

Kostní metastázy u karcinomu prostaty a ostatních urologických nádorů – 1. část

MUDr. Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Metastatický karcinom prostaty je závažným onemocněním s možností pouze paliativní léčby. V naprosté většině případů pacienti s kastračně rezistentním karcinomem prostaty umírají s kostními metastázami. Postižení skeletu je zatíženo vysokou morbiditou a výraznými bolestmi, což má za následek snížení kvality života pacientů. Nové léčebné metody využívají poznatků výzkumu patofyziologie metastatického procesu, především faktorů ovlivňujících vznik a vývoj kostních lézí. Laboratorní markery spolu se zobrazovacími metodami přispívají k hodnocení rozsahu onemocnění a odpovědi na léčbu, v matematických modelech se pak užívají k odhadu prognózy pacientů. Kostní komplikace představují pro pacienta významné riziko zhoršení zdravotního stavu, snížení soběstačnosti a zkrácení celkového přežití.

Klíčová slova: karcinom prostaty, kostní metastázy, diagnostické metody.

Bone metastasis in prostate cancer and other urological malignancies – 1st part

Metastatic prostate cancer is a serious disease with the only palliative therapy possible. In almost all cases castration-resistant prostate cancer patients will die with bone metastasis. Skeletal lesions are associated with greater morbidity and pain, that result in the patients' lower quality of life. Novel therapeutic methods utilize results of the research of metastatic process pathophysiology, especially of factors affecting formation and progression of bone lesion. Laboratory markers together with imaging methods contribute to the clinical staging and treatment response assessment, and are used in mathematical models for the evaluation of prognosis. Skeletal complications represent a great risk of health condition and self-sufficiency worsening as well as shortening of overall survival.

Key words: prostate cancer, bone metastasis, diagnostic methods.

Urol. praxi, 2011; 12(3): 158–163

Úvod

Kost je nejčastějším místem metastazování nádorových onemocnění a více než 70 % pacientů s malignitou umírá s postižením skeletu. Diagnózami největšího významu s ohledem na procento kostních metastáz jsou karcinom prsu a karcinom prostaty (KP). Přítomnost kostních metastáz je nepříznivý prognostický faktor, výskyt kostních komplikací snižuje kvalitu života a limituje celkové přežití pacientů. Pochopení patofyziologie vzniku metastatického postižení skeletu umožnilo vývoj nových terapeutických postupů a zavedení tzv. cílené léčby do komplexního řešení pokročilých urologických malignit. Laboratorní markery kostní resorpce a novotvorby slibují zlepšení odhadu prognózy pacientů s ohledem na odpověď na systémovou léčbu. Význam zobrazovacích metod spočívá v přesném zhodnocení rozsahu onemocnění, odhadu rizika vzniku kostních komplikací a posouzení odpovědi na protinádorovou léčbu. Nové chemoterapeutické režimy s konkomitantním podáváním intravenózních bisfosfonátů nebo monoklonálních protilátek umožňují prodloužení kvalitního života pacientů se závažným onemocněním, kterým metastatické postižení skeletu u urologických malignit bezesporu je.

Epidemiologie kostního postižení u urologických nádorů

Vedoucí místo co do četnosti a socioekonomické závažnosti kostních metastáz zaujímá karcinom prostaty (obrázek 1). Medián doby do progresu PSA po zahájení androgenní blokády u pacientů s lokálně pokročilým KP je 14–20 měsíců, během tří let dochází k metastatickému rozsevu a střední délka celkového přežití je asi 70–90 měsíců. Pro primárně metastatický KP jsou ovšem výsledky léčby méně příznivé (1). Kostní postižení je přítomno až u 75 % pacientů, kteří zemřou na KP (2) a u 20 % mužů dochází k metastatickému rozsevu do jiných orgánů. Karcinom prsu metastazuje do skeletu přibližně v 70 % případů a medián přežití v době diagnózy metastatického postižení se odhaduje na dva roky (3). Incidence karcinomu ledviny je celosvětově nejvyšší v České republice a v posledních třiceti letech se zvýšila přibližně o 40 %, zatímco celkové přežití pacientů s karcinomem ledviny se prakticky nezměnilo (obrázek 2). V době diagnózy má asi 20 % pacientů metastatický rozsev a přibližně v 35 % dojde v průběhu choroby k rozvoji kostních metastáz (4). Uroteliální karcinom močového měchýře (MM) je čtvrtou nejčastější malignitou u mužů a čtyřikrát častější než u žen.

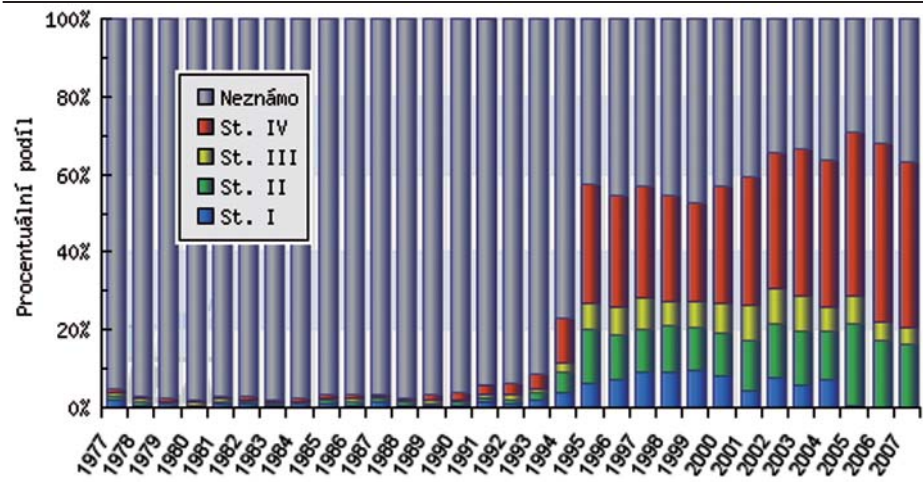
Přibližně třetina pacientů s invazivním tumorem MM má v době radikálního výkonu mikroskopické metastatické postižení, zatímco kostní metastázy v době diagnózy jsou spíše vzácné a dosahují asi 15 % (5). Testikulární nádory metastazují do skeletu vzhledem k efektivní primární terapii zcela ojediněle a v literatuře se objevují pouze jednotlivé kazuistiky (6). Absolutní počty výskytu jednotlivých onkourologických diagnóz včetně pokročilých stadií v České republice jsou zobrazeny v tabulce 1. Z klinického hlediska je nejdůležitější fakt, že v současnosti se nádorové onemocnění, které metastazovalo do skeletu ve vícečetných ložiscích, považuje za nevyléčitelné. Pro vývoj účinných terapeutických látek a režimů je nezbytně nutné porozumět procesu vzniku metastatických ložisek u jednotlivých diagnóz, na jejichž základě je možné cíleně tento proces ovlivnit.

Patofyziologie vzniku kostních metastáz

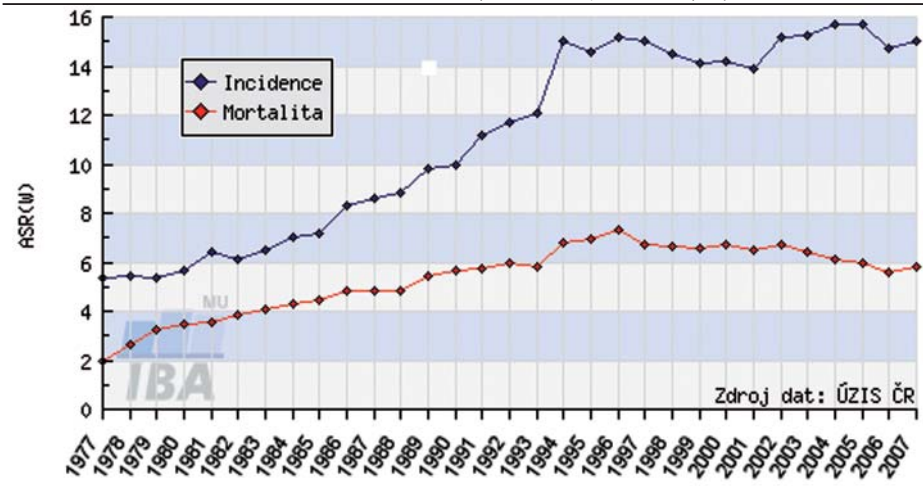
Současné terapeutické postupy reflektují výsledky výzkumu v oblastech molekulární genetiky, biologie a patofyziologie metastatického procesu. Teorii vzniku metastáz u solidních nádorů jako první formuloval před více než

stoletím Stephen Paget (8). Ve své práci se odvolává na závěry vídeňského oftalmologa Ernsta Fuchse, který zmiňoval možnost embolizace nádorových buněk u sarkomu uveálního traktu (9). V polovině minulého století vznikla teorie nádorových kmenových buněk (cancer stem cells – CSC), které vykazovaly rezistenci k cytotoxickým látkám a měly chromozomální znaky odlišné od ostatních nádorových buněk (10). Následné experimenty prokázaly, že CSC mohou vznikat buď z klasických somatických kmenových buněk nebo progenitorových buněk. Kmenové buňky tvoří jen zlomek z celkového počtu nádorových buněk a na svém povrchu prezentují specifické markery, které jsou v současnosti využívány k identifikaci CSC u maligních onemocnění (tabulka 2). Protože kmenové buňky prolifерují v průběhu celého svého životního cyklu, je u nich pravděpodobnost nahromadění onkogenních mutací vyšší než u diferencovaných buněk (11). Na druhou stranu je možné, že diferencované buňky získají zpět vlastnosti kmenových buněk reaktivací specifických signálních cest, odpovědných za samoobnovování a maligní transformaci (12). Tyto změny jsou známy jako epitelálně mezenchymální transformace (EMT), umožňující přežití buněk blokováním apoptotického procesu a odpovědi na reakci imunitního systému. Proces EMT je nezbytný pro morfogenezi v průběhu embryonálního vývoje a regenerace tkání, nicméně u nádorových buněk má za důsledek přechod z iniciálního do invazivního stadia malignity. Mezenchymální fenotyp je doprovázen zvýšenou buněčnou motilitou, efektivní migrací do cílových tkání, schopností produkce komponent extracelulární matrix a odolností k programované buněčné smrti (13). Na průběhu EMT se podílí celá řada procesů, obecně se jedná o aktivaci četných signálních drah, uplatňují se růstové faktory a jejich receptory, cytokiny nebo mikroRNA (14). Proces metastazování je zahájen uvolněním subpopulace buněk primárního tumoru do krevního nebo lymfatického řečiště a migrací těchto buněk do tkání. Nádorové buňky izolované z periferní krve se nazývají cirkulující nádorové buňky (circulating tumour cells – CTC), buňky identifikované v kostní dřeni jako disseminované nádorové buňky (disseminated tumour cells – DTC) (15). Kostní metastázy mohou obecně vznikat ve dvou odlišných formách. Karcinom prostaty vytváří převážně osteoblastické léze, zatímco ostatní urologické malignity se prezentují metastázami osteolytickými. Vznik osteoblastického ložiska je vysvětlován produkcí růstových faktorů buňkami KP, jako jsou platelet-derived growth

Obrázek 1. Vývoj zastoupení klinických stadií v době úmrtí na karcinom prostaty (7)



Obrázek 2. Incidence a mortalita karcinomu ledviny v České republice – vývoj v čase (7)



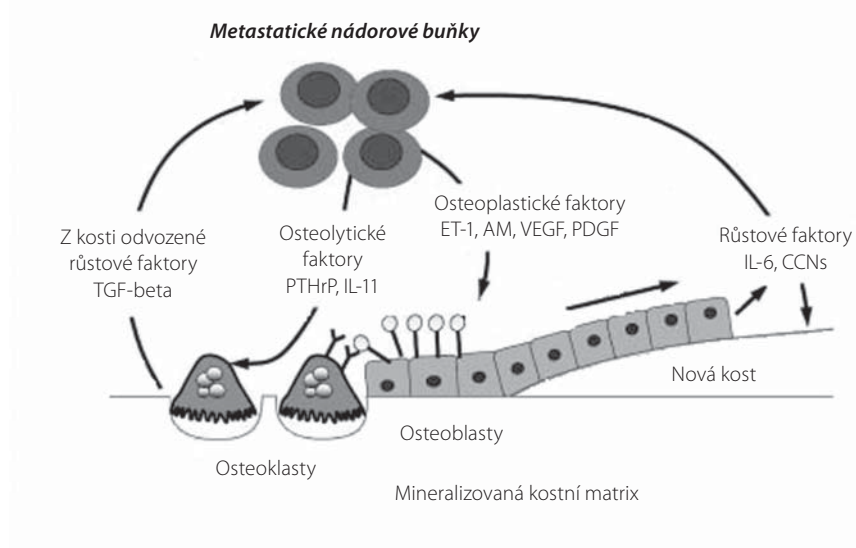
Tabulka 1. Incidence a mortalita urologických nádorů v roce 2007 (absolutní počty) (7)

Diagnóza	Všechna stádia		Stádium M1	
	incidence	mortalita	incidence	mortalita
karcinom prostaty C61	5 094	1 443	586	421
karcinom ledviny C64	2 795	1 199	502	424
karcinom močového měchýře C67	2 487	830	118	85
testikulární karcinom C62	482	54	57	18

Tabulka 2. Kmenové buňky, jejich specifické markery a signální cesty (11)

Orgán	Celkem % kmenových buněk	Povrchové markery	Signální cesta
ledvina	0,9%	CD133	?
prostata	1 %	CD133/CD44/α2β1,Sca-1,CXCR2	PTEN/AKT, SDF1/CXCR4
prs	2–4 %	CD44+/CD24-/ESA+	Wnt, Oct4
pankreas	0,2–0,8 %	CD44/CD24/ESA/CD133	Wnt?
tlusté střevo	0,7–24,5 %	CD133, CD44, GRP49	Wnt, Sonic Hedgehog
játra	< 2 %	CD133	Akt/PKB, BCL-2
maligní melanom	< 1 %	CD133/ABCG2	Notch4
mozek	1–27,5 %	CD133	Notch

factor (PDGF) a insulin-like growth factors (IGF). Nedávné práce upozornily na vliv vazoaktivního peptidu ET-1 na aktivaci osteoblastů cestou endotelinového receptoru A (ET_AR). Aktivací ET_AR dochází ke zvýšené aktivaci genů pro některé cytokiny a signální molekuly (IL-6, TIMP-3, Cyr61, CTGF a RANKL) nebo transkripční faktory (TSC-22, Twist 2 a TGIF). V procesu se dále uplatňuje

Obrázek 3. Bludný kruh kostních metastatických lézí. Převzato z Guise, et al. (16)

aktivace ET_A R cestou NH_2 -terminálních fragmentů paratyroid hormone-related proteinu (PTHrP), ačkoliv samotný protein má převážně osteolytické vlastnosti. Tato látka je také do velké míry odpovědná za vznik hyperkalcémie jako paraneoplastického syndromu u maligních onemocnění (16). Součástí modelace osteoblastického ložiska je i kostní resorpce, identifikovatelná zvýšenou hladinou kostních markerů, jako jsou N-telopeptid a C-telopeptid kolagenu typu I, pyridinolin a deoxypyridinolin (17). Na akceleraci růstu osteoblastických metastáz u KP se nepochybně podílí i samotná léčba, neboť bylo dokázáno, že androgenní deprivace zvyšuje osteoklastickou resorpci a ztrátu kostní hmoty (18), což může mít za důsledek aktivaci osteoblastů a následný vývoj kostních ložisek. Primárně osteolytické tumory produkují mnoho faktorů, které potencují destrukci kostní hmoty. Jedná se hlavně o již zmíněný protein PTHrP, interleukiny (IL-11, IL-8, IL-6) a RANKL (19). Činností osteoklastů je z kostní matrix uvolněna aktivní forma transformujícího růstového faktoru beta ($TGF-\beta$), který stimuluje růst nádorových buněk a produkci PTHrP, který dále stimuluje osteoklasty k další resorpci tkáně, čímž se uzavírá celý bludný kruh (obrázek 3).

Laboratorní markery metastatického postižení

Jako kostní biomarkery označujeme látky, které souvisí s kostním metabolismem a jsou detekovatelné v periferní krvi nebo moči pacienta. Jak bylo zmíněno v předchozí kapitole, při růstu metastázy dochází k destrukci a novotvorbě kostní hmoty, a proto se i relevantní biomarkery rozdělují na dvě skupiny dle vztahu k jednomu z těchto procesů.

Nejvýznamnější biomarkery kostní novotvorby jsou vedlejší produkty kolagenu typu 1, který tvoří asi 90 % kostní matrix. Amino-(PINP) a karboxyterminální (PICP) propeptid prokolagenu jsou do krve uvolňovány při syntéze kolagenu a časně kostní formaci. Alkalická fosfatáza (ALP) je marker střední fáze novotvorby kosti a specifický kostní izoenzym tvoří přibližně 40–50 % celkové ALP. Osteokalcin (OC) je nekolagenní marker pozdní fáze, vznikající při mineralizaci kostní hmoty. Osteoprotegerin (OPG) inhibuje resorpci vazbou na RANKL, čímž brání aktivaci osteoklastů.

Nejznámější biomarkery kostní resorpce jsou degradační produkty kolagenu typu I, například N- a C-terminální peptidové fragmenty. Do krve a do moči jsou také uvolňovány vazebné molekuly kolagenových vláken, pyridinolin (Pyd) a deoxypyridinolin (D-Pyd). C-terminální telopeptid kolagenu (ICTP) je produkován jinou degradační cestou kolagenu než ostatní C-terminální peptidové fragmenty. Kostní sialoprotein (osteopontin – OP) je nekolagenní glykoprotein, produkován osteoklasty, a podporuje jejich adhezi v kostní tkáni (20). Kostní biomarkery mají spíše význam prediktivní a prognostický, jak bude zmíněno v druhé části tohoto přehledného článku. Ve studiích byla prokázána korelace ALP, PINP a PICP s rozsahem kostního postižení (21) nebo signifikantně nižší hladina u pacientů pouze s lokalizovaným nádorem nebo uzlinovým nálezem (22). Nicméně je nutné zmínit, že se jedná většinou o retrospektivní práce a že tyto biomarkery nebyly pro staging malignit nebo hodnocení míry postižení skeletu zatím validizovány. U karcinomu prostaty je možné v diagnostice kostních metastáz využít i hladinu prostatického specifického antigenu

Obrázek 4. Mnohočetné osteoplastické metastázy levostranného femuru i bérceových kostí u 79letého pacienta s karcinomem prostaty

(PSA). Historicky je hodnota $PSA > 100$ ng/ml považována za jasnou známku metastatického postižení (23), nicméně ve velkých souborech bylo toto dogma zpochybněno, i přes vysoké riziko recidivy onemocnění po radikální léčbě (24). Alkalická fosfatáza má vyšší výpovědní hodnotu než PSA (25), nicméně rozdíl není statisticky významný a kombinace obou metod zvyšuje přesnost odhadu až na 98 %. Dle platných doporučení má být další vyšetřování prováděno u pacientů s kostními bolestmi nebo hladinou $PSA \geq 20$ ng/ml nebo Gleasonovým skóre v biopsii 8–10 (26). V současnosti jsou v guidelines Evropské urologické asociace pro diagnostiku kostních metastáz zahrnuty vyšetření ALP u všech typů malignit, u KP ještě vyšetření PSA a u renálního karcinomu navíc sérová hladina vápníku.

Zobrazovací metody

Prostý snímek umožňuje hodnocení důsledků destrukce a novotvorby kostní hmoty, tj. osteolytická nebo sklerotická ložiska. Osteolytické léze se vyznačují projasněním trámčiny s neostřými okraji mezi centrem ložiska a normální kostní hmotou. Většina urologických nádorů vytváří ložiska destrukce, kromě karcinomu prostaty, který se typicky projevuje osteoplastickými metastázami. Rentgenový obraz odpovídá uzlovitým, okrouhlým, dobře ohraničeným ložiskům zhrubělé trámčiny (obrázek 4.). Osteolýza se na prostém snímku projevuje až po ztrátě 30–75 % původní kostní hmoty, což může trvat i několik měsíců. Oproti scintigrafii

Obrázek 5. Mnohočetné osteoplastické metastázy v osovém skeletu, femurech a humerech u stejného pacienta (tzv. superscan)



se senzitivita tohoto vyšetření pohybuje kolem 50 % (27). Prostý snímek kostí je vhodný u pacientů se známým metastatickým postižením při náhlé změně bolestivosti nebo omezení hybnosti k vyloučení patologické fraktury. Počítačová tomografie (CT) zobrazuje oba typy kostních lézí stejně jako okolní měkké tkáně. Díky vysoké rozlišovací schopnosti je možné detekovat malá ložiska časněji než na scintigrafii, vzhledem k vysoké radiační zátěži při zobrazení osového skeletu a náročnosti hodnocení se ale použití CT omezuje spíše na posouzení charakteru suspektních lézí detekovaných pomocí scintigrafie (28). Scintigrafie zatím zůstává zlatým standardem v detekci kostních metastáz se senzitivitou dosahující 95 %, ale velmi nízkou specifitou (obrázek 5.). Nesprávně pozitivní nálezy imitují degenerativní změny, morbus Paget nebo staré fraktury. V diagnostickém algoritmu u suspektní léze na scintigrafii pokračuje prostý snímek, následovaný eventuálně CT nebo magnetickou rezonancí. Nesprávně negativní výsledky může přinést agresivní čistě

Tabulka 3. Senzitivita a specifita jednotlivých zobrazovacích metod a jejich kombinací

Metoda	Reference	Senzitivita	Specifita
Scintigrafie	32	46 %	32 %
Scintigrafie + cíleně rtg	32	63 %	64 %
Scintigrafie + cíleně rtg + cíleně MRI	32	83 %	100 %
MRI osového skeletu	33	100 %	88 %
¹¹ Cho-PET/CT	34	97 %	77 %
¹⁸ F-FDG-PET	35	62–100 %	96–100 %
¹⁸ F-NaF-PET	36	81 %	93 %

Tabulka 4. Efektivní dávka jednotlivých zobrazovacích metod (32)

Metoda	Efektivní dávka (mSv)	Ekvivalent počtu rtg hrudníku
Rtg hrudníku	0,02	1
Rtg pánve	0,7	35
Rtg bederní páteře	1,3	65
Scintigrafie skeletu	4,4	220
PET	7,2	360
CT hrudníku	8	400
CT břicha	10	500
Celotělová PET	25	1 250

Tabulka 5. Současné standartní metody pro zobrazení metastatických lézí v různých orgánových soustavách (32)

Orgánová soustava	Standard	Interval	Alternativní/experimentální metoda	Interval
Lymfatické uzliny	spirální CT s k.l.	8 týdnů	MRI s/bez SPIO	8 týdnů
Plicе	spirální CT	8 týdnů	MRI, dynamická MRI, FDG-PET/CT	8 týdnů
Játra	Multidetektorové spirální CT s k.l.	8 týdnů	MRI, dynamická MRI, MRI se specifickou k.l., FDG-PET/CT	8 týdnů
Skelet	scintigrafie	12 týdnů	MRI osového skeletu, FDG/cholin-PET/CT	8 týdnů
pozn: k.l. – kontrastní látka, SPIO – superparamagnetické partikule oxidu železitého, PET/CT – pozitronová emisní tomografie/počítačová tomografie				

osteolytická léze nebo avaskulární metastáza (tzv. cold spot) (29). V současnosti se v naprosté většině případů provádí planární scintigrafie s aplikací radioizotopu ^{99m}Tc-metylen difosfonátu (^{99m}Tc-MDP). Výhodou vyšetření je jeho dostupnost a relativně nízká radiační zátěž, nevýhodou časová náročnost a již výše zmíněná nízká specifita. Pravděpodobnost positivity scintigrafie stoupá s hladinou PSA a zvyšujícím se Gleasonovým skóre. U pacientů s hladinou PSA < 10 ng/ml je předpoklad metastatického postižení skeletu nižší než jedno procento. Při hladině PSA 10–50 ng/ml je scintigrafie pozitivní přibližně v 10 % případů, při PSA nad 50 ng/ml stoupá pravděpodobnost metastáz na cca 50 % (30). Výhodou magnetické rezonance (MRI) je schopnost přímo detekovat nádorovou tkáň, je možné tedy odhalit metastázu ještě dříve, než se objeví projevy zvýšeného metabolismu a destrukce nebo novotvorby kosti (31). V posledních letech se objevuje použití celotělové MRI v časně detekci skeletálních metastáz nebo spíše tzv. axial skeleton MRI (asMRI), neboť bylo

prokázáno, že zobrazení osového skeletu pomocí MRI je plně dostačující. Senzitivita asMRI je shodná se scintigrafií, nicméně specifita vyšetření je mnohem vyšší. Na základě asMRI došlo ke změně léčebného postupu téměř u třetiny pacientů. Zcela zásadní význam má MRI v hodnocení patologických fraktur páteře s útlakem struktur míšního kanálu. Pozitronová emisní tomografie (PET) využívá zvýšenou akumulaci značeného fluoridu, glukózy nebo cholinu v maligních kostních lézích. Metoda PET poskytuje informace o metabolismu podaných látek, tedy funkční obraz, k lokalizaci léze je PET kombinovaná téměř vždy s CT vyšetřením. Senzitivita PET/CT dosahuje v dostupných pracích 62–100 % a specifita vynikajících 96–100 % (35). Z jednotlivých metabolitů PET skenů a výše diskutovaných vyšetření zatím nevyšel jednoznačný vítěz pro diagnostiku skeletálních metastáz, dle doporučení panelu německých onkologů by se ale další výzkum měl ubírat směrem k MRI osového skeletu, ¹¹Cho-PET/CT a PET s použitím více metabolitů v jednom

vyšetření (32). Přesnost jednotlivých vyšetření a jejich kombinací jsou uvedeny v tabulce 3.

Komplikace kostních metastáz

Incidence kostních komplikací u pacientů s metastatickým postižením skeletu dosahuje 1,5–4,0 příhod ročně na 100 tisíc pacientů (37). Termín kostní komplikace (skeletal-related event, SRE) je značně široký a podle různých definic zahrnuje kostní bolest vyžadující paliativní radioterapii, patologickou frakturu, kompresivní neuropatii nebo myelopatii, nutnost ortopedické intervence a hyperkalcémii. Výskyt SRE napříč onkologickými diagnózami je poměrně uniformní. Paliativní radioterapii u nádorů KP podstoupí až 88% pacientů, u renálního karcinomu asi 78%. Téměř u třetiny pacientů vznikne patologická fraktura a chirurgická intervence pro kompresivní neuropatii je nutná u 10–27% pacientů (38, 39). Vzhledem k tomu, že u většiny pacientů nastane více než jeden typ SRE, je statistické hodnocení velmi obtížné a efekt prevence nebo terapie se hodnotí spíše pomocí redukce tzv. skeletal morbidity rate (SMR). Morbidita spojená se SRE je vypočítána jako počet všech příhod dělený počtem roků v riziku všech pacientů. Roky v riziku jsou obecně počítány od doby diagnózy metastázy do úmrtí pacienta. Na vzniku SRE se podílí lokální růst kostní metastázy s oslabením trámčiny, samotná protinádorová léčba, přirozený úbytek kostní hmoty vzhledem k často vyššímu věku v době diagnózy a u karcinomu prostaty navíc tzv. syndrom kostního hladu (bone hunger syndrome). Syndrom kostního hladu je metabolický jev, který je důsledkem hromadění vápníku v prostředí osteoplastických metastáz. Na základě této falešné deficiencie kalcia dochází ke zvýšené stimulaci příštítných tělísek, a tím k sekundární hyperparatyreóze. Syndrom kostního hladu se vyskytuje asi u třetiny pacientů s metastatickým KP a laboratorně se projevuje elevací parathormonu (PTH), zvýšeným odpadem deoxyrydinolinu v moči a někdy snížením hladiny ionizovaného kalcia (40). Perorální suplementace kalcia se nejvíce jako efektivní a je doporučeno podávat bisfosfonáty, jak bude popsáno v pokračování článku. V popředí zájmu zůstává prevence a léčba SRE u karcinomu prostaty, vzhledem k počtu nemocných, procentuálnímu zastoupení kostních metastáz a relativně delšímu přežití nemocných v době metastatického rozsevu. Nezávislými prognostickými parametry pro vznik SRE jsou u KP rozsah kostního postižení, úroveň skóre bolesti a hladina kostní alkalické fosfatázy (18, 41). V důsledku dlouhodobé

androgenní deprivace dochází prokazatelně ke snížení kostní denzity, a s tím i ke zvýšenému riziku vzniku kostních komplikací, nehledě na další nežádoucí účinky léčby antiandrogeny (42). Bisfosfonáty v perorální i intravenózní formě již získaly povolení amerického úřadu FDA (Food and Drug Administration) k léčbě osteoporózy u mužů při antiandrogenní terapii. O prevenci a léčbě SRE bude pojednávat druhá část tohoto přehledného článku.

Závěr

Ve světle epidemiologických dat je zřejmé, že velká část pacientů s urologickými malignitami trpí metastatickým postižením kostí, které je doprovázeno výraznými bolestmi s nutností aplikace vysokých dávek analgetik nebo paliativní radioterapie. Tito pacienti jsou také vystaveni relativně vysokému riziku kostních komplikací, které přináší další zhoršení kvality života a prognózy. Přesná a šetrná diagnostika je nezbytná pro včasné zahájení léčby, která je až na výjimky ve většině případů pouze paliativní. Nové chemoterapeutické režimy a látky z okruhu tzv. cílené terapie se zaměřují jak na prevenci kostních příhod, tak na zlepšení kvality života a zmírnění bolestí v tomto stadiu maligního onemocnění.

Literatura

- Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 96(7): 985–989.
- Babjuk M, Matoušková M, Finek J, et al. Konsensuální doporučené postupy v urologii. Praha: Galén, 2009: 1–126.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20 Pt 2): 6243–6249.
- Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res.* 2004; 10(18 Pt 2): 6397–6403.
- Taher AN, Kotb MH. Bone metastases in muscle-invasive bladder cancer. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2006; 18(3): 203–208.
- Kalaitzis C, Bantis A, Tsakalidis G, et al. Osteolytic bone destruction resulting from relapse of a testicular tumour 23 years after inguinal orchiectomy and adjuvant chemotherapy: a case report. *J Med Case Reports.* 2009; 3(3): 8702.
- SVOD (System for Visualization of Oncological Dates version 6); <http://www.svod.cz>.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889; 1: 571–573.
- Fuchs E. Das Sarkom des Uvealtraktus. Wien, 1882. Graefe's Archiv für Ophthalmologie, XII, 2, p. 233.
- Makino S. The role of tumor stem-cells in regrowth of the tumor following drastic applications. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 1959; 15(Suppl 1): 196–198.
- Lin EH, Jiang Y, Deng Y, et al. Cancer stem cells, endothelial progenitors, and mesenchymal stem cells: „seed and soil” theory revisited. *Gastrointest Cancer Res.* 2008; 2(4): 169–174.
- Regenbrecht CR, Lehrach H, Adjaye J. Stemming Cancer: Functional Genomics of Cancer Stem Cells in Solid Tumors. *Stem Cell Rev* 2008; 4(4): 319–328.

- Harless WW. Cancer treatments transform cancer cell phenotype. *Cancer Cell Int.* 2011; 11(1): 1.
- Kong D, Banerjee S, Ahmad A, et al. Epithelial to mesenchymal transition is mechanistically linked with stem cell signatures in prostate cancer cells. *PLoS One.* 2010; 5(8): e12445.
- Hunter KW, Crawford NP, Alsarraj J. Mechanisms of metastasis. *Breast Cancer Res* 2008; 10(Suppl 1): S2.
- Guise TA, Mohammad KS, Clines G, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2006; 12(20 Pt 2): 6213–6216.
- Demers LM, Costa L, Chinchilli VM, et al. Biochemical markers of bone turnover in patients with metastatic bone disease. *Clin Chem* 1995; 41: 1489–1494.
- Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7897–7903.
- Pacik D. Význam inhibice RANK ligandu v léčbě kostních komplikací u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty. *Urol List* 2010; 8(4): 58–61.
- Brown JE, Sim S. Evolving role of bone biomarkers in castration-resistant prostate cancer. *Neoplasia.* 2010; 12(9): 685–696.
- Kamiya N, Suzuki H, Yano M, et al. Implications of serum bone turnover markers in prostate cancer patients with bone metastasis. *Urology.* 2010; 75(6): 1446–1451.
- Koopmans N, de Jong IJ, Breeuwsma AJ, et al. Serum bone turnover markers (PINP and ICTP) for the early detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a longitudinal approach. *J Urol.* 2007; 178(3 Pt 1): 849–853.
- Rana A, Karamanis K, Lucas MG, et al. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol.* 1992; 69(3): 277–281.
- Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol.* 2010; 58(1): 1–7.
- Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, et al. Routine bone scans in patients with prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int.* 2001; 88(3): 226–230.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *Eur Urol.* 2010 Oct 28.
- Dotan ZA. Bone imaging in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2008; 5(8): 434–444.
- Van der Wall H. The evaluation of malignancy: metastatic bone disease. In: Murray IPC, Ell PJ, eds. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. Vol 2. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1998: 1169.
- Brown ML. Bone scintigraphy in benign and malignant tumors. *Radiol Clin North Am.* 1993; 31(4): 731–738.
- Lin K, Szabo Z, Chin BB, et al. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 579–582.
- Thomson V, Piat J-B, Gay F, et al. Whole-body MRI for metastases screening: a preliminary study using 3D VIBE sequences with automatic subtraction between noncontrast and contrast enhanced images. *Am J Clin Oncol.* 2008; 31: 285–292.
- Heidenreich A, Albers P, Classen J, et al. 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.
- Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, et al. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol.* 2010; 20(12): 2973–2982.
- Eschmann SM, Pfannenberger AC, Rieger A, et al. Comparison of ¹¹C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer. *Nuklearmedizin.* 2007; 46(5): 161–168.

35. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, et al. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 2942–2953.

36. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18 F fluorocholine and 18 F fluoride PET-CT: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35(10): 1766–1774.

37. Lipton A. Future treatment of bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006; 12 Suppl: 6305s–6308s.

38. Lage MJ, Barber BL, Harrison DJ, et al. The cost of treating skeletal-related events in patients with prostate cancer. *Am J Manag Care*. 2008; 14(5): 317–322.

39. Woodward E, Jagdev S, McParland L, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone*. 2011; 48(1): 160–166.

40. Murray RML, Grill V, Crinis N, et al. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4133–4138.

41. Berruti A, Tucci M, Mosca A, et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2005; 93(6): 633–638.

42. Belej K, Kaplan O. Možnosti systémové léčby karcinomu prostaty. *Urolog. pro Praxi*, 2009; 10(3): 168–174.

Článek přijat redakcí: 4. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 4. 4. 2011

MUDr. Otakar Čapoun

Urologická klinika
VFN a 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha
otakar.capoun@vfn.cz

