

Sekundárna osteoporóza – negatívne ovplyvnenie kvality života pacientov s karcinómom prostaty (kazuistiky)

B. ŠPÁNIKOVÁ¹, J. PAYER²

¹Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava,

²V. interná klinika, LF UK a UN Bratislava – Nemocnica s poliklinikou Ružinov, Bratislava

SÚHRN

Špániková B., Payer J.: **Sekundárna osteoporóza – negatívne ovplyvnenie kvality života a prežívania pacientov s karcinómom prostaty (kazuistiky)**

Karcinóm prostaty liečený antiandrogénnou liečbou predstavuje riziko vzniku kostnej straty, vzniku sekundárnej osteoporózy, patologických zlomenín a zhoršenia kvality života. Stále sa nevenuje dostatočná pozornosť tejto skupine pacientov. Na tento fakt poukazujú aj nasledujúce kazuistiky. V oboch prípadoch dlhodobá androgén deprivačná liečba viedla k vzniku kompresívnych zlomenín stavcov na podklade sekundárnej osteoporózy. Tie výrazne negatívne ovplyvnili kvalitu života pacientov. Antiporotická liečba preukázala priaznivý efekt, zmiernila bolesti a zvýšila kostnú denzitu.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, sekundárna osteoporóza, androgén deprivačná liečba, antiporotická liečba

SUMMARY

Špániková B., Payer J.: **Secondary osteoporosis – a negative influence on the quality of life and survival of prostate cancer patients**

Prostate cancer patients on antiandrogen therapy are at risk of bone loss, secondary osteoporosis development, pathological fractures and impaired quality of life. There is still very little attention paid to this group of patients. This fact is underlined by the presented case reports. In both cases, long-lasting androgen deprivation therapy led to vertebral compression fractures due to secondary osteoporosis. These fractures had a significant negative influence on the patients' quality of life. Antiosteoporotic therapy had excellent effects relieving pain and increasing bone density.

Keywords: prostate cancer, secondary osteoporosis, androgen deprivation therapy, antiosteoporotic therapy

Osteologický bulletin 2014;19(1):10–15

Adresa: MUDr. Beata Špániková, PhD., Onkologický ústav sv. Alžbety, Heydukova 10, 812 50 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: bspaniko@ousa.sk

Došlo do redakcie: 16. 11. 2013

Prijato k tisku: 4. 4. 2014

Úvod

Karcinóm prostaty patrí medzi tie nádorové ochorenia, ktoré, ak sa diagnostikuje v skorých štádiách, môže byť vyliečené, alebo sa môže dosiahnuť dlhodobé prežívanie. Preto má význam zaoberať sa aj prejavmi neskorej toxicity protinádorovej liečby. Medzi ne patrí aj liečbou navodená kostná strata. Vzniká preto, že v liečbe sa využíva hormónová manipulácia, ktorá spôsobuje úbytok kostnej hmoty, a predstavuje riziko vzniku sekundárnej osteoporózy. Karcinóm prostaty je najčastejším zhubným ochorením u mužov. Incidencia na Slovensku za posledný hodnotený rok 2007 dosahuje 30,1/100 000, pričom má stále vzostupný trend. Pomocou prostata špecifického antigénu (PSA), ktorý sa za-

čal používať začiatkom 90. rokov, sa zlepšila diagnostika karcinómu prostaty aj vo veľmi včasných štádiách. Ďalšou príčinou zvýšeného výskytu karcinómu prostaty je aj to, že sa muži dožívajú vyššieho veku [1].

V liečbe karcinómu prostaty má veľký význam hormónová manipulácia, t.j. androgén deprivačná terapia (ADT), ktorá blokuje tvorbu testosterónu. Testosterón sa konvertuje na estradiol, ktorý znižuje kostnú resorpciu a zvyšuje kostnú novotvorbu a to priamo, pôsobením na osteoklasty a osteoblasty, alebo nepriamo, prostredníctvom RANK-RANKL a osteoprotegerínu, TNF α a IL1 [2]. Estrogény pozitívne ovplyvňujú metabolizmus vápnika. Pri ich poklese klesá kostná denzita a zvyšuje sa riziko osteoporózy a rizi-

ko vzniku patologických fraktúr. Kým u zdravých mužov dochádza ročne k poklesu kostnej denzity o 0,3–0,5 %, u mužov na ADT ide o pokles až o 4,8 % v oblasti lumbálnej chrbtice a 3,8 % v oblasti proximálneho femuru [3]. Riziko vzniku patologickej zlomeniny v dôsledku osteoporózy je u mužov nad 50 rokov 30 % a nad 60 rokov 37,5 % v oblasti krčka femuru. Pričom úmrtnosť na zlomeninu proximálneho femuru je u mužov vyššia ako u žien [4].

Kostnú stratu a jej dôsledky vykresľujú aj nasledujúce dve kazuistiky pacientov s karcinómom prostaty na ADT a vznikom sekundárnej osteoporózy a patologických zlomenín.

V prvej ide o 75 ročného pacienta, ktorý bol 6 rokov liečený pre karcinóm prostaty ADT. Pre intenzívne bolesti chrbtice bol hospitalizovaný na internej klinike a na röntgenovom vyšetrení bola zistená kompresívna zlomenina Th10 a L2 stavca (obrázok 1).

Tá sa potvrdila aj na CT vyšetrení a vtedy bol konzultovaný ortopéd, ktorý odoslal pacienta k nám na densitometrické vyšetrenie. Potvrdili sme osteoporózu v oblasti proximálneho femuru. Oblasť chrbtice bola výrazne nadhodnotená degeneratívnymi zmenami ako aj kompresiou stavcov. Kostná

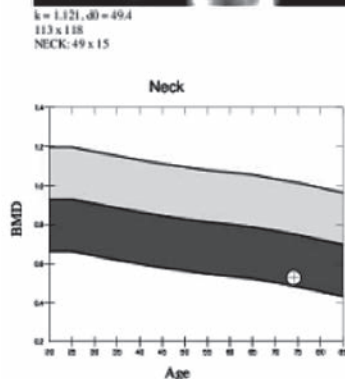
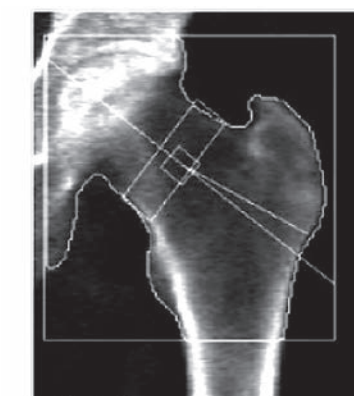
denzita v oblasti L1-4 stavcov bola na úrovni osteopénie (obrázok 2).

Pre podozrenie na ďalšie zlomeniny ako aj potrebu v rámci diferenciálnej

diagnostiky vylúčiť kostné metastázy, ktoré sú pri karcinóme prostaty veľmi časté, sme pacienta odoslali na gamaografiu skeletu s nálezom kompresív-

Obr. 2

DXA densitometrické vyšetrenie oblastí proximálneho femuru a L chrbtice

**Scan Information:**

Scan Date: 14 December 2012 ID: A1214120A
Scan Type: f Left Hip
Analysis: 22 January 2013 11:10 Version 12.7.3.1:5
Hip
Operator:
Model: Discovery Wi (S/N 84029)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm³)	T-score	Z-score
Neck	6.75	3.56	0.528	-3.0	-1.7
Troch	17.18	10.59	0.617	-1.3	-0.7
Inter	28.37	22.74	0.802	-2.2	-1.4
Total	52.29	36.90	0.706	-2.2	-1.4
Ward's	1.28	0.42	0.325	-3.3	-1.2

Total BMD CV 1.6%, ACF = 1.049, BCF = 1.017, TH = 6.298

WHO Classification: Osteoporosis

Fracture Risk: High

Physician's Comment:**Scan Information:**

Scan Date: 14 December 2012 ID: A12141208
Scan Type: f Lumbar Spine
Analysis: 14 December 2012 12:46 Version 12.7.3.1:5
Spine
Operator:
Model: Discovery Wi (S/N 84029)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm³)	T-score	Z-score
L1	11.56	9.77	0.845	-2.1	-1.1
L2	11.21	11.59	1.034	-0.5	0.5
L3	17.17	17.60	1.025	-0.7	0.3
L4	14.61	14.22	0.973	-1.1	0.0
Total	54.56	53.18	0.975	-1.1	-0.1

Total BMD CV 1.6%, ACF = 1.049, BCF = 1.017, TH = 9.583

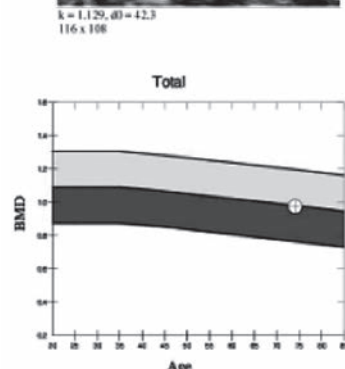
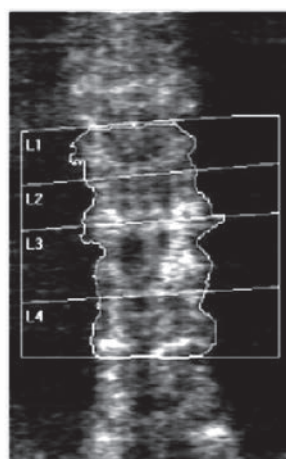
WHO Classification: Osteopenia

Fracture Risk: Increased

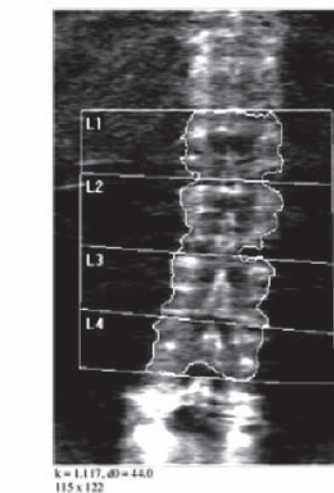
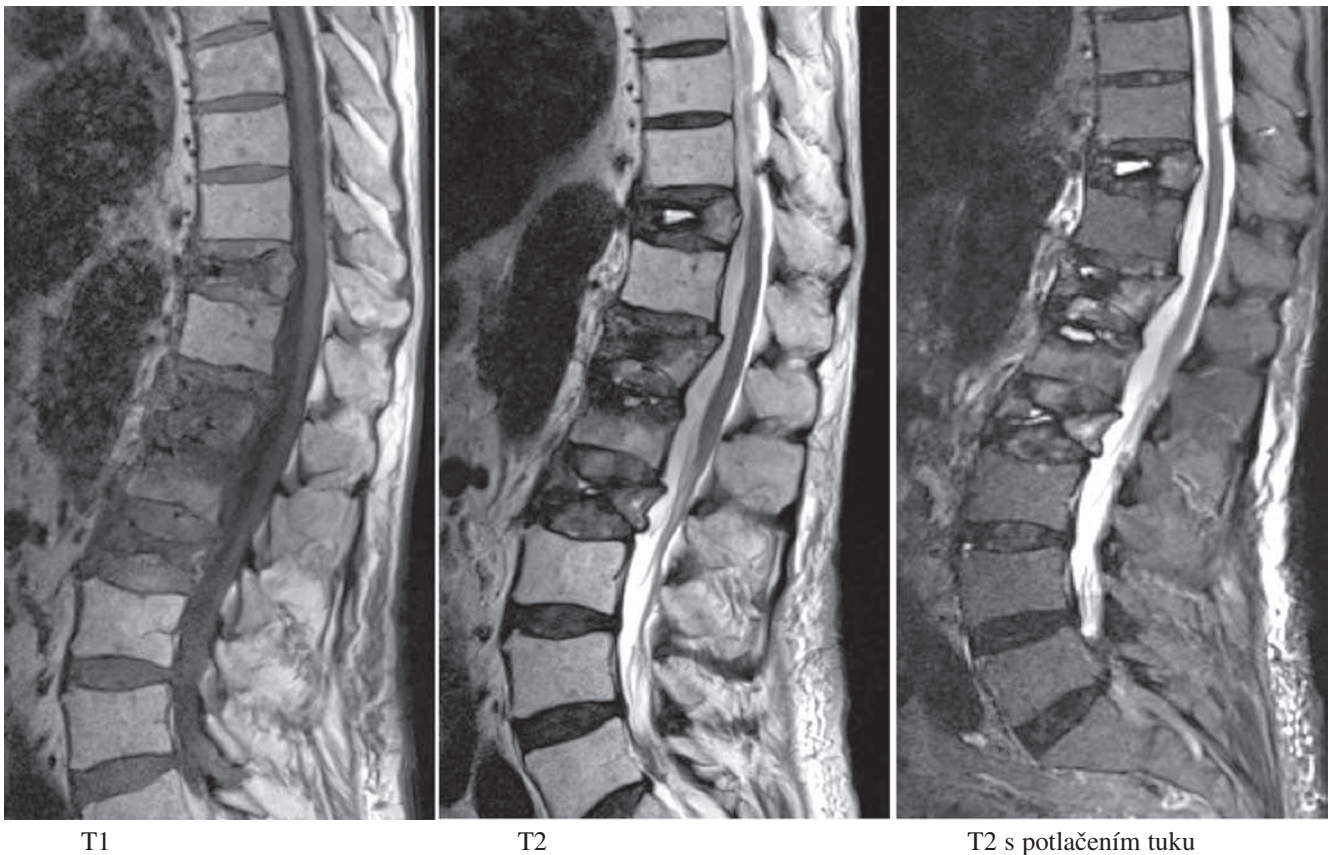
Physician's Comment:

Obr. 1

CT obraz kompresie stavcov Th10 a L2 z XII/ 2012



Obr. 3
Magnetická rezonancia z januára 2011 – kompresia stavca Th11, L2,3

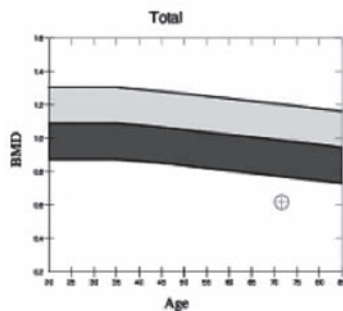
**Scan Information:**

Scan Date: 25 April 2012 ID: A0425120B
Scan Type: f Lumbar Spine
Analysis: 25 April 2012 09:48 Version 12.7.3.1:5
Spine
Operator:
Model: Discovery Wi (S/N 84029)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ³)	T-score	Z-score
L1	12.72	7.21	0.567	-4.6	-3.7
L2	13.22	8.06	0.610	-4.4	-3.5
L3	13.23	8.56	0.647	-4.1	-3.2
L4	11.11	7.23	0.651	-4.0	-3.0
Total	50.27	31.07	0.618	-4.3	-3.4

Total BMD CV 1.69%, ACF = 1.049, BCF = 1.017, TH = 7.534
WHO Classification: Osteoporosis
Fracture Risk: High

Physician's Comment:

Vlevo: Obr. 4

DXA denzitometrické vyšetrenie

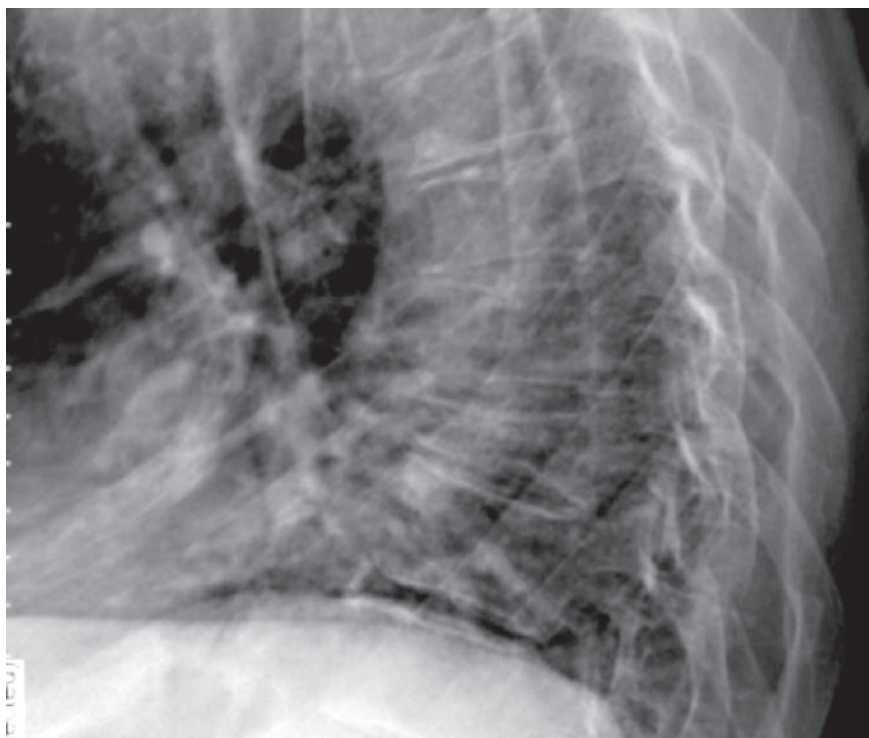
nych zlomenín Th11, L2,3. Realizovali sme vyšetrenie magnetickou rezonanciou na oblasť chrbtice, kde sme potvrdili nález kompresívnych zlomenín pri osteoporóze (obrázok 3).

Onkomarker PSA dobre koreluje s kostnými metastázami, pri ktorých jeho hladina stúpa. U sledovaného pacienta bol PSA nízky (0,01 ng/ml), čo potvrdzovalo, že kompresívne fraktúry vznikli na podklade osteoporózy a nie skeletálnych metastáz.

V klinickom obraze dominovali výrazné bolesti, depresívny syndróm. Podali sme antiporotickú liečbu – kyselinu zoledrónovú a odoslali sme pacienta na ortopedické pracovisko za účelom vertebroplastiky. Tá viedla k miernemu zmierneniu bolesti. Pokračovali sme v substitúcii kalcia – 1 200 mg denne a vitamínu D 800 IU denne. Môžeme predpokladať, že pri včasnom indikovaní vyšetrenia, diagnostike a liečbe sekundárnej osteoporózy, sa dalo predísť takejto závažnej

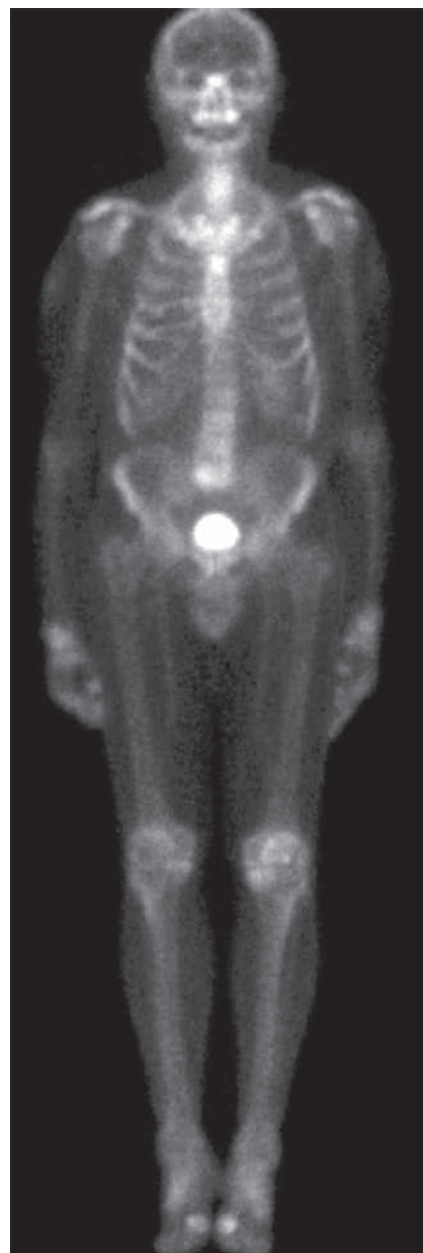
Obr. 5

RTG vyšetrenie L chrbtice – kompresívna zlomenina Th 4 stavca



Obr. 6

Gamagrafia skeletu



komplikácii a výraznému zhoršeniu kvality života.

Druhá kazuistika je o 73 ročnom pacientovi s karcinómom prostaty, ktorý bol 4 roky liečený ADT, a denzitometrické vyšetrenie sme urobili na jeho vlastnú žiadosť. Kostná denzita bola na úrovni osteoporózy. Kostné metastázy sme vylúčili.

Pri röntgenovom vyšetrení sme zistili patologickú zlomeninu Th 4 stavca (obrázok 4, 5). Za účelom vylúčenia kostných metastáz sme realizovali gamagrafiu skeletu (obrázok 6).

Iniciálne mal pacient zvýšené markery kostnej remodelácie – CTX (C terminálny telopeptidový fragment kolagénu typu I) $-1,23$ ng/ml (norma: $0,16-0,6$) a mal nízku hladinu vitamínu D – $42,4$ nmol/l (norma: $47-144$ nmol/l). Odporúčali sme substitúciu vitamínu D 800 IU na deň a vápnika $1\ 200$ mg na deň a indikovali sme liečbu denosumabom v dávke 60 mg každých 6 mesiacov. Pri liečbe sa zmiernili bolesti chrbtice, normalizovala sa hladina markerov kostnej remodelácie CTX na $0,6$ ng/ml a vitamínu D na 101 nmol/l.

Kontrolným denzitometrickým vyšetrením po roku liečby denosumabom sme potvrdili nárast kostnej denzity

o $9\ %$ v oblasti L1-4 stavca (obrázok 7).

Liečbou denosumabom v odstupe jedného roka sa dosiahol nárast BMD $+9\ %$ a výrazné zmiernenie algického stavu.

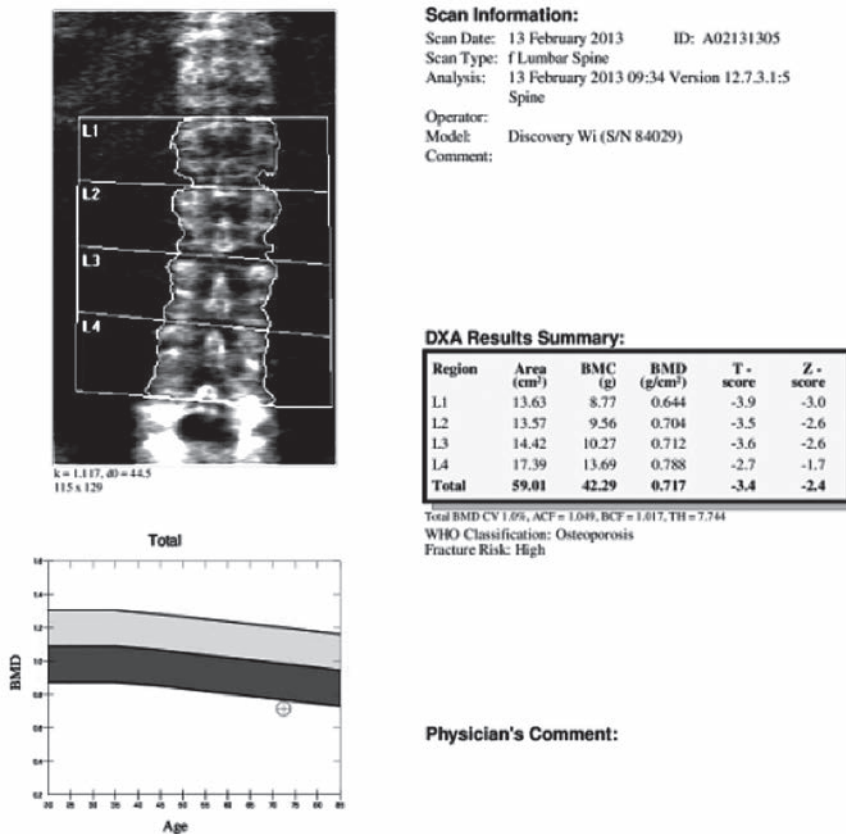
Diskusia

Kostnú stratu pacientov s karcinómom prostaty na ADT potvrdzuje aj dostupná literatúra. Napríklad v súbore $50\ 613$ pacientov s karcinómom prostaty malo osteoporózu $19,4\ %$ po 5 rokoch liečby ADT versus $12,6\ %$ bez ADT ($p < 0,001$). Odhad vzniku patologických zlomenín pri ADT bol $3\ 000$ zlomenín za jeden rok [5]. V ďalšej práci sledovali $17\ 682$ pacientov, ktorí boli na antiandrogénnej liečbe a osteoporózu mali v $6,9\ %$ v porovnaní s $32\ 931$ pacientmi bez ADT, kde malo osteoporózu $3,7\ %$. Osteoporotickú zlomeninu, ktorá vyžadovala hospitalizáciu, malo v skupine s ADT $5,2\ %$ versus $2,4\ %$ bez ADT. Išlo o signifikantný nárast zlomenín vo všetkých lokalitách, chrbtica, bedro, rebrá, predlaktie a rameno. Pokles BMD je závislý od dĺžky ADT liečby. Po 9 mesiacoch je identický ako u pacientov po bilaterálnej orchiektómii. Sú práce,

ktoré dokazujú koreláciu patologických zlomenín s vyššou mortalitou aj v oblasti proximálneho femuru, kde do jedného roka zomiera $20-24\ %$ pacientov [6]. Mortalita u mužov s patologickou zlomeninou stavca je ešte vyššia ako u žien [4]. Všetky tieto údaje ukazujú potrebu merať kostnú denzitu a identifikovať pacientov vhodných na antiporotickú liečbu. To, že sekundárna osteoporóza v tejto skupine pacientov je málo diagnostikovaná, potvrdzuje aj retrospektívna štúdia 174 mužov s karcinómom prostaty na ADT, kde len $34\ %$ mali odporúčané preventívne opatrenia

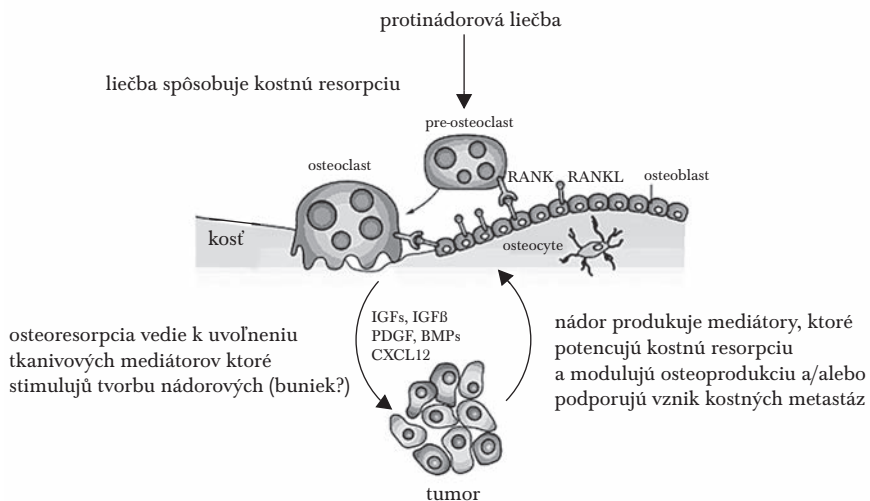
Obr. 7

Kontrolné DXA denzitometrické vyšetrenie pri liečbe denosumabom



Obr. 8

Bunkové a molekulárne interakcie pri protinádorovou liečbou navodenej kostnej strate
 (Coleman 2013 Nature Rew, Reumatology)



kostnej straty a len u 13 % bolo indikované denzitometrické vyšetrenie [7]. Aj práca Tanvetyanona potvrdzuje, že ešte stále nie je venovaná dostatočná pozornosť tejto skupine pacientov. V analýze 184 pacientov s karcinómom prostaty na ADT počas 1 roka viac ako 78 %

bolo viac ako 70 ročných. V 10,3 % mali kostné metastázy, 10,9 % malo zlomeninu krčka femuru, 16,3 % boli fajčiari a 7,6 % užívali kortikoidy. Napriek všetkým týmto rizikovým faktorom len 16 pacientov, čo je 8,7 %, bolo odoslaných na DXA (dvojenegiová

röntgenová absorpciometria) denzitometriu. Z týchto 8 (50 %) mali osteoporózu a 4 (25 %) mali osteopéniu. Len 4,9 % z nich bola odporúčaná antiresorpčná liečba bisfosfonátmi, z toho 0,5 % dostali i.v. formu. Substitúciu Ca a D vitamín dostalo 8,7 % pacientov [7].

V liečbe a prevencii kostnej straty navodenej protinádorovou liečbou sa odporúča suplementácia kalcia a vitamínu D. Dôležité je identifikovať rizikových pacientov na základe vyšetrenia DXA denzitometrie a v prípade poklesu kostnej denzity na úroveň osteopénie alebo osteoporózy indikovať antiresorpčnú liečbu. Liekom prvej voľby sú bisfosfonáty – kyselina zoledrónová, risedronát, alendronát. Znižujú riziko vzniku patologických zlomenín tým, že tlmia kostnú resorpciu. Majú výrazný antiresorpčný efekt. Ukazuje sa, že bisfosfonáty majú aj určitý protinádorový efekt. Blokováním osteoklastov znižujú produkciu mediátorov rastu nádorových buniek. Bisfosfonáty inhibujú angiogénzu, a spôsobujú tak apoptózu buniek a majú synergický efekt s protinádorovou liečbou. Nepriamo ovplyvňujú tvorbu metastáz tým, že znižujú inváziu do kosti a oslabujú adhéziu nádorových buniek ku kostnému tkanivu. Protinádorový efekt bisfosfonátov však závisí od ich dávky [8].

Bisfosfonáty zatiaľ nepreukázali efekt na predĺženie života, ale i tak sa považujú za liek voľby. Problém bisfosfonátov je v zlej compliance – najmä u perorálnych foriem, vo výskyte reakcie akútnej fázy – „flu-like“ syndrómu a v určitom riziku vzniku osteonekrózy čeluste či zhoršenia renálnych funkcií.

V klinických štúdiách potvrdila svoju účinnosť protilátka proti RANKL – denosumab. Signifikantne zvyšuje BMD a redukuje riziko vzniku patologickej zlomeniny stavcov u pacientov s karcinómom prostaty na ADT [9]. V klinickej štúdii sledovali 1 468 pacientov s karcinómom prostaty na ADT, ktorí boli randomizovaní na skupinu liečených denosumabom 60 mg každých 6 mesiacov po dobu 3 rokov a placebo. Po 3 rokoch liečby sa potvrdil nárast BMD vo všetkých meraných oblastiach – proximálny femur 5,7 %, L chrbtica 7,9 % a distálna tretina predlaktia 6,9 %. Redukcia rizika vzniku patologickej zlomeniny stavcov 2,5 % versus 0,7 % v placebovej skupine.

Vplyv na markery osteoresorpcie CTX sa tiež potvrdili [10]. Aj denosumab má vplyv na redukciu vzniku kostných metastáz. Potlačením osteoklastogenézy sa zastavuje produkcia rastových faktorov a cytokínov – IGF (Insulin-like growth factor), TGF β , PDGF (platelet-derived growth factor), BMPs (bone morphometric protein), CXCL 12 (CXC-chemokine ligand 12), ktoré potencujú rast nádorových buniek. A naopak, nádorové bunky produkujú rastové faktory a cytokíny, ktoré vedú k stimulácii osteoresorpcie a ku kostnej strate (obrázok 8) [11].

Záver

Karcinóm prostaty na hormónovej protinádorovej liečbe má vo včasných štádiách dobrú prognózu a dlhoročné prežívanie. Vzhľadom na riziko vzniku osteoporózy pri použití androgén deprivatívnej liečby si zasluhuje pozornosť aj z pohľadu ochrany kostného tkaniva a starostlivosti osteológov. Odporúča sa vyšetrenie kostnej denzity – DEXA denzitometricky pred začatím ADT a kontroly v intervale 1–2 rokov. U pacientov nad 65 rokov, v prítomnosti hrudnej kýfózy, poklesu výšky o viac ako 6 cm, alebo pri bolesti chrbtice sa odporúča röntgenové vyšetrenie chrbtice za účelom vyúčtenia kompresívnej zlomeniny stavcov. U každého pacienta s karcinómom prostaty na ADT je dôležité upraviť životosprávu – zabezpečiť primeranú pohybovú aktivitu, príjem vápnika a vitamínu D, redukovať príjem alkoholu, nikotínu a kofeínu. Podľa výsledku denzitometrického vyšetrenia zvážiť antiporotickú liečbu [3,8].

Odporúčania skríningu a liečby sekundárnej osteoporózy z roku 2013

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a NOF (National osteoporosis foundation) [13].

(Odporúčanie sú kategórie 2A)

- Suplementácia vápnika (1 200 mg denne) a D vitamín (800–1 000 IU denne) mužom nad 50 rokov a antiporotická liečba, ak je riziko vzniku patologickej zlomeniny podľa výpočtu FRAX v priebehu 10 rokov vyššie ako 3 % v oblasti proximálneho femuru, alebo viac ako 10 % riziko typickej osteoporotickej zlomeniny (chrbtica, predlaktie, proximálny femur alebo rameno). Z antiporotickej liečby sa odporúča denosumab 60 mg každých 6 mesiacov,

alebo zoledronát 5 mg infúzia ročne, alebo alendronát 70 mg p.o. týždenne.

- DXA denzitometrické vyšetrenie realizovať pred začatím ADT a potom kontroly v intervale 1–2 roky. Nie je odporúčané použitie biochemických markerov kostnej remodelácie na monitorovanie odpovede liečby.
- Monitorovanie hladiny vitamínu D sa odporúča spolu s kontrolným vyšetrením DXA denzitometrie.
- Odporúča sa aj prevencia a skríning cukrovky a kardiovaskulárnych ochorení pri liečbe ADT najmä vo vyššom veku.

Na Slovensku je Odborné usmernenie pre diagnostiku a liečbu osteoporózy z 1. 3. 2006 v číastke 9–16, ročník 54, normatívna časť 24 [14]. Odborné usmernenie pre osteoporózu navodenú protinádorovou liečbou (2010) čaká na schválenie MZ SR.

Literatúra:

1. Špániková B, Špánik S, Ondruš D. Osteoporóza pri chorobách závislých od hormónov. *Lek Obz* 2010;59(11):449–452.
2. Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ. Osteoporosis, Elsevier AP, Burlington MA, 2008:1939.
3. Saad F, Adacelin JD, Brown JP, Canning LA, Getmon KA, Pritchard KI. Cancer Treatment Induced Bone loss in Breast and Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 20:5465–5476.
4. Center JR, Nguyen TV, Schneider D. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878.
5. Egerdie B, Saad F. Bone health in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy of present and future management option. *Rev Canad Urolog Ass* 2010;4:129–135.
6. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993;9:1001–1005.
7. Tanvetyanon T. Physician practices of bone density testing and drug prescribing to prevent or treat osteoporosis during androgen deprivation. *Cancer* 2006; 106:2530.
8. Neville-Webbe HL, Gnani M, Coleman RE. Potential Anticancer Properties of Bisphosphonates. *Semin Oncol* 2010; 37, Suppl 1:53–65.
9. Ellis GK. Denosumab FDA Review and Approval. *J Clin Oncol* 2008;26: 4875–4882.
10. Smith MR, Saad F, Egerdie B. Effect of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2009; 182:2670–2676.
11. Coleman RE, Abrahamson PA, Hadji P. Handbook of cancer-related bone diseases. Bioscientifica 2010; pp 91–131.
12. Coleman RE et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* advance online publication 19 March 2013; doi:10.1038/nrrheum.2013.36.
13. <http://www.nof.org> 2013.
14. Vestník MZ SR – Odborné usmernenie pre diagnostiku a liečbu osteoporózy 576/2004.