

Kostní metastázy u urologických nádorů

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny, Brno

Kosti jsou častým místem metastazování nádorů uropoetického traktu. Součástí komplexní terapie je podání bisfosfonátů nebo monoklonální protilátky denosumabu. Účinek obou spočívá v redukci, oddálení a prevenci kostních komplikací spojených s metastatickým postižením kostí. Pro léčbu kostních metastáz u karcinomu prostaty a ledviny je z bisfosfonátů doporučeno intravenózní podání kyseliny zoledronové. Monoklonální protilátka denosumab prokázala výbornou efektivitu v léčbě metastatického postižení jak karcinomu prostaty, tak ledviny a močového měchýře.

Klíčová slova: malignity urogenitálního traktu, skeletal related-events, kyselina zoledronová, denosumab.

Skeletal metastases in urological tumours

Bones are a frequent site of urological tumour metastases. Comprehensive therapy includes the administration of bisphosphonates or monoclonal antibody denosumab. The effect of both consists in reducing, delaying, and preventing the skeletal complications associated with metastatic bone disease. The bisphosphonate recommended to treat skeletal metastases in prostate and kidney cancers is zoledronic acid administered intravenously. Monoclonal antibody denosumab has shown excellent efficacy in treating metastatic disease in both prostate cancer and kidney and bladder cancers.

Key words: genitourinary tract malignancy, skeletal related-events, zoledronic acid, denosumab.

Urol. praxi, 2013; 14(2): 52–55

Léčba nádorů uropoetického traktu s kostními metastázami doprovázenými algickým syndromem je vždy paliativní, zahrnující jak léčbu systémovou (např. analgetika, hormonální terapii, chemoterapii, cílenou léčbu), tak léčbu lokální (např. místní chirurgické nebo neurochirurgické výkony, zevní radioterapii). Součástí této komplexní terapie je podání bisfosfonátů nebo monoklonální protilátky denosumabu. Účinek obou spočívá v redukci, oddálení a prevenci kostních komplikací spojených s metastatickým postižením kostí. Udržují a obnovují pohyblivost a funkčnost, také zmírňují bolesti. Tzv. skeletal-related events (SREs) zahrnují patologické frak-

tury, kompresy míchy, potřebu paliativní radioterapie, chirurgické výkony na kosti a přítomnost hyperkalcemie.

Při vzniku metastáz se uplatňuje interakce buněk kostní dřeni a buněk nádorových:

- nádorové buňky produkují faktory aktivující a stimulující proliferaci buněk vývojové řady osteoblastů,
- nádorové buňky produkují faktory, které stimulují aktivitu osteoklastů,
- osteoblasty vytvářejí novou kostní tkáň,
- osteoblasty a osteoklasty uvolňují růstový faktor, který stimuluje růst nádorových buněk.

Nejvíce studií fáze III a nejvíce klinických zkušeností z urologických malignit s ovlivněním skeletal-related events je z terapie kostního postižení u karcinomu prostaty. Bisfosfonáty, běžně používané v klinické praxi již několik let, inhibují maturaci osteoklastů, indukují v nich apoptózu, snižují tak počet aktivních osteoklastů a redukci produkce kost resorbujících cytokinů a růstových faktorů ovlivňují kostní destrukci.

Několik randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s první generací bisfosfonátů (etidronát, clodronát, pamidronát), neprokázalo statisticky signifikantní klinický přínos pro pacienty s kostními metastázami u karcinomu

Tabulka 1. Přehled studií s bisfosfonáty redukcími kostní bolest u karcinomu prostaty

Studie	Léčba	Dávka + režim	Hodnocení bolesti	Výsledek	p
Saad F. Randomizovaná dvojitě slepá studie u karcinomu prostaty (n = 422) (1)	ZOL	4 mg i. v. á 3 týdny po dobu 2 let	BPI	Signifikantní redukce BPI ve srovnání s placebem po dobu 24 měsíců	0,024
Ernst DS. Randomizovaná dvojitě slepá studie u karcinomu prostaty (n = 209) (2)	CLO	1 500 mg i. v. á 3 týdny	PPI skóre (0–5)	Redukce skóre bolesti	NS
Rodrigues P. Otevřená, s jedním ramenem u karcinomu prostaty (n = 58) (3)	CLO	i. v. á 28 dní	Vizuální skóre bolesti (0–10)	Průměrné zlepšení ze 7,4 na 2,4 během 3 let	NR
Hering F. Otevřená, s jedním ramenem u karcinomu prostaty (n = 32) (4)	CLO	i. v. á 28 dní	Vizuální skóre bolesti (0–10)	Průměrné zlepšení ze 7,7 na 2,1 během 2 let	NR
Donat DA. Otevřená, s jedním ramenem u karcinomu prostaty (n = 78) (5)	CLO	800 mg/den p. o	Vizuální skóre bolesti (0–10)	Redukce skóre bolesti	NR
Heidenreich A. Studie fáze II u karcinomu prostaty (n = 45) (6)	IBA	6 mg i. v. 3 dny po sobě, poté 6 mg i. v. každé 4 týdny	VAS (0–10)	Redukce skóre bolesti	NR

ZOL – kyselina zoledronová; CLO – clodronát; IBA: ibandronát; i. v. – intravenózní; p.o. – tabletový; NS – nesignifikantní; NR – nehodnoceno; PPI – hodnocení intenzity bolesti podle McGill-Melzack dotazníku bolesti; VAS – vizuální analogová škála

Tabulka 2. Data efektivity a bezpečnosti ze studií fáze III srovnávající denosumab versus kyselina zoledronová u pacientů s malignitami v uropoetickém traktu (11)

Cíl	CRCP	Mnohočetný myelom nebo solidní tumory včetně RCC a nádoru močového měchýře
Efektivita: Medián doby do první SRE	20,7 měsíců (denosumab) vs. 17,1 měsíců (ZOL) p = 0,0008 pro superioritu	20,6 měsíců (denosumab) vs. 16,3 měsíců (ZOL) p = 0,06 pro superioritu
Efektivita: Kumulativní riziko SREs	HR = 0,82; p = 0,008 pro denosumab vs ZOL	HR = 0,90; p = 0,14 pro denosumab vs. ZOL
Bezpečnost: Reakce akutní fáze	8 % denosumab vs. 18 % ZOL; p = nezhodnoceno	6,9 % denosumab vs. 14,5 % ZOL; p < 0,001
Bezpečnost: Hypokalcemie	13 % denosumab vs. 6 % ZOL; p < 0,0001	10,8 % denosumab vs. 5,8 % ZOL; p = nezhodnoceno
Bezpečnost: Zhoršení renálních funkcí	15 % denosumab vs. 16 % ZOL; p = nezhodnoceno	8,3 % denosumab vs. 10,9 % ZOL; p = 0,07
Bezpečnost: Osteonekróza čelisti	2 % denosumab vs. 1 % ZOL; p = 0,09	1,3 % denosumab vs. 1,1 % ZOL; p = 1,00

CRCP – kastročasně refrakterní karcinom prostaty; HR – hazard ratio; RCC – renální karcinom; ZOL – kyselina zoledronová

prostaty. Studie s tabletovým a injekčním clodronátem, ibandronátem a kyselinou zoledronovou demonstrovaly analgetický efekt (tabulka 1).

Pro léčbu kostních metastáz u karcinomu prostaty je doporučeno intravenózní podání kyseliny zoledronové. V prospektivní klinické studii, která probíhala 24 měsíců (n = 643, z toho 122 léčených absolvovalo kompletní léčbu po dobu 24 měsíců), byly 4 mg kyseliny zoledronové v i.v. formě aplikovány každé 3 týdny. Bylo dosaženo signifikantních výsledků v oddálení doby do první příznaků souvisejících s metastatickým postižením skeletu o > 5 měsíců (488 dní versus 321 dní, p = 0,009) a snížení rizika jejich vzniku o 36 % (HR 0,64, 95 % CI 0,49–0,85; p = 0,002) ve srovnání s placebem. Kyselina zoledronová statisticky signifikantně o 11% redukovala počet pacientů s SREs, a to napříč celým spektrem komplikací (38% ve skupině léčených versus 49% v kontrolní skupině, 95 % CI -20,2% do -1,3%; p = 0,028). Při retrospektivním hodnocení, z hlediska dlouhodobého přínosu (7), kyselina zoledronová signifikantně redukuje incidenci (p = 0,017) a oddaluje vznik (p = 0,006) další SRE ve srovnání s placebem (8).

Pro naši běžnou klinickou praxi v léčbě metastatického postižení kostí u urologických malignit jsou k dispozici clodronát, ibandronát jak v tabletové, tak injekční formě a pamidronát, kyselina zoledronová v injekční formě. Maximální úhrada ze zdravotního pojištění se u injekčních forem pohybuje v rozmezí 6 až 8 tisíc Kč na jedno podání. Kyselina zoledronová je v běžné praxi nejčastěji aplikována jedenkrát za 3–4 týdny za současného denního podání vitamínu D a vápníku.

Denosumab je monoklonální protilátka, která se s vysokou specifitou a efektivitou váže na RANKL a neutralizuje jej. RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand) je produkován osteoblasty. Blokáda jeho vazby na receptor RANK vede k inhibici tvorby, funkce a životnosti osteoklastů. Tím dochází ke snížení osteoresorpce

a destrukci kosti způsobené nádorovým bujením. Efektivita denosumabu byla hodnocena ve třech velkých randomizovaných studiích fáze III – jedna u karcinomu prsu, jedna u karcinomu prostaty a také jedna u mnohočetného myelomu a ostatních solidních nádorů včetně karcinomu ledviny a močového měchýře. Primárním cílem byla doba do vzniku první SRE (definováno jako patologická fraktura, radioterapie nebo chirurgie kosti, nebo míšní komprese) hodnocena jako noninferiorita, pokud byla noninferiorita prokázána, superiorita byla hodnocena jako sekundární cíl. Klíčovým sekundárním cílem bylo stanovení doby první a následné kostní příhody. Léčba probíhala v rameni denosumab 120 mg s.c. (subkutánně) a placebo intravenózně (i.v.) každé 4 týdny, kyselina zoledronová 4 mg i.v. a placebo subkutánně také každé 4 týdny. Pacientům byl denně suplementován vitamin D a kalcium. Studie u karcinomu prostaty byla prováděna na 1 900 nemocných s karcinomem prostaty s metastatickým postižením kostí. Denosumab prokázal superioritu v prodloužení doby do vzniku první SRE o 18 % ve srovnání s kyselinou zoledronovou (HR: 0,82; p = 0,008 pro superioritu). Medián doby do první SRE o 3,6 měsíce delší pro denosumab ve srovnání s kyselinou zoledronovou. Denosumab také signi-

fikantně o 18 % (p = 0,008) prodloužil dobu mezi první a následnou SRE. V době celkového přežití a doby do progresu onemocnění nebyl v obou ramenech zaznamenán signifikantní rozdíl. V týdnu 13 byla u denosumabu zaznamenána signifikantně větší redukce jak hladiny kostních markerů uNTx/Cr ve srovnání s kyselinou zoledronovou (84 vs 69%; p < 0,0001), tak hladiny alkalické fosfatázy v séru (35 vs. 27 %; p < 0,0001) (9, 10).

Po podání jak kyseliny zoledronové, tak denosumabu byly zaznamenány nežádoucí účinky. Renální toxicita a reakce akutní fáze byla výraznější po aplikaci kyseliny zoledronové, zatím co hypokalcemie po denosumabu. Osteonekróza byla počtem případů častěji pozorována po léčbě denosumabem, ale nejednalo se o statisticky signifikantní rozdíl (11). V běžné praxi je denosumab aplikován jedenkrát za 4 týdny subkutánně.

Porovnání efektivity a toxicity kyseliny zoledronové a denosumabu u nádorových onemocnění uropoetického traktu s metastázami do skeletu zobrazuje tabulka 2.

Studie fáze III, kontrolované placebem, proběhly také u pacientů s metastázami do kostí u karcinomu ledviny a močového měchýře.

Analýza nemocných s RCC z randomizované studie fáze III pacientů s kostními metastázami

Tabulka 3. Doporučení pro podání bisfosfonátů a denosumabu u jednotlivých malignit uropoetického traktu s metastatickým postižením skeletu

Dg.	NCCN	ESMO	ASCO	EAU
Prostata	Denosumab Bisfosfonát (2012)	Bisfosfonát (2010)	- (2011)	Denosumab Bisfosfonát (2012)
Ledvina	Denosumab Bisfosfonát (2012)	Denosumab Bisfosfonát (2012)	-	- (2012)
Močový měchýř	- (2012)	- (2011)	-	Denosumab Bisfosfonát (2012)

Dg – diagnóza; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ASCO – American Society of Clinical Oncology; ESMO – European Society of Clinical Oncology; EAU – European Association of Urology, – nejsou doporučení

různých solidních nádorů prokázala, že léčba kyselinou zoledronovou signifikantně redukovala vznik jakékoliv SRE (kyselina zoledronová 41%, placebo 79%; $p = 0,011$), oddaluje dobu do vzniku první SRE (424 dní vs 72 dní; $p = 0,007$) a prodlužuje dobu do progresu onemocnění (586 vs 89 dní; $p = 0,014$) ve srovnání s placebem (12). V retrospektivní analýze již zmiňované randomizované, placebem kontrolované studie fáze III s kyselinou zoledronovou u pacientů s kostními metastázami různých solidních nádorů u 26 nemocných s karcinomem močového měchýře léčených kyselinou zoledronovou byla zaznamenána redukce jakékoliv kostní příhody ve srovnání s placebem (33 vs 41 %, $p =$ nesignifikanční) (13).

Ve studii s mnohočetným myelomem a ostatními solidními nádory vyjma karcinomu prsu a prostaty byla doba do první SRE 20,6 měsíce pro rameno s denosumabem a 16,3 měsíce pro rameno s kyselinou zoledronovou. V době mezi vznikem první a následné SRE, v celkovém přežití ani v době do progresu onemocnění nebyl zaznamenán statisticky signifikantní rozdíl (14).

Pohled na přístup k léčbě kostních metastáz maligních onemocnění v urotraktu je podle jednotlivých odborných společností v posledních letech rozdílný (tabulka 3).

Závěr

Prevence kostních komplikací u metastatického poškození skeletu nádorových onemocnění v uropoetickém traktu představuje důležitou složku v managementu onkologické léčby. Kyselina zoledronová, jako zástupce skupiny

bisfosfonátů, nejen ve studiích fáze III ale také v běžné klinické praxi během poslední dekády demonstrovala efektivitu a přínos v prevenci SRE nejen u karcinomu prostaty, ale také u karcinomu ledviny.

Denosumab, monoklonální protilátka, prokázal benefit v prevenci kostních příhod ve studiích fáze III, chybí nám ale vlastní klinická zkušenost z běžné praxe. V brzké době k běžné aplikaci i v našich ambulancích. Podání obou preparátů je provázeno dobrou tolerancí s nízkou toxicitou.

Literatura

1. 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: 879–882.
2. Ernst DS, Tannock IF, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3335–3342.
3. Rodrigues P, Hering, et al. Use of bisphosphonates can dramatically improve pain in advanced hormone refractory prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004; 7: 350–354.
4. Hering F, Rodrigues PR, et al. Clodronate for treatment of bone metastases in hormone refractory prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2003; 29: 228–233.
5. Donat DA, Pesic JM, et al. Low-dose clodronate as adjunctive therapy in prostate cancer patients with painful bone metastases. *Ann Oncol* 2006; 17(Suppl.9): ix156. Abstract 484.
6. Heidenreich A, Eler A, Hoffmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231–235.
7. 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: 879–882.

8. Eastham J, et al. Effect of zoledronic acid on bone pain and skeletal morbidity in patients with advanced prostate cancer; analysis by baseline pain. *J Clin Oncol*, 2005; 23(Suppl): 393.

9. Fizazi K, Carducci M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813–822.

10. Matoušková M. Denosumab: nová možnost prevence a léčby kostní nádorové choroby. *Remedia* 2011; 6(22): 494–500.

11. Body JJ. Denosumab for the management of bone disease in patients with solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; 12(3).

12. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int* 2005; 96(7): 964–969.

13. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*; 2010; 15(4): 382–389.

14. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1125–1132.

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 10. 1. 2013

Autorka prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno farmaceutickou firmou.

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení,
FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz

