

Kostní metastázy u karcinomu prostaty, současná doporučení pro podávání bisfosfonátů

MUDr. Vít Vachalovský

Urologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Karcinom prostaty zaujímá jedno z čelních míst v incidenci nádorových onemocnění u mužů. Pro toto onemocnění je typické metastazování do kostí, které pacienty predisponuje ke kostním komplikacím (SRE – skeletal related events). Nové poznatky v oblasti patofyziologie vzniku a rozvoje metastáz nabízejí nové možnosti péče o pacienty s karcinomem prostaty metastazujícím do skeletu. Bisfosfonáty významně prodlužují dobu do vzniku SRE, snižují jejich četnost a zlepšují kvalitu života pacientů. Bisfosfonáty lze použít v prevenci a léčbě snížení kostní hustoty indukovaných androgenní deprivací i u nemetastazujícího karcinomu prostaty a rovněž v prevenci kostních metastáz u pacientů v časném stadiu nemoci. Uvedeno i použití nového léku (denosumab) v podobné indikaci.

Klíčová slova: karcinom prostaty, bisfosfonáty, kostní metastázy, SRE.

Bone metastasis in prostate cancer, recent recommendations for the administration of bisphosphonates

Prostate cancer occupies one of the leading positions in the incidence of cancer among men. A typical feature of this disease is its ability to metastasize to bones which predisposes the patients to skeletal related events (SRE). New knowledge of the pathophysiology field about the origin and development of metastases reveal new opportunity in the care for metastatic prostate cancer patients. Bisphosphonates significantly delay time to first SRE, reduce the risk of multiple events and improve quality of life of the patients. It is possible to use bisphosphonates in prevention and treatment of cancer treatment-induced bone loss in men with androgen deprivation therapy. Bisphosphonates are also used in prevention of bone metastases in men with early prostate cancer. New medicament denosumab is mentioned too.

Key words: prostate cancer, bisphosphonates, bone metastases, SRE.

Urol. praxi, 2011; 12(6): 340–344

Adenokarcinom prostaty patří mezi nejčastější solidní zhoubné tumory u mužů. Údaje o jeho incidenci, prevalenci a mortalitě lze získat z databáze Národního onkologického registru ČR (1), který systematicky sbírá a validuje záznamy o zhoubných nádorech od roku 1977. Graf dokumentuje negativní epidemiologické trendy karcinomu prostaty v české populaci, zejména dlouhodobě rostoucí incidenci (v roce 2007 přesahovala 100 onemocnění na 100 000 mužů) a mortalitu (v roce 2007 dosahovala 24 na 100 000 mužů) (obrázek 1).

Karcinom prostaty dosahuje vysoké prevalence kostního metastatického poškození (obrázek 2), která se pohybuje mezi 35–85 %. U části postižených dochází ke kostním příhodám (SRE – skeletal related events), především k patologickým zlomeninám a při poškození obratlů i k míšním lézím (obrázek 3). U karcinomu prostaty dosahuje riziko kostních komplikací 49 % a riziko léze míšní až 8 %. Klinickému obrazu obvykle dominuje algický syndrom. U karcinomu prostaty u více jak 90 % pacientů nacházíme ložiska osteoblastická, u 5 % ložiska osteolytická a v malém procentu i ložiska smíšená. Na významném zvýšení rizika SRE má kromě kostních metastáz vliv i ztráta kostní hustoty, indukovaná androgen deprivací léčbou.

Léčba kostních metastáz a algického syndromu u karcinomu prostaty zahrnuje:

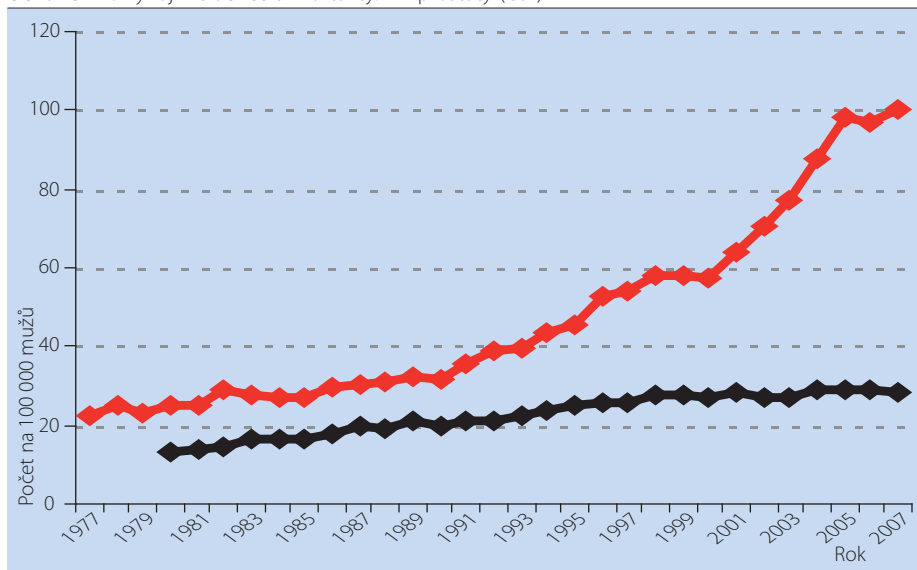
- androgen deprivací léčbu
- režimová opatření včetně pohybové aktivity
- medikamentózní léčbu (kalcium, vitamin D, glukokortikoidy, kalcitonin, analgetika typu NSA, opioidy)
- cytostatika (taxany, estramustin fosfát)
- radioterapii zevní
- radioterapii systémovou (samarium, strontium)

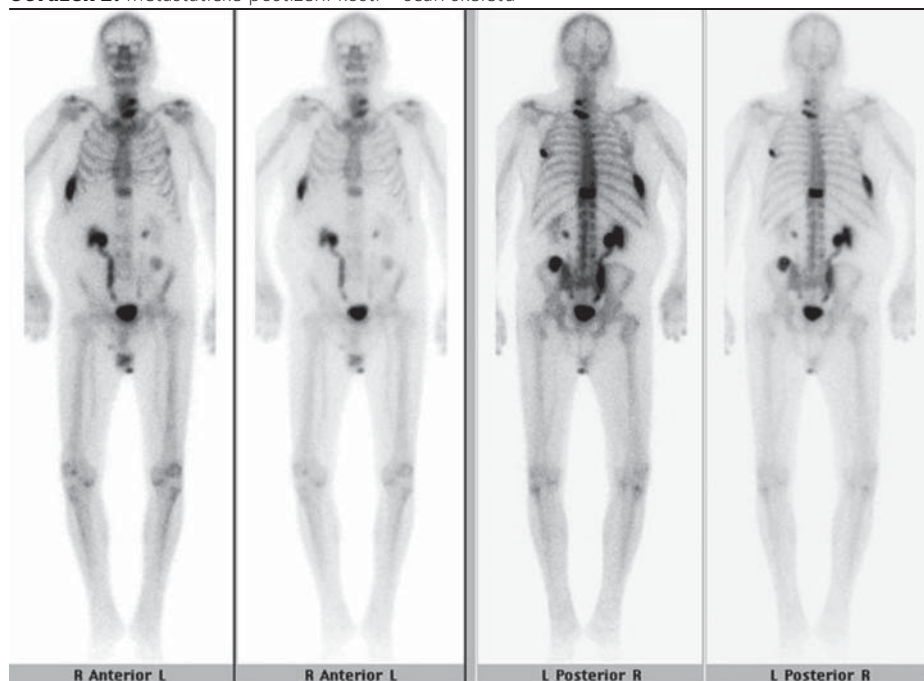
- chirurgickou léčbu (zabránění vzniku patologické fraktury nebo stabilizace fraktury již vzniklé)
- bisfosfonáty
- monoklonální protilátky (denosumab)

Bisfosfonáty (BS)

Jsou účinné inhibitory osteoklasty prostředkované kostní resorpce. Společným strukturálním základem všech BS je seskupení P-C-P, tedy vazba dvou substituovaných atomů fosforu

Obrázek 1. Vývoj incidence a mortality. ZN prostaty (C61)



Obrázek 2. Metastatické postižení kostí – scan skeletu

na uhlíkatý atom. Tato základní struktura dala název celé skupině těchto léků – bisfosfonátů. BS se během minulých desetiletí ve zvýšené míře v malých dávkách používaly v léčbě osteoporózy. V nedávné době byl objasněn přesný buněčný a molekulární mechanismus, kterým BS inhibují kostní resorpci. BS neobsahující dusík, jako jsou etidronát, klodronát a tiludronát, jsou metabolizovány intracelulárně na substance toxické pro osteoklasty. BS obsahující dusík, jako jsou pamidronát, olpadronát, alendronát, risedronát, ibandronát a zoledronát, interferují se specifickými enzymy, což vede k časně apoptóze osteoklastů disruptí cytoskeletové integrity. Dělení na dusík neobsahující a dusík obsahující BS zjednodušuje klasifikaci a hlavně odpovídá současným poznatkům o mechanismu jejich

účinku. Pro všechny BS je charakteristická špatná resorpce z trávicího ústrojí. Proto se používají převážně v nitrožilní formě. BS se do oběhu dostávají prostou difuzí přes paracelulární prostory. Jejich vstřebávání je podstatně sníženo, jsou-li podávány společně s jídlem obsahujícím vápník nebo železo či jiné dvojvalné kationty. Tyto preparáty proto nesmějí být podávány s jakýmkoliv jídlem, nesmějí být zapíjeny mlékem, mléčnými výrobky a současně se nesmějí polykat tablety obsahující vápník a železo. Z neznámých důvodů snižuje jejich vstřebávání též šťáva z pomerančů a káva. Pouze část BS v plazmě je ultrafiltrovatelná (volná). Zbylá část je vázána na bílkoviny, hlavně na albumin, nebo je přítomna v malých, kalcium obsahujících agregátech. 20%–80% v plazmě obsaženého BS je navázáno na kost, zbytek je rychle vyloučen močí. U klodronátu je v kostní tkáni deponováno kolem 20% nitrožilně aplikovaného léku, u etidronátu 50% a u pamidronátu a alendronátu ještě větší část. Některé BS, obzvláště pamidronát, se mohou deponovat i v játrech a slezině. Poločas BS v cirkulaci je obvykle krátký: 0,5–2,0 hodiny. Rychlost jejich přechodu do kosti je velká. Krev, která proteče přes kostní kapiláry, je prakticky od BS očištěna. Jejich vychytávání ve skeletu je tedy determinováno rozsahem vaskularizace skeletu a krevním průtokem kostní tkáně. Jsou nejvíce deponovány v místech kostní přestavby, kde je i nejvyšší průtok krve. Krátký poločas a s tím spojená krátká expozice ostatních buněk a ukládání BS pouze v kostní tkáni vysvětluje, proč jejich účinek dominuje v kosti. Jejich vylučování ledvinami je

velmi rychlé a jsou do moče pravděpodobně aktivně vylučovány. Vylučování močí se snižuje při renální insuficienci, která však není kontraindikací jejich podávání při redukcí jejich dávky a pomalejším podáváním.

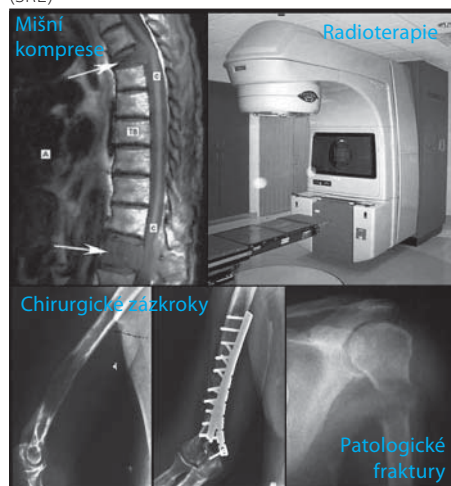
Působení BS na kostní tkáň lze rozdělit na dva zásadní mechanismy: fyzikálně-chemický a biologický účinek. Mezi fyzikálně-chemické účinky patří: pevná vazba na krystaly hydroxyapatitu, inhibice formování krystalů hydroxyapatitu z iontů v roztoku, inhibice agregace krystalů a inhibice rozpouštění krystalů. Intenzita fyzikálně-chemického působení závisí na jejich molární koncentraci. Biologický účinek spočívá v ovlivnění homeostázy vápníku, zprostředkovaný jejich inhibičním vlivem na osteoklasty. BS snižují počet aktivních osteoklastů, indukují v nich apoptózu a inhibují vznik osteoklastů z jejich progenitorů. Ve stávajících osteoklastech indukují změny (zmenšení buňky a změnu morfologie), které svědčí o ztrátě jejich osteolytické aktivity. BS rovněž omezují účinnost PGE, TNF beta, IL 1, mají účinky angiogenní, analgetické, inhibují proliferaci nádorových buněk a indukují jejich apoptózu (2, 3).

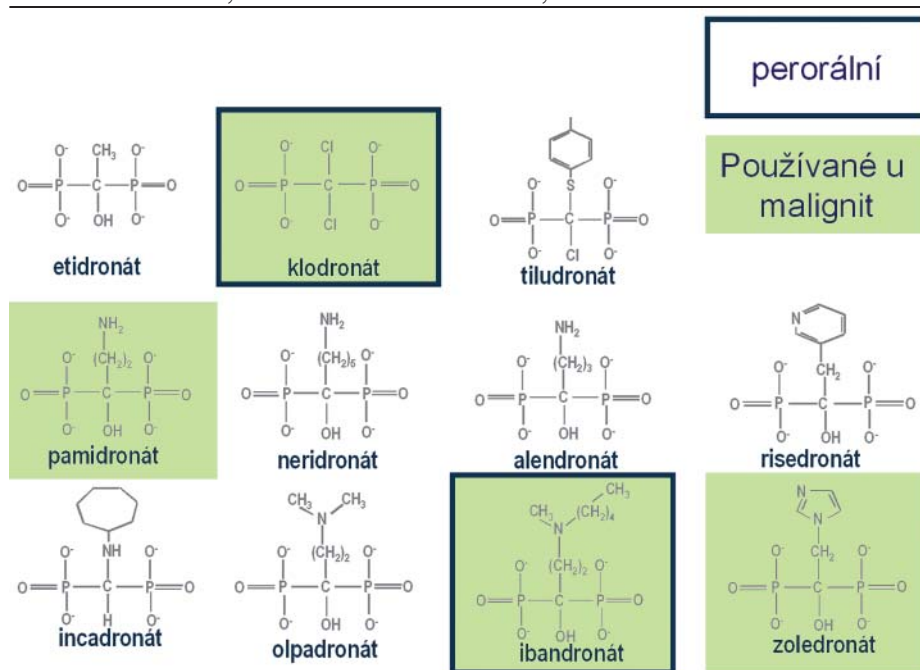
Bisfosfonáty u metastatického karcinomu prostaty Patofyziologie

Metastatický potenciál nádorových buněk k implantaci do kostních ložisek je silně determinován jejich adhezní schopností, která je alespoň zčásti modulována kostním mikroprostředím. Po implantaci buněk karcinomu prostaty tyto začnou produkovat rozpustné faktory se selektivními mitogenními schopnostmi pro osteoklasty, a tím stimulují jejich proliferaci. Zvýšení kostní resorpce v metastatických i nemetastatických lokalitách se pravděpodobně děje díky produkci cytokinů nádorovými buňkami. Toto zvýšení osteoklasty zprostředkované kostní resorpce má vliv na pozdější uvolnění růstových regulačních faktorů, nacházejících se ve velkém množství v kostní matrix. Množství těchto růstových faktorů, jako je transformující růstový faktor beta (TGF beta), fibroblastový růstový faktor, inzulin like growth factors I a II, proteázy, aktivátor plazminogenu uPA, kostní morfogenetické proteiny a endotelin 1, moduluje nádorový růst a aktivitu a působí chemopřitažlivě na další nádorové buňky, a tím násobí metastatický proces.

Zdůvodnění pro použití bisfosfonátů u karcinomu prostaty

Mechanismem odpovědným za osteolytické kostní metastázy je stimulace osteoklasty

Obrázek 3. Kostní příhody. Skeletal-related events (SRE)

Obrázek 3. Bisfosfonáty. Amino vs non-aminobisfosfonáty

zprostředkované kostní resorpce nádorovými buňkami nebo jejich produkty a BS jsou vysoce účinnými preparáty v inhibici tohoto procesu. Karcinom prostaty je však typický svými osteoblastickými metastázami, takže užití BS u této malignity se zdá být méně vhodné. Bylo však zjištěno, že při kostní biopsii z nádorových i nenádorových vzorků kosti u karcinomu prostaty je pravidelně nacházena zvýšená kostní resorpce. Vylučování hydroxyprolinu močí (marker kostní resorpce) rovněž signifikantně koreluje se zvýšenou aktivitou sérové alkalické fosfatázy (marker kostního růstu), což rovněž ukazuje na celkové zvýšení kostní resorpce. Je jasně prokázáno, že u pacientů s kostními metastázami u karcinomu prostaty je bolest spojená se zvýšením kostní resorpce, a proto její suprese vede ke snížení intenzity kostní bolesti. V pokusu na zvířeti bylo rovněž prokázáno, že BS mají schopnost zpomalit proces invaze i.v. podaných buněk karcinomu prostaty. Tyto nálezy jsou v souladu se zpomalením vazby buněk karcinomu prsu u žen na kostní matrix po podání BS. Jak již bylo zmíněno dříve, u karcinomu prostaty mohou BS přímo ovlivnit metastatický proces inhibicí invaze nádorových buněk do kostní matrix, stejně jako inhibicí jejich růstu. Tyto nálezy jsou slibné pro potenciální efekt BS v modulaci metastatického procesu u této malignity.

V současné době jsou v ČR registrovány k léčbě kostních metastáz kloridronát, pamidronát, ibandronát a zoledronát (obrázek 4). Přestože zoledronát byl a stále je považován za nejúčinnější BS v léčbě kostní generalizace karcinomu, v současnosti byla publikována pozitivní

data u staršího preparátu kloridronátu (4). V ne-randomizované prospektivní studii Heidenreicha (5) u 85 mužů s kostními metastázami bylo prokázáno významné snížení kostní bolesti při dávkování kloridronátu (Bonafos) 1 600 mg/den. V této studii bylo prokázáno i signifikantní prodloužení přežití. V prospektivní randomizované studii Dearnaley u 311 pacientů s pokročilým karcinomem prostaty s kostními metastázami prokázal významné prodloužení přežití při léčbě kloridronátem (Bonafos) v dávce 1 600 mg/den. Studie rovněž zaznamenala významně více žijících pacientů po 10 letech sledování (6).

U zoledronátu (Zometa) bylo (při dávce 4 mg i.v. v 15 minutové infuzi v třítydenních intervalech u metastatického karcinomu prostaty) zjištěno signifikantní snížení rizika vzniku SRE (ze 44 na 33%). Současně byla doba do vzniku SRE oddálena o 6 měsíců (7, 8, 9, 10, 11). U karcinomu prostaty je indikací aplikace Zomety hormon-rezistentní karcinom s prokázanými skeletovými metastázami. Je však též prokázán pozitivní efekt u pacientů s hormon-rezistentním karcinomem bez metastáz a u symptomatických pacientů s hormon-senzitivním karcinomem prostaty s metastázami do skeletu. V jiné velké randomizované prospektivní studii (12) kyselina zoledronová v dávce 4 mg i.v. v třítydenních intervalech u pacientů s hormon-refrakterním karcinomem prostaty s metastatickým postižením skeletu prokázala významné snížení počtu pacientů s SRE (absolutní snížení o 11 %, relativní snížení rizika SRE 38%). Byl prokázán i signifikantně delší čas do vzniku první kostní příhody o 5,5 měsíce. Kyselina zoledronová dále signi-

fikantně snížila incidenci další kostní příhody a oddálila její vznik. Léčba bisfosfonáty může být podávána i u asymptomatických pacientů s metastatickým postižením skeletu. Při zahájení léčby u asymptomatického skeletového postižení je léčba zoledronátem dvakrát účinnější, než u symptomatických pacientů (12). Riziko vzniku kostních příhod je trvalé, proto je doporučováno pokračovat v léčbě BS po dobu dvou let, a to i v případech, že pacient prodělá kostní příhodu. Další pokračování léčby závisí na individuálním posouzení.

U pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni androgenní deprivací s cílem oddálení progresu nemoci, dochází vlivem snížení cirkulujícího testosteronu v séru i k ovlivnění kostní resorpce a formace. Časná terapie BS ochrání integritu kosti během progresu onemocnění tím, že působí preventivně proti úbytku kostní hmoty a snižuje riziko vzniku patologické fraktury (13). V doporučeních American Society of Clinical Oncology (ASCO) a Evropských směrnících doporučných panelů expertů je podání BS u karcinomu prostaty s metastázami do skeletu indikováno v době stanovení diagnózy. U mužů s osteopenií nebo osteoporózou léčených androgenní deprivací doporučuje NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zvažování podání BS (14). Při podávání BS je doporučeno podávání kalcia v dávce 500 mg/den a vitamínu D 400 UI/den.

Vedlejšími nežádoucími účinky BS jsou: renální toxicita, symptomy reakce akutní fáze, gastrointestinální příznaky a únava. Velmi závažnou komplikací léčby BS obsahujících dusík je osteonekróza čelistí. Její incidence může dosahovat až 18%. Rizikovými faktory jsou zubní zákroky, zánětlivé procesy v dutině ústní, přítomnost zubní náhrady a nedostatečná ústní hygiena. Rovněž současná chemoterapie, léčba glukokortikoidy nebo thaladomidem zvyšuje riziko této komplikace. Pacient musí před zahájením léčby absolvovat stomatologické vyšetření a přísně dodržovat hygienu dutiny ústní.

Novou možností v péči o pacienty s metastazujícím, hormonálně refrakterním karcinomem prostaty je použití inhibitoru RANK ligandu (denosumab) (15). Zatímco osteoklasty pocházejí z buněk monocytárních prekurzorů, osteoblasty jsou původu mezenchymálního. Jejich vzájemnou součinnost objasnil objev osteoprotegerinu, RANK ligandu (RANKL) a jeho receptoru RANK (receptor aktivující nukleární faktor kappa B). Aktivitu osteoklastů může ovlivňovat celá řada faktorů (hormony, růstové faktory, cytokiny), avšak nutnou podmínkou pro

zprostředkování jejich účinku na kostní resorpci je přítomnost RANK ligandu produkovaného osteoblasty. Váže se na receptor RANK exprimovaný na povrchu osteoklastů a brání jejich apoptóze. Výsledkem je vystupňovaná osteoresorpce. Solubilní receptor osteoprotegerin se váže na RANKL, brání jeho vazbě na RANK, a tím odbourávání kosti. Za fyziologických podmínek jsou osteoresorpce a osteoformace ve vzájemné rovnováze. Určující pro tuto rovnováhu je poměr mezi osteoprotegerinem a RANK ligandem. Pokud se rovnováha vychýlí ve prospěch RANK ligandu, dojde ke ztrátě kostní hmoty a její destrukci. Proces je společný pro postmenopauzální osteoporózu, revmatoidní artritidu, úbytek kostní hmoty v důsledku androgenní deprivace i při destrukci kosti v důsledku jejího metastatického postižení. V červnu roku 2010 byly prezentovány výsledky randomizované multicentrické dvojité zaslepené studie fáze III srovnávající denosumab s kyselinou zoledronovou v léčbě kostních metastáz u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Studie zahrnovala 1 904 pacientů (denosumab v dávce 120 mg měsíčně a zoledronát v dávce 4 mg měsíčně). Výsledky prokázaly statisticky významnou účinnost denosumabu v oddálení do doby první SRE (o 18 %) i ve snížení četnosti kumulativní incidence SRE. Celkové přežití bylo u obou skupin stejné (16).

Souhrn doporučení pro léčbu BS u karcinomu prostaty:

- Podávání zoledronátu u karcinomu prostaty s metastázami do skeletu k zabránění kostních příhod (SRE) a zlepšení kvality života (QOL).
- Zvážení preventivního adjuvantního podávání BS u pacientů léčených chemoterapií nebo androgenní deprivací, při které dochází k osteopenii nebo osteoporóze. BS lze použít v prevenci a léčbě změn kostní

denzity indukovaných androgenní deprivací i u nemetastazujícího karcinomu prostaty a rovněž v prevenci kostních metastáz u pacientů v časném stadiu nemoci.

- Zahájení léčby co nejdříve po stanovení kostní diseminace.
- Doporučená doba podávání je 2 roky, a to i tehdy, když pacient prodělá kostní příhodu, pokračování léčby po 2 letech záleží na individuálním přístupu.
- U pacientů v chronické renální insuficienci musí být snížena jejich dávka a prodloužena doba aplikace, nutná je dostatečná hydratace a kontrola hladiny kreatininu v séru.
- Při aplikaci BS je nutná substituce kalcie a vitaminem D.
- Před aplikací dusíkatých BS je nutné preventivní vyšetření stomatologem a řádná hygiena dutiny ústní k zabránění vzniku vážné čelistní osteonekrózy.
- Možnosti využití nové léčebné modality (denosumab) u hormon-rezistentního karcinomu prostaty s diseminací do skeletu.

Literatura

1. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Novotvary (Cancer Incidence in the Czech republic), vydáváno každoročně, poslední vydání: rok 2007, dostupné z <http://www.uzis.cz>.
2. Adam Z, Křivanová A, Tábořská E, et al. Farmakologie a klinický efekt léků inhibujících osteolýzu, bisfosfonátů a preparátů kalcitoninu. In Farmakologická léčba chronické bolesti a patologických osteolytických procesů. Vydala Masarykova univerzita v Brně roku 2000. Produkce a tisk: APV agentura, Brno.
3. Mayer O. Starší a novější bisfosfonáty v léčbě kostních metastáz – pohled farmakologa. Farmakoterapie, 2008; 2: 236–238.
4. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol. 2008; 19(3): 420–432.
5. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann U. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastatic due to hormone refractory prostate cancer. J Urol. 2001; 165: 136–140.
6. Dearnaley DP, Mason MD, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: Long-term overall survival results from the MRC PRO 4 and PRO 5 randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2009; 10: 872–76.
7. Král M, Hrabec M, Grepl M, et al. Praktický přístup k pacientovi s kostními metastázami u urologických nádorů. Urolog. pro Praxi, 2011; 12(1): 12–17.
8. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 1458.
9. 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.
10. Matoušková M, Hanuš M. Bisfosfonáty v léčbě kostních metastáz v urologii. Urolog. Praxi, 2009; 10(5): 282–286.
11. Mechl Z, Kostřica R. Bisfosfonáty v léčbě metastatického kostního postižení. Onkologie, 2009; 3(2): 106–110.
12. Eastham J, McKiernan J, Gleason D, 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.
13. Saad F, Higano CS, Sartor O, et al. The role of bisphosphonates in the treatment of prostate cancer. Recommendations from an expert panel. Clin Genitourin Cancer, 2006; 4: 257–262.
14. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer 2007. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Jenkintown, PA.: NCCN, 2007: 1–48.
15. Pacík D. Význam inhibice RANK ligandu v léčbě kostních komplikací u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty. Urolog. listy, 2010; 8(4): 58–61.
16. Fizazi K, Carducci MA, Smith M, et al. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol, 2010; 28(Suppl): 18.

Článek přijat redakcí: 19. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 28. 4. 2011

MUDr. Vít Vachalovský
Urologická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 6, 120 00 Praha
j.vit@email.cz

