

Bisfosfonáty u urologických malignit

Jana Katolická

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně

Nádorová onemocnění urogenitálního traktu mají skelet jako predilekční místo metastazování. Bez léčby zaměřené na kostní postižení má většina nemocných s metastatickým karcinomem prostaty v průběhu onemocnění zkušenost s SREs – skeletal-related events – zahrnujících patologické fraktury, kompresi míchy, potřebu paliativní radioterapie, chirurgické výkony na kosti, cementoplastiku a přítomnost hyperkalcemie, které zhoršují kvalitu života a zvyšují mortalitu. V léčbě kostních metastáz karcinomu prostaty, močového měchýře a ledviny byl hodnocen efekt různých bisfosfonátů. Podání kyseliny zoledronové signifikantně redukuje riziko vzniku SREs nejen u karcinomu prostaty, ale také u karcinomu ledviny a močového měchýře.

Klíčová slova: bisfosfonáty, urologické malignity, skeletal-related events (SREs).

Bisphosphonates in urological malignancies

The skeleton is a predilection site for metastasis of genitourinary tumours. If there is no treatment for bone disease, the majority of patients with metastatic prostate cancer experience skeletal-related events (SREs) during the course of the disease, including pathological fractures, spinal cord compression, the need for palliative radiotherapy, surgical procedures on the bones, cementoplasty, and the presence of hypercalcaemia, that all reduce the quality of life and increase the mortality rate. The effect of various bisphosphonates in treating bone metastases in prostate, bladder, and kidney cancers was assessed. The administration of zoledronic acid significantly reduces the risk of developing SREs not only in prostate cancer, but also in kidney and bladder cancers.

Key words: bisphosphonates, urological malignancies, skeletal-related events (SREs).

Onkologie 2013; 7(1): 18–21

Karcinom prostaty je celosvětově nejčastěji diagnostikované nádorové onemocnění u mužů. Přibližně tři ze čtyř nemocných mají primárně nebo následně diagnostikovány kostní metastázy. I další malignity urogenitálního traktu mají skelet jako predilekční místo metastazování: ve 20–40 % je kostní postižení diagnostikováno u stadií IV u karcinomu ledviny a močového měchýře (1). Při vzniku metastáz se uplatňuje interakce buněk kostní dřeni a buněk nádorových (2). Výsledkem růstu nádorové buňky a kostní destrukce je možnost vzniku kostních příhod – skeletal-related events (SREs) – zahrnujících patologické fraktury, komprese míchy, potřebu paliativní radioterapie, chirurgické výkony na kosti, cementoplastiku a přítomnost hyperkalcemie (1). Bez léčby zaměřené na kostní postižení má většina nemocných s metastatickým karcinomem prostaty v průběhu onemocnění zkušenost s SREs. Podle retrospektivní analýzy randomizované, placebem kontrolované studie fáze III u solidních tumorů s metastatickým postižením skeletu (vyjma karcinom prsu a prostaty) přibližně 75 % nemocných s karcinomem ledviny mělo zkušenost s SREs v případě, že kostní postižení nebylo léčeno (3). Metastázy skeletu doprovází bolest. Retrospektivní analýza pacientů s pokročilým karcinomem prostaty prokázala, že 93 % z nich má zkušenost s jakýmkoliv stupněm bolesti a 25 % v důsledku bolesti bylo limitováno v pohybu (4).

Několik studií provedených mimo malignity urogenitálního traktu poukázalo na celkové zhoršení kvality života nemocných s kostním postižením – emoční labilita, fyzický i psychický diskomfort. V posledních letech bisfosfonáty, inhibitory osteoklasty zprostředkované kostní resorpce, jsou podávány jako léčba podpůrná s možností prevence SREs a zlepšení kvality života (tabulka 1).

Karcinom prostaty

Studie s pamidronátem a klonronátem byly prováděny v dřívějším období u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. Data ze dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií s pamidronátem (90 mg každé 3 týdny po dobu 27 týdnů) u pacientů s metastatickým karcinomem pro-

Tabulka 1. Přehled studií s bisfosfonáty u pacientů s malignitami urogenitálního traktu (více než 20 pacientů)

Preparát	Studie (n)	Malignita	Dávka/comparátor	Efekt
klodronát	Piga (n = 66) (5)	Různé včetně ca močového měchýře	1 600 mg/den p.o. 1 rok// placebo	↓ bolest (p = NS)
	Heindenreich (n = 85) (6)	CRCP	300 mg/den i. v. 8 dní, poté 1 600 mg p. o.//ne	↓ bolest vs výchozí (p < 0,001) ↑ KI, PS (p = NS)
	Ernst (n = 209) (7)	CRCP	1 500 mg i. v. á 28 dní//ne	↑ SPFS (p = NS) ↓ střední bolesti (p = 0,04)
pamidronat	Small (n = 209) (8)	CaP	90 mg i. v. každé 3 týdny 27 týdnů// placebo	↓ bolest (p = NS) ↓ SRE (p = NS)
ibandronat	Heindenreich (n = 25) (9)	CaP	6 mg/den i. v. 3 dny, 6mg i. v. á 4 týdny// ne	↓ signifikantní bolesti u 92 % (p < 0,001)
kyselina zoledronová	Saad (n = 643) (10)	CaP	4 mg i. v. každé 3 týdny 24 týdnů// placebo	↓ SRE (p = 0,005) ↓ RR SRE (p = 0,002) ↓ bolest (p = 0,024) v 24 měsících
	Lipton (n = 74) (11)	RCC	4 mg i. v. každé 3 týdny 9 měsíců// placebo	↓ SRE (p = 0,015) ↓ SMR (p = 0,014) ↓ riziko SRE (p = 0,008) ↓ doba do progresu kostní léze (p = 0,014)

↑ – zlepšení; ↓ – zhoršení

CRCP – kastročasně refrakterní karcinom prostaty; CaP – karcinom prostaty; RCC – renální karcinom, SRE – skeletal-related events; i. v. – injekční; p. o. – perorální; NS – nesignifikantní; SMR – úmrtí v důsledku kostního postižení; PS – performans status

Tabulka 2. Výsledky terapie s bisfosfonáty u pacientů s bolestí u kostních metastáz kastročného refrakterního karcinomu prostaty

Autor	Rok	N	BP	Ústup bolesti (%)
Adami, et al (14)	1985	17	klodronate	94 %
Vorreuther, et al (15)	1993	41	klodronate	71 %
Kylmala, et al (16)	1994	16	klodronate	56 %
Cresswell, et al (17)	1995	27	klodronate	37 %
Heidenreich, et al (18)	2001	85	klodronate	75 %

N – počet pacientů; BP – bisfosfonát

staty (n = 378) prokázaly, že po 27 týdnech terapie nebyl statisticky signifikantní rozdíl v počtu pacientů s SREs v rameni s pamidronátem a v rameni s placebem (12). Tři randomizované, multicentrické studie zařadily pacienty s kastročným rezistentním karcinomem prostaty v době progresu onemocnění. Prospektivní studie s klodronátem poukázala, že přibližně 47 % pacientů s CRCP (n = 32) mělo po léčbě klodronátem zaznamenanou ve srovnání s výchozím stavem regresi tumoru (13). Naopak, nesignifikantní prodloužení doby do progresu onemocnění ve srovnání s placebem byl výsledek druhé randomizované prospektivní studie s klodronátem u pacientů s CRCP (5 vs. 4 měsíce, p = 0,136; n = 209) (7). Výsledkem dvojité slepé, placebem kontrolované, randomizované studie u pacientů (n = 311) s metastatickým hormon-senzitivním karcinomem prostaty je nesignifikantní trend k přežití bez progresu kostního postižení (p = 0,066) a signifikantně delší celkové přežití (hazard ratio (HR): 0,77; p = 0,032 vs. placebo) (4). Časné studie s tabletovým a injekčním klodronátem demonstrovaly analgetický efekt u vysokých procent pacientů (tabulka 2).

Pro léčbu kostních metastáz u kastročného refrakterního karcinomu prostaty je doporučeno intravenózní podání kyseliny zoledronové. Během dlouhodobé terapie prokázala jednoznačný klinický přínos. V prospektivní klinické studii, která probíhala 24 měsíců (n = 643, z toho 122 léčených absolvovalo kompletní léčbu po dobu 24 měsíců), byly 4 mg kyseliny zoledronové v i. v. formě aplikovány každé 3 týdny. Bylo dosaženo signifikantních výsledků v oddálení doby do prvních příznaků souvisejících s metastatickým postižením skeletu o > 5 měsíců (488 dní vs. 321 dní, p = 0,009) a snížení rizika jejich vzniku o 36 % (risk ratio 0,64, 95 % CI 0,49–0,85; p = 0,002) ve srovnání s placebem. Kyselina zoledronová statisticky signifikantně o 11 % redukovala počet pacientů s SREs (skeletal-related events), a to na-

příč celým spektrem komplikací (38 % ve skupině léčených vs. 49 % v kontrolní skupině, 95 % CI-20,2% do -1,3 %; p = 0,028). Při retrospektivním hodnocení, z hlediska dlouhodobého přínosu, kyselina zoledronová signifikantně redukuje incidenci (p = 0,017) (graf 1) a oddaluje vznik (p = 0,006) další SRE ve srovnání s placebem.

Androgen-deprivační terapie (ADT) je indikovaná pro pacienty s vysokým rizikem nebo u nemocných s rekurentním onemocněním po primární léčbě pro lokalizovaný karcinom prostaty. Tato terapie je spojená s řadou nežádoucích účinků zahrnujících návaly, anémii, svalovou slabost, pokles libida a ústup kostní hmoty (23). Shahinian a kolektiv (24) provedli retrospektivní analýzu 50 613 nemocných s karcinomem prostaty a ve výskytu zlomenin prokázali signifikantní rozdíl mezi nemocnými, kteří byli léčeni ADT a těmi, kteří tuto léčbu nepodstoupili (19,4 % vs. 12,6 %, P < 0,001). Na základě těchto výsledků autoři konstatovali, že ADT zvyšuje riziko kostních zlomenin. Stejně hodnocení bylo prokázáno v další nezávislé retrospektivní analýze, kde u nemocných bez metastatického postižení skeletu, léčených agonisty gonadotropin-releasing hormonu, bylo na 100 pacientů ročně zaznamenáno 7,8 případů zlomenin, kdežto u nemocných bez hormonální terapie pouze 6,51 (P < 0,001) (25). Vyššímu riziku změn kostní denzity jsou vystaveni nemocní s lokálním karcinomem prostaty, kteří jsou léčeni ADT pro zvýšené hladiny prostatického antigenu (PSA). Randomizované studie s podáním kyseliny zoledronové v dávce 4 mg každé 3 měsíce po dobu jednoho roku prokázaly snížení úbytku kostní hmoty a zvýšení BMD (bone mineral density) na úroveň vyšší než při zahájení léčby (26).

Renální karcinom

Pro léčbu bisfosfonáty metastatického postižení skeletu u karcinomu ledviny jsou k dispozici poměrně limitovaná data. Pro terapii chybí data z většího počtu randomizovaných studií. Jsou zde pouze výsledky randomizované, placebem kontrolované studie fáze III s kyselinou zoledronovou u pacientů s kostními metastázami plicních tumorů a dalšími solidními tumory, z celkového počtu 773 zařazených nemocných 46 mělo metastatické postižení karcinomu ledviny. Analýza pacientů s RCC prokázala, že léčba kyselinou zoledronovou signifikantně redukovala vznik jakékoliv SRE (kyselina zoledronová 41 %, placebo 79 %; p = 0,011), oddaluje dobu do vzniku první SRE (424 dní vs. 72 dní; p = 0,007) a prodloužuje dobu do progresu onemocnění (586 vs. 89 dní; p = 0,014) ve srovnání s placebem (20). Retrospektivní hodnocení 23 pacientů s kostními metastázami renálního karcinomu léčených radio-

terapií s podáním kyseliny zoledronové ve srovnání s léčenými pouze radioterapií samotnou prokázalo vyšší odpověď a prodloužení doby přežití bez vzniku SRE při kombinované terapii (21). Pilotní studie na 15 nemocných s kostním postižením RCC prokázala dobrou toleranci a možnost klinického benefitu u nemocných léčených talidomidem a interferonem gama v kombinaci s kyselinou zoledronovou (4). Pacienti s renálním karcinomem mají již primárně vyšší pravděpodobnost výskytu horších ledvinových funkcí. Skupina 10 nemocných léčených kyselinou zoledronovou měla zaznamenáno zhoršení renálních funkcí ve srovnání s 10 nemocnými léčenými placebem v randomizované, placebem kontrolované studii fáze III s kyselinou zoledronovou u pacientů s kostními metastázami plicních tumorů a dalšími solidními nádory (20).

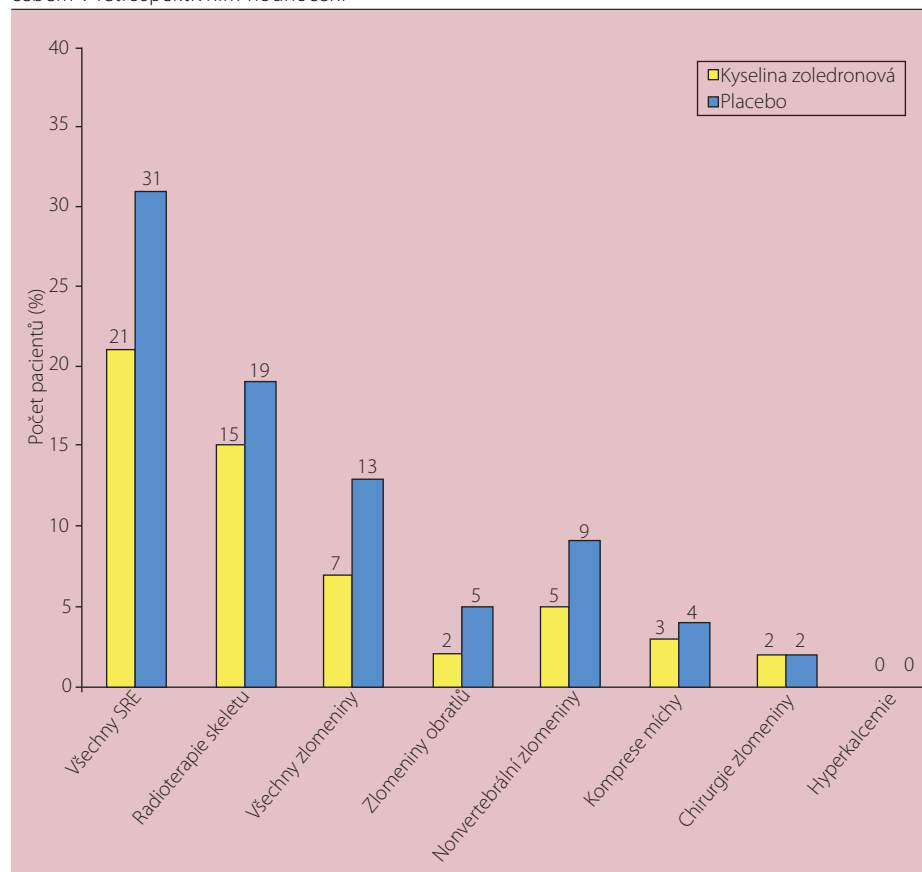
Nádory močového měchýře

I přesto, že kosti jsou častým místem metastazování karcinomu močového měchýře, podání bisfosfonátu nebylo u této populace nijak extenzivně studováno. V retrospektivní analýze již zmiňované randomizované, placebem kontrolované studie fáze III s kyselinou zoledronovou u pacientů s kostními metastázami různých solidních nádorů u 26 nemocných s karcinomem močového měchýře léčených kyselinou zoledronovou byla zaznamenána redukce jakékoliv kostní příhody ve srovnání s placebem (33 vs. 41 %, p = nesignifikantní). V prospektivní studii u 40 nemocných s metastatickým karcinomem močového měchýře do skeletu podání kyseliny zoledronové signifikantně redukovalo počet kostních příhod (p = 0,001), prodlužuje dobu do vzniku první SRE (p = 0,0001) a snižuje bolest (p = 0,015) ve srovnání s placebem. Aplikace kyseliny zoledronové také signifikantně prodloužila jednoleté přežití (p = 0,004). Léčba byla velmi dobře tolerovatelná (22).

Bezpečnostní profil léčby bisfosfonáty

V celkovém zhodnocení stran toxicity je léčba bisfosfonáty velmi dobře tolerovatelná. Všechny bisfosfonáty mají dávku a podání závislé na renálních funkcích, a proto je při jejich aplikaci doporučena monitorace sérového kreatininu. Po léčbě bisfosfonáty jako nežádoucí účinek byla pozorována osteonekróza. Před zahájením léčby bisfosfonáty obsahujícími dusík je pacientům doporučeno absolvovat zubní vyšetření s patřičnou léčbou a měli by být poučeni o nutnosti dodržování ústní hygieny. U všech pacientů s osteonekrózou čelisti je nezbytné pečlivě zvážit poměr mezi rizikem a prospěchem z léčby a poté v terapii bisfosfonáty pokračovat nebo ji dočasně přerušit.

Graf 1. Srovnání SRE ve skupině pacientů léčených kyselinou zoledronovou a skupinou léčenou placebem v retrospektivním hodnocení



Tabulka 3. Studie fáze III s kyselinou zoledronovou k oddálení progresse onemocnění u karcinomu prostaty

Studie	Počet nemocných	Stav studie	Cíl	Výsledky
ZEUS	1 498	uzavřená	Doba do kostní MTS u M0 onemocnění vysokého rizika (+/- ADT)	očekávané
RADAR	1 071	uzavřená	Přežití bez relapsu u pacientů s krátkodobou nebo dlouhodobou ADT	očekávané
STAMPEDE	3 300	zařazeno 1 469	Přežití bez selhání léčby ADT +/- CHT	očekávané

MTS – metastáza; ADT – androgen-deprivační terapie; CHT chemoterapie

Skupina odborníků – klinických onkologů a specialistů v oblasti metabolismu kostních onemocnění vzhledem k současnému, velmi široce dostupnému spektru bisfosfonátů s různou silou, účinkem, dávkováním, aplikační cestou vypracovala doporučení k jejich používání (27). Pro léčbu bisfosfonáty, u urologických malignit s metastatickým postižením kostí vyplývají tyto doporučení:

- podání kyseliny zoledronové na základě dat ze studií fáze III jako prevence vzniku kostních komplikací a zlepšení kvality života,
- riziko vzniku kostních komplikací je trvalé, panel expertů proto doporučuje léčbu bisfosfonáty po dobu dvou let, i v případě, že pacient prodělá kostní příhodu. Pokračování v léčbě po dvou letech je panelem expertů doporučeno, záleží na individuálním posouzení,

- u pacientů s poškozením ledvinných funkcí u nemocných léčených i. v. bisfosfonáty by měla být snižena jejich dávka, prodloužená doba trvání infuze a pro další použití je doporučen bisfosfonát s nejnižší známou ledvinovou toxicitou (např. ibandronát),
- k prevenci poškození ledvinných funkcí při léčbě i. v. bisfosfonáty mají být pacienti před léčbou adekvátně hydratováni a je doporučena monitorace hladin sérového kreatininu,
- při zahájení léčby bisfosfonáty je doporučeno podání vápníku a vitamínu D3.

Terapie bisfosfonáty v prevenci kostních metastáz

Ve studiích in vitro a na zvířecích modelech bylo demonstrováno, že bisfosfonáty redukuje skeletal tumour burden a působí preventivně na vznik kostních metastáz. Kyselina zoledronová

inhibuje adhezi nádorových buněk na extracelulární matrix, invazi a angiogenezi. Ibandronát zabraňuje adhezi, invazi a šíření nádorových buněk v kostní tkáni. Při aplikaci cytotoxické léčby s taxany byl tento efekt posílen. Ibandronát na zvířecích modelech signifikantně redukuje tvorbu osteolytických lézí (28). Kyselina zoledronová a ibandronát prokázaly synergickou antitumorózní aktivitu v kombinaci s protinádorovou léčbou (chemoterapie, hormonální léčba nebo monoklonální protilátky) (29). Přesto podání bisfosfonátů v prevenci vzniku kostních metastáz u karcinomu prostaty není doporučeno. V současnosti probíhá několik randomizovaných studií, kde by podání kyseliny zoledronové mělo působit jako prevence vzniku kostních metastáz (tabulka 3).

Závěr

Kostní metastázy u pacientů s malignitami v urogenitálním traktu v konečném důsledku zhoršují nejen bolest, ale ovlivňují morbiditu a mortalitu takto postižených nemocných. Kostní komplikace, které toto metastatické postižení provází, zhoršují jak kvalitu života, tak funkční závislost. Bisfosfonáty aplikované u urologických malignit s metastatickým postižením skeletu efektivně redukuje riziko vzniku všech SRE a výrazně zlepšují kvalitu života. V pilotních studiích prokázali také protinádorovou aktivitu a u karcinomu prostaty benefit ve smyslu zlepšení změn kostního metabolismu u pacientů léčených hormonální léčbou.

Literatura

1. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27: 165–176.
2. Pavlík I. Podávání bisfosfonátů u pacientů s karcinomem prostaty metastazujícím do kostí. *Farmakoterapie* 2007; 4: 403–409.
3. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int* 2005; 96: 964–969.
4. Mulders PF, Abrahamson PA, Bukowski RM. Burden of metastatic bone disease from genitourinary malignancies. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2010; 10(11): 1721–1733.
5. 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.
6. Heidenreich A, Eler A, Hoffmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231–235.
7. Ernst DS, Tannock IF, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol.* 2003; 21(17): 3335–3342.
8. Small EJ, Smith MR, Seman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4277–4284.

9. Heidenreich A, Ohlmann C, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone pain. *Semin Oncol* 2004; 31: 67–72.
10. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–882.
11. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98(5): 962–969.
12. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(23): 4277–4284.
13. Hering F, Rodrigues PR, Lipay M. Clodronate for treatment of bone metastases in hormone refractory prostate cancer. *Int. Braz. J. Urol.* 2003; 29(3): 228–233.
14. Adami S, et al. Dichloromethylene diphosphonate in patients with carcinoma of the prostate metastatic to the skeleton. *J Urol* 1985; 134: 1152–1154.
15. Smith JA. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of randomised, prospective placebo controlled study. *J Urol* 1989; 141: 85–87.
16. Vorreuther R. Bisphosphonates as an adjunct to palliative therapy in patients with metastases from prostate carcinoma. A pilot study on clodronate. *Br J Urol* 1993; 72: 792–795.
17. Kymala T, et al. The effect of combined and oral clodronate on bone pain in patients with metastatic prostate cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1994; 83: 316–319.
18. Cresswell S, et al. Pain relief and quality of life assessment following intravenous and oral clodronate in hormone escaped prostate cancer. *Br J Urol* 1995; 76: 360–365.
19. Heidenreich A, et al. The use of bisphosphonates for palliative treatment of painful bone metastases due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 136–140.
20. Saad F, Lipton A. Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers. *BJU Int* 2005; 96(7): 964–969.
21. Kijima T, Fujii Y, Suyama T, et al. Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate. *BJU* 2009; 103(5): 487–505.
22. Zaghoul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*; 2010; 15(4): 382–389.
23. Presto DM, et al. Androgen deprivation in men with prostate cancers associated with increased rate of bone loss. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 304–310.
24. Shahinian VB, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154–164.
25. Smith MR, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7897–7903.
26. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6243–6249.
27. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology*, 2007.
28. Bauss F, Body JJ. Ibandronate in metastatic bone disease: a review of preclinical data. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 107–118.
29. Ullpen A, Lennartsson L, Hjelm-Eriksson M, et al. Additive/synergistic antitumoral effects on prostate cancer cells in vitro following treatment with combination of gemcitabine and zoledronic acid. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 432(Abstr 1737).

Článek přijat redakcí: 27. 11. 2012

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2013

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53, 602 00 Brno
jana.katolicka@fnusa.cz
