

Léčba kostních metastáz karcinomu prostaty v r. 2010

MUDr. Ivan Kolombo, FEBU, Centrum robotické chirurgie a urologie nemocnice Na Homolce, Praha

MUDr. Jitka Kolombová, Rehabilitační oddělení a osteologická poradna Oblastní nemocnice Mladá Boleslav

MUDr. Vladislav Klement, Doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D., Urologické oddělení, Fakultní Thomayerova nemocnice s pol., Praha

Literatura

- Babjuk M, Matoušková M, Fínek J, Petruželka L, et al. *Konsenzuální doporučené postupy v urologii*. Praha: Galén, 2009; 1-126.
- Coleman RE. Skeletal complication of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (suppl): 1588-1594.
- Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:181-186.
- Eastham JA. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2007; 177: 17-24.
- Kanis JA. *Osteoporosis*. Blackwell Healthcare Communications Ltd. 1997:22-55.
- Kolombo I, Hanuš T, Štuková R, Kolombová J, Porš J, Pabišta R, Poršová M. *Denzitometrická a metabolická změny skeletu u nemocných léčených pro karcinom prostaty-naše zkušenosti a klinické využití*. In: Žaloudík J, Vyzula R (eds.) *Edukační sborník XXX. Brněnské onkologické dny*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2006: 210-211.
- Kolombo I, Kolombová J, Dvořáček J, Hanuš T, et al. *Skeletální postižení v urologii*. Praha: Galén, 2005: 1-171.
- Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletálním postižení v urologii. *Urolog pro Praxi* 2006; 5:2228-242.
- Maillefert JF, Sibilla J, Michel F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma. *J Urol* 1999; 161: 1219-1222.
- Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007.
- Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol Oncol* 2006; 24: 4-12.
- Smith MR, Boyce SP, Moynour E, Duh MS, Raut MK, Brandman J. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:136-139.
- Tesařová P. Bisfosfonáty pravděpodobně překročily hranici podpůrné léčby. *Prague ONCO Journal* 2010; 1: 23-26.

Úvod

Pro urologické malignity a zvláště pro karcinom prostaty (KP) je typický sklon k častému metastazování do skeletu, které se týká až 75 % nemocných¹ (viz tab. a obr. 1).

Kostní metastázy

Patří k nejčastějším projevům pokročilého KP a jsou provázeny výraznou morbiditou a výrazně narušují kvalitu života.² Riziko skeletálních komplikací (SREs) vyplývá z několika faktorů: 1) často snížená kostní denzita již v době diagnózy maligního onemocnění, 2) protinádorová léčba indukující další ztrátu kostní hmoty, 3) rozvoj generalizovaného či lokalizovaného kostního postižení vlastními metastázami a jimi navozenými metabolickými změnami v rámci bone hunger syndromu.^{4,6,7} Morbidita spojená s výskytem SREs si mnohdy vyžádá další léčbu - zevní radioterapii, ortopedicko-chirurgické výkony na skeletu, změnu protinádorové terapie a paliativní analgetickou léčbu. Situaci komplikuje a postižení skeletu dále prohlubuje častá koincidence s metabolickými onemocněními skeletu, např. osteoporózou.^{3,7} Rovněž vlastní protinádorová léčba často vede k rozvoji demineralizace skeletu. Příkladem je hormonální léčba (androgenní deprivace - ADT) u KP, která způsobuje více než 4násobně větší ztrátu kostní hmoty^{5,9}, než kterou vyvolá nástup menopauzy u žen. Zatímco gynekologové běžně odesílají své postmenopauzální pacientky k zahájení léčby a prevenci osteoporózy do osteologických poraden, zapomíná se často na muže, kde je při ADT riziko osteoporózy a SREs^{3,12} při kostních metastázách mnohem větší. Navíc kromě jasného zhoršení kvality života u nemocných s KP, kde došlo ke vzniku zlomeniny, bylo prokázáno i signifikantně kratší přežívání těchto nemocných.¹⁰

Zoledronát - zlatý standard prevence a léčby SREs

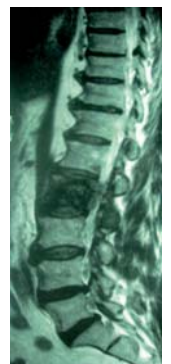
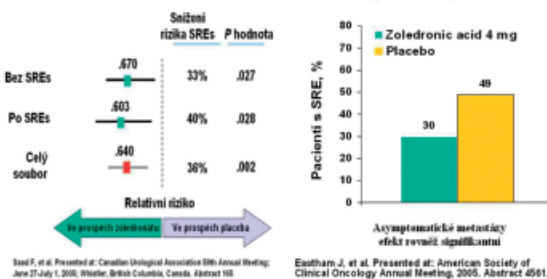
Bisfosfonáty mají zásadní význam v léčbě nemocných s celou řadou osteologických obtíží. Dle standardů American Osteoporosis Society jsou plně indikovány při zjištění osteoporózy, tedy pokud je při denzitometrii zjiš-

Tab. + Obr. 1: Incidence kostních metastáz u nejčastějších malignit. Upraveno podle (1).

Typ karcinomu	Prevalence onemocnění USA (x 100 000)	Kostní metastázy Incidence (%)
Prostata	984	65-75
Močový měchýř	582	40
Ledvina	198	20-25
Myelom	75-100	95-100
Plicce	386	30-40
Melanom	467	14-45
Prsní žláza	1993	65-75
Štítná žláza	207	60



Zoledronát signifikantně snižuje riziko SREs o 39% u karcinomu prostaty



Graf + Obr. 2: Zoledronát (Zometa®) jako jediný bisfosfonát prokazatelně signifikantně snižuje riziko SREs u nemocných s karcinomem prostaty. Zometa® je efektivní ve všech situacích, tedy u nemocných ve stádiu asymptomatických kostních metastáz a rovněž u nemocných s manifestními obtížemi - příklad nemocného, kdy metastáza páteře v obratlovém těle L2 musela být řešena chirurgickou stabilizací při neurologických příznacích kompresivní myelopatie. Upraveno podle (4,8,11).

těna hodnota T-score <-2,5. V případech kostních metastáz u KP je však riziko kostních komplikací výrazně vyšší a nestačí proto ani perorální forma bisfosfonátů (omezené vstřebávání) a nedostatečný je také efekt injekčních bisfosfonátů 1. a 2. generace.^{8,11} Jediným efektivním preparátem v této situaci u KP¹¹ je injekční preparát kyseliny zoledronové. Zoledronát je léčivo ze skupiny aminobisfosfonátů tzv. 3. generace. Váže se na kostní minerál a je vychytáván osteoklasty, v nichž velmi silně inhibuje enzym farnesylpyrofosfatázu. To vede k zablokování mevalonátové cesty syntézy cholesterolu a isoprenylace proteinů s následnou apoptózou. Podle recentních poznatků indukuje zoledronát též tvorbu cytotoxického analoga molekuly ATP s označením Apppl (inhibitor mitochondriální ADP/ATP translokázy), což vede rovněž k apoptóze osteoklastů. Uvedenými mechanismy zoledronát výrazně inhibuje kostní resorpci. Zoledronát (Zometa®) je primárně indikován k léčbě kostních patologických procesů; pre-

venci a léčbě SREs u kostních metastáz solidních nádorů a mnohočetném myelomu, terapii hyperkalcémie u nádorových procesů, léčbě osteoporózy a Pagetovy choroby. Prohloubily se poznatky o protinádorových vlastnostech zoledronátu, jako je antiangiogenetický efekt, přímý cytostatický a proapoptotický efekt na nádorové buňky, antiadhezivní a antiinvasivní efekt či synergické působení s cytostatiky. Bisfosfonáty tak zřejmě překročily hranici pouze podpůrné léčby¹³ a také u nás jsou součástí standardní léčby.¹ Mylně se však ještě i dnes čeká s nasazením zoledronátu až na období, kdy začnou kostní metastázy působit bolesti. Tento přístup vycházel z období, kdy byly k dispozici pouze bisfosfonáty 1. a 2. generace, které zmírňovaly pouze bolest, ale nesnižovaly riziko SREs. Mnohem účinnější zoledronát (graf + obr. 2), je však vhodné nasadit již ve stádiu asymptomatických kostních metastáz, kdy také u těchto pacientů je prokázán jasný efekt na snížení SREs, což zlepšuje osud těchto nemocných.^{4,8,11}