

I. Kolombo¹, J. Kolombová², D. Berndt³,
M. Hrubý³, J. Porš³, J. Fröml⁴, P. Brzák⁵,
V. Matouš-Malbohan³, P. Kašák⁶, J. Hain³,
P. Faltus³, J. Tichý⁶, R. Pabišta⁷, P. Grubský⁷,
O. Kaplan⁷, L. Smetana⁷, E. Jůzová⁷,
M. Šmehl⁷, R. Šverma⁷

¹Urologická ambulance Městské nemocnice Turnov,

²Kostní poradna a RHB oddělení MNT,

³Chirurgické oddělení MNT,

⁴Endokrinologická poradna MNT,

⁵Oddělení klinické biochemie a hematologie MNT,

⁶Patologicko-anatomické oddělení MNT,

⁷Urologické oddělení Klaudiánovy nemocnice
Mladá Boleslav

SKELETÁLNÍ POSTIŽENÍ PŘI KARCINOMU PROSTATY PŘEDSTAVUJE KOMPLEXNÍ PROBLÉM - KAZUISTICKÁ SDĚLENÍ VE SVĚTLE NOVÝCH POZNATKŮ

KLÍČOVÁ SLOVA

Kostní postižení indukované karcinomem
prostaty
Bisfosfonáty
Intermitentní androgenní suprese
Komplexní problém

SOUHRN

Skeletální postižení při karcinomu prostaty je poměrně častým a mnohdy závažným postižením. Charakter onemocnění má komplexní povahu. Jedná se o přímé postižení metastázami, ale také o postižení řadou endokrinních a parakrinních vlivů. Rovněž negativní vliv hormonální antiandrogenní terapie, která je základním léčebným nástrojem, není zanedbatelný. Autoři diskutují tuto problematiku ve světle nových poznatků o tzv. *coupling* fenoménu kostní přestavby a *bone hunger* syndromu na základě vlastních a literárních zkušeností. Přes pokroky v komplexní léčbě skeletálních komplikací upozorňují na závažnost stavu a dosud ne zcela uspokojivé výsledky v současnosti používaných postupů. Upozorňují také na další možné trendy (moderní bisfosfonáty, intermitentní androgenní blokáda, estrogeny), které by mohly přispět ke zlepšení osudu těchto nemocných v budoucnu.

KEY WORDS

Bone involvement induced by prostate
cancer
Bisphosphonates
Intermittent androgen suppression
Complex problem

SUMMARY

SKELETAL AFFECTION IN CARCINOMA OF PROSTATE REPRESENTS A SPECIAL PROBLEM

Prostate cancer is connected very often with bone involvement. Skeletal problems can be very serious and complex. Tumor induced directly bone formation and resorption, but the increase in bone resorption may also be a generalized phenomenon that is related to endocrine and paracrine changes. Androgen suppression is basic cancer treatment but has negative influence to bone metabolism too. Authors discuss new knowledge about sequence of events of bone resorption through bone formation so called the coupling phenomenon and bone hunger syndrome with secondary hyperparathyroidism on the basis of own and literary experience. Skeletal involvement is independent and adverse predictor of survival to these days against nowadays complex treatment. New trends in the treatment of bone disease induced by prostate cancer (new bisphosphonates, intermittent androgen suppression, estrogens) are highlight.

ÚVOD

Karcinom prostaty (CP) je celosvětově jedním z nejčastějších maligních onemocnění mužů [1]. Kostní postižení je nejčastějším a někdy jediným místem metastatického rozsevu, které se objevuje až v 80 % případů pokročilého karcinomu prostaty. Kostní postižení je negativním prognostickým faktorem [2], přesto relativně

dlouhé přežívání [3] těchto pacientů vede ke vzniku kostních komplikací u řady nemocných. Mezi projevy kostního postižení řadíme skeletální bolesti, zhoršenou mobilitu, patologické zlomeniny, nervové a míšní komprese, případně metabolické a hematologické patologie, jakými jsou hyperkalcemie nebo útlum krvetvorby. Skeletální zlomeniny samy o sobě představují další nezávislý a nepříznivý prognostický faktor přežívání. Metastické postižení skeletu

karcinomem prostaty narušuje fyziologickou kostní remodelaci abnormálním uvolňováním hormonů a parakrinních faktorů zasahujících do modulační osteoblastické a osteoklastické aktivity [4]. Nádor indukce zvláště osteoblastickou aktivitu a tvorbu kostních neformací, ale vede současně ke zvýšené kostní resorpci. Sekvence těchto procesů resorpce a kostní formace je spřaženým fenoménem [5], tzv. *coupling phenomenon*. Dříve byly kostní metastázy karcinomu prostaty považovány za výhradně osteoblastické léze. Recentní histomorfometrické studie jasně prokázaly, že většina sklerotických lézí je smíšené povahy, zahrnující excesivní osteoblastickou aktivitu, kterou doprovází současně zvýšená osteoklastická aktivita. Vychytávání kalcia v místech excesivní osteoblastické aktivity se označuje jako syndrom kostního hladu - *bone hunger syndrome*, kdy v rámci snahy organismu zabránit poklesu sérových hladin kalcia dochází k sekundárnímu hyperparatyreoidismu. Parathormon vede ke stimulaci osteoklastické aktivity rovněž ve vzdálených místech skeletu, která nejsou postižena tumorem, s cílem zabezpečit v metastázách požadované kalcium. U řady nemocných je prokazatelné signifikantní zvýšení indexu kostní resorpce. Situace je dále komplikována charakterem základního terapeutického postupu pro pokročilý karcinom prostaty. Metoda androgenní suprese navozená medikamentózně či provedenou orchiektomií přispívá k další indukci metabolického postižení skeletu. Osteoporóza se pak podílí na vzniku kostních bolestí spolu s kostními mikrofrakturami, což vede k omezení pohybové aktivity nemocných a přispívá k další kostní kachektizaci z imobility. Tyto komplexně se prolínající patofyziologické kaskády vedou k narušení biomechanických kostních parametrů s následným častým vznikem zlomenin v oblasti nosného pohybového aparátu, který zahrnuje páteř, končetiny a zvláště oblast kyčlí. Přes pokroky v léčbě karcinomu prostaty právě tyto případy zůstávají zatíženy velkou morbiditou a sruženou mortalitou a vyžadují mezioborovou spolupráci. Jeví se vhodné vytipovat rizikové případy a pokusit se komplexním přístupem předejít nejzávažnějším komplikacím, kterým jsou tito nemocní vystaveni. Příkladem uvádíme kazuistiky několika našich nemocných.

KAZUISTIKY

1. Nemocný R.B., narozený 18. 4. 1942, u kterého byla provedena biopsie v III/1999 pro záchyt jinak asymptomatické elevace PSA -39,9 µg/l. Histologicky zachyceny struktury dobře diferencovaného karcinomu prostaty Gleason skóre 2. Generalizace neprokázána a na základě urologického a onkologického konzilia a dle volby pacienta nemocný podstoupil zevní radioterapii prostaty (Ciscobalt na oblast prostaty a semenných váčků kyvem v podbřišku dávkou 40 Gy ve 20 frakcích s polem 8 x 12 cm a dále pokračováno iradiací pouze oblasti prostaty kyvem v podbřišku do celkové dávky 66 Gy ve 33 frakcích s polem 6 x 10 cm). Pro známky laboratorního relapsu v I/2002 (PSA 21 µg/l) nasazen Casodex® 150 mg/den. Po přechodné remisi onemocnění následuje opět progresse elevace PSA 97 µg/l a v XI/2002 u nemocného doplněna orchiektomie. Pro pelvialgie a scintigrafickou suspekci na metastázu v oblasti levého SI skloubení léčba doplněna o Bonefos® inj. a pak tbl. a analgetická aktinoterapie. Patologická fraktura pravého femoru subkapitálně (obr. 1) v V/2003 řešena cervikokapitální protézou (obr. 2) a nemocný dále léčen Estracytem®, zatím ve stabilizovaném stavu s PSA 78 µg/l.

2. Nemocný J.A., narozený 20. 6. 1924, byl vyšetřen pro koxalgie na rehabilitačním oddělení v VII/2000 a při RTG pánve vyslo-



Obr. 1. Patologická subkapitální zlomenina krčku pravé stehenní kosti - předoperační nález.



Obr. 2. Stav řešení cervikokapitální endoprotézou kyčelního kloubu - pooperační nález.

na suspekce na osteoplastické metastatické postižení v sakrální oblasti. PSA 25,7 a následná biopsie prostaty prokazuje středně diferencovaný karcinom prostaty Gleason skóre 2+3. Scintigrafie skeletu kromě postižení sakrální oblasti nevykazuje další metastatické postižení v oblasti žebér a páteře. Na základě urologického a onkologického konzilia zahájena androgenní blokáda (orchiektomie + Flucinom® 3krát 1 tbl.) a analgetická iradiace sakrální oblasti. Po přechodné remisi se do popředí klinického obrazu dostává dekompenzovaná subvezikální obstrukce, která byla řešena v I/2001 TURP. Dále obtěžují také skeletální bolesti, pro které nasazen Bonefos® inj. a pak tbl. Po přechodném zlepšení však zhoršení bolesti s nutností nasazení opiátů a v IV/2001 provedena analgetická terapie aplikací radioizotopu Samaria 153. Pro obraz kompresivní radikulopatie levé horní končetiny a nález nádorové destrukce obratlových těl C5-7 (obr. 3) konzultováno s neurochirurgickým pracovištěm, které uvažuje o stabilizaci postiženého úseku páteře osteosyntézou k prevenci vzniku kompresivní myelopatie. Nemocnému nejprve aplikována fixace pevným krčním límcem typu *turtle-neck*, při které dochází ke stabilizaci stavu a zmírnění obtíží. Vzhledem ke scintigraficky difuznímu postižení skeletu charakteru *superscan* následně od operační fixace upuštěno. Dále se u nemocného objevují plicní metastázy, pro což je onkologem podána celková chemoterapie v I/2002 (EED epirubicin + etoposid + dexamethazon). Dále u nemocného postupuje kachektizace a při paliativní analgetické léčbě nemocný umírá v VIII/2002.

3. Nemocný Z.N., narozený 17. 10. 1943, trpěl několik let na bolesti zvláště v oblasti bederní páteře. V roce 1997 podstoupil operaci meziobratlové ploténky L 4-5. Koncem roku 2002 se u nemocného opakovala epistaxe a v rámci laboratorního vyšetření zachycena pancytopenie. Při dalším rozšířeném laboratorním vyšetření XII/2002 zjištěna elevace PSA -4736,1 µg/l. Doplněna biopsie prostaty s průkazem špatně diferencovaného karcinomu prostaty ve všech vzorcích sextantové biopsie Gleason skóre 5+3. Scintigraficky prokázáno mnohočetné metastatické postižení skeletu. CT a MRI vyšetření potvrzuje mnohočetné metastatické postižení obratlů v oblasti Th a L páteře. Jiná příčina pancytopenie neprokázána a nález tak hodnocen jako sekundární při rozsáhlém metastatickém postižení kostní dřeně. Nemocnému opakovaně podány transfuze erymasy a na základě urologicko-onkologického konzilia zahájena terapie: Casodex® 150 mg a později 50 mg/den, Bonefos® inj. a později tbl., Fortecortin®. U nemocného se postupně upravuje pancytopenie a zmírňují bolesti. Během 5 měsíců dochází k poklesu PSA na 611,2 µg/l. Pro další vzestup PSA 640 µg/l je nyní nemocnému podáván Estracyt®, Miacalcic® a kombinovaná analgetická terapie. Celková prognóza však zůstává nepříznivá.

DISKUSE

Na základě našich a literárních zkušeností je zřejmé, že skeletální postižení u nemocných s karcinomem prostaty zůstává závažným problémem zatíženým řadou komplikací. Vznik těchto komplikací a zvláště patologických zlomenin významně zkracuje život těchto nemocných a zhoršuje celkovou kvalitu života. V pracích Berrutiho a Oefeleina bylo prokázáno zvýšené riziko kostních zlomenin u štíhlých bělochů a naopak malé riziko při androgenní supresi mají černoši a nemocní, jejichž *body mass index* je větší než 25 kg/m². V současné době jsou v literatuře diskutovány nejčastěji dvě možnosti vedoucí ke snížení rizika



Obr. 3. MRI zobrazení rozsáhlého postižení krční páteře metastázami karcinomu prostaty.

skeletálních komplikací. Jednou z těchto možností jsou bisfosfonáty. Berruti prokázal zlepšení nepříznivých metabolických dopadů *bone hunger* syndromu a sekundární hyperparatyreózy na skelet podáním bisfosfonátů. Vzhledem k nízké resorpci z gastrointestinálního traktu při perorálním podání, které se udává pouze okolo 2 %, bude výhodnější alespoň v počátku léčby intravenózní podávání. Další pokrok nových tzv. amino-bisfosfonátů spočívá ve větším potlačení osteoklastické aktivity a navození apoptózy osteoklastů. I. generace bisfosfonátů má relativně slabou vazbu na osteoklasty. Chemická struktura zoledronátu se dvěma aminoskupinami může přispět ke zlepšení vazby na osteoklasty, a tak ke zmírnění skeletálního postižení. Metabolity kostní resorpce přispívají ke stimulaci chemotaktické schopnosti nádorových buněk a jejich invazivnímu chování v kostní tkáni. Tento mechanismus inhibice invazivity nádorových buněk a synergický antitumórní efekt s dalšími chemoterapeutiky se jeví výhodný nejen pro léčbu, ale také pro prevenci metastatického kostního postižení při karcinomu prostaty. Saad prokázal signifikantně významný pokles kostních komplikací také u generalizovaného hormonálně refrakterního karcinomu prostaty po podání 4 mg zoledronátu v randomizované dvojité zaslepené studii právě po intravenózním režimu aplikace [6]. Recentně Orwoll zaznamenal signifikantní snížení výskytu zlomenin obratlů osteoporotických mužů po podání alendronátu [7]. Další alternativní slibnou cestou ke zmírnění negativního vlivu androgenní suprese na skelet se jeví metoda intermitentní androgenní suprese a eventuálně užití estrogenů pro nejrizikovější skupinu nemocných s nejvíce narušenou kostní denzitou.

ZÁVĚR

Přes dosažené pokroky v prevenci a léčbě skeletálního postižení u nemocných s karcinomem prostaty zůstává toto postižení závažným problémem, který bude vyžadovat dobrou mezioborovou spolupráci. K lepšímu porozumění může přispět dokončení probíhajících studií (např. studie *Prostate Cancer Working Party of the Medical Research Council* nebo prospektivní studie podávaného zoledronátu versus placebo u mužů s androgenní deprivací bez zjevného skeletálního postižení, ale s přetrvávající elevací PSA, označené jako protokol 704), které by měly určit nejefektivnější postupy. Také další výzkum této problematiky bude nezbytný, ale již nyní se zdají nové bisfosfonáty (například Zometa® inj.) či režimy intermitentní androgenní suprese slibnými [8]. Lepší poznání biologických vlastností karcinomů prostaty a objevení nových, např. genových a molekulárních diagnostických a terapeutických postupů však bude nezbytné k výraznějšímu pokroku v těchto složitých situacích [9].

LITERATURA

1. Povýšil C, Šafařík L, Vachalovský V. In: Dvořáček J et al. Urologie. Praha, ISV 1998; II. díl: 1035-1140.
2. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007.
3. Fiala R, Zátura F, Ženíšek J. Adenokarcinom prostaty od PSA k terapii. Praha, StudiaGeo (Edice Urolog) 2001; 1: 17-39.
4. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: Rationale for the use of bisphosphonates. *Urol* 2001;166: 2023-2031.
5. Notelovitz M. Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Management, Professional Communications. Inc. US 1997; 2. vyd: 17-40.
6. Sad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone - refractory metastatic prostate carcinoma. *JNCI* 2002; 94 (19): 1458-1468.
7. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Grahame J, Adami S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604.
8. Matoušková M, Hanuš M. Intermitentní androgenní suprese (IAS) v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie* 2003; 2: 11-15.
9. Dvořáček J. Urologie pro praktického lékaře. Praha, ISV 2000: 144-165.

MUDr. Ivan Kolombo
Urologická ambulance Městské nemocnice Turnov
Ul. 28. října 1000, 511 01 Turnov
e-mail: Ivan.Kolombo@mnturnov.cz