

Praktický přístup k pacientovi s kostními metastázami u urologických nádorů

MUDr. Milan Král, Ph.D., MUDr. Martin Hrabec, MUDr. Michal Grepl, Ph.D., doc. MUDr. Vladimír Študent, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

Skeletální postižení je jednou z nejzávažnějších kapitol v diagnostice a terapii pokročilých uroonkologických onemocnění. Jde o komplexní proces narušující normální osteogenezi, který ve svém důsledku vede ke vzniku kostních bolestí, k anémii při postižení kostní dřevě neoplastickými buňkami či jejich působky a hlavně ke snížení stability zejména axiálního skeletu s vyšším rizikem patologických fraktur a s tímto souvisejících míšních kompresí. V přehledném článku prezentujeme současné diagnosticko-terapeutické možnosti u pacientů se skeletálními metastázami. Vedle specifických přístupů v prevenci a terapii kostního postižení (analgoterapie, radiační léčba a léčba radioizotopy, chirurgická léčba, léčba bisfosfonáty a novými léky) se uplatňují i nespecifické postupy (suplementace vitamínu D, kalcia či přiměřená pohybová aktivita). Závažnost skeletálních změn v uroonkologii spočívá v obtížné léčbě s často nedostatečnou klinickou odpovědí a z tohoto důvodu zůstává toto téma výzvou pro další klinický výzkum.

Klíčová slova: kostní metastázy, léčba, karcinom, radioterapie, bisfosfonáty.

Practical approach to a patient with bone metastases in urological malignancies

Skeletal involvement is one of the most serious topics in diagnostics and therapy of metastatic urooncological malignancies. It is a complex process affecting normal osteogenesis which has as a consequence onset of skeletal pain, anemia due to involvement of red bone marrow by neoplastic cells and their factors. The main danger is instability of axial skeleton with increased risk of pathological fractures and related spinal cord compression. In this review we present current diagnostical and therapeutic options in patients with skeletal metastasis. Besides specific approaches in prevention and therapy of bone metastasis (analgothrapy, radiation therapy, therapy with isotopes, bisphosphonates, surgery and novel drugs) also non-specific approaches play important role (vitamin D supplementation, calcium and physical activity). The severity of skeletal changes in oncurology is cause usually due to insufficient clinical response and this is the challenge for further clinical research in near future.

Kew words: bone metastasis, therapy, cancer, radiation, bisphosphonates.

Urolog. pro Praxi, 2011; 12(1): 12–17

Úvod

S rostoucí dostupností a kvalitou diagnostických technik se zvyšuje zachyt nádorových onemocnění v časných stádiích. I přesto však tvoří lokálně pokročilá a metastatická onemocnění nemalou skupinu, nádory urologického původu nevyjímaje. Předpokládá se, že až 50% pacientů, kteří zemřou na malignitu, má v době úmrtí kostní metastázy (1). Nejvyšší riziko vzniku kostních metastáz je u pacientů s karcinomem prostaty, karcinomem prsu a mnohočetným myelomem. V okamžiku, kdy dochází k metastatickému rozsevu do skeletu, se značně zužují terapeutické možnosti a úkolem lékaře je zpomalit další progresi onemocnění nebo alespoň zlepšit kvalitu života pacienta. Přímé komplikace postižení kostí zahrnují skeletální bolesti, vznik patologických fraktur a zejména pak riziko míšní komprese při postižení axiálního skeletu. Kromě toho může dojít až k život ohrožující hyperkalcémii. Metastatická kostní onemocnění jsou značně heterogenní skupinou. Pacienti se liší přežíváním specifickým pro karcinom při solitární vs. mnohočetných kostních metastázách (36 vs. 24 týdnů)

a dále je jejich prognóza odlišná vlivem různého primárního typu karcinomu (pacienti s kostním postižením při karcinomu prostaty či prsu mají lepší perspektivu než např. pacienti s karcinomem plic s odpovídajícím stavem skeletu) (2). Různé typy kostních metastáz jsou uvedeny v tabulce 1.

V současné době se nabízejí nové možnosti nejen v diagnostice, ale i terapii malignit ve fázi kostního postižení. Důvodem, proč často dochází k metastazování právě do axiálního skeletu, je výrazné zastoupení červené kostní dřevě. Jednou z hypotéz je (konkrétně v případě karcinomu prostaty) retrogradní šíření nádorových buněk do pánevních kostí a páteře tzv. Batsonovým venózním komplexem. Následně interakcí osteoblastů, osteoklastů a fibroblastů a zejména pak jejich růstovými faktory, cytokiny a adhezivními molekulami dochází na principu teorie „seed and soil“ k zachycení neoplastických buněk v kostní matrix a jejich další proliferaci. Z faktorů produkovaných nádorovými buňkami jmenujme osteoklasty stimulující faktory – macrophage colony-stimulating fac-

tor (M-CSF, CSF1), parathyroid hormone-related protein (PTHrP) a další interleukiny (TGF, IGF, FGF, PDGF); naopak stromální buňky kostní dřevě exprimují faktory nezbytné pro osteoklastogenezi (3).

Anamnéza, klinický obraz a fyzikální vyšetření

V rámci odběru anamnézy se zaměřujeme na lokalizaci, charakter a délku trvání bolesti, přičemž je nutno brát na zřetel i možnost jiných příčin skeletálních bolestí (zánětlivé, degenerativní a posttraumatické). Pro kostní bolesti při metastázách bývá typický pozvolný nástup v řádech týdnů i měsíců, ačkoli existují výjimky – akutně vzniklá bolest či závažná neurologická symptomatologie např. při míšní kompresi z důvodu náhle vzniklé patologické fraktury. Dále se naše pozornost zaměřuje na nutnost užívání analgetické medikace (frekvence podávání, síla léků a jejich charakter, tj. léky skupiny NSAID, slabý či silný opioid, efekt této léčby a ovlivnění běžných denních aktivit z důvodu bolesti). V rámci klinického vyšetření se pak zaměřujeme

Tabulka 1. Typy kostních metastáz dle primárního karcinomu

Převážně osteoblastické metastázy
Prostata
Karcinoid
Gastrinom
Malobuněčný karcinom plic
Hodgkin lymfom
Meduloblastom
Převážně osteolytické metastázy
Renální karcinom
Melanom
Dlaždicobuněčný karcinom dýchacího traktu
Mnohočetný myelom
Nemalobuněčný karcinom plic
Karcinom štítné žlázy
Non-Hodgkin lymfom
Smíšeně osteoblastické i plastické metastázy
Karcinom prsu
Karcinomy GIT
Dlaždicobuněčné karcinomy většiny primárních míst

Tabulka 2. Nejčastější biochemické markery kostního obratu (převzato z 4)

Markery kostní resorpce
■ v séru – ICTP, CTx
■ v moči – kalcium, hydroxyprolin, N- a C-telopeptidy, pyridinolin a deoxypyridinolin
Markery kostní formace
■ v séru – osteokalcin, alkalická fosfatáza (kostní frakce), propeptid kolagenu I

na palpačně dostupná místa k posouzení patologických expanzí či bolestivosti (lebka, klavikula, sternum, žebra, páteř). S rozvojem a zvýšením dostupnosti a výtěžnosti paraklinických vyšetření však klasické fyzikální vyšetření v případě kostních metastáz ustupuje do pozadí, ačkoli odhalení měkkotkáňového charakteru metastáz je rozhodující pro volbu terapie (např. neúčinnost aplikace radioizotopů na jiné než kostní změny). Značně negativní vliv na fyzický, ale i psychický stav pacienta má nástup tzv. kostních příhod, skeletal related events (SREs) – tedy stavů, kdy dochází k bolestem postižených kostí, míšním kompresím, patologickým frakturám (zpravidla nosných kostí), k symptomatické hyper- či hypokalcemii a anémii při infiltraci červené kostní dřeně nádorovými buňkami či prostřednictvím nádorem secernovaných cytokinů. Klinická závažnost SREs spočívá mj. i ve faktu, že k patologickým frakturám dochází až u 22 % pacientů s karcinomem prostaty, přičemž nejčastěji bývá

Obrázek 1. FRAX kalkulátor (dostupný na (8))

Calculation Tool

Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: Denmark

Name/ID:

About the risk factors

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth

Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex

☐ Male ☐ Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture

☒ No ☐ Yes

6. Parent fractured hip

☒ No ☐ Yes

7. Current smoking

☒ No ☐ Yes

8. Glucocorticoids

☒ No ☐ Yes

9. Rheumatoid arthritis

☒ No ☐ Yes

10. Secondary osteoporosis

☒ No ☐ Yes

11. Alcohol 3 or more units per day

☒ No ☐ Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)

Select DXA

Clear Calculate

Tabulka 3. Stupňovitá léčba bolesti dle WHO

III. stupeň – silná bolest		
I. stupeň – mírná bolest	II. stupeň – střední bolest	silný opioid +/- neopioidní analgetikum
neopioidní analgetikum	slabý opioid + neopioidní analgetikum	

postižen axiální skelet (5). Podrobnou analýzou celé řady proměnných parametrů v univariantní i multivariantní studii Berruti, et al. (6) zjistili, že pacientův celkový stav (performance status), sérová hladina ALP a N-terminální propeptid kolagenu I (NTx, viz dále) přímo korelovaly s vyšším rizikem vzniku SRE. Vstupní Gleasonovo skóre, sérové PSA, hemoglobin, sérový albumin, typ kostních metastáz (osteoplastické vs. osteolytické) a délka androgen-deprivační terapie však se vznikem kostních symptomů nesouvisely. Výše zmíněná práce Beruttiho dále prokázala, že existuje souvislost mezi proměnnými v multivariantní analýze, konkrétně mezi rozsahem/četností kostních metastáz a mírou bolesti skeletu měřeno dle vizuální škály bolesti (VAS). Obdobných výsledků dosáhl ve smyslu vyššího rizika úmrtí při vyšší četnosti kostních metastáz i Noguchi, et al. (7). V rámci zhodnocení celkového stavu a míry rizika vzniku SREs byl vytvořen model nazývaný WHO Fracture Risk Assessment (FRAX) (obrázek 1). Tento model při vložení příslušných údajů (hodnota BMD – bone mineral density + přítomnosti rizikových faktorů) vypočítá 10leté riziko vzniku kostní fraktury krčku femoru a 10leté riziko větší fraktury z důvodu osteoporózy (femur, sternum, páteř, rameno,

zápěstí ...) (8). Dokonce srovnáním modelu FRAX a tradičního T-skóre při densitometrii (-2,5 a méně) bylo zjištěno, že FRAX umožňuje identifikovat větší množství mužů zasluhujících medikamentózní terapii pro riziko vzniku SREs (9–11).

Diagnostika kostních metastáz
Zobrazovací vyšetření

V současné době bylo standardní rtg vyšetření skeletu nahrazeno scintigrafií kostí (fosfát značený techneciem), která se tak stala nejběžnější vyšetřovací modalitou k posouzení přítomnosti skeletálních metastáz. Její výhodou je relativně příznivá cena, dostupnost a časnější odhalení metastáz např. oproti rtg, ačkoli specifita není optimální (12). Již zmíněný rentgenový snímek pak bývá využíván k doplnění při nejasném nálezu na scintigrafii. Další možností je celotělové vyšetření nukleární magnetickou rezonancí (NMR) – tato je schopna odhalit případné kostní metastázy dříve a s vyšší senzitivitou než scintigrafie (senzitivita a specifita NMR ve srovnání se scintigrafií byla 92 % vs. 93 % a 91 % vs. 82 %). Ačkoli FDG-PET/CT má nižší senzitivitu než celotělová NMR (78 % vs. 94 %), specifity se příliš neliší (80 % vs. 76 %) a diagnostická přesnost byla signifikantně lepší

pro celotělovou NMR (91 % vs. 78 %). V jiné studii zaměřené na staging karcinomu prostaty bylo srovnáváno ^{11}C -choline-PET/CT a celotělová NMR, přičemž nebyl shledán signifikantní rozdíl ve výtěžnosti vyšetření.

Laboratorní vyšetření

Ukazatele kostního obratu při skeletálních metastázách lze rozdělit do dvou skupin – markery osteoformace a osteoresorpce. Mezi markery osteoformace patří kostní izoenzym alkalické fosfatázy (kostní ALP) a osteokalcin. **Kostní ALP** má krátký biologický poločas (1–2 dny). Tento izoenzym je lokalizován v membráně osteoblastů a jeho hladina je přímo úměrná osteoklastické aktivitě (zvyšuje se při diferenciaci osteoblastů a tedy při zvýšeném kostním obratu).

Osteokalcin (neboli tzv. Gla-protein) je zřejmě nejčastěji zastoupeným nekolagenním proteinem kostní hmoty a jeho prekurzorová molekula je produkována osteoblasty. Další (ač méně časté) využití nabízí osteoblasty produkované **N-terminální a C-terminální propeptid kolagenu I (NTx a CTx)**; jejich sérové hladiny odrážejí tvorbu kolagenu v kostech, nikoli však jeho mineralizaci (souvisí pak s nižší pevností a tedy vyšší fragilitou u osteoplastických metastáz u karcinomu prostaty). Osteomarkery resorpce reprezentují **pyridinolin a deoxypyridinolin (DPD a PD)**. Jde o tzv. cross-links, tj. příčné spoje stabilizující sousedící molekuly kolagenu. Za zmínku stojí, že zvýšená hladina deoxypyridinolinu v moči koreluje s kostními metastázami u karcinomu prostaty (ale i prsu) častěji, než jsou detekovatelné na RTG. **Hydroxyprolin** stanovovaný v moči je přítomen v molekulách kolagenu, z něhož je uvolňován jak v průběhu osteoformace, tak resorpce – formace se však na celkové hladině podílí pouze z cca 10 %, a hydroxyprolin je tedy považován za marker degradace kosti. Dalším významným ukazatelem resorpce jsou **telepeptidy kolagenu I** (C-terminální a N-terminální – **ICTP a INTP**). S ohledem na dostupnost a náročnost vyšetření výše zmiňovaných osteomarkerů je jejich využití v klinické praxi ve většině případů pouze doplňkové. Spíše než v primární diagnostice skeletálních metastáz jsou tak tyto osteomarkery přínosné v rámci monitorace průběhu choroby a efektu léčby. Např. pro průběh léčby bisfosfonáty (konkrétně kyselinou zoledronovou) je obvyklý pokles hladiny osteomarkerů s výjimkou CTx (13).

Léčba kostních metastáz

Základem léčby jsou jednak obecná doporučení, jakými jsou přiměřená pohybová

aktivita, omezení konzumace kávy, alkoholu, ukončení kouření, užívání vitamínu D a kalcia jako potravinových doplňků, jednak konkrétní léčebné postupy:

- androgen deprivační terapie (platí pro karcinom prostaty) a chemoterapie (s ohledem na rozsah tématu není předmětem tohoto sdělení)
- medikamentózní (NSA, slabé/silné opioidy)
- radioizotopy
- chirurgická intervence
- zevní radioterapie (lokální či „hemi-body“)
- bisfosfonáty
- další možnosti – denosumab, toremifen

Medikamentózní terapie

V současné době je léčba nádorové bolesti vedena stupňovitě dle doporučení WHO. Bolest I. stupně (mírná) je léčena neopioidními analgetiky (skupina analgetik/antipyretik – paracetamol, metamizol, a dále nesteroidních antiflogistik – ibuprofen, diklofenak, indometacin, nimesulid, meloxicam). Léčba bolesti II. stupně (středně silná bolest) je vedena kombinací neopioidních analgetik a slabého opioidu (kodein, dihydrokodein a tramadol). K léčbě silné bolesti, tj. III. stupně dle žebříčku WHO, se používají silné opioidy v perorální, injekční či transdermální formě (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon či buprenorfin). Významnou úlohu hrají koanalgetika k léčbě bolestí z kostních metastáz, a to kortikoidy (prednison, metylprednison a dexametazon) a bisfosfonáty (nejčastější kyselina zoledronová – viz dále) (14, 15). Léčba bolesti nižších stupňů může být vedena urologem, onkologem či praktickým lékařem, v komplikovanějších případech bývá pacient předáván do péče specializovaných poraden.

Terapie radioizotopy

Prvotním předpokladem, aby byla aplikace radiofarmaka (RF) účinná, je jeho akumulace v lézi při scintigrafii skeletu v rámci primárního vyšetřování a současně korelace místa akumulace se zdrojem bolesti. Není-li totiž zdrojem bolesti kostní metastáza, ale např. radikulární bolest při útlaku nervu při patologické kostní fraktuře, nenastane očekávaný analgetický efekt. V současné době máme z radioizotopů k dispozici preparáty obsahující stroncium (^{89}Sr , Metastron), samarium-etylendiamintetrametylenfosfonát (^{153}Sm -EDTMP, Quadramet), rhenium hydroxyetylendifosfonát (^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP) a $^{223}\text{radium}$ (Alfaradin, t. č. ve III. fázi klinického výzkumu) (16, 17). V současné době je jen okrajově využíván radioizotop fosforu

(^{32}P) s ohledem na značnou hematotoxicitu (18). Z radiobiologického hlediska se jedná v případě izotopů stroncia, rhenia a fosforu o čisté beta-zářiče, samarium jako jediné krom beta-záření emituje i gama-záření a v případě radia se jedná o alfa-zářič. Jednotlivé zářiče se však liší jednak svým radiačním poločasem, jednak emitovanou energií. Obecně platí, že čím vyšší energie zářiče, tím hlubší tkáňový průnik, který má sice vyšší terapeutický vliv na cílovou tkáň, avšak za cenu vyšší toxicity na kostní dřev. Poločas zářiče je důležitý z hlediska radiační hygieny – např. samarium má ve srovnání se stronciem výrazně kratší poločas a tedy jeho analgetický efekt na kosti stejně jako úprava myelotoxicity nastává častěji. Aplikace radiofarmaka je intravenózní. Při aplikaci např. stroncia, což je kalciový analog, dochází k jeho deponování v místech s největším obratem kalcia, tj. v metastázách kostí. Efekt léčby lze očekávat cca 2–3 týdny po aplikaci s maximálním efektem 6 týdnů od aplikace (19). Jak pro samarium, tak stroncium je typické, že u malé skupiny pacientů dochází po aplikaci k přechodnému zhoršení kostních bolestí, tzv. flare up. U pacientů, kteří pozitivně zareagovali na prvotní aplikaci RF a následně u nich došlo k recidivě kostního algického syndromu, je možno zvážit po vymezení případných nežádoucích účinků další aplikaci izotopu (18, 20). Před případnou aplikací radiofarmaka je nutno zhodnotit renální funkce. S ohledem na eliminaci RF ledvinami je proto léčba izotopy kontraindikována při renální insuficienci. Dále je nutno zhodnotit stav trombocytů a neutrofilů v krevním obraze. U pacientů s trombopenií ($< 100\,000/\mu\text{L}$) či neutropenií ($< 2\,000/\mu\text{L}$) je taktéž aplikace RF kontraindikována z obavy z další alterace hematopoézy.

Chirurgická léčba

Účelem chirurgické léčby kostních metastáz je v případě karcinomu prostaty zabránění vzniku patologické fraktury či stabilizace fraktury již vzniklé. S ohledem na postižení kostí axiálního skeletu a nosných kostí (femur, tibia) je tato léčba doménou ortopedů a neurochirurgů. Po provedení stabilizačního výkonu je tento doplněn zevní radioterapií postiženého místa. V případě renálního karcinomu a solitární metastázy do skeletu je metodou volby (je-li technicky možná) široká resekce resp. metastazektomie s ohledem na chemo- a radiorezistenci renálního karcinomu. Tito pacienti profitují z chirurgické léčby nejen z hlediska kvality života, ale i delšího přežívání (2, 21, 22).

Zevní radioterapie

Radioterapie (RT) kostních metastáz může být cílena na konkrétní izolované ložisko ve skeletu či plošně jako tzv. hemi-body irradiation. Cílem je jednak analgetický, ale i stabilizační efekt na postižené místo. Paliativní RT skeletu může být cílena jako monoterapie či jako doplňková k primárnímu chirurgickému výkonu na skeletu. Bylo totiž prokázáno, že pacienti po stabilizačním zákroku na skeletu s doplněním cílené radioterapie měli signifikantně nižší četnost selhání chirurgického zákroku než pacienti bez RT (3 % vs. 15 %) (22). Při indikaci cíleného ložiskového ozáření či „hemi-body“ ozáření je rozhodující rozsah kostního postižení a symptomatologie. Metaanalýzy srovnávající různá schémata (jednorázové ozáření – „single shot“ vs. frakcionování) a dávky (8–30 Gy) dokládají srovnatelnou analgetickou účinnost, ačkoli nutnost opakování analgetické RT je mírně vyšší při jednorázové RT (18, 23, 24, 25).

Léčba bisfosfonáty

Bisfosfonáty (BF) jsou syntetická analoga pyrofosfátu, jejichž principem účinku je potlačení endogenní kostní resorpce supresí aktivity osteoklastů. Dochází tak nejen ke snížení kostních bolestí a tedy i snížení spotřeby analgetik, ale BF také snižují riziko patologických fraktur a nutnost chirurgických intervencí pro skeletální postižení. BF tak zlepšují nejen kvalitu života, ale dle dosud dostupných údajů zřejmě prodlužují i celkovou dobu přežití (týká se klodronátu při léčbě karcinomu prostaty) (25, 26, 27). S ohledem na biochemickou strukturu, aplikační formu, farmakokinetiku a účinnost je dělíme na preparáty neobsahující dusík (klodronát, etidronát, tiludronát) a preparáty s dusíkem, tzv. aminobisfosfonáty (alendronát, ibandronát, pamidronát, risendronát a zoledronát). Perorální formy bisfosfonátů nedosahují zdaleka tak pozitivních klinických výsledků jako jejich intravenózní formy s ohledem na nízkou resorpci z gastrointestinálního traktu. V současné době jsou v ČR registrovány k léčbě kostních metastáz klodronát, pamidronát, ibandronát a zoledronát. Na podkladě studií III. fáze má ze všech BF nejvyšší účinek preparát III. generace kyselina zoledronová (Zometa). Ve studii srovnávající placebo, dávku 4 mg a 8 mg i.v. v 15minutové infuzi u metastatického karcinomu prostaty bylo zjištěno, že při dávce 4 mg i.v. v 3týdenních intervalech došlo k signifikantnímu snížení rizika vzniku SREs (z 44 na 33 %). Současně oddaluje dobu do vzniku SREs o 6 měsíců (28, 29, 30, 31). Benefit zoledronátu je prokázán nejen u karcino-

Tabulka 4. Redukce dávkování kys. zoledronové při poruše renálních funkcí

Clearence kreatininu (ml/min)	Dávka á 3–4 týdný
50–60	3,5 mg
40–49	3,3 mg
30–39	3,0 mg
méně než 30	nedoporučuje se

mu prostaty, ale i měchýře či ledviny. V případě karcinomu prostaty je indikací aplikace zoledronátu hormonálně rezistentní karcinom (HRCP) s prokázanými metastázami ve skeletu, ačkoli je doložen pozitivní efekt i u pacientů s HRCP bez kostních metastáz či u pacientů se symptomatickým hormonálně senzitivním karcinomem se skeletálními metastázami. Maximálního efektu je dosahováno při dlouhodobé aplikaci zoledronátu (tj. více jak 12 měsíců), a to zejména u pacientů v dobrém biologickém stavu; s aplikací by se mělo u těchto pacientů pokračovat i přes případně vzniklé skeletální komplikace. Spolu s aplikací bisfosfonátů je doporučována suplementace kalcia (1 g/den) a vitamínu D₃ (800 IU/den).

Před zahájením podávání zoledronátu je třeba posoudit renální funkce (kreatininemii), a to před každým podáním léku. Pokud dojde ke zjištění alterace renálních funkcí, je nutno zoledronát vysadit a léčbu znovu zahájit při návratu hodnot kreatininu do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty. Při přetrvávající renální poruše a nezbytnosti pokračování v léčbě je nutno snížit dávku zoledronátu a prodloužit dobu infuze (31, 32) (tabulka 4).

Nežádoucím účinkem podávání BF je osteonekróza čelisti. Jde o vzácný jev vyskytující se při intravenózní léčbě dusíkatými BF (velmi vzácně i u perorálních forem). Frekvence výskytu osteonekrózy dosahuje v prospektivních studiích u karcinomu prostaty až 18 % (34). Rizikovými faktory jsou zubní zákroky, zánětlivé procesy v dutině ústní, nedostatečná hygiena a přítomnost zubní náhrady, přičemž riziko vzniku závisí na dávce bisfosfonátu a době jeho aplikace. Mezi další rizikové faktory patří současná chemoterapie, léčba glukokortikoidy a thalidomidem. Prevencí je důsledná ústní hygiena a řádné stomatologické vyšetření před zahájením léčby. Pokud je však nutný stomatologický výkon v průběhu léčby BF, je možno zvážit dočasné přerušení léčby, ačkoli neexistují data dokládající, že by vysazení BP u pacientů podstupujících stomatologický zákrok snižovalo riziko osteonekrózy čelisti. V každém případě se doporučuje podání širokospektrého ATB 7 dní před a 7 dní po výkonu, nebo až do zhojení rány, jedná-li se o náročnější zákrok (32, 33, 35). Méně závaž-

nými, o to častějšími jsou chřipkovité příznaky přítomné v průběhu 1–2 dní po aplikaci BF, které však dobře reagují na běžná antipyretika (36).

Nové možnosti léčby kostních metastáz

Jedním z nadějných preparátů je lidská monoklonální protilátka denosumab. Jeho potenciální přínos vychází z teorie, že zrání a aktivita osteoklastů ve zdravé i metastaticky postižené kosti závisí na cytokinu nazývaném RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) produkovaným osteoblasty. Expresi RANKL zvyšují nádorové buňky, které současně snižují expresi přirozeného inhibitoru pro RANK ligand – osteoprotegerinu. Z tohoto důvodu dochází v kostech infiltrovaných nádorovými buňkami ke zvýšené osteolytické aktivitě (37). Inhibicí RANKL denosumabem dochází k útlumu osteolytické aktivity a tím i ke snížení výskytu SREs i ve srovnání s bisfosfonáty ve studii II. fáze (38). Krom metastatického skeletálního postižení se denosumab ukázal jako přínosný i v terapii postmenopauzální osteoporózy (39), je však třeba dalších studií k ověření klinického přínosu.

Toremifen (derivát tamoxifenu) je dalším z preparátů s předběžně slibnými výsledky. Jde o selektivní modulátor estrogenových receptorů, který ve fázi III klinického výzkumu prokázal snížení incidence SRE u pacientů s karcinomem prostaty léčených androgenní deprivací. Naopak se u těchto pacientů zlepšila kostní denzita, poklesly markery kostního obratu a zlepšil se lipidový profil (40).

Literatura

1. Mundy, GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584.
2. Fottner A, Szalantzy M, Wirthmann L, Stähler M, Baur-Melnyk A, Jansson V, Dürr HR. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010; 11: 145.
3. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345.
4. Fontana A, Delmas PD. Markers of bone turnover in bone metastases. *Cancer*. 2000; 88(12 Suppl): 2952–2960.
5. Kolombo I, Kolombova J, Dvořáček J, Hanuš T, et al. Skeletální postižení v uroonkologii. *Galen* 2005, p. 47.
6. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C, Vana F, Lamanna G, Tampellini M, Porpiglia F, Ange- li A, Scarpa RM, Dogliotti L. Predictive factors for skeletal

complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2005; 93(6): 633–638.

7. Noguchi M, Kikuchi H, Ishibashi M, Noda S. Percentage of the positive area of bone metastasis is an independent predictor of disease death in advanced prostate cancer. *Br J Cancer*. 2003; 88(2): 195–201.

8. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.

9. Adler RA. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas*. 2010 Dec 1.

10. Adler RA, Hastings FW, Petkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX. *Osteoporos Int*. 2010; 21(4): 647–653. Epub 2009 Jun 17.

11. Saylor PJ, Kaufman DS, Michaelson MD, Lee RJ, Smith MR. Application of a fracture risk algorithm to men treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2010; 183(6): 2200–2205.

12. Heidenreich A, Albers P, Classen J, Graefen M, Gschwend J, Kotzerke J, Krege S, Lehmann J, Rohde D, Schmidberger H, Uder M, Zeeb H. Imaging studies in metastatic urogenital cancer patients undergoing systemic therapy: recommendations of a multidisciplinary consensus meeting of the Association of Urological Oncology of the German Cancer Society. *Urol Int*. 2010; 85(1): 1–10. Epub 2010 Jul 26.

13. Lein M, Wirth M, Miller K, Eickenberg HU, Weissbach L, Schmidt K, Haus U, Stephan C, Meissner S, Loening SA, Jung K. Serial markers of bone turnover in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid for detection of bone metastases progression. *Eur Urol*. 2007; 52(5): 1381–1387. Epub 2007 Feb 20.

14. Sláma O, Vorlíček J. Nádorová bolest a možnosti její léčby. *Urol List* 2007; 5(2): 14–20.

15. Doležal T, Hakl M, Kozák J, et al. Medodické pokyny pro farmakoterapii nádorové bolesti – update. *Bolest* 2006; 9(supl 3): 4–8.

16. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med*. 2004; 45(8): 1358–1365.

17. Menda Y, Bushnell DL, Williams RD, et al. Efficacy and safety of repeated samarium-153 lexidronam treatment in a patient with prostate cancer and metastatic bone pain. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 698.

18. Poršová M, Porš J, Kolombo I, Pabišta R. Současná léčba kostních metastáz. *Urolog. Pro Praxi*, 2007; 8(6): 272–280.

19. Dvořáček J, Babjuk M, et al. Nádory prostaty. In: Dvořáček, et al. *Onkourologie*. Praha: Galen a Karolinum, 2005: 381–382.

20. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007; 28(8): 623–630.

21. Jarolim L. Problematika kostních metastáz u karcinomu prostaty. *Urolog. pro Praxi*, 2008; 9(3): 109–111.

22. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu SM, Tannir NM, Yasko AW. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89(8): 1794–1801.

23. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD001793.

24. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastases. *Eur J Pain*. 2002; 6(5): 323–330.

25. ČOS ČLS JEP: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění (2010). http://www.links.cz/odbornici/info_praxe/standardy_10_08/Zaklady_lecby_COS_2010.pdf.

26. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MKB, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long term overall survival results from the MRC PRO4 and Pros5 randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2009; 10: 872–876.

27. Vít V. Možnosti léčby kostního postižení u karcinomu prostaty. *Urol List* 2009; 7(4): 27–30.

28. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458.

29. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879.

30. Matoušková M, Hanuš M. Bisfosfonáty v léčbě kostních metastáz v urologii. *Urolog. pro Praxi*, 2009; 10(5): 282–286.

31. Mechl Z, Kostřica R. Bisfosfonáty v léčbě metastatického kostního postižení. *Onkologie* 2009; 3(2): 106–110.

32. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnani M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol*. 2008; 19(3): 420–432. Epub 2007 Sep 28.

33. Zometa, souhrn údajů o přípravku 2010.

34. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk

factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol*. 2008; 54(5): 1066–1072. Epub 2008 Jun 26.

35. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006; 2(1): 7–14.

36. Sunyecz JA. Zoledronic acid infusion for prevention and treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health*. 2010; 2: 353–360.

37. Neville-Webbe HL, Coleman RE. Bisphosphonates and RANK ligand inhibitors for the treatment and prevention of metastatic bone disease. *Eur J Cancer*. 2010; 46(7): 1211–1222. Epub 2010 Mar 27.

38. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009; 27(10): 1564–1571. Epub 2009 Feb 23.

39. Lewiecki EM. Treatment of osteoporosis with denosumab. *Maturitas*. 2010; 66(2): 182–186. Epub 2010 Mar 16.

40. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, Sieber PR, Malkowicz SB, Rodriguez D, Hancock ML, Steiner MS. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2010; 184(4): 1316–1321. Epub 2010 Aug 17.

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2011

Článek přijat k publikaci: 25. 1. 2011

MUDr. Milan Král, Ph.D.

Urologická klinika LF UP a FN Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

kral.milan@seznam.cz
