

Sekundárna osteoporóza pri nádorových ochoreniach: štandardný diagnostický a terapeutický postup u pacientov s protinádorovou liečbou navodenou kostnou stratou – osteoporózou

Secondary osteoporosis associated with cancer therapy: a standard diagnostic and therapeutic procedure concerning patients with cancer treatment induced bone loss

Beata Špániková^{1,2}, Juraj Payer^{1,3}, Peter Jackuliak^{1,3}, Michal Mego⁴

¹Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí

²Interná-osteologická ambulancia, Onkologický ústav sv. Alžbety, s.r.o., Bratislava

³V. interná klinika, LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

⁴II. onkologická klinika, LF UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

✉ **MUDr. Beata Špániková, PhD.** | beata.spanikova@ousa.sk | www.osteoporoza.sk | www.ousa.sk

Doručené do redakcie/Doručeno do redakce/Received 6. 8. 2018

Abstrakt

Ministerstvo zdravotníctva v spolupráci s odborníkmi aktívne pracuje na tvorbe štandardných preventívnych, diagnostických a terapeutických postupov. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy sú akousi pomyselnou príručkou na liečbu danej diagnózy. Spoločnosť pre osteoporózu a metabolické ochorenia kostí pripravila štandardný diagnostický a terapeutický postup u pacientov s protinádorovou liečbou navodenou kostnou stratou.

Kľúčové slová: androgén-deprivačná liečba – bisfosfonáty – denosumab – hormónová manipulácia – inhibítory aromatázy – osteoporóza – protinádorová liečba – zolendronát

Abstract

The Ministry of Health in cooperation with specialists has been actively engaged in the creation of standard preventive, diagnostic and therapeutic procedures. The standard diagnostic and therapeutic procedures provide a rough guide to the treatment for a diagnosis in question. The Society for Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases has prepared a standard diagnostic and therapeutic procedure concerning patients with postmenopausal osteoporosis.

Key words: androgen-deprivation therapy – bisphosphonates – denosumab – hormonal manipulation – aromatase inhibitors – osteoporosis – cancer treatment – zoledronate

Úvod

Sú vybrané onkologické diagnózy, ktoré majú najmä v skorých štádiách diagnostiky a liečby priaznivú prognózu, čo vedie k možným prejavom neskorej toxicity. Sú to predovšetkým

všetkým hormón-dependentné nádory, pri ktorých je hladina pohlavných hormónov významná pri ovplyvňovaní kostnej hustoty, ale súčasne je dôležitá aj pri kancerogeneze a aj pri liečbe samotného nádorového ochorenia. Ide

o pacientky s karcinómom prsníka, liečených inhibítormi aromatázy (Aromatase Inhibitors – IA), pacientov s karcinómom prostaty liečených androgén-deprivačnou liečbou (Androgen Deprivation Therapy – ADT). Riziko poklesu kostnej denzity (Bone Mineral Density – BMD) spôsobuje aj samotné nádorové ochorenie stimuláciou kostnej resorpcie a aj systémová protinádorová liečba. Osteoporóza je metabolické ochorenie skeletu charakterizované nízkou kostnou denzitou, poruchou mikroštruktúry a zvýšením fragility kosti, ktoré zvyšujú riziko zlomenín. Zlomeniny sú asociované aj s redukciou dĺžky prežívania. Keďže rizikovní onkologickí pacienti majú vyššiu pravdepodobnosť vzniku nízkotraumatických zlomenín už v štádiu osteopénie, odporúča sa antiporotická liečba už v tomto štádiu poklesu kostnej denzity.

Epidemiológia

Včasná diagnostika karcinómu prsníka zvyšuje dĺžku prežívania, a tým aj rozvoj neskoršej toxicity protinádorovej liečby. Prevažná väčšina karcinómov prsníka je hormón dependentná a v liečbe sa využíva hormónová manipulácia inhibítormi aromatázy, ktoré majú viaceré benefity v porovnaní s tamoxifénom. Jednak celkové prežívanie, ale aj v bezpečnosti liečby (menší výskyt nežiaducich účinkov – napríklad tromboembolických príhod).

Z nežiaducich prejavov liečby inhibítormi aromatázy je riziko poklesu kostnej straty a vzniku osteoporózy a nízkotraumatických zlomenín, potvrdené mnohými štúdiami ATAC (Arimidex Tamoxifen Alone or in Combination trial), MA 17 (Study with letrozole in the extended adjuvant setting), BIG 1-98 (Breast International Group 1–98 Study) alebo IES (International Exemestane Study Group 031 Trial). Zlomeniny zhoršujú kvalitu života, zvyšujú morbiditu a zvyšujú aj ekonomické náklady. Ukazuje sa, že pacientky s karcinómom prsníka majú signifikantne vyššiu incidenciu zlomenín (1,25-násobnú) a aj vyššiu potrebu hospitalizácií v dôsledku patologických zlomenín (1,18-násobnú). Hospitalizácie predstavujú vyššie riziko úmrtia. Aj v porovnaní s liečbou tamoxifénom je vyšší výskyt patologických zlomenín pri liečbe inhibítormi aromatázy. V ostatnom čase sa predlžuje doba liečby inhibítormi aromatázy z 5 až na 10 rokov. Pri poklese BMD o 2–3 % ročne ide o značný pokles BMD počas liečby.

Patofyziológia

Estrogény majú dominantné postavenie v procese kostnej remodelácie, bránia osteoresorpcii a zvyšujú novotvorbu kosti. Priaznivo ovplyvňujú aj metabolizmus vápnika – zvyšujú jeho resorpciu z čreva a obličiek v prípade poklesu hladiny estrogénov dochádza k poklesu kostnej denzity. Pri liečbe inhibítormi aromatázy ide o blokáciu aromatázy, ktorá vedie ku konverzii testosterónu na estradiol a hla-

dina estrogénov výrazne klesá, až na nulové hodnoty. Hladina estrogénov klesá aj pri androgén-deprivačnej liečbe karcinómu prostaty, ktorá blokuje tvorbu estrogénov. Podobná situácia vzniká po chirurgickej kastrácii pri gynekologických malignitách a testikulárnych nádoroch. Preto je aj riziko poklesu BMD v liečbe inhibítormi aromatázy ešte vyššie (približne o 2,6 % za rok) v porovnaní s poklesom BMD u postmenopauzálnych žien (približne o 1 %). Podobná situácia je u mužov s karcinómom prostaty liečených androgén-deprivačnou liečbou. Pokles testosterónu spôsobuje pokles BMD za rok o približne 4,8 %.

Sekundárna osteoporóza je aj dôsledkom systémovej chemoterapie. Tu klesá BMD za rok o približne 7,7 %. Zdá sa, že je aj prepojenie medzi nádorovým tkanivom a kostnými bunkami – osteoklastami a osteblastami, ktoré sa navzájom ovplyvňujú prostredníctvom cytokínov a rastových faktorov. A preto ku kostnej strate môže viesť už samotné nádorové ochorenie.

Klasifikácia

Klasifikácia sekundárnej osteoporózy je identická s postmenopauzálnou, viď Postmenopauzálna osteoporóza: štandardný diagnostický a terapeutický postup, viď Clin Osteol 2018; 23(1): 18–27.

Klinický obraz a diagnostika

Klinický obraz je identický s klinickým obrazom u postmenopauzálny osteoporózy – od asymptomatickej manifestácie – len na základe denzitometrického vyšetrenia až po bolesť v dôsledku manifestácie osteoporózy vznikom nízkotraumatických zlomenín.

Diagnostika je taktiež rovnaká ako u postmenopauzálny osteoporózy. Zlatým štandardom je DXA-denitometria. Nález zlomenín je možný aj pomocou iných zobrazovacích pomocných vyšetrení – röntgenového (RTG), výpočtovou tomografiou (CT) alebo zobrazením magnetickou rezonanciou (MRI).

Prevencia

Prevencia poklesu kostnej denzity je identická ako u postmenopauzálny osteoporózy – životosprávu s primeraným pohybom, upozornenie na riziko nízkotraumatických zlomenín a vyhýbanie sa úrazovým situáciám. Za účelom stimulácie kostnej novotvorby sa odporúča primeraná pohybová aktivita – aspoň 20 minút denne. V rámci poklesu kostnej straty je odporúčaná substitúcia vápnika približne v dávke 1 000 mg na deň – stravou a aj medikamentózne a D-vitamiénom približne v dávke 800 IU denne.

Liečba

V liečbe osteoporózy všeobecne a aj ak je navodená protinádorovou liečbou, je dôležitá životospráva, a to

najmä ochrana pred úrazmi, primeraná fyzická aktivita, **substitúcia vápnika v dávke približne 1200 mg na deň a D-vitamínu v dávke približne 800 až 1 000 (maximálne do 2 000) IU denne**. Podávanie D-vitamínu s pridaním alebo bez pridania kalcia u pacientok s karcinómom prsníka liečených IA neredukuje riziko zlomenín.

Okrem týchto opatrení využívame cieľenú **antiresorpčnú liečbu** – bisfosfonáty a denosumab. Osteoklasty aj nádorové bunky produkujú tkanivové mediátory, ktoré sa navzájom ovplyvňujú. Antiresorpčná liečba, blokuje tvorbu osteoklastov, a tak blokuje aj uvoľnenie tkanivových mediátorov, ktoré osteoklasty uvoľňujú, ktoré môžu potencovať rast nádorových buniek. Na druhej strane tumorové bunky tiež produkujú tkanivové mediátory, ktoré ovplyvňujú kostné bunky. Takto antiresorpčnou liečbou dochádza k prerušeniu tohto „circulus vitiosus“. Obe tieto skupiny antiresorptív majú preto aj potenciálny protinádorový efekt. Pri liečbe bisfosfonátmi sa potvrdila redukcia relatívneho rizika skeletálnych metastáz (34 %) a mortality (17 %). Obe tieto skupiny sa používajú aj v liečbe kostných metastáz, ale pri liečbe metastáz v oveľa vyšších dávkach a aj vo vyššej frekvencii.

Keďže často dochádza k vzniku nízkotraumatických zlomenín už v štádiu osteopénie, odporúča sa liečba už pri poklese kostnej denzity na úroveň osteopénie.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty najmä **kyselina zoledrónová**, ale aj iné bisfosfonáty ako risedronát, ibandronát majú potvrdený priaznivý efekt aj u onkologických pacientov. Bisfosfonáty majú schopnosť sa fixovať na kostný minerál, a tak je ich efekt dlhodobý. Vedľajšie nežiaduce účinky sú identické ako pri liečbe postmenopauzálnych žien. Metabolizujú sa obličkami, a preto je treba monitorovať renálne funkcie. Najčastejším nežiaducim účinkom je tzv. flu-like syndróm, ktorý vzniká zväčša niekoľko hodín po podaní. Prejavuje sa pyretickou reakciou, myalgiami, artralgiami. Preto sa odporúča pred začatím liečby a aj po podaní prevencia flu-like syndrómu paracetamolom. Najčastejšie sa vyskytuje po intravenóznom podaní kyseliny zoledrónovej, menej často po perorálnych preparátoch (risedronát, ibandronát alebo alendronát). Potlačenie osteoresorpcie môže spôsobiť hypokalciémiu. Nežiaducou komplikáciou liečby, najmä po extrakcii zubov alebo zásahu do čeľuste, môže byť osteonekróza čeľuste. Kyselina zoledrónová sa má podávať v dávke 4 mg každých 6 mesiacov, aspoň 2 roky pri liečbe inhibítorami aromatázy, alebo 3–5 rokov pri ostatných bisfosfonátoch ako pri liečbe pomenopauzálnych osteoporózy.

Denosumab

Ďalšou skupinou s antiresorpčným efektom s nárastom BMD a redukcii nízkotraumatických zlomenín a aj s protinádorovým efektom je **denosumab**. Je to biologická liečba ľudskou monoklonovou protilátokou proti RANKL (ligand aktivátora faktora kapa B). Tak sa tento vytesňuje z väzby s RANK (aktivátor faktora kapa B), čo vedie k potlačeniu tvorby osteoklastov a blokovaníu osteoresorpcie. Podáva sa dlhoročne subkutánne v 6-mesačnom intervale. Denosumab potvrdil významné oddialenie vzniku patologických zlomenín a výrazný nárast BMD. Vedľajšie nežiaduce účinky sú podobné ako v skupine bisfosfonátov – i keď je menej vystupňovaný „flu-like syndróm“, častejšie sa môže objaviť hypokalciémia a mierne aj riziko osteonekrózy čeľuste a zhoršenie chronickej cystitídy. Liečba denosumabom je dlhoročná pre rebound-efekt po vysadení s poklesom kostnej denzity a rizikom vzniku patologických zlomenín stavcov. Preto po prerušení sa odporúča podať intravenózne bisfosfonát – kyselinu zoledrónovú.

Prognóza

Antiresorpčná liečba zvyšuje kostnú denzitu, odďaľuje vznik nízkotraumatických zlomenín a skeletálnych metastáz, čo vedie k predĺženiu života pacientov.

Literatúra

1. Body JJ, Bergmann P, Boonen S et al. Extraskelétal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporosis Int* 2012; 23(Suppl 1): S1–S23.
2. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386(10001): 1353–1361.
3. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9992): 433–443.
4. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017; 7:1–12. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jbo.2017.03.001>>.
5. Hadji P, Coleman RE, Wilson C et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. *Ann Oncol* 2016; 27(3): 379–390.
6. Lipton A, Smith MR, Ellis GK et al. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 287–303. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.4137/CMO.S8511>>.
7. Morin JP, Domenech AC, Santos JP. Bone mass behavior after 1 year of different treatment strategies in prostate cancer patients subjected to androgen deprivation therapy. *Rheumatol Int* 2014; 34(10): 1419–1425.
8. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3306–3311.
9. Smith MR, Egerdie B, Toriz NH et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 36(8): 745–755.

Odporúčania pre diagnostiku a antiporotickú liečbu pri karcinóme prsníka liečenom IA

- Pred začatím liečby inhibítormi aromatázy vyšetriť kostnú denzitu celotelovým DXA denzitometrom.
- Úprava životosprávy s primeranou fyzickou aktivitou, a ak nie je kontraindikácia, tak kalcium v dávke približne 1 000 mg denne a D-vitamín v dávke približne 800 IU denne až do dávky až 10 000 IU za týždeň.
- Vyšetriť hladinu sCa, sP, 25-OH-D-vitamínu a markery kostnej remodelácie (jeden pre osteoresorpciu a jeden pre osteoprodukcii). Pri diagnostikovanej osteoporóze laboratórne vyšetrenie v rámci diferenciálnej diagnostiky sekundárnej osteoporózy – ako pri postmenopauzálnych osteoporóze.
- Antiresorpčná liečba (denosumab 60 mg subkutánne po 6 mesiacov, bisfosfonáty – kyselina zoledrónová, ibandronát, risedronát, alendronát v dávkovacích schémach podľa SPC) je indikovaná :
 - ak u pacientok s ovariálnou supresiou je T-skóre $< -1,0 \geq 1$ s anamnézou nízko-traumatickej zlomeniny
 - ak u postmenopauzálnych pacientok je T-skóre $< -2,0$
- T-skóre $< -1,5$ a 1 rizikový faktor podľa FRAX*
- T-skóre $< -1,0$ a 2 rizikové faktory podľa FRAX*
- ak u pomenopauzálnych pacientok je anamnéza prekonanej nízko-traumatickej zlomeniny
- ak je T-skóre $> -2,0$ a nie sú prítomné iné rizikové faktory odporúča sa a kontrola DNM o rok. Ak klesne BMD o $> 5-10\%$ za rok zvážiť antiresorpčnú liečbu

Pred začatím antiresorpčnej liečby je odporúčaná kontrola stomatológom – OPG ako prevencia osteonekrózy sánky (ONJ). Eventuálne p.p. sanácia – extrakcia zubov ešte pred začatím antiresorpčnej liečby. V prípade že je nutná extrakcia zubov počas antiresorpčnej liečby, tak prevencia ONJ – hygiena, ATB-krytie a p.p. sutura rany

***FRAX** – odhad rizika nízko-traumatických zlomenín podľa rizikových faktorov v priebehu 10 rokov – vek > 65 rokov, BMI $< 20 \text{ kg/m}^2$, pozitívna rodinná anamnéza – zlomenina proximálneho femuru, kortikoterapia, reumatoidná artritída a fajčenie. Za vysoké sa považuje a je riziko pre vznik akejkoľvek nízko-traumatickej zlomeniny $> 20\%$ alebo pre krčok femuru $> 3\%$

Schéma | Algoritmus liečebného postupu

