

Ѓорѓе ЗАФИРОСКИ¹, Живко ПОПОВ²

НОВИНИ ВО ЛЕКУВАЊЕТО НА КОСКЕНИТЕ МЕТАСТАЗИ КАЈ УРОЛОШКИТЕ МАЛИГНИТЕТИ

Апстракт

Коските се најчеста локализација при метастазирање на уролошките малигнитети. Коскените метастази кај уролошките неоплазми често се придружени со силно изразен морбидитет, болка и нарушување на функцијата на зафатениот дел. Навремената дијагноза и правилното лекување со новите протоколи може да го намалат морбидитетот, да го подобрат квалитетот на животот и да го продолжат преживувањето. Цел на трудот е да се анализираат пациентите со уролошки малигнитети и со скелетни метастази и да се прикажат резултатите од новините во лекувањето на коскените метастази кај уролошките малигнитети. Кај коскените метастази од хормонорезистентен карцином на простата или од уротелиален карцином на везика уринарија, третманот со золендронична киселина или деносумаб може да ги намали компликациите од скелетните проблеми. Кај пациентите со скелетни метастази од карцином на везика уринарија, таквиот третман може да го продолжи и преживувањето. Кај коскените метастази од карцином на бубрег и кај герм-клеточните тумори, лекувањето со бисфосфонати или со деносумаб не дава толку добри резултати. Кај герм-клеточните тумори, коскените метастази може да се лекуваат со хемотерапија со цисплатин. Солитарните коскени метастази од уролошките малигнитети може да се лекуваат со хируршка ресекција на метастазата и ендопротетско заместување. Овие скелетни метастази може да се лекуваат и со радиотерапија или стереотактичка радио-

¹ Болница „Неуромедика“ - Скопје; Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РС Македонија

² Македонска академија на науките и уметностите - Скопје; Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Скопје, РС Македонија

терапија, особено кај скелетни метастази од карцином на бубрег кои, често, при хируршките ресекции се придружени со масивни крвавења. Во секој случај, коскените метастази кај уролошките малигнитети треба да се лекуваат со золендронична киселина или со деносумаб, а потоа да се одлучи дали ќе се лекуваат со радиотерапија или со хируршка ресекција. Со примената на новите методи на лекување кај голем процент од пациентите со коскени метастази од уролошки малигнитети се постигнува подобар квалитет на живот и подолго преживување.

Клучни зборови: коскени метастази, уролошки малигнитети, хируршка ресекција, радиотерапија, золендронична киселина, деносумаб.

Вовед

Уролошките малигнитети на простатата, бубрезите и везика уринарија почесто се придружени со коскени метастази. Околу една третина од пациентите со карцином на бубрег и везика уринарија имаат коскени метастази (1).

Голем дел од пациентите со хормонално резистентен карцином на простата развиваат скелетни метастази (1, 2). Инциденцата на проблеми со скелетот кај уролошките малигнитети може да надмине и 50 % од случаите. Во последниве дваесетина години постојат неколку нови опции за лекување на пациентите со метастази на коските кај уролошките малигнитети (1, 2, 5, 8, 9, 11). Во трудов се изнесени пристапи во лекувањето на одделни форми на уролошките малигнитети и метастази во коските. При болни коскени метастази се применува палијативна радиотерапија, дадена во различни шеми на фракционирање. Во такви случаи може да се контролира болката во околу 30 % од случаите (5, 6, 7). Кај примената на стереотактичната радиотерапија, искуствата се ограничени. Кај метастазите на коска од карцином на простата, болката може да се контролира ефективно, како и појавата на патолошка фрактура. Нема сигурни докази дека во такви случаи радиотерапијата или стереотактичната радиотерапија на коскените метастази може да го продолжи преживувањето (1, 6, 7).

Кај карцином на бубрег, коските се честа метастатска локализација со честота од 24 % до 51 %. Скенот на коските со Тц 99 м често дава псевдонегативна појава на сликите. Повеќето коскени метастази

се агресивни, остеолитични. Коскените метастази кај карцином на бубрег, според Зекри (Zekri) и соработниците, во 71 % од случаите се остеолитични, во 18 % од случаите се остеобласни и кај 11 % од случаите се мешани (1). Агресивните остеолитични метастази често доведуваат до тешки морбидитети како резултат од компликациите настани во врска со скелетот. Хиперкалцемијата и патолошките фрактури создаваат сериозни проблеми кај пациентите.

Уротелијалните карциноми се претставени со најчестиот карцином на везика уринарија, следен со карцином на бубрегот, со карличен карцином и уретеријален карцином. 70 % од карциномите на везика уринарија се суперфицијални и може да се менаџираат со трансуретрална резекција, 60-70 % рецидивираат, а 20-30 % прогресираат во повисок степен на малигност. Радикалната цистектомија е стандардна и ефикасна опција за лекување на операбилните карциноми на везика уринарија. При поставувањето на дијагнозата на карцином на везика уринарија, кај 20 % од случаите има висцерални метастази. Хемотерапијата е честа терапевтска опција при присуството на метастази. Коските се најчесто застапени метастази кај карцином на везика уринарија. Лоша прогноза имаат пациентите со карцином на везика уринарија кои се резистентни на конвенционалната хемотерапија. Потребни се нови терапевтски опции кај напреднати случаи на карцином на везика уринарија.

Карциномот на простата дава голем процент на метастази во коските. Дури во иницијалната фаза, околу 25 % од пациентите имаат скелетни метастази. Коскените метастази се откриваат со скен на коските со Тц 99 м. Околу 90 % од хормонално резистентните карциноми на простата развиваат коскени метастази. Присуството или отсуството на коскени метастази е еден од поважните фактори кој влијае на прогнозата и на видот на селекцијата на терапевтскиот пристап. Уште во 2004 г., трајалите покажале дека доцетакселот го подобрува преживувањето кај хормонорезистентните карциноми на простатата. Исто така, золендроничната киселина ги редуцира скелетните компликации. Комбинацијата на доцетаксел, зомета и преднизолон е главен третман кај хормонорезистентните карциноми на простатата со коскени метастази. Лекувањето на карциномот на простата со андрогени депривациски лекови доведува до коскена загуба. Ваквата терапија ја зголемува коскената ресорпција во случаите по простатектомијата или по радиотерапијата, ја зголемува телесната тежина, доведува до анемија, исхемија на срце, до остеопороза, коскени фрактури. Овие ком-

пликации доведуваат и до намалување на преживувањето кај карцином на простата. Познавајќи ги овие факти, потребно е да се превенираат скелетните компликации и другите проблеми. Евидентно е дека пациентите со карцином на простата и со скелетни метастази имаат значително подолго преживување во споредба со другите карциноми. Поради тоа, во менаџментот на коскените метастази, важна улога има нивното лекување, како и лекувањето на многубројните скелетни проблеми. Во последниве неколку години, воведен е и нов протокол на лекување со моноклонални антители – деносумаб. Деносумабот дава подобри резултати во компарација со золендроничната киселина.

Милер (Miller) и соработниците покажале потенцијална клиничка корист од деносумаб со доцетаксел, при што доаѓа до намалување на коскената ресорпција и до забележливо зголемување на шансите за преживување (11).

Герм цел (Germ cell) се тумори со интермедијарна прогноза – семиноми, и со лоша прогноза, кои не се семиноми. Кај оваа група карциноми, коскените метастази се ретки и се појавуваат во околу 0,5 % од случаите, и нема специјални препораки за нивниот менаџмент.

Карциномите на супрареналната жлезда се ретки и ретко даваат коскени метастази.

Карциномот на пенисот ретко дава коскени метастази и нивното лекување е слично како и кај сите коскени метастази.

Материјали и методи

Во периодот од 2000 до 2019 година, анализирани се 75 пациенти со хистолошки верифициран уролошки канцер . Од 75 пациенти, кај 34 (45,3 %) се детектирани коскени метастази. Следењето на болните се одвиваше во период од 6 месеци до 10 и повеќе години (просечно, 41 месец). Уролошките карциноми се поделени во стадиуми: прв стадиум, локализиран во зафатениот орган; втор стадиум, регионален, каде што се зафатени и крвните садови и блиските лимфни жлезди; и трет стадиум, со оддалечени метастази во коските или во другите висцерални органи. Евалуирани се повеќе варијабли како што се: видот на карциномот, стадиумот на болеста, т. е. присуството или

отсуството на скелетни метастази, дали се солитарни или мултипли и дали се присутни и висцерални метастази, и преживувањето, користејќи го Каплан-Мејеровиот (Kaplan-Meier) метод. За детекција на коскените метастази, користени се следните имејџинг-техники: нативна радиографија, компјутерска томографија (КТ), скинтиграфија со Тц 99м, а по потреба и магнетна резонанса (МР) и позитрон-емисиона томографија (ПЕТ-КТ), како и лабораториски испитувања: крвна слика, калциум, фосфор, алкална фосфатаза, ПСА и специфични тумор-маркери. Одлуката за видот на лекувањето се одредуваше индивидуално, во зависност од видот на малигномот, стадиумот на болеста, локализацијата на коскената метастаза, возраста на пациентот и можностите за најсоодветен третман.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирани се 75 пациенти со уролошки малигнитети, од кои 34 беа со коскени метастази (45,3 %) и пристапите во нивното лекување, како и резултатите од преживувањето. Најчести знаци кај пациентите со коскени метастази беа болка, оток и нарушена функција на зафатената локализација. За поставување дијагноза, применети се стандардните методи.

Табела 1 Видови уролошки малигни тумори – (75)

[Вид карцином]	[број]	[проценти]	[коскени метастази]	број [проценти]
Карцином на простата	43	58,40 %	21	48,8 %
Карцином на бубрег	12	16,43 %	5	33,3 %
Карцином на везика ур.	8	10,95 %	4	37,5 %
Карцином на тестиси	6	8,21 %	1	16,6 %
Карцином на супрарен. жл.	4	2,73 %	2	50 %
Карцином на пенис	2	2,73 %	1	50 %
Вкупно	75	100 %	34	45,3 %

Табела 2 Сензитивност и специфичност на различни имејџинг-техники користени за детекција на коскени метастази

Вид техника	КТ	МР	ПЕТ-КТ	Сцинтиграфија со Тц 99м
Сензитивност %	73	91	90	86
Специфичност	95	95	97	81

Од вкупно 75 пациенти со уролошки малигнитети, 34 (45,3 %) имаат коскени метастази, а од нив 22 (64,7 %) пациенти имаат мултипни коскени метастази и други висцерални метастази, додека 12 (35,3 %) имаат солитарни коскени метастази. Пациентите со солитарни коскени метастази, во компарација со оние со мултипни коскени метастази и со висцерални метастази, имаа подолг период на преживување ($p < 0.001$).

Табела 3 Лекување на пациентите со коскени метастази кај уролошки малигнитети

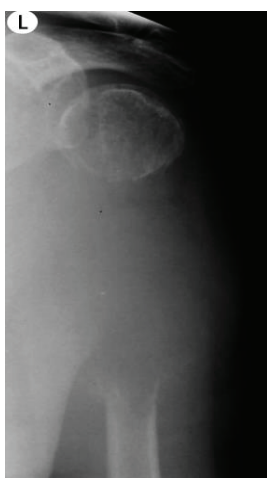
Вид лекување	број на пациенти	проценти
Хормонотерапија	21	61,7 %
Золендронична киселина	27	79,4 %
Деносумаб	9	26,5 %
Оперативно лекување	8	23,5 %
Радиотерапија	11	32,3 %

- Еден пациент може да биде лекуван со повеќе видови терапија.

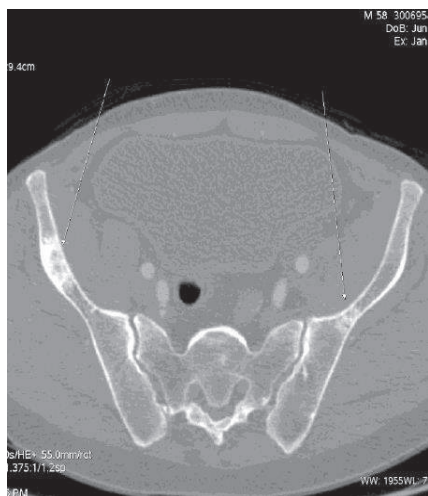
Табела 4 Преживување на пациенти со уролошки малигнитети и коскени метастази

Вид малигнитет	[1 г. преживување]	[5 г. преживување]	[10 г. преживување]
Простата (21)	15 (71,4 %)	5 (23,8 %)	3 (14,3 %)
Бубрег (5)	4 (80 %)	2 (40 %)	2 (40 %)
В. урин (4)	3 (75 %)	1 (25 %)	0
Тестис (1)	1 (100 %)	1 (100 %)	0
Надб. жл (2)	2 (100 %)	1 (50 %)	1 (50 %)
Пенис (1)	1 (100 %)	0	0
Вкупно 34	26 (76,5 %)	10 (29,4 %)	6 (17,6 %)

Нашата серија брои 75 пациенти со уролошки малигнитети, од кои 34 имаат коскени метастази. Кај 22 пациенти регистрирани се мултипни коскени метастази и висцерални метастази, а кај 12-мина, солитарни коскени метастази види слика 1а и 1б и слика 2а и 2б).



Слика 1а: Солитарна метастаза на лев хумерус од карцином на бубрег.
Слика 1б: Метастаза на лев хумерус, третирана со ресекција и реконструкција.



Слика 2а: Мултипни метастази на карлица од карцином на простата.
 Слика 2б: Мултипни метастази на ’рбетен столб од карцином на простата.

Нашата серија на уролошки малигнитети и коскени метастази е мала и не би можело да се донесат релевантни податоци за веродостојноста на должината на преживување. Потребна е поголема серија на болни и обработка на многу варијабли за да се добие подобра слика за преживување кај пациентите со уролошки малигнитети и коскени метастази. Сепак, охрабрува тоа што има значаен процент на петгодишно и десетгодишно преживување кај овие пациенти. Имајќи ја предвид и понапредната возраст на пациентите, резултатите се уште попредизвикувачки. Затоа новините во лекувањето на пациентите со уролошки малигнитети и коскени метастази треба да се применуваат и да се изнаоѓаат нови пристапи за подолго преживување на пациентите.

Дискусија

Коскените метастази се јавуваат во разни фази на болеста кај пациентите со уролошки малигнитети и претставуваат честа појава. Новините во лекувањето на коскените метастази го подобруваат

квалитетот на животот и го продолжуваат преживувањето кај одредени форми на уролошки малигнитети. Пред повеќе од 100 години Стивен Пеџет (Stephen Paget) опишал „семе и почва“, при што метастатските канцер-клетки се опишани како семе, а тие ја преферираат „почвата“ што ја претставува коскениот матрикс. Коската е одлична средина за метастатските клетки со многу видови фактори за раст. Кога остеокластите ја разградуваат коската, се ослободуваат фактори за раст, што создаваат плодна почва за растеж на канцер-клетките. Метастатските клетки директно не ги активираат остеокластите. Тие ги активираат стромалните клетки преку паратиреоидните хормонски рецептори во остеокласната диференцијација и активација (1, 2, 3). Тие ја зголемуваат продукцијата на РАНКЛ, кои имаат централна улога во остеокласната диференцијација и активација. РАНКЛ е протеин на клеточната мембрана, го афицира имунолошкиот систем, контролира коскена регенерација и ремоделација и претставува регулаторен ген на апоптозата (1, 2). Во нашата серија на коскени метастази кај уролошките малигнитети се забележуваат случаи со долгорочно преживување, по 10-15 години од откривањето на скелетните метастази со примена на бисфосфонати, моноклонални антители, радиотерапија или оперативно лекување, слично како и во други објавени студии. Во одреден број случаи, прво се откриени скелетните метастази, а потоа и примарниот уролошки малигнитет. Золендроничната киселина има инхибиторна улога за коскената ресорпција, што доведува до статистичка редуција на скелетните компликации (1, 2, 10, 11). Познато е дека карциномот на бубрег има најосетливи коскени метастази при инхибиција на коскената ресорпција. Деносумабот ја инхибира матурацијата на остеокластите, нивното врзување за РАНКЛ, но има и директен антиканцероген ефект (1, 2, 3, 4, 8, 10, 11). Денес, различни водичи не даваат специјални препораки за терапија на солитарните коскени метастази кај карцином на простата. Хируршката ресекција на коскената метастаза и ендопротетското заменување или фиксирањето со остеосинтетски материјал кај пациенти со карцином на бубрег или на простата се препорачуваат во индивидуални, селектирани случаи и го подобруваат квалитетот на животот (9). За процена на вредноста на хируршките интервенции потребни се поголема серија на случаи и подолго време на опсервација. Слични резултати се реферираат и кај коскените метастази од карцином на везика уринарија при третман со радиотерапија,

золендронична киселина, со деносумаб или оперативна ресекција, или со комбинација на овие методи (4, 5, 6, 7). Треба да се има предвид дека при примената на золендроничната киселина или деносумабот, потребни се следење на калциумот поради опасност од хиперкалцемија и превенција од остеонекроза на вилицата, со примена на Д-витамин и на препарати на калциум (8). Сè уште не е познато дали радиотерапијата го продолжува животот кај пациенти со коскени метастази од карцином на простата (5). Наспроти тоа, золендроничната киселина или деносумабот покажува дека ги контролира болките во коските и ги редуцира скелетните компликации од нив (2, 3, 4). Што се однесува на коскените метастази кај герм-цел туморите и кај туморите на надбубрежната жлезда, кои се сигнификантно поретки, би требало тие индивидуално да се третираат, како и другите уролошки малигнитети.

При одлука за хируршка интервенција кај коскените метастази од уролошките малигнитети, потребни се индивидуална процена и преземање нови превентивни процедури како што се: емболизацијата и балон-техниката за да се намали губењето крв за време на хируршката интервенција, што во одредени случаи може да биде сериозно.

Новините во лекувањето на скелетните метастази кај пациентите со уролошки малигнитети даваат можност за нивно подобро менаџирање со сите расположливи средства.

ЗАКЛУЧОК

Коскените метастази кај уролошките малигнитети се чести. Кај пациентите со уролошки малигнитети и коскени метастази се применува лекување со золендронична киселина или деносумаб, кој(а) може да ја контролира болката и да го превенира понатамошно ширење на метастазите, како и редуцирањето на скелетните компликации. Во отсуство на одговор на оваа терапија, се применува и радиотерапија со хемотерапија, или стереотактична радиотерапија, која би имала слични ефекти. Кај солитарните коскени метастази, по добра подготовка и анализа може да се примени и хируршка ресекција со ендпротетска замена или друг вид остеосинтетска фиксација. Герм-цел туморите поретко даваат коскени метастази. Кај нив се применува хемотерапија со цисплатин, и доколку е потребно, се постапува по истите протоколи

како и кај коскените метастази од другите видови уролошки малигнитети. Примената на новите методи во лекувањето на коскените метастази кај пациентите со уролошки малигнитети ги контролира болките и го подобрува квалитетот на животот, а не ретко доведува и до повеќегодишно преживување. За дефинитивни заклучоци, потребни се поголема серија пациенти и подолг временски период на нивно следење.

РЕФЕРЕНЦИ

1. Froehner, M., Holscher, T., Hakenberg, O.W. et al. (2014). *Treatment of Bone Metastases in Urologic Malignancies*. Urol Int; 93: 249–256.
2. Poon, M., Zeng, I., Lam, H. et al. (2013). *Incidence of Skeletal-Related Events Over Time From Solid Tumour Bone Metastases Reported in Randomized Trials Using Bone-Modifying Agents*. Clin Oncol (R Coll Radiol); 25: 435–444.
3. Sayrol, P. J., Armstrong, A. J., Fizzazi, K., Freendland, S. et al. (2013). *New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers*. Eur Urol, 63: 309–320.
4. Smith, M. R., Saad, F., Coleman, R. et al. (2012). *Denosumab and Bone-Metastasis Free Survival in Man with Castration – Resistant Prostate Cancer: Results of Phase 3, Randomised, Placebo-Controlled Trial*. Lancet; 379: 39–46.
5. Lutz, S., Berk, I., Chang, E. et al. (2011). *American Society for Radiation Oncology (ASTRO): Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: an ASTRO evidence-based guideline*. Int Radiat Oncol Biol Phys; 79: 965–976.
6. Chow, E., Van der Linden, Y. M., Roos, D. et al. (2014). *Single Versus Multiple Fractions of Repeat Radiation for Painful Bone Metastases: a randomized controlled, non inferiority trial*. Lancet Oncol; 15: 164–171.
7. Tree, A. C., Khoo, V. S., Eeles, R. A. et al. (2013). *Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastases*. Lancet Oncol; 14: 28–37.
8. Saad, F., Gleason, D. M., Murray, R. et al. (2002). *Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: A randomized, placebo-controlled trials of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma*. J Natl Cancer Inst; 94: 1458–1468.
9. Fuchs, B., Trousdale, R. T., Rock, M. G. (2005). *Solitary Bony Metastasis from Renal Cell Carcinoma: significance of surgical treatment*. Clin Orthop Relat Res; 431: 187–192.

10. McKay, R. R., Lin, X., Perkins, J. J. et al. (2014). *Prognostic significance of Bone Metastases and Bisphosphonate Therapy in Patient with Renal Cell Carcinoma*. Eur Urol; 66(3)502–509.
11. Wirth, M., Tammela, T., Cicalese, V. et al. (2014). *Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS)*. Eur Urol, Epub ahead of print.

Gjorgje ZAFIROSKI, Zivko POPOV

NOVELTIES IN THE TREATMENT OF BONE METASTASES IN UROLOGICAL MALIGNITIES

Abstract

The bones are the most common location of metastatic urological malignancy. Bone metastases in urological neoplasms are often accompanied by severe morbidity, pain, and dysfunction of the affected area. Early diagnosis and proper treatment with new protocols can reduce morbidity, improve quality of life and prolong survival. The aim of the paper is to analyze patients with urological malignancies and skeletal metastases and to present the results of innovations in the treatment of bone metastases in urological malignancies. In bone metastases from hormone-resistant prostate cancer or urothelial carcinoma of the urinary bladder, treatment with zoledronic acid or denosumab may reduce complications of skeletal related problems. In patients with skeletal metastases from bladder carcinoma, such treatment may prolong survival. In bone metastases from renal cell carcinoma and germ cell tumors, treatment with bisphosphonates or denosumab does not work as well. In germ cell tumors, bone metastases can be treated with cisplatin chemotherapy. Solitary bone metastases from urological malignancies can be treated with surgical resection of the metastasis and reconstruction of the defect. These skeletal metastases can also be treated with radiotherapy or stereotactic radiotherapy, especially in skeletal metastases from renal cell carcinoma, which are often accompanied by massive bleeding during surgical resections. In any case, bone metastases in urological malignancies should be treated with zoledronic acid or deno-

sumab, and then it should be decided whether they will be treated with radiotherapy or surgical resection. The application of new methods of treatment in a large percentage of patients with bone metastases from urological malignancies achieves a better quality of life and improved survival.

Keywords: bone metastases, Urologic malignancies, surgical resection, radiotherapy, zolendronic acid, denusimab.