

Bisfosfonáty v léčbě metastatického kostního postižení

Zdeněk Mechl, Rom Kostřica

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, FN u sv. Anny v Brně

Pacienti se solidními nádory (karcinom prsu, prostaty, plic, renální karcinom a další) a kostními metastázami mají vysoké riziko vzniku kostních příhod. Kostní příhody snižují funkční nezávislost a kvalitu života pacientů a navíc jejich výskyt koreluje s délkou přežití. Bisfosfonáty (BP) jsou základem léčby kostních metastáz u pacientů se solidními nádory. Léčba bisfosfonáty navíc hraje důležitou roli v zachování zdravých kostí u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty, u kterých došlo k úbytku kostní hmoty v důsledku ablativní hormonální terapie nebo chemoterapie. Současné preklinické a první klinické údaje potvrzují také protinádorovou účinnost některých bisfosfonátů, která posouvá současné postavení bisfosfonátů v paliativní léčbě v léčbu kurativní.

Klíčová slova: kostní metastázy, bisfosfonáty, protinádorová účinnost.

Bisphosphonates in the treatment of metastatic bone disease

Patients with bone metastases from breast, prostate, lung cancer and other solid tumors may suffer from considerable morbidity and develop debilitating skeletal-related events (SREs). Bisphosphonates are the primary intervention for patients with metastatic disease at risk for SREs. Bisphosphonates maintain bone health in patients with breast or prostate who experience bone loss from hormone-ablative therapies. Recent preclinical and preliminary clinical evidence suggest that bisphosphonates also have antitumor activity that may result in clinical benefits beyond the maintenance of bone health.

Key words: bone metastases, bisphosphonates, antitumor activity.

Onkologie 2009; 3(2): 106–110

Kosti jsou cílovým místem metastáz u mnoha solidních nádorů (11) (tabulka 1). Interakce mezi nádorem a kostí výrazně narušuje kostní homeostázu. Metastatické postižení kostí je spojeno s devastujícími následky pro pacienta a jeho okolí, přičemž výrazně ovlivňuje kvalitu a délku života (1).

Díky novým léčebným přístupům u nádorových onemocnění dochází sice k lepším léčebným výsledkům a tím i k prodloužení života pacientů, ale zároveň i k vyššímu výskytu kostních metastáz. U metastatického onemocnění často dochází k výskytu kostních příhod (SRE – skeletal related events), u pacientek s karcinomem prsu tvoří toto riziko 68 %, u pacientů s karcinomem prostaty 49 % (12) (graf 1). Prevence, snížení rizika a oddálení vzniku SRE je důležitou a nezbytnou součástí léčby pacientů s nádorovým onemocněním.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty (BP) jsou syntetické analogy pyrofosfátu, přirozeného regulátoru kostního metabolismu, který se nachází v kostní matrix. BP jsou aktivovány v kostech, v místech aktivního kostního metabolismu, inhibují aktivitu osteoklastů a jejich přežití, a tím redukuje kostní resorpci řízenou osteoklasty. Vazba s mineralizovanou kostní matrix je zahájena centrální strukturou, která obsahuje sekvenci fosfor-uh-

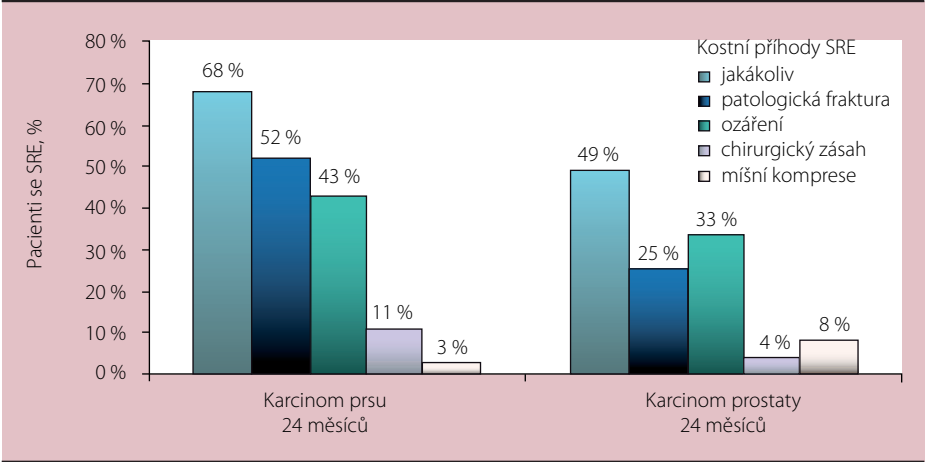
lík-fosfor (P-C-P). Na uhlíku jsou navázány další 2 různé řetězce, které jsou zodpovědné za me-

chanismus účinku, klinickou účinnost i vedlejší účinky bisfosfonátů (1).

Tabulka 1. Výskyt kostních metastáz u různých maligních onemocnění

	5letá světová prevalence (tisíce)	incidence kostních metastáz (%)	medián přežití (měsíce)
myelom	144	70–95	6–54
ledviny	480	20–25	12
melanom	533	14–45	6
močový měchýř	1 000	40	6–9
štítná žláza	475	60	48
plíce	1 394	30–40	6–7
prsa	3 860	65–75	19–25
prostata	1 555	65–75	12–53

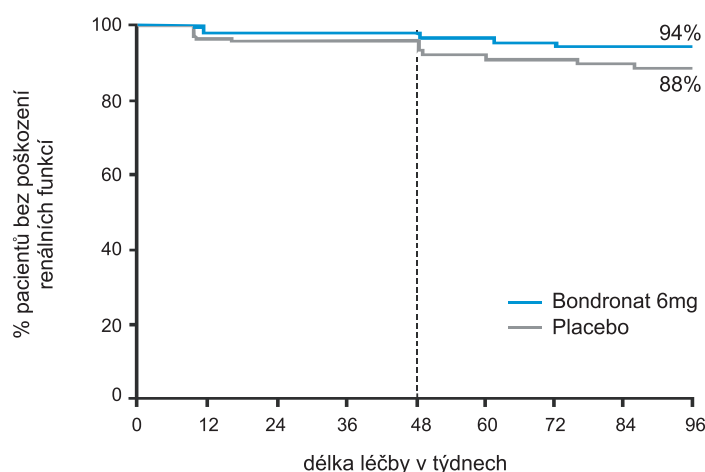
Graf 1. Pacienti s kostními metastázami mají vysoké riziko vzniku kostních příhod



Bondronat má vynikající renální bezpečnostní profil

Po 96 týdnech léčby 12% pacientů v rameni s placebem a 6% pacientů v rameni s Bondronatem 6 mg vykazovalo zvýšení sérového kreatininu ($p=0,22$).²

Renální bezpečnostní profil Bondronatu je srovnatelný s placebem²



Poškození ledvin bylo hodnoceno jako vzestup sérového kreatininu (SCr) o 0,5 mg/dl ze základní hodnoty SCr, jestliže ta byla <1,4 mg/dl nebo o 1 mg/dl ze základní hodnoty SCr, jestliže ta byla ≥1,4 mg/dl nebo zdvojnásobení hodnoty SCr.²

Výsledky této studie naznačují, že není žádná klinická souvislost mezi změnami hladin sérového kreatininu a intravenózním podáním přípravku Bondronat.²



15 minut

Nyní Bondronat 6 mg v 15-minutové infuzi
(u pacientů s clearancí kreatininu ≥ 50 ml/min)¹

Základní informace o přípravku Bondronat®

Držitel registračního rozhodnutí: Roche Registration Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, Velká Británie. Účinná látka: Kyselina ibandronová. Indikace: Bondronat koncentrát pro přípravu infuzního roztoku - prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací vyžadujících radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientek s rakovinou prsu a kostními metastázami; léčba hyperkalcémie vyvolané nádorem s výskytem nebo bez výskytu metastáz. Bondronat tablety - prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kostních komplikací vyžadujících radiologickou nebo chirurgickou léčbu) u pacientek s rakovinou prsu a kostními metastázami. Kontraindikace: Při známé hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Opatrnost u pacientů se známou hypersenzitivitou na jiné bisfosfonáty. Použití u dětí. Speciální upozornění: Sledovat při léčbě renální funkce, hladinu vápníku, fosfátů, hořčíku kvůli možné úpravě dávkování. Klinické studie neprokázaly, že by při dlouhodobé léčbě Bondronatem docházelo ke zhoršení renálních funkcí. Nelze doporučit u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí. U pacientů s onkologickým onemocněním byl hlášen výskyt osteonekrózy čelisti, zpravidla spojený s extrakcí zubu a/nebo lokální infekcí (včetně osteomyelitidy). Těhotenství a kojení: Bondronat by neměl být použit během těhotenství. Opatrnost u kojících žen. Klinicky významné interakce: Přípravky s obsahem vápníku a dalších vícemocných kovů nepodávat souběžně s Bondronatem. Zvýšená opatrnost při souběžném podávání s aminoglykosidy. Nežádoucí účinky: Bondronat koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – horečka, přiležitostně příznaky chřipkového syndromu, časté je snížené vylučování kalcia ledvinami doprovázené poklesem hladiny fosfátů v séru, které nevyžaduje terapeutický zásah; hypokalcémie. Bondronat tablety - hypokalcémie, dyspepsie, nevolnost. Dávkování a způsob podání: Příslušné informace viz platné Souhrny údajů o přípravku Bondronat®. Dostupná balení přípravku: Bondronat® injekce 1x6 ml/6 mg, Bondronat® tablety 28x50 mg. Poslední revize textu: 4.4.2008. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další informace získáte z platných Souhrnů údajů o přípravku Bondronat® a na adrese firmy Roche s.r.o.: Dukelských hrdinů 52, 170 00 Praha 7, tel. 220 382 111, fax 220 382 138. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

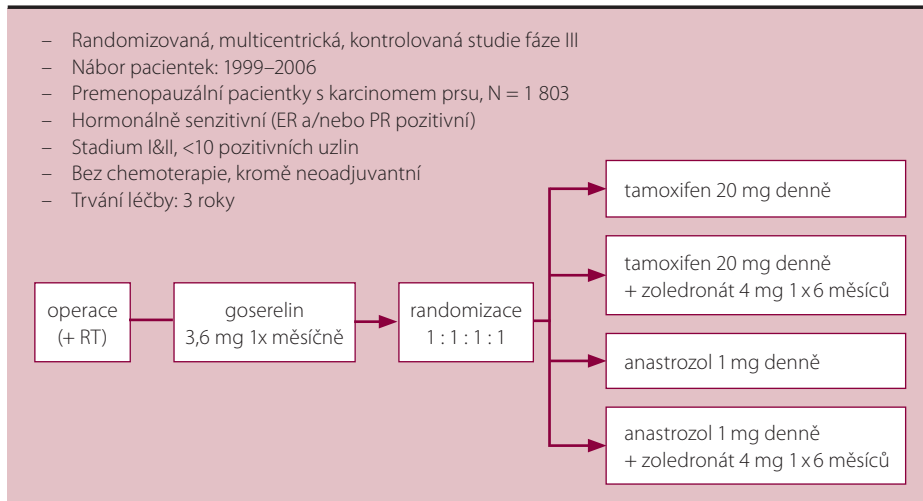
Na základě chemické struktury těchto řetězců se BS dělí na 3 skupiny. Bisfosfonáty **1. generace** se vyznačují nepřítomností dusíku v molekule – etidronát, klodronát. Bisfosfonáty **2. generace** obsahují jeden atom dusíku – pamidronát, ibandronát, a bisfosfonáty **3. generace** obsahují 2 atomy dusíku – kyselina zoledronová. Dusíkaté bisfosfonáty, tj. BS druhé a třetí generace (N-BP), vykazují výrazně vyšší klinickou účinnost.

Klinické použití bisfosfonátů

BP jsou v současné době jedinou možností kauzálního ovlivnění kostní resorpce, čímž dochází ke snížení rizika nebo oddálení vzniku kostní příhody. Během posledních let probíhaly intenzivní diskuse o nejhodnější a neúčinnější klinické použití BP. Řešila se otázka volby přípravku, způsobu podání, termínu zahájení a délky podání terapie atd. V r. 2008 se sešla interdisciplinární skupina světových specialistů, kteří vydali společný konsenzus a publikovali tzv. doporučení mezinárodního panelu expertů pro klinické použití BP (4), která byla adaptována i v doporučeních České onkologické společnosti. Tady je souhrn těchto doporučení:

- Pacientkám s metastatickým karcinomem prsu má být přednostně podáván intravenózní dusíkatý BP (kyselina zoledronová, ibandronát, pamidronát). Perorální podání může být zváženo u pacientek, které nemohou navštěvovat zdravotnická zařízení.
- Pacienti s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty mají být léčeni kyselinou zoledronovou, a to z důvodu prevence vzniku kostních příhod a zvýšení kvality života.
- U pacientů s karcinomem plic, ledvin nebo se solidními nádory jinými než je karcinom prsu a prostaty, metastazujícími do kostí, by měla být zvážena léčba kyselinou zoledronovou. Je nutné zhodnotit jejich celkový stav a očekávané přežití pacienta.
- Podání BP má být zahájeno okamžitě po zjištění kostních metastáz.
- Terapie bisfosfonáty vede k významné kontrole bolesti při metastatickém postižení kostí.
- U pacientů s rizikem vzniku osteopenie nebo osteoporózy následkem chemoterapie nebo hormonální deprivace se má zvážet preventivní podání BP, nejvíce důkazů je v současné době pro podání kyseliny zoledronové.
- Dávkovací režim podání BP má respektovat daná doporučení a adjustovat je dle dané klinické situace.

Tabulka 2. Schéma studie ABCSC-12



- Riziko vzniku SRE je trvalé. Doporučuje se podání BP po dobu dvou let, a to i v případě, že během této doby dojde u pacienta k výskytu kostní příhody. Dlouhodobější podání BP závisí na individuálním zvážení lékaře.
- Přechodné reakce akutní fáze nejsou důvodem k přerušení léčby a lze jim předcházet preventivním podáním analgetik.
- U pacientů s renálním poškozením se doporučuje dávky snížit, prodloužit dobu infuze a zvážit výběr BP s nejnižší renální toxicitou.
- K prevenci renální toxicity při léčbě i.v. BP mají být pacienti před léčbou dostatečně hydratováni, doporučuje se pravidelně sledovat hladiny sérového kreatininu.
- V případě léčby perorálními BP musí být pacienti poučeni o nezbytnosti dodržení doporučení pro podání léku, aby se vyhnuli gastrointestinálním problémům a vytrvali v dodržování léčebného režimu.
- Před zahájením podávání BP by měli pacienti absolvovat zubní vyšetření a měla by jim být zdůrazněna nutnost důkladné ústní hygieny.
- U pacientů s osteonekrózou čelisti, jakkoliv se jedná o velmi vzácnou komplikaci, je nutno individuálně zvážit poměr přínosu a rizika pokračování nebo dočasného přerušení léčby BP.

Budoucnost bisfosfonátů

Nové informace upřesňují a rozšiřují indikace bisfosfonátů v léčbě kostních metastáz. Pozornost se v současné době zaměřuje na:

- protinádorový účinek N-BP,
 - preklinické údaje,
 - klinická studie v adjuvantním podání,

- klinické studie u metastatického postižení
- prevence kostních metastáz a úbytku kostní hmoty.

Protinádorový účinek N-BP

Preklinické údaje

Preklinické důkazy ze studií *in vitro* a *in vivo* prokazují, že N-BP, zejména kyselina zoledronová, může inhibovat vývoj nádoru různými mechanizmy (obrázek 1).

Přímý protinádorový účinek:

- indukce apoptózy nádorové buňky,
- synergie s protinádorovou léčbou.

Nepřímý protinádorový účinek:

- inhibice cévní novotvorby,
- snížení adheze nádorových buněk ke kosti,
- snížení migrace nádorových buněk,
- aktivace imunitního systému.

Pamidronát a kyselina zoledronová prokázali inhibiční efekt na invazi a adhezi nádorových buněk *in vitro*. Výsledky *in vitro* ukázaly, že BP podané v časných stádiích karcinomu by mohly být schopny zabránit vzniku nebo snížit výskyt metastáz.

Klinické studie v adjuvantním podání

Ve studii ABCSG-12 (tabulka 2) je hodnocena účinnost adjuvantního podání kyseliny zoledronové s hormonální terapií (tamoxifen / anastrozol) u premenopauzálních pacientek s časným stadiem karcinomu prsu (9). Do studie bylo zahrneno 1803 pacientek, primárním cílem bylo zhodnocení přežití bez známek onemocnění DFS (disease free survival), dalšími cíly bylo přežití bez relapsu RFS (recurrence free survival) a celkové přežití.

Při mediánu sledování 47,8 měsíce se neprokázal rozdíl v přežití bez známek onemocnění DFS u pacientek léčených anastrozolem nebo tamoxifenem. Při porovnání ramen s a bez kyseliny zoledronové (nezávisle na typu hormonální terapie) došlo u pacientek léčených kyselinou zoledronovou ke statisticky významnému prodloužení přežití bez známek onemocnění DFS o 36 % a také k prodloužení přežití bez relapsu RFS o 35 %. Pacientky léčené kyselinou zoledronovou měly také nižší výskyt vzdálených metastáz (včetně kostních metastáz), nižší incidenci lokoregionálních recidiv a kontralaterálního karcinomu prsu.

Tyto údaje byly potvrzeny dalšími studiemi fáze III prováděnými u postmenopauzálních pacientek s časným karcinomem prsu. Po třech letech sledování ve studii Z-FAST, došlo u pacientek léčených kyselinou zoledronovou po dobu 6 měsíců k prodloužení DFS o 41 % ve srovnání se skupinou pacientek léčených kyselinou zoledronovou v opožděném podání. V současné době probíhá mnoho dalších klinických studií s bisfosfonáty v adjuvantním podání (tabulka 3).

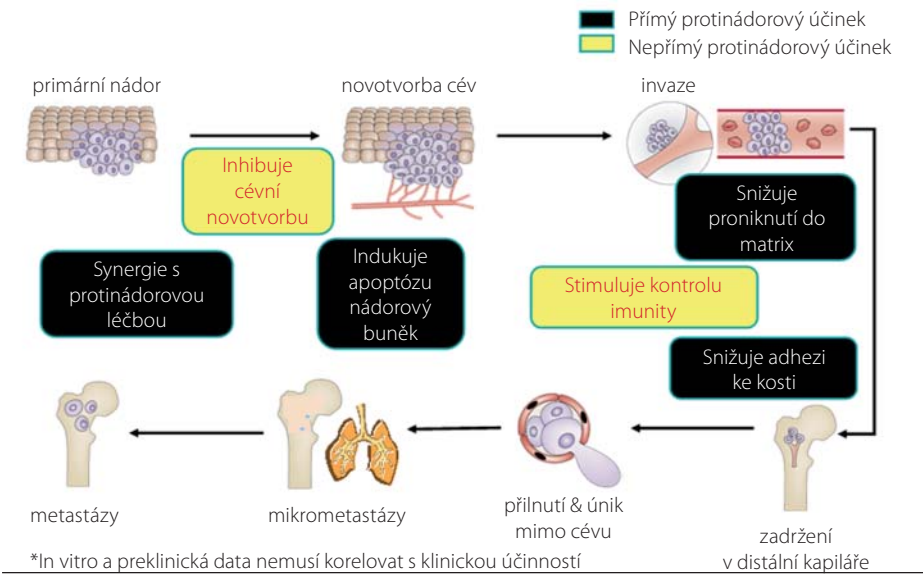
Klinické studie
u metastatického postižení

Nejvíce je citována práce Mystakidou a spol. (2005) (5). V malé skupině pacientů (n = 40) s recidivujícími nebo metastatickými pokročilými solidními nádory, bez evidentních kostních metastáz, byli pacienti randomizováni pro preventivní podání kyseliny zoledronové 4 mg týdně po dobu jednoho roku, nebo pro placebo. Po roce bylo 60 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou bez známek kostních metastáz, oproti 10 % v kontrolní skupině (p < 0,0005). Výsledky této malé pilotní studie prokazují, že kyselina zoledronová kromě účinku na oddálení vzniku kostních metastáz také snižuje morbiditu zapříčiněnou vznikem kostních metastáz.

Rack a spol. (2008) (6) uvádí studii se 172 pacientkami s karcinomem prsu bez vzdálených metastáz, s výskytem izolovaných nádorových buněk (INB) v kostní dřeni, z kterých bylo 31 pacientek léčeno kyselinou zoledronovou ve 4týdenním intervalu po dobu 6 měsíců. Při kontrolním vyšetření byl zjištěn INB pouze u 4 (13 %) ve skupině léčené kyselinou zoledronovou oproti 38 (27 %) ve skupině bez kyseliny zoledronové. Tyto výsledky vykazují potencionální protinádorový účinek kyseliny zoledronové na perzistující INB.

Lin a spol. (2008) (7) sledovali výskyt diseminovaných nádorových buněk v kostní dřeni u 45 pacientek s časným karcinomem prsu léčených kyselinou zoledronovou v adjuvanci ve 4týden-

Obrázek 1. Mechanismus protinádorového působení kyseliny zoledronové



Tabulka 3. Bisfosfonáty v adjuvantním podání

Studie	otázka	stav	počet pacientů
Ca PRSU			
NSABP 34	může klotronát zlepšit DFS?	vstup ukončen	3 400
AZURE	může zoledronát zlepšit DFS?	vstup ukončen	3 360
SUCCESS	3 vs. 5 let podání zoledronátu během hormonální terapie	vstup ukončen	3 754
SO307	srovnání tří bisfosfonátů	aktivní	4 500
NATAN	může zoledronát zlepšit DFS?	aktivní	654
Ca PROSTATY			
ZEUS	může zoledronát zabránit kostním metastázám?	vstup ukončen	1 433
RADAR	může zoledronát zlepšit RFS?	vstup ukončen	1 071
NSCLC			
Trial 2419	může zoledronát zabránit nebo oddálit vznik kostních metastáz?	aktivní	445

ním intervalu po dobu 2 let. Tato předběžná analýza nasvědčuje, že léčba kyselinou zoledronovou přesahující 2 roky snižuje počet diseminovaných nádorových buněk v kostní dřeni.

Aftová a spol. (2008) (8) prezentovali studii neoadjuvantního podání kyseliny zoledronové + chemoterapie (epirubicin, docetaxel) u pacientek s karcinomem prsu. Z celkového počtu 120 pacientek bylo 60 léčených kyselinou zoledronovou v kombinaci s chemoterapií. U těchto pacientek nebyly po ukončení neoadjuvantní terapie zjištěny žádné nádorové buňky.

Prevence kostních metastáz

U postmenopauzálních pacientek s hormonálně senzitivním karcinomem prsu se standardně používají inhibitory aromatázy (letrozol, anastrozol). Režimy s inhibitory aromatázy redukují hladinu cirkulujících estrogenů, a tím způsobují úbytek kostní hmoty, čímž se zvyšuje riziko vzniku

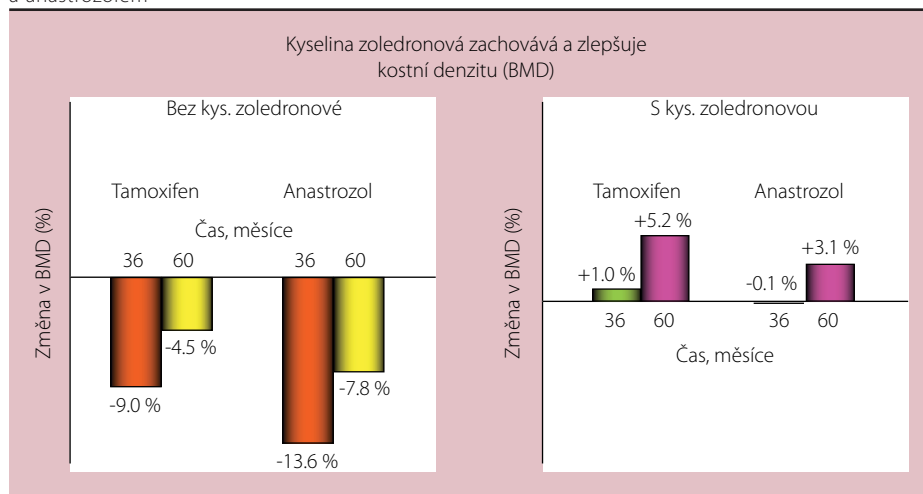
osteoporózy a fraktur (AIBL – aromatase inhibitor associated bone loss). Stejně riziko podstupují i pacienti léčení adjuvantní protinádorovou chemoterapií (CTIBL – cancer treatment induced bone loss) (10). Akcelerovaný úbytek kostní hmoty má dlouhodobý dopad na kvalitu života, přežití a v neposlední řadě na léčebné náklady.

Přehled možných příčin úbytku kostní hmoty u pacientek s karcinomem prsu:

- adjuvantní terapie tamoxifenem u premenopauzálních žen,
- inhibitory aromatázy u postmenopauzálních pacientek,
- chemoterapie – indukovaná ovariální dysfunkce,
- ovariální ablace – chirurgická, radiační, LHRH.

Studium dlouhodobých účinků BP na minerální kostní denzitu a recidivu onemocnění

Graf 2. Vliv podání kyseliny zoledronové na úbytek kostní hmoty u pacientek léčených tamoxifenem a anastrozolem



jsou cílem řady studií. Nejvíce je studována kyselinazoledronová. Dlouhodobá sledování dokazují, že kyselina zoledronová může během adjuvantní hormonální terapie zabránit úbytku kostní hmoty nebo může tento úbytek zpomalit.

Podobné výsledky se prokázaly i v již zmíněných studiích ABCSG-12 a Z-FAST. V podskupině studie ABCSG-12 se adjuvantním podáním kyseliny zoledronové účinně zabránilo úbytku kostní hmoty. Po dvou letech léčby došlo ke zvýšení kostní denzity BMD o 4 % (graf 2). Podobně to dopadlo i ve studii Z-FAST, kde se v rameni s časným podáním kyseliny zoledronové prokázalo zvýšení BMD 3,72 %.

Závěr

Bisfosfonáty jsou neodmyslitelnou součástí léčby solidních nádorů s kostními metastázami. Snižují riziko a oddalují vznik kostních příhod. Kostní příhody snižují funkční nezávislost a kvalitu života pacientů a navíc jejich výskyt koreluje s délkou přežití. Kromě současných možností použití bisfosfonátů v léčbě metastatického nádorového onemocnění se zkoumají jejich účinky v prevenci vzniku kostních metastáz, v jejich vlivu na zachování kostní denzity. V neposlední řadě se zkoumá i jejich protinádorový účinek. Nejvíce dat prokazujících účinnost ve zmíněných oblastech má kyselina zoledronová. Její současné paliativní postavení se posouvá do léčby kurativní.

Literatura

1. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, et al. Kostní nádorová choroba. Grada 2005.
2. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases. ZENITH Meeting 2009.
3. Kolombo I. Teorie vzniku kostních metastáz. EUNI 2008.
4. Aapro M, Abrahamson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. Ann Oncol. 2008; 10: 420–433.
5. Mystakidou K, Katsouda P, Parpa E, et al. Randomized open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastase at baseline. Medical Oncology 2005; 2: 198–201.
6. Rack B, Schindlbeck C, Strobl B, et al. Efficacy of zoledronat in treating persisting isolated tumors cells in bone marrow in patients with breast cancer. A phase in pilot study. Dtsch med Wochenschr 2008; 133: 285–285.
7. Lin A, Park JW, Scoty J, et al. Zoledronic acid as adjuvant therapy for women with early stage breast cancer and disseminated tumor cells in bone marrow. ASCO 2008; Abst 559.
8. Aft R, Watson M, Ylagen L, et al. Effect of zoledronic acid on bone marrow micrometastases in women under chemotherapy for breast cancer. ASCO 2008; Abst 1921.
9. Gnani M. Improving patient outcomes with bisphosphonate therapy in the adjuvant setting. ZENITH Meeting 2009.
10. Coleman RE. Emerging strategies in bone health management for the adjuvant patient. Sem Oncology 2007; 34 (Suppl 4): 11–16.
11. Saad F, et al. Cancer. 2007; 110(8): 1860–1867.
12. Lipton A, et al. J Nat Cancer Inst 2008; 14(20): 6690–6696.

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku,
FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
zdenekmechl@atlas.cz