

Osteonekróza čelisti v průběhu léčby mnohočetného myelomu

Z. Adam¹, M. Kozumplíková², L. Pour¹, M. Machálka²

¹ Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

² Klinika čelistní a obličejové chirurgie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Milan Machálka, CSc.

Souhrn: Osteonekróza čelisti v souvislosti s léčbou bisfosfonáty je novým fenoménem. Popisujeme případ muže ve věku 41 let, u něhož se osteonekróza čelisti vyvinula v průběhu protimyelomové léčby. Pacient měl problémy se zubem dolní čelisti od počátku chemoterapie a podávání bisfosfonátů. K extrakci zubu bylo přistoupeno až měsíc před podáním vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk, neboť dosavadní konzervativní léčba zubu nebyla úspěšná. Pacient od počátku léčby dostával perorální formu klodronátu, později však došlo k výměně bisfosfonátu za zoledronát. Po roce od extrakce zubu, když při konzervativním ošetřování nedošlo ke zhojení rány po extrahovaném zubu, byla provedena resekce nekrotické kosti. Díky operaci se výrazně zmenšila bolestivost, ale nedošlo k úplnému zhojení rány. Po stanovení diagnózy osteonekrózy čelisti bylo podávání bisfosfonátů přerušeno.

Klíčová slova: mnohočetný myelom – bisfosfonáty – osteonekróza

Osteonecrosis of the jaw in the course of multiple myeloma treatment and bisphosphonate administration

Summary: The osteonecrosis of jaws is a phenomena newly described in the connection with bisphosphonate therapy. We describe a case of a 41 years old man with multiple myeloma, who developed the osteonecrosis of jaw in the course of antimyeloma therapy. The men had tooth pain from the beginning of the chemotherapy, but the extraction was performed till one month before high dose chemotherapy with peripheral stem cell transplantations, when the conservative therapy was find unsatisfactory. Bisphosphonate were administered from the beginning of the chemotherapy, the bisphosphonate therapy was started with clodronate and later changed to zoledronate. One year from the tooth extraction the wound did not healed and therefore resection of the necrotic bone was performed. The pain in the jaw was diminished, but the wound is not completely healed. The administration of bisphosphonate was stopped after the diagnosis osteonecrosis of the jaws.

Key words: multiple myeloma – bisphosphonates – osteonecrosis

Úvod

Bisfosfonáty jsou již poměrně dlouho používány, do klinické praxe se dostaly již počátkem 80. let minulého století, tedy více než před 25 lety. I tato skupina léků se podílí na postupném zlepšování prognózy nemocných s mnohočetným myelomem [21,23,24,26,28]. Je přirozené, že tento dlouhý časový interval klinické aplikace si spojíme s představou, že nás tyto léky již ničím novým nepřekvapí. Ale opak je pravdou. Skupina bisfosfonátů se v průběhu času postupně proměňuje. Jako první se do klinické praxe dostaly takzvané „jednoduché bisfosfonáty“, které ve své molekule nemají atom

dusíku (u nás zastoupeny klodronátem). Později se do klinické praxe dostaly bisfosfonáty, které již ve své molekule obsahují atom dusíku, a proto se této skupině říká „dusík obsahující bisfosfonáty“. Obě tyto podskupiny bisfosfonátů dosahují stejného účinku – inhibice osteoklastu, ale mají odlišný mechanismus zásahu. Jednoduché bisfosfonáty interferují v osteoklastech s metabolismem trifosfátů, zatímco „dusík obsahující bisfosfonáty“ zasahují do mechanismu prenylace, a mimo to byl u nich prokázán také inhibiční vliv na angiogenezi [1,12,17,18].

V roce 2003 byl v souvislosti s podáváním bisfosfonátů popsán nový ne-

žádoucí účinek – osteonekróza čelisti. Wang [29] si všimnul a popsal osteonekrózu alveolární části čelisti u tří žen, které v rámci léčby karcinomu prsu dostávaly pamidronát. U dvou vznikla nekróza po extrakci zubu, u třetí vznikla osteonekróza spontánně a způsobila oroantrální fistulu. Histologie odebraného materiálu prokázala nekrotickou kost bez metastáz. Wang přisuzoval tuto komplikaci probíhající či proběhlé chemoterapii [29].

Autoři následujících zpráv však již spojují vznik osteonekrózy čelisti s aplikací bisfosfonátů. Po prvním poukázání na tuto komplikaci se začaly objevovat další popisy případů jako houby po dešti.

Meghiorati popisuje skupinu 5 nemocných léčebných pamidronátem nebo zoledronátem, u nichž se vyvinula osteonekróza čelisti, u dvou vznikla po extrakci zubu, u tří vznikla spontánně, bez jasného vyvolávajícího faktoru [14]. Další popisy menších skupinek osob s osteonekrózou čelisti jsou uvedeny v citované literatuře [3,7,8,10,11,16,20,22,27].

Marx ve svém článku *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic* již popisuje průběh této komplikace u skupiny 36 Američanů, léčených pamidronátem nebo zoledronátem pro metastatickou kostní chorobu, mnohočetný myelom a osteoporózu. Ve většina případů tato komplikace vznikla po extrakci zubu, pouze u 30 % postižených vznikla spontánně [13].

Na oddělení maxillofaciální chirurgie jsou tito pacienti nejčastěji odesíláni s popisnou diagnózou „refrakterní osteomyelitis různého trvání“. Typickým příznakem je prudká bolest a obnažená kost, nehojící se jizva po extrakci zubu, refrakterní ke klasickému ošetřování (toaleta rány a antibiotika). V poškozeném místě vznikají kostní sekvestry a uvolňují se při toaletě hnisavé rány. Okolí je oteklé. Při CT zobrazení je patrná skvrnitá, mramorovaná kost (mottled bone) s tvorbou sekvestrů [2,15]. K tomuto se někdy přidává chronická maxilární sinusitida jako důsledek dráždění sliznice paranazální dutiny. Další komplikací byla také oroantrální fistula.

První zpráva o relativní incidenci této komplikace je z roku 2005. Při analýze skupiny 1 203 pacientů a omezení na ty pacienty, kteří měli léčbu nejméně 36 měsíců (211 pacientů léčených zoledronátem a 413 pacientů léčených pamidronátem) došli autoři analýzy k závěru, že tato komplikace se objevila u 10 % léčených zoledronátem a jen u 4 % pacientů léčených pamidronátem [4]. Byli bychom rádi, kdyby další analý-

zy výskytu tak vysokou frekvenci nepotvrdily.

Cílem našeho textu bude poukázat na první případ této komplikace na našem pracovišti.

Popis případu

Muž (41 let v době stanovení diagnózy, nar. 1962) byl na Interní hematologickou kliniku FN Brno přeložen z ortopedické kliniky po biopsii velkého tumoru 10 × 10 × 5 cm, který infiltroval lopatu kosti pánevní, ale přesahoval i do měkkých tkání a infiltroval musculus ileopsoas. Histologicky se jednalo o plazmocytom. Následně bylo provedeno základní vyšetření s cílem prokázat případnou diseminaci (myelogram aspirátu ze sternu a druhé lopaty kosti kyčelní neprokázal zmnožené plazmatické buňky, bylo jich do 4 %, histologie trepanobiopsického válečku z druhé strany neprokázala myelomovou infiltraci, rentgenové snímky celého skeletu, MIBI vyšetření, MR cílené na Th a L-páteře a pánev neprokázalo další ložiska, vstupní koncentrace monoklonálního IgG byla 18 g/l). Při vstupním vyšetření však nebyl prokázán přechod velkého ložiskového plazmocytomu do mnohočetného myelomu a diagnóza byla uzavřena jako velký solitární ložiskový plazmocytom.

Malé ložiskové plazmocytomy (asi do průměru 5 cm) se klasicky léčí radioterapií, za standardní dávku se považuje 40 Gy. V případě velkých ložiskových plazmocytomů však radioterapie v dávce 40 Gy nebývá vždy dostačující, a proto se doporučují vyšší dávky radioterapie a její kombinace s chemoterapií [23].

Vzhledem k velkému rozsahu plazmocytomu jsme se u mladého muže rozhodli pro kombinaci radioterapie a chemoterapie zakončené vysokodávkovanou chemoterapií, tedy pro léčbu původně diagnostikovaného obrovského solitárního myelomu dle protokolu pro mnohočetný myelom. Tento léčebný protokol obsahuje

4 cykly chemoterapie VAD (vinkristin, adriamycin, dexametazon) s následným sběrem kmenových hemopoetických buněk a vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací. V průběhu chemoterapie byl ozářen na oblast ložiska v páni celkovou dávkou 50 Gy (25 × 2 Gy).

V době plánovaného sběru křetvorné tkáně (5. měsíc od zahájení chemoterapie) se objevila náhle nová bolest v oblasti pravého femoru, RTG vyšetření zde prokázalo patologickou frakturu krčku femoru a v diafýze drobná ložiska, na vstupním snímku nepopsaná. MR zobrazení prokázalo změny signálu této oblasti odpovídající patologické infiltraci femoru. Před vysokodávkovanou chemoterapií jsme měli tedy prokázána další kostní ložiska a původní diagnózu velkého solitárního myelomu jsme změnili za diagnózu mnohočetného myelomu. Na vstupním RTG snímku sice nebylo postižení pravého femoru popsáno a MR femoru, které má potenciál detekovat myelomová kostní ložiska dlouho před tím, než se stanou viditelnými na rentgenovém obraze [2,15,21], standardně neprovádíme. Domníváme se, že popis vstupního RTG snímku nepostihl infiltraci této oblasti a že se tedy od počátku jednalo o mnohočetný myelom. Onemocnění jsme tedy překlasiifikovali na mnohočetný myelom, aniž by to ovšem v tomto případě jakkoliv měnilo plán léčby.

Tři měsíce po vysokodávkované chemoterapii bylo provedeno PET vyšetření s cílem objasnit, zda sice zmenšené, ale stále přítomné nádorové masy, zřetelné na CT vyšetření, jsou ještě vitální či již ne. Tumor v páni stále zvýšeně kumuloval radioaktivní glukózu, takže následovalo dozáření v celkové dávce 17 Gy a opět kontrolní PET vyšetření, které již bylo bez zvýšené kumulace.

Léčba bisfosfonáty: v prosinci roku 2003 bylo zahájeno podávání Bonafosu 1 600 mg denně p.o., v červnu roku 2004 změna bisfosfonátu, za-

hájeno pravidelné podávání zoledronátu 4 mg i.v. ve 4týdenních intervalech. V době od září do prosince roku 2004 pak opět podáván klodronát. Pravidelné podávání zoledronátu bylo obnoveno v lednu roku 2005, trvalo až do jednoznačného stanovení diagnózy osteonekróza čelisti v červenci roku 2005. Pak po domluvě s pacientem bylo podávání bisfosfonátů dočasně pozastaveno.

Po ukončení vysokodávkované chemoterapie (listopad roku 2004) s následným dozářením ložiska byl stav nemocného zhodnocen jako velmi dobrá parciální remise s poklesem monoklonálního imunoglobulinu pod citlivost kvantitativního denzitometrického hodnocení, ale s přetrvávající pozitivitou imunofixace v séru. Tento výsledek jej děлил od splnění kritérií kompletní remise.

Od listopadu roku 2004 byl pacient sledován a jeho stav byl považován za remisi. Tato remise trvala až do října roku 2005, kdy kontrolní PET vyšetření prokázalo obnovení aktivity v místě původního ložiska v pánvi a dále pak nová ložiska v žebrech a v jednom z bederních obratlů. Souběžně s tímto nálezem došlo k vzestupu koncentrace monoklonálního imunoglobulinu z neměřitelné koncentrace v srpnu roku 2005 na 14,5 g/l, což signalizuje relaps nemoci.

Co se týká jeho stomatologických problémů, tak první potíže se zubem udával pacient již při zahájení léčby v lednu roku 2004. Zub byl léčen konzervativně a v červnu roku 2004, před vysokodávkovanou chemoterapií, byla provedena extrakce. Lůžko se velmi pomalu hojilo a koncem srpna roku 2004 byla provedena egalizace nekrotického linguálního okraje mandibuly v místě extrahovaného 7. zubu a ohlazení nerovné výplně. Zhojení po tomto zákroku bylo dočasné, pacient trpěl dlouhodobě bolestmi v této oblasti. V dubnu roku 2005 se objevil nekrotický okraj alveolu v oblasti extrahovaného zu-

bu, otok měkkých tkání v okolí a znovu zhoršení bolestí. Po ambulantním léčení defektu byl pacient v červenci roku 2005 přijat k radikální revidi této oblasti.

Zákrok byl proveden v celkové anestezii doplněné lokálním znecitlivěním. Po odklopení mukoperiostálního laloku byl zřetelný zbytnělý periost, byly extrahovány další zuby 65- a exkochleovány drobné sekvestry z alveolárního výběžku v oblasti 765-, defekt byl primárně uzavřen. Pacient dlouhodobě užíval Neloren 600 mg pro dobrý průnik tohoto antibiotika do kosti. Poslední stomatologická kontrola pacienta byla koncem srpna roku 2005, pacient již bolesti neměl, jen na alveolu dolní čelisti je opět políčko obnažené kosti. Tč. si pacient provádí lokální ošetřování, desinfekční výplachy a potírání genciánovou violetí. Dle RTG snímku i klinického nálezu osteomyelitida zatím nevznikla.

Diskuse

Histomorfologický obraz osteonekrózy vzniklé v průběhu užívání bisfosfonátů je dle všech zpráv identický s osteoradionekrózou s tím rozdílem, že vzniká v neozářeném terénu. Histologické vyšetření neprokázalo v žádném případě maligní infiltraci tkáně. Nekrotická kostní hmota pak spontánně nebo po minimální zátěži sekvestruje, což umožňuje vznik sekundární infekce. Považujeme za poučné uvést zkušenosti získané na velkých souborech pacientů. Ruggiero uvádí, že podobné případy dříve vidávali s frekvencí 1–2 případy ročně u nemocných ozařovaných kurativně na tuto oblast. Incidence osteonekrózy čelisti u osob neléčených bisfosfonáty byla velmi nízká, za poslední 3 roky pozorovali podobné potíže u 4 osob, které nedostávaly bisfosfonáty. Z těchto 4 osob byly 3 ozařovány pro spinocelulární karcinom a 1 pacient měl diagnózu fluoridová kostní dysplazie. Za stejné časové období, od roku 2001 do roku

2003, ošetřili s touto komplikací 63 osob léčených pamidronátem nebo zoledronátem, ale bez ozáření této oblasti.

Z celkového počtu 63 osob pouze 7 nemocných dostávalo bisfosfonáty pro osteoporózu bez přítomné maligní nemoci, ostatní nemocní dostávali bisfosfonáty pro postižení skeletu maligní chorobou (karcinom prsu – 20 pacientů, mnohočetný myelom – 28 pacientů, karcinom prostaty – 3 pacienti, karcinom plic – 1 pacient, leiomyosarkom dělohy – 1 pacient, leukemie – 1 pacient, plazmocytom – 1 pacient).

Všichni nemocní byli léčeni pamidronátem nebo zoledronátem, u 14 nemocných byla léčba zahájena pamidronátem a pokračovala zoledronátem. Délka aplikace: od 6 do 48 měsíců. Maxilární postižení: 24 nemocných (37 %), z toho 19krát unilaterální, 5krát bilaterální. Mandibulární postižení: 40 nemocných (63 %), z toho 37krát unilaterální, 3krát bilaterální. Vznik bez předchozího stomatologického ošetření: 9 nemocných (14 %). Při prvním ošetření bylo snahou lékaře zahojit proces menší toaletou rány, provedenou v lokální anestezii. Ale nakonec u většiny nemocných byly nutné větší stomatochirurgické zákroky s cílem odstranit celou nekrotickou kost. Bylo provedeno celkem 45 sekvestrotomií, 4 marginální mandibulární resekce, 6 segmentálních mandibulárních resekci, 5 parciálních maxillektomií a 1 kompletní maxillektomie. U dvou pacientů použili před provedením marginální mandibulární resekce hyperbarickou oxygenoterapii, 30 hodinových sezení. Bohužel, v některých případech s resekci do vaskularizované kosti nekroza dále progredovala, takže byly nutné další segmentální resekce. Pacienti, kteří měli obnaženu nekrotickou kost, ale byli bez příznaků a bez bolestí, byli jenom sledováni a léčení lokálně výplachy dezinfekčními a hojivými roztoky. U jednoho

pacienta s velkým sekvestrem pravé maxilly se vyvinula velká oroantrální komunikace. Ukončení aplikací bisfosfonátů nemělo vliv na progresi této komplikace [20].

Celkem 5 nemocných zůstalo s perzistující osteonekrózou a dokonce se u nich dodatečně objevila další ložiska osteonekrózy i po přerušení aplikace bisfosfonátů.

Ošetřování pacientů s osteonekrózou čelisti je extrémně obtížné. Chirurgické odstranění nekrotické kosti někdy dokonce doplněné o hyperbarickou oxygenoterapii nezabránilo někdy progresi procesu. U některých osob bylo nemožné vytvořit resekční linii do krvácející, zdravé kosti. Proto Ruggiero doporučuje chirurgické řešení pouze pro symptomatické nemocné. Místa s nekrotickou kostí, která jsou konstantním zdrojem infekce a která neodpovídají na lokální léčbu dezinfekčními roztoky a na systémovou antibiotickou léčbu, by měla být odstraněna.

U pacientů, kteří měli symptomatickou patologickou frakturu mandibuly, bylo někdy nutné provést segmentální resekci se vznikem defektu kontinuity kosti, který pak vyžadoval rekonstrukční operaci. Přitom rekonstrukce pomocí štěpu volné vaskularizované kosti a měkkými tkáněmi byla spojena s rizikem, že se po operaci zdravá část čelisti promění v místě resekčních linií v kost nekrotickou [20]. Podobné zkušenosti s obtížnou hojitelností uvádějí i další [10].

Všichni citovaní autoři se domnívají, že hlavní příčinou osteonekrózy je narušení vaskularizace čelisti, k čemuž mohou přispět následující vlastnosti dusík obsahujících bisfosfonátů:

- inhibiční vliv na osteoklasty narušuje remodelaci čelisti a vede ke kumulaci mikropoškození a vážnoucímu obnovování kosti, a to má mimo jiné vliv na vaskularizaci čelisti,
- inhibice aktivity osteoklastů je spojena se snižováním uvolňování cytokinů vázaných na kost a je mož-

né, že snížení lokální koncentrace některých cytokinů negativně ovlivňuje vaskularizaci kosti,

- dusík obsahující bisfosfonáty mají mimo přímého vlivu na osteoklasty také další účinky ne zcela objasněné – flu like reaction s dočasným vzestupem četných cytokinů (interleukinu-6, tumor nekrotizujícího faktoru α), dále CRP a elastázy, i zde může být souvislost,
- dusík obsahující bisfosfonáty mají výrazné přímé antiangiogenní působení. U krys snižoval pamidronát průtok krve kostní tkání, dusík obsahující bisfosfonáty snižují v experimentu na zvířatech koncentraci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [5,6,19].

Uvedený antiangiogenní účinek je spojován s žádoucím protinádorovým působením. Je však možné, že zatímco na jedné straně se pojí antiangiogenní účinek s nadějí na protinádorový účinek, tak na straně druhé velmi pravděpodobně souvisí se vznikem osteonekrózy čelisti.

Proč zrovna čelisti? Čelist se liší zásadně od ostatních kostí tím, že podél zubů je zde přímá komunikace se zevním prostředím. V oblasti lůžek zubů a dásní často vznikají záněty, a proto se zde podél zubů infekční agens snadno dostává na kostní tkáň, ale kupodivu osteomyelitida čelisti není u zdravého člověka častá. Mikroprostředí maxilly a mandibuly je uzpůsobeno tak, aby v kostní tkáni alveolárních výběžků nevznikala osteomyelitida, i když se sem pravidelně dostávají mikroorganismy, a aby se obnažená kostní tkáň po extrakci zubu u zdravého člověka hojila poměrně rychle i přes to, že hojení probíhá v nesterilním prostředí ústní mikroflóry. Čelist je tedy z hlediska hojení a rezistence proti infekčním agens ve srovnání s jinými kostmi určitou výjimkou, která zřejmě souvisí s intenzitou prokrvení.

Když se však poškodí cévní zásoba čelisti ozářením, nebo dusík obsa-

hujícími bisfosfonáty, pak již menší zranění může přejít v nehojící se ránu. Výsledkem je nekróza kosti a osteomyelitida. Steroidy a chemoterapie mohou k tomuto procesu přispívat. Lugassy ve dvou případech popisuje aktinomycety jako etiologický faktor. Aktinomycety jsou indolentní mikroorganismy, které kolonizují ústa a po narušení slizniční bariéry se mohou šířit hematogenně. Aktinomycetové infekce se objevují často v oblasti orální, cervikální s predilekcí v úhlu dolní čelisti.

Vzhledem k tomu, že se objevují další antiangiogenní léky typu talidomidu, protilátek proti vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru [17,18,19], a zřejmě přibudou i další, které mění prognózu mnohočetného myelomu [24], je nutno na tuto novou jednotku – osteonekrózu čelisti pacientů u pacientů léčebných dlouhodobě dusík obsahujícím bisfosfonátům myslet. Je možné, že nové antiangiogenní léky ji budou dále potencionovat. Naproti tomu klodronát se používá již od roku 1980 a v literatuře (databáze MEDLINE) není popis souvislosti osteonekrózy s tímto lékem, který je jinak velmi dobře tolerován [9] a stejně ani s ibandronátem, který má také antiangiogenní působení [6].

Náš pacient užíval rok klodronát a další rok zoledronát. Jakou měrou se jeden či druhý preparát podílí na této komplikaci, nelze přesně stanovit. K operačnímu řešení však muselo být přistoupeno v době, kdy již byl několik měsíců léčen zoledronátem. Jaké poučení plyne z tohoto případu?

Z výše uvedených případů se odvozuje následující doporučení:

- Vyšetřit a preventivně ošetřit chrup před zahájením léčby bisfosfonáty, obzvláště u pacientů s rizikovými faktory (nádory, chemoterapie, kortikosteroidy, nedostatečná ústní hygiena).
- V průběhu léčby bisfosfonáty, když vyvstane nutnost stomatochirurgického zákroku, je nutno respektovat

vat zvýšené riziko obtížného hojení a tomu upravit zákrok i kontroly po zákroku.

- Logicky se sice nabízí doporučit přerušení bisfosfonátů před stomatologickým zákrokem, ale pro toto spekulativní doporučení nejsou žádné údaje z adekvátně uspořádané klinické studie (je otázka, zda někdy budou). Proto se doporučuje nechat toto individuálně rozhodnout ošetřujícího lékaře, který individuálně zváží míru prospěchu a rizika z přerušení aplikace bisfosfonátů před vlastním stomatologickým zákrokem.
- Ošetřující stomatolog by měl být upozorněn na možnost vzniku této komplikace.

Literatura

1. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J et al. Náadorová kostní choroba. Praha: Grada Publishing 2005.
2. Bačovský J, Ščudla V. Současné možnosti vyšetření skeletu u mnohočetného myelomu. *Int Med pro Praxi* 2004; 6: 385–388.
3. Cater GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J* 2003; 48: 268–272.
4. Durie GM, Katz M, Growley J et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99–202.
5. Foldyna D, Kamelander J, Krejčí M et al. Žádoucí a nežádoucí účinky thalidomidu u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2003; 49: 859–868.
6. Fournier P, Boissier S, Filleur S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538–6544.
7. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 259–260.
8. Hellstein JW, Marek CL. Bis-phosphy jaw, phosphy jaw, and the 21st century: bisphosphonate-associated complications of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1563–1565.
9. Laštůvková I, Adam Z. Dotazníkový průzkum tolerance a nežádoucích účinků klodronatu (preparátu Bonafos) u pacientů s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2002; 48: 1049–1053.
10. Lugassy G, Shaham R, Nemets A et al. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440–441.
11. Magliorati RE. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253–4254.
12. Maisnar V, Toušková M, Malý J. Význam vybraných sledovaných laboratorních ukazatelů pro diferenciální diagnostiku a sledování aktivity mnohočetného myelomu. *Vnitř Lék* 2002; 48: 290–297.
13. Marx RE. Pamidronate and zoledronate induced avascular necrosis of the jaws. A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115–1118.
14. Megliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4253–4254.
15. Nekula J, Ščudla V, Bačovský J. Vyšetřování magnetickou rezonancí v diagnostice a léčbě mnohočetného myelomu. *Čes Radiol* 1998; 52: 290–294.
16. Pogrel MA. Bisphosphonate and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 391–392.
17. Pour L, Adam Z, Hájek R. Ibandronat. *Klinická onkologie* 2005; 18(5): 172–177.
18. Pour L, Hájek R, Adam Z. Výběr bisfosfonátu k léčbě kostního postižení u pacientů s prokázanou malignitou. *Klinická onkologie* 2005; 18(6): 210–216.
19. Pour L, Hájek R, Smolej L et al. Angiogeneze a antiangiogenní terapie u nádorů. *Vnitř Lék* 2004; 50: 930–938.
20. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.
21. Sakalová A, Mistrik M, Gažová S et al. Kostné zmeny pri mnohopočetnom myelome. Súčasný etiopatogenetický, diagnostický a léčebný aspekty. *Vnitř Lék* 2002; 48: 642–648.
22. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 763–764.
23. Soutar R, Lucraft H, Reece A et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Brit J Haematol* 2004; 124: 717–726.
24. Ščudla J, Bačovský J, Indrák K et al. Výsledky léčby a změna prognózy nemocných s mnohočetným myelomem v období předchozích 40 let v oblasti střední a severní Moravy. *Rozbor 562 nemocných*. *Vnitř Lék* 2002; 48: 707–717.
25. Špička I, Klener P et al. Mnohočetný myelom, projevy, diagnostika a léčba. *Čas Lék Čes* 2000; 139: 391–395.
26. Špička I. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie. Praha: Galén 2005.
27. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238–1239.
28. Vytřasová M, Ščudla V, Nekula J et al. Význam magnetické rezonance při vyšetření páteře u nemocných s mnohočetným myelomem. *Vnitř Lék* 2001; 47: 694–698.
29. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104–1107.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.

www.fnbrno.cz

e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 27. 9. 2005

Přijato po recenzi: 10. 11. 2005