

Bisfosfonáty u nemocných s karcinomem plic a kostními metastázami

Gabriela Krákorová

Plicní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Kostní metastázy u nemocných s karcinomem plic jsou přítomny v 30–60 %. Kostní metastázy jsou spojeny s rizikem vzniku skeletální příhody (tzv. skeletal related event – SRE), která významně snižuje přežití a zhoršuje kvalitu života (mobilita, bolest, sociální nezávislost). Jediným bisfosfonátem doporučeným pro nemocné s kostními metastázami a karcinomem plic je kyselina zolendronová. Panel evropských expertů z roku 2009 navrhuje časný screening kostních metastáz již v době diagnózy onemocnění pro posouzení symptomatických a diagnostiku asymptomatických kostních metastáz (pomocí PETu či kostního skenu). Bisfosfonát je doporučen v léčbě kostních metastáz jako prevence dalších metastáz či oddálení výskytu dalších metastáz, prevence a oddálení SRE a ke zmírnění případné bolesti. Před zahájením léčby by mělo být provedeno stomatologické vyšetření. Délka léčby by měla být co nejdelší, dokud to umožňují nežádoucí účinky. Kombinace bisfosfonátů a chemoterapie je dobře snášená, je nutno zachovávat opatrnost dle bezpečnostního profilu léků.

Klíčová slova: karcinom plic, kostní příhoda, bisfosfonát.

Bisphosphonates in the lung cancer patients with bone metastases

Bone metastases in lung cancer are present in 30–60 % cases. Bone metastases are accompanied with the risk of skeletal related events (SRE), significantly decreasing survival and quality of life (mobility, pain, social independence). Zolendronic acid is the only one bisphosphonate recommended for lung cancer patients with bone metastases. The panel of European experts 2009 suggests early screening of the bone metastases at the time of diagnosis to assess the symptomatic and reveal asymptomatic bone metastases (using PET or bone scan). Bisphosphonate is recommended in the therapy of metastases to prevent the development of other metastases to prevent and delay the SRE and to reduce bone pain. Prior to initiation of the therapy, a stomatological examination should be done. The length of the therapy should be as long as possible considering the adverse events. Combination of bisphosphonates and chemotherapy is well tolerated; it is necessary to adhere to the safety profile of the drugs.

Key words: lung cancer, skeletal event, bisphosphonate.

Onkologie 2009; 3(5): 308–310

Karcinom plic je vysoce zhoubné onemocnění s velice špatnou prognózou. Rakovina plic je v České republice nejčastější příčinou úmrtí u mužů a druhou nejčastější příčinou úmrtí u žen (po karcinomu prsu). I přes určité pokroky v léčbě je celkové 5leté přežití nízké; v roce 2006 to bylo u všech nemocných s karcinomem plic 7,5 %, ve stadiu I. a II. pak 24,9 % (1). Jedinou nadějí nemocných na dlouhodobější přežití je operační výkon. Operace je také jedinou potenciálně kurabilní léčbou. V České republice se však radikální resekabilita pohybuje jen něco kolem 10 % (25 % v USA, 10 % také v Británii) (2).

Malobuněčný karcinom plic (SCLC) velice časně metastazuje; i u limitovaných forem je již iniciálně předpoklad nedetekovatelných mikrometastáz. Operace ve stadiu I prodlužuje přežití, ale i tehdy musí být resekce následována chemoterapií. Přínos chemoterapie je jednoznačný. Další výrazný posun v léčbě SCLC není v posledních desetiletích zaznamenán.

Nemalobuněčný karcinom plic, stadia III. B, tedy lokálně pokročilý, je u nemocných s dobrou kvalitou života standardně léčen konkomitantní chemoradioterapií, event. následovanou konzolidací chemoterapií. Metastazující NSCLC pak

chemoterapií, doplněnou event. o paliativní radoterapii. Chemoterapie má za cíl buď prodloužení přežití (s tzv. radikálním záměrem – nikoliv kurativním!), či pouze ovlivnění symptomů (s paliativním záměrem). Chemoterapie s použitím cytostatik III. generace prodloužila medián přežití nemocných s nemalobuněčným karcinomem plic st. III–IV o 4–6 měsíců. Mezi další možnosti léčby patří biologická léčba – inhibitory tyrozin-kinázového receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) – erlotinib, gefitinib a v neposlední řadě také monoklonální protilátka proti endotelovému růstovému faktoru (VEGF) – bevacizumab. Medián přežití se s použitím bevacizumabu posouvá nad 12 měsíců.

Skelet je tvořen ze 4/5 kostí kortikální (kompaktní) a z 1/5 kostí trámčitou. Základní strukturu kosti tvoří kostní matrix (kolagen typu I, osteokalcin, osteopontin, kostní sialoprotein) a kostní minerály (zásoba vápníku, fosfátů, hořčíku). Kostní buňky (osteoblasty, osteoklasty, ale i kostní hmotou „zalití“ osteocyty) jsou zodpovědné za strukturu kosti a mají také metabolické funkce. Přestavba kosti je výsledkem neustálé spolupráce osteoklastů (zodpovědné za resorpci) a osteoblastů (zodpovědné za novotvorbu). U nemocných s karcinomem plic

převažují metastázy osteolytické, neboť působky ze stromálních buněk karcinomu způsobují aktivaci hlavně osteoklastů.

Metastazování do kostí je u nemocných s NSCLC časté. 30–60 % nemocných s metastazujícím NSCLC má metastázy ve skeletu (4, 5) a medián přežití těchto nemocných je kratší než 6 měsíců (5). 1/3 nemocných má metastázy již v době diagnózy, 2/3 v době rekurence. Metastázy do kostí jsou pak příčinou tzv. kostních příhod (skeletal related events – SRE), což je patologická zlomenina, bolesti vyžadující radioterapii kosti, operace kosti, komprese míchy, hyperkalémie. Polovina nemocných s kostními metastázami se dočká skeletální příhody; 1/3 v době diagnózy, další 2/3 v průběhu léčby. Medián doby do vzniku první SRE může být relativně velmi krátký – dle amerických dat do 1,2 měsíce! (6) U SCLC je procento metastáz do kostí již iniciálně i v průběhu léčby významně vyšší. SRE vedou k významnému snížení kvality života, především díky bolesti, ztrátě mobility, nezávislosti, sociálních funkcí a dále ke zkrácení přežití (až o 50 %).

Bisfosfonáty jsou sloučeniny analogické pyrofosfátu. Základem jejich chemické struktury je vazba fosfor-vápník-fosfor. Mají vysokou afinitu

k Ca, váží se na kostní hydroxyapatit, a to v zejména v místech vystupňované metabolické aktivity v kostech. Vedou tak ke stabilizaci kostní hmoty. Starší non-aminové bisfosfonáty zastupuje etidronát, clodronát; novější aminové pak ibandronát, pamidronát, risedronát, bondronát a kyselina zoledronová. Starší non-aminové mají přímý toxický efekt na osteoklasty, novější pak zasahují do jejich metabolických pochodů, což vede k jejich apoptóze.

Studie fáze III Rosena a spol. u nemocných se solidními tumory (773 nemocných) sledovala efekt zoledronátu na skeletální příhody (7, 8). Hlavní skupinu nemocných tvořili pacienti s Ca plic – 50 % NSCLC, 8 % SLCLC. Nemocní byli léčeni 21 měsíců. Studie prokázala ve skupině léčených zoledronátem nižší výskyt skeletálních příhod než v kontrolní skupině. U nemocných léčených kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg mělo více než jednu SRI 39 % nemocných, ve skupině s dávkou 8 mg/4 mg 36 % a v kontrolní skupině 44 %. Statisticky významný byl rozdíl u skupiny léčené dávkou 8 mg/4 mg ($p = 0,023$). Ve skupině léčené dávkou 4 mg je navíc patrné oddálení první kostní příhody – u léčených byl medián 236 dní do první SRE, u kontrolní skupiny 155 dní (rozdíl byl rovněž statisticky významný – $p = 0,009$). Signifikantně byl redukován i roční výskyt kostních příhod (1,74 za rok ve skupině 4 mg, 2,71 ve skupině s placebem – $p = 0,012$). Navíc zoledronát v dávce 4 mg snižuje riziko rozvoje SRI o 30 % (hazard ratio 0,693; $p = 0,003$). Nejčastější nežádoucí účinky byly kostní bolest a transientní akutní reakce ve formě nauzey, emeze a anémie (8). Efekt zoledronátu v dávce 4 mg je tedy především významný v oddálení první kostní příhody a trvá po celou dobu léčby.

První mezinárodní doporučení z roku 2008 díky limitovaným datům jiných bisfosfonátů doporučila kyselinu zoledronovou jako jedinou pro prevenci SRE u NSCLC (9). Většina dalších, i randomizovaných, studií u solidních tumorů používající jiné bisfosfonáty se nezabývala přímo výskytem kostních příhod, ale např. redukcí kostní bolesti, redukcí spotřeby analgetik, poklesem kalcia atp. (10–13).

Doporučení panelu expertů 2009, z řad evropských onkologů a pneumoonkologů, týkající se použití bisfosfonátů u nemocných s karcinmem plic, byla v letošním roce byla publikována v JCO (14). Je doporučeno provádět screening kostních metastáz již v časně fázi onemocnění pro posouzení symptomatických a diagnostiku asymptomatických kostních metastáz (pomocí PETu či kostního scana). Bisfosfonát je doporučen v léčbě kostních metastáz jako prevence dalších metastáz či oddálení výskytu dalších metastáz, prevence

Tabulka 1. Redukce dávek u nefropatů

Renální funkce	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování (mg)
Normální s mírným snížením	více než 60	4
Mírné snížení	50–60	3,5
Mírné snížení	40–49	3,3
Mírné snížení	30–39	3
Výrazné snížení	méně než 30	podání není doporučeno

a oddálení SRE a ke zmírnění případné bolesti. Před zahájením léčby by mělo být provedeno stomatologické vyšetření. Délka léčby by měla být co nejdelší, dokud to umožňují nežádoucí účinky. Kombinace bisfosfonátů a chemoterapie je dobře snášena, je nutno zachovávat opatrnost dle bezpečnostního profilu léku. Tato kombinace může mít synergický účinek. Na základě aktuálních dat se doporučuje podávat pacientům s karcinmem plic kyselinu zoledronovou.

Před podáním kyseliny zoledronové je nutné vyšetření kostních minerálů (vapník, fosfor a hořčík) a vyšetření renálních funkcí (urea, kreatinin). Nutné je vstupní stomatologické vyšetření, jak již bylo výše uvedeno, a to pro riziko osteonekrózy čelisti – což je závažný, ale naštěstí vzácný nežádoucí účinek. Podání kyseliny zoledronové se doporučuje v 3–4 týdenních intervalech. Podává se i. v. infúzí, v minimálně 100 ml fyziologického roztoku či roztoku 5 % glukózy. Pro minimalizaci nefrotoxicity je vhodné podání prodloužit nad 30 minut. Není-li přítomna hyperkalcemie, podáváme kalcium (500 mg/den) + vitamin D3 (400 IU), dále hořčík (250 mg). U nefropatů je nutné dávky redukovat (viz tabulka) a před vlastním podáním je nezbytné dodržet adekvátní hydrataci. U pacientů s těžší funkční poruchou ledvin musí být zvažován přínos a rizika. U pacientů, u kterých bylo v průběhu léčby Zometou prokázáno zhoršení funkce ledvin, musí být léčba Zometou přerušena do doby, než se hladina sérového kreatininu vrátí na hodnoty, které se nebudou lišit o více než 10 % od výchozí hodnoty. Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří hypofosfatemie, časté jsou také bolesti hlavy, konjunktivitida, anémie, nauzea, zvracení, nechutenství, bolestivost kostí, svalů a kloubů, zhoršení renálních funkcí, horečka, projevy chřipkového onemocnění (únava, malátnost, ztuhnutí, zrudnutí v obličejí), zvýšení kreatininu a urey v séru, hypokalcemie.

Závěr

Kyselina zoledronová je jediný bisfosfonát, který má data pro použití u NSCLC. Vhodným kandidátem pro léčbu bisfosfonáty je nemocný s NSCLC a kostními metastázami, potvrzenými rtg či CT (izolované scintigrafické vyšetření čas-

to samotné nestačí!), s dobrou kvalitou života a s předpokládaným „delším“ přežitím. Efekt zoledronátu je zásadní v oddálení první kostní příhody. Redukce těchto příhod trvá po celou dobu léčby.

Literatura

1. ÚZIS ČR, NOR: Novotvary 2006, ČR, Zdravotnická statistika, Praha 2006: 256.
2. Pešek M, et al. Bronchogenní karcinom, Praha, Galén, 2002: 240.
3. Sander A, Gray R, Perry MC. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small–Cell Lung Cancer, Volume 355, December 14, 2006; Number 24, 2542–2552.
4. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer 80, 1997: 1588–1594.
5. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastase from other cancers? An evidence – based review. J Clin Oncol 16, 1998: 1218–1225.
6. Delea TE, et al. Oncology. 2004; 67(5–6): 390–396.
7. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. J Clin Oncol 2003; 21: 3150.
8. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer 2004; 100: 2613.
9. Aapro M, Abrahamsson PA, Bod JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel, Annals of Oncology 2008; 19(3): 420–432.
10. Piga A, Bracci R, Ferretti B, et al. A double blind randomized study of oral clodronate in the treatment of bone metastases from tumors poorly responsive to chemotherapy. J Exp Clin Cancer Res. 1998; 17(2): 213–217.
11. Kiagia M, Karapanagiotou E, Charpidou A, et al. Rapid infusion of ibandronate in lung cancer patients with bone metastases. Anticancer Res. 2006; 26(4B): 3133–3136.
12. Kritikos K, et al. J Clin Oncol. 2005; 23(16 suppl): 798. Abstract 8283.
13. Rankovič B, Mrdja V. Use of disodium pamidronate in patients with bone metastases in patients with pulmonary carcinoma. Vojnosanit Pregl. 2002; 59(1): 33–36.
14. De Marinis F, Eberhardt W, Harper PG, et al. Bisphosphonate use in patients with lung cancer and bone metastases. Recommendations of a European Expert panel. J Thor Oncol 2009.

MUDr. Gabriela Krákorová, Ph.D.
Plicní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň
U Vlečky 627, 330 26 Tlučná
krakorova@fnplzen.cz