu raka piersi, prostaty, płuca, tarczycy i nerki. Średnio występują w 20 proc. wszystkich nowotworów złośliwych. U chorych zmarłych z powodu raka piersi lub stercza przerzuty do kości stwierdza się w 50–85 proc. przypadków. Chociaż jest to zjawisko częste, kliniczna diagnoza przerzutów do kości nie zawsze jest łatwa. Przerzuty do kości mają zwykle typową lokalizację, u części chorych pozostają jednak bezobjawowe przez wiele miesięcy [1].

Podstawowym badaniem diagnostycznym jest konwencjonalne badanie radiologiczne i badanie scyntygraficzne. Badanie scyntygraficzne cechuje się dużą czułością, ale jest mało swoiste, w przeciwieństwie do klasycznej radiologii, która odznacza się znaczną swoistością i mniejszą czułością. Prawidłowy wynik tego badania nie wyklucza obecności przerzutów. Warunkiem uwidocznienia zmiany na zdjęciu RTG jest zniszczenie beleczkowej struktury kości co najmniej w 50 proc.;

ognisko o średnicy mniejszej niż 1 cm może nie zostać wykryte. Małe zmiany mogą być uwidocznione w scyntygrafii, jednak nie zawsze obecność ognisk wzmożonego wychwyty jest równoznaczna z obecnością przerzutów. Badanie to opiera się na pomiarze wychwyty znacznika przez osteoblasty, jest więc mniej przydatne w ocenie przerzutów czysto osteolitycznych. Zmiany w przepływie krwi, czy zwiększona aktywność osteoblastów spowodowana innymi niż przerzuty czynnikami mogą być przyczyną wyników fałszywie dodatnich. W przypadku niektórych nowotworów, takich jak czerniak czy rak nerki, obrót kostny jest nieznacznie wzmożony i przerzuty mogą być niewidoczne. Innym problemem jest monitorowanie przebiegu leczenia. Wzmożenie wychwyty znacznika w badaniu scyntygraficznym może świadczyć o aktywnych przerzutach, ale może też być związane ze wzmożonymi procesami naprawczymi u pacjentów odpowiadających na leczenie.

Nowoczesne techniki radiologiczne, takie jak tomografia kom-

czenia bifosfonianami. Potrzebne są jednak dalsze badania, by dokładniej określić ich znaczenie w onkologii i dlatego nie zaleca się stosowania nowych markerów obrotu kostnego w codziennej praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, markery obrotu kostnego.

puterowa (CT) i badanie z zastosowaniem magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) są bardziej specyficzne. Techniki te pozwalają określić rodzaj przerzutów (osteolityczne, osteosklerotyczne) i zasięg zmian. CT i MRI pomimo swych niewątpliwych zalet są rzadko stosowane ze względu na wysoki koszt i małą dostępność [2–4].

Żadne z powszechnie stosowanych badań laboratoryjnych nie jest specyficzne. Oznaczanie markerów nowotworowych, np. PSA dla raka stercza i CA –15.3 dla raka piersi umożliwia rozpoznanie rozsiewu choroby nowotworowej i pośrednio może pomóc w rozpoznaniu przerzutów do kości.

W ostatnich latach duże zainteresowanie i nadzieje wzbudziły nowe markery obrotu metabolicznego kości. Jak wiadomo, kość podlega stałej przebudowie wewnętrznej, która jest niezbędna do utrzymania funkcji mechanicznych i metabolicznych. W procesie tym uczestniczą 2 rodzaje komórek: osteoklasty resorbujące kość i osteoblasty, które tworzą nową kość. W warunkach prawidłowych zachodzi równowaga pomiędzy resorpcją i kościotworzeniem. Obecność przerzutów zakłóca tę równowagę. W przypadku przerzutów osteolitycznych dochodzi do znacznego nasilenia aktywności osteoklastów, a tym samym do przewagi resorpcji. Uwalniane w trakcie resorpcji produkty degradacji kolagenu powodują dalsze pobudzanie osteoklastów i być może oddziałują chemotaktycznie na komórki guza. Pomiar parametrów metabolizmu kostnego może pomóc w ocenie tego procesu. Niektóre z tych badań stosowane są od dawna. Inne zostały wprowadzone w ciągu kilku ostatnich lat i wymagają weryfikacji klinicznej i laboratoryjnej. Najczęściej dzieli się je na markery resorpcji oraz markery kościotworzenia.

MARKERY RESORPCJI KOŚCI

Wydalanie wapnia z moczem

Wydalanie wapnia z moczem jest najprostszym i najtańszym sposobem mierzenia resorpcji kostnej. Jest to jednak metoda nieswoista tkankowo, charakteryzująca się małą czułością. Może być wiarygodnym wskaźnikiem tylko w stanach znacznego nasilenia obrotu kostnego. Stężenie wapnia w moczu jest wypadkową wchłaniania jelitowego, resorpcji w kanalikach nerkowych i metabolizmu kostnego. Na ostateczne stężenie wpływają hormony, przede wszystkim parathormon, kalcytonina, a także glukokortykoidy i estrogeny.

Hydroksypolina

Hydroksypolina to aminokwas występujący wyłącznie w kolagencie. Oznaczanie wydalania hydroksypoliny z moczem było do niedawna najczęściej stosowaną metodą oznaczania resorpcji kości. Jednak tylko 10 proc. hydroksypoliny powstałej w wyniku rozpadu kolagenu wydalane jest z moczem. Większość resorbowana jest w kanalikach nerkowych i podlega degradacji w wątrobie. Ze względu na małą specyficzność metoda ta jest obecnie rzadziej stosowana. Hydroksypolina nie jest swoista dla tkanki kostnej, występuje we wszystkich typach kolagenu i we wszystkich rodzajach tkanki łącznej. Źródłem niekolagenowym hydroksypoliny mogą być również niektóre białka surowicy, szczególnie składnik C1q dopełniacza.

Istotną wadą tej metody badania resorpcji kości jest także fakt, że dieta może wpływać na zawartość hydroksypoliny w moczu. Hydroksypolina znajduje się w pokarmach bogatych w kolagen lub żelatynę i podlega wchłanianiu jelitowemu.

The skeleton is a common site for metastases in patients with malignancies, especially with breast and prostate cancer. The diagnosis of bone metastases can be difficult. The screening for bone metastases is based on radioisotopic bone scans, confirmed by supplemental radiographic bone surveys. Scintigraphy is simple, can examine the whole skeleton and is sensitive but lacks specificity. Changes of bone scintigraphy uptake is difficult to interpret because scintigraphy detect not only the osteoblastic metastatic lesions but also the healing process of bone metastases. Conventional radiology plays a central role in the diagnosis of metastases but is less sensitive and radiological changes in bone metastases are very slow.

Elevation of tumor associated markers (CA 15.3 in breast and PSA in prostate cancer) can be an early sign of metastatic disease and bone metastases.

In recent years new biochemical markers of bone remodeling hold great promise because of their relatively sensitivities and specificities.

Markers of bone turnover could help the clinician in the early diagnosis of bone metastases. They correlate with presence of bone metastases and extend of bone disease, but there are no laboratory findings which are pathognomonic for skeletal metastases with possible exception of BALP in prostate carcinoma.

Bone markers can be used for monitoring patients especially when bone is the only site of metastases. Bone resorption markers may be useful for follow-up bisphosphonate therapy. The use of biochemical markers of bone turnover to monitor therapy is not suggested for routine care. More studies are necessary to determine usefulness of bone markers in oncology.

Key words: bone metastases, markers of bone turnover.

Winianooporna kwaśna fosfataza (TRAP)

Jest to specyficzny izoenzym, uwalniany przez osteoklasty resorbujące kość. Jego funkcja biologiczna nie jest znana. Wydaje się, że enzym ten mógłby stać się dobrym markerem aktywności osteoklastów, gdyby nie trudności metodyczne. W surowicy znajdują się inhibitory tego enzymu, jest on niestabilny i trudny do odróżnienia od kwaśnych fosfataz uwalnianych z tkanek pozakostnych.

Wiązania sieciujące kolagen pirydynolina (Pyr) i dezoksyperydynolina (DPyr)

Pirydynolina i dezoksyperydynolina to związki, które tworzą międzycząsteczkowe wiązania w dojrzałych formach kolagenu. Choć wiązania te nie są swoiste dla kolagenu kości, to jednak przypuszcza się, że obecne w moczu związki Pyr i DPyr pochodzą głównie z kolagenu kostnego.

Zaletą tej metody badania obrotu kostnego jest fakt, że obecne w moczu związki Pyr i DPyr pochodzą wyłącznie z procesu resorpcji, nie są metabolizowane i nie są wchłaniane z pożywieniem. Około 40 proc. wiązań sieciujących pojawia się w moczu w stanie wolnym, reszta jest związana z peptydami. Wolną Pyr i DPyr można oznaczać metodą immunoenzymatyczną.

Wszystkie powyższe markery nie są swoiste dla tkanki kostnej. Zastosowanie metod radioimmunologicznych i immunoenzymatycznych pozwoliło na oznaczanie fragmentów kolagenu swoistych dla kolagenu typu I.

Usieciowane telopeptydy kolagenu typu I

Karboksyterminalny telopeptyd kolagenu typu I (ICTP)

Ten telopeptyd jest produktem degradacji kolagenu typu I, zawie-

ra pirydynolinowe wiązania sieciujące. Dostępne są zestawy radioimmunologiczne do oznaczania ICTP w surowicy. Wydaje się jednak, że marker ten jest raczej markerem obrotu kolagenu, a więc na jego stężenie może wpływać również kościotworzenie.

C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I (CTx)

Uwalniany podczas degradacji kolagenu i wydalany przez nerki telopeptyd nie jest bezwzględnie swoisty dla tkanki kostnej. Jest obecny we wszystkich tkankach, w których w kolagenie typu I tworzą się pirydynolinowe wiązania sieciujące. Mimo to jest bardziej czułym i bardziej swoistym markerem niż Pyr i DPyr. Dostępne są zestawy do oznaczania CTx w moczu (CrossLaps) i w surowicy (Serum CrossLaps).

N-końcowy telopeptyd łańcucha α kolagenu typu I (NTx)

Wiązanie sieciujące w tym peptydzie ma charakterystyczną dla kolagenu kości lokalizację. NTx nie występuje w niezmineralizowanych kolagenach, co sprawia, że jest obecnie najczulszym i najbardziej swoistym markerem resorpcji kości. Zestaw do oznaczania NTx w moczu metodą immunoenzymatyczną dostępny jest pod handlową nazwą Osteomerk.

MARKERY TWORZENIA KOŚCI

Osteokalcyna

Osteokalcyna jest specyficznym, niekolagenowym białkiem macierzy kostnej, syntetyzowanym przez osteoblasty i odontoblasty. Część osteokalcyny, która nie została zdeponowana w macierzy kostnej uwalniana jest do układu krążenia. Wykrywana we krwi stanowi ok. 15 proc. wytwarzanej osteokalcyny. Biologiczna rola

osteokalcyny nie jest w pełni wyjaśniona, jednak jej swoistość dla tkanki kostnej sprawia, że jest uważana za dobry marker kościotworzenia. Stężenie osteokalcyny w surowicy określa się metodami immunologicznymi.

Fosfataza zasadowa (ALP)

Marker ten cechuje się brakiem swoistości tkankowej. Na całkowitą aktywność fosfatazy zasadowej składa się aktywność 4 izoenzymów: jelitowego, łożyskowego, izoenzymu z nabłonka rozrodczego gonad i kostno/wątrobowo/nerkowego. Ten ostatni występuje w trzech izoformach, które różnią się budową łańcuchów bocznych. Różnice te zostały wykorzystane do opracowania metod, umożliwiających oznaczenie kostnej postaci fosfatazy zasadowej (BALP). Izoenzym kostny jest syntetyzowany przez osteoblasty, najprawdopodobniej jest potrzebny w procesach mineralizacji kości. Frakcję kostną alkalicznej fosfatazy oznacza się metodą immunoenzymatyczną.

C-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PICP)

Propeptydy prokolagenu I z końca karboksylowego (PICP – *procollagen type I carboxyterminal propeptide*) i z końca aminowego (PINP – *procollagen type I amino-terminal propeptide*) są uwalniane w trakcie zewnątrzkomórkowego przetwarzania prokolagenu w kolagen. Obecne w krążeniu PICP i PINP odzwierciedlają więc liczbę nowo utworzonych cząsteczek kolagenu. Poza tkanką kostną propeptydy kolagenu I wytwarzane są również w innych tkankach syntetyzujących kolagen I. Nie są więc markerami swoistymi tkankowo, ale szkielet wydaje się być głównym źródłem propeptydów w krążeniu. Szybkość klirensu metabolicznego PICP zmienia się w chorobach wątroby i tarczycy.

N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP)

Uwalniany z końca aminowego propeptyd prokolagenu typu I wydaje się być lepszym markerem syntezy kolagenu od PICP. PINP w surowicy można oznaczyć metodą radioimmunologiczną [5-8].

KOSTNA SIALOPROTEINA (BSP)

Funkcja tej proteiny nie jest jednoznacznie poznana. Odgrywa rolę w procesach adhezji, jest wydzielana przez osteoklasty i osteoblasty i jest niezbędna w procesie łączenia się tych komórek z macierzą kostną. Poziom sialoproteiny wzrasta w chorobach ze wzmożonym obrotem kostnym, takich jak osteoporoza i choroba Pageta. Stwierdzano również podwyższony poziom BSP u pacjentów z rakiem piersi i przerzutami do kości [9].

KLINICZNE ZASTOSOWANIE MARKERÓW OBROTU KOSTNEGO W ONKOLOGII

Diagnostyka laboratoryjna przerzutów do kości

Do niedawna podstawowymi badaniami biochemicznymi, wykonywanymi u pacjentów z podejrzeniem przerzutów do kości, było oznaczanie wydalania z moczem wapnia i hydroksyproliny. Badania te są jednak niespecyficzne i pozwalają na wykrycie tylko bardzo dużych zmian w obrocie kostnym.

Nowsze markery obrotu kostnego są bardziej specyficzne. W licznych badaniach stwierdzano podwyższone wartości tych markerów u chorych z przerzutami do kości. Nasiloną resorpcja sprawia, że w moczu pacjentów występuje więcej produktów rozpadu kolagenu, takich jak Pyr, DPyr, CTx i NTx. Nie ma jednak swoistych markerów jednoznacznie wskazujących na przerzuty do kości. Podwyższone wartości Pyr, DPyr, CTx i NTx i ICTP stwierdzano się również u części pacjentów

z uogólnioną chorobą bez zmian w badaniu scyntygraficznym. Zdaniem niektórych autorów może to oznaczać, że u pacjentów tych istniały wczesne przerzuty, których nie wykryto metodami konwencjonalnymi. Inni uważają, że u kobiet z rakiem piersi jest to raczej związane z przedwczesną menopauzą, wywołaną chemioterapią.

Wydaje się, że z badanych markerów obrotu kostnego Ntx jest najbardziej przydatny w wykrywaniu przerzutów [4, 10, 11]. Stwierdzono również, że poziom niektórych markerów koreluje ze stopniem zajęcia układu kostnego. Wartości kostnej formy fosfatazy zasadowej w surowicy i NTx w moczu były znamienne wyższe u pacjentów z większą liczbą przerzutów. Oba parametry miały większe wartości w przypadku przerzutów osteosklerotycznych niż w przerzutach osteolitycznych i mieszanych. W innym badaniu poziom ICTP i kostnej fosfatazy korelował ze stopniem zajęcia układu kostnego i natężeniem bólu [10, 12].

W dużej grupie pacjentów z rakiem prostaty badano przydatność kostnej formy fosfatazy zasadowej w wykrywaniu przerzutów do kości. Badanie to pozwalało na wykrycie przerzutów u 88 proc. pacjentów ze 100-procentową czułością. Oznaczając jednocześnie BALP i PSA, przerzuty można wykryć u 96 proc. pacjentów. Żaden z pacjentów z rakiem prostaty i bez przerzutów do kości nie wykazywał podwyższonego poziomu BALP [13, 14].

Określanie grup pacjentów o gorszym rokowaniu

W badaniu obejmującym grupę 250 pomenopauzalnych pacjentek z przerzutami raka sutka do kości badano prognostyczne znaczenie podwyższonego poziomu NTx w surowicy. Przed leczeniem podwyższony poziom NTx stwierdzano u 60 pacjentek. Średnie przeżycie

tych pacjentek było wyraźnie gorsze niż w grupie pozostałych 190 chorych, u których nie stwierdzano podwyższonej wartości NTx w surowicy (średnie przeżycie odpowiednio 663 i 941 dni). W grupie pacjentek z podwyższonym poziomem NTx dalszy wzrost tego wskaźnika w trakcie leczenia hormonalnego wiązał się ze złym rokowaniem. Na podstawie tego badania trudno jest jednoznacznie powiedzieć, czy Ntx należy tu traktować jako czynnik prognostyczny przebiegu choroby, czy jako czynnik predykcyjny odpowiedzi na leczenie hormonalne [15]. Również badanie Costy wykazało korelację pomiędzy wzrostem poziomu NTx a postępem choroby. U pacjentów, u których następowała progresja w kościach stwierdzano wzrost poziomu NTx w moczu średnio o 151,9 proc. i ICTP w surowicy średnio o 132,5 proc. [16].

W badaniu fińskim stwierdzono korelację pomiędzy poziomami propeptydów prokolagenu typu I (PINP i PICP) a agresywnym przebiegiem raka piersi. U pacjentek z agresywną chorobą poziom PINP był 7-krotnie wyższy niż w grupie chorych ze stabilizacją choroby. Wzrostowi PINP nie towarzyszył jednak proporcjonalny wzrost PICP, a przeciż w trakcie syntezy cząsteczek kolagenu powstaje taka sama ilość propeptydów aminoterminalnych (PINP) i karboksyterminalnych (PICP). Być może jest to związane z nieco odmiennym metabolizmem tych peptydów. Wyłumaczeniem może być również zjawisko istnienia innych wariantów cząsteczki kolagenu (3 łańcuchy α -1, normalnie 2 α -1 i 1 α -2) [17].

Monitorowanie wyników leczenia

Monitorowanie wyników leczenia przerzutów do kości nie jest łatwe. Subiektywna poprawa i ustąpienie dolegliwości bólowych nie zawsze oznaczają obiektywną odpowiedź. Ocena konwencjonalnym bada-

niem radiologicznym jest możliwa po długim czasie (3 do 6 mies.), a wynik badania scyntygraficznego nie zawsze jest jednoznaczny. Poszukuje się więc metod biochemicznych, które mogłyby ułatwić to zadanie. Po zastosowaniu bifosfonianów obserwowano spadek wartości CTx, DPyr i hydroksyproliny. CTx okazał się w tych badaniach najlepszym markerem oceny odpowiedzi na leczenie [18, 19].

W innym badaniu oceniano markery obrotu kostnego u 28 pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wszyscy pacjenci leczeni byli cytostatykami, część dodatkowo bifosfonianem. Po 3 mies. terapii w grupie leczonej bifosfonianem stwierdzono spadek poziomu NTx w moczu. W grupie leczonej tylko cytostatykami poziom NTx pozostał niezmienny. W obu grupach nie uległy zmianie wartości kostnej frakcji fosfatazy zasadowej i osteokalcyne [20].

W klinice autorów oznaczano CTx w surowicy i w moczu pacjentek z rakiem piersi i przerzutami do kości. Po 6–8 tyg. leczenia kłodronianem nastąpił spadek wartości CTx w moczu średnio o 40 proc. [21].

Obniżenie poziomu NTx stwierdzono również w badaniu porównującym pamidronian z nowym bifosfonianem – zoledronianem. Spadek NTx w moczu w granicach od 37 do 60,8 proc. wystąpił u wszystkich pacjentów leczonych bifosfonianami [22]. Wydaje się, że w monitorowaniu wyników leczenia najbardziej przydatne jest oznaczanie NTx [23].

Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej radzi, by nie stosować powszechnie markerów obrotu kostnego do monitorowania przebiegu leczenia [24].

Określanie grup pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia przerzutów do kości

Liczne badania dowiodły, że zastosowanie leków z grupy bifosfo-

nianów u pacjentów z przerzutami do kości zmniejsza ból i liczbę powikłań, takich jak złamania patologiczne i epizody hiperkalcemii. Są doniesienia o korzystnym profilaktycznym stosowaniu tych leków [25–27]. W tej sytuacji określenie grup pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia przerzutów do kości byłoby bardzo pożądane. Wykazano, że przydatne do tego celu może być określanie poziomu kostnej sialoproteiny (BSP). Przez 2 lata obserwowano grupę 264 kobiet, operowanych z powodu raka piersi. U 19 pacjentek wystąpiły przerzuty do kości. U 17 z nich stwierdzano przed operacją podwyższony poziom BSP [28].

PODSUMOWANIE

Nowe markery obrotu kostnego są bardziej czułe i bardziej specyficzne niż stosowane dotychczas. Mogą ułatwić wczesne rozpoznanie przerzutów do kości. Nie ma jednak swoistych markerów, pozwalających jednoznacznie rozpoznać przerzuty. Jedynym wyjątkiem jest kostna forma fosfatazy zasadowej u pacjentów z przerzutami raka prostaty.

Oznaczanie markerów obrotu kostnego może być przydatne w monitorowaniu przebiegu leczenia, szczególnie wtedy, gdy przerzuty są ograniczone do kości. W chwili obecnej zastosowanie nowych markerów obrotu kostnego w codziennej praktyce klinicznej nie powinno być zalecane. Potrzebne są dalsze badania, by dokładniej określić ich znaczenie w onkologii.

PIŚMIENNICTWO

1. Coleman RE, Rubens RD. *The clinical course of bone metastases from breast cancer*. Br J Cancer 1987; 55: 61-6.
2. Rosenthal DI. *Radiologic diagnosis of bone metastases*. Cancer 1997; 80: 1595-607.
3. Algra PR, Bloem JL, Tissing H, et al. *Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy*. Radiographics 1991; 11: 219-32.

4. Fontana A, Delmas PD. *Markers of bone turnover in bone metastases.* Cancer 2000; 88 (12): 2952-60.
5. Fleisch H. *Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient.* London: The Parthenon Publishing Grp, 1997.
6. Marowska J. *Markery biochemiczne w ocenie obrotu metabolicznego kości.* W: *Diagnostyka osteoporozy.* Lorenc RS (red). Springer PWN, Warszawa 1998; 118-46.
7. Marowska J, Prószyńska K. *Biochemiczne markery przebudowy kości.* W: *Postępy w diagnostyce i monitorowaniu leczenia metabolicznych schorzeń kostnych.* Lorenc RS (red.), Instytut Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa 1998; 44-60.
8. Łukaszewicz J, Karczmarewicz E, Lorenc RS. *Nowoczesne markery obrotu kostnego.* Informator dla lekarzy. Osteoforum, Warszawa 1998.
9. Wolfgang W, Armbruster FP, Karmatschek M, et al. *Bone sialoprotein in serum of patients with malignant bone disease.* Clin Chem 1997; 43: 85-91.
10. Demers LM, Costa L, Lipton A. *Biochemical markers and skeletal metastases.* Cancer 2000; 88: 2919-26.
11. Demers LM, Costa L, Chincilli V, et al. *Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease.* Clin Chem 1995; 41: 1489-94.
12. Berruti A, Dogliotti L, Gorzegno G, et al. *Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases.* Clin Chem 1999; 45: 1240-7.
13. Lorente JA, Morote J, Raventos C, et al. *Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnostic of bone metastasis in prostate cancer.* J Urol 1996; 155: 1348-51.
14. Wolff JM, Ittel TH, Borcchers H, et al. *Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase.* Anticancer Res 1999; 19: 2653-5.
15. Ali SM, Demers LM, Leitzel K, et al. *Elevated serum N-telopeptide predicts poor prognosis in breast cancer patients with bone metastases.* Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 646a Abstract 2549.
16. Costa L. *Correlation of N-telopeptide and ICTP levels with the progression of bone metastases: a prospective study.* Prog Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 653a Abstract 2574.
17. Jukkola A, Tähttelä R, Thölix E, et al. *Aggressive breast cancer leads to discrepant serum levels of the type I procollagen propeptides PINP and PICP.* Cancer Res 1997; 57: 5517-20.
18. Lipton A, Damers LM, Curley E, et al. *Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate.* Eur J Cancer 1998; 34: 2021-26.
19. Body JJ, Dumon JC, Gineyts E, et al. *Comparative evaluation of markers of bone resorption in patients with breast cancer-induced osteolysis before and after bisphosphonate therapy.* Br J Cancer 1997; 75 (3): 408-12.
20. Terpos E, Anargyrou K, Palermos J, et al. *The effect of pamidronate administration on markers of bone turnover and disease activity in multiple myeloma.* Bone 2000; 26 (3, Supp): 41S Abstract B57.
21. Litwiniuk M, Jankowska G, Kopczyński Z. *Przydatność markerów obrotu kostnego we wczesnym wykrywaniu i monitorowaniu wyników leczenia przerzutów nowotworowych do kości.* II Konferencja Naukowa Schering AG, 6-8 października 2000, Falenty k. Warszawy.
22. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. *Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases.* Cancer 2001; 91: 1191-200.
23. Vinholes J, Coleman R, Eastell R. *Effects of bone metastases on bone metabolism: Implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment.* Cancer Treat Rev 1996; 22: 289-331.
24. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. *American Society of Clinical Oncology Guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer.* J Clin Oncol 2000; 18: 1378-91.
25. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. *Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate.* J Clin Oncol 1998; 16: 2038-44.
26. Powles TJ, Paterson AHG, Nevantaus A, et al. *Adjuvant clodronate reduces the incidence of bone metastases in patients with primary operable breast cancer.* Prog Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 123a. Abstract.
27. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. *Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment.* N Engl J Med 1998; 339: 357-63.
28. Diel IJ, Solomayer EF, Pfeilschifter J, et al. *Serum bone sialoprotein and crosslaps are both highly predictive for bone metastases in breast cancer.* Cancer-induced bone disease, Second International Conference, March 27-29, 1999, Davos, Abstract 36.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Marla Litwiniuk**

Klinika Onkologii
Akademia Medyczna
ul. Łąkowa 1/2
61-878 Poznań
tel. (061) 854 90 19
e-mail: litwiniuk@liv.pl