

# PROBLEMATIKA KOSTNÍCH METASTÁZ U KARCINOMU PROSTATY

doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cílem léčby nemocných s karcinomem prostaty je zpomalení nebo prevence vzniku kostních metastáz, vedoucí ke zlepšení osudu nemocných, bloádou interakce nádorových buněk s kostí. Multidisciplinární přístup zahrnuje podávání analgetik, zevní radioterapii, farmakoradioterapii, chirurgickou léčbu, chemoterapii a bisfosfonáty.

**Klíčová slova:** karcinom prostaty, kostní metastázy, komplikace kostních metastáz.

## SKELETAL METASTASES IN PROSTATE CANCER

Blocking the prostate cancer cells from interacting with the bone tissue, with the hope of slowing or preventing the development of bone metastases and thereby improving the outcomes, is the aim of treatment options for men with prostate cancer. Multidisciplinary care includes management with pain medications, external radiotherapy, radiopharmaceuticals, surgical treatment, chemotherapy, and bisphosphonates.

**Key words:** prostate cancer, bone metastases, skeletal-related events.

Urolog. pro Praxi, 2008; 9(3): 109–111

Nejčastějším místem vzdálených metastáz karcinomu prostaty je skelet. S kostními metastázami se setkáváme přibližně u 80 % pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Při stále časnější diagnóze karcinomu prostaty díky využití testu PSA narůstá počet iniciálních stadií karcinomu prostaty a ubývá počet nově diagnostikovaných pokročilých onemocnění. Zatímco v letech 1984 až 1991 mělo při prvním vyšetření nález metastáz 30 až 40 % mužů, jsou v současné době metastázy při prvním vyšetření přítomny jen u 5 % mužů s karcinomem prostaty (13). V České republice ve shodě s tímto trendem poklesá počet kategorií M1 (graf 1) (7). Metastatický karcinom prostaty je přesto stále závažným problémem pro svou vysokou incidenci a nepříznivý vliv na kvalitu života. Kostní léze se postupně stávají symptomatickými, působí bolest, tělesnou slabost a ztrátu pohybových funkcí.

uvolnit osteoblastické růstové faktory (např. růstové faktory podobné inzulinu, transformující růstový faktor). Clarke vysvětluje mechanismus vzniku kostních metastáz migrací prostatických nádorových buněk, které rychle metabolizují kyselinu arachinidovou, za zdrojem energie v adipocytech kostní dřeni. Nádorové buňky migrují do hlubokých vrstev endotelu cév, dále probíhá transmigrace za adipocyty dřeni, obsahujícími lipidy. Proces migrace je zrychlován omega-6 lipidy, naopak inhibován je omega-3 lipidy (4). Tento fakt lze využít v dietním ovlivnění metastatického procesu.

Kostní léze metastatického karcinomu prostaty jsou v zásadě osteoblastické, v jejich blízkosti se však nacházejí i místa s nadměrnou kostní resorpcí a přestavbou. Zhruba 13 % pacientů s pokročilým karcinomem prostaty může proto trpět ložiskovou

osteopenií a generalizovými poruchami kostního metabolismu (1). Nízká denzita kostních minerálů se vyskytuje i u pacientů s karcinomem prostaty bez hormonální terapie. Kostní denzita bederní páteře u mužů bez hormonální léčby s lokálně pokročilým karcinomem prostaty, s postižením uzlin, s recidivujícím karcinomem a u mužů s karcinomem bez metastáz je nižší, než u stejné věkové skupiny bez karcinomu prostaty. Předpokládá se více možností, které by tento rozdíl mohly vysvětlit, včetně vlivu prostředí a genetických rizikových faktorů (např. polymorfismus receptoru vitamínu D, hypogonadismus, hypovitaminóza D), či vliv ozáření při primární radioterapii s následnou gonádální dysfunkcí.

Kostní metastázy se během přirozeného průběhu nemoci nalézají u 80 % až 100 % pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Navzdory tera-

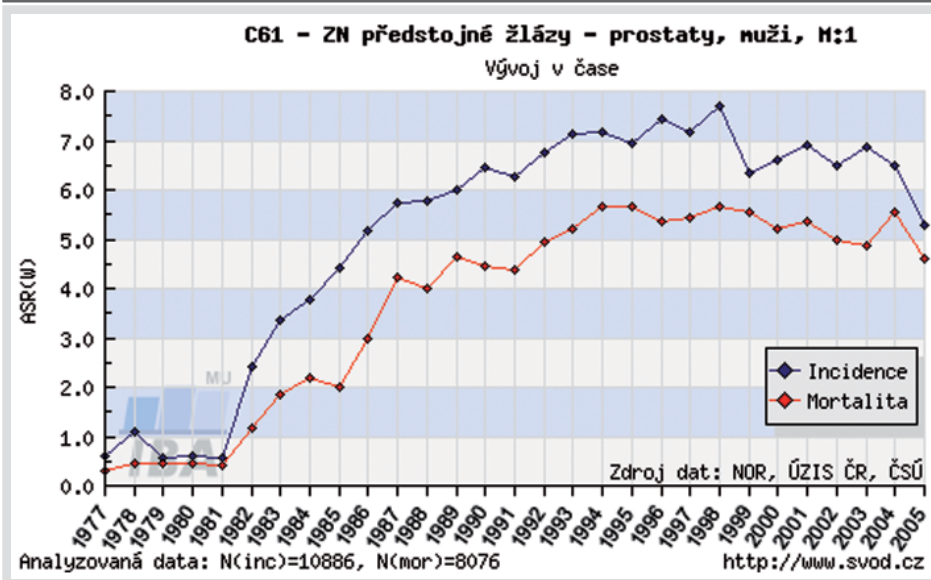
## Metastazování

### karcinomu prostaty do kostí

Nádorové buňky prostaty metastazují krevní a lymfatickou cestou. Hematogenní rozsev směřuje nejčastěji do axiálního skeletu, kde je hojně červená kostní dřeň a předpokládá se, že kost nebo kostní dřeň produkují zvláštní faktory, jež podněcují růst buněk karcinomu prostaty.

Konkrétní příčiny tohoto metastazování se snaží objasnit několik hypotéz. Mezi nimi je představa o retrográdním šíření nádorových buněk z prostaty do pánevních kostí a obratlů cestou žilních pletení, hypotéza o podobnosti v požadavcích růstového faktoru u nádorových buněk prostaty a osteoblastů, nebo o zvýšené produkci aktivátoru plasminogenu urokinázového typu nádorovými buňkami prostaty. V kosti se během vývoje kostních metastáz mohou

Obrázek 1. Incidence CaP



pí se vyvíjí hormonálně refrakterní karcinom, který metastazuje nejčastěji do kostí. V sekčních nálezech byly kostní metastázy prokázány u 90 % mužů s metastatickým karcinomem prostaty ( $n = 1\,589$ ) (3). Androgenní deprivace, zpomalující progresi onemocnění, může vést k prudkému poklesu kostní hustoty. Dlouhodobá androgenní deprivace se pojí se zvýšeným rizikem fraktur. Ve skupině 218 pacientů došlo k frakturám kostí po zhruba 28 měsících od zahájení léčby u 6 % nemocných, kteří byli 6 měsíců léčeni androgenní deprivací (10).

### **Komplikace kostních metastáz**

Kostní metastázy samy o sobě nejsou život ohrožující komplikací, obecně však jejich přítomnost znamená špatnou prognózu. U pacientů s karcinomem prostaty jsou nejčastějším místem metastáz pánevní kosti, páteř, žebra a dlouhé kosti, hlavně femur a humerus. Mimoobratlové fraktury vznikají u 16 % a obratlové fraktury u 8 % pacientů (16). Predilekční lokalizace metastáz v osovém skeletu se vysvětluje retrográdním šířením nádorových buněk do pánevních kostí a obratlů cestou venae emissariae (Batsonova pletěň), které spojují viscerální žilní pleteně pánve a retroperitonea se žilní pleteně páteře.

Skeletální morbiditu predikují rozsáhlé zobrazitelné kostní léze, zhoršení celkového stavu, výrazné kostní bolesti a vzestup hladiny PSA. Morbidita je zapříčiněna různými komplikacemi kostních metastáz. Kostní komplikace zahrnují těžkou bolest kostí až u 80 % pacientů, hyperkalcemii u 10–15 %, kompresi míchy u 12 % pacientů a patologickou frakturu u 9 % pacientů. Tyto komplikace mohou způsobit deformace, posturální potíže až ztrátu motorických a senzitivních funkcí z neurologického poškození s následným snížením celkové kvality života. Kompresi míchy vyžaduje okamžitou intervenci, která může předejít progresi neurologického poškození včetně paraplegie. Skeletální komplikace tak zhoršují kvalitu života a zvyšují požadavky na podpůrnou léčbu. Snaha o ovlivnění kostních metastáz je zaměřena nejen na úlevu od bolesti, ale i na zlepšení kvality života a prodloužení přežití. Výskyt fraktur u nemocných léčených androgení deprivací snižuje navíc celkové přežití pacientů.

Ačkoli je pro kostní metastázy karcinomu prostaty typická zvýšená kostní formace ve smyslu osteoblastických lézí, je současně přítomno i dramatické zvýšení osteolýzy působením osteoklastů. Úroveň kostní resorpce koreluje s kostními bolestmi a rizikem skeletálních komplikací. Proto je u pacientů s karcinomem prostaty důležité obnovit homeostázu metabolismu kostí potlačením nadbytečné osteolýzy.

Orchiektomie a dlouhodobá androgenní deprivace působí signifikantní úbytek kostní hmoty a častější fraktury. Dokonce i během relativně krátkých

(např. 6 měsíců) režimů androgenní deprivace jsou srovnání se stejně starými zdravými muži zvýšené markery kostní resorpce o zhruba 40 % (38). Průměrný úbytek kostní hmoty je u mužů při androgenní deprivaci značně vyšší než během menopauzy. Je proto užitečné během hormonální léčby včetně orchiektomie sledovat kostní hustotu. Osteoporózu může při androgenní deprivaci zlepšit užívání prostředků snižujících kostní resorpci, jako jsou bisfosfonáty. Nesteroidní antiandrogeny, jako například bicalutamid, zvyšují hladinu testosteronu a estradiolu v séru, a nemusí proto být doprovázeny úbytkem kostní hustoty. Role antiandrogenů v hormonální terapii karcinomu prostaty zůstává tak kontroverzní.

### **Léčebné možnosti**

Současné možnosti léčby pacientů s kostními metastázami karcinomu prostaty zahrnují zevní radioterapii, farmakoradioterapii, chirurgické výkony, systémovou terapii (bisfosfonáty, hormonální terapie a chemoterapie) a podávání analgetik. Cílem těchto terapií je snížit incidenci kostních komplikací, redukovat kostní bolesti, zlepšit mobilitu pacienta a celkovou kvalitu života. Pacienti s metastatickým karcinomem prostaty jsou léčeni s cílem paliace. Analgetická léčba a radioterapie zůstávají pro lokalizované kostní bolesti z metastáz metodou volby.

#### **Léčba zevním zářením**

Při bolestivých metastatických procesech se využívá radioterapie. Tuto léčbu potřebuje asi jedna třetina nemocných. Efekt radioterapie však nastupuje relativně pomalu, s maximálním rozvojem účinku za 12–20 týdnů. Radioterapie je účinná i v prevenci hrozících zlomenin a tišení bolesti a napomáhá i hojení patologických fraktur.

Radioterapie kostních metastáz vede ke zmírnění bolesti u 80–90 % pacientů (12). U některých z těchto pacientů se však bolesti dříve ozářených oblastí vracejí a je třeba léčbu bolestivých stavů kombinovat s jinými postupy.

#### **Farmakoradioterapie**

Cílem farmakoradioterapie je zlepšení kvality života nemocného, jehož hlavní potíží jsou bolesti způsobené kostními metastázami. Za účinné se považuje i. v. podání radioaktivních izotopů, které jsou rychle odstraňovány z oběhu. Pro paliativní léčbu kostních bolestí z metastáz byly vyvinuty radionuklidy s afinitou ke kostní tkáni. Nejčastěji se používá stroncium-89 (Metastron), samarium-153 a radium-224. Izotopy se selektivně ukládají do míst kostních metastáz a svým beta-zářením působí na nádorové buňky, zatímco do zdravé kostní tkáně nepronikají. Hlavním limitujícím faktorem toxicity této léčby je ve vztahu ke kostní dřeni dlouhodobé

záření. Zevní radioterapie a intravenózní radiofarmaka používaná u těžkých kostních bolestí mohou mít těžké akutní a kumulativní účinky, zahrnující myelosupresi, která může u hormonálně refrakterního karcinomu prostaty znemožnit chemoterapii.

### **Chirurgická léčba kostních metastáz**

Chirurgická intervence v případě kompresivní fraktury obratlů s útlakem míchy může být výkonem urgentním. Riziko patologické fraktury u pacientů s bolestivými lézemi většími než 2,5 cm v průměru a s poškozením kortikální části nosných kostí vyšším než 50 % je vysoké (11). Závažnost patologických fraktur je podtržena faktem, že se jich většina nikdy nevyлéčí a funkci lze navrátit jen ortopedickou operací, která je zatížena 4% pooperační mortalitou (8). Operační výkony jsou navíc u pacientů s patologickými frakturami dolních končetin úspěšné jen ve čtvrtině případů (6). Osteosyntéza při patologické fraktuře či profylaktická fixace zajistí lepší kvalitu života a úlevu od bolesti, udržení rovnováhy, mobility a obnovení nosné funkce. Chirurgický výkon se obvykle provádí u nemocných v dobrém celkovém stavu a za předpokladu, že bude pacient ještě žít minimálně 6 měsíců, aby měl dostatek času a síly na zotavení a rehabilitaci.

Celková anestézie není při chirurgických intervencích zcela bez rizika, zvláště u pacientů s pokročilým stadiem karcinomu. Pro pacienty s obratlovými metastázami je alternativním chirurgickým výkonem vertebroplastika, při níž se do těla obratle aplikuje injekce s polymethylmetakrylátovým kostním cementem. Obnoví se tak stabilita míchy a odstraní se bolest.

### **Chemoterapie**

V chemoterapii karcinomu prostaty dominují taxany. Taxany, které jsou připravovány z listů tisu evropského (docetaxel) a pacifického (paclitaxel), ovlivňují apoptózu zastavením G2/M fáze buněčného cyklu. Výhodou systémové léčby je možnost celkového působení. Účinek taxanů byl ověřen řadou studií využívající monoterapii i řadu kombinací s jinými prostředky. Dvě velké nezávislé studie ukázaly, že chemoterapie docetaxelem s třítydenním režimem může u pacientů s metastatickým hormonálně refrakterním karcinomem prostaty prodloužit délku přežití (14, 19). Kromě toho je chemoterapie s použitím taxanů ve směru ke zlepšení symptomů efektivnější než použití mitoxantronu s prednisonem. Kombinovaná léčba docetaxelu s kyselinou zoledronovou snižuje u více než poloviny nemocných hodnotu PSA během dvou měsíců o více než polovinu (20).

#### **Bisfosfonáty**

Hrají specifickou roli v prevenci a léčbě kostních metastáz. Jsou to nehydrolyzovatelná organická

analogu pyrofosfátu, která zasahují do kostního metabolismu. Bisfosfonáty jsou krevním oběhem transportovány do míst aktivní kostní přestavby, kde se vážou s vysokou afinitou na povrchy kostních minerálů. Při osteolýze se dostávají do osteoklastů, kde interferují s klíčovými buněčnými mechanismy a inhibují další kostní resorpci. Perorální bisfosfonáty jsou pro redukci kostních komplikací u nemocných s metastatickým onemocněním podstatně méně účinné nežli parenterální, neboť jejich biologická dostupnost činí méně než 1 % (15). Perorální i parenterální bisfosfonáty zlepšují kostní densitu. Perorální alendronát (10 mg denně) zvyšuje kostní densitu u mužů s osteoporózou i u pacientů, dlouhodobě užívajících glukokortikoidy, které mohou kostní densitu snižovat.

Parenterální bisfosfonáty pamidronát a kyselina zoledronová obsahující dusík mají prokazatelnou účinnost v prevenci osteoporózy žen v menopauze, u mužů a žen s nízkou kostní densitou a u mužů léčených androgenní deprivací. Dvouhodinová infuze 60 mg pamidronátu i. v. každé 3 měsíce u mužů léčených LHRH analogem leuprolidem snížila ve srovnání s placebem během 48týdenní terapie hladiny biochemických markerů kostní přestavby a rychlost úbytku kostní tkáně (2), nedosáhla však signifikantního zvýšení kostní hustoty nad původní hodnotu. V jednorocní randomizované, dvojité zaslepené studii kontrolované placebem u 106 mužů s karcinomem prostaty bez metastáz, léčených primárně androgenní deprivací, dosáhla kyselina zoledronová

(4 mg během 15 minut v i. v. infuzi každé 3 měsíce) nejen prevence poklesu kostní hustoty, ale zvyšovala ve srovnání s výchozími hodnotami kostní hustotu ve všech měřených oblastech (18). Léčba byla dobře tolerována bez vedlejších účinků ve smyslu renální insuficience či signifikantního zvýšení kreatininu.

Vedle zvyšování kostní hustoty je patrné, že bisfosfonáty mohou u pacientů s hormonálně dependentním karcinomem prostaty zpomalit progresi kostních metastáz. Dearnaley et al. (5) analyzovali výsledky podávání perorálního klodronátu (2080 mg/den) v 3leté placebem kontrolované studii u 311 pacientů s hormonálně dependentním metastatickým karcinomem prostaty. Zjistili, že léčba může být efektivnější, je-li zahájena před nálezem metastáz. Gastrointestinální toxicita klodronátu však znemožnila zvýšení dávky, které by mohlo efekt léčby zvýraznit.

V každém případě uvedené nálezy poskytují důkaz, že bisfosfonáty mohou být pro pacienty s kostními metastázami karcinomu prostaty užitečné. Bisfosfonáty mohou navíc při léčbě kostních metastáz pomoci potlačením osteoklastické aktivity. Některé nezávislé studie s klodronátem a pamidronátem podstatný prospěch ve smyslu tišení bolesti neprokázaly. Randomizovaná placebem kontrolovaná studie, kterou publikoval Saad et al. (17) se třetí generací bisfosfonátu, kyselinou zoledronovou, prokázala redukci počtu kostních komplikací a prodloužení doby do první kostní komplikace zhruba o 150 dní. Doba podávání bisfosfonátů je limitována

jen případnou intolerancí. Bisfosfonáty na rozdíl od radioterapie a užití radiofarmak nemají myelosupresivní toxicitu.

### Analgetická terapie

Vyžaduje přesné zhodnocení bolestí, stanovení příčin bolestí a jejich odstranění. Poté lze začít titrací a úpravou dávek opiátů spolu se steroidními či nesteroidními antiflogistiky a řadou dalších prostředků zaměřených specificky na neurogenní bolest, která je pro kostní metastázy typická.

Náklady na léčbu kostních komplikací karcinomu prostaty jsou enormní. V jedné holandské studii činily náklady na léčbu jednoho pacienta s metastatickým karcinomem prostaty za dva roky 13051 €, polovina z toho, 6973 €, šla na léčbu kostních komplikací (9).

Pro kvalitu života nemocného a pro prevenci trvalého nebo dalšího neurologického poškození je životně důležitá včasná diagnóza a léčba. Klíčem k efektivní pomoci pacientům s hrozící patologickou frakturou, kompresí míchy a kostními bolestmi je správné načasování léčby. Prevence kostních komplikací je nejúčinnější v iniciálních stádiích kostních metastáz.

**doc. MUDr. Ladislav Jarolím, CSc.**

Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
e-mail: ladislav.jarolim@lfmotol.cuni.cz

### Literatura

1. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M, Torta M, Porgipigia F, Fontana D, Angeli A. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248–1253.
2. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, McCloskey EV, Netelenbos JC, Pauwels EK, Roos JC, Valentijn RM, Zwiderman AH. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: a 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1057–1064.
3. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 2000; 31: 578–583.
4. Clarke NW. Mechanism of early prostate cancer metastasis to bone marrow and the influence of lipid maintenance of growth. *AAEU* 2006.
5. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1300–1311.
6. Dijkstra S, Wiggers T, van Geel BN, Boxma H. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones. A retrospective study of 233 surgically treated fractures. *Eur J Surg* 1994; 160: 535–542.
7. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Český národní webový portál epidemiologie nádorů (online). Masarykova univerzita, (2005), (cit. 2008-2-06). Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 (2007).
8. Fourneau I, Broos P. Pathologic fractures due to metastatic disease. A retrospective study of 160 surgically treated fractures. *Acta Chir Belg* 1998; 98: 255–260.
9. Groot MT, Boeken Kruger CGG, Pelger RCM, Uyl-de Groot CA. Costs of Prostate Cancer, Metastatic to the Bone, in The Netherlands. *Eur Urol* 2003; 43: 226–232.
10. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamoto S, Tashiro K. Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 449–452.
11. Hoskin P, Makin W. *Oncology for Palliative Medicine* New York: Oxford University Press; 2003: 271–289.
12. Chow E, Wu J, Barnes E. Radiation treatment of bone metastases. In: Singh G, Rubbani S, eds. *Bone Metastasis: Experimental and Clinical Therapeutics* Totowa, NJ: Humana Press, 2005: 323–336.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
14. Joly F, Tannock I. Chemotherapy for patients with hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1582–1584.
15. Major PP, Lipton A, Berenson J, Hortobagyi G. Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88: 6–14.
16. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–1468.
17. 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: 964–969.
18. Smith MR. Bisphosphonates to prevent osteoporosis in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Drugs Aging* 2003; 20: 175–183.
19. Tannock IF, Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
20. Vordos D, Paule B, Vacherot F, Allory Y, Salomon L, Hoznek A, Yiu R, Chopin D, Abbou CC, de la Taille A. Docetaxel and zoledronic acid in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU Int* 2004; 94: 524–527.