

Kostní markery u metastazujících tumorů a děje v zákulisí

Detekce metastáz v kostních tkáních při nádorových onemocněních je nepochybnou doménou zobrazovacích technik, především scintigrafie, počítačové tomografie a magnetické rezonance. Laboratorní metody nelze použít ke zjištění (či vyloučení) přítomnosti kostních metastáz, zůstávají však cennou doplňující informací. Mohou informovat o stupni kostní přestavby a především mají (na rozdíl od zobrazovacích metod) rychlou dynamiku změn. To je dobře využitelné jak pro monitorování eventuálního rozvoje choroby, tak pro sledování efektu terapie.

Většina metastáz do kostí je charakteru metastáz osteolytických, tedy s výraznou převahou aktivity osteoklastů s následnou kostní resorpcí. Důvodů stimulace osteokatabolických dějů při nádorových onemocněních je mnoho. Většina z nich se odehrává na úrovni produkce prozánětlivých cytokinů s následnou stimulací diferenciací kmenových buněk na preosteoklasty a osteoklasty a stimulací jejich resorpční aktivity. Již samotnou existenci nádorových buněk je možno považovat za „chronickou zánětlivou stimulaci“; většina typů nádorových buněk je sama o sobě zdrojem zvýšené produkce interleukinů typu TNF- α , IL-1, či IL-6. Nezanedbatelnou roli hraje i růstový stimulační faktor TGF- β , který se uvolňuje z resorbované kostní tkáně a následně stimuluje aktivitu osteoklastů, předpokládaně cestou PTHrP. Nejprozkoumanější je patofyziologie systému OPG-RANKL-RANK. U nádorových onemocnění zvýšená produkce RANKL jak imunokompetentními buňkami, tak snad i přímo některými nádorovými buňkami zvyšuje aktivitu osteoklastů a kostní resorpci.

Méně typickými metastázami jsou metastázy se zvýšenou aktivitou osteoblastů a zvýšenou kostní novotvorbou, které jsou označovány jako osteoplastické – typické jsou pro metastazující karcinom prostaty a některé karcinomy prsu. Je nutno mít na paměti, že právě systém OPG-RANKL-RANK je zodpovědný za to, že můžeme mluvit jen o převaze kostní resorpce nad novotvorbou, nebo naopak – oba děje jsou prakticky vždy stimulovány současně a u osteolytických metastáz převládá osteoresorpce, zatímco u osteoblastických kostní novotvorba. Téměř vždy jsou proto také zvýšeny jak markery kostní resorpce, tak i novotvorby; úspěšná terapie pak může některé z nich ovlivňovat více než druhé.

Největší pozornost při snaze o vysvětlení metastatických procesů v kosti je věnována systému OPG-RANK-RANKL. Tento systém je nyní považován za (alespoň částečné) vysvětlení teorie, kterou již před stoletím vyslovil Sir Stephen Paget – teorie „soil and seed“, tedy „úrodné půdy a semen“. Pro vznik metastáz je nezbytná bilaterální komunikace mezi buňkami nádoru a buněčnými komponentami kostní tkáně.

Ta pomáhá také (opět alespoň částečnému) objasnění, proč některé tumory metastazují především do kostí a jiné do jiných tkání, či proč jsou některé kostní metastázy osteoplastické a jiné resorpční. Vazba RANKL (Receptor-Activator of Nuclear Factor κ B-Ligand) na povrchový buněčný receptor RANK vede k transkripci signálu, ústícího v ovlivnění NF- κ B. Tento nukleární faktor reguluje transkripci genové informace v buněčném jádře. Při osteoporóze je nadměrná aktivace NF- κ B „obviňována“ ze zvýšené kostní resorpce. Je zřejmé, že podobný mechanismus vyvolává kostní resorpci i při metastazujících procesech. NF- κ B je ale současně regulátorem nádorového růstu jako takového, je hlavním faktorem, regulujícím apoptózu tumorových buněk (či rezistenci vůči ní), reguluje tumorovou angiogenezi a invazivitu. Některé tumorové buňky mají na svém povrchu rovněž receptor RANK, např. buňky ca prsu nebo melanomu. RANK je na buněčném povrchu epiteliálních buněk prsní žlázy exprimován i za fyziologických okolností a jeho stimulace RANKL-em fyziologicky reguluje laktaci.

Půjdeme-li však při hledání procesu vazby mezi metastazujícím nádorovým procesem a metabolismem kostních buněk dále, musíme se soustředit na roli signální cesty Wnt receptorů s následnou změnou intracelulární koncentrace APC a axinu a uvolnění β -kateninu. Většina nádorových buněk (např. u ca mammae) hypermetyluje promotorní region secernovaného Frizzled-related proteinu, který fyziologicky blokuje Wnt receptor, což vede k zesílení Wnt signalizace a proliferaci nádorových buněk i změně metabolismu kostních buněk.

Tyto, byť dobře známé, mechanismy prozatím unikají klinické diagnostice, ve které při sledování kostních metastáz dominují běžné tumorové markery a/nebo kostní markery. Je třeba konstatovat, že nádorové markery prakticky neposkytují informaci o postižení skeletu metastatickým procesem, a proto je snaha o využití kostních markerů pro tyto účely pocho-pitelná. Je skutečností, že běžné ukazatele kostní resorpce (telopeptidy prokolagenu, enzymové aktivity, fragmenty kolagenu atp.) na stupeň postižení kosti reagují velmi citlivě a velice dobře. Zdá se tedy, že jsou velmi dobrým ukazatelem toho, zda je kost vůbec postižena metastatickým procesem, eventuálně jak výrazně. Nepochybně odrážejí i rozvoj choroby, ať již ve smyslu progresu postižení či úspěšné léčby. Jsou v tomto ohledu nejen „rychlejší“, ale i mnohem citlivější než zobrazovací techniky. Každá práce, která přináší v této oblasti novou informaci, je cenná. Prakticky všechny však ponechávají četné nezodpovězené otázky:

- Který marker pro který typ tumoru a který typ postižení kosti je nejvhodnější? Je třeba mít na paměti, že kostní novotvorba a kostní resorpce jsou úzce propojeny a také jejich ukazatele reaguji většinou symetricky.
- Jaký stupeň postižení kosti je způsoben metastatickým procesem a jaký systémovou reakcí organismu? Ne každé zvýšení kostních markerů je znakem přítomnosti metastáz.
- Jak se na zvýšení koncentrací kostních markerů podílí stav kostry? Většina pacientů s maligními procesy je ve věku, kdy osteoporóza je velmi častá a může inaparentně probíhat již před vznikem nádorového onemocnění a samozřejmě tedy zvýšit koncentraci kostních markerů.
- Jak do procesu zasahuje hormonální stav pacienta/pacientky? Postmenopauzální ženy mají jiné koncentrace kostních markerů než premenopauzální. Mnohé tumory tak ovlivní hormonální hladiny přímo; u značné části pacientů je léčba provázána cíleným zásahem do hormonální rovnováhy.
- Mnohé typy protinádorové léčby přímo ovlivňují skelet (i bez metastáz) a některé léky, zasahující do kostního metabolismu, ovlivňují tumorové buňky. Jako typický příklad druhé skupiny lze uvést bisfosfonáty, používané „klasicky“ při léčbě nádorových kostních metastáz. Aminobisfosfonáty blokací farnesylpyrofosfátsyntázy blokují i metabolismus nádorových buněk (až k jejich buněčné smrti), inhibují angiogenezi i tumorovou invazivitu, mají synergický efekt s doxorubicinem a inhibují malé GTPázy.

Studie zabývající se sledováním změn kostních markerů při různých typech nádorových onemocnění,

jejich rozvojem a regresí jsou velmi potřebné a nutné. Jejich výsledky je však nutno interpretovat s opatrností a s nadějí, že rozvoj vědy nás brzy posune „hlouběji do nitra buněk“ a dějů v nich.

Literatura

1. **Abrahámová, J.** Zlepšení kvality života pacientů s kostními metastázami léčených klodronátem. *Prakt. Léč.*, 2007, 87, s. 648–654.
2. **Jones, D. H., Nakashima, T., Sanchez, O. H. et al.** Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature*, 2006, 440, p. 692–696.
3. **Karin, M.** Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*, 2006, 441, p. 431–436.
4. **Schlange, T., Matsuda, Y., Lienhard, S. et al.** Autocrine Wnt signaling contribute to breast cancer cell proliferation via the canonical Wnt pathway and EGFR transactivation. *Breast Cancer Res.*, 2007, 9, R63.
5. **Štěpán, J., Zima, T., Petruželka, L.** Výpověď biochemických markerů remodelace kosti při nádorovém postižení skeletu. *Čas. Léč. čes.*, 2008, 147, s. 7–13.
6. **Wysolmerski, J. J.** Conversations Between Breast and Bone: Physiological Bone Loss During Lactation as Evolutionary Template for Osteolysis in Breast Cancer and Pathological Bone Loss After Menopause. *BoneKEy*, 2007, 4, p. 209–225.

*Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., dr. h. c.
Osteocentrum a Ústav klinické biochemie a diagnostiky LF UK
a FN, Hradec Králové
e-mail: palicka@lfhk.cuni.cz*