

Stručný přehled současných možností v léčbě kostního postižení u karcinomu prostaty

MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Onkologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice v Olomouci

Kostní postižení představuje závažnou problematiku většiny nemocných v pokročilých stádiích karcinomu prostaty. Kromě systémové terapie působící na nádorové onemocnění existují i jiné terapeutické možnosti, které cílí především na nádorem postiženou kost. Ve článku se ve stručnosti uvádí výčet léčebných modalit, zaměřených na kostní postižení u karcinomu prostaty a jejich aktuální postavení v terapii.

Klíčová slova: pokročilý karcinom prostaty, kostní postižení, BMA, radionuklidy.

A brief on overview of current therapeutic possibilities of the bone disease in prostate cancer

Bone disease represents a serious medical problem in most patients with advanced prostate cancer. There exists not only systemic therapy targeting the tumour but also therapy aiming mainly the bone affected by prostate cancer cells. The article summarizes briefly treatment modalities affecting the bone disease in prostate cancer patients and its current role in prostate cancer therapy.

Key words: advanced prostate cancer, bone disease, BMA, radionuclides.

Urol. praxi, 2015; 16(5): 210–212

Úvod

Karcinom prostaty je zhoubný nádor s nejvyšší incidencí v mužské populaci v České republice. Skelet je predilekčním, často jedinečným místem metastatického rozsevu karcinomu prostaty, skeletální postižení tak představuje nejčastější lokalizaci metastatického šíření a týká se až 90 % pacientů s pokročilým onemocněním (1). Metastatická ložiska karcinomu prostaty v kosti jsou typicky osteosklerotická, vznikající díky zvýšené aktivitě osteoblastů provázené nekontrolovanou novotvorbou kosti. Osteoklastická aktivita osteoklastů je rovněž zvýšena.

Pokročilý karcinom prostaty souvisí se skeletálními komplikacemi (SREs – skeletal – related events), ke kterým patří patologická fraktura, komprese míchy, paliativní ozáření kosti nebo ortopedický (chirurgický) zákrok. Příčinou SREs je především kostní metastatické postižení, ale také zvýšená kostní fragilita způsobená úbytkem kostní minerální denzity v důsledku dlouhodobé androgen-deprivační terapie (ADT). SREs představují nejen závažný medicínský problém způsobující zhoršení kvality života, zkrácení délky života, ale také významnou ekonomickou zátěž (2).

Existuje celá řada biochemických markerů, které vypovídají o tzv. kostním obratu a tedy i rozsahu kostního postižení jako např. N-telopeptid v moči (marker osteoplastické kostní resorpce) či kostní specifická alkalická fosfatáza (marker kostní formace). Ukazuje se, že tyto markery odrážejí nejen objem kostního obratu, ale také celkovou „nádorovou nálož“ a mohou představovat důležité prognostické

parametry celkového přežití pacientů s karcinomem prostaty (3, 4, 5).

Léčbu cílenou na kost můžeme rozdělit do dvou kategorií. Jsou to jednak léky modifikující metabolismus kosti tzv. antiresorpční agens jako kyselina zolendronová a denosumab, která mohou oddálit vznik obávaných SREs. Dále se může jednat o aplikaci radiofarmak, jež představují účinnou možnost ovlivnění metastatického procesu, kdy přinášejí symptomatickou úlevu s významnou úlevou od bolesti. Antiresorpční látky ani radionuklidy v minulosti neprokázaly vliv na celkové přežití (OS – overall survival) či přežití bez progresu (PFS – progression-free survival), ani jiný protinádorový účinek u nemocných s mCRPC (metastatický kastrálně rezistentní karcinom prostaty). To se změnilo až příchodem Radia-223, jehož výsledky ve studii fáze III prokázaly zlepšení OS u pacientů s mCRPC.

Léky modifikující metabolismus kosti (BMA – bone modifying agents)

Součástí léčebné strategie u karcinomu prostaty je podání látek modifikujících metabolismus kosti, jedná se především o bisfosfonáty a denosumab, které působí na úrovni osteoklastů v kosti. Mechanismus účinku bisfosfonátů spočívá ve vazbě na hydroxyapatit v anorganické matrix kosti a inhibici osteoklastů, jež zprostředkovávají kostní resorpci. Celá řada bisfosfonátů byla testována u pacientů s karcinomem prostaty, ale pouze kyselina zolendronová redukuje výskyt SREs v této indikaci (6).

Kyselina zolendronová působí preventivně proti ztrátě kostní denzity v souvislosti s ADT

a oddaluje výskyt SREs u asymptomatických či minimálně symptomatických pacientů s chemo-naivním mCRPC. Bylo však prokázáno, že kyselina zolendronová nesnižuje výskyt SREs v případě, že terapie byla zahájena před získáním kastrální rezistence (7).

Denosumab je monoklonální protilátka, která váže RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand). Denosumab snižuje výskyt zlomenin v souvislosti s ADT, oddaluje nástup kostních metastáz u nemetastatického CRPC a v prevenci SRE má lepší výsledky než kyselina zolendronová u pacientů s mCRPC. Ve studii fáze III prokázal denosumab v přímém srovnání se zoledronátem superioritu, když vedl ke snížení rizika vzniku kostních komplikací (8).

Bisfosfonáty i denosumab byly v rámci klinických studií rovněž testovány v rámci prevence vzniku kostních metastáz. Klinické studie s kyselinou zolendronovou vyšly negativně. Výsledky klinických studií s denosumabem byly o něco povzbudivější. Ve studii fáze III byli randomizováni nemocní s nemetastatickým CRPC s PSA DT (PSA doubling time) kratším než 10 měsíců k léčbě denosumabem versus placebo. Výsledkem studie bylo zlepšení BMFS (bone metastasis-free survival) ve prospěch denosumabu (29,5 vs. 25,2 měsíce; HR 0,85; 95 % CI 0,73–0,98; $p=0,028$) (9). Subanalýzou dat bylo prokázáno, že nejvíce z terapie denosumabem profitují pacienti s agresivní kinetikou PSA (PSA DT ≤ 4 měsíce) ($p=0,004$) (10). Mezi rameny nebyl rozdíl v PFS ani OS. Navzdory pozitivnímu výsledku studie FDA (USA Food and Drug Administration) neshledala cost-benefit denosumabu dostatečný k registraci v této indikaci.

Radionuklidy

Terapeutická aplikace radionuklidů představuje účinnou možnost ovlivnění metastatického procesu u nemocných s karcinomem prostaty. Předpokladem účinnosti terapie radionuklidy je pozitivní kostní scan korelující s bolestivými místy. Radioizotopy jsou tedy indikovány u pacientů se symptomatickými kostními metastázami. K léčbě algického syndromu při kostním postižení jsou registrovány β -emitéry záření samarium-153 nebo stroncium-89, které se využívají od 90. let minulého století. Jejich limitací jsou především myelosuprese, anémie a trombocytopenie, z tohoto důvodu nejsou také v širší míře v klinické praxi využívány.

Začátkem 21. století byly testovány α -částice, které mají vyšší lineární přenos energie než β -částice a díky kratšímu dosahu představují významně nižší zátěž pro krvetvornou kostní dřeň. Z α -emitérů je k dispozici Radium-223 dichlorid. Tento radioizotop cílí místa osteoplastických metastáz se zvýšenou kostní přestavbou, kde je vychytáván, vylučován je pak tenkým střevem. Jeho cytotoxický účinek spočívá v indukci dvojitého zlomu DNA v zasažených nádorových buňkách. Výsledky klinických studií fáze I a II prokázaly jeho bezpečnost a účinnost u pacientů s karcinomem prostaty (11, 12).

Radium-223 dichlorid byl registrován na podkladě dat ze studie ALSYMPCA, ve které byl radionuklid v kombinaci s optimální podpůrnou léčbou (BSC – best supportive care) srovnáván s placebem v kombinaci s BSC. Jednalo se o studii fáze III, do které bylo zařazeno celkově 921 pacientů s mCRPC s vícečetnými kostními metastázami (podmínkou byly minimálně 2 kostní metastázy) bez průkazu viscerálních metastáz, kteří progredovali po předchozí terapii docetaxelem nebo pro něž byl docetaxel z nějakého důvodu nevhodný. Randomizace probíhala v poměru 2:1. Výsledkem studie bylo prodloužení mOS ve prospěch radiofarmaka (14,9 měsíce vs. 11,3 měsíce; HR 0,7; 95 % CI 0,58–0,83). Benefit terapie byl prokázán v podskupině pacientů předléčených i nepředléčených docetaxelem. Terapie rovněž oddálila výskyt SREs ve srovnání s BSC, zmírnila bolest a zlepšila kvalitu života pacientů, která byla v průběhu studie standardně hodnocena (13). Profil nežádoucích účinků byl velmi příznivý, nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem, nevolnost, zvracení a trombocytopenie, závažné nežádoucí účinky stupně 3 a 4 nebyly zaznamenány (14).

Radiofarmakum Radium-223 je registrován pro léčbu mCRPC u pacientů se symptomatickými metastázami v kostech, bez známých viscerálních metastáz bez ohledu na předléčenost chemoterapií s docetaxelem. Jelikož Radium-223 cílí výhradně na nádorem postiženou kost, není jeho použití vhodné u nemocných s parenchymovými či měkkotkáňovými metastázami. U těchto nemocných je třeba zvolit jinou formu systémové terapie. Podání Radia-223 je možné bez předchozí cytotoxické nebo ARTA léčby (AR targeted agents – abirateron, enzalutamid) nebo v sekvenci. Optimální sekvence Radia-223 a chemoterapie zůstává zatím neobjasněna, nicméně data ukazují, že Radium-223 je účinné i dobře tolerované v obou sekvencích. Z nežádoucích účinků se při této terapii mohou vyskytnout mírné gastrointestinální potíže a lehká neutropenie či trombocytopenie. Vzhledem k příznivému bezpečnostnímu profilu se radiofarmakum testuje i v kombinacích s jinými léky účinnými v terapii mCRPC jako je abirateron, enzalutamid či docetaxel. Praktické klinické zkušenosti s preparátem jsou zatím bohužel velmi omezené díky nešťastně nastavenému způsobu úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Konsenzus předních evropských odborníků na léčbu karcinomu prostaty doporučuje použití Radia-223 k léčbě pacientů se symptomatickými kostními metastázami předléčených docetaxelem, tak u nemocných bez předchozí léčby docetaxelem (15).

Závěr

V současné době disponujeme dvěma strategiemi, kterými můžeme terapeuticky cílit nádorem postiženou kost. Jsou to jednak antiresorpční agens jako kyselina zolendronová a denosumab, která mohou oddálit vznik obávaných SRE, nebo radiofarmaka, která mohou ulevit od bolesti a v případě 223-Radia dokonce zlepšit OS u pacientů s mCRPC. K optimalizaci použití dostupných molekul je klíčovým momentem otázka jejich kombinace a sekvence. Doufáme, že v tomto nám budou nakonec nápomocny účinné prediktivní biomarkery, jež umožní personalizovanou terapii pro každého pacienta.

Literatura

1. Miller DC, Hafez KS, Stewart A, et al. Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2003; 98: 1169–1178.
2. Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men

with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ* 2013; 16: 19–29.

3. Fizazi K, Massard C, Smith M, et al. Bone-related parameters are the main prognostic factors for overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2015 Jul; 68(1): 42–50.
4. Rajpar S, Massard C, Laplanche A, et al. Urinary N-telopeptide (uNtX) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol*. 2010 Sep; 21(9): 1864–1869.
5. Cook RJ, Coleman R, Brown J, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Jun 1; 12(11 Pt 1): 3361–3367.
6. 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.
7. Gartrell BA, Coleman R, Efsthathiou E, et al. Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options. *Eur Urol*. 2015 Jul 4.
8. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3082–3092.
9. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 39–46.
10. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3800–3806.
11. Nilsson S, Franzen L, Oarker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 587–594.
12. Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63: 189–197.
13. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. ALSYMPCA Investigators Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
14. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov; 15(12): 1397–1406.
15. Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer. Highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1617–1627.

Článek přijat redakcí: 5. 10. 2015

Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2015

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

MUDr. Hana Študentová, Ph.D.

Onkologická klinika, Lékařská fakulta
Univerzity Palackého a FN v Olomouci
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
hanastudentova@email.cz

