

Kostní metastázy u karcinomu prostaty a ostatních urologických nádorů – 2. část

MUDr. Otakar Čapoun

Urologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Léčba pokročilých urologických malignit vyžaduje multidisciplinární přístup s účastí urologa, klinického a radiačního onkologa, odborností rehabilitační, následné a sociální péče. Z onkourologických diagnóz metastazuje do skeletu nejčastěji karcinom prostaty. Primární léčba spočívá v androgenní deprivaci spolu s prevencí kostních komplikací, při progresi onemocnění v sekundární hormonální manipulaci nebo odejmutí antiandrogenů. Pro další fázi jsou vyhrazeny chemoterapeutické režimy. U pokročilého karcinomu ledviny je vhodná kombinace chirurgické a cílené systémové léčby. Pro jednotlivé diagnózy byly stanoveny statistické modely pro predikci odpovědi na léčbu a prognózu přežití. Všichni pacienti s pokročilými urologickými malignitami by měli být podpořeni k účasti v klinických studiích.

Klíčová slova: karcinom prostaty, kostní metastázy, chemoterapie.

Bone metastasis in prostate cancer and other urological malignancies – 2nd part

Treatment of advanced urological malignancies demands a multidisciplinary approach involving the urologist, clinical and radiation oncologist, aftercare and rehabilitation and social care. Prostate cancer is the most common urological malignancy metastatic to the bone. The primary treatment consists of androgen deprivation therapy together with skeletal-related events prevention, and secondary hormonal manipulation or antiandrogen withdrawal in case of disease progression. For the next stage of disease some cytotoxic regimens are warranted. Combined surgical and targeted systemic therapy is suitable in advanced renal cancer. Statistical models for treatment-response prediction and survival prognosis were calculated for every single diagnosis. All patients with advanced urological malignancies should be encouraged to take part in clinical trials.

Key words: prostate cancer, bone metastasis, chemotherapy.

Urol. praxi, 2011; 12(4): 238–245

Úvod

Z urologických malignit metastazuje do skeletu nejčastěji karcinom prostaty (KP) a rozsah kostního postižení je jedním z prognostických faktorů celkového přežití pacientů. Léčba kostních metastáz vyžaduje komplexní přístup a využití celé řady dostupných modalit, které jsou shrnuty v tabulce 1 (1). Problematika KP oproti ostatním diagnózám je navíc složitější o aspekt hormonální závislosti nádoru na testosteronu. Přehledový článek se bude věnovat hormonální manipulaci u KP, podrobněji bude rozvedena problematika chemoterapeutických režimů a nových preparátů zkoumaných u metastatického postižení skeletu. Informace o aplikaci zolendronové kyseliny v léčbě kostních metastáz a radioterapeutické postupy byly již v českých odborných časopisech opakovaně prezentovány (2–4), zde budou pouze zmíněny v přehledu léčebných modalit. Princip léčby kostního postižení u jiných onkourologických diagnóz je obdobný a budou zmíněny jen významné odlišnosti týkající se převážně cílené léčby metastatického karcinomu ledviny a chemoterapie karcinomu močového měchýře.

Hormonální manipulace u karcinomu prostaty

Závislost buněk KP na testosteronu byla prokázána již v roce 1941 v práci Hugginse

a Hodgese o efektu kastrace na průběh pokročilého KP (5). Chirurgická nebo medikamentózní kastrace je stále považována za zlatý standard léčby metastatického KP a při relapsu vysoce rizikového KP. Klinicky obdobný význam má podávání antiandrogenů, které blokují vazbu dihydrotestosteronu na androgenní receptor (AR). Standardní postup v léčbě primárně metastatického KP by tedy měl zahrnovat jednu z metod kastrace, při další biochemické nebo klinické progresi pak doplněnou perorálním antiandrogenem. Dojde-li i poté k progresi, je možné zvolit jiný typ antiandrogenu nebo výjimečně blokovat tvorbu nebo účinek extratestikulárních androgenů, převážně z nadledvin. Jednou z možností této sekundární manipulace je i odejmutí antiandrogenů (antiandrogen withdrawal), které se obecně považuje za první krok v léčbě kastrálně-refrakterního KP (CRPC). Mechanismus účinku odejmutí antiandrogenů je nejasný, Moul publikoval v přehledném článku několik hypotéz: a) během androgenní blokady dochází k mutacím AR a nově dostupné androgeny po odejmutí antiandrogenů se již na AR váží s nižší afinitou nebo vůbec; b) androgenní blokáda způsobí enzymatické změny, které mohou ovlivnit hormonální prostředí buněk KP; c) interakce metabolitů antiandrogenů s genetickými změnami buněk KP blokuje vývoj

nádorové tkáně (6). I když je molekulární podklad odejmutí antiandrogenů zatím neobjasněný, klinický efekt je zcela evidentní. Přibližně u třetiny pacientů nastane objektivní odpověď, tj. pokles prostatického specifického antigenu (PSA) na více než polovinu a medián trvání odpovědi asi čtyři měsíce. Jedna prospektivní studie identifikovala prognostické faktory odpovědi na odejmutí antiandrogenů (7). Z celkového počtu 210 pacientů nastal pokles PSA u 21 % mužů, u 19 % pak trvala odpověď více než jeden rok. Pacienti s nižší hodnotou PSA, delší dobou užívání antiandrogenů a pouze biochemickou progresí na začátku studie měli delší dobu přežití do progresu i delší celkové přežití.

Suprese produkce adrenálních androgenů

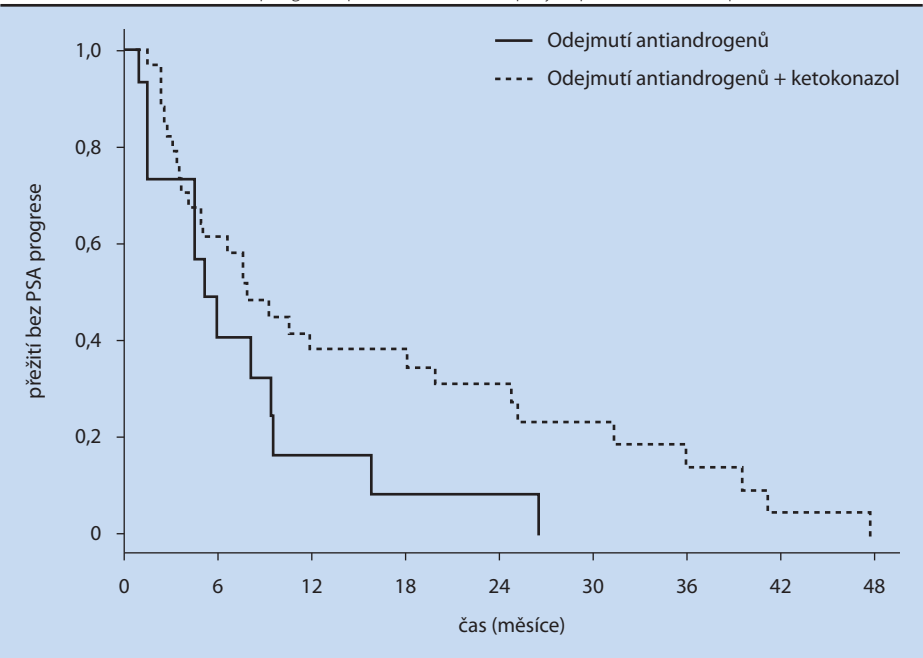
Nadledviny vytváří asi 10 % cirkulujících androgenů. Některé buňky KP v kastrálně-refrakterní fázi si zachovávají schopnost odpovědi k těmto androgenům a blokáda jejich produkce může dále přispět ke klinické odpovědi. Bilaterální adrenalectomie byla používána již ve čtyřicátých letech minulého století, ale na rozdíl od bilaterální orchiektomie je nyní metodou již značně obsolentní. Aminoglutetimid (Cytadren®, Novartis) je inhibitor aromatázy, který není v České republice

Tabulka 1. Současné léčebné možnosti u pacientů s kastračně refrakterním karcinomem prostaty (1)

Typ léčby	Nejnámější léky/postupy	Mechanismus účinku
primární hormonální manipulace	antiandrogeny/LHRH analogy/LHRH antagonisté/bilaterální orchiektomie	suprese tvorby nebo účinku testosteronu/dihydrotestosteronu
totální androgenní blokáda	kastrace + antiandrogen	suprese účinku androgenů z nadledvin
odejmutí antiandrogenů	přerušení podávání antiandrogenů	ovlivnění mutovaných androgenních receptorů
adrenální suprese	aminoglutetimid, ketokonazol	inhibice adrenální steroidogeneze
estrogeny	dietylstilbestrol, estramustin fosfát	přímý cytotoxický efekt (mitotic arrest)
glukokortikoidy	dexametason, prednison	inhibice adrenální steroidogeneze, analgetický efekt
nové antiandrogeny	MDV3100	blokáda přesunu androgenního receptoru do jádra
	abirateron acetát	inhibice steroidogeneze (blokáda CYP17A1)
bisfosfonáty	kyselina zolendronová	hlavně blokáda činnosti osteoklastů, analgetický efekt, prevence SRE
radioizotopy	samarium, stroncium	cytotoxický a analgetický efekt
zevní radioterapie	kobaltový zářič, lineární urychlovač	cytotoxický a analgetický efekt
chemoterapie	docetaxel	cytotoxický a analgetický efekt, prodloužení přežití
nové léčebné postupy	denosumab, zibotentan	prevence SRE
	cabazitaxel	cytotoxický a analgetický efekt, prodloužení přežití
analgetika	NSAID, opiáty	analgetický efekt

CYP17A1 – cytochrom P450c17, SRE – kostní komplikace (skeletal-related event), NSAID – nesteroidní protizánětlivé léky (non-steroidal anti-inflammatory drugs)

Obrázek 1. Přežití bez PSA progresse podle léčebné skupiny u pacientů s 50 % poklesem PSA (8)



registrován. Ketokonazol (Nizoral®, Janssen-Cilag) v perorální formě je užíván výjimečně, v běžné praxi spíše až po selhání první linie chemoterapie. Objektivní odpověď nastává asi u pětiny pacientů a délka trvání odpovědi nepřesahuje půl roku. V randomizované studii byl hodnocen ketokonazol současně s odejmutím antiandrogenů vs. pouze odejmutí antiandrogenů (8). Biochemická odpověď byla příznivější u kombinované léčby (27 % vs. 11 %) a objektivní odpověď nastala u 20 % vs. 2 % pacientů (obrázek 1). Nebyl ale prokázán rozdíl v přežití. Objevují se také první studie fáze I zkoumající kombinaci docetaxelu a ketokonazolu.

Estrogeny

Zvýšená exprese estrogenních receptorů u buněk KP byla prokázána po androgenní ablaci na zvířecích modelech. Estrogeny mají přímý cytotoxický efekt na buňky KP zastavením buněčného cyklu v metafázi mitózy (tzv. mitotic arrest). Tento efekt je shodný s mechanismem účinku kolchicinu nebo analog vinka-alkaloidů (9). Nejznámějšími účinnými látkami jsou dietylstilbestrol a estramustin fosfát (Estracyt®, Pfizer). Estramustin byl dlouhou dobu v našich praxích považován za hormonální preparát, byť jeho estrogenní účinek je velmi slabý a převažuje efekt cytotoxický. Estramustin je zkoumán v řa-

dě kombinací, obecně potencuje účinek jiných cytostatik ve smyslu prodloužení doby do progresse a k celkovému přežití přispívá necelými deseti procenty (10). Dietylstilbestrol není v ČR registrován, recentní studie zmiňuje v kombinaci s dexametazonem biochemickou odpověď u 68 % pacientů, s mediánem doby do progresse 8,6 měsíců a celkového přežití 19,4 měsíců. Nejčastější komplikací estrogenní léčby je hluboká žilní trombóza, která může nastat až u třetiny pacientů, a vyžaduje tedy profylaktické podávání anopyrinu nebo antikoagulancií (11).

Nové antiandrogeny

MDV3100 je antagonist AR, který blokuje vazbu androgenů na receptor a přesun komplexu ligand-receptor do buněčného jádra. Současně indukuje apoptózu buněk KP a nemá žádný agonistický účinek. V roce 2010 byla publikována studie fáze I/II, která prokázala biochemickou odpověď a stabilizaci kostního postižení u 56 % pacientů a efekt na metastázy v měkkých tkáních u 22 % pacientů. Medián doby do radiografické progresse byl 47 týdnů. Léčba byla velmi dobře tolerována, s únavou jako nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3–4 u 11 % pacientů (12). Abirateron acetát je steroidní inhibitor CYP17A1 (cytochrom P450c17), který je zapojen v metabolismu steroidů s testosteronem jako konečným produktem. Na stránkách www.clinicaltrials.gov je k únoru 2011 celkem 18 aktivních studií s abirateronem. Do studie fáze III bylo zařazeno 1 195 pacientů s progresí KP po léčbě docetaxelem. Na podzim loňského roku byla prezentována průběžná analýza výsledků.

U pacientů užívajících abirateron bylo celkové přežití 14,8 měsíců proti 10,8 měsíců u placeba. Signifikantní zlepšení nastalo také u doby do biochemické i radiografické progresy a PSA odpovědi (13). Nesteroidní orteronel (TAK-700) inhibuje identickou metabolickou cestu jako abirateron, v současné době probíhá na našem pracovišti studie fáze III u pacientů s CRPC bez předchozí cytotoxické léčby. V úvodních studiích byla prokázána PSA odpověď u 54–80 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly únavy, nevolnost, zácpa a bolest hlavy (14). Většina nových preparátů byla původně zkoumána u pacientů rezistentních na cytotoxickou léčbu, nicméně význam těchto léků spočívá především v možnosti oddálit zahájení chemoterapie u pacientů s CRPC. Klasické chemoterapeutické režimy jsou totiž v současnosti standardní léčbou po vyčerpání jiných modalit, tedy veškeré hormonální manipulace.

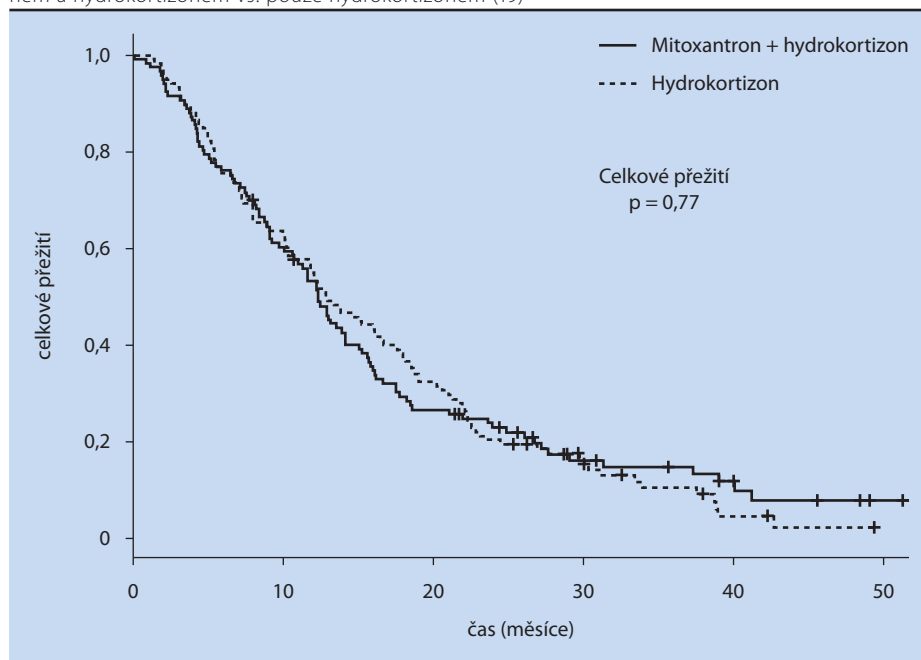
Prednison

Kortikosteroidy (prednison, dexametason nebo hydrokortizon), podávané jako samostatné léky, mají při minimální toxicitě prokazatelný protinádorový a analgetický efekt a podílí se na zlepšení kvality života. V řadě studií fáze III byly PSA odpovědi dokumentovány u 16–22 % pacientů a doba do progresy byla 2,3–3,8 měsíce. V některých případech trvala délka léčebné odpovědi a symptomatické úlevy více než jeden rok (15–16). Prednison 10–20 mg denně v jedné nebo dvou rozdělených dávkách by tedy měl standardně přispívat ke komplexní léčbě CRPC.

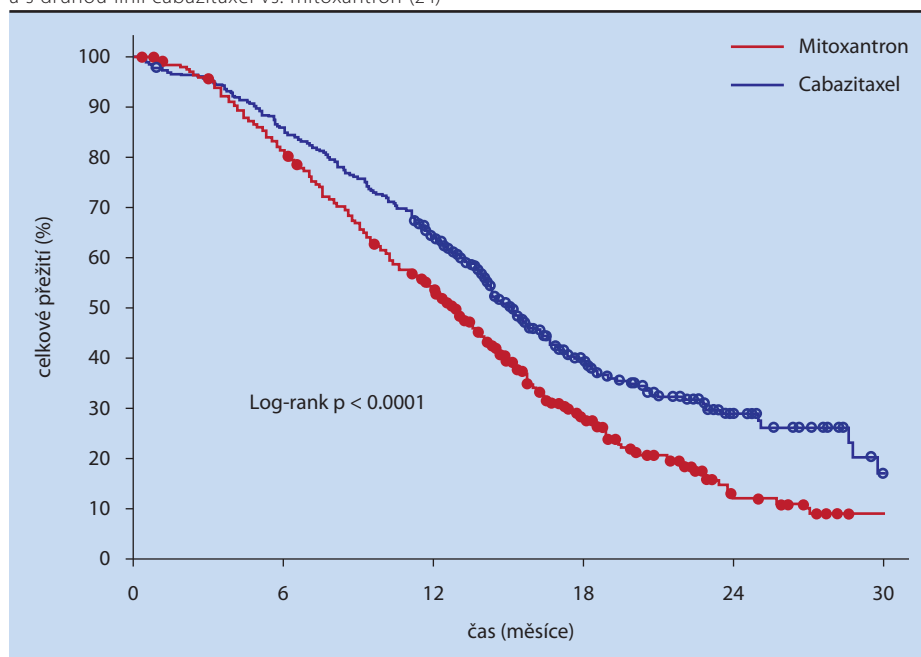
Chemoterapie u CRPC

Historicky byla systémová léčba u metastatického KP uplatňována od začátku sedmdesátých let minulého století. Mezi nejčastější aplikované léky patřil cyklofosfamid, streptozocin, 5-florouracil nebo dodnes užívaný estramustin. V roce 1985 a 1993 byly publikovány dvě metaanalýzy, které zkoumaly efekt těchto preparátů u tisícových souborů pacientů. Klinická odpověď nastala u 4,5–8,5 % mužů, přínos těchto léků je tedy minimálně pochybný (17–18). Prvním preparátem, který prokázal klinickou účinnost, byl mitoxantron. Mitoxantron je interkalální cytostatikum, jehož účinek spočívá v narušení mechanismu syntézy a opravy DNA. V roce 1990 byl mitoxantron schválen americkým úřadem FDA (Food and Drug Administration) jako první linie léčby CRPC, neboť byl prokázán jeho čistě paliativní analgetický efekt. Celkem 242 pacientů bylo v 90. letech 20. století randomizová-

Obrázek 2. Celkové přežití u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty léčených mitoxantronem a hydrokortizonem vs. pouze hydrokortizonem (19)



Obrázek 3. Celkové přežití pacientů s karcinomem prostaty po selhání první linie docetaxelu a s druhou linií cabazitaxel vs. mitoxantron (24)



no pro mitoxantron a hydrokortizon vs. pouze hydrokortizon. Ačkoliv došlo k oddálení doby do selhání léčby a klinické progresy, celkové přežití (obrázek 2) bylo shodné v obou skupinách (12,3 vs. 12,6 měsíců). Přínos mitoxantronu však spočíval ve snížení bolestivých symptomů a ve zlepšení kvality života (19). Historickým mezníkem v léčbě CRPC se ale staly dvě velké randomizované studie, citované v každém přehledovém článku o chemoterapii KP. Do mezinárodní studie TAX 327 bylo v letech 2000–2006 zařazeno celkem 1 006 pacientů s metastatickým KP v progresi při androgenní bloádě. U všech

mužů bylo nejprve přerušeno podávání antiandrogenů, aby se zabránilo zkreslení výsledků při poklesu PSA v důsledku syndromu odejmutí antiandrogenů. Kromě PSA a radiografických známek progresy byly dále monitorovány kvalita života a intenzita bolestí v průběhu studie. Pacienti byli randomizováni k léčbě docetaxelem 30 mg/m² pětikrát během šestitýdenního cyklu nebo 75 mg/m² jednou za tři týdny nebo mitoxantronem 12 mg/m² jednou za tři týdny. Všem pacientům byl podáván prednison 10 mg denně ve dvou rozdělených dávkách. Střední doba sledování byla 20,8 měsíců, kdy zemřela více než

polovina pacientů. Docetaxel jednou za tři týdny statisticky signifikantně prodloužil střední dobu přežití oproti mitoxantronu (18,9 vs. 16,5 měsíců, $p < 0,001$), zlepšil PSA odpověď na léčbu (45 % vs. 32 %, $p < 0,001$) a úlevu od bolesti (35 % vs. 23 %, $p = 0,01$). Práce byla publikována v roce 2004 (20), aktualizované výsledky po celkem 867 úmrtí dále zvýšily efektivitu docetaxelu stran celkového přežití (19,2 vs. 16,3 měsíce) (21). Studie z amerických center SWOG 99–16 zařadila v letech 1999–2003 celkem 770 pacientů, kteří byli randomizováni k léčbě docetaxelem 60 mg/m² v třítydenním cyklu s estramustinem a dexametasonem nebo k léčbě mitoxantronem 12 mg/m² a prednisonem (22). Celkové přežití bylo opět delší u léčby docetaxelem (17,5 vs. 15,6 měsíců, $p = 0,02$), doba do progresu se prodloužila na dvojnásobek (6,3 vs. 3,2 měsíců, $p < 0,001$), PSA odpověď nastala v 50 %, respektive 27 % případech ($p < 0,001$), zatímco míra úlevy od bolesti se statisticky nelišila. Prodloužení přežití o 2,4 měsíců, respektive o 1,9 měsíců, při současně zlepšené kvalitě života a úlevě od bolesti bylo před šesti lety tak převratné, že se docetaxel rázem stal lékem volby první linie chemoterapie u CRPC. U pacientů, kteří dobře reagovali na docetaxel a po ukončení léčby u nich dojde k progresi, je možné zopakovat tento režim ještě jednou. Tato praxe vychází z vedlejších výsledků studie ASCENT, do které bylo zařazeno celkem 250 pacientů léčených docetaxelem 36 mg/m² v týdních cyklech s vysokodávkovaným kalcitriolem nebo placebem (23). Léčba mohla být přerušena při poklesu PSA o $\geq 50\%$ a současně s hladinou PSA ≤ 4 ng/ml. Při biochemické nebo jiné progresi mohly být cykly s chemoterapií opět zahájeny. Střední doba mezi první a druhou linií byla 18 týdnů u celkem 45 hodnocených pacientů, kteří režim intermitentní léčby docetaxelem zahájili. Téměř polovina pacientů dosáhla snížení PSA $\leq 50\%$ při druhé linii docetaxelu. Zcela však zatím chybí informace o přežití pacientů stejně jako randomizované srovnání intermitentního s kontinuálním režimem. Všechny další práce s různými léky již staví svůj preparát do srovnání s docetaxelem nebo zkoumají jeho efekt u pacientů progredujících po léčbě docetaxelem. Lékem druhé volby byl doposud mitoxantron, kam jej odsunuly výsledky dvou výše zmíněných studií. V loňském roce ovšem byly publikovány závěry práce, která hodnotila efekt semisyntetického derivátu taxolu – cabazitaxelu, u pacientů s progresí po léčbě docetaxelem. Studie fáze III s akronymem TROPIC (24) proběhla v letech 2007–2009 a zařadila 755 pacientů, kteří po první linii docetaxelu a následné progresi obdrželi

prednison a buď deset cyklů cabazitaxelu 25 mg/m² jednou za tři týdny, nebo mitoxantron 12 mg/m² ve shodném režimu. Při střední době sledování 12,8 měsíce bylo celkové přežití (obrázek 3) delší u pacientů v režimu s cabazitaxelem (15,1 vs. 12,7 měsíců) a opět došlo ke zdvojení doby do progresu (2,8 vs. 1,4 měsíců). Úleva od bolesti byla u obou skupin shodná. Opticky ještě menší přínos v přežití při léčbě cabazitaxelem než u původních studií s docetaxelem nezabránil tomu, aby se tento preparát neobjevil v loňských EAU Guidelines pro KP, kde je doporučován jako druhá linie chemoterapie u KP, čímž odsouvá mitoxantron na další pozici. Srovnávací studie cabazitaxelu a docetaxelu v první linii terapie CRPC jsou nasnadě. V současné době jsou dále zkoumány doslova desítky režimů docetaxelu v kombinaci s jinými látkami, jejichž analýza by stačila na samostatný článek. Data z těchto studií jsou zatím velmi čerstvá, jedná se navíc vždy o méně než 100 pacientů a studie fáze III zatím vůbec nebyly uzavřeny. Z jednotlivých preparátů můžeme zmínit semisyntetický vinka alkaloid vinorelbin, prekurzor 5-fluorouracilu kapecitabin, nechvalně známý a nově testovaný thalidomid, anticusterinový oligonukleotid custirsén nebo běžně užívaný epirubicin či karboplatina.

V hledáčku farmaceutických firem se ale objevují i nové cytotoxické látky, jako například epothilony. Analog epothilonu B ixabepilón (BMS-247550) inhibuje činnost mikrotubulů podobně jako taxany. Látka vzniká jako produkt činnosti myxobaktéria *Sorangium cellulosum*. Biochemická odpověď na podání této látky nastala u téměř 70 % a radiografická odpověď téměř u poloviny pacientů. V režimu druhé linie po progresi po docetaxelu ale ixabepilón nedosáhl lepších výsledků než standardně podávaný mitoxantron (25). Eribulin mesylát (Halaven®, Eisai Co.) je syntetický analog halichondrinu B, který byl izolován z mořské houby *Halichondria okadaei* v roce 1986. Účinek halichondrinu spočívá v prodloužení mitotické blokády, ale jeho efekt zatím zůstává velmi sporný. PSA odpověď nastala u 23 % pacientů v režimu první linie. Na konci roku 2010 byl eribulin schválen k salváge chemoterapii karcinomu prsu ve Spojených státech (26).

Mimo cytotoxické látky se do popředí zájmu dostaly i nové molekuly, které vstupují do mechanismu přenosu signálu v nádorových buňkách a cíleně blokují některé z fází tohoto procesu. Mezi slibné preparáty patří inhibitor RANK ligandu denosumab (Xgeva® nebo Prolia®, Amgen). Fizazi (27) publikoval rozsáhlou práci, ve které bylo 1904 pacientů randomizováno

k podání denosumabu nebo zolendronové kyseliny. Primárním cílem byla doba do první kostní komplikace (skeletal-related event; SRE). Při střední době sledování 12 měsíců nastalo celkem 341 SRE (36 %) ve skupině s denosumabem a 386 SRE (41 %) v kontrolní skupině. Střední doba do první SRE byla 17,1 měsíců u kyseliny zolendronové vs. 20,7 měsíců u denosumabu ($p = 0,0002$). Prakticky u všech pacientů nastal některý z nežádoucích účinků (97 %), nejčastěji anémie, bolest zad, nechutenství, nevolnost a zácpa. Závažné nežádoucí účinky byly častější u denosumabu (72 % vs. 66 %, $p = 0,01$). Autoři představují denosumab jako novou léčebnou možnost u pacientů s kostním postižením u CRPC. V současné době denosumab obdržel ve Spojených státech povolení k použití u žen s rizikem osteoporózy a k prevenci SRE u pacientů s kostními metastázami solidních tumorů. Atrasentan je vysoce selektivní inhibitor endotelinového receptoru ET_A s protinádorovou aktivitou a schopností inhibice činnosti osteoblastů in vitro. V pilotních pracích byl hodnocen efekt atrasentanu na hladinu kostních biomarkerů. V kombinaci s bisfosfonáty nebyl ale prokázán aditivní efekt atrasentanu na snížení hodnoty N-terminálního fragmentu kolagenu typu I (uNTX) a autoři nezaznamenali ani u jednoho ze 44 pacientů klinický účinek (28). Následná studie zahrnula 890 pacientů s CRPC a byla také ukončena předčasně. U více než poloviny pacientů nastala progresu dle definovaných kritérií během prvních tří měsíců léčby. Nebylo prokázáno snížení rizika progresu u antrasentanu oproti placebu, ani zlepšení celkového přežití (20,5 vs. 20,3 měsíců). Ačkoliv došlo k prodloužení doby do elevace alkalické fosfatázy (ALP) na téměř dvojnásobek a nesignifikantnímu zlepšení doby do progresu PSA, klinický efekt atrasentanu nebyl objasněn a další výzkum byl nasměrován ke zhodnocení synergického účinku atrasentanu v kombinaci s docetaxelem. Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) je perorální multifunkční tyrosinkinázový inhibitor, který byl prvně testován u pacientů s chronickou myeloidní leukémií. K léčbě tohoto onemocnění také obdržel povolení FDA, jeho účinnost je dále zkoumána u řady solidních tumorů, včetně gastrointestinálních stromálních tumorů, pleurálního mezoteliomu, sarkomů, kolorektálního karcinomu a v neposlední řadě u karcinomu prostaty. Na našem pracovišti probíhá randomizovaná studie fáze III srovnávající docetaxel a dasatinib verus docetaxel a placebo. Primárním cílem studie CA180–227 je celkové přežití, dále je sledován pokles hladiny uNTX, doba do první

Tabulka 2. Přehled studií cílené léčby v prevenci kostních metastáz u karcinomu prostaty (29)

Studie	Kritéria	Studijní skupiny	Hlavní cíle	Výsledek
MRC PR04	T2–4, M0, PS 0–2	klodronát vs. placebo	doba do M1b, DSS, OS	primární cíle nedosaženy
Smith, et al. 2005	CRPC M0, progresse PSA při ADT	kys. zolendronová vs. placebo	doba do M1b, OS	předčasně ukončeno
Nelson, et al. 2008	CRPC M0, progresse PSA při ADT	atrasentan vs. placebo	doba do progresse PSA nebo M1b, PSADT, OS	primární cíle nedosaženy
RADAR	T2a (GS≥7, PSA ≥ 10) nebo T2b–4, N0, M0	krátkodobá nebo dlouhodobá ADT + RT ± kys. zolendronová	bPFS, OS, kvalita života, doba do M1b	probíhá
STAMPEDE	vysoce rizikový KP se zahájením ADT ± M1b	ADT pouze nebo ADT + kys. zolendronová, docetaxel, prednison, celecoxib	PFS, OS, kvalita života, SRE,	probíhá
ZEUS	M0, PS 0, GS 8–10 nebo pN1 nebo PSA ≥ 20	kyselinová zolendronová vs. standartní léčba	procento pacientů s M1b, OS, PSADT	probíhá
Enthuse M0	CRPC M0, progresse PSA při ADT	zibotentan 10 mg vs. placebo	PFS, OS	předčasně ukončeno
Amgen Study 147	CRPC M0, PSADT < 10 měsíců nebo PSA > 8 ng/ml	denosumab 120 mg s.c. á 1 měsíc vs. placebo	doba do M1b, OS	pozitivní výsledky u denosumabu

PS – fyzický stav (performance status); DSS – nádorově specifické přežití (disease specific survival); OS – celkové přežití (overall survival); PSA – prostatický specifický antigen; PSADT – PSA čas zdvojení (PSA doubling time); ADT – androgen deprivace terapie; GS – Gleasonovo skóre; RT – radioterapie; bPFS – přežití bez biochemické progresse (biochemical progression free survival); KP – karcinom prostaty; SRE – kostní komplikace (skeletal-related event); CRPC – kastračně refrakterní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer)

Tabulka 3. Studie fáze III pro cílenou léčbu u pokročilého karcinomu ledviny (36)

Studie	Preparát	N	Špatná prognóza	Přežití bez progresse (měsíce)	Odpověď	Kontrola nemoci
Motzer, 2007	Sunitinib	750	6,4 %	11,0	31 %	79 %
Escudier, 2007	Sorafenib	903	0 %	5,5	10 %	62 %
Hudes, 2007	Temsirolimus	626	74 %	5,5	8,6 %	32,1 %
Motzer, 2008	Everolimus	410	15 %	4,0	1 %	64 %
Escudier, 2007	Bevacizumab/IFN	649	9 %	10,2	31 %	77 %
Rini, 2008	Bevacizumab/IFN	732	10 %	8,5	25,5	-

IFN – interferon α

SRE, změna v intenzitě bolesti a doba do PSA progresse. Celosvětově se předpokládá zařazení 1 650 pacientů a výsledky by měly být ohlášeny na začátku roku 2013. Preparát ZD4045 (Zibotentan®, AstraZeneca) blokuje endotelinový receptor ET_A, který se uplatňuje v podpoře proliferace a diferenciaci osteoblastů. Pilotní studie prokázaly prodloužení přežití u pacientů s metastatickým CRPC při podání 10 mg nebo 15 mg ZD4045 proti placebo (p = 0,051 resp. 0,008). Tři rozsáhlé studie fáze III s látkou ZD4045 byly zahájeny v roce 2008 s cílovým počtem přes 2 500 pacientů. Jedna ze studií u pacientů s nemetastatickým CRPC byla předčasně ukončena, neboť průběžná statistická analýza nepotvrdila benefit účinné látky proti placebo (zatím nepublikováno). U dalších dvou studií jsou výsledky očekávány v roce 2011. Přehled dostupných studií na prevenci kostních metastáz u KP vychází z přednášky profesora Tombala na letošním kongresu EAU ve Vídni (29) a je uveden v tabulce 2.

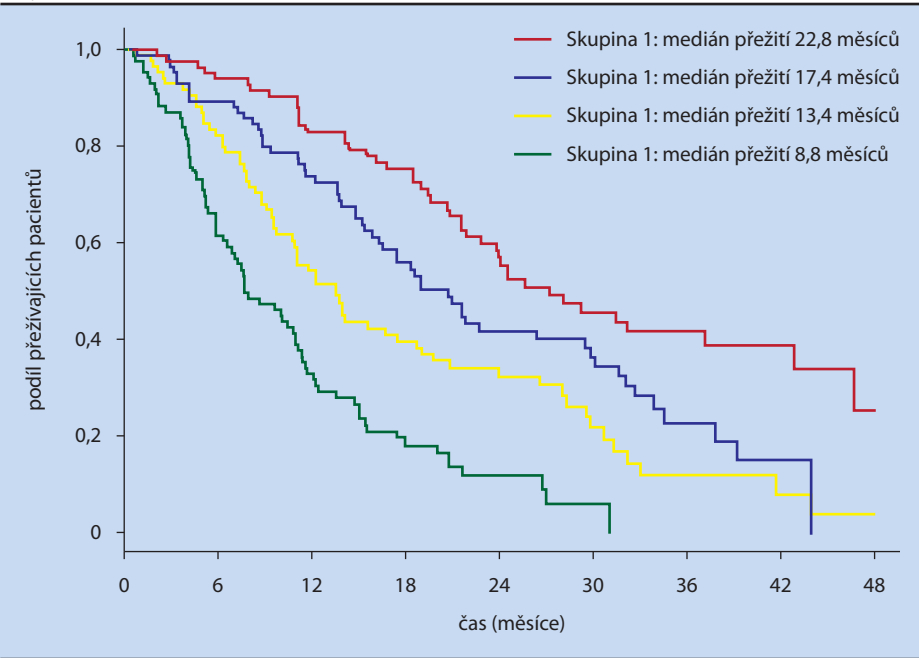
Metastatický karcinom ledviny

Přibližně třetina pacientů s karcinomem ledviny (renal cell carcinoma; RCC) má v době diagnózy metastatické postižení. Karcinom ledviny

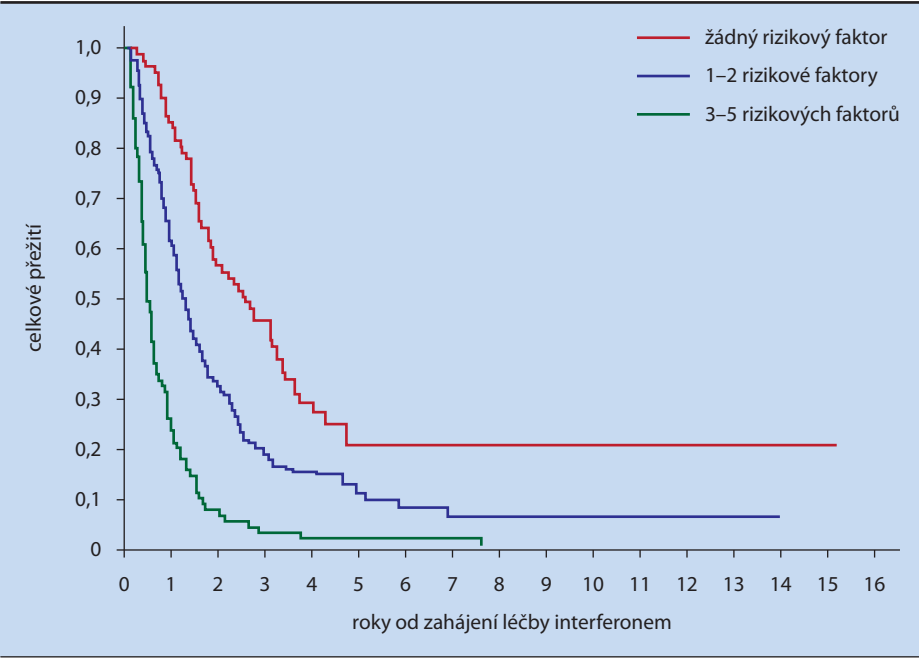
nejčastěji metastazuje do plic, kostní metastázy se objevují u třetiny případů. Pravděpodobnost pětiletého přežití pacientů s neléčeným metastatickým karcinomem ledviny (mRCC) je 0–18% (30). Chirurgická léčba mRCC spočívá buď v maximální cytoredukci nádorové tkáně, nebo v kompletní resekci metastáz. Cílem paliativní nefrektomie je v první řadě ovlivnění imunitní reakce organismu. RCC je imunogenní tumor, což dokazuje významná exprese řady nádorových antigenů, prozánětlivých a inhibičních faktorů, a odstraněním primárního zdroje těchto látek dochází k pozitivní odpovědi imunitního systému na sekundární ložiska. Druhým efektem chirurgické léčby je zmírnění bolestivých symptomů, hematurie nebo paraneoplastických projevů (31). Paliativní nefrektomie je v současné době prováděna jako součást multimodální léčby mRCC, tedy imunoterapie nebo cílené léčby. Nejvíce profitují pacienti v dobrém fyzickém stavu bez jatrních nebo CNS metastáz, u kterých je při cytoredukci odstraněno více než 75 % z celkové nádorové hmoty (32). Nevýhodami chirurgické léčby jsou vysoká morbidita a mortalita a oddálení systémové terapie. Mortalita dosahuje 6–11 % a morbidita se pohybuje kolem 20 % (33). Analýza dvou velkých studií prokázala

lepší celkové přežití u pacientů s chirurgickou léčbou a imunoterapií proti skupině pacientů pouze s imunoterapií (13,6 vs. 7,8 měsíců). Mortalita ve skupině s nefrektomií byla 1,5 % a pouze 5,6 % pacientů neabsolvovalo následnou systémovou léčbu (34). Pokročilý karcinom ledviny je možné klasifikovat dle daných parametrů do tří prognostických skupin dle pravděpodobnosti přežití (viz níže). U nízkorizikového RCC je systémová léčba zahájena imunoterapií cytokiny interferonem α a interleukinem-2, která vede k objektivní odpovědi u 7,5 % pacientů a střední doba přežití dosahuje 13 měsíců (35). V posledním desetiletí se vědecké úsilí zaměřilo na cílenou blokádu angiogenních látek a jejich receptorů, převážně potom na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a inhibici signální cesty mTOR (mammalian target of rapamycin). V prosinci 2005 získal povolení pro léčbu metastatického RCC první preparát – sorafenib a v současné době je k dispozici pět dalších látek: sunitinib, temsirolimus, everolimus, bevacizumab a pazopanib (tabulka 3) (36). Vývoj, klinické studie a indikace jednotlivých preparátů zdaleka přesahují zadání tohoto sdělení, zmíníme tedy pouze nejnovější preparát v léčbě pokročilého RCC. Pazopanib je nový tyrosinkinázo-
inhibi-

Obrázek 4. Celkové přežití u pacientů s kastročně refrakterním karcinomem prostaty dle rizikových skupin (40)



Obrázek 5. Celkové přežití pacientů s pokročilým karcinomem ledviny dle prognostických parametrů (46)



tor, který blokuje tři podtypy VEGF receptoru a receptory dalších růstových faktorů. Většina studií nyní sleduje odpověď pacientů s mRCC na pazopanib po předchozí progresi při léčbě cytokiny. Studie fáze III zahrnula 435 pacientů s mRCC včetně pacientů s pazopanibem jako první linií (37). Klinická odpověď nastala u 30% pacientů bez ohledu na typ předchozí léčby. Doba do progresu byla delší u pacientů bez jiné léčby (benefit 8,3 měsíce proti placebu) než u pacientů předléčených cytokiny (benefit 3,2 měsíce proti placebu). Výsledky celkového přežití zatím nebyly publikovány.

Metastatický karcinom močového měchýře

Komplexní léčba kostních metastáz v případě karcinomu močového měchýře (MM) je shodná s ostatními typy urologických malignit, rozdílná je pouze frekvence postižení skeletu a volba chemoterapeutických režimů. Metastatické onemocnění je přítomno asi u 10–15% případů již v době diagnózy a u poloviny pacientů dojde k relapsu po radikální chirurgické léčbě. Při relapsu dochází častěji k postižení jater nebo plic, méně pak lymfatických uzlin nebo kostí (38). Volba chemoterapeutického režimu závisí

na celkovém stavu pacienta a dalších prognostických faktorech. Režimy s jedním preparátem jsou obecně málo účinné a léčebné odpovědi nepřesahují několik měsíců. Nejčastěji užívanou kombinovanou léčbou jsou režimy M-VAC (metotrexát, vinblastin, adriamycin a cisplatina) a GC (gemcitabin a cisplatina). Režim MVAC prokázal zlepšení léčebné odpovědi oproti docetaxelu (54,2% vs. 37,4%) i prodloužení celkového přežití (14,2 vs. 9,3 měsíců) (39). Ačkoliv efekt režimu MVAC i GC je prakticky shodný, obecně se považuje režim s gemcitabinem za méně toxický. Nižší toxicitu také vykazuje vysokodávkovaný režim MVAC s podporou růstových faktorů pro kostní dřeň. Nejlepší odpověď u všech režimů nastává u postižení lymfatických uzlin (66–77%), u orgánových metastáz pak pravděpodobnost léčebného efektu výrazně klesá (29–33%) (38). Druhá linie chemoterapie může buď spočívat ve zopakování původního režimu (po 12 a více měsících od ukončení) nebo lze zvolit kombinaci paclitaxel/gemcitabin nebo jiné režimy, pokud možno vždy v rámci klinické studie.

Prognostické a prediktivní parametry kostního postižení

K predikci výsledků léčby metastatického KP byly vytvořeny desítky modelů, které jsou s novými poznatky opakovaně validizovány a doplňovány o moderní parametry, jako jsou cirkulující nádorové buňky nebo genové markery. Nejznámější nomogram, který publikovala americká statistička Susan Halabi, zahrnuje 1 100 pacientů s CRPC ze šesti protokolů (40). Na základě sedmi nejvýznamnějších parametrů byl vytvořen nomogram, pomocí kterého byly identifikovány čtyři rizikové skupiny dle celkového přežití. Mezi tyto faktory patří hladina PSA, ALP, laktátdehydrogenázy (LDH) a hemoglobinu, celkový stav, Gleasonovo skóre a přítomnost viscerálních metastáz. V nejpříznivější rizikové skupině pacienti přežívali průměrně 22,8 měsíců, zatímco s nejhorší prognózou dosáhlo přežití jen 8,8 měsíců (obrázek 4). Hodnocení cirkulujících nádorových buněk (CTC) v periferní krvi vysoce senzitivními metodami je nyní součástí většiny klinických studií. Počet CTC před zahájením chemoterapie koreluje s prognózou pacientů. U pacientů s pěti a více CTC v 7,5 ml krve byla střední doba přežití kratší než u pacientů s nižším počtem (10 vs. 21 měsíců) (41). Změny v počtu CTC v průběhu léčby dokonce mohou vypovídat o prognóze pacientů lépe než klasická hladina PSA. Mezi další testované biomarkery patří například clusterin, chromogranin A a řada kostních biomarkerů, které jsou zmíněny v první části

přehledového článku. Kostní biomarkery byly hodnoceny převážně v retrospektivních studiích. V jedné z publikovaných prací bylo hodnoceno celkem 117 pacientů s KP, z toho 44 s kostními metastázami. Celkové přežití bylo signifikantně nižší u skupiny mužů s vyššími hladinami aminotermálního prokolagenu, ALP, osteoprotegerinu a obou typů peptidových fragmentů kolagenu typu I (42). V randomizované studii s pamidronátem nebo kyselinou zolendronovou u CRPC měli pacienti s hladinami uNTX ≥ 100 nmol/mmol kreatininu téměř šestinásobně vyšší riziko úmrtí než pacienti s nižšími hodnotami ($p < 0,001$) (43). Celkem bylo hodnoceno 1 824 pacientů s kostním postižením u různých malignit. Převaha kyseliny zolendronové nad pamidronátem u všech sledovaných parametrů (počet SRE, doba do první SRE, doba do progresu, úmrtí) byla prokázána pouze u karcinomu prsu. V současnosti se uNTX jeví jako nejslibnější biomarker léčebné odpovědi u kostního postižení a stává se předmětem mnoha klinických studií pro CRPC. Efekt zolendronové kyseliny na hladinu kostních biomarkerů a jejich vztah s klinickým výsledkem byl hodnocen v rozsáhlé randomizované studii fáze III. Ve skupině pacientů s CRPC byla normalizace uNTX během prvních tří měsíců léčby spojena se snížením rizika úmrtí o 59%. Navíc doba do první SRE byla prodloužena o 49%. Bez ohledu na vstupní hodnoty uNTX byl pokles hladiny tohoto biomarkeru o 40% v průběhu léčby spojen se signifikantním snížením rizika úmrtí (44). U mRCC byly dobře definovány nepříznivé prognostické faktory: špatný fyzický stav (Karnofski $< 80\%$), vysoká hladina LDH a kalcia, nízká hladina hemoglobinu a doba do zahájení léčby interferonem kratší než jeden rok (45). Aktualizované výsledky z Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) hodnotí přežití 463 pacientů v klinických studiích pro pokročilý karcinom ledviny (46). Střední doba přežití u pacientů s žádným rizikovým faktorem byla 30 měsíců, s nejvíce dvěma faktory 14 měsíců a skupina pacientů s 3–5 rizikovými faktory přežívala průměrně pět měsíců (obrázek 5). Pacienti s jaterními metastázami mají vyšší pravděpodobnost úmrtí na mRCC než pacienti s kostním postižením (69% vs. 35%). Han ve své práci prokázal, že důležitější stran přežití je počet metastáz než typ postiženého orgánu (47). Dalším nepříznivým faktorem může být doba do vzniku kostních metastáz. Pacienti, u kterých nastane kostní postižení do dvou let od primární diagnózy, mají střední dobu celkového přežití pět měsíců, zatímco pacienti s pozdějším výskytem přežívají průměrně 30 měsíců (48).

Socioekonomické aspekty

Je nesporné, že léčba kostních komplikací u pacientů s metastatickým postižením skeletu je nesmírně náročná, jak z pohledu rehabilitace a následné péče, tak z ekonomického hlediska. Údaje z amerických registrů vypovídají o tom, že náklady na hospitalizaci pro patologickou frakturu s kompresí páteřního kanálu dosahují až 60 tisíc dolarů, s kompresí páteřního kanálu bez fraktury 27 tisíc dolarů a pro jiný výkon na kostech u metastatického postižení 42 tisíc dolarů (data z let 2003–2009) (49). I v tak striktním systému stran délky hospitalizace, jako je v USA, byla délka pobytu ve zdravotnickém zařízení průměrně 7,7 dne pro chirurgický výkon na skeletu, 5,6 dne pro patologickou frakturu a 11,6 dne pro kompresi páteřního kanálu. Autoři uzavírají, že kostní komplikace znamenají zásadní finanční náklady na léčbu pacientů s metastatickým postižením skeletu. Studie cílená pouze na KP hodnotila náklady na SRE u 342 pacientů v USA v letech 2000–2005 (50). Většina pacientů měla významné komorbidity, v posledním půl roce před statistickou analýzou navštívili lékaře průměrně čtrnáctkrát a byli hospitalizováni průměrně 6,6 dne. Osmdesát devět procent pacientů podstoupilo paliativní radioterapii pro kostní metastázy, 23% mělo patologickou frakturu a 12% chirurgický výkon na skeletu. Střední objem nákladů na léčbu SRE na pacienta v prvním roce byl více než 12 tisíc dolarů. Největší část nákladů tvořila radioterapie (USD 5 930). Pacienti s více než jedním typem SRE představovali vyšší ekonomickou zátěž pro plátce zdravotní péče (USD 26 000 vs. USD 8 500). Cílem komplexní léčby kostních metastáz je zajistit kvalitní život pacienta pokud možno v domácím prostředí a prodloužit na maximální možnou dobu jeho soběstačnost. Náklady na domácí péči u téměř soběstačného člověka totiž dosahují přibližně 15% nákladů na obdobnou péči v dlouhodobém lůžkovém zařízení.

Závěr

Kostní postižení u onkourologických malignit je závažným aspektem v léčbě metastazujících onemocnění. Nejvýznamnější z hlediska podílu metastáz do skeletu je karcinom prostaty. Management tohoto onemocnění musí představovat uvážené uplatnění oficiálních doporučení a sledování standardních postupů stejně jako respektování individuálních preferencí každého pacienta. Zcela zásadní je multidisciplinární přístup s využitím všech modalit péče včetně algeziologických, sociálních a rehabilitačních odborností. Cílem systémové léčby musí být

prodloužení kvalitního a aktivního života pacienta, pro kterého metastatické postižení skeletu představuje výrazné omezení fyzické, psychické i sociální.

Literatura

1. Vishnu P, Tan WW. Update on options for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2010; 24(3): 39–51.
2. Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletovém postižení v urologii. *Urolog. Praxi* 2006; 5: 228–242.
3. Poršová M, Porš J, Kolombo I, et al. Současná léčba kostních metastáz. *Urolog. Praxi* 2007; 8: 272–280.
4. Král M, Hrabec M, Grepl M, et al. Praktický přístup k pacientovi s kostními metastázami u urologických nádorů. *Urolog. Praxi* 2011; 12(1): 12–17.
5. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209–223.
6. Moul JW, Srivastava S, McLeod DG. Molecular implications of the antiandrogen withdrawal syndrome. *Semin Urol.* 1995; 13(2): 157–163.
7. Sartor AO, Tangen CM, Hussain MH, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008; 112(11): 2393–2400.
8. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(6): 1025–1033.
9. Hartley-Asp B. Estramustine-induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines DU 145 and PC-3. *Prostate.* 1984; 5(1): 93–100.
10. Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, et al. Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; 8(11): 994–1000.
11. Shamash J, Powles T, Sarker SJ, et al. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred diethylstilbestrol. *Br J Cancer.* 2011; 104(4): 620–628.
12. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1–2 study. *Lancet.* 2010; 24; 375(9724): 1437–1446.
13. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas.* 2011; 68(2): 103–105.
14. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clinical Study Protocol C21004.*
15. Fakih M, Johnson CS, Trump DL. Glucocorticoids and treatment of prostate cancer: a preclinical and clinical review. *Urology.* 2002; 60(4): 553–561.
16. Fosså SD, Slee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1): 62–71.
17. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al. A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol.* 1985; 3(6): 827–841.
18. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer.* 1993; 71: 1098–1109.

19. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999; 17(8): 2506–2513.
20. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1502–1512.
21. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*. 2008; 26(2): 242–245.
22. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004; 7; 351(15): 1513–1520.
23. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer. *Cancer*. 2008; 112(2): 326–330.
24. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 376(9747): 1147–1154.
25. Rosenberg JE, Kelly WK, Michaelson MD, et al. A randomized phase II study of ixabepilone (Ix) or mitoxantrone and prednisone (MP) in patients with taxane (T)-resistant hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol*. 2005; 23(16s): Abstract #4566.
26. de Bono JS, Maroto P, Calvo E, et al. Phase II study of eribulin mesylate (E7389) in patients (patients) with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) stratified by prior taxane therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*. (2009 Genitourinary Cancer Symposium); Abstract #166.
27. Fizazi K, Carducci M, Smith 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.
28. Michaelson MD, Kaufman DS, Kantoff P, et al. Randomized phase II study of atrasentan alone or in combination with zoledronic acid in men with metastatic prostate cancer. *Cancer*. 2006; 107: 530–535.
29. Tombal B. Extending bone metastases-free survival in men with prostate cancer – future prospects. 26th Annual EAU Congress, Vienna. 18–22 March, 2011.
30. Hoffman NE, Gillet MD, Chevillat JC. Difference in organ system of distant metastases by mRCC subtypes. *J Urol*. 2008; 180: 474–477.
31. Bhat S. Role of surgery in advanced/metastatic renal cell carcinoma. *Indian J Urol*. 2010; 26(2): 167–176.
32. Rini BI, Campbell SC. The evolving role of surgery for advanced renal cancer in the era of molecular targeted therapy. *J Urol*. 2007; 177: 1978–1984.
33. Walthers MM, Alexander RB, Wiess GH. Cytoreductive nephrectomy prior to IL2 based therapy in patients with metastatic renal cell cancer. *Urology*. 1993; 42: 250–254.
34. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cell cancer: A combined analysis. *J Urol*. 2004; 171: 1071–1076.
35. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1272–1278.
36. Bullock A, McDermott DF, Atkins MB. Management of metastatic renal cell carcinoma in patients with poor prognosis. *Cancer Manag Res*. 2010; 2: 123–132.
37. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1061–1068.
38. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol*. 2009; 55(4): 815–825.
39. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, et al. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): 220–228.
40. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7): 1232–1237.
41. de Bono JS, Scher HI, Montgomery BR, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(19): 6302–6309.
42. Jung K, Lein M, Stephan C, Von HK, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer*. 2004; 111: 783–791.
43. Coleman RE, Major P, Lipton A, et al. Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 4925–4935.
44. Lipton A, Cook R, Saad F, et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer*. 2008; 113: 193–201.
45. Motzer RJ, Mazumdar MJ, Bacik G, et al. Surgical and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cancer. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2530–2535.
46. Bukowski RM. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: update 2008. *Cancer*. 2009; 115(10 Suppl): 2273–81.
47. Han KR, Pantuck AJ, Bui M. Number of metastatic site rather than the location of metastasis dictates overall survival of patients with N0 metastatic renal cancer. *Urology*. 2003; 69: 38407.
48. Toyoda Y, Shinohara N, Harbayashi T, et al. Survival and prognostic classification of patients with metastatic renal cancer to bones. *Eur Urol*. 2007; 52: 163–169.
49. Barlev A, Song X, Ivanov B, et al. Payer costs for inpatient treatment of pathologic fracture, surgery to bone, and spinal cord compression among patients with multiple myeloma or bone metastasis secondary to prostate or breast cancer. *J Manag Care Pharm*. 2010; 16(9): 693–702.
50. 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.

Článek přijat redakcí: 31. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2011

MUDr. Otakar Čapoun
Urologická klinika VFN
a 1. LF UK v Praze
Ke Karlovu 6, 128 00 Praha 28
otakar.capoun@vfn.cz

