

Kostní nádorová nemoc a její léčba

MUDr. Iveta Kolářová, Ph.D.
Klinika onkologie a radioterapie
FN Hradec Králové
8.9.2021

Osnova

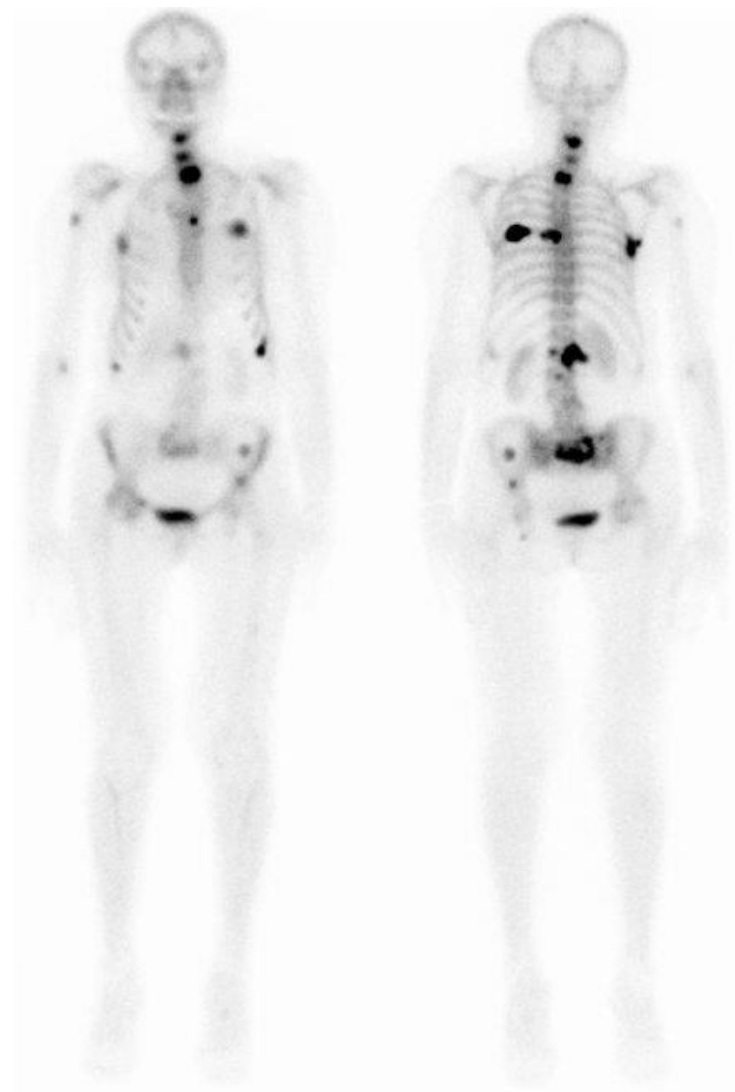
- 1. Incidence kostních metastáz**
2. Symptomatologie
3. Diagnostika
4. Terapie lokální
5. Systémová léčba

Metastázy ve skeletu

- Zhoršení kvality života, zvýšení morbidity a komplikací, někdy i život ohrožující
- Sociální stránka života pacientů
- Bolest – závisí na typu (lytické vs. blastické) a lokalizaci

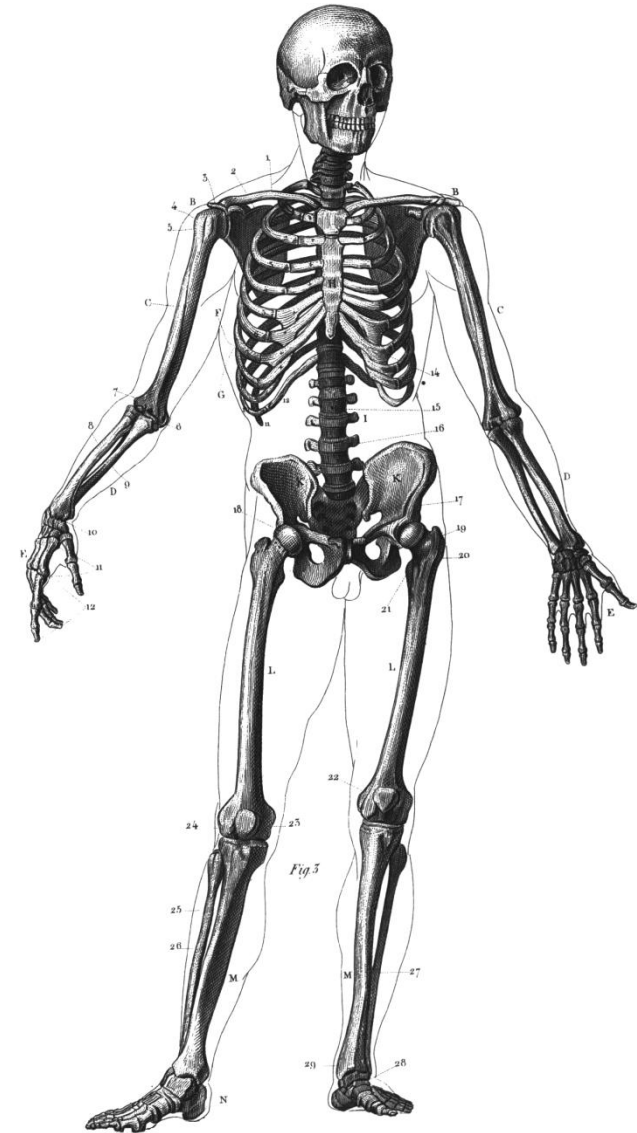
Coleman RE. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies. Cancer Treat Rev.2001;27:165-176.

Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997;80(8 suppl):1588-1594.



Predilekční místo vzniku červená kostní dřeň

- 80% osový skelet
(70% Th, 20% LS, 10% C páteř)
- 20% pánevní kosti, žebra, lebka
a prox. částech dlouhých kostí



Výskyt kostních metastáz u humánních karcinomů

Typ karcinomu	Frekvence kostních metastáz %
Mnohočetný myelom	95
Karcinom prsu	70
Karcinom prostaty	85
Karcinom močového měchýře	40 – 70
Karcinom plic	40
Karcinom štítné žlázy	25 – 60
Karcinom ledvin	40
Melanom	15 - 45

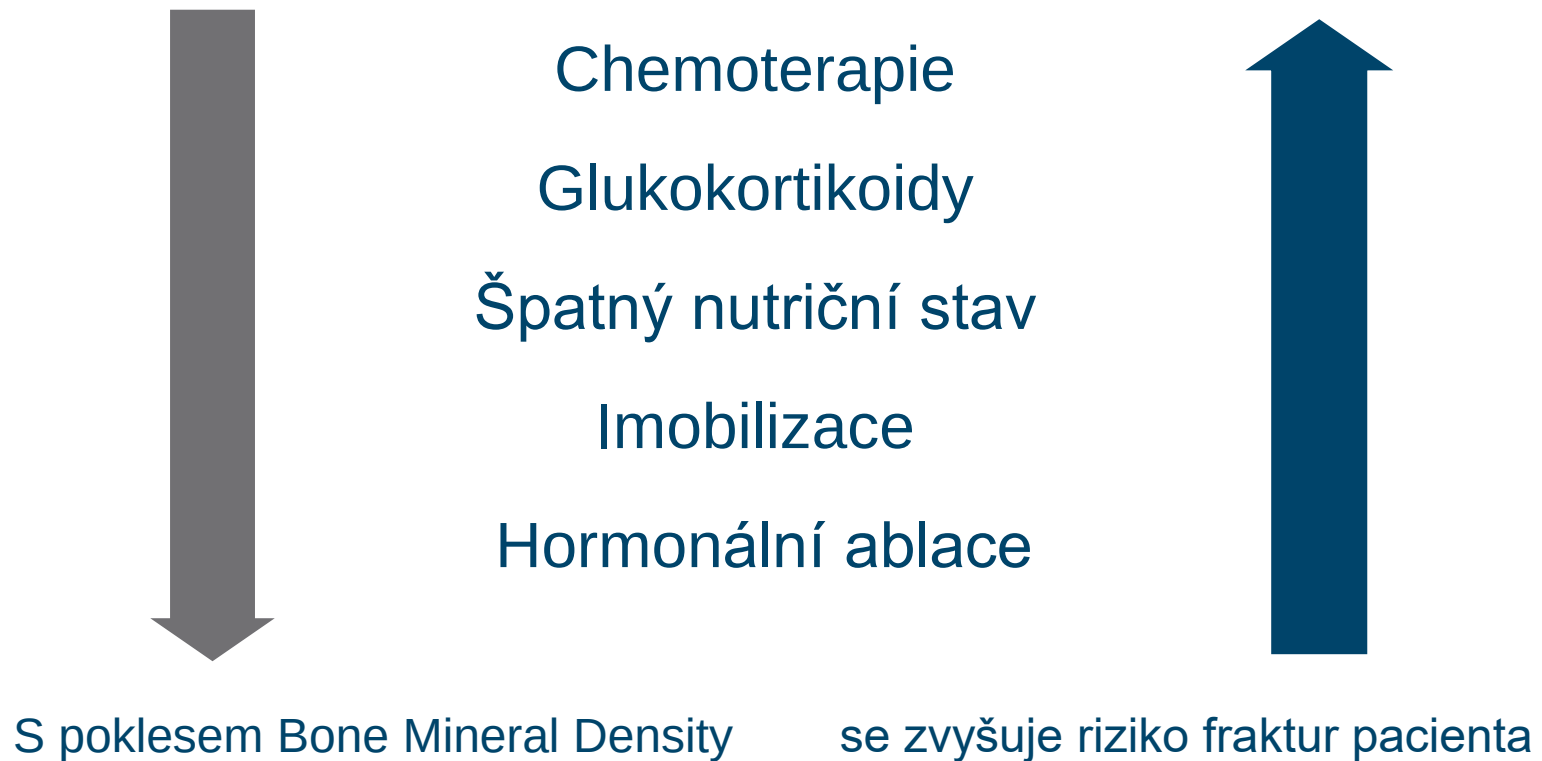
Kostní příhody – SRE (skeletal related events) nejvyšší incidence SRE u BC

- patologické fraktury
- nutnost paliativní RT
- komprese míchy a míšních nervů
- bolesti či neurologické deficity
- nutnost operačního řešení kostní metastázy
- event. i nádorová hyperkalcémie (i paraneoplastický původ)



Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006;12:6243se6249s.
von Moos R, Costa L, Gonzalez-Suarez E, et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. Cancer Treat Rev. 2019;76:57e67. 3

Úbytek kostní hmoty vyvolaný léčbou nádoru je běžnou komplikací malignit



BMD = bone mineral density.

Mundy GR. Oncology (Williston Park). 2004;18(suppl 3):9-10.

Mnoho protinádorových léků může narušit integritu kosti

Hormonální léčba

- Inhibitory aromatáz
- Agonisté GnRH
- Androgenní suprese

Chirurgický zákrok

- Oboustranná ovariectomie
- Oboustranná orchiectomie

Chemoterapie

- Metotrexát
- Cyklofosfamid
- Doxorubicin

Glukokortikoidy

Osnova

1. Incidence kostních metastáz
- 2. Symptomatologie**
3. Diagnostika
4. Terapie lokální
5. Systémová léčba

Symptomatologie kostních metastáz

- Časně fáze – asymptomatické
- **Bolest** tupého charakteru, špatně lokalizovatelná, bez úlevy při odpočinku, někdy horší v noci, při poškození periostu či patol. fraktuře bolest ostrá a dobře lokalizovatelná
- **Patolog. fraktura** – především dlouhé kosti, proximální části, obratlová těla (útlak míchy či míšních nervů, neurologický deficit)
- Fraktury obratlů mohou vést ke kompresi míchy - chirurgická dekomprese; urgentní radioterapie a kortikosteroidy.
- Fraktury - chirurgická fixace, kyfoplastika nebo ozařování postižených míst.

Hyperkalcémie

- 20 % pacientů, může být život ohrožující
- anorexie, polyurie, dehydratace, emoční labilita, srdeční arytmie, selhání ledvin, komatózní stav, pancytopenie
- optimální léčba - intravenózní hydratace, forsírovaná diuréza a léčba inhibitory osteoklastů



Body JJ, Dumon JC. Treatment of tumour-induced hypercalcaemia with the bisphosphonate pamidronate: Dose-response relationship and influence of tumour type. *Ann Oncol.* 1994;5:359-363.

Kakonen SM, Mundy GR. Mechanisms of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer.* 2003;97(suppl):834-839.

Osnova

1. Incidence kostních metastáz
2. Symptomatologie
- 3. Diagnostika**
4. Terapie lokální
5. Systémová léčba

Typical radiographic response in bone to select tumors*

Predominantly osteoblastic
Prostate
Carcinoid
Small cell lung cancer
Hodgkin lymphoma
Medulloblastoma
POEMS syndrome
Predominantly osteolytic
Renal cell cancer
Melanoma
Multiple myeloma
Non-small cell lung cancer
Thyroid cancer
Non-Hodgkin lymphoma
Langerhans cell histiocytosis
Mixed osteoblastic and osteolytic
Breast cancer
Gastrointestinal cancers
Squamous cancers at most primary sites

* These represent the most common patterns of metastatic involvement; individual variations may occur.

Diagnostika

- **Scinti skeletu:** senzitivní metoda v rozpoznávání patolog. změn kostního metabolismu a kostní struktury, vystupňovaná přestavba kostní tkáně se projeví jako hromadění radionuklidu **(99m technecium)** 99m-Tc-methylen difosfonát
- **RTG snímek** - zachytí jen pokročilejší stadia (30 – 50 % kostní hmoty), viditelné postižení spongiózy od 1 cm a více, u kortikalis 1 - 2 mm.
V počátcích těžce odlišitelné od osteopenie u osteoporosy – rozliší ložiska osteolytická, osteoplastická, osteopenii a fraktury

Diagnostika

- **CT** - lepší posouzení stavu kortikalis, lepší prostorové zobrazení lebky, pánve a páteře, rozliší kostní metastázu od hemangiomu, užitečné pro lokalizaci léze k biopsii, ale obtížné rozlišení mezi metabolickou aktivitou a inaktivní kostní lézí, proto limitace hodnocení efektu léčby
- **MR** nejsenzitivnější k posouzení kostních metastáz v kostní dřeni, detekce na základě rozdílů v intenzitě signálu nádorové tkáně a kostní dřeni
- Obě metody vhodné pro vyhodnocení nemocných s pozitivním kostním scanem a normálním RTG a pro objasnění příčiny kompresivní fraktury obratlů



Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen P, Kurth A, Van Poznak C, Aapro M, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1650-1663.

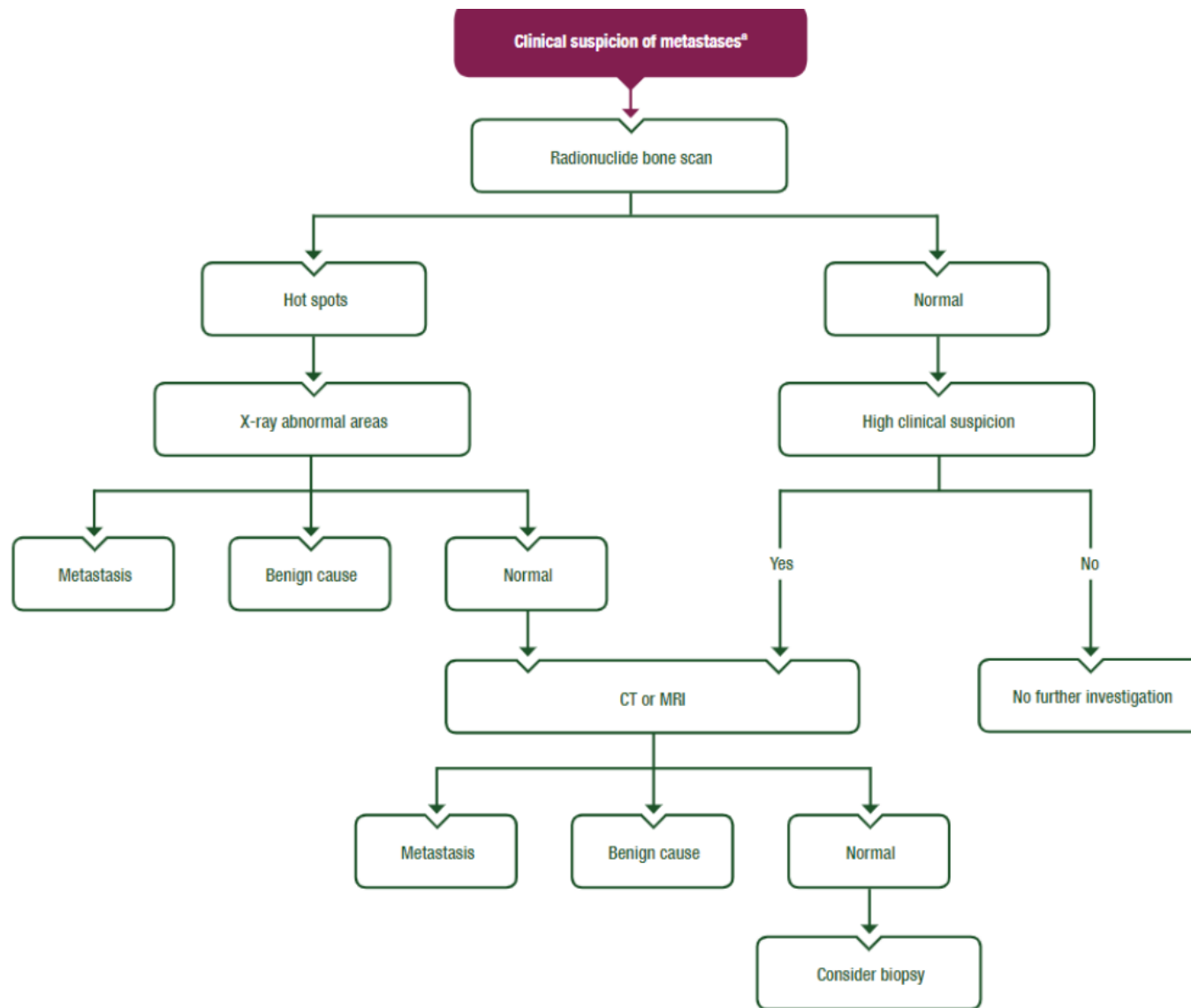
Kolář, J. Metastázy do skeletu. Radiodiagnostika, 2005, 51, č. 6.

Diagnostika – PET/CT

- signifik. výhody oproti scinti pro vyhodnocení metastáz skeletu, lepší diagnostická přesnost, lepší rozlišení, kratší čas zobrazení, ale není 100% specifické pro kostní metastázy, vyžaduje pečlivou integraci morfologických změn pomocí CT nebo MR k zajištění přesné interpretace
- **¹⁸F FDG** - založené na zvýšené aerobní glykolýze většiny nádorových lézí, neléčené lytické léze vykazují vyšší zachyt FDG ve srovnání se sklerotickými meta, pomalu proliferující léze nemusí být zachyceny, umožňuje přesné rozlišení mezi progresí osteosklerosy na CT (progrese vs. odpověď na terapii)
- **¹⁸NaF, natrium Fluorid – nejpresnější radiofarmakum, senzitivita 96%, specificita 91%** - vyhledávání osteoblastických i osteolytických meta, odliší i benigní léze, ve srovnání se scinti má vyšší senzitivitu a specificitu, indikace meta v časných stádiích. Cena, malá dostupnost
- **⁶⁸Ga-PSMA-11** (ligand prostatického specifického membránového antigenu) – ca prostaty

Biopsie

- upřesnění dg
- méně důležité u meta postižení v dalších lokalizacích
- suspekce pouze na kostní metastázy, oligometastázy, nejednoznačné zobrazovací metody – vhodná histologická konfirmace – biopsie pod CT kontrolou



Hodnocení odpovědi na terapii

- odlišná kritéria pro hodnocení odpovědi na léčbu, založená spíše na reparačních změnách a destrukci kosti než na změnách objemu
- hojivé procesy se vyvíjejí pomalu (min. po 3–6 měsících až 1 roku)
- Flare efekt při úspěšné terapii

Biochemické vyšetření

- **kostní izoenzym alkalické fosfatázy** v séru - dobrá korelace s intenzitou kostní novotvorby
- **vyšší hladina Ca** - ukazatel osteolýzy (ale nespecifická)
- **N telopeptid kolagenu typu I** v séru nebo v moči
- **C telopeptid kolagenu typu I** v séru nebo v moči
- **Markery kostního metabolismu**
 - ukazují probíhající změny kostní resorbce a formace v celém těle,
 - nepřinášejí specifické informace jednotlivých lézí,
 - elevace může podpořit diagnosu kostních meta,
 - senzitivita i specificita je nízká,
 - **není doporučováno v rutinní praxi sledování nemocných**

Léčba kostních metastáz

- **multidisciplinární**, klinická kontrola příznaků a prevence patologických fraktur či ostatních **SRE**
- stanovení lokalizace a rozsahu kostních metastáz (solitární, mnohočetné), přítomnost extraskeletálních metastáz
- identifikace (nebo vyloučení) možných závažných komplikací (hyperkalcémie, komprese míchy nebo patologické fraktury v zatěžovaných oblastech)
- časná léčba bolesti a dalších symptomů
- zhodnocení rizika - zobrazovací metody, ve spolupráci s ortopedickou chirurgií
- **Nejúčinnější systémová léčba kostních metastáz je léčba základního maligního onemocnění.**

Analgetika

- Zlepšení kvality života, zlepšení celkového stavu
- Sledování intenzity a charakteru bolesti
- Neuropatická a smíšená bolest – kombinace analgetik s antidepresivy či antikonvulzivy
 - ohled na nežádoucí účinky analgetik
- Neopioidní analgetika v kombinaci s koanalgetiky, slabé opioidy, silné opioidy, event. kortikosteroidy

Osnova

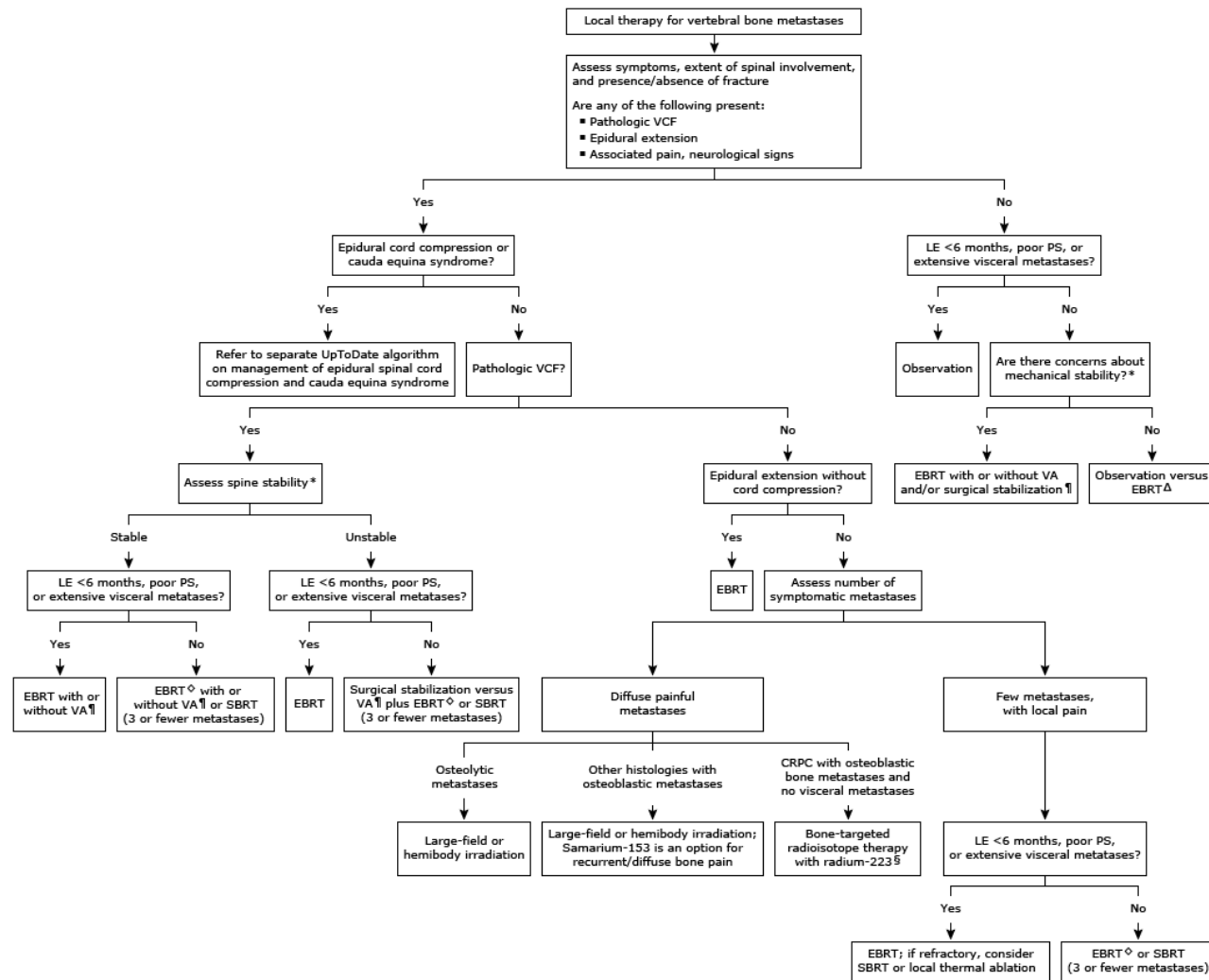
1. Incidence kostních metastáz
2. Symptomatologie
3. Diagnostika
- 4. Terapie lokální**
5. Systémová léčba

Lokální léčba

- **Profylaktická interní fixace** oblastí ohrožených frakturou (preferováno před fixací a po fraktuře)
- **Ochrana anatomické integrity páteře** (spolupráce s neurochirurgy a ortopedy) – stabilizační výkony u hrozících patologických fraktur, osteosyntézy, exkochelace meta ložiska s vyplněním dutiny kostním cementem, extenze, ortéza, korzet)
- V úvahu: primární nádor, jeho biologické chování v kostech, pravděpodobnost účinnosti intervence a komorbidita nemocného

Lokální léčba

- míšní komprese – urgentní MR, dexamethason 16-24 mg/den, dle stavu postupná redukce
- pacient v dobrém stavu, limitovaný rozsah onemocnění, komprese v jedné oblasti – chirurgická intervence, následně RT (pokud není vhodný k chirurgické intervenci, samotná RT 8 Gy, delší frakcionace při zvažování i efektu lokální kontroly)
- Patologická fraktura končetin (nebo riziko) – vhodná fixace, následně RT (u krátkého předpokladu života jen RT)



Assumes optimization of systemic therapy. First-line therapies for bone pain include adequate analgesia with nonsteroidal antiinflammatory drugs with or without opioids. Osteoclast inhibitors recommended for most patients with bone metastases to enhance analgesia and prevent skeletal-related events.

VCF: vertebral compression fracture; LE: life expectancy; PS: performance status; EBRT: external beam radiation therapy; VA: vertebral augmentation; SBRT: stereotactic body radiotherapy; CRPC: castration-resistant prostate cancer.

* Assess spine stability using a validated classification system such as the Spine Instability Neoplastic Score (SINS). Refer to UpToDate text.

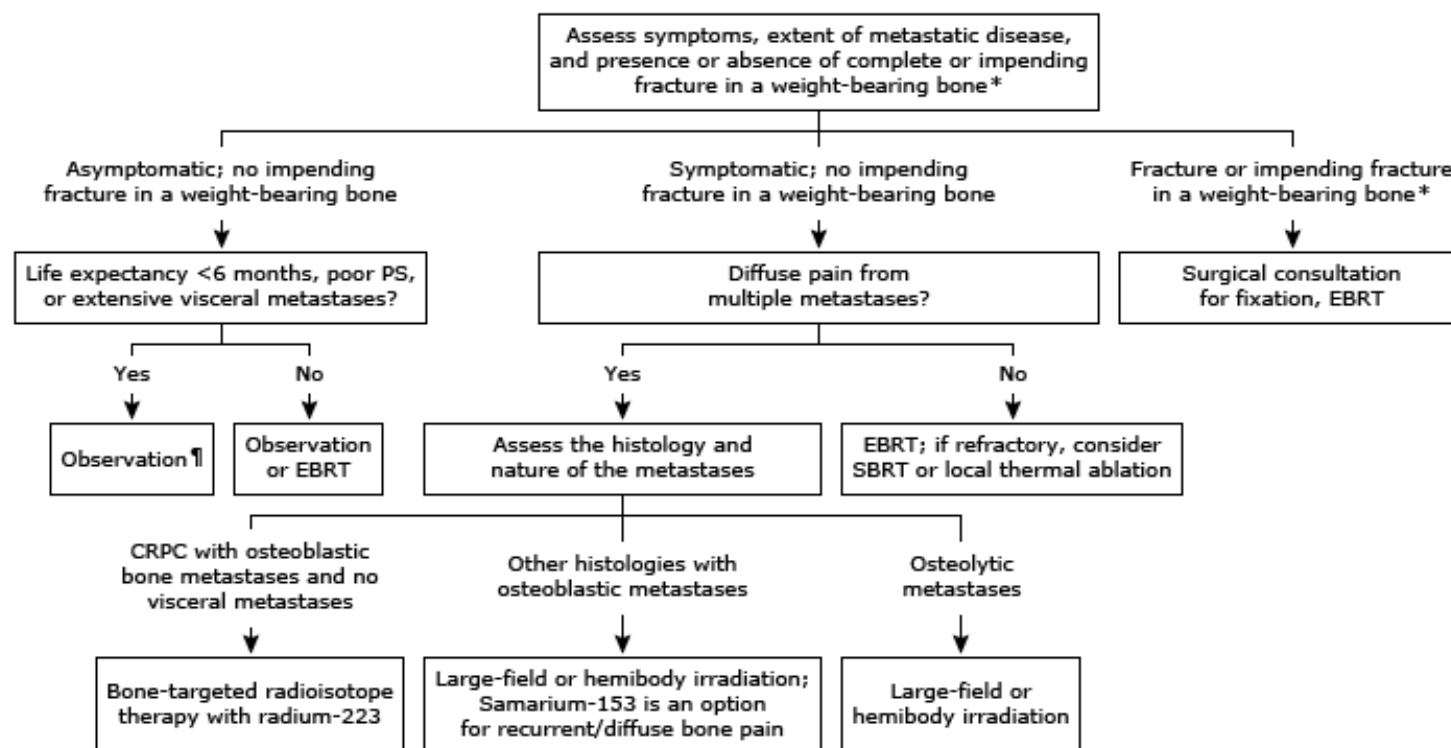
¶ VA is generally reserved for symptomatic osteolytic spinal metastases with an intact bone cortex and without epidural disease, spinal cord compression, or retropulsion of bone fragments into the spinal cord.

Δ If observation is chosen, consider periodic repeat imaging and treat with EBRT if lesion progresses or there is an impending fracture.

◊ EBRT is the preferred option for most patients. SBRT could be considered for reirradiation or radioresistant malignancy (eg, renal cell sarcoma, melanoma). Refer to UpToDate text.

§ Most of the data on radiopharmaceuticals are in patients with metastatic prostate cancer; they could also be considered for others with diffuse osteoblastic painful metastases versus large-field/hemibody irradiation.

Suggested algorithmic approach to local management for non-vertebral bone metastases from solid tumors



Assumes optimization of systemic therapy. First-line therapies for bone pain include adequate analgesia with nonsteroidal antiinflammatory drugs with or without opioids. Osteoclast inhibitors are recommended for most patients with bone metastases to enhance analgesia and prevent skeletal-related events. Algorithm not applicable to patients with multiple myeloma.

PS: performance status; EBRT: external beam radiation therapy; SBRT: stereotactic body radiotherapy; CRPC: castration-resistant prostate cancer.

* Assess fracture risk using a validated classification system, such as Mirels scoring system. Refer to UpToDate text.

¶ If observation is chosen, consider periodic repeat imaging and treat with EBRT if the lesion progresses or there is impending fracture.

Classification system for Spine Instability Neoplastic Score (SINS)

Component scores for clinical and radiographic findings		Score
Spine location		
Junctional (occiput-C2, C7-T2, T11-L1, L5-S1)		3
Mobile spine (C3-C6, L2-L4)		2
Semi-rigid (T3-T10)		1
Rigid (S2-S5)		0
Pain relief with recumbence (lying down) or pain with movement/loading of the spine		
Yes		3
No (occasional pain but not mechanical)		1
Pain-free lesion		0
Bone lesion quality		
Lytic		2
Mixed lytic/blastic		1
Blastic		0
Radiographic spinal alignment		
Subluxation/translation present		4
De novo deformity (kyphosis/scoliosis)		2
Normal alignment		0
Vertebral body collapse		
>50% collapse		3
<50% collapse		2
No collapse with >50% body involved		1
None of the above		0
Posterolateral involvement of spinal elements (facet, pedicle, or costovertebral joint fracture or replacement with tumor)		
Bilateral		3
Unilateral		1
None of the above		0
The SINS score is generated by adding all of the scores from the six individual components (minimal score is 0, maximal score is 18)		
Score	Classification	Action
0 to 6	Stable spine	
7 to 12	Indeterminant	Possible impending instability, warrants surgical consultation
13 to 18	Instability	Warrants surgical consultation

Mirels scoring system to predict impending pathologic fracture

Score	Size	Site	Radiographic nature	Degree of pain
1	1/3 of cortex	Upper extremity	Osteoblastic lesions	Mild
2	1/3 to 2/3 of cortex	Lower extremity	Mixed osteolytic and osteoblastic lesions	Moderate
3	More than 2/3 of cortex	Peritrochanteric region	Purely osteolytic lesions	Limits function
Points	Fracture risk		Recommendation	
≤7	<10%		Observe	
8	15%		Consider fixation	
≥9	33% for 9 points, >50% for 10 points or more		Prophylactic fixation	

Mirels scoring system reproduced with permission from: Johnson SK, Knobf MT. Surgical interventions for cancer patients with impending or actual pathologic fractures. *Orthop Nurs* 2008; 27:160. DOI: [10.1097/01.NOR.0000320543.90115.d5](https://doi.org/10.1097/01.NOR.0000320543.90115.d5). Copyright © 2008 National Association of Orthopaedic Nurses. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.

UpToDate®

Lokální léčba

- **Intervenční radiologie** – injekční aplikace kostního cementu nebo tkáňového lepidla na bázi polymetylmetakrylátu do postiženého místa pod skiaskopickou kontrolou (vertebroplastika či cementoplastika), zlepšuje mechanickou stabilitu obratlů úleva od bolesti až u 75% pacientů
- Pouze jedna randomizovaná studie potvrdila zlepšení QoL a funkčního stavu
- Indikace u symptomatických osteolytických spinálních metastáz

Radioterapie

1. EBRT (zevní radioterapie)

– redukce bolesti u 50-80% pacientů

2. SBRT (stereotaktické ozáření)

3. Radionuklidy

EBRT

- Analgetický efekt i zlepšení stability kostí - kost po ozáření reosifikuje, počet odpovědí 70-80%, odstranění bolesti u 1/3, ve 40% do 10 dnů
- 8 Gy/ 1fr. – stejný analgetický efekt, cost effective, nutnost reirradiace v 20%, efektivní, 1 fr., zlepšení QoL a menší toxicita než delší frakcionace... preferováno u bolestivých nekomplikovaných meta
- 30 Gy/10 fr. – nutnost reirradiace v 8%
- Bez rozdílu v kontrole bolesti
- Iniciální bolesti tlumit analgetiky + dexamethason

Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79:965..

Rich SE, Chow R, Raman S, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol. 2018;126:547e557.

SBRT

- u selektovaných pacientů s oligometastatickým postižením obratlů
- reirradiace
- vysoké (ablativní) cílené dávky v 5 frakcích
- minimalizace dávky do oblasti míchy

Special Article

Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline



Stephen Lutz MD ^{a,*}, Tracy Balboni MD MPH ^b, Joshua Jones MD ^c,
Simon Lo MB ChB ^d, Joshua Petit MD ^e, Shayna E. Rich MD PhD ^f,
Rebecca Wong MB ChB ^g, Carol Hahn MD ^h

^aDepartment of Radiation Oncology, Eastern Woods Radiation Oncology, 15990 Medical Drive South, Findlay, Ohio 45840

^bDepartment of Radiation Oncology, and Department of Psychosocial Oncology and Palliative Care Brigham and Women's Hospital and Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

^cDepartment of Radiation Oncology, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania

^dDepartment of Radiation Oncology, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington

^eDepartment of Radiation Oncology, University of Colorado Health, Fort Collins, Colorado

^fHospice and Palliative Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Jacksonville, Florida

^gDepartment of Radiation Oncology, Princess Margaret Hospital, Toronto, Ontario, Canada

^hDepartment of Radiation Oncology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina

Received 4 May 2016; revised 15 July 2016; accepted 3 August 2016

Abstract

Purpose: The purpose is to provide an update the Bone Metastases Guideline published in 2011 based on evidence complemented by expert opinion. The update will discuss new high-quality literature for the 8 key questions from the original guideline and implications for practice.

Methods and materials: A systematic PubMed search from the last date included in the original Guideline yielded 414 relevant articles. Ultimately, 20 randomized controlled trials, 32 prospective nonrandomized studies, and 4 meta-analyses/pooled analyses were selected and abstracted into evidence tables. The authors synthesized the evidence and reached consensus on the included recommendations.

Results: Available literature continues to support pain relief equivalency between single and multiple fraction regimens for bone metastases. High-quality data confirm single fraction radiation therapy may be delivered to spine lesions with acceptable late toxicity. One prospective, randomized trial confirms both peripheral and spine-based painful metastases can be successfully and safely palliated with retreatment for recurrence pain with adherence to published dosing constraints. Advanced radiation therapy techniques such as stereotactic body radiation therapy lack high-quality data, leading the panel to favor its use on a clinical trial or when results will be collected in a registry. The panel's conclusion remains that surgery, radionuclides, bisphosphonates, and kyphoplasty/vertebroplasty do not obviate the need for

Radionuklidy

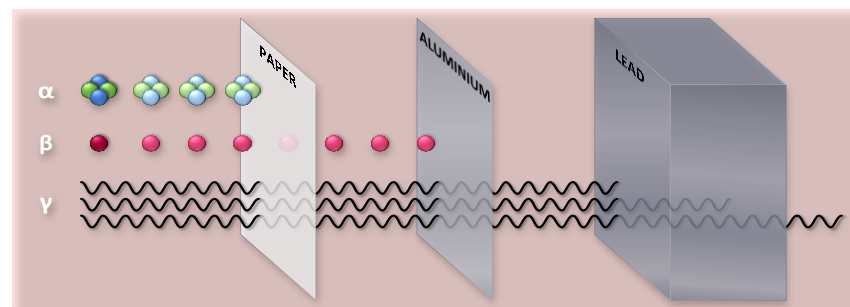
- Systémové užití – dávka záření do oblasti vícečetných ložisek, relativní šetření zdravých tkání
- **indikace:** perzistentní či rekurentní multifokální bolesti skeletu po EBRT
- **betazářiče** 89-stroncium, 153 samarium – RR 40-95%
- toxicita predikovatelná, přechodná, především hematologická (anémie, trombocytopenie)
- efekt pomalejší 2-4 týdny

RADIUM 223

- Kostní metastázy u kastročně rezistentního metastatického ca prostaty

Radium-223 - cílený alfa zářič

- selektivní vazba na oblasti zvýšeného kostního obratu v kostních metastázách
- **dosah < 100 μm**
- krátký dosah alfa částic - toxické účinky na sousední zdravé tkáně, zejména kostní dřeň jsou minimální
- **vysoká energie záření alfa** částice indukuje dvouvláknové zlomy DNA - silné a vysoce lokalizované cytotoxické účinky v cílové oblasti
- vylučován tenkým střevem, především stolicí
 - ~ 63 % přijaté radioaktivityje z těla vyloučeno za ≤ 7 dnů



SOURCE: 1. Bruland OS, et al. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6250s–7s. 2. Henriksen G, et al. *Cancer Res.* 2002;62:3120–3125. 3. Henriksen G, et al. *J Nuc Med.* 2003;44:252–59. 4. Lewington VJ. *J Nucl Med.* 2005;46(suppl):38S–47S. 5. Liepe K. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:1346–58. 6. McDevitt MR, et al. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:1341–51. 7. Kerr C. *Lancet Oncol.* 2002;3:453. 8. Li Y, et al. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:459–68.

Radium-223: Fyzikální vlastnosti

- Jednorázová skleněná injekční lahvička - 6 ml roztoku
- Koncentrace radioaktivity: 1 000 kBq/ml (27 µCi/ml)
 - Detekovatelná řádně kalibrovaným měřičem aktivity
- **Poločas rozpadu: 11,4 dne**
- Režim dávkování
 - 50 kBq/kg tělesné hmotnosti, podáváno v **6 injekcích ve 4týdenních intervalech**
- Výpočet dávkování

$$\text{Podávaný objem (ml)} = \frac{\text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{dávka (50 kBq/kg tělesné hmotnosti)}}{\text{korekční faktor rozpadu} \times 1\,000 \text{ kBq/ml}}$$

Radium-223: Skupiny pacientů s omezením

- chemoterapie současně podávaná s radiem-223 může přispívat k supresi kostní dřeně.
- akutní zánětlivá onemocnění střev
- odložení léčby až po ortopedické stabilizaci jakýchkoliv zlomenin nebo po léčbě komprese míchy

RADIUM-223 PHASE III ALSYMPCA TRIAL

Parker C, et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213–23.

ALSYMPCA: Design Studie

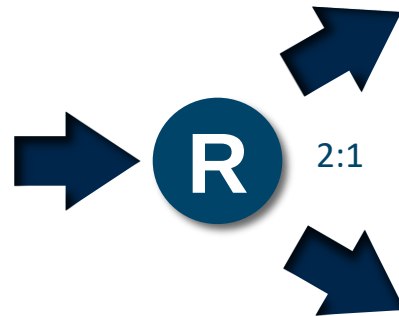
Primární cíl: OS

Pacienti (N=921)

- Potvrzený symptomatický CRPC
- ≥ 2 kostní metastázy
- Bez známých viscerálních metastáz
- Post-docetaxel, nevhodných pro docetaxel, nebo opakovaně docetaxel^a

STRATIFIKACE

- ALP:
<220 U/L vs ≥ 220 U/L
- Bisfosfonáty ano vs ne
- Docetaxel ano vs ne



Radium-223 (50 kBq/kg IV)
6 injekcí á 4-týdny
+ nejlepší standardní péče^b

Placebo (saline)
6 injekcí á 4-týdny
+ nejlepší standardní péče^b

- 136 center v 19 krajinách
- Plánovaný follow-up 3 roky

ALSYMPCA plánovaná interim analýza 809 pacientů po 314 úmrtích. Aktualizovaná analýza 921 účinnosti a bezpečnosti zařazených nemocných po 528 úmrtích

a. Unfit for docetaxel includes patients who were ineligible for docetaxel, refused docetaxel, or lived where docetaxel was unavailable.
b. Best standard of care defined as a routine standard of care at each center, e.g., local external beam radiation therapy, corticosteroids, antiandrogens, estrogens (e.g., stilbestrol), estramustine, or ketoconazole.

ALSYMPCA: cíle

Primární cíl

- Celkové přežití

Sekundární cíle

- Doba do ALP progresce
- ALP odpověď^a
- Doba do první SSE
- ALP normalizace^b
- Doba do PSA progresce
- Jiné sekundární cíle efektivity^c
- bezpečnost
- Kvalita života



ALSYMPCA hodnotila jako kostní příhody pouze vznik symptomatické patologické kostní fraktury

ALP, alkaline phosphatase; PSA, prostate-specific antigen; SSE, symptomatic skeletal event.

a. See slides ("Other Secondary Efficacy Endpoints") for more details.

b. Defined as return of total ALP to within normal range at 12 weeks [confirmed by two consecutive measurements ≥ 2 weeks apart] in patients with total ALP values above upper limit of normal (ULN) at baseline.

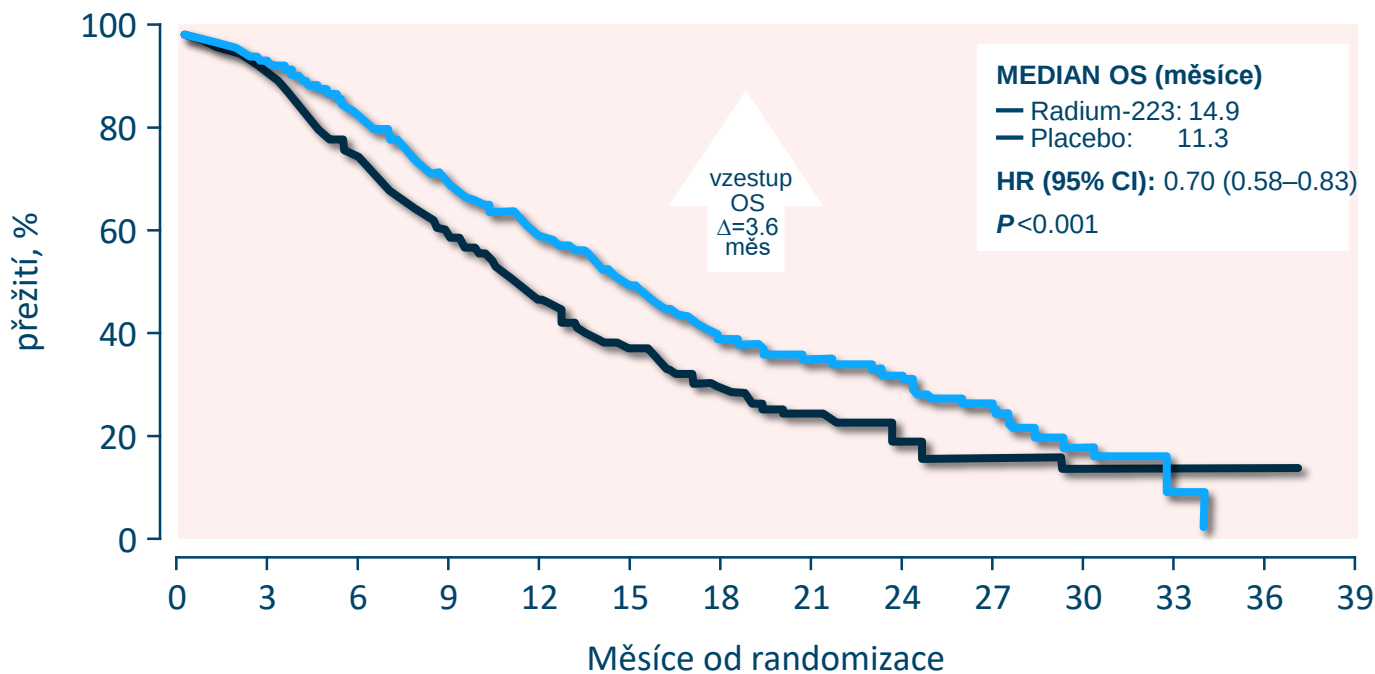
c. Defined as $\geq 25\%$ increase from baseline and an absolute value increase ≥ 2 ng/mL at ≥ 12 weeks [in patients with no PSA decline from baseline] or $\geq 25\%$ increase and an absolute value increase ≥ 2 ng/mL above nadir confirmed ≥ 3 weeks later, in patients with an initial decrease from baseline.

SOURCE: Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.

ALSYMPCA Aktualizovaná analýza

Radium-223 signifikantně prodlužuje celkové přežití

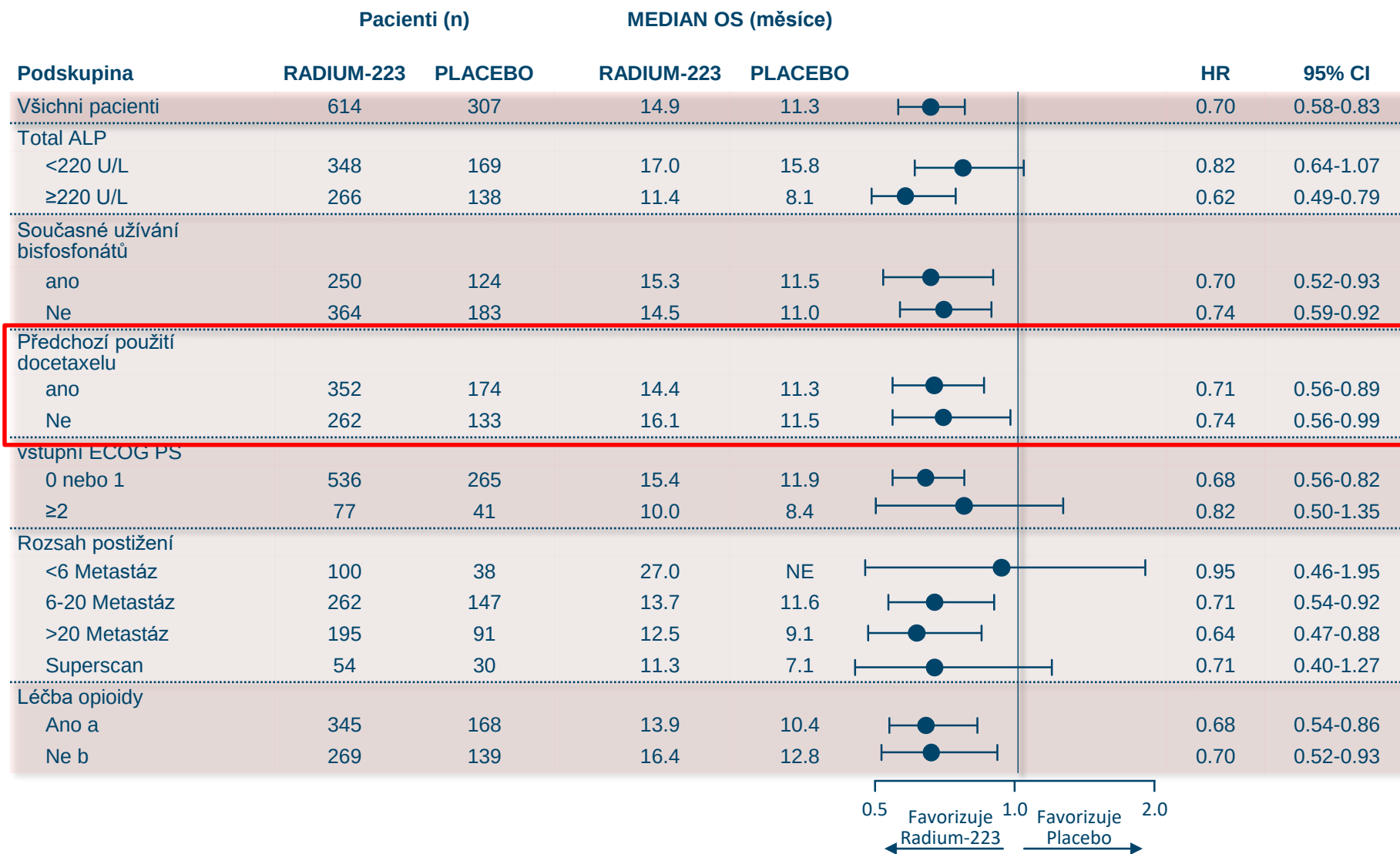
Aktualizovaná analýza potvrzuje 30% redukci rizika úmrtí ($HR=0.70$) ve skupině pacientů léčenou radiem-223 ve srovnání se skupinou léčenou placebem



— Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
— Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

ALSYMPCA aktualizovaná analýza:

Radium-223 prodlužuje OS napříč všemi podskupinami pacientů

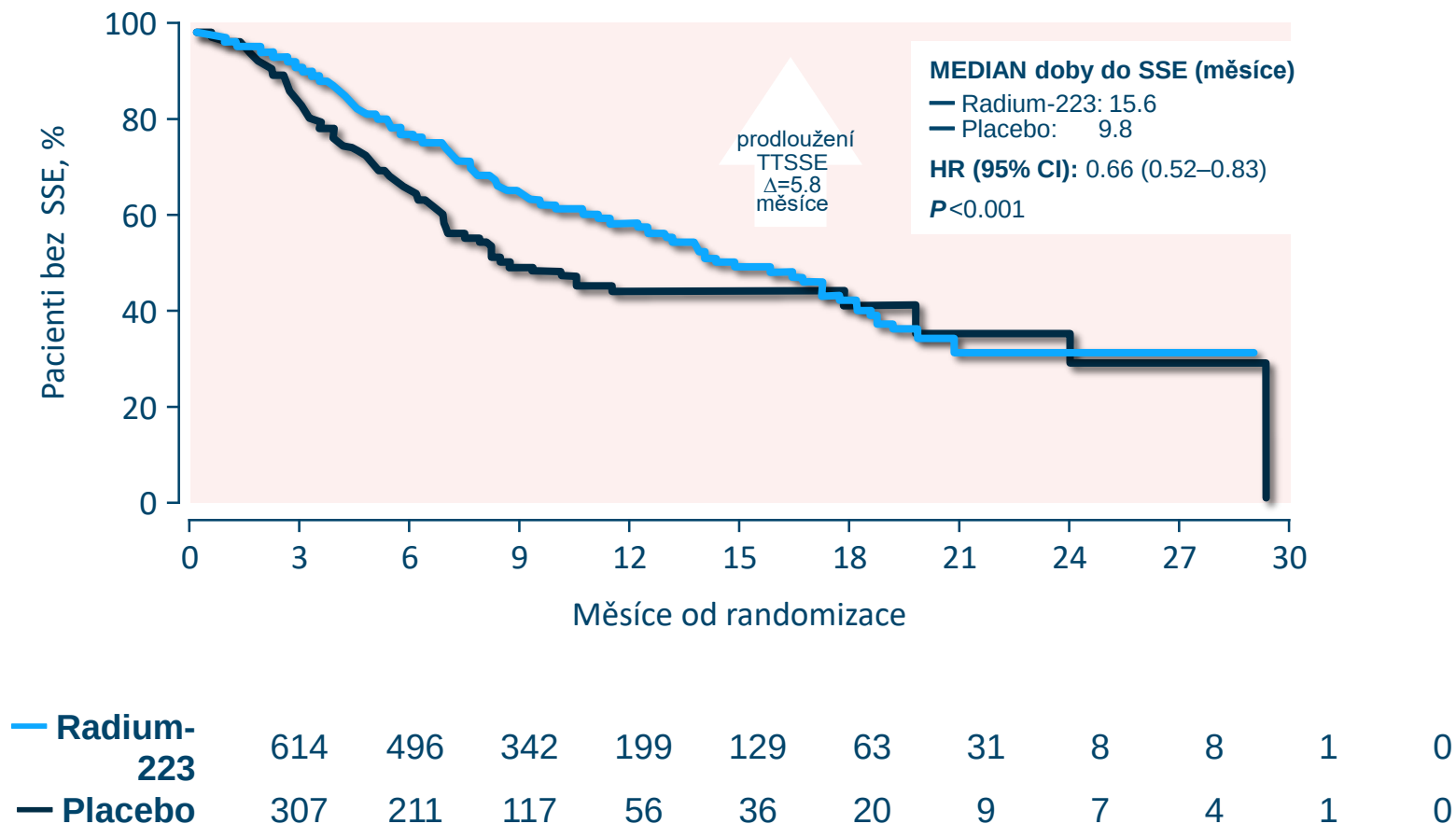


a. Zahrnuje pacienty se score 2 nebo 3 dle World Health Organization (WHO) žebříčku nádorové bolesti
b. zahrnuje pacienty bez bolesti nebo bez léčby opioidy v úvodu a pacienty se score 1 dle WHO žebříčku nádorové bolesti.

SOURCE: Parker C, et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213–23.

ALSYMPCA : aktualizovaná analýza

Radium-223 signifikantně prodlužuje dobu do SSE



BSoC, nejlepší standardní péče; SSE, symptomatické skeletální příhody.

SOURCE: Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213–23.

Parker C, Lewington V, Shore N, et al. Targeted alpha therapy, an emerging class of cancer agents: a review. *JAMA Oncol.* 2018;4:1765e 1772

ALSYMPCA aktualizovaná analýza: srovnání bezpečnostního profilu mezi ramenem Radium-223 vs Placebo

Počet pacientů s AEs ve více jak ≥5% v léčebném rameni

příhoda	RADIUM-223 (n=600)				PLACEBO (n=301)			
	Všechny stupně, n (%)	Stupeň 3, n (%)	Stupeň 4, n (%)	Stupeň 5, ^a n (%)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3, n (%)	Stupeň 4, n (%)	Stupeň 5, ^a n (%)
Hematologické AEs								
Anemie	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenie	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenie	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
Ne-hematologické AEs								
zácpa	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
průjem	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
zvracení	111 (19)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenie	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
únava	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Celkové fyzické zhoršení	27 (5)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Periferní edémy	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
horečka	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonie	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0

. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol 2014; 15:1397.

SOURCE: Parker C, et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213–23.

Trombocytopenie G3+4 vyšší u předléčených docetaxelem (9% vs. 3%).

A final analysis of long-term safety data for up to three years after the last dose of radium-223

- 1 nemocný z 405 – aplastická anémie
- 0 případů akutní myeloidní leukémie, myelodysplastický syndrom
- BMA zahájit před aplikací Alpharadinu!! ESMO guidelines

Xofigo SPC



- Přípravek Xofigo v monoterapii nebo **v kombinaci s** analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (**LHRH**) je indikován **k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz**, jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC

Kombinace radium-223 + abirateron

- mCRPC, asymptomatický, bez předchozí léčby cytostatiky – abiraterone+PDN
 - **Ra 223 vs. Placebo**
 - nejméně jedna symptomatická kostní příhoda nebo smrt 49% vs 47%
 - Skeletal related event free survival 22,3 měs. vs. 26 měs.
 - 22% zvýšení rizika kostní příhody u Ra 223
 - Fraktury 29% vs. 11 %
 - Pouze 40% inhibitory osteoklastů
 - **Snížení celkového přežití ve skupině Ra 223 klinicky významný, ne statisticky (30,7 vs. 33,3 měs, HR 1,195)**

ERA 223 závěry

- The addition of radium-223 to abiraterone acetate plus prednisone or prednisolone did not improve symptomatic skeletal event-free survival in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases, and was associated with an **increased frequency of bone fractures compared with placebo.**
- **Thus, we do not recommend use of this combination**

Osnova

1. Incidence kostních metastáz
2. Symptomatologie
3. Diagnostika
4. Terapie lokální
- 5. Systémová léčba**

Bone modifying (targeted) agents

- Bisfosfonáty (BP)
- Monoklonální protilátky – denosumab

Bone modifying (targeted) agents

Supplementary Table S1. Summary of antiresorptive treatments in cancer patients

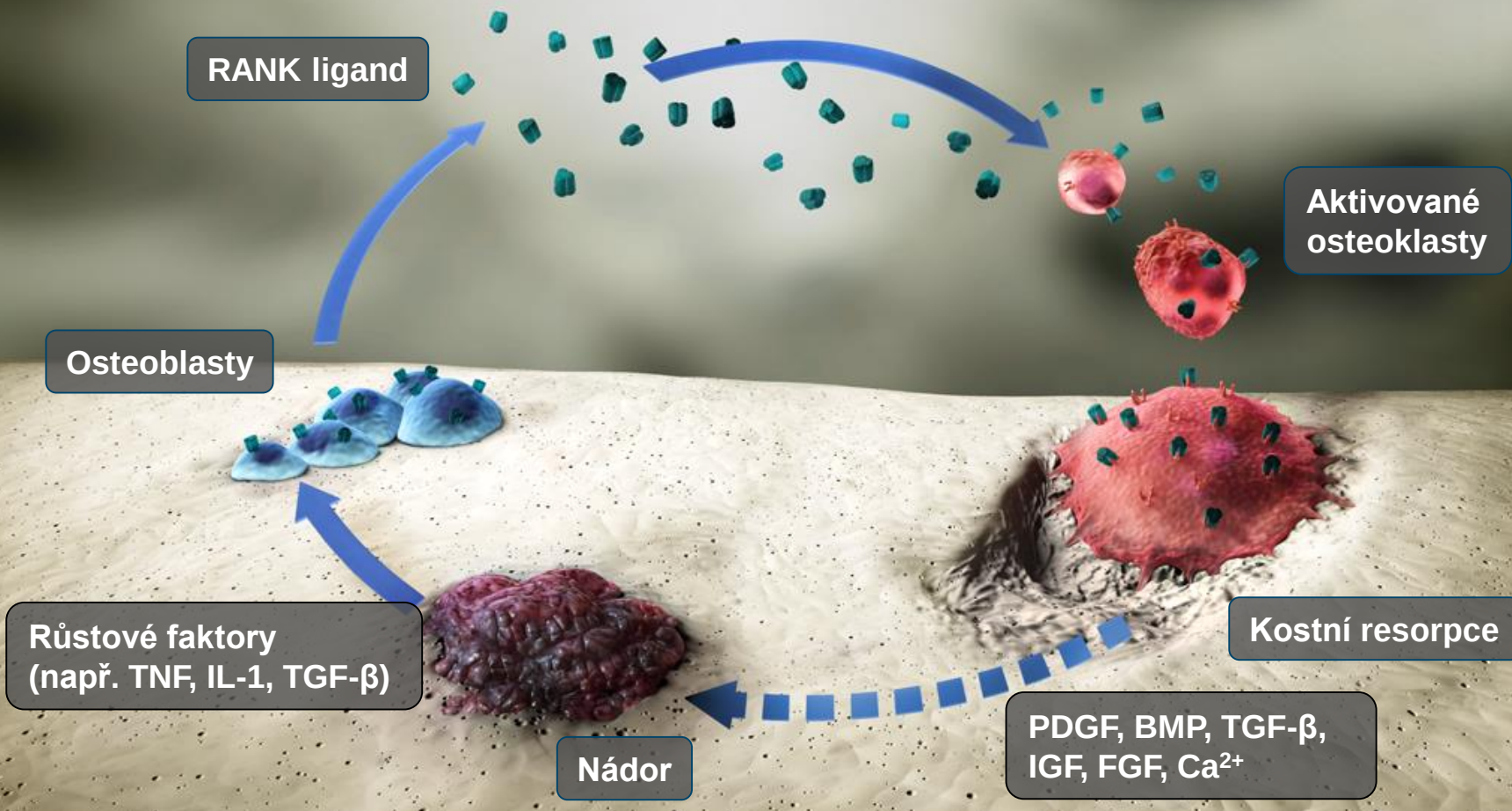
Treatment	Indication	Typical administration
Treatment of bone metastases and myeloma bone disease		
Denosumab ^{a,b}	All solid tumours	120 mg s.c. every 4 weeks
Zoledronate ^{a,b}	All solid tumours and MM	4 mg i.v. every 3–4 weeks
Pamidronate ^{a,b}	Breast cancer and MM	90 mg i.v. every 3–4 weeks
Clodronate ^a	Osteolytic lesions	1600 mg p.o./day
Ibandronate ^a	Breast cancer	50 mg p.o./day 6 mg i.v./month

a EMA-approved. b FDA-approved.

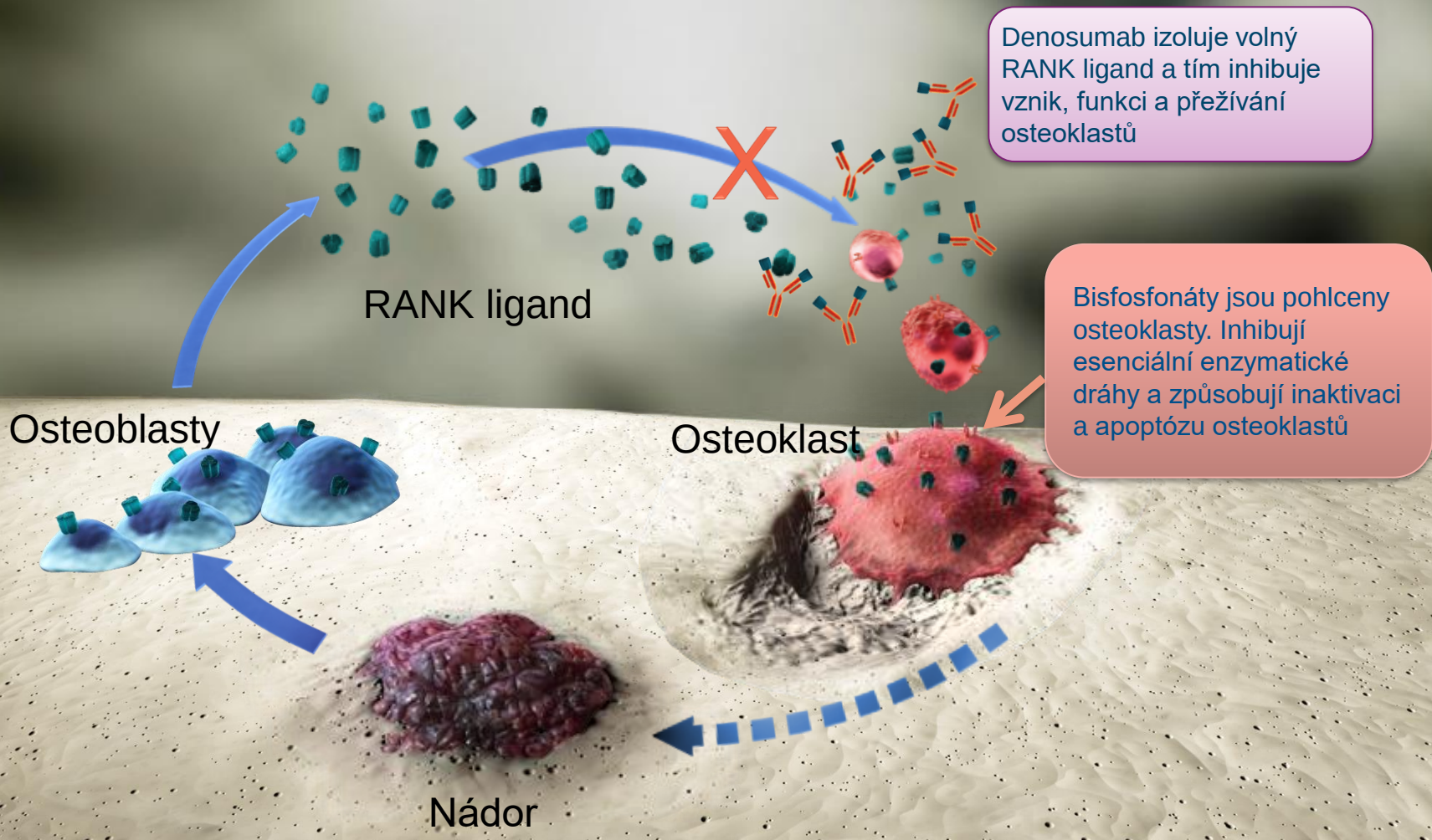
Selekce BTA Coleman 2020 ESMO Guidelines

- Individuálně u každého pacienta
- Zhodnocení rizika SRE, celkového stavu nemocného, kontrola onemocnění
- Vhodná suplementace Ca 500 mg -1 g denně, vitamin D3 (400-800 IU/den)
- Redukce morbidity, především ve smyslu snížení SRE, terapie hyperkalcémie
- Zahajujeme u většiny s kostními metastázami, zvažovat individuálně u nemocných s malou pravděpodobností vzniku SRE, s limitovaným přežitím (progredující jaterní metastázy při chemoterapii)
- Cesta podání, preference nemocného
- Preferován denosumab, ale bisfosfonáty cost efektivnější
- **zoledronat nebo denosumab**
 - Doporučeno zahájit u všech nemocných s ca prsu, prostaty (symptomatických i asymptomatických)
 - Nádory plic, ledvin, a ostatní solidní tu s předpokladem přežití více než 3 měsíce a klinicky signif. kostními metastázami
- BTA zahájit v době dg. kostních meta a zvažovat pokračování dle dalšího vývoje onemocnění
- Bisfosfonáty mohou být přerušeny po 2 letech u pacientů v remisi onemocnění
- Zoledronat možné podávat v deeskalační dávce á 12 týdnů, preferenčně po 3-6 měsíční terapii á 4 týdny
- Denosumab by měl být podáván á 4 týdny
- Podání bisfosfonátů (zoledronat) k supresi rebound osteolýzy je doporučeno pokud byl denosumab vysazen na více než 6 měsíců

RANK ligand je základním mediátorem bludného kruhu kostní destrukce¹

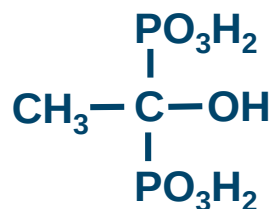


Denosumab a bisfosfonáty přerušují bludný kruh

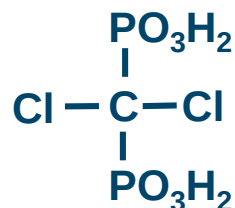


Dvě skupiny bisfosfonátů

Nedusíkaté BS



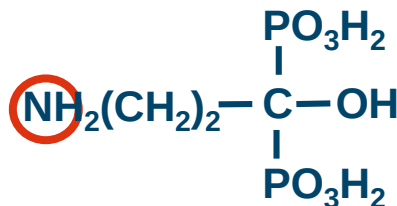
etidronát (Didronel*)



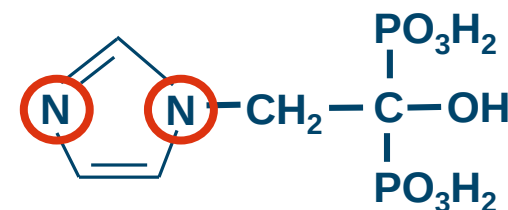
klodronát (Bonefos**)

Dusíkaté (nBS)

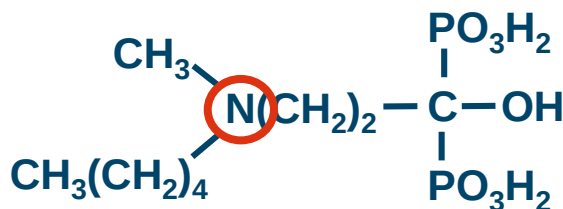
Účinnější inhibitory kostní resorpce



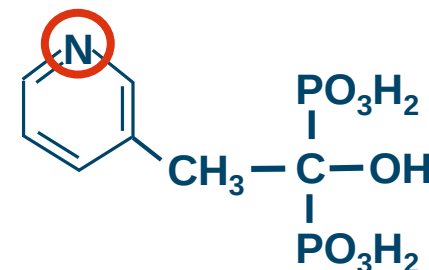
pamidronát (Aredia***)



zoledronát (Zometa***)



ibandronát (Bondronat****)



risedronát (Actonel*)

*Procter & Gamble Pharmaceuticals

**Schering

***Novartis Pharmaceuticals

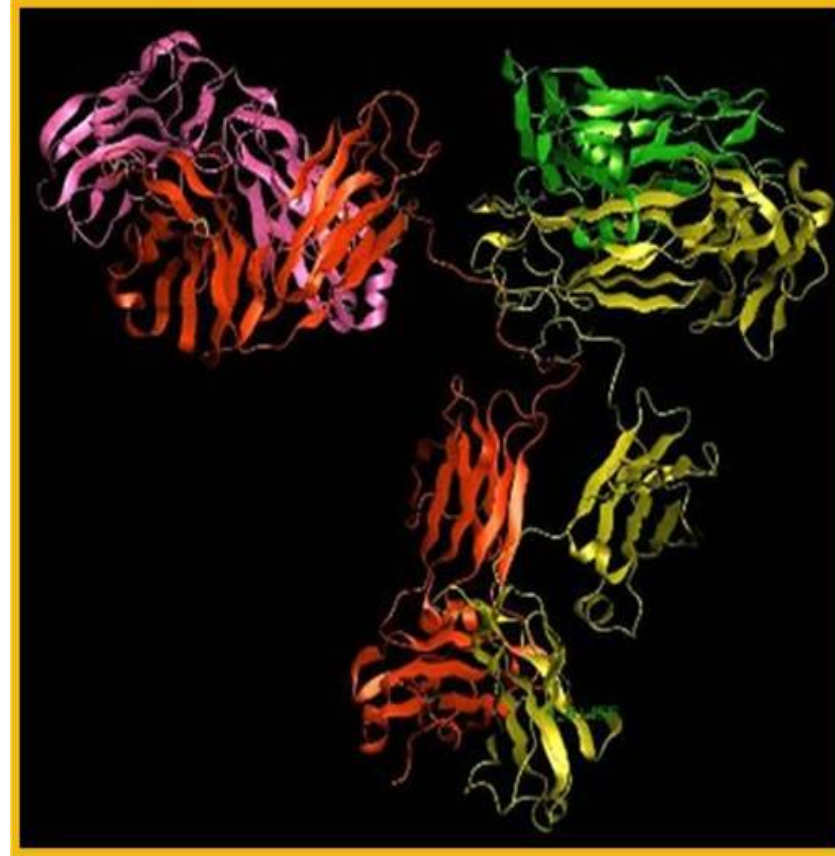
****Hoffmann-La Roche

Praktické aspekty – výběr BMA

- klíčově důležitá **compliance pacientů** k léčbě
- perorální léčba (velikost tablet, užívání nalačno a povinný interval do nejbližšího jídla, stejně tak GIT nežádoucí účinky - dyspepsie a průjmy)
- mezinárodní guidelines - upřednostnění parenterálního podání
- **hyperkalcémie – jednoznačná indikace i.v. podání nebo S.C.**

Denosumab - inhibice RANK ligandu¹

- Denosumab je plně humánní monoklonální protilátka, která se váže na lidský RANK ligand s vysokou afinitou a specificitou¹
- Vazbou na RANK ligand brání denosumab aktivaci receptoru RANK na povrchu osteoklastů a jejich prekursorů¹



1. McClung MR et al. *New Engl J Med* 2006;354:821–31.
2. Stopeck AT et al. *J Clin Oncol* 2010;28:5132–9.
3. Fizazi K et al. *Lancet* 2011; *Lancet* 2011;377:813–22.
4. Henry DH et al. *J Clin Oncol* 2011;29:1125–32.

Integrovaná analýza: shodný design studií¹

N = 5 723

Karcinom prsu
N = 2 046

Karcinom prostaty
N = 1 901

**Solidní nádory + mnohočetný
myelom**
N = 1 776

R
A
N
D
O
M
I
Z
A
C
E

denosumab
120 mg s.c. Q4W
+
placebo
i.v. Q4W*
(n = 2861)

denní suplementace
kalciem (≥ 500 mg) a vitaminem D (≥ 400 IU)

zoledronová kyselina
4 mg i.v. Q4W*
+
placebo
s.c. Q4W
(n = 2862)

Vstupní kritéria:

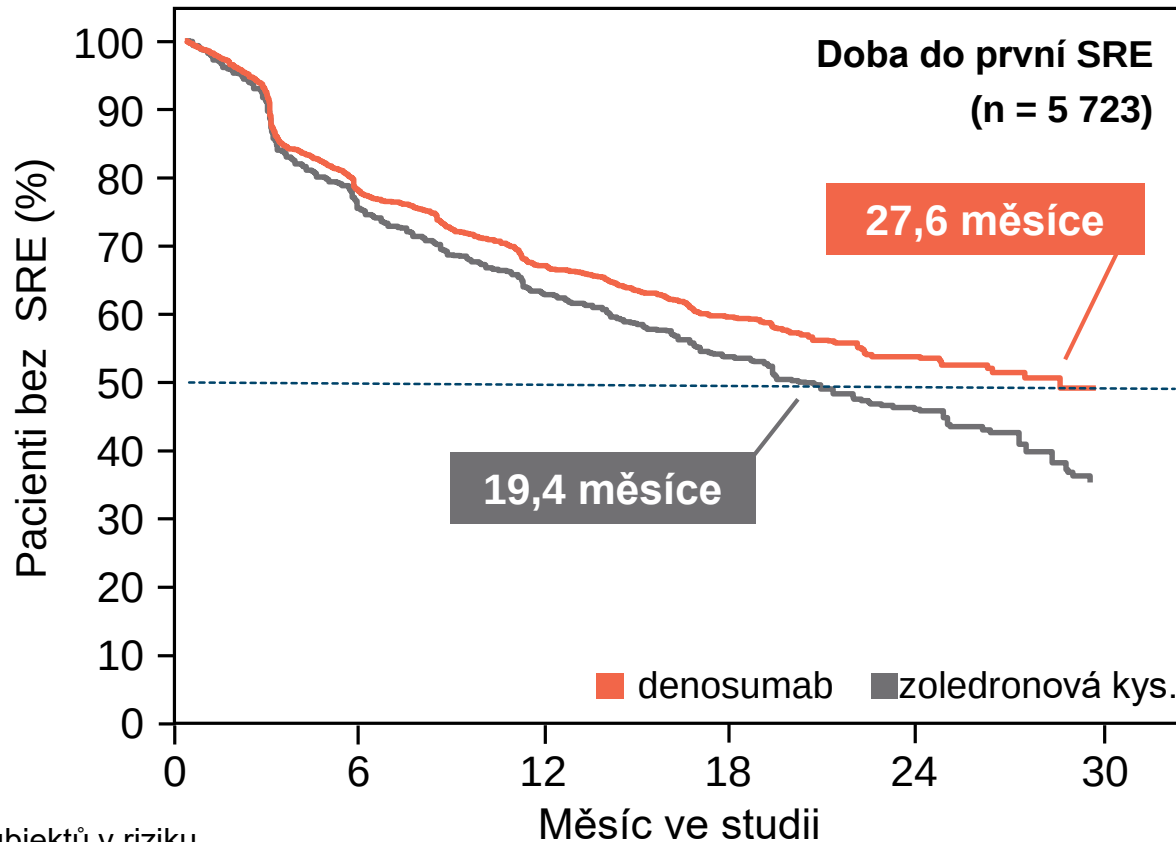
- Pacienti s ≥ 1 kostní metastázou/lézí

*Dle protokolu a SPC Zometa® byl i.v. přípravek upraven dle vstupní clearance kreatininu a následné dávkové intervaly stanoveny dle sérového kreatininu

Q4W, každé 4 týdny

1. Lipton A, et al. Eur J Cancer 2012;48:3082-3092.

Signifikantně delší čas (8,2 měsíce) bez 1. SRE denosumab vs. zoledronová kyselina¹



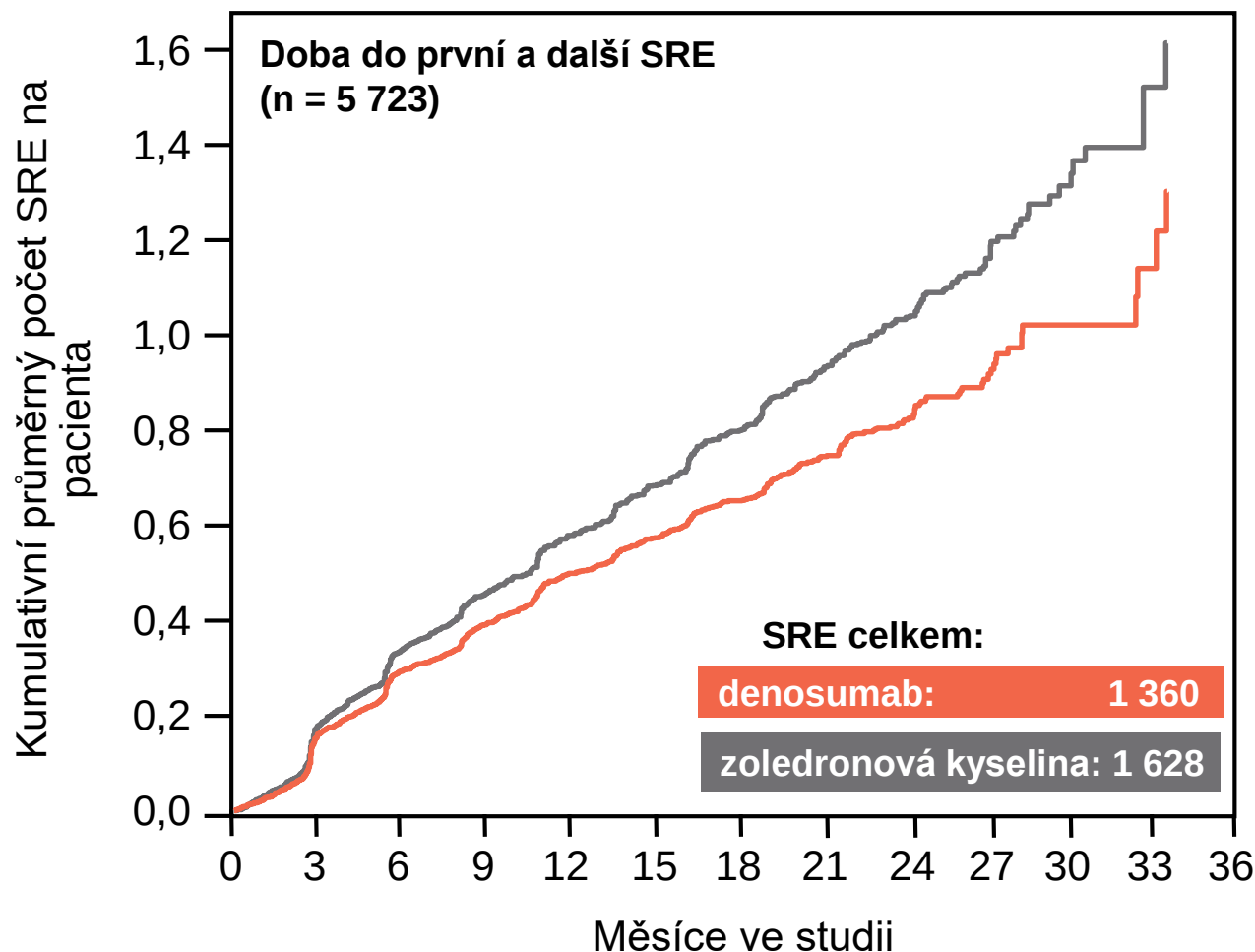
HR = 0,83
(95% CI: 0,76–0,90)
 $p < 0,001$ (superiorita)

17 %
redukce
rizika

počet subjektů v riziku

zoledronová kys.	2 861	1 596	991	522	178	26
denosumab	2 862	1 666	1 077	570	197	22

Signifikantně méně SRE denosumab vs. zoledronová kyselina



RR = 0,82
(95% CI, 0,75–0,89)
 $p < 0,001$ (superiorita)

18%
redukce
rizika

Vybrané výsledky bezpečnosti

Incidence, n (%)	zoledronová kys. (n = 2 836)	denosumab (n = 2 841)
Infekční AE	1218 (42,9%)	1233 (43,4%)
Závažné infekční AE	309 (10,9%)	329 (11,6%)
Reakce akutní fáze (první 3 dny)	572 (20,2%)	246 (8,7%)
Kumulativní četnost ONJ	37 (1,3%)	52 (1,8%)
Rok 1	15 (0,5%)	22 (0,8%)
Rok 2	28 (1,0%)	51 (1,8%)
Hypokalcémie	141 (5,0%)	273 (9,6%)
Nová primární malignita	18 (0,6%)	28 (1,0%)

Není nutné monitorování renálních funkcí, nicméně pacienti se závažnou renální nedostatečností mají vyšší riziko hypokalcémie a hypofosfatémie, častější kontroly!!

Meta analýza 14 studií fáze III, 10192 pacientů

1. redukci rizika SRE

- denosumab > placebo OR 0,49, 95% CI: 0,37-0,75
- zoledronat > placebo OR 0,57, 95% CI: 0,41-0,77
- pamidronat > placebo OR 0,55, 95% CI: 0,41-0,72
- Ibandronat bez redukce

2. redukce rizika patologických fraktur

- denosumab > placebo OR 0,50, 95% CI: 0,32-0,79
- zoledronat > placebo OR 0,61, 95% CI: 0,43-0,86

3. Redukce nutnosti radioterapie

- denosumab > placebo OR 0,51, 95% CI: 0,35-0,75
- pamidronat > placebo OR 0,67, 95% CI: 0,52-0,86
- zoledronat > placebo OR 0,70, 95% CI: 0,52-0,96

Efektivnější denosumab

Toxicity comparison for bisphosphonates versus denosumab

	Denosumab	Bisphosphonates
Route of administration	Subcutaneous	Intravenous
Osteonecrosis of the jaw	X	X
Hypocalcemia	X	X
Nephrotoxicity		X
Atypical femoral fractures	X	X
Renal elimination/need for dose adjustment in renal insufficiency		X
Flu-like symptoms (acute-phase reaction)		X
Bone, joint, muscle pain		X

UpToDate®

Nejčastější nežádoucí účinky BTA

Preparát	Způsob podání	Renální toxicita	RAF **	Dyspepsie	Průjem	ONJ ***
Bisfosfonáty						
Klodronát 1500 mg	i.v.	+	0	0	0	0
Klodronát 800 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
Klodronát 520 mg (2x)	p.o.	0	0	+	++	0
Ibandronát 6 mg	i.v.	0	+	0	0	+
Ibandronát 50 mg	p.o.	0	0	+	0	0
Zoledronát 4 mg	i.v.	++	++	0	0	++
Pamidronát 90 mg	i.v.	++	++	0	0	++
MAB *						
Denosumab	s.c.	0	+	0	0	++

* MAB – monoklonální protilátka; **RAF – reakce akutní fáze; *** ONJ – osteonekróza čelisti

BF, aplikace, toxicita

- **P.o.** - klodronat, ibandronat – nižší biolog. dostupnost léčiva, více GIT NÚ, nižší compliance, ↓ významná renální toxicita
- **I.v.** – lepší farmakokinetika, jednoznačná indikace u hyperkalcémie, toxicita závisí na druhu, dávce, rychlosti a frekvenci podání
- Snížení dávky a zpomalení rychlosti aplikace
↓ **akutní toxicitu**
- Prodloužení intervalu mezi jednotlivými aplikacemi
↓ **chronickou toxicitu**

Preventivní opatření - renální funkce

Po zahájení léčby:

- Stanovení sérového kreatininu před podáním každé dávky kys. zoledronové
- Při zjištění poruchy renální funkce během léčby vysadit kys. zoledronovou a léčbu znovu zahájit při návratu hodnot kreatininu do rozmezí 10 % od výchozí hodnoty
- Při přetrvávající renální poruše a klin. nutnosti pokračování v léčbě → snížení dávky a prodloužení doby infuze

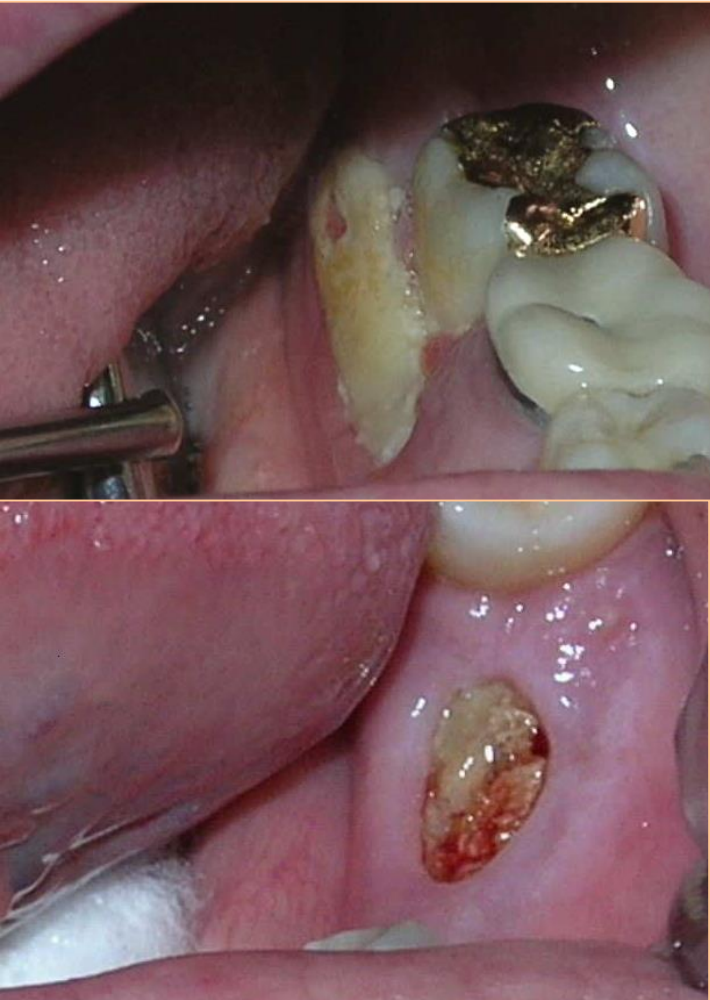
Redukce dávky a rychlosti podání BP při renální dysfunkci

Clearance kreatininu (ml/h)	pamidronát	zoledronát	ibandronát
> 90	90 mg/2 h	4 mg/15 min	6 mg/1h
60 – 90	Prodloužit délku aplikace na 90 mg/4 h	4 mg/15 min	Plná dávka
30 – 60		3 mg/15 min	Plná dávka
< 30	Podání se nedoporučuje	Podání se nedoporučuje	Redukce dávky na 2 mg/1 h

U zoledronátu a pamidronátu se doporučuje kontrola renálních funkcí před zahájením léčby a před každou aplikací.

U ibandronátu je vhodná kontrola renálních funkcí na začátku léčby; průběžné kontroly před jednotlivými aplikacemi nejsou nutné.

Osteonekróza čelisti (ONJ):



Definice ONJ

- Odhalená kost v maxilofaciální oblasti objevující se v souvislosti se stomatologickým zákrokem nebo i spontánně
- Bez známek hojení po 6 týdnů přes odpovídající stomatol. péči
- Bez metastatického postižení a osteoradionekrózy

Diagnostika Klinicky: odhalená kost, píštěl

- **Zobrazovací metody:** panoramatický RTG snímek, CT
- Incidence lehce vyšší, ne signifikantně u denosumab vs. bisfosfonáty (1.9 vs 1.3%) st. F. III

- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125.

^a Refer for appropriate dental evaluation and care as soon as possible.
Weitzman R, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62(2):148-152.

ONJ – výskyt / rizikové faktory

Výskyt

- **Incidence:** retrospektivní analýzy: 1-7 %
prospektivní studie (MM): 3,7 % (follow-up 4 roky)
výskyt ve všech reg. studiích se ZOL: 0,1 %
- Cca **60 %** případů vzniklo v souvislosti se **stomatologickým zákrokem**
- Riziko vzrůstá s dávkou a délkou léčby
- Častější výskyt u **BC a MM**
- **Se zavedením preventivních opatření výskyt významně klesá**

Rizikové faktory

- | | |
|------------------------------|-------------------|
| ▪ chemoterapie, radioterapie | poruchy koagulace |
| ▪ léčba glukokortikoidy | cévní poruchy |
| ▪ infekce | anémie |
| ▪ onemocnění periodontu | kouření |
| ▪ malnutrice | požívání alkoholu |

ONJ – preventivní opatření a opatření během léčby

Před zahájením léčby

- Stomatologické vyšetření včetně panoramatického snímku čelisti
- Případná sanace fokusů infekce či problémových zubů
- Zvýšená hygiena dutiny ústní; zajištění dobré fixace zubních protéz protéz

V průběhu léčby

- Stomatologický zákrok jen pokud naprosto nezbytné
 - Preference co nejméně invazivního zákroku
- Zákrok vždy s ATB profylaxí (penicilinová ATB, makrolidy)
 - Dočasné přerušení léčby:

- *Neexistují data dokládající velký význam vzhledem k dlouhodobé retenci BPs v kostech*
- *Nicméně možno zvážit dočasné přerušení léčby (cca 2 měsíce před až 2 měsíce po zákroku)*

Osteonekróza čelisti - léčba

Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Odhalená/nekrotická kost u asymptomatických pacientů bez známek infekce	Odhalená/nekrotická kost spojená s bolestí a klinickými příznaky infekce	Odhalená/nekrotická kost spojená s infekcí a patologickou frakturou, extraaortální píštělí nebo osteolýzou přesahující dolní okraj mandibuly
Léčba: • Antibakteriální ústní voda (např. chlorhexidin) • Bez chirurgického zákroku	Léčba: • Antibakteriální ústní voda • Širokospektrá p.o.ATB (peniciliny lékem volby; event. makrolidy) • Analgetika • Pouze povrchový debridement	Léčba: • Antibakteriální ústní voda • Širokospektrá p.o.ATB • Analgetika • Chirurgický debridement nebo resekce

Kombinace BF s cílenou léčbou

- Bevacizumab, sunitinib může zvyšovat riziko vzniku ONJ

Ramírez L at al.: New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws, Oral Health Prev Dent 2014

Atypické zlomeniny femuru

- Subtrochanterická oblast a diafýza femuru
- Při podání denosumabu i BF
- Specifické RTG obrazy (transversální linie zlomu, periostální callus) + klinické symptomy (prodromální bolest, bilateralita)
- Riziko nízké, 3,2 - 50 případů na 100 000 léčených/rok, dlouhodobé užití zvyšuje riziko! (častější u dlouhodobé terapie – median 7 let, snížení rizika po vysazení)

Optimální délka léčby pomocí bisfosfonátů ??

- Od okamžiku diagnózy kostních metastáz **minimálně po dobu 6 měsíců** (potvrzená redukce počtu SRE) a dále po dobu **asi dvou let**.
- Více než dva roky – individuálně
- Zol standardně á 4 týdny vs. méně frekventní podání: nejméně 2 klin. studie vyloučily noninferioritu (interval 12 týdnů vs. 4 týdny) u **mBC** (stabilizace po roční iniciální léčbě á 4 týdny iv. BF)

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144:753-761.

Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporosis International.* 2009;20:1353-1362

Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500). http://abstracts.asco.org/144/AbstView_144_129791.html (Accessed on June 04, 2014)..

OPTIMIZE-2 trial - mBC

- - minimálně 9 dávek zol nebo pam, 400 žen
randomizace zol interval 4 vs 12 týdnů 
 - bez rozdílu SRE (23.2 vs 22 %)
 - podobný čas do první SRE (hazard ratio [HR] 1.06, 95% CI 0.70-1.60)
- ONJ 2 pacientky, v rameni á 4 týdny
- Podobné výsledky klinická studie ZOOM

Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol 2013; 14:663.

Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al.. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone. JAMA Oncology 2017.

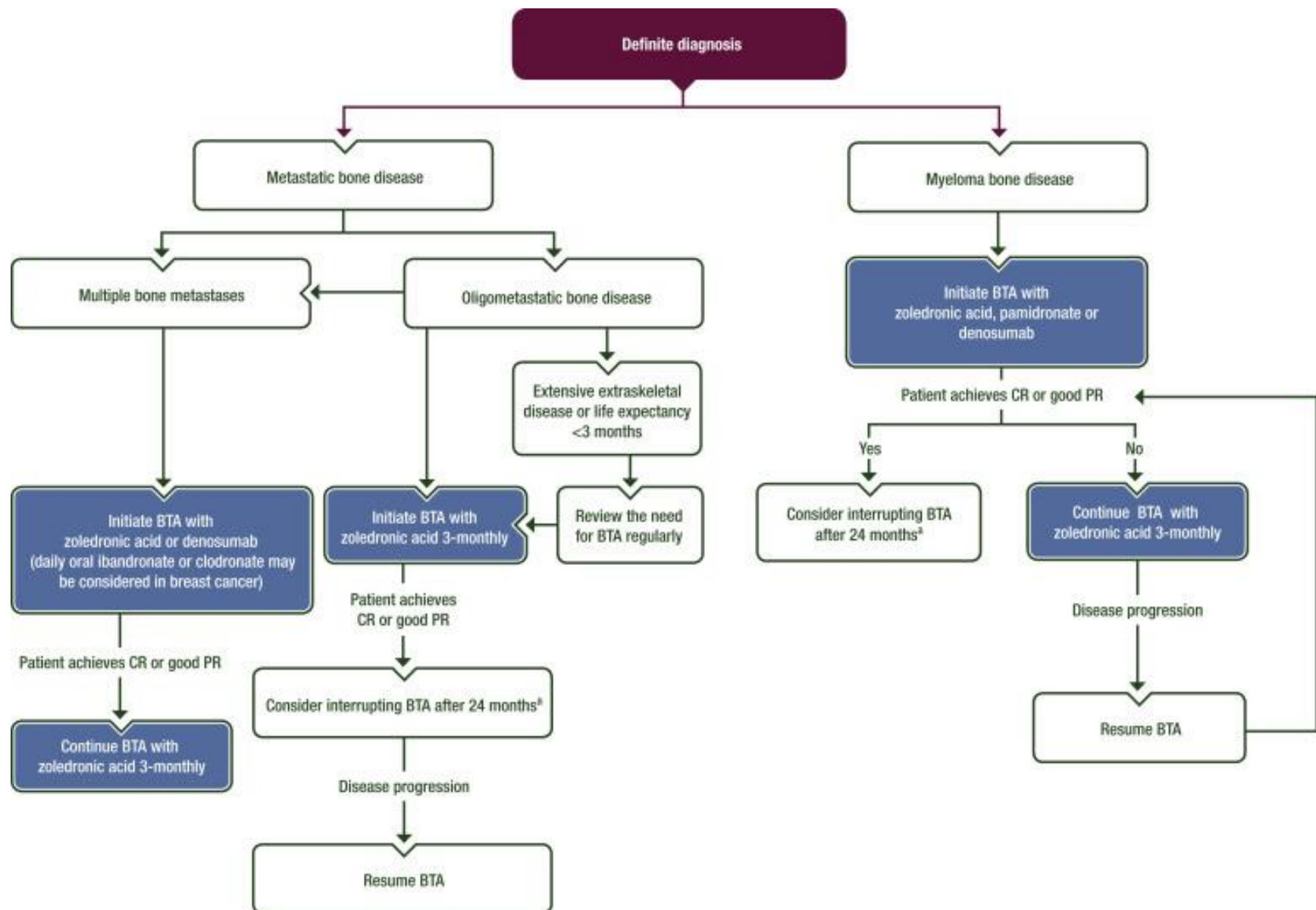
CALGB (Aliance) trial 70604

- 1822 pacientů s kostními MT (833 BC, 764 PC, 270 myelom, 45 ostatní)
- Zoledronat á 4 týdny vs. 12 týdnů po dobu 2 let
- bez signifikantního rozdílu v počtu pacientů s alespoň 1 SRE (29.5 vs 28.6%), v čase do 1. SRE, ve skóre bolesti nebo ve frekvenci a závažnosti AE
- Více nemocných vyžadovalo chirurgické přístupy
- Incidence ONJ nízká a obdobná v obou ramenech

Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317:48.

Yang M, Yu X. Management of bone metastasis with intravenous bisphosphonates in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of dosing frequency. Support Care Cancer. 2020;28(6):2533e2540.

ESMO guidelines 2020 - Coleman



Terapeutické indikace zoledronat (SPC):

- Prevence kostních příhod (patologických zlomenin, kompresivních zlomenin obratlů, radiační nebo chirurgická léčba kostí nebo nádorem indukovaná hyperkalcemie) u dospělých pacientů s pokročilou formou maligního nádorového onemocnění postihující kosti.
- Léčba dospělých pacientů s hyperkalcemií vyvolanou nádorovým onemocněním (TIH).

Zoledronat indikační omezení SÚKL

pro parenterální podání o síle 4mg je hrazena:

1. U pacientů s destrukcí kostí a hyperkalcemií provázející zhoubné nádory s kostními metastázami nebo bez nich
2. V 1. linii léčby osteoblastických a smíšených kostních metastáz solidních tumorů
3. V léčbě osteolytických lézí mnohočetného myelomu.

Xgeva SÚKL+ SPC 9/2021

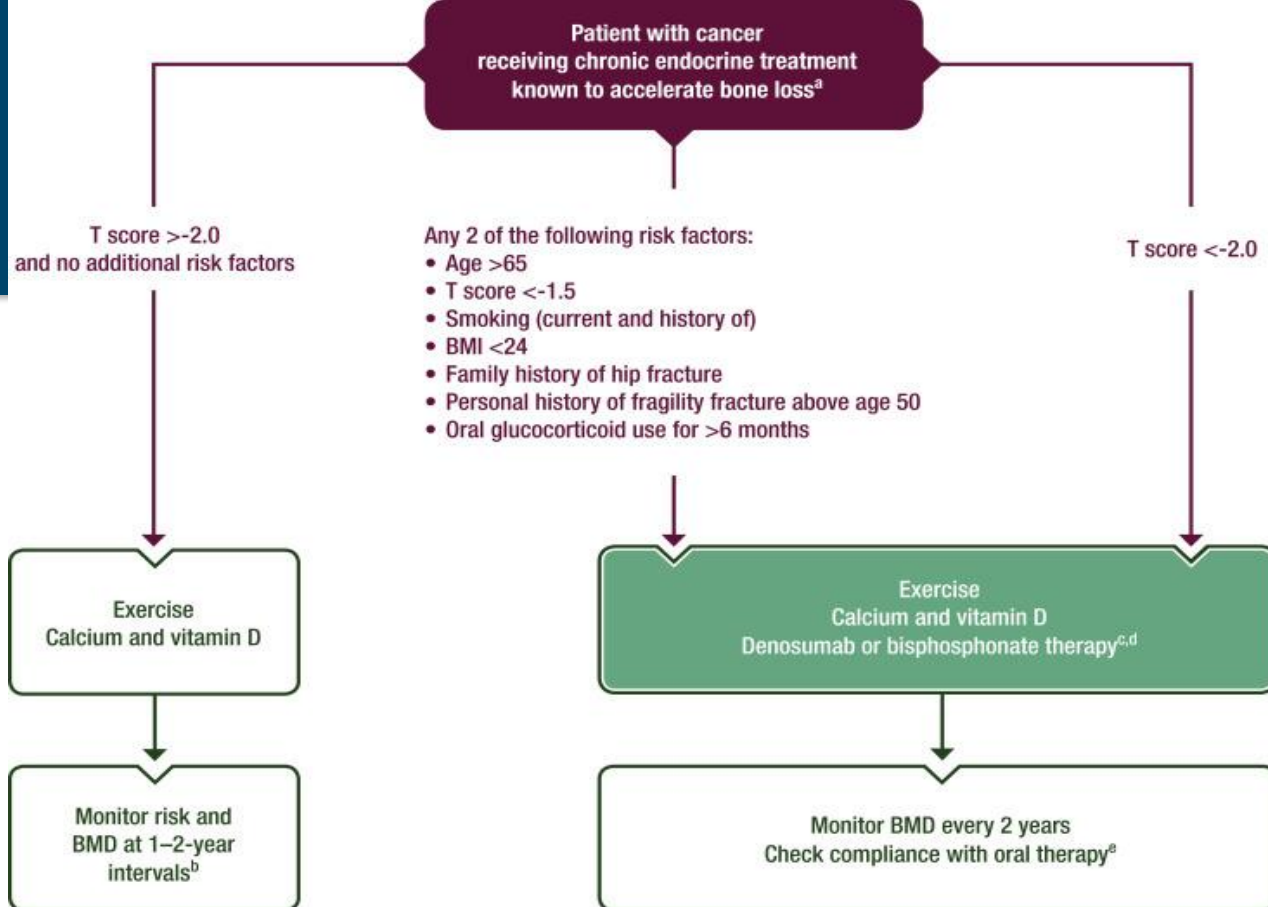
- **SPC:** Prevence kostních příhod (skeletal related events, SRE) (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti
- Denosumab je hrazen v prevenci kostních příhod u dospělých pacientů s nádorovým onemocněním s osteolytickými, osteoblastickými nebo smíšenými kostními metastázami solidních tumorů.

Modrá kniha ČOS

- Optimální délka léčby není stanovena. Ve většině klinických studií s BP byla léčba zkoumána po dobu 2 let. V individuálních případech je možné v léčbě pokračovat delší dobu.
- Lze konstatovat, že režim s 12týdenní aplikací ZOL je stejně účinný a o něco méně toxický než 4týdenní režim a vzhledem k výhodnějšímu režimu aplikace z hlediska pacienta i poskytovatele péče, ho lze doporučit.
- Objevují se data, že 12týdenní interval i v případě denosumabu prokazuje srovnatelné výsledky, nicméně na definitivní zhodnocení je potřeba vyčkat na výsledky studií s adekvátním počtem pacientů a proto se v běžné klinické praxi nadále doporučuje podávání á 4 týdny.²⁸
- BMA oddalují vznik skeletálních příhod, snižují bolest a zlepšují kvalitu života
- Zoledronová kyselina je nejúčinnějším bisfosfonátem, je doporučován režim aplikace každých 12 týdnů
- Denosumab je účinnější než zoledronová kyselina v prevenci SRE
- Před zahájením terapie BMA je vhodná stomatologická kontrola
- Současně s podáváním BMA se doporučuje podávat kalcium a vitamin D3
- Terapie BMA se ukončuje při výrazném zhoršení stavu pacienta nebo při významné toxicitě

ESMO guidelines 2020 – úbytek kostní hmoty z důvodu protinádorové terapie

- Antiresorpční terapie se doporučuje
 - u žen, které dostávají IA nebo OFS
 - u mužů na ADT (androgen deprivační terapie) > 6 měsíců s kostní demzitou T skóre <-2 nebo s ≥ 2 rizikovými faktory pro zlomeninu
- Denosumab 60 mg každých 6 měsíců je léčba první volby k prevenci zlomenin u mužů s ADT a postmenopauzálních žen s časným karcinomem prsu s nízkým rizikem recidivy onemocnění (možné zol á 6 měs., p.o. BF))
- Doporučení:
 - dieta bohatá na vápník,
 - cvičení, stop kouření, omezení alkoholu,
 - vitamin D3 1000- 2000 IU,
 - pokud dieta není statečná k zajištění příjmu Ca, pak 500-1000 mg denně p.o.



ADT, androgen deprivation therapy; AI, aromatase inhibitor; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; DXA, dual X-ray absorptiometry; ONJ, osteonecrosis of the jaw.

^a Include AIs and ovarian suppression therapy/oophorectomy for breast cancer and ADT for prostate cancer.

^b If patients experience an annual decrease in BMD of $\geq 10\%$ (or $\geq 4\%$ – 5% in patients who were osteopenic at baseline) using the same DXA machine, secondary causes of bone loss such as vitamin D deficiency should be evaluated and antiresorptive therapy initiated. Use lowest T score from spine and hip.

^c Six-monthly intravenous zoledronate, weekly oral alendronate or risedronate or monthly oral ibandronate for the duration of endocrine treatment/for up to 5 years.

^d Denosumab as first-line treatment followed by bisphosphonates (together for up to 5 years).

^e Although ONJ is a very rare event with bone protection doses of antiresorptives, regular dental care and attention to oral health is advisable

Prevention of treatment induced bone loss		
Denosumab ^{a,b}	Prostate cancer on ADT	60 mg s.c. 6-monthly
Denosumab ^b	Breast cancer	60 mg s.c. 6-monthly
Zoledronate	Breast cancer ^c	4 mg i.v. 6-monthly
	Prostate cancer on ADT ^c	5 mg i.v. 12-monthly
Alendronate	Breast cancer ^c	70 mg p.o./week
	Prostate cancer on ADT ^c	
Risedronate	Breast cancer ^c	35 mg p.o./week
	Prostate cancer on ADT ^c	
Ibandronate	Breast cancer ^c	150 mg p.o./month
	Prostate cancer on ADT ^c	
Pamidronate	Not recommended	90 mg i.v. every 3 months

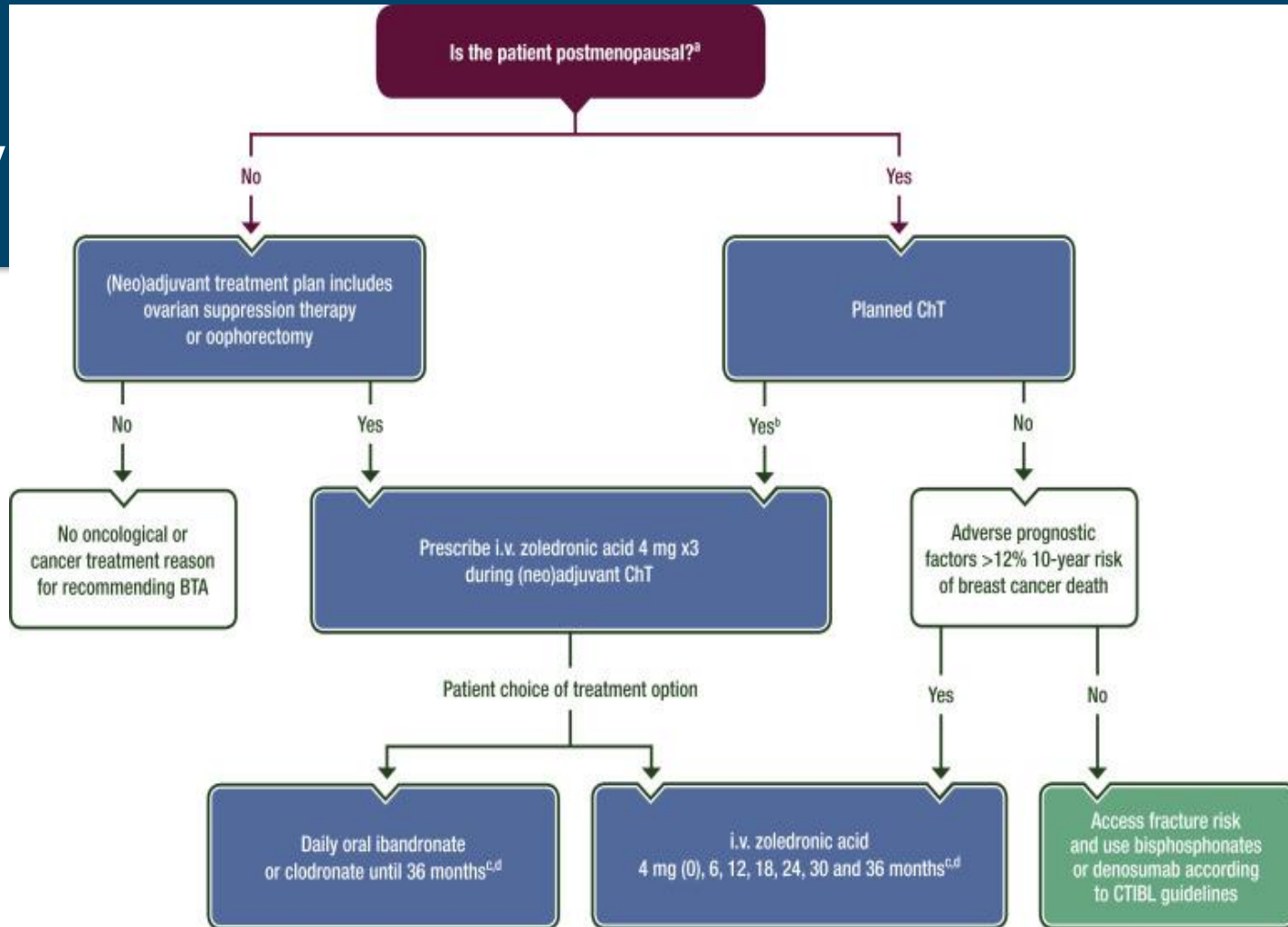
ADT, androgen deprivation therapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, United States Food and Drug Administration; i.v., intravenous; MM, multiple myeloma; p.o., orally; s.c., subcutaneous. a EMA-approved. b FDA-approved. c Not approved by regulatory agencies but recommended by international guidelines

Prevence metastáz - ca prsu

– ESMO guidelines 2020

- Různé výsledky
- Metaanalýza z roku 2017 prokázala výhodu užití adjuvančních bisfosfonátů u postmenopauzálních žen (snížení rekurencí především v kostech a snížení úmrtí na ca prsu) u postmenopauzálních žen (nebo premeno + suprese ovar. funkce)
- BTA u časného karcinomu prsu dvojí funkci: inhibici metastáz a prevenci úbytku kostní hmoty způsobeného léčbou.
- Inhibice metastáz: u pacientů se středním až vysokým rizikem recidivy.
- **zoledronát**, spolu s (neo)adjuvanční ChT a poté podávaný každých 6 měsíců
- denně **ibandronát** nebo **klodronát p.o.**
- Optimální doba terapie není známa (2-5 let)

Algorithm for use of bone-targeted treatments in early breast cancer



BTA, bone-targeted agent; ChT, chemotherapy; CTIBL, cancer treatment-induced bone loss; i.v., intravenous; IUD, intrauterine device; FSH, follicle-stimulating hormone.

^a If not clinically assessable (i.e. hysterectomy/IUD) then ensure age >55 and/or serum FSH is in postmenopausal range (patient must not be receiving concurrent therapies that can affect the hypophyseal pituitary gonadal axis).

^b Patients already on weekly oral bisphosphonates for osteoporosis should be considered for a treatment change and follow algorithm.

^c Include vitamin D3 800–2000 IU (plus calcium 1000 mg daily if low calcium diet).

^d May switch from oral to i.v. therapy or vice versa if tolerability issues.

Duration of treatment is not well defined and may vary between 2 and 5 years.

Prevention of breast cancer metastases		
Zoledronate	Postmenopausal early breast cancer ^c	4 mg i.v. 6-monthly
Zoledronate	Postmenopausal early breast cancer ^c	4 mg i.v. monthly x 6- then 3–6-monthly
Clodronate	Postmenopausal early breast cancer ^c	1600 mg p.o./day
Ibandronate	Postmenopausal early breast cancer ^c	50 mg p.o./day
Denosumab	Not recommended	60 mg s.c. 6-monthly
Prevention of prostate cancer metastases		
Denosumab	Not recommended	120 mg s.c./month

ADT, androgen deprivation therapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, United States Food and Drug Administration; i.v., intravenous; MM, multiple myeloma; p.o., orally; s.c., subcutaneous. a EMA-approved. b FDA-approved. c Not approved by regulatory agencies but recommended by international guidelines

Závěr

- Správná diagnostika, multioborová spolupráce
- Kombinace lokální a systémové léčby
- Léčba inhibitory osteoklastů je součástí léčby metastatického postižení skeletu založené na terapii primárního nádoru
- Volba na základě compliance pacienta, nežádoucích účinků
- Prevence a správný management nežádoucích účinků

