

Postavení denosumabu v léčbě kostních metastáz

Jindřich Fínek

Onkologické a radioterapeutické oddělení, FN Plzeň

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka, která specificky atakuje ligand RANKL jako základní regulátor osteoklastů. Zatím bylo denosumabem léčeno kolem 19 000 nemocných v různých indikacích, přes 11 000 jich bylo léčeno v klinických studiích u onkologicky nemocných, kde byl testován u nemocných se ztrátou kostní hmoty na základě protinádorové léčby u nádorů prsu a prostaty, pro prevenci kostních příhod u generalizovaného mnohočetného myelomu a mnohých solidních nádorů.

Klíčová slova: kostní příhoda, bisfosfonáty, denosumab.

Role of denosumab in treating bone metastases

Denosumab is a fully human monoclonal antibody that specifically attacks the RANKL as the key osteoclast regulator. To date, denosumab has been used to treat around 19,000 patients in various indications, with more than 11,000 having been treated in clinical trials of oncological patients where it was tested in those with bone loss due to prostate and breast cancer therapies, for prevention of bone events in generalized multiple myeloma and many solid tumours.

Key words: bone event, bisphosphonates, denosumab.

Onkologie 2013; 7(1): 22–23

Hrozba kostních příhod

Kostní metastázy velice často provázejí pokročilé stadium nádorového onemocnění. Pokud se z kostní metastázy vyvine kostní příhoda (nutnost ozáření metastatické kosti, chirurgické řešení, syndrom míšní komprese, hyperkalémie, patologická fraktura), pak dochází nejenom k prudkému snížení kvality života nemocného, ale i k přímému ohrožení jeho života.

Denosumab – inhibitor osteoklastů

Metastatické nádorové buňky v kostech mohou produkovat cytokiny a růstové faktory, které indukují osteoblasty k produkci ligandu receptoru aktivujícího nukleární faktor kappa B (RANKL), klíčového mediátoru funkce a přežití osteoklastů. Osteoklasty pak resorbují kost a uvolňují z ní růstové faktory podněcující nádorové buňky k proliferaci. Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se specificky váže na RANKL a tím inhibuje aktivitu osteoklastů, čímž redukuje kostní resorpci.

Současná praxe

Až u 80 % nemocných s metastázami karcinomu prsu se vytvoří v průběhu onemocnění kostní metastázy, a to na podkladě vyšší aktivity osteoklastů. To vede k destrukci kosti, bolestem a hrozcí kostní příhodě. Pokud nejsou nemocní s generalizovaným karcinomem prsu a kostními metastázami léčeni bisfosfonáty, hrozí kostní příhody až u 64 % nemocných. Intravenózní bisfosfonáty, zejména zoledronová kyselina, představují dnes standardní prevenci vzniku kostních příhod. Přes tuto prevenci však stále

hrozí riziko kostní příhody velkému počtu nemocných. Podání zoledronové kyseliny je zatímženo nefrotoxitou, průvodním jevem podání je pak flue like syndrom.

Denosumab

Studie preventivním podáním denosumabu v prevenci osteoporózy u postmenopauzálních žen léčených inhibitory aromatázy u časného karcinomu prsu prokázala, že v dávce 60 mg subkutánně každých 6 měsíců denosumab zvyšoval kostní minerální densitu a byl dobře tolerován.

U nemocných s karcinomem prsu proběhla studie fáze II, ze které vyšlo nové doporučené dávkování denosumabu u žen s generalizovaným karcinomem prsu do kostí pro prevenci kostní příhody, a to 120 mg subkutánně každé 4 týdny.

Denosumab ve III. fázi klinického zkoušení u ca prsu a prostaty

Studie fáze III proběhla u nemocných s histologicky prokázaným karcinomem prsu alespoň s jednou kostní metastázou, s dobrou orgánovou funkcí a výkonnostním stavem WHO 0–2. Vylučujícími kritérii byla mimo jiné předléčenost bisfosfonáty, nezhojený stomatochirurgický zákrok. Celkem bylo do studie zařazeno 2046 nemocných, 1026 nemocných do ramene s denosumabem a 1020 nemocných s kyselinou zoledronovou.

V této dvojité slepé studii byly nemocné randomizovány do ramen s denosumabem – subkutánní injekcí 120 mg jednou za 4 týdny a i. v. placebem, nebo do ramene s kyselinou zoledronovou 4 mg intravenózně a placebem subkutánně ve stejný čas. Doporučena byla den-

ní suplementace kalcíem a vitamínem D. Ostatní protinádorová léčba byla povolena, což se týkalo chemoterapie a hormonální léčby. Primárním cílem studie bylo zjistit eventuální rozdíl v čase do první kostní příhody.

Denosumab signifikantně prodloužil čas do první kostní příhody ve studii o 18 % ve srovnání s kyselinou zoledronovou (HR 0,82, 95 % CI, 0,71–0,95, $p < 0,001$ pro noninferioritu, $p = 0,01$ pro superioritu). Denosumab také redukoval ve srovnání se zoledronovou kyselinou riziko vývoje mnohočetných kostních příhod o 23 % (HR 0,77, 95 % CI, 0,66–0,89, $P = 0,001$). Celkové přežití nemocných a čas do progresu byly podobné v obou studovaných ramenech. Závažné vedlejší účinky se objevily podobně v obou dvou studovaných ramenech, je však pravdou, že byly nejčastěji způsobeny současně probíhající cytostatickou léčbou.

Podobná struktura studie srovnávala efektivitu denosumabu proti zoledronové kyselině u nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty do kostí. Celkem bylo léčeno 1904 nemocných s generalizovaným karcinomem prostaty (medián věku 71 rok) a metastázami do kostí, buď kyselinou zoledronovou nebo denosumabem. V dávkování denosumabu 120 mg subkutánně každé 4 týdny a kyselinu zoledronovou 4 mg intravenózně v 15minutové infuzi každé 4 týdny. Denosumab opět prokázal svoji superioritu prodloužením času do první kostní příhody (HR 0,82, 95 % CI 0,71, 0,95) a redukoval i počet opakovaných kostních událostí (HR 0,92, 95 % CI, 0, 71 0,94). Oba tyto výsledky byly statisticky signifikantní.

Univerzální působení denosumabu

Obdobnou efektivitu prokázal denosumab i v prevenci kostních příhod u ostatních solidních malignit a mnohočetného myelomu.

Denosumab – budoucí standard

Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka, která specificky atakuje ligand RANKL jako základní regulátor osteoklastů. Zatím bylo denosumabem léčeno kolem 19 000 nemocných v různých indikacích, přes 11 000 jich bylo léčeno v klinických studiích u onkologicky nemocných, kde byl testován u nemocných se ztrátou kostní hmoty na základě protinádorové léčby u nádorů prsu a prostaty, pro prevenci kostních příhod u generalizovaného mnohočetného myelomu a mnohých solidních nádorů. Tolerance denosumabu je velmi dobrá,

incidence flue-like syndromu je třikrát nižší než u kyseliny zoledronové.

Dosavadní velice slibné výsledky klinických studií napovídají, že denosumab má šanci stát se standardem prevence kostních příhod u onkologicky nemocných s kostními metastázami.

Literatura

1. Capanna R, Coia LR, Coleman R, et al. eds. Textbook of Bone Metastases. Hoboken, NJ: Edition: John Wiley and Sons; 2005: 105.
2. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer 2002; 2(8): 584–593.
3. Schulman K and Kohles J. Cancer 2007; 109: 2334–2342.
4. GVD/Barber ISPOR 2008 Poster; Schulman 2007; Delea, et al. 2006.
5. Saad F, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Nat Cancer Inst 2004; 96(11): 879–882.

6. Coleman RE. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev 2001; 27: 165–176.

7. Podnos YD, Borneman TR, Koczywas M, Uman G, Ferrell BR. Symptom concerns and resource utilization in patients with lung cancer. J Pall Med 2007; 10(4): 899–903.

8. David H. Henry Francois Goldwasser, Vera Hirsh, Vania Hungria, Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma J Clin Oncol 2011: 29.

Článek přijat redakcí: 4. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 8. 2. 2013

prof. MUDr. Jindřich Fínek, Ph.D.

Onkologické a radioterapeutické oddělení FN

E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

jindrich.finek@quick.cz
