

# Odporúčania Slovenskej onkologickej spoločnosti SLS pre použitie bisfosfonátov v liečbe solídnych nádorov

Odporúčania schválené Výborom Slovenskej Onkologickej Spoločnosti dňa 15. júna 2009

Slovenská onkologická spoločnosť SLS

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 249–251

Kostné metastázy sú jedným z najčastejších prejavov pokročilosti nádorového ochorenia, vznikajú často pri karcinóme prsníka (65 – 75 % pacientok), karcinóme prostaty (65 – 75 %), pľúc (30 – 40 %), karcinóme močového mechúra (40 %) a karcinóme obličiek. Najčastejšie postihnutie kostí je pri mnohopočetnom myelóme. Kostné metastázy zároveň predstavujú riziko vzniku kostných fraktúr, bolesti, hyperkalcémie. Tieto komplikácie si vyžadujú rôzne liečebné intervencie, a to rádioterapiu pre bolesť (25 – 40 %), ortopedické chirurgické zákroky pri patologických fraktúrach (25 – 50 %) a liečbu hyperkalcémie (30 %).

V poslednom čase sa hromadia pozorovania a dôkazy, že kostné metastázy sú príčinou ďalšej diseminácie nádorového ochorenia a vedú k skráteniu prežívania pacientov. Rovnako aj patologické fraktúry korelujú s redukciami prežívania pacientov s kostnými metastázami.

V liečbe kostných metastáz, ako aj v prevencii vzniku ďalších kostných príhod a bolesti sa už viac ako 15 rokov používajú bisfosfonáty.

## Rozlišujeme niekoľko generácií bisfosfonátov (obrázok 1).

**Bisfosfonáty bez obsahu dusíka (klodronát, etidronát, tiludronát)**

**Aminobisfosfonáty (pamidronát, risedronát, ibandronát, zoledronát)**

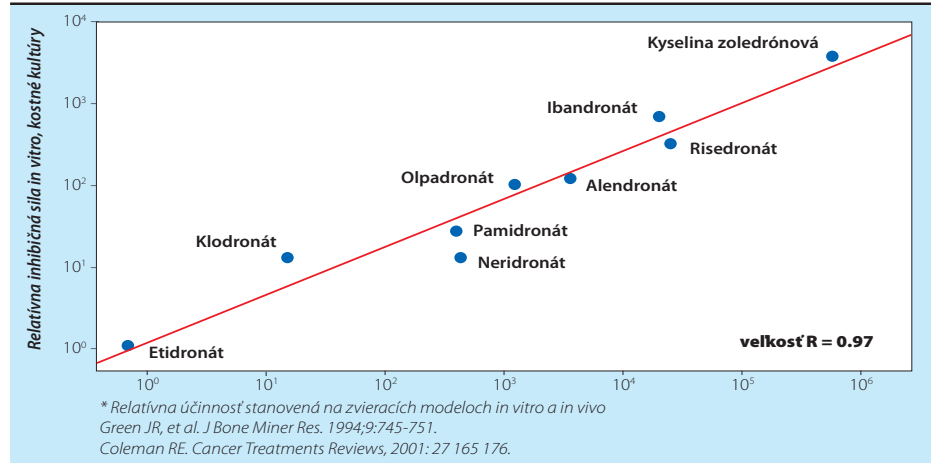
## Odporúčania pri pokročilom karcinóme prsníka s metastatickým postihnutím skeletu

Indikované sú intravenózne bisfosfonáty (kyselina zoledrónová, pamidronát, ibandronát). V porovnávacích klinických štúdiách došlo k redukcii rizika vzniku ďalších kostných príhod aj riziku úmrtia pre kostné príhody pri porovnávaní účinnosti všetkých sledovaných bisfosfonátov v porovnaní s placebom (obrázok 2).

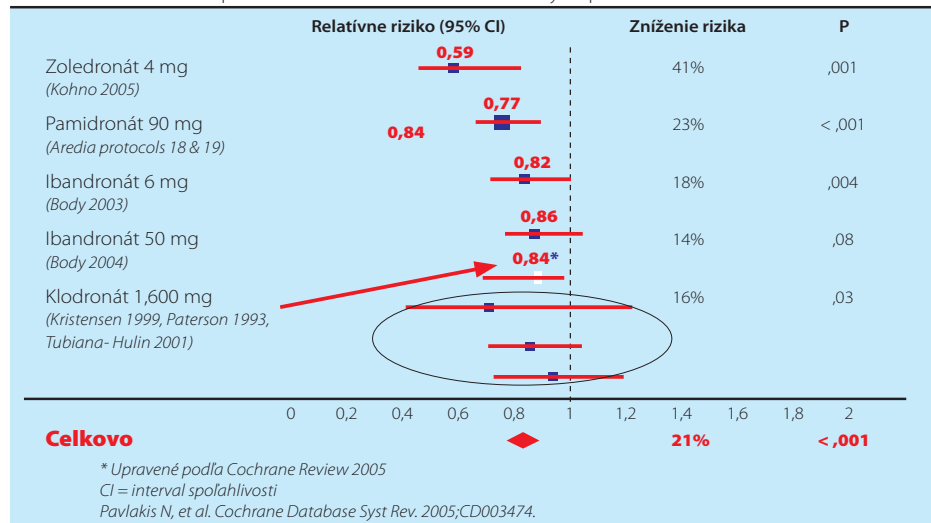
## Odporúčanie perorálnych bisfosfonátov

Perorálna forma je vhodná len pre pacientky, ktoré nemôžu pravidelne navštevovať zdravot-

**Obrázok 1.** Účinnosť bisfosfonátov in vitro.



**Obrázok 2.** Karcinóm prsníka: Zníženie rizika vzniku kostných príhod.



nické zariadenie, alebo nepotrebujú pravidelnú kontrolu v nemocnici, alebo z akéhokoľvek dôvodu preferujú perorálne podanie.

## Odporúčania pri karcinóme prostaty s metastatickým postihnutím skeletu

Indikovaná je kyselina zoledrónová ako liek voľby.

Kosti sú najčastejším miestom vzniku metastáz pri karcinóme prostaty.

V porovnávacích klinických štúdiách s kyselinou zoledrónovou došlo k redukcii rizika vzniku ďalších kostných príhod ako aj výskytu

prvej kostnej príhody v porovnaní s placebom (obrázok 3, 4). Pri porovnávaní účinnosti ostatných sledovaných bisfosfonátov v porovnaní s placebom tieto výsledky neboli signifikantné. Veľký význam malo podávanie kyseliny zoledrónovej v liečbe a prevencii bolesti.

## Ostatné solídne nádory s metastatickým postihnutím skeletu (karcinóm pľúc, karcinóm obličky a iné solídne nádory)

Indikovaná je kyselina zoledrónová u pacientov s dobrým výkonnostným stavom pacienta – ECOG performance status ≤ 2/Karnofsky

performance status  $\geq 60\%$  (zvážiť celkový výkonnostný stav pacienta a očakávanú dĺžku prežívania) (obrázok 5, 6, 7, 8).

### Odporúčania pre dĺžku liečby bisfosfonátmi

#### Optimálne trvanie liečby bisfosfonátmi nie je známe

Liečba bisfosfonátom by mala trvať aspoň 2 roky, v liečbe je odporúčané pokračovať aj v prípade vzniku kostnej príhody a liečba by mala pokračovať až do zistenia závažnej zmeny v celkovom performance status pacienta. Trvanie liečby v klinických štúdiách bolo 2 – 3 roky. Dlhšie trvanie nie je preto možné považovať za štandardné, ale zhoduje sa na ňom väčšina odborníkov, ktorí sa venujú tejto problematike.

#### Bezpečnosť liečby bisfosfonátmi

Vedľajšie účinky na obličkové funkcie pri liečbe intravenóznymi bisfosfonátmi sú zväčša mierne a sú reverzibilné. Najčastejšie býva pocit slabosti, únava, bolesti kostí a kĺbov. Výskyt osteonekrózy čeluste (BON) počas dlhodobej liečby bisfosfonátmi pri solídnych nádoroch je najviac do 2,5 %.

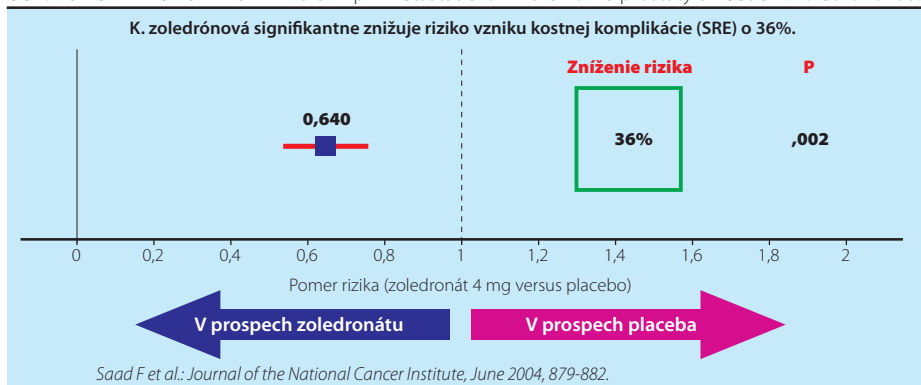
V prípade liečby perorálnymi bisfosfonátmi sú časté gastrointestinálne vedľajšie účinky.

### Oporúčania na prevenciu osteonekrózy čeluste u pacientov so solídnymi nádormi liečenými bisfosfonátmi (BON)

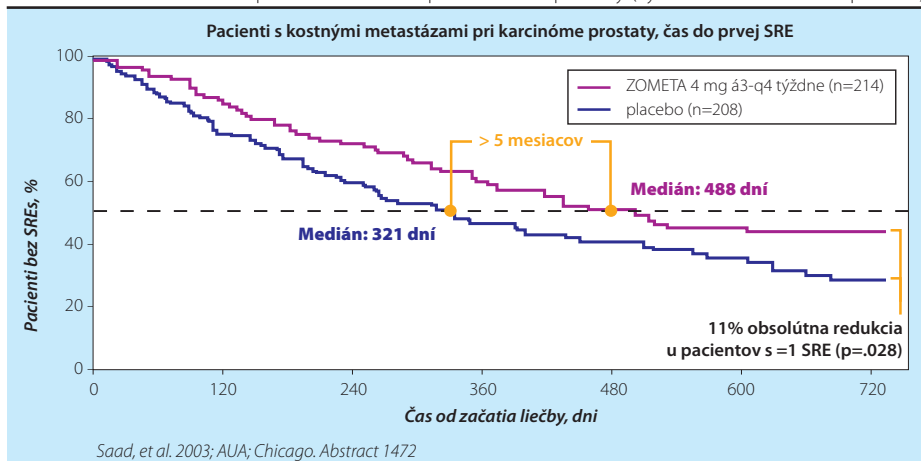
Osteonekróza čeluste je definovaná ako dva až tri mesiace sa nehojaci defekt čelustnej kosti u pacienta liečeného bisfosfonátom, ktorý nemá rádioterapiu na oblasť hlavy a krku a nemá prejav herpetickej infekcie v tejto oblasti. Môže vzniknúť spontánne, častejšie však po invazívnom stomatologickom alebo stomatochirurgickom výkone. Presný mechanizmus vzniku BON zatiaľ nie je známy, boli však identifikované viaceré rizikové faktory (lokálne a celkové).

1. Liečbu bisfosfonátmi sa odporúča začať až po sanácii chrupu pacienta a zahojení rany po stomatochirurgickom výkone
2. Pacient, ktorý je liečený bisfosfonátmi, musí byť informovaný o možnosti vzniku BON a poučený význame ústnej hygieny, pravidelných stomatologických vyšetrení pred začatím liečby bisfosfonátmi a počas tejto liečby.
3. Pri nevyhnutnom plánovanom stomatologickom výkone počas liečby bisfosfonátmi sa má výkon vykonať šetrne, podľa možnosti konzervatívne, na pracovisku so skúsenosťami liečby BON a vždy pod antibiotickou liečbou.

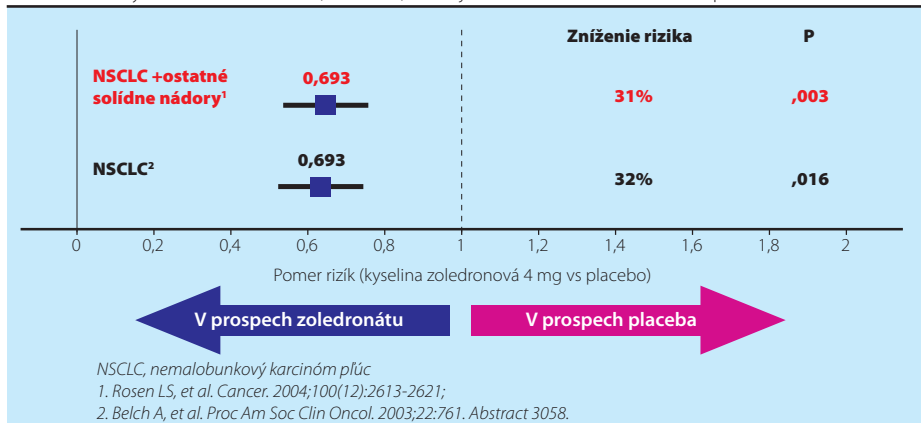
**Obrázok 3.** Zníženie rizika vzniku SRE pri metastatickom karcinóme prostaty a liečbe k. zoledronovou.



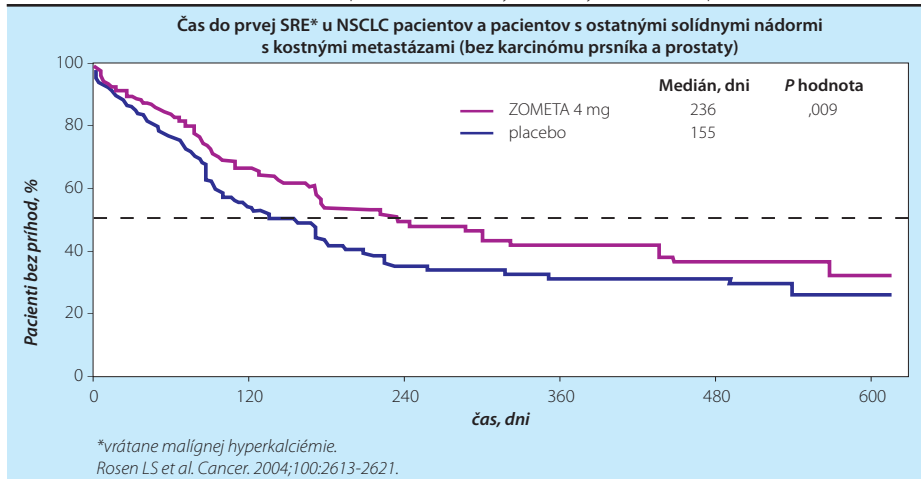
**Obrázok 4.** Oddialenie SRE pri liečbe metastáz pri karcinóme prostaty (kyselina zoledronová vs placebo).



**Obrázok 5.** Kyselina zoledronová (Zometa®) znižuje riziko vzniku SRE o 31% u pacientov s NSCLC.



**Obrázok 6.** Oddialenie rizika vzniku SRE pri NSCLC a ostatných solídnych nádoroch pri liečbe k. zoledronovou.



### Možnosti ATB profylaxie

|   |            |   |
|---|------------|---|
| Amoxicilín/<br>clavulanat                     | 2 x 1 g    | min. 2 hod pred<br>výkonom 10 – 14<br>dní po výkone |
| clindamycin<br>(pri alergii na<br>penicilíny) | 4 x 300 mg | min. 2 hod pred<br>výkonom 10 – 14<br>dní po výkone |
| spiramycín<br>(pri alergii na<br>penicilíny)  | 2 x 1 cps  | min. 2 hod pred<br>výkonom 10 – 14<br>dní po výkone |

- výplachy 0,12 % chlorhexidínom 3 – 4x denne

Po zavedení preventívnych opatrení významne klesá výskyt BON na minimum (obrázok 9).

### Prerušenie liečby bisfosfonátmi

Nie sú údaje z prospektívnych štúdií, ktoré by potvrdzovali zníženie rizika vzniku BON, ak sa liečba bisfosfonátmi pred invazívnym stomatologickým zákrokom preruší. Napriek tomu sa odporúča v takomto prípade zväžiť prerušenie liečby bisfosfonátmi. Chýbajú tiež údaje pre odporúčanie, kedy možno liečbu bisfosfonátmi opäť začať, v žiadnom prípade sa s liečbou nemá začínať, kým rana po výkone nie je zahojená.

### Literatúra

1. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan 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: 261 s.

2. Hillner BE et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer; J Clin Oncol. 2003; 21: 4042–4057 (ASCO guidelines).

3. Rosen LS et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double blind, comparative trial; Cancer J. 2001; 5: 377–387.

4. Kohno N et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo – controlled trial; J Clin Oncol. 2005; 23: 3314–3321.

5. Aapro M et al. Guidance of the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel; Ann of Oncol 2008; 19: 420–432.

6. Lipton A et al. Presented at: What Is New in Bisphosphonates? Seventh Workshop on Bisphosphonates—From the Laboratory to the Patient; March 24–26, 2004; Davos, Switzerland. Poster 28.

7. Coleman RE. Bisphosphonates: Clinical experience; Oncologist 2004; 9 (Supp 4) 14–27.

8. Saad F, Lipton A, Cook R. et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone diseases; Cancer 2007; 110(8): 1860–1867.

9. Pavlakis N, Schmidt R, Stocker M. Bisphosphonates for breast cancer; Cochrane Database Syst Rev 2005; CD003474.

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. Saad F. Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer; Clin Prostate Cancer 2005; 4: 31–37.

12. Major PP et al. Multiple event analysis of zoledronic acid trials in patients with cancer metastatic to bone; Proc ASCO 2003; Abst 3062.

13. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM et al. Zometa (zoledronic acid) reduces skeleton complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma; XVIIIth Congress of the European Ass. Of Urology, Madrid, March 12–15, 2003; Abst 379.

14. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer; J of Oncol Practice 2006; 2(1): 7–14.

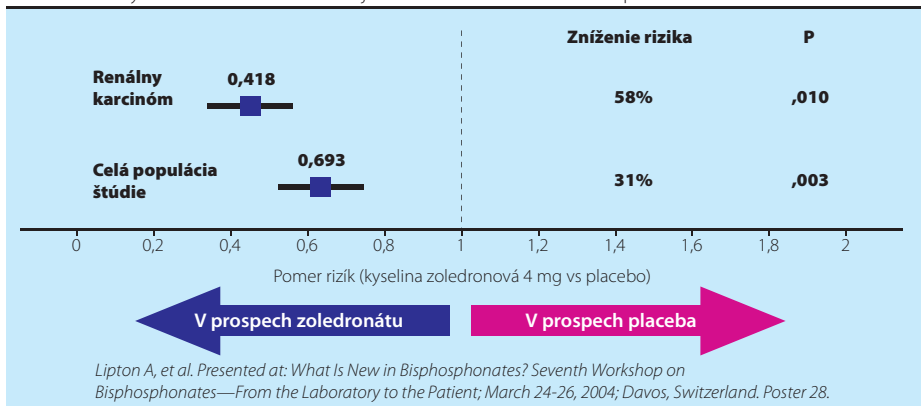
15. Green JR et al. Preclinical pharmacology of CGP 42446 a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound; J Bone Miner Res 1994; 9: 745–751

16. Coleman RE et al. Metastatic bone disease: clinical feature, pathophysiology and treatment strategies; Cancer Treat Rev. 2001; 27(3): 165–176 Review.

17. Ripamonti C, Mariezzo M et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaws after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan; Ann Oncol 2009; 21: 4042–4057.

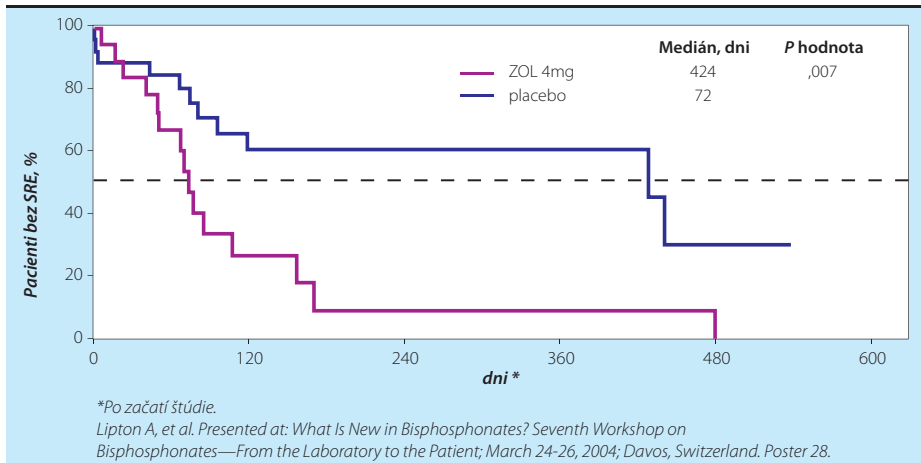
18. Osteonekróza (BON) u pacientov s mnohohočenným myelómom pri liečbe bisfosfonátmi. Odporúčania Slovenskej Myelómovej Spoločnosti na prevenciu BON; Ballová V. 2008.

**Obrázok 7.** Kyselina zoledronová znižuje riziko vzniku SRE o 58 % u pacientov s RCC.



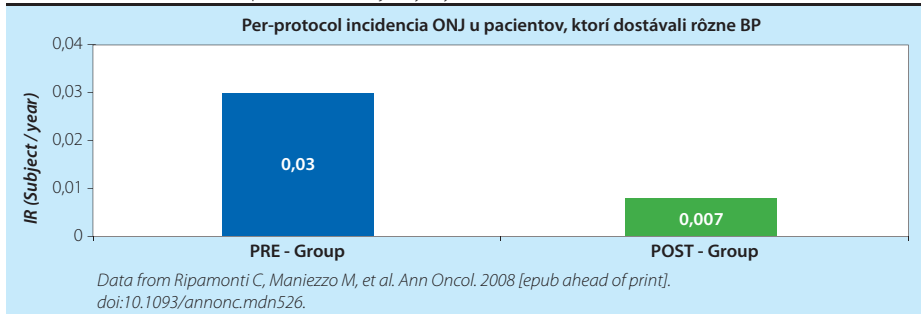
Lipton A, et al. Presented at: What Is New in Bisphosphonates? Seventh Workshop on Bisphosphonates—From the Laboratory to the Patient; March 24–26, 2004; Davos, Switzerland. Poster 28.

**Obrázok 8.** Oddialenie času do vzniku prvej SRE u pacientov s renálnym karcinómom (RCC) pri liečbe k. zoledronovou.



\*Po začatí štúdie.  
Lipton A, et al. Presented at: What Is New in Bisphosphonates? Seventh Workshop on Bisphosphonates—From the Laboratory to the Patient; March 24–26, 2004; Davos, Switzerland. Poster 28.

**Obrázok 9.** Preventívne opatrenia znižujú výskyt ONJ.



Data from Ripamonti C, Maniezzo M, et al. Ann Oncol. 2008 [epub ahead of print]. doi:10.1093/annonc/mdn526.

ONJ – osteonekróza čeluste; BP-bisfosfonát; IR-incidencia (incidence rate)  
PRE – skupina pacientov pred zavedením preventívnych opatrení  
POST – skupina pacientov po zavedení preventívnych opatrení

**prof. MUDr. Stanislav Špánik, CSc.**  
Slovenská onkologická spoločnosť SLS  
Onkologický ústav sv. Alžbety,  
Bratislava  
sspanik@ousa.sk

