

Liečba kostných metastáz pri kastračne rezistentnom karcinóme prostaty – súčasný pohľad

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urologické oddelenie FNŠP, Skalica

Karcinóm prostaty (KP) je najčastejšie sa vyskytujúca solídna neoplazma v Európe, a aj preto je považovaný za jeden z hlavných medicínskych problémov mužskej populácie. KP je nesmierne komplikovaný a interindividuálne rozdielny nádor. Spôsob liečby závisí od viacerých faktorov, ale predovšetkým od štádia rakoviny prostaty. Muži s KRKP (kastračne rezistentným karcinómom prostaty) predstavujú pomerne heterogénnu skupinu. Prežitie kolíše v rozmedzí od niekoľkých mesiacov do štyroch a viac rokov. Približne 70 % pacientov s pokročilým KP vyvinie metastázy v kostnom systéme, ktoré znižujú kvalitu života postihnutých jedincov. Pacienti s kostnými metastázami sú vo vysokom riziku vzniku príhod súvisiacich so skeletom (SRE – skeletal related events = kostná bolesť, patologické fraktúry, radiačná terapia kostí, chirurgia kostného systému, kompresia miechy), ktoré nielen prehľbujú morbiditu, ale zvyšujú aj mortalitu mužov s KP. Kostná bolesť je často neriešiteľný problém a bežné analgetiká nemusia priniesť úľavu pacientom. V minulosti boli možnosti liečby obmedzené na minimálne utíšenie prítomných bolestí. V súčasnosti máme k dispozícii oveľa viac terapeutických možností a existuje už niekoľko spôsobov liečby KRKP, ktoré nielen zlepšujú kvalitu života a zmiernujú bolesti, ale aj predlžujú celkové prežívanie pacientov. Zvýšenie základných vedomostí o liečbe KRKP by malo zlepšiť starostlivosť o pacientov s pokročilým KP.

Kľúčové slová: kastračne rezistentný karcinóm prostaty, kostné metastázy, diagnostika, liečba.

Treatment of bone metastases in castration resistant prostate cancer – current view

Prostate cancer (PC) is the most frequent solid neoplasm in Europe and therefore is regarded as one of the major medical problem of the male population. PC is extremely complicated and interindividual different tumor. The method of treatment depends on several factors, but mainly on the stage of prostate cancer. Men with CRPC (castration resistant prostate cancer) are quite a heterogeneous group. Survival can range from only a few months to 4 years or more. Approximately 70 % of patients with advanced prostate cancer will develop bone metastases, which reduces their quality of life. Cancer patients with bone metastases are at a high risk for developing skeletal complications (SRE – skeletal related events such as bone pain, pathologic fractures, bone pain, radiation therapy of bone, surgery of bone system, spinal cord compression) associated with an increased morbidity and mortality of disabled men. Bone pain is one of the most intractable problem and conventional analgesics may not always provide relief. Historically, therapy had little effect beyond modest palliation. More recently, significantly more options have become available and there are now several treatment possibilities that not only improve quality of life and relief pain, but also increase overall survival. Increasing basic knowledge about treating CRPC should improve the care of patients with advanced PC.

Key words: castration resistant prostate cancer, bone metastases, diagnosis, therapy.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(3): 174–178

Úvod

Z klinického hľadiska sa v súčasnosti všeobecne rozoznáva viacero vývojových štádií karcinómu prostaty (KP): lokalizovaný na prostatickú žľazu, lokálne pokročilý (presahujúci hranice orgánu), metastatický (diseminovaný do lymfatických uzlín (LU), kostí, vnútorných orgánov – napríklad pečene), ktorý môže byť najskôr hormonálne závislý; neskôr viac-menej neovplyvniteľný endokrinnými manipuláciami a končiaci neodvratnou smrťou postihnutého pacienta. Kastračne rezistentný KP (KRKP) predstavuje väčšinou finálne štádium KP. Ročne sa na Slovensku zistí približne 1 600 nových KP a asi 500 mužov s touto diagnózou každý rok zomiera (1, 2). Odhaduje sa, že v súčasnosti žije u nás približne 11 000 mužov s KP a z toho je mužov v IV. štádiu približne 1 150 (= 10 %) (1).

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty

Kastračne rezistentný karcinóm prostaty (KRKP) je stav, keď karcinóm prostaty (KP) progreduje napriek prítomnosti kastračnej hladiny androgénov. KRKP predstavuje väčšinou finálne štádium rakoviny prostaty. Podľa najnovších (rok 2014) smerníc Európskej urologickej spoločnosti sa za KRKP považuje KP s potvrdenou kastračnou sérovou hladinou testosterónu ($T < 50 \text{ ng/dl}$ alebo $< 1,73 \text{ nmol/l}$ alebo $< 0,5 \text{ ng/ml}$) + buď: prítomnosť biochemickej progresie (= tri za sebou (po jednom týždni) nasledujúce vzostupy prostatického špecifického antigénu (PSA) v sére vyúsťujúce do dvoch zvýšení hodnoty PSA nad nadir; pričom $\text{PSA} > 2 \text{ ng/ml}$), alebo: prítomnosť rádiologickej progresie (= výskyt \geq dvoch kostných lézií (mts) na kostnom skene alebo zväčšenie lézií (mts) v mäkkých tkanivách pri

využití tzv. RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours) kritérií (3, 4, 5). KRKP predstavuje heterogénnu skupinu mužov: jednak bez dokázateľných metastáz (mts), alebo s kostnými/viscerálnymi mts, môže byť prítomná bolesť, ako aj zlý celkový stav chorého pacienta. Prežívanie pacientov s KRKP kolíše od niekoľkých mesiacov až po viac ako 4 roky (3, 4, 5). V súčasnosti začínajú byť k dispozícii nové liečebné možnosti, ktoré umožňujú nielen predĺženie prežívania, ale aj zvyšujú kvalitu života (najmä zmiernenie/vymiznutie bolesti) u mužov s KRKP.

Kostný systém a karcinóm prostaty

Metastázy zhubných nádorov iných orgánov do kostného systému sú podstatne častejšie ako primárne kostné nádory a všeobecne sú jednou z najčastejších príčin bolesti u onkologických pacientov (tabuľka 1)

Tabuľka 1. Incidencia (%) postihnutia kostného systému pri nádorových ochoreniach (5)

Nádorové ochorenie	Incidenca postihnutia kostného systému (%)
Myelóm	70 – 95 %
Prsník	65 – 75 %
Prostata	65 – 75 %
Pľúca	30 – 40 %
Oblička	20 – 25 %
Močový mechúr	40 %
Melanóm	14 – 45 %
Štítna žľaza	60 %

Tabuľka 3. Diagnostika kostných metastáz (3, 4, 5, 8)

1. Anamnéza + klinické príznaky (výrazná kostná bolesť: zhoršujúca sa pri nosení ťažších bremien, úľava prichádzajúca pri oddychu; tupá, hlboká bolesť nezávislá od aktivity pacienta; často sa zhoršujúca v noci; zo začiatku je bolesť intermitentná, neskôr už trvalá; neurologické príznaky – poškodenie nervového systému, syndróm kompresie miechy, príznaky poškodenia bázy lebenej; symptómy hyperkalcémie, známky zníženia kvality života)

2. Fyzikálne vyšetrenie (pohmatová bolestivosť)

3. Laboratórne vyšetrenia (zvyšená ALP, skeletálna ALP, PSA, hyperkalcémia, anémia, neutropénia, abnormálne krvácavé testy)

4. Rádiologická diagnostika – zobrazovacie metódy (rtg, scintigrafia, počítačová tomografia (CT), magnetická rezonancia (MRI), pozitronová emisná tomografia (PET), celotelová MRI (WBMRI), ...)

5. Iné (markery, ...)

ALP – alkalická fosfatáza (alkaline phosphatase)
 PSA – prostatický špecifický antigén
 CT – computed tomography
 MRI – magnetic resonance imaging
 PET – positron emission tomography
 WBMRI – whole body magnetic resonance imaging

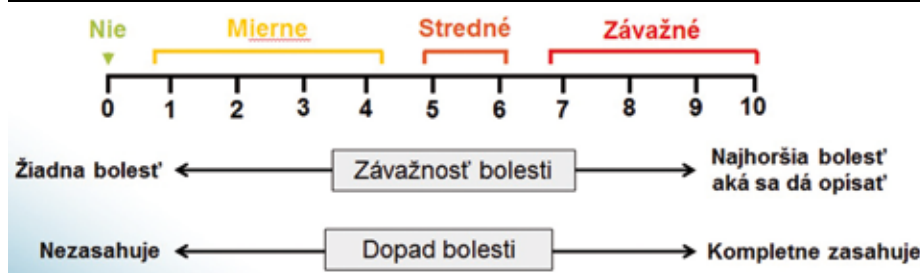
(2, 3, 4, 5, 6). Kosť je ovplyvnená počas celého priebehu KP, a to tak ochorením samotným, ako aj liečbou (najmä ADT) tohto nádorového ochorenia. Kostné metastázy poškodzujú a oslabujú kosť, čo môže spôsobiť množstvo závažných komplikácií, ktoré sa súhrnne nazývajú „prípady súvisiace so skeletom“ (SREs – skeletal related events) (tabuľka 2) (2, 3, 4, 5, 6, 7). Základné možnosti diagnostiky kostných metastáz ukazuje tabuľka 3 (3, 4, 5, 8). Kostné metastázy sú najčastejšou príčinou bolesti u pacientov s pokročilým, ako aj KRKP. Patomechanizmus kostnej bolesti v dôsledku nádorového postihnutia skeletu sa vysvetľuje zvýšeným tlakom (napätím) v kosti, možnými mikrofraktúrami, rozťahovaním periostu, reaktívnym spazmom okolitej svaloviny, nádorovou (mikro) infiltráciou nervových koreňov/stlačením (kompresiou) nervových štruktúr, a tiež sa predpokladá vplyv viacerých chemických mediátorov. Hodnotenie bolestí

Tabuľka 2. Definícia* „príhod súvisiacich so skeletom“ (SREs) (2, 3, 4, 5, 6, 7)

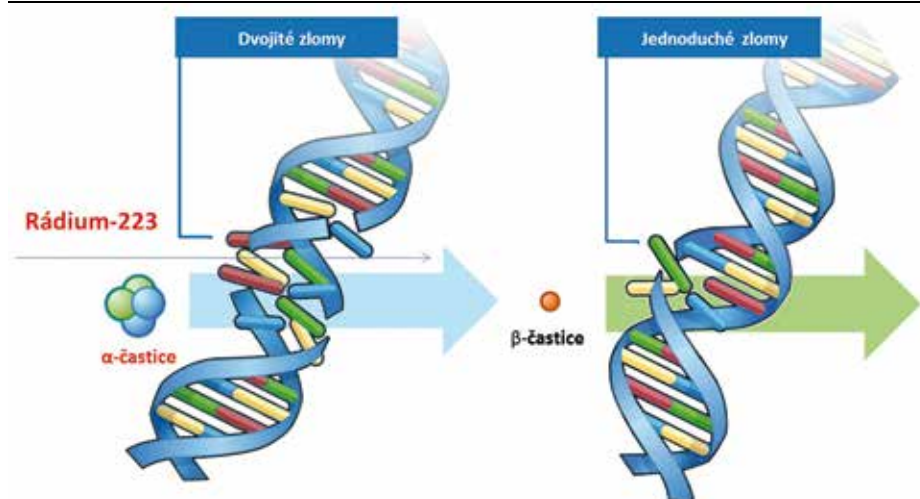
„Príhoda súvisiaca so skeletom“	Definícia
Patologická fraktúra (Vertebrálna/non-vertebrálna)	Zlomenina, ktorá vznikne spontánne, alebo ako výsledok banálneho (aj minimálneho) úrazu
Radiačná terapia kostí (Vrátane rádioizotopov)	kontrola (zvládnutie) bolesti Liečba alebo prevencia patologických zlomenín alebo kompresie miechy
Chirurgia kostného systému	postupy upravujúce alebo stabilizujúce zlomeninu, alebo ktorými sa predchádza hrozjacej fraktúre, prípadne kompresii miechy
Kompresia miechy	stlačenie miechy v dôsledku metastatického postihnutia chrbtice

*definícia používaná v klinických štúdiách
 SREs – skeletal related events

Obrázok 1. Zhodnotenie závažnosti bolesti a jej vplyv na činnosti a funkcie pri využití 11-bodovej vizuálnej analógovej stupnice (škály) (3, 4, 5, 9)



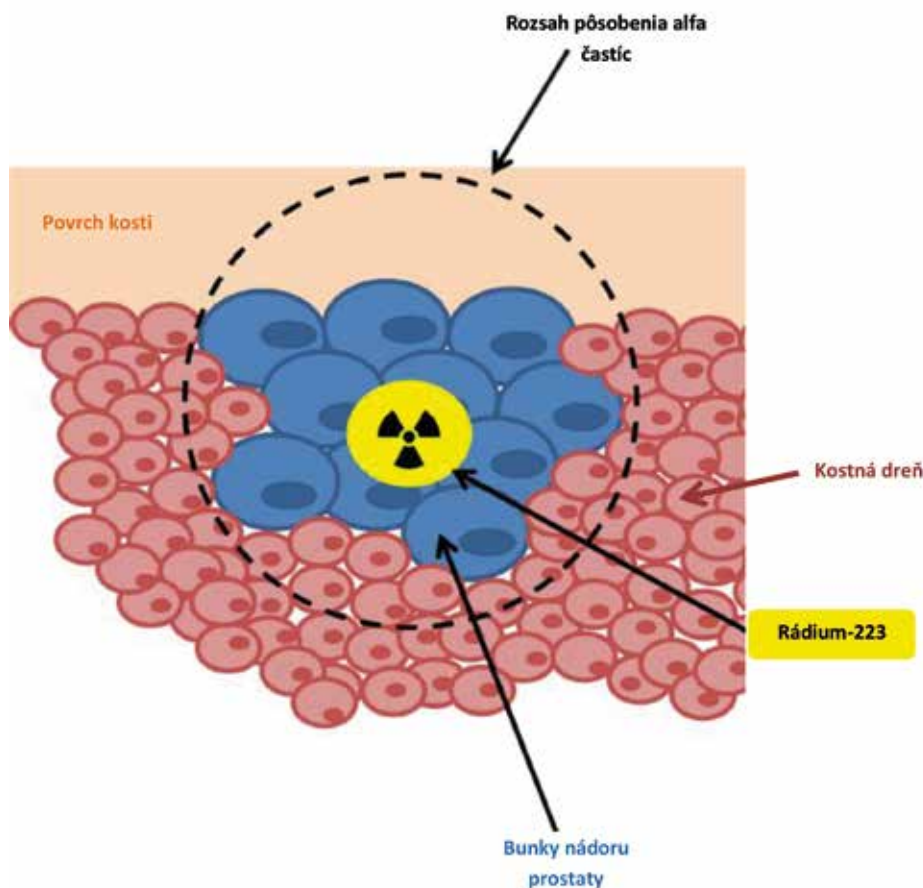
Obrázok 2. Mechanizmus účinku alfa žiariča (rádium-223) a beta emitujúcich rádiofarmák (16)



u pacientov s KRKP sa v bežnej klinickej praxi môže urobiť dvomi spôsobmi. Jednak pomocou dotazníka (stručný súpis bolesti – krátka forma; BPI-SF – Brief Pain Inventory Short Form), ktorý pozostáva z 11 otázok, ktoré posudzujú závažnosť bolesti, zasahovanie bolesti do denných činností/funkcií a podobne. Rovnakým spôsobom sa dá využiť aj 11-bodová vizuálna analógová škála (obrázok 1) (3, 4, 5, 9). Moderné zobrazovacie metódy (napríklad CT – computed tomography, MRI – magnetic resonance imaging, PET – pozitronová emisná tomografia, celotelová MRI) dokážu oveľa presnejšie (ako kedysi) stanoviť progresiu alebo regresiu metastatických ložísk napríklad v kostnom systéme (3, 4, 5, 9). Úmrtia pri KP sú často spôsobené kostnými ochoreniami a ich komplikáciami.

Liečba kostných metastáz pri KRKP

Výber liečby kostných metastáz pri KP závisí od viacerých faktorov: typu a charakteru primárneho nádoru, rozsahu rozšírenia nádoru do organizmu (napríklad lokalizácia v konkrétnej časti kostného systému, stupeň metastatického poškodenia kostí), spôsobu liečby postihnutých pacientov a ich celkového zdravotného stavu a podobne. Liečba kostných metastáz zahŕňa viacero možností: 1. Chemoterapia (CHT) prvej aj druhej línie, ako aj hormonálna terapia (HT – ADT a aj vrátane nových antiandrogénov: abirateron acetátu, enzalutamidu, možno orteronelu alebo ARN-509) patrí medzi systémové metódy, ktoré sa využívajú pri liečbe primárneho nádoru, ale zároveň môžu účinkovať aj na kostné metastázy – chemoterapia je liečbou metastatického kar-

Obrázok 3. Mechanizmus účinku rádia-223 (16)**Tabuľka 4.** Niektoré randomizované klinické štúdie u mužov s kastračne rezistentným karcinómom prostaty a so súčasne prítomnými kostnými metastázami (2, 3, 4, 5, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

LIEK	Využitie (indikácia)	RCT	Hlavné výsledky
Kyselina zoledrónová (bisfosfonát)	M1 KRKP	(Saad et al., 2002)	dávky: 4 mg verus 8 mg verus placebo; 643 mužov – predĺženie času do prvej SREs u 4 mg vs 8 mg verus placebo (nedosiahnuté verus 363 dní verus 321 dní) – bolesti/analgetické skóre signifikantne vyššie v placebovej skupine
Denosumab (monoklonálna protilátka)	M1 KRKP	(Fizazi et al., 2011)	verus kyselina zoledrónová; 1 904 mužov – predĺženie času do výskytu prvej SREs (20, 7 verus 17,1 mesiaca) – vedľajšie účinky v oboch ramenách
Rádium-223 (rádioizotop)	M1 KRKP*	ALSYMPCA (Parker et al., 2013)	verus placebo; 921 mužov – zlepšené celkové prežívanie!! (14,9 verus 11,3 mesiaca) (p < 0, 01) – 30 % zníženie rizika úmrtia – vedľajšie účinky: myelosupresia, hnačky, nauzea,...

*po liečbe docetaxelom alebo jedinci nevhodní (nespôsobilí) na liečbu docetaxelom

M1 – vzdialené metastázy prítomné

KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty

RCT – randomized clinical trial (randomizovaná klinická štúdia)

SREs – skeletal related events (príhody spojené so skeletom: patologická fraktúra – vertebrálna alebo non vertebrálna, radiačná terapia kostí (vrátane požitia rádioizotopov), chirurgia kostného systému, kompresia miechy)

cinómu prostaty, ak je efektívna, bude pozitívne ovplyvňovať aj kostné metastázy (regresia na zobrazovacích vyšetreniach) aj symptómy (bolesť); 2. Rádioterapia (RT): lokálna alebo celková (so „širokým poľom“), prípadne najnovšie aj tzv. systémová liečba s „otvorenými“ rádionuklidmi aplikovanými intravenózne. Lokálna externá RT

(aplikovaná v jednej, prípadne v opakovaných dávkach – frakcionovane) dokáže veľmi rýchlo zmierniť bolesť až u 80 % postihnutých mužov pri minimálnych vedľajších účinkoch. RT využívajúca „širšie pole“ môže síce stlmiť bolesť a oddialiť progresiu prítomného KP, ale za cenu vedľajších účinkov (nauzea, vracanie, sivý zákal

očí, pneumónie a v 9 % aj závažné, nezvratné hematologické efekty); 3. Farmakoterapia (bisfosfonáty, kyselina zoledrónová, denosumab); 4. Paliatívna fixácia (cementácia) postihnutých kostí; 5. Včasná dekompresia miechy s následnou externou rádioterapiou a s aplikáciou vysokých dávok kortikosteroidov; 6. Iné spôsoby (symptomická liečba príznakov pokročilého KP ako napríklad analgetiká – anodyná, antiemetiká, liečba sprievodnej obštipácie, anorexie).

Treba však pripomenúť, že kostná bolesť spôsobená metastatickým KRKP predstavuje pre postihnutého muža veľký problém, ktorý nie je vždy možné uspokojivo vyriešiť. Kyselina zoledrónová (patrí do skupiny bisfosfonátov) a najnovšie aj denosumab (= plne ľudská monoklonová protilátka IgG2 (munoglobulín G2) pripravená biotechnologickými metódami na základe poznatkov o regulácii interakcie osteoblastov a osteoklastov) majú signifikantný účinok pri prevencii skeletálnych komplikácií (zníženie ich výskytu, zníženie počtu patologických fraktúr, predĺženie obdobia do vzniku prvej komplikácie), a tiež pri zmiernení bolesti (niekedy navodia až úplnú úľavu bolesti). Medzi najneprijemnejšie komplikácie takejto liečby patria najmä osteonekrózy čeluste (s prevalenciou okolo 1 %) (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12). Prospektívne štúdie potvrdili lepšiu efektivitu denosumabu, najmä predĺženie obdobia do vzniku prvej a ďalšej kostnej komplikácie v porovnaní s kyselinou zoledrónovou. Denosumab zvyšuje kostnú denzitu – čo sa využíva aj na liečbu osteoporózy navodenej napríklad ADT-ou. Výhodou denosumabu môže byť aj to, že je ho možné aplikovať aj u jedincov s miernym poškodením funkcie obličiek. Rádiofarmaká (rádionuklidy) predstavujú novú možnosť cielej liečby kostných metastáz. Imitujú kalcium a sú takto inkorporované do bunky KRKP, v mieste metastázy vyžiarujú radiačnú energiu a v dôsledku uvoľnenia štruktúry DNK (kyseliny deoxyribonukleovej) navodia smrť bunky. Účinok je závislý od výšky aplikovanej dávky rádiofarmaka (čím vyššia dávka, tým väčšia pravdepodobnosť zasiahnutia DNK). Efektivitu rádiofarmak všeobecne ovplyvňujú aj ďalšie faktory: schopnosť bunky „opraviť“ poškodenie DNK, charakter podporného tkaniva, druh a sila energie žiarenia, homogenita aplikovanej dávky (14, 15, 16). Súčasné liečebné postupy cielej na kosti však nepredlžujú (!) čas prežívania a prínosy terapie bisfosfonátmi, denosumabom a doterajšími rádioizotopmi sú obmedzené predovšetkým na úľavu od bolesti a oddialenie kostných príhod (SREs). Doteraz používané β-emitujúce rádiofarmaká (napríklad stroncium

89 alebo samarium 153) majú viacero nevýhod: relatívne krátke (v priemere dva až tri mesiace) trvanie liečebnej odpovede a možné vedľajšie účinky (najmä myelosupresia) (3, 4, 5, 16). Preto sa β-žiariče začínajú nahrádzať efektívnejšími a bezpečnejšími α-rádionuklidmi. Alfaradín (rádium 223) je tiež chemicky príbuzný vápniku (Ca) a má schopnosť zabudovať sa do štruktúry kostí namiesto vápnika. Je to rádiofarmakum, ktoré emituje žiarenie s vysokou energiou a s krátkym doletom (približne do vzdialenosti desiatich bunčných priemerov) a ktoré sa vo zvýšenej miere „fixuje“ do oblastí so zvýšeným kostným obratom (napríklad kostné metastázy). Výhodou α-žiariča rádia 223 (okrem iného) je aj to, že na rozdiel od β-žiaričov vyvoláva dvojitý zlomy DNK (alebo DNA), čo vedie k lepšiemu cytotoxickému efektu. V súčasnosti dostupné beta emitujúce rádiofarmaká spôsobujú len jednoduché zlomy v DNK nádorových buniek a ich cytotoxický efekt je teda menší (obrázok 2) (16). Ďalšou výhodou rádia-223 je aj jeho difúzne pôsobenie – takže zrejme účinkuje aj na kostné mikrometastázy, ale pritom nezatažuje okolité tkanivo (najmä kostnú dreň) takou vysokou radiáciou ako spomenuté beta rádiofarmaká (obrázok 3) (16). Alfa častice (zložené z dvoch protónov a dvoch neutrónov) majú viac ako 7 000-krát väčšiu hmotnosť ako beta častice, čoho dôsledkom je prenos intenzívnejšej energie a väčšie (ale cieleňé) biologické poškodenie v rozmerovo menšej lokalite. Alfaradín jednoznačne potvrdil efektivitu: predĺženie (!) mediánu celkového prežívania o 3,6 mesiaca u mužov so symptomatickým KRKP (≥ dve kostné metastázy po liečbe docetaxelom) a medián do výskytu prvej príhody v súvisi so skeletom bolo 5,5 mesiaca dlhší v porovnaní s placebom (tabuľka 4) (2, 3, 4, 5, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Rovnako boli zaznamenané ďalšie pozitívne skutočnosti: zmiernenie až vymiznutie bolesti, menšia spotreba analgetík, významné predĺženie času do potreby aplikácie opiátov alebo externej rádioterapie pre kostnú bolesť. Na základe dotazníkov (FACT-P – functional assessment of cancer therapy – prostate) bolo preukázané významné zlepšenie kvality života pacientov (16). Rádium-223 sa aplikuje intravenózne vo fyziologickom roztoku každé štyri týždne, do celkového počtu 6 injekcií. 60 % rádioaktivity sa dostane do oblasti kostných metastáz už v priebehu 4 hodín po podaní. Na ambulantnú aplikáciu je potrebné využiť zariadenie konvenčnej nukleárnej medicíny. Rádium-223 sa z 95 % vylučuje z tela stolicou a zvyšných 5 % močom. Rádium-223 sa prakticky nemetabolizuje v ľudskom organizme,

Tabuľka 5. Systémové terapeutické možnosti pre pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty progredujúcim po hormonálnej liečbe (androgénnej depriváčnej terapii) (16)

Asymptomatický/ minimálne symptomatický KRKP	Symptomatický KRKP (1. línia liečby)	Liečba 2. línie KRKP (po aplikácii docetaxelu)	Liečba 3. línie KRKP a ďalšie možnosti terapie
abirateron acetát* – sipuleucel-T* – enzalutamid* – docetaxel* Liečebné možnosti s nedokázaným predĺžením celkového prežívania: ■ estrogény ■ ketokonazol ■ dexametazon ■ zváženie účasti v RCTs	docetaxel* – abirateron acetát* – enzalutamid* – rádium-223*† ■ zváženie účasti v RCTs	cabazitaxel* – abirateron acetát* – enzalutamid* – rádium-223* Liečebné možnosti s nedokázaným predĺžením celkového prežívania: ■ mitoxantron ■ estrogény ■ samarium ¹⁵³ ■ stroncium ⁸⁹	– zvážiť účasť v RCTs (napríklad cabozantinib) – cabazitaxel – enzalutamid – abirateron acetát – opakovaná liečba docetaxelom Liečebné možnosti s nedokázaným predĺžením celkového prežívania: ■ mitoxantron ■ estrogény ■ samarium ¹⁵³ ■ stroncium ⁸⁹

*terapie s najvyšším stupňom odporúčania na klinické použitie
 †u pacientov nevhodných na liečbu docetaxelom
 KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty
 RCTs – randomized clinical trials (randomizované klinické štúdie)

Tabuľka 6. Incidencia, mortalita a skeletálne komplikácie vyplývajúce zo zhubných nádorov urogenitálneho traktu – údaje z USA a z Európy (17)

ORGÁN	EURÓPA		USA		Približná incidencia SREs* v prípade metastáz do kostí
	Nové prípady (n)	Úmrtia (n)	Nové prípady (n)	Úmrtia (n)	
Prostata	382 300	89 300	241 740	28 170	CRPC: 44 % pre SRE; 22 % pre fraktúry
Oblička	88 400 (36, 6 % žien)	39 300 (36, 9 % žien)	64 770 (37, 8 % žien)	13 570 (36, 2 % žien)	74 % pre SRE; 40 % pre fraktúry
Močový mechúr	139 500 (21, 4 % žien)	51 300 (24, 6 % žien)	73 510 (24, 4 % žien)	14 880 (29, 4 % žien)	> 50 % pre fraktúry
Semenník	18 300	1 700	8 590	360	nedostatočne zdokumentované

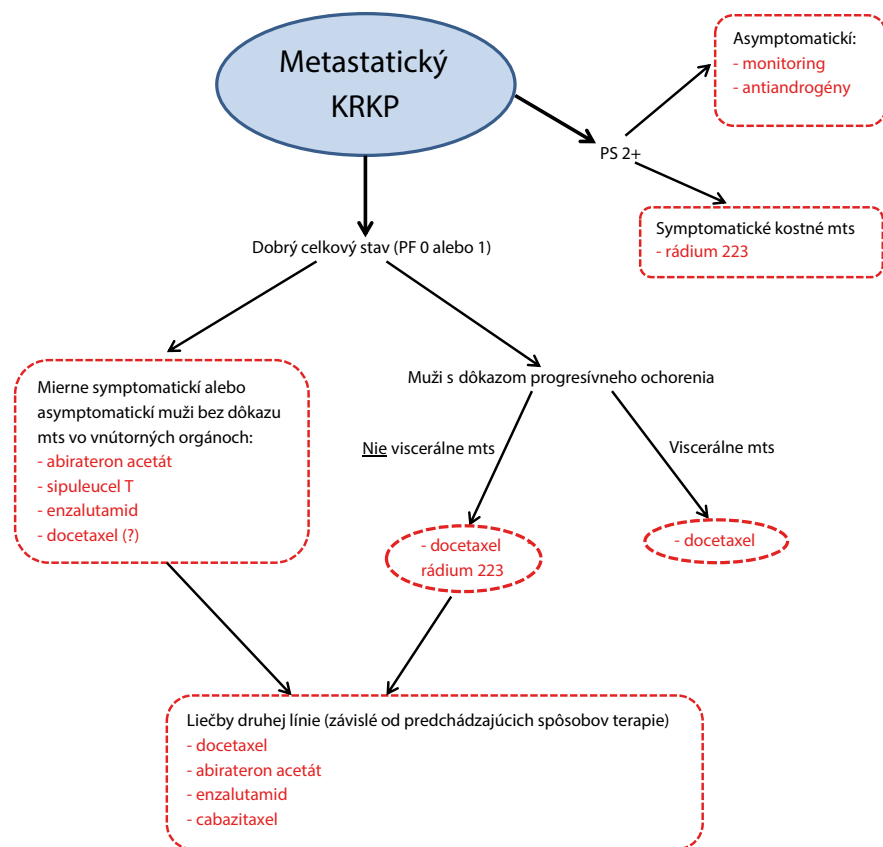
n – počet pacientov
 SREs – skeletal related event (príhody spojené so skeletom: patologická fraktúra, kompresia miechy, operácia alebo aktinoterapia kostného systému)
 CRPC – castration resistant prostate cancer (KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty)

takže rádioaktívne zaťaženie liečeného muža je minimálne (16). Rádium-223 je dobre tolerovaný preparát; len 6 % pacientov môže mať trombocytopéniu (verzus 2 % v skupine s placebom), 3 % liečených malo neutropéniu (verzus 1 % pri placebe), hnačky miernej intenzity malo 25 % mužov (verzus 15 % v placebovej skupine) (26). Ani po 18 mesiacoch sledovania nebolo zaznamenané žiadne zvýšenie výskytu sekundárnych nádorov, aplastickej anémie a ani myelodysplázií (26). Rádium-223 je schválený na liečbu pacientov (najmä tých v celkovo zlom stave, ktorí sú nevhodní na cytotoxickú chemoterapiu) s KRKP so symptomatickými kostnými metastázami a bez metastatického postihnutia vnútorných orgánov. Sumarizáciu v súčasnosti dostupných možností liečby KRKP (asymptomatického alebo symptomatického) ukazuje tabuľka 5 (16).

Záver

Karcinóm prostaty (KP) je druhá najčastejšia príčina zvýšeného úmrtia na zhubné ochorenie u mužov. KP metastaticky najčastejšie postihuje kostný systém, a to hlavne axiálny skelet. Kostné metastázy (mts) sú síce na natívnej rtg snímke blastového zvlahu, ale napriek tomu značne zvyšujú riziko vzniku zlomenín. Dnes sa nádorové postihnutie kostí najčastejšie zisťuje scintigraficky – s využitím ^{99m}Tc-MDP (technetium-99m methylene diphosphonate). Bez aplikácie tzv. na kosť cielenej liečby sa u pacientov s KRKP výrazne zvyšuje výskyt príhod súvisiacich so skeletom (skeletal related events – SREs) a to až u 44 % (22 % frekvencia zlomenín) po 15 mesiacoch od stanovenia diagnózy (tabuľka 6) (17). Najnovšie odporúčania Európskej urologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology) indiku-

Diagram 1. Algoritmus Európskej urolologickej spoločnosti na liečbu progredujúceho karcinómu prostaty (3, 4, 5)



KRKP – kastračne rezistentný karcinóm prostaty

PF – performance status (stav výkonnosti): 0 – najlepší; 2+ najhorší

mts – metastázy

jú včasné použitie paliatívnych terapeutických prostriedkov (rádionuklidy, externá rádioterapia a primeraná aplikácia analgetík, ale aj lieky na kostnú chorobu – bisfosfonáty a denosumab) u pacientov s bolestivými kostnými metastázami (diagram 1) (3, 4, 5). Zvýšenie základných vedomostí o nových možnostiach liečby KRKP by malo zlepšiť starostlivosť o pacientov s pokročilým KP, pričom jednoznačne narastá význam vzájomnej spolupráce viacerých odborníkov: urológa, onkológa, odborníka z nukleárnej medicíny a podobne. Je predpoklad, že vzhľadom na veľkú komplikovanosť, interindividuálnu

rozdielnosť a ekonomickú náročnosť KP bude potrebné v blízkej budúcnosti „vytvoriť“ novú kategóriu „subšpecialistu“, ktorý sa bude zaoberať len problematikou karcinómu prostaty.

Literatúra

- Ondrušová M, Ondruš D. Karcinóm prostaty – vývoj incidence a mortality na Slovensku v porovnaní so zahraničím. *Onkológia (Bratisl)*. 2013;8(1):29–31.
- Marenčák J. Karcinóm prostaty a kostný systém. *Monitor medicíny*. 2012;3(3–4):13–20.
- Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. In: *Guidelines of European Association of Urology*. Arnhem, the Netherlands: EAU Guidelines Office; 2014: 1–172.

- Available from: <www.uroweb.org>. (stránka Európskej urolologickej spoločnosti (EAU – European Association of Urology), EAU clinical guidelines, anglický jazyk, prístup: členovia EAU).
- Kirby R, Patel M. Fast facts: *Prostate cancer*. 8th ed. Oxford, United Kingdom: Health Press Limited; 2014: 1–128.
- Bolla M, van Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach. New York, USA: Springer; 2012: 1–338.
- Anghel R, Bachmann A, Marenčák J, et al. : Expert opinion on the use of antiresorptive agents in the prevention of skeletal – related events in metastatic bone disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2013;1-28, DOI 10.1007/s00508-013-0385-4.
- Marenčák J. Kastrácie rezistentný karcinóm prostaty – je niečo nové v roku 2014? *Onkológia*. 2014;9(4):212–218.
- Fitzpatrick M, Bellmunt J, Fizazi K, et al. Optimal management of metastatic castration – resistant prostate cancer: highlights from a European expert consensus panel. *Eur. Journal of Cancer*. 2014;50(3):1617–1627.
- Wadia R, Petrylak D. New developments in the treatment of castration resistant prostate cancer. *Asian Journal of Andrology*. 2014;16(2):555–560.
- Chaturvedi S, Garcia J. Novel agents in the management of castration resistant prostate cancer. *Journal of carcinogenesis*. 2014;13(5):1–12.
- Obertová J. Prehľad liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty (CRPC). *Onkológia*. 2012;7(4):257–262.
- Hanuš M, Matoušková M. Nové možnosti liečby kastračne rezistentného karcinómu prostaty. *Remedia*. 2012;22(3):254–262.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Updated analysis of the phase III, double – blind, randomized , multinational study of Radium-223 chloride in castration – resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *J Clin Oncol*. 2012;30 (suppl, abstr LBA4512).
- Cheetham P, Petrylak D. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: mechanism of action of Radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation protection. *Oncology*. 2012;26(4):330–341.
- Mukherji D, Dika I, Temraz S, et al. Evolving treatment approaches for the management of metastatic castration – resistant prostate cancer – role of radium-223. *Ther. And Clin. Risk Management*. 2014;10(3):373–380.
- Saylor P, Armstrong A, Fizazi K, et al. New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers. *Eur Urol*. 2013;63:309–320.

Doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Urológické oddelenie FNŠP
Koreszkova 7, 909 82 Skalica
marencak@ehs.sk

