

Bisfosfonáty v léčbě kostních metastáz v urologii

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum Praha

Postižení kostí provází s vysokou incidencí solidní nádorová onemocnění, urologické malignity nevyjímaje. S účinností onkologické léčby přežívá větší počet nemocných a narůstá počet pacientů s kostním postižením. Výskyt kostních metastáz a s nimi spojených komplikací významně ovlivňuje kvalitu života a zkracuje délku přežití. Podávání bisfosfonátů je součástí komplexní péče o nemocného. Moderní postupy, využívající cytotoxického účinku bisfosfonátů znamenají postupný přechod od paliativního podávání ke kurativním adjuvantním způsobům léčby.

Klíčová slova: kostní metastatické postižení, SRE, bisfosfonáty.

Bisphosphonates in treating bone lesions in urology

High incidence of bone metastatic disease has been typical for many malignant cancers, incl. urological tumors. Thanks to the effect of oncological therapy growing number of patients survive. Bone metastases and its complications remarkably shorten length of the bearers life and lowered their quality of life. Bisphosphonates therapy in cases with bone metastases are, at present, part of complex therapy. Modern therapeutic modalities using the bisphosphonates cytotoxic effect present shif from only palliative therapy to the curative adjuvant regimens

Key words: bone metastatic disease, SRE, bisphosphonates.

Urolog. pro Praxi, 2009; 10(5): 282–286

Metastatické postižení kostí doprovází s vysokou incidencí solidní zhoubná nádorová onemocnění a jeho vysokou mírou vykazují i urologické malignity (tabulka 1). Kostní postižení významným způsobem ovlivňuje soběstačnost pacienta a jeho kvalitu života, navíc i zásadně koreluje s jeho přežitím.

Kostnímu postižení dominuje algický syndrom a u velkého počtu nemocných dochází ke kostním komplikacím (SRE – skeletal related events), tedy především zlomeninám a při postižení obratlů i míšním lézím. U karcinomu prostaty dosahuje riziko kostních komplikací

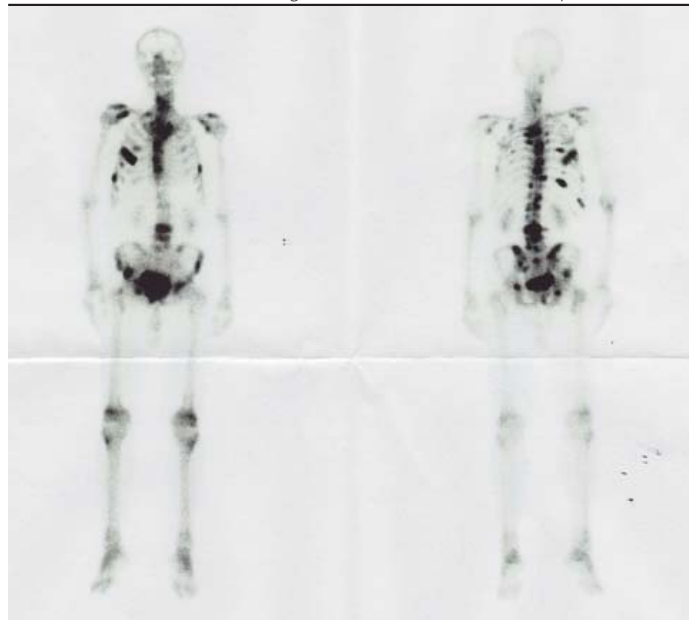
49% a riziko léze míšní až 8% (1). Při karcinomatóze kostní dřeně dochází k myelosupresi. V souvislosti s osteolýzou bývá hyperkalcémie, která je u urologických malignit naštěstí vzácná, život ohrožující.

Diagnostika metastatického onemocnění

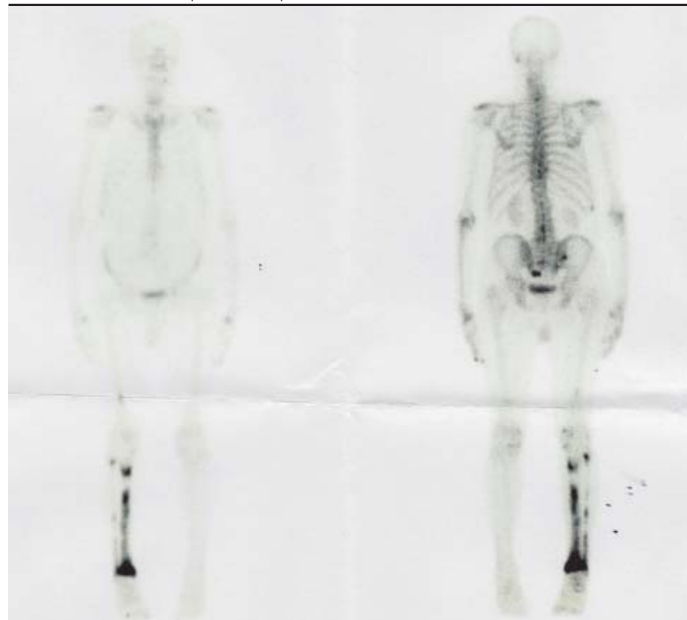
Kost je pojivovou tkání s pevností obdobnou oceli. Její kolagenní matrix je impregnovaná minerálními solemi. Hlavním proteinem kostní matrix, ale i šlach, kůže a dalších pojiv, je kolagen I. typu. Koordinovanou činností osteoklastů a bu-

něk osteoblastické řady (osteoblasty, osteocyty a „lining cells“) dochází k remodelaci úseku kosti, odbourávání a novotvorba má interval cca 100 dní. Procesem prochází všechny kosti, ale trvání se u různých typů kostí liší. Porucha remodelace vede ke snížení mechanické odolnosti kosti a zvýšení rizika zlomenin. Sledování kostních markerů rezorpce či novotvorby kostní přestavby umožňuje laboratorní diagnostika. Dříve se uplatňovala pouze jako ukazatel ALP (alkalická fosfatáza), později její kostní frakce. Nyní se do popředí diagnostiky dostávají markery signalizující zvýšenou resorpci 1CTP (C-terminální telopeptid kolagenu

Obrázek 1a. Sken nebo scintigrafie skeletu – mnohočetné postižení



Obrázek 1b. Meta postižení pravého bérce



Tabulka 1. Frekvence kostních metastáz

primární nádor	prevalence
mnohočetný myelom	75–95 %
ZN prsu	60–80 %
ZN prostaty	35–85 %
ZN štítné žlázy	20–60 %
ZN močového měchýře	30–55 %
ZN plic	30–40 %
ZN ledvin	25–45 %

I v séru), Ntx (N-terminální telopeptid kolagenu I v moči) nebo deriváty PYR (3-hydroxypyridin a pyridinolin) a DPYR (deoxypyridinolin v moči). Především sledování sérové hladiny ICTP při vyšetření pacientů se zhoubnými nádory umožňuje snížit počet vyšetření zobrazovacími metodami (2). Osteoblastická aktivita vede k elevaci sérových hladin osteokalcinu, již zmíněné kostní frakce ALP či terminálního PICP (propeptidu kolagenu I typu). K novým markerům, které však zatím v klinické praxi nenašly uplatnění, patří osteoprotegerin (OPG), sRANKL (receptor activator for nuclear factor κ B ligand), a hodnota poměru sRANKL/OPG.

Využití zobrazovacích metod umožňuje přesné stanovení počtu a místa lézí. Zatímco k detekci osteoplastických metastáz je suverénní metodou scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc, pro osteolytické kostní postižení je scintigrafie zatížena až 30% chybou. K zobrazení podezřelých ložisek slouží prostý rtg snímek, v indikovaných případech CT, NMR a PET CT (obrázek 2).

Dlouhodobá androgenní suprese, obdobně jako syndrom z nedostatku androgenů, vede k úbytku kostní hmoty a rozvoji osteoporózy (3). I bez metastického postižení je pacient po orchiektomii nebo při léčbě LHRH-analogy ohrožen vznikem bolesti a frakturami. K posouzení stavu kostní tkáně používáme denzitometrii (obrázek 3). Osteoporózu je třeba příslušně medikamentózně ovlivnit, vzhledem k diskutabilní možnosti suplementace testosteronem nejčastěji bisfosfonáty.

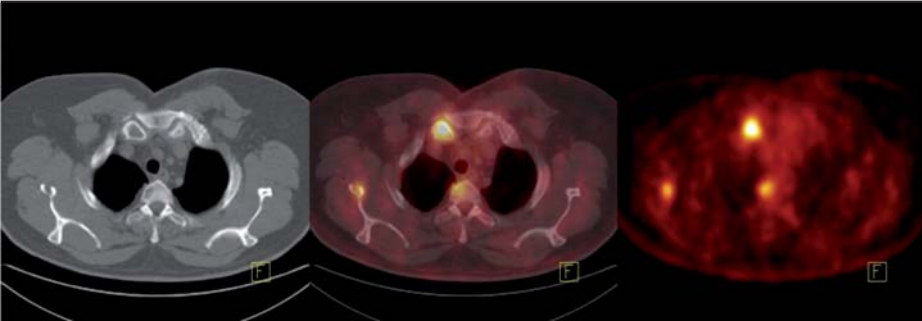
Mechanismus účinku bisfosfonátů

Pro následující řádky se nejvíce hodí „Znáte z televizní reklamy“. Ostatně, kdo by neznal „... vodní kámen, to je prevít, ten Vám ...“. Pyrofosfáty jsou v průmyslovém použití od 30. let minulého století a jejich účelem je zabránění nežádoucích precipitací vápenatých usazenin a solí. V organismu jsou pyrofosfáty fyziologickým regulátorem mineralizace a rozpouštění vápenatých solí. Koncentrace pyrofosfátů je v organismu regulována aktivitou fosfatáz a pyrofosfatáz. In vivo jsou pyrofosfáty značně

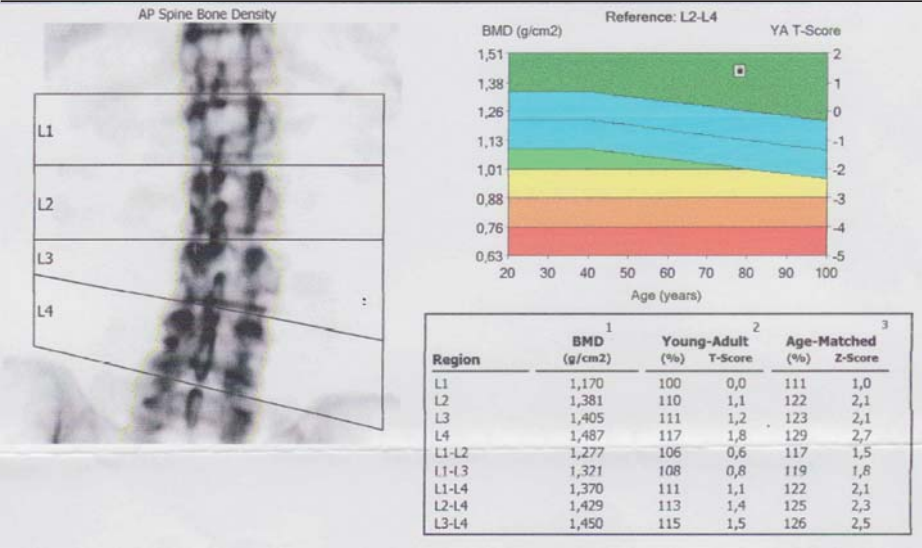
Tabulka 2. Mechanismus působení bisfosfonátů (základní schéma, podle Adama (4))

■ dlouhodobá vazba na hydroxyapatit ■ kumulace v oblastech s vysokým prokrvením (v místě destrukce maligní osteolýzou) uvolnění z vazby na hydroxyapatit při osteolýze navozené aktivovanými osteoklasty (maximální koncentrace pod osteoklastem)	
snížení aktivity osteoklastů	snížení počtu osteoklastů
■ snížení až zánik kartáčové zóny přiléhající na hydroxyapatit ■ narušení cytoskeletu ■ snížení acidifikace ■ snížení produkce proteolytických enzymů ■ snížení prenylace (bisfosfonáty s dusíkem) ■ narušení metabolismu ATP (jednoduché bisfosfonáty)	■ aktivace apoptózy osteoklastů ■ snížení diferenciace z prekursorů  (osteoklast, podle Remedia)

Obrázek 2. PET CT



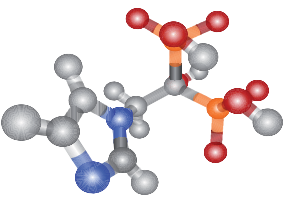
Obrázek 3. Denzitometrie L-páteře



Obrázek 4. Bisfosfonáty

Pyrofosfát

$$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{R}_1 \quad \text{OH} \\ | \quad | \quad | \\ \text{O} = \text{P} - \text{C} - \text{P} = \text{O} \\ | \quad | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{R}_2 \quad \text{OH} \end{array}$$



zoledronát

PŘÍMÝ EFEKT NA OSTEOKLASTY



R₁, R₂ = Cl ... kloronát

nestabilní. V humánní medicíně jsou využívány pouze jako součást zubních past (mají zamezit rozpouštění anorganické části zubu), a jako nosič ^{99m}Tc při scintigrafii skeletu (využívá afinitu k hydroxyapatitu kosti).

Bisfosfonáty jsou syntetická analoga pyrofosfátu. Záměnou kyslíku za uhlík se z molekuly pyrofosfátu stává bisfosfonát. V bisfosfonátu je uhlík vázán ke dvěma atomům fosforu, na zbylé dvě pozice se mohou vázat různé postranní řetězce.

Navázání hydroxylové skupiny (OH) nebo aminoskupiny (NH₂) na uhlík zvyšuje afinitu bisfosfonátů k hydroxyapatitu, tedy ke kostnímu povrchu. Podle charakteru ligandu v postranním řetězci jsou bisfosfonáty rozděleny do dvou skupin – jednoduché bisfosfonáty a bisfosfonáty obsahující dusík. Od předchozího dělení na generace je upuštěno, ale přesto se s ním setkáváme. 1. generaci představují bisfosfonáty bez přítomnosti dusíku (klo-dronát, etidronát), 2. generaci jednodusíkatý pamidronát a ibadronát, 3. generace je molekulou s dvěma aminoskupinami – zoledronát. Nové dělení odpovídá současným poznatkům o mechanismu účinku bisfosfonátů.

Primárním farmakodynamickým účinkem všech bisfosfonátů je **útlum kostní resorpce inhibicí aktivity, maturace a přežití osteoklastů**. Fyzikálně chemický účinek bisfosfonátů není odlišný od pyrofosfátů (pevná vazba na krystaly hydroxyapatitu, inhibice agregace krystalů, inhibice formování krystalů hydroxyapatitu z iontů v roztoku, inhibice rozpouštění krystalů). In vivo však nedosahují koncentrace nezbytné k fyzikálně-chemické inhibici krystalizace.

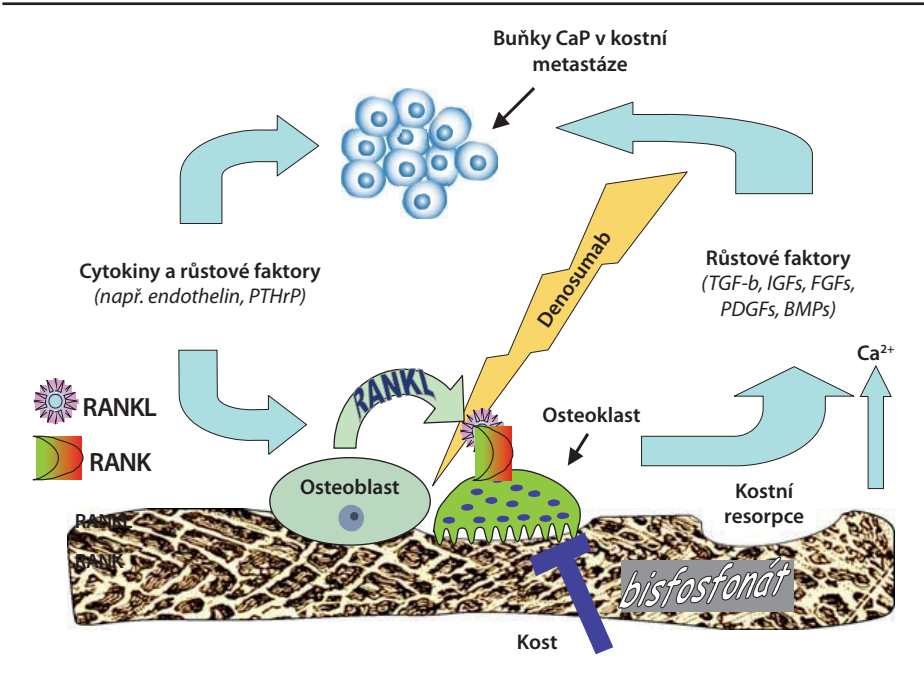
Bisfosfonáty in vivo ovlivňují pouze buňky vystavené dlouhodobě jejich zvýšené koncentraci, tedy zejména v místech aktivního kostního metabolismu. Zde inhibují aktivitu osteoklastů a jejich přežití, současně redukuje osteoklasty zprostředkovanou kostní resorpci.

Za uchycení a vazbu bisfosfonátu na hydroxyapatit odpovídá struktura P–C(OH)–P (s navázanou hydroxylovou skupinou na uhlík). Za biologickou aktivitu pak zodpovídá řetězec vázaný na poslední vazebné místo uhlíku. **Molekulární mechanismus účinku** jednoduchých, dusík neobsahujících bisfosfonátů spočívá v intracelulární inkorporaci bisfosfonátů do ATP (adenozintrifosfát). Takto vzniklé sloučeniny inhibují další metabolické pochody v buňce a mohou vést k její apoptotické smrti. Odlišný je molekulární mechanismus účinku bisfosfonátů obsahujících dusík. Inhibice enzymu farnezyldifosfátsyntetázy vede k inhibici metabolismu kyseliny mevalono-

Tabulka 3. Molekulární účinek bisfosfonátů na osteoklasty

intracelulární inkorporace do ATP	inhibice posttranslační prenylace
■ klo-dronát ■ etidronát	■ pamidronát ■ aledronát ■ ibadronát ■ zoledronát ■ risedronát

Obrázek 5. Mechanismus účinku bisfosfonátů



vé. Důsledkem je snížení tvorby izoprenoidních lipidů a tím inhibice posttranskripční prenylace (přenos řetězců mastných kyselin na proteiny). Poškození funkcí GTP vázajících proteinů nutných pro správnou výstavbu a funkci osteoklastů vede k jejich inaktivaci až apoptóze. U bisfosfonátů byla doložena přímá korelace mezi mírou inhibice farnezyldifosfátsyntetázy, jednoho z důležitých enzymů mevalonátové metabolické cesty, a účinností in vivo. Bisfosfonáty tak aktivně zasahují do procesu prenylace. Díky vazbě na hydroxyapatit je jejich účinek omezen na buňky uvolňující bisfosfonáty z vazby na hydroxyapatit, tedy na osteoklasty. Klinické studie jsou zaměřeny na inhibitory prenylace cílené na postižení maligních buněk i mimo kostní tkáň.

Hlavní účinek bisfosfonátů, tedy inhibice osteoklastů, je v mikroprostředí kosti doplněna ovlivněním i dalších buněk. Pravděpodobně aktivací kaspáz indukují bisfosfonáty apoptózu osteoklastů. Ovšem inhibice funkčnosti osteoklastů je důležitější, než snížení jejich životaschopnosti. Kaspázami mediovaná apoptóza se podílí i na protinádorovém účinku bisfosfonátů. Tento efekt byl popsán in vitro, in vivo by však vyžadoval koncentraci bisfosfonátů přesahující maximální plazmatickou hladinu při

léčebné aplikaci. Aminobisfosfonáty omezují osteoklastogenezi a tlumí migraci progenitorů osteoklastů do kosti. Pamidronát a zoledronát zvyšují tvorbu osteoprotegerinu v lidských osteoblastech. Ovlivňují tak poměr RANKL k osteoprotegerinu s následným zásahem do maturace osteoklastů. Bisfosfonáty působí i na další buňky kostní tkáně, především brzdí tvorbu IL-6, IL-1, TNF-α a dalších cytokinů s příslušným zásahem na RANKL. Snížením sérové koncentrace VEGF (vascular endothelial growth factor) pamidronát inhibuje angiogenezi.

Nízká koncentrace bisfosfonátů stimuluje in vitro syntézu osteokalcinu a kostní novotvorbu. Bisfosfonáty, především lipozomální formy, inhibují i rezorpci chrupavky a tak chrání kloubní struktury.

Z hlediska snížení počtu kostních komplikací musí být léčba dlouhodobá, v řádu měsíců až let. Proto je smysluplné nasazovat terapii bisfosfonáty nemocným s předpokládaným dlouhým přežitím. Tato logická nutnost z pohledu redukce kostních komplikací neplatí tehdy, pokud použijeme bisfosfonáty s předpokladem analgetické léčby a léčby hyperkalcémie.

Oproti placebo bisfosfonáty statisticky významně snižují riziko vertebrálních, nonvertebrálních i kombinovaných fraktur, sni-

žují nezbytnost analgetické radioterapie i riziko vzniku hyperkalcémie.

Současné postavení bisfosfonátů v multimodální léčbě pacientů s kostním postižením

Všechny bisfosfonáty na našem trhu, které jsou registrovány pro léčbu maligní osteolýzy, snižují ve srovnání s placebem počet kostních komplikací. V žádné studii není popsáno snížení kostních komplikací (SRE) o více než 40%. Botteman dokládá úsporu celkových nákladů při prevenci SRE bisfosfonáty v paliativní léčbě kostních metastáz. Existují však rozdíly mezi jednotlivými přípravky v jejich účinnosti, dostupnosti, toleranci, aplikačních schématech, nákladech na léčbu apod.

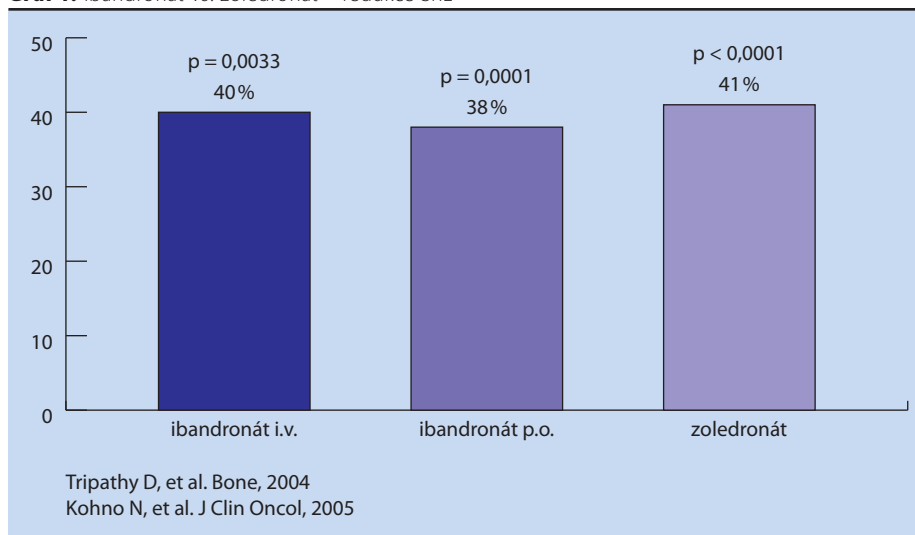
Studii mezi jednotlivými přípravky je relativně málo. Metaanalýza dat publikovaná Cochrane z roku 2002 nezjistila signifikantní rozdíl mezi klodronátem a pamidronátem. Stejně tak i závěry přednesené na ASCO 2003 **nepředkládají účinnost jednoho z přípravků nad ostatními**. Některé studie srovnávají výskyt kostních komplikací, jiné změny v markerech, ať již resorpce či kostní novotvorby. Zatím lze předpokládat, že klinická účinnost aminobisfosfonátů bude vyšší než starších preparátů, výsledky však zatím nejsou doloženy kontrolovanými klinickými studiemi. I nové práce (5) srovnávají a dokládají prakticky srovnatelný efekt mezi aminobisfosfonáty. Práci zmiňují především z toho důvodu, že porovnává i.v. a p.o. formu a dokládá, že perorální forma ibandronátu je stejně účinná jako intravenózní zoledronát.

Bisfosfonáty v současném armamentáriu farmakologických možností představují jedinou možnost kauzální léčby kostní rezorpce s následným ovlivněním a snížením rizika kostní kostního postižení a jeho oddálením.

Dlouho diskutovaná témata o volbě přípravku, jejich aplikační cestě, délce aplikace či načasování zahájení aplikace vedla v roce 2008 ke konsenzuálnímu doporučení panelu expertů (6). Pro své poněkud „tendenční“ pojetí vůči jednomu z přípravků byla doporučení posléze poněkud modifikována, nicméně přinášejí racionální pohled na postavení bisfosfonátů v současné farmakoterapii. Do svých doporučení je převzala i Česká onkologická společnost a jsou publikována v Zásadách cytostatické léčby, označované jako Modrá kniha, tzv. Blue book. Jejich doporučení logicky platí i u urologických malignit.

Podání bisfosfonátů má být zahájeno okamžitě po zjištění metastatického postižení skeletu. Nejlepších efektů je dosahováno u asymptoma-

Graf 1. Ibandronát vs. zoledronát – redukce SRE



Obrázek 6. Osteocyt



Obrázek 7. Osteoblast – převzato z Remedia



tických pacientů. Vzhledem k tomu, že riziko SRE je trvalé, doporučuje se v léčbě pokračovat i při výskytu kostní komplikace. Optimální délka léčby není stanovena, v klinických studiích byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálně zvážení případech je možno pro trvalé riziko kostních komplikací v léčbě pokračovat i po dobu delší než 2 roky. Ukončit léčbu je třeba při výrazném zhoršení celkového stavu. U pacientů s rizikem vzniku osteopenie nebo osteoporózy následkem chemoterapie nebo hormonální suprese je vhodné zvážit preventivní podání bisfosfonátů.

Vhodná je perorální i intravenózní forma léčby a aplikační cesta by se měla řídit konkrétními potřebami pacienta. K prevenci renální toxicity při i.v. léčbě je vhodná dostatečná hydratace pacienta a pravidelné sledování sérových hladin kreatininu. U nemocných s renálním selháním je nutno zvážit nefrotoxicitu jednotlivých přípravků již před zahájením léčby. Před léčbou, především aminobisfosfonáty, je nezbytné stomatologické vyšetření a sanace chrupu. Současné podání kalcia a vitamínu D₃ spolu s bisfosfonáty je racionální a vhodné.

Bisfosfonáty u karcinomu prostaty

Pro nemocné se zhoubným nádorem prostaty byl prokázán benefit pouze pro podání

kyseliny zoledronové. Podání zoledronátu vede k redukcí rizika SRE o 36%, současně prodloužuje dobu do první kostní komplikace o více než 5 měsíců. Podávání clodronátu (11) snižuje skóre bolesti a dosahuje analgetického účinku až u 75% pacientů.

Bisfosfonáty u nádorů ledvin

Zoledronát redukuje riziko SRE o 58%. Výskyt první SRE je pak oddálen více než o jeden rok.

Trendy v léčbě

Pokusy in vitro prokazují v kulturách myelomových i jiných nádorových buněk **synergický účinek bisfosfonátů s dexametazonem, tamoxifenem či paclitaxelem**. Stejně tak je prokázán synergický efekt s některými biologickými látkami. Bisfosfonáty inhibují osteoklastogenezi a inhibují adhezi nádorových buněk a jejich invazi do mezibuněčné hmoty v kosti. Nepřímý protinádorový účinek spočívá v inhibici novotvorby cév, snížení migrace nádorových buněk a aktivaci imunitního systému.

Samostatně aplikované bisfosfonáty, přes in vitro očekávaný cytoredukční vliv na nádorové buňky, nemají vliv na prodloužení přežití.

Nové možnosti uplatnění bisfosfonátů se opírají o sledování protinádorového účinku,

především aminobisfosfonátů, a prevenci kostních metastáz a úbytku kostní hmoty. U pamidronátu a zoledronátu byl prokázán inhibiční efekt na invazi a adherenci nádorových buněk in vitro. V rámci klinických studií, především u pacientek se zhoubnými tumory prsu, ale i mužů s karcinomem prostaty, je ověřována schopnost zabránit vzniku nebo snížit výskyt kostních metastáz, pokud jsou bisfosfonáty podávány v rámci multimodální léčby jako adjuvance u časných stadií onemocnění. Obdobně jsou klinické studie zaměřeny na dlouhodobý vliv bisfosfonátů na kostní denzitu. Studie dokládají příznivý vliv ve smyslu zabránění či významné zpomalení kostního úbytku při adjuvantní hormonální léčbě.

Závěr

Léčba bisfosfonáty je součástí multimodální léčby solidních nádorových onemocnění s kostními metastázami. Prokazatelně snižují riziko a oddalují vznik kostních komplikací. V blízké budoucnosti budeme znát odpověď na možné řazení bisfosfonátů do léčebných režimů pro prevenci vzniku kostních metastáz a příznivý vliv na zachování kostní hmoty.

Při zvažování indikace zahájení léčby bisfosfonáty bychom měli přihlížet nejen ke klinickému stavu pacienta, farmakokinetice jednotlivých přípravků, k ceně léčby, ale i k preferenci nemocného k zamýšlené parenterální a perorální léčbě. Perspektivně můžeme očekávat přípravky zasahující do systému RANKL – osteoprotegerin.

Literatura

1. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6690–6696.
2. Matoušková M, Hanuš M, Dudková V, Tejčková E, Řehák J. Může laboratorní diagnostika pomocí ICTP omezit počet scintigrafii skeletu? In: Valík D. Edukační sborník BOD 2009, XXXIII. BOD, Dataprint Brno, 2009: 70 s.
3. Katolická J. Využití bisfosfonátů v léčbě karcinomu prostaty. *Farmakoterapie* 2008; 5: 517–521.
4. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, a kol. Kostní nádorová choroba. Praha: Grada Publishing, 2005: 296 s.
5. Body JJ, Lichinitser M, Toulandin S, et al. Oral ibandronate is as active as intravenous zoledronic acid for reducing bone turnover markers in women with breast cancer and bone metastase *Annals of Oncology Advance Access* 2007; 1–7.
6. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008; 19(3): 420–432.

7. Botteman M, Barghout V, Stephens J, et al. Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2006; 7: 1972–1982.

8. Coleman RE Bisphosphonates in breast cancer *Ann Oncol* 2005; 16: 687–695.

9. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.

10. Robertson AG, Rees NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2427–2430.

11. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastases due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 136–140.

12. Kolombo I, Kolombová J, Vlášek T. Místo bisfosfonátů při skeletovém postižení uroonkologií. *Urol pro praxi* 2006; 5: 228–242.

MUDr. Michaela Matoušková

Urocentrum Praha
Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz

