

KOSTNÍ METASTÁZY. PATOGENEZE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA

BONE METASTASES. PATHOGENESIS, DIAGNOSTIC AND TREATMENT

KLENER P.

1. interní klinika 1. LF UK a ÚHK, Praha

Souhrn: Kostní metastázy jsou častou komplikací u nemocných s různými zhoubnými nádory, zejména u karcinomu prsu, prostaty a plic. V patogenезi kostních metastáz se uplatní interakce různých cytokinů (např. IL-1, IL-6, TNF, TGF β , osteoprotegerin), které vedou k aktivaci osteoklastů a k resorpci kosti. Diagnostika se opírá o zobrazovací metody (rtg kostí, scintigrafie, CT, MR) a o biochemické vyšetření (degradační produkty kolagenu, koncentrace kalcia). Cílem léčby je omezit nežádoucí důsledky kostních metastáz (bolest, hyperkalcémie, patologické fraktury, komprese míchy) a zlepšit kvalitu života nemocných. Léčba kostních metastáz je multimodální. Uplatní se chirurgická léčba, radioterapie i systémová léčba (chemoterapie, hormonální léčba, bisfosfonáty). Zvláště výhodné jsou bisfosfonáty, protože tlumí nejen bolest, ale efektivně snižují hyperkalcémii svým tlumivým účinkem na aktivitu osteoklastů.

Klíčová slova: kostní metastázy, komplikace kostních metastáz, hyperkalcémie, cytokiny, bisfosfonáty

Summary: Bone metastases are a common cause of morbidity in patients with many types of cancer, including breast, prostate and lung tumors. In the pathogenesis, interactions of different cytokines (e.g. IL-1, IL-6, TNF, TGF β , osteoprotegerin) play a role, resulting in activation of osteoclasts and bone resorption. Diagnosis is based on imaging methods (simple radiography, scintigraphy, CT, MR) and on biochemical examination (degradation products of collagen, calcium level). The goals of treatment for bone metastases are to reduce the occurrence of skeletal-related events (pain, hypercalcemia, pathologic fractures and spinal cord compression) and to improve quality of life. Current management of skeletal lesions involves a multimodality approach including surgery, radiotherapy and particularly systemic therapy (chemotherapy, hormonal therapy, bisphosphonates). Bisphosphonates not only reduce the pain but effectively decrease serum calcium level by interfering with osteoclast activity.

Key words: bone metastases, skeletal-related events, cytokines, hypercalcemia, bisphosphonates

Skelet je velmi častou cílovou tkání pro metastázy nerůznějších primárních nádorů. Pomineme-li mnohočetný myelom, kde je postižení skeletu pravidlem, metastazuje do kostí nejčastěji karcinom prsu, karcinom prostaty a bronchogenní karcinom. Do kostí však mohou metastazovat i jiné nádory, zejména adenokarcinom ledviny, karcinom močového měchýře, karcinom štítné žlázy, maligní melanom a vzácněji další nádory (**Tab. 1**). Metastázy do skeletu znamenají vždy špatnou prognózu s omezenou vyhlídkou na přežití. U bronchogenního karcinomu je při kostních metastázách průměrná doba přežití 6-8 měsíců, u karcinomu prsu 50-55 měsíců, u karcinomu prostaty až 4 roky. Nejčastějším klinickým symptomem kostních metastáz je bolest vznikající při destrukci trabekulární struktury kosti. Dřeňové prostory kostí jsou inervovány nociceptivními C-vlákny citlivými na změny intraoseálního tlaku. Kromě toho se předpokládá, že mezi humorálními faktory uvolňovanými nádorovými buňkami je i bradykinin, substance P a další cytokiny, které působí iritačně na C-vlákna. Ke vzniku bolesti přispívá též dráždění periostu, útlak nervů a svalový spasmus. Dále se mohou objevit příznaky hyperkalcémie, které jsou zpočátku nenápadné (anorexie, polyurie), později se objevuje zácpa, dehydratace, emoční labilita

Tab. 1. Nádory nejčastěji metastazující do skeletu.

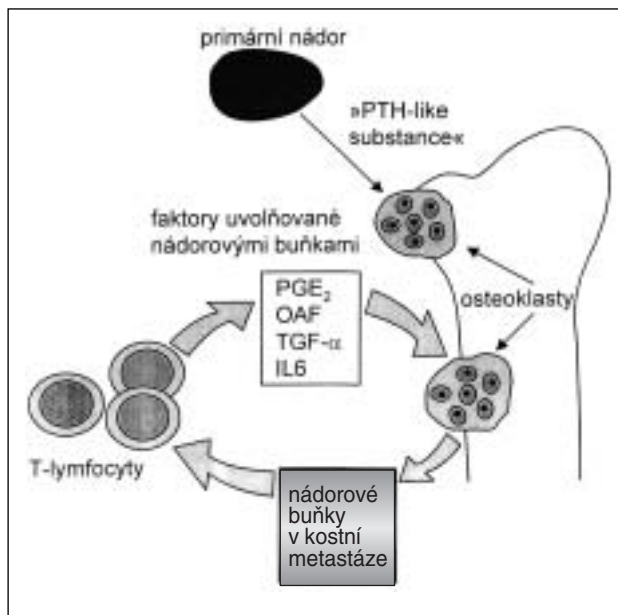
(mnohočetný myelom) karcinom prsu karcinom prostaty bronchogenní karcinom adenokarcinom ledviny karcinom močového měchýře maligní melanom karcinom štítné žlázy
neuroendokrinní nádory maligní lymfomy karcinom kůry nadledvin meduloblastom kolorektální karcinom

a psychická alterace (2). Při hodnotách kolem 3,5 mmol/l vzniká tzv. hyperkalcemická krize, projevující se komatózním stavem a rizikem srdeční zástavy. Metastázy do osového skeletu se projevují příznaky z komprese míchy.

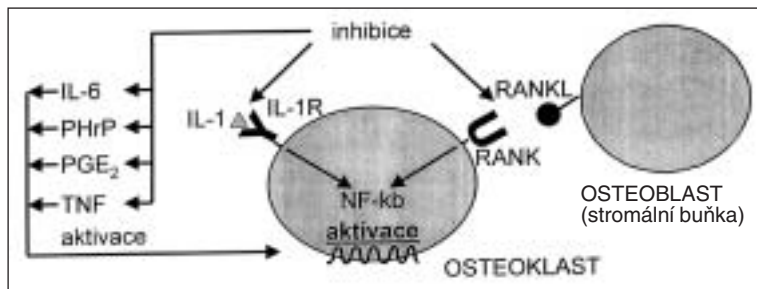
Patogeneze kostních metastáz

Metastázy vznikají nejčastěji v bohatě vaskularizované tkáni (v tzv. „červené kostní dřeni“), tj. v obratlích, v proximálních partiích dlouhých kostí a v lebce. Bohatá cévní síť však není jedinou podmínkou vzniku metastázy. Uplatňují se též mechanismy chemoatrakce a podmínky speciálního mikroprostředí (18). Většina nádorů vytváří *osteolytické metastázy* (**Obr. 1**). Nádorové buňky produkují různé cytokiny zejména interleukin-1, interleukin 6, TGF α (transforming growth factor), TNF (tumor necrosis factor) nebo jiné substance (PTHrP – parathormon related peptid), které inhibují osteoblasty a stimulují osteoklasty (16,22). Vzniká ohraničená destrukce kosti a hyperkalcémie. *Osteosklerotické (osteoblastické) metastázy* jsou méně časté (u karcinomu prostaty, někdy u karcinomu prsu nebo meduloblastomu). Předpokládá se, že nádorové buňky karcinomu prostaty uvolňují parakrinní substance jako TGF β , IGF (insuline-like growth factor), PA (plasminogen activator) a endoteliny, které stimulují osteoblasty. Avšak i v případě osteosklerotických metastáz dochází k aktivaci osteoklastů a resorpci kosti, mimo jiné stimulací osteoklastů prostřednictvím zvláštního receptoru zvaného RANK (receptor aktivátor nukleárního faktoru kappa B). Ligand pro tento receptor (RANKL) se tvoří v osteoblastech a stromálních buňkách. Vazba ligandu na receptor působí aktivaci nukleárního faktoru kappa-B, dalšího aktivačního faktoru osteoklastů (3). Podobně jako RANKL akti-

Obr. 1.: Zjednodušené schéma osteolýzy u kostních metastáz. OAF (osteoclast activating factor) je totožný s IL-1.



Obr. 2: Schéma inhibičních účinků osteoprotegerinu na aktivaci osteoklastů. Osteoprotegerin inhibuje jednak vazbu ligandu pro RANK (receptor pro nukleární faktor kappa-B), jednak aktivaci faktorů uvolňované z nádorových buněk.



vuje osteoklasty ještě další faktor produkovaný osteoblasty-osteopontin. Tato aktivací cesta je znázorněna na obr. 2, který současně ukazuje účinek inhibitoru této reakce, kterým je osteoprotegerin. Interakce mezi faktory ovlivňujícími aktivitu osteoklastů a osteoblastů jsou značně složité a mohou se zde uplatnit ještě další cytokiny, jejichž výdej stimuluje TGFβ, jako je např. IL-11 nebo VEGF (vascular endothelial growth factor). Za fyziologických okolností jsou aktivátory v rovnováze s inhibitory, z nichž nejvýznamnější je již zmíněný osteoprotegerin.

Diagnostika kostních metastáz

Léčbě kostních metastáz předchází jejich diagnostika. K té se používají jednak zobrazovací metody, jednak biochemická vyšetření (tab. 2). Zobrazovací metody zahrnují prostý rtg snímek skeletu, CT nebo scintigrafii ^{99m}techneciem. Poněkud citlivější je magnetická rezonance, popřípadě PET (pozitronová emisní tomografie). Biochemická vyšetření jsou zaměřena především na detekci degradačních produktů kolagenu I. typu, uvolňovaných při osteolýze. Tyto degradační produkty se vylučují ledvinami, a proto je lze detekovat též v moči. Jsou to hydroxyprolin, pyridinolin, N-telopeptid, C-telopeptid, PTHrP, u osteosklerotických lézí kostní frakce alkalické fosfatázy a osteokalcitonin (7). Vyšetřujeme je buď v séru nebo v moči, kde se hodnoty korigují ve vztahu ke kreatininu (15). Normální hodnoty jsou shrnuty v tab. 2.

Ukazatelem osteolýzy je též zvýšená koncentrace kalcia. Za hraniční hodnotu považujeme 2,7-2,9 mmol/l.

Tab. 2. Diagnostika kostních metastáz.

Zobrazovací metody

rtg snímek
počítačová tomografie
scintigrafie skeletu
magnetická rezonance
(PET)

Biochemické metody

v séru:	normální hodnoty
kostní izoenzym	ALP 0,26-0,40 ukat/l 5,22 ug/l
osteokalcin	3-39ug/l postmenopauza 8-55ug/l 6-38nmol/l
N-terminální teloepetid	0,3-7,2 nmol/l (0,03-0,72ng/l)
C-terminální teloepetid	3,3-15,3 ug/l
kostní sialoprotein	0-42 umol/l
hydroxyprolin volný	
v moči (ve vztahu ke kreatininu):	
hydroxyprolin	9-22 mmol/mol kreatininu
N-terminální teloepetid	3-65 umol/mol kreatininu
C-terminální teloepetid	110-340 ng/mmol kreatininu
pyridinolin	30-69 umol/mol kreatininu
deoxypyridinolin celkový	9-20 umol/mol kreatininu
deoxypyridinolin volný	2-7 umol/mol kreatininu

Uvedené hodnoty jsou vztaženy na průměr populace, mohou být rozdílné, podle použité laboratorní metodiky.

Terapeutické možnosti

Terapie kostních metastáz je v podstatě paliativní a jejím cílem je hlavně zpomalit progresi onemocnění a zlepšit kvalitu života nemocného. Lze použít různé metody a jejich vzájemné kombinace.

Radioterapie

Patrně nejvýznamnější paliativní metodou je v současné době radioterapie. Může mít různé formy. Nejčastěji se používá zevní ozáření, aplikované v různých dávkách a v různých frakčních schématech (23,24). Nejčastěji se ozáří dávkou 30 Gy v 10 denních frakcích (21). Výhodou ozáření je nejen častá regrese metastázy, ale i výrazný analgetický účinek (29). Při mnohočetných

kostních metastázách je výhodnější použít radionuklidy. Používají se β-zářiče, a to buď ⁸⁹Sr-stroncium (Metastron) nebo ¹⁵³Sm-samarium (Quadramet). Metastron je vodný roztok stroncium chloridu pro nitrožilní aplikaci, běžná dávka je 1,50 MBq/kg v pomalé i. v injekci. Po aplikaci mizí rychle z cirkulace a váže se v místech s aktivní osteogenezí mj. i v kostních metastázách. Po krátkodobém zesílení bolestí nastává úleva během 2-4 týdnů. Nežádoucí účinky jsou trombocytopenie a leukopenie. Quadramet je samarium lexidronam, který vazbou na fosfáty získá vysokou afinitu ke kostní tkáni. Podává se v dávce 37 MBq/kg během 1 minuty nitrožilně. Tolerance je dobrá, analgetický účinek se projevuje do 2-10 dnů. Radioterapie může být kombinována s radiosenzibilizační léčbou, nejlépe s nízkými dávkami cisplatinu nebo karboplatinu. Přečasně zhoršení bolestí při zahájení radioterapie se vysvětluje edémem nervových pletení, kterému lze částečně čelit podáním glukokortikoidů.

Medikamentózní léčba (tab.3)

Systémová chemoterapie primárního nádoru má zpravidla na kostní metastázy jen omezený účinek.

Hormonální léčba má naproti tomu v paliativní léčbě kostních metastáz významné místo u hormonálně závislých nádorů. Metastázy karcinomu prsu reagují příznivě na inhibitory aromatáz (anastrozol, letrozol, aromasin, LH-RH analogy), účinné mohou být též androgeny. U karcinomu prostaty jsou lékem volby antiandrogeny (flutamid, bicalutamid), popřípadě estrogeny nebo přípravky kombinující estrogen s cytostatikem (estramustinfosfát). Příznivý účinek může mít u hormonálně

Tab. 3. Farmakoterapie v léčbě kostních metastáz.

chemoterapie primárního tumoru
hormonální léčba
prs: inhibitory aromatáz
anastrozol
letrozol
aromasin
LH-RH analoga
androgeny
prostata: antiandrogeny
flutamid
bicalutamid
LH-RH analoga
estrogeny
bisfosfonáty
hypokalcemizující léky
glukokortikoidy
kalcitonin
galium nitrát
analgetika

závislých nádorů též tzv. ablativní hormonální léčba (ovarektomie, orchiektomie).

Bisfosfonáty zasluhují zvláštní pozornost. Základem jejich chemické struktury je vazba P-C-P, která vzniká náhradou atomu kyslíku ve vazbě P-O-P kyseliny pyrofosforečné (difosforečné). Vznikají tak sloučeniny chemicky stabilní a zároveň rezistentní ke štěpení endogenní fosfatázou (1,4). Při vysoké afinitě ke kostnímu apatitu chrání mikrostrukturu kosti a zvyšují její mechanickou odolnost. V současné době je k dispozici relativně široký výběr bisfosfonátů, lišících se vzájemně substituenty vázanými na atom uhlíku (**tab. 4**).

Mezi bisfosfonáty 1. generace patří přípravky s jednoduchými substituenty (CH₃, OH, Cl), bisfosfonáty 2. generace obsahují postranní řetězec s atomem dusíku v aminoskupině (aminobisfosfonáty). Nejúčinnější se zdají bisfosfonáty 3. generace s heterocyklickým kruhem obsahujícím 2 atomy dusíku (27). Rozdíly v chemické struktuře jednotlivých bisfosfonátů jsou odpovědné za určité odlišnosti jejich biologického účinku (10). Bisfosfonáty mají velmi komplexní účinky, které jsou shrnuty v **tab. 5**. Pro léčbu kostních metastáz je nejvýznamnější inhibiční účinek na aktivitu osteoklastů, výrazný hypokalcemizující účinek a velmi dobrý účinek analgetický. U bisfosfonátů 3. generace byly prokázány v experimentech i přímé protinádorové účinky jejich zásahem do transdukční kaskády, jak je uvedeno v **tab. 5**.

Tab. 4: Přehled klinicky používaných bisfosfonátů.

1. generace	etidronát klodronát	(Didronel) (Bonafos, Lodronat)
2. generace	tiludronát pamidronát alendronát ibandronát	(Skelid) (Aredia) (Fosamax) (Bondronát)
3. generace	risendronát zolendronát	(Actonel) (Zometa)

Tab. 5. Mechanismus účinku bisfosfonátů a jejich uplatnění v léčbě a profylaxi kostních metastáz.

v léčbě kostních metastáz
zvyšují mechanickou odolnost kosti
inhibují humorální působky indukující osteolýzu
inhibují aktivitu osteoklastů
působí apoptózu osteoklastů
působí zvýšený výdej osteoprotegerinu
v léčbě průvodních symptomů
působí analgeticky
snižují hyperkalcémii
v profylaxi kostních metastáz
mění mikroprostředí a znesnadňují nidaci nádorových buněk
omezují adhezní schopnosti buněk
působí uvolnění inhibičních cytokinů z extracelulární matrix
protinádorové účinky *
aktivují kaspázy a indukují apoptózu (snižují produkci bcl-2)
působí „down regulaci“ integrinů a lamininu
(omezují angiogenezi)
inhibují syntézu farnesyldifosfonátu a blokuji farnesylyaci ras
(mají antiproliferační účinky)
*) prokázány u bisfosfonátů 3. generace

V léčbě hyperkalcémie se musíme postarat především o dostatečnou hydrataci nemocného tak, aby diuréza stoupla nad 3 l/den (tj. příjem 4-6 l denně), užitečné je i podání natrium fosfátu nebo glukokortikoidů (9). Hypoglykemizující účinek má kromě bisfosfonátů též galium nitrát a některá cytostatika. Při hrozící hyperkalcemické krizi použijeme kalcitonin (Miacalcic) 2-8j 2-4krát denně.

Analgetická léčba je nedílnou součástí komplexní léčby kostních metastáz (28). Z farmakologických prostředků jsou lékem první volby bisfosfonáty, často se však neobejdeme bez aplikace narkotických anodyn (17). Nejčastěji používáme morfin nebo fentanyl v různých aplikačních formách.

Chirurgická léčba

Chirurgická, resp. ortopedická léčba, má relativně omezené uplatnění, ale zvažuje se tam, kde hrozí patologická fraktura. Provádí se exkochleace metastázy a vyplnění dutiny cementem, popřípadě osteosyntéza kovovým materiálem (26). Někdy se však uchylujeme ke konservativnímu postupu (fixace ortézou nebo korzetem). Při metastázách do obratlů a v případě akutně vzniklé míšní komprese při patologické fraktuře obratle je indikován neurochirurgický výkon do 24 hodin. S ohledem na prognózu se volí výkony dekomprese, stabilizační či resekční. Při předpokládané krátké době přežití nemocného (kratší než 2 měsíce) se zpravidla chirurgický výkon neindikuje.

Experimentální léčba a profylaxe

Experimentální léčba je zaměřena několika směry. V profylaxi metastáz se zkouší různé prostředky ovlivňující jednotlivé etapy metastatické kaskády. Tyto přípravky však nebyly studovány specificky z hlediska profylaxe kostních metastáz, s výjimkou přípravků inhibujících angiogenezi. Zkouší se monoklonální protilátky proti VEGF (bevacizumab), inhibitory receptorových kináz (semaxanib) nebo inhibitory matrixmetaloproteáz (25). Zajímavé je zjištění, že inhibiči těchto proteáz působí tetracyklinové antibiotikum doxocyklin. Je osteotropní a v experimentu působilo jeho podání výrazně omezení kostní resorpe u myši (11). Jinou možností je útlum aktivity působků odpovědných za osteolýzu. Je to např. rekombinantně připravený osteoprotegerin, nebo monoklonální protilátka proti PTHrP.

K profylaxi kostních metastáz se zkouší též bisfosfonáty (10,14). Jak bylo zmíněno, předpokladem pro vznik metastáz je vhodné mikroprostředí, ve kterém dochází k nidaci nádorových buněk. Bisfosfonáty mění toto mikroprostředí na prostředí nepříznivé pro kolonizaci buněk a znesnadňují uchycení nádorových buněk v kostní tkáni (12). Předpokládají se různé mechanismy, např. omezení adhezních schopností buněk k extracelulární matrix. Bisfosfonáty působí patrně uvolnění některých humorálních faktorů z kostní matrix, inhibujících integriny. Zvyšují výdej osteoprotegerinu z osteoblastů, což následně působí inaktivaci osteoklastů. Nelze vyloučit, že se mohou uplatnit i další účinky bisfosfonátů, jako je indukce apoptózy osteoklastů omezením produkce bcl-2, inhibice angiogeneze, nebo již zmíněné přímé protinádorové účinky. Profylaktický účinek bisfosfonátů byl prokázán jednak v experimentu, jednak i v klinických studiích u karcinomu prsu podáváním clodronátu (5, 6,13). Tato léčba se zdá účinnější u pacientek s vyšším rizikem vzniku kostních metastáz (s pozitivními uzlinami a s pozitivními estrogenními receptory) (20). Zkouší se též profylaktické podávání bisfosfonátů u karcinomu prostaty, které může být výhodné i proto, že bisfosfonáty zvyšují denzitu kosti u nemocných vystavených deprivaci androgenů působících osteopenii.

Je zřejmé, že současné možnosti účinné léčby kostních metastáz jsou značně omezené. Naše úsilí se tedy musí zaměřit hlavně na odstranění nežádoucích symptomů, které kostní metastázy provázejí a zhoršují kvalitu posledních měsíců života nemocných. Lze však konstatovat, že prostředků k symptomatice léčbě máme dnes rozhodně více než se jich využívalo v běžné klinické praxi.

Literatura

1. Adam: Farmakologie a klinický efekt léků inhibujících osteolýzu, bisfosfonátů a preparátů kalcitoninu.s.243-273 in: Vorlíček et al.: Praktická onkologie, Grada-Avicenum, Praha 2000.
2. Bajorunas DR: Clinical manifestation of cancer-related hypercalcemia. *Semin.Oncol.* 1889, 17, 16-25.
3. Berenson JR, Hongjin M., Vescio R.: The role of nuclear factor-kB in the biology and treatment of multiple myeloma. *Semin.Oncol* 2001, 28, 626-633.
4. Body JJ, Mancini I: Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when? *Support.Care Cancer* 2002, 10, 300-407.
5. Boissier S, Magnetto S, Frappart L. et al: Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrix. *Cancer Res.* 1997, 57, 3890-3894.
6. Camm JA: Bisphosphonates as adjuvant treatment for breast cancer. *Brit.J.Med.* 2002, 325, 1051-1052.
7. Coleman RE: The clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002, 84, 2521-2533.
8. Coleman RF, (Ed). Treatment of skeletal complication of cancer with zoledronic acid (Zometa). *Semin.oncol.* 2002, Suppl.21., 49 str.
9. Davidson TG: Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am.J.Health Syst.Pharm.* 2001, Suppl.3, 8-15.
10. Diel J.: Bisphosphonates in the prevention of bone metastases. *Semin. Oncol* 2001, 28, 75-83.
11. Duivenvoorden WC, Popovic SV, Lhotak S. et al.: Doxocycline decreases tumor burden in a bone metastasis model of human breast cancer. *Cancer Res.* 2002, 62, 1588-1591.
12. Fleisch H.: Bisphosphonate in bone disease. Academic Press, San Diego 2000, 212.s.
13. Helmichová E., Klener P.: Clodronát a kostní metastázy karcinomu prsu. Sborník –VII.Symposium onkologie v gynekologii a mamologii, Brno, 2003, s.92.
14. Hortobagyi GN: Novel approaches in the management of bone metastases in patients with breast cancer. *Semin.Oncol.* 2002, Suppl.11, 134-144.
15. Garnero T, Buchs N, Zahri J. et al.: Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases for prostate cancer. *Br.J.Cancer* 2000,82, 858-864.
16. Kakonen SM, Selander KS, Chirgwin JM et al.: Transforming growth factor beta stimulates parathyroid-related protein and osteolytic metastases via Smad and mitogen activated protein kinase signaling pathways. *J.Biol.Chem.* 2002, 277, 24571-24578.
17. Lewington VJ: A practical guide to targeted therapy for bone pain palliation. *Nucl.Med.Comm.* 2002, 23, 833-836.
18. Mundi GR: Mechanism of bone metastasis. *Cancer* 1997, 80, 1546.1556.
19. Paterson AH: Bisphosphonates: biological response modifiers in breast cancer. *Clinn.Breast Cancer* 2002, 3, 206-216.
20. Powles T., Paterson S., Kanis JA et al.: Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer *J.Clin.Oncol.* 2002, 20, 3218-3224.
21. Rades D, Karstens JR: A comparison of two different radiation schedules for metastatic spinal cord compression considering a new prognostic factor. *Strahlenter Onkol.* 2002, 178, 531-536.
22. Roodman GD, Kobayashi K, Jimi E. et al.: Biology of osteoclast activation in cancer. *J.clin.oncol.* 2001, 19, 3562-3571.
23. Saarto T, Janes R, Tenhunen M. et al.: Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *Europ.J.Pain.* 2002, 6, 323-330.
24. Silberstein EB: Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin.Radiat.Oncol.* 2000,10, 240-248.
25. Sweeney P., Karashima T, Kim SJ. et al: Anti-vascular endothelial growth factor receptor antibody reduces tumorigenicity and metastases in orthotopic prostate cancer xenograft via induction of endothelial cell apoptosis and reduction of endothelial cell matrix metalloproteinase type 9 production.*Clin.Cancer Res.* 2002, 8, 2714-2724.
26. Walker J. Caring for patients with a diagnosis of cancer and spinal metastatic disease. *Nursing Standard* 2002, 16, 41-44.
27. Wellington K, Goa KL: Zoledronic acid. *Drugs* 2000,63, 417-434.
28. World Health Organisation: Cancer pain relief. 2nd edition, Geneva 1996.
29. Wu JSY, Beziak A, Chow E. et al: Primary treatment endpoint following palliative radiotherapy for painful bone metastases: Need for a consensus definition? *Clin.Oncol.* 2002, 14, 70-77.