

Tomasz Ząbkowski, Henryk Zieliński, Tomasz Syryło,  
Marcin Wajszczuk

Received: 15.03.2011

Accepted: 25.03.2011

Published: 29.04.2011

## Przeciwciała monoklonalne w profilaktyce złamań kości u pacjentów z długotrwałą terapią antyandrogenową (ADT) w raku gruczołu krokowego

Monoclonal antibodies in prophylaxis of skeletal fractures in patients with long-term androgen deprivation therapy due to prostate cancer

Klinika Urologii WIM w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Henryk Zieliński

Adres do korespondencji: Dr n. med. Tomasz Ząbkowski, Klinika Urologii, Wojskowy Instytut Medyczny,

Centralny Szpital Kliniczny MON, ul. Szaserów 128, 04-349 Warszawa, tel. kom.: 791 533 555, e-mail: tom.uro@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

W badaniach nad nowo rozpoznawanymi nowotworami złośliwymi u mężczyzn najczęściej opisywany jest rak gruczołu krokowego. Choroba ta dotyczy głównie starzejącej się populacji męskiej. W Polsce wśród nowotworowych przyczyn zgonów rak stercza zajmuje trzecie miejsce, po raku płuc i żołądka. Wczesna i szybka diagnostyka tej choroby warunkuje skuteczne leczenie radykalne. Uznaną metodą leczenia raka prostaty jest terapia antyandrogenowa, jednak temu rodzajowi leczenia farmakologicznego towarzyszy utrata masy kostnej, która może skutkować złamaniami kości i niebezpiecznymi zdarzeniami kostnymi. Leczenie przeciwandrogenowe powoduje zwiększenie resorpcji kości, zmniejszenie gęstości mineralnej kości (*bone mineral density*, BMD), jak również zwiększenie ryzyka złamań u chorych na raka gruczołu krokowego i związane z nimi pogorszenie przeżycia całkowitego. Im dłuższy jest czas leczenia, tym większe staje się zagrożenie złamaniami kości, które mają istotny wpływ na pogorszenie jakości życia. W artykule przedstawiono możliwą farmakoterapię złamań kości u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Autorzy zwracają szczególną uwagę na zastosowanie terapii denosumabem – ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Udowodniono, że denosumab w porównaniu z placebo po dwóch latach w znacznym stopniu wpływa na zwiększenie BMD w kluczowych miejscach kośćca. Farmakoterapia denosumabem korzystnie wpływa na zwiększenie gęstości mineralnej kości w całym odcinku bliższym kości udowej, szyjce kości udowej i dalszej jednej trzeciej kości promieniowej. Przyjmowanie tego leku zaleca się pacjentom, u których prowadzona jest terapia antyandrogenowa.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, terapia antyandrogenowa, złamania kości, RANK Ligand, denosumab

### Summary

The prostate cancer is the most common among recently diagnosed malignant neoplasm in men. This disease concerns mainly the ageing male population. The prostate cancer is the third – following lung and stomach cancer – among mortal malignant diseases in Poland. Early and fast diagnostic of this disease is a condition of efficient and radical treatment. The ADT is a recognized therapeutic method, but this pharmacological treatment can cause bone mass loss, which may result in increasing of risk of skeletal fractures and dangerous skeletal events. The androgen deprivation therapy causes an increase of bone resorption, the reduction of bone mineral density (BMD) and the increase of risk of skeletal fractures in patients with prostate cancer. It is associated with exacerbation of life. The longer the treatment is, the bigger the danger of skeletal fractures is which have got a relative influence on deterioration of quality of life. In this paper the possible prophylaxis of skeletal fractures in patients with prostate cancer is presented. The authors pay special attention to the denosumab (human monoclonal antibody) therapy. It was proved that after two years of denosumab therapy BMD (bone mineral density) of key skeletal elements was considerably increased. This denosumab pharmacological treatment considerably influences the increase of bone mineral density in all part of the femur, in the neck of the femur and in 1/3 length of the radial bone. This medicine is recommended for patients undergoing the androgen deprivation therapy.

**Key words:** prostate cancer, androgen deprivation therapy, skeletal fractures, RANK Ligand, denosumab

## WSTĘP

**W**ysoka dynamika życia społecznego, pośpiech, nieracjonalne odżywianie się, ograniczony i niewłaściwy wypoczynek należą do najczęstszych przyczyn zachorowań na choroby nowotworowe, w tym raka gruczołu krokowego. Wśród nowotworowych przyczyn zgonów w Polsce rak stercza zajmuje trzecie miejsce, po raku płuc i żołądka. Wczesna i szybka diagnostyka tej choroby warunkuje skuteczne leczenie radykalne. Rak gruczołu krokowego najczęściej dotyczy starzejącej się populacji mężczyzn, a długi i złożony proces jego leczenia negatywnie wpływa na efektywność i stabilność życiową.

Terapia antyandrogenowa (*androgen deprivation therapy, ADT*) jest standardową metodą leczenia chorych na raka gruczołu krokowego w zaawansowanych stadiach rozwoju. Obejmuje ona zarówno obustronną orchidektomię, jak i stosowanie agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę (*gonadotropin-releasing hormone, GnRH*)<sup>(1,2)</sup>.

Leczenie przeciwandrogenowe powoduje zwiększenie resorpcji kości, zmniejszenie gęstości mineralnej kości (*bone mineral density, BMD*), jak również zwiększenie ryzyka złamań u chorych na raka gruczołu krokowego i związane z nimi pogorszenie przeżycia całkowitego<sup>(3-7)</sup>. Im dłuższy jest czas leczenia, tym większe staje się zagrożenie złamaniami kości, które mają istotny wpływ na pogorszenie jakości życia<sup>(5,6)</sup>. Dwunastomiesięczne badanie prospektywne dowiodło, iż w ciągu pierwszego roku leczenia przeciwandrogenowego dochodzi do 5-10 razy większej utraty masy kostnej w porównaniu z grupą nieotrzymującą ADT<sup>(8)</sup>. W tym okresie terapii ma miejsce największa utrata masy kostnej, a wraz z upływem czasu gęstość mineralna kości ulega dalszej redukcji. Po czterech latach u prawie 50% pacjentów poddawanych leczeniu antyandrogenowemu rozwinęła się osteoporoza<sup>(9)</sup>. Z przeprowadzonych badań wynika, że mniej więcej u 1 na 5 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których podjęto terapię ADT, w ciągu 5 lat od rozpoznania dojdzie do złamania kości<sup>(5)</sup>. Niezależnie od stadium choroby wystąpienie złamania kości miało negatywny wpływ na przeżycie całkowite u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego<sup>(10)</sup>. Złamania kości mogą zmniejszać długofalowe korzyści ze stosowania ADT.

**Czynniki, które mają znaczący wpływ na zwiększenie prawdopodobieństwa utraty masy kostnej i złamań, to<sup>(7,9)</sup>:**

- długoterminowe stosowanie ADT;
- wiek > 70 lat;
- wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne;
- palenie papierosów;
- nadużywanie alkoholu;
- złamanie osteoporotyczne w rodzinie;
- niski indeks masy ciała (BMI);

- niska gęstość mineralna kości (BMD);
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- leczenie glikokortykosteroidami.

## ROLA RANK LIGANDU W PRAWIDŁOWYM METABOLIZMIE KOŚCI

RANK Ligand (*receptor activator of nuclear factor NF-κB ligand*; RANKL – receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB ligand) zaliczany jest do rodziny białek czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor, TNF*). Ta główna cytokina pobudzająca rozwój i dojrzewanie osteoklastów produkowana jest przez osteoblasty. Występuje w kościach, szpiku kostnym, mózgu, sercu, nerkach, grasicy, wątrobie, płucach, jelitach, mięśniach szkieletowych, nadnerczach, trzustce, prostatie i skórze<sup>(11-13)</sup>.

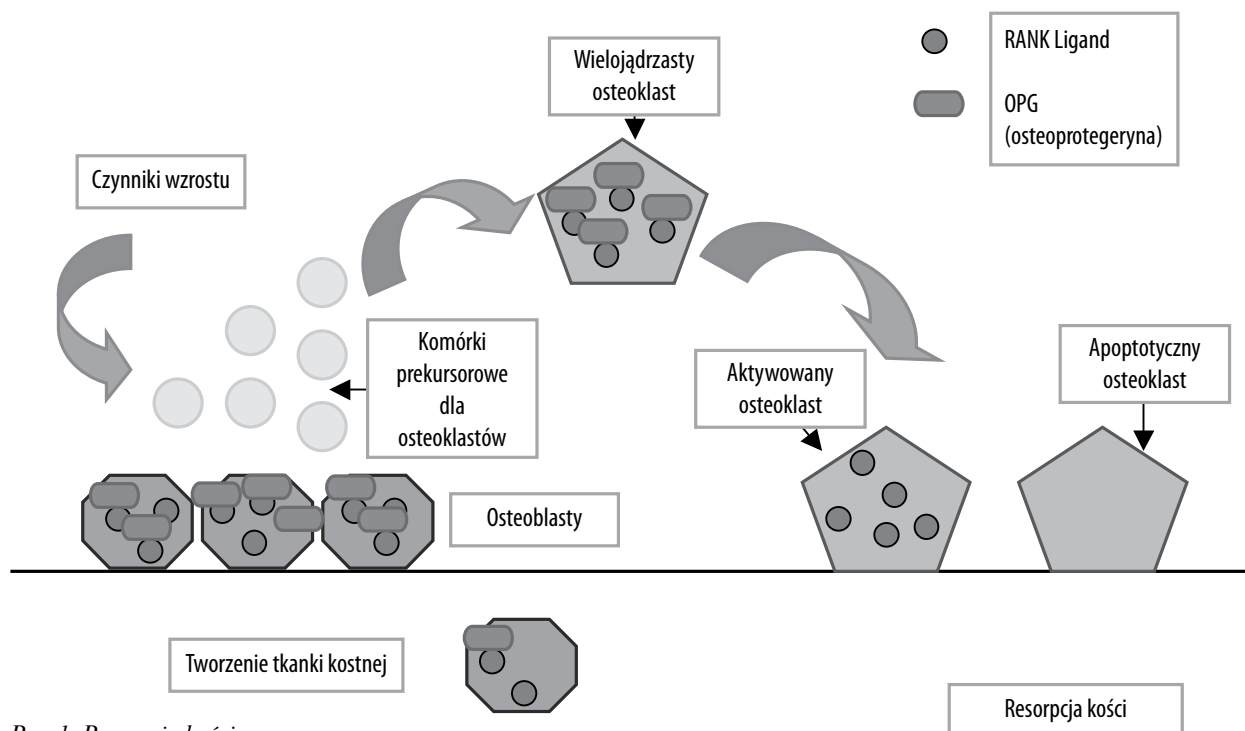
W zdrowej młodej kości zachowana jest równowaga między procesami jej tworzenia i resorpcji, ponieważ osteoklasty i osteoblasty są w równym stopniu aktywne w remodelingu kości. Ważną rolę w utrzymaniu tej równowagi odgrywa RANK Ligand<sup>(14)</sup>. Należy jednak nadmienić, iż również inne białko naturalnie produkowane przez organizm pełni znaczącą funkcję w zrównoważonym procesie tworzenia i resorpcji kości, jest to osteoprotegeryna (OPG). Powoduje ona zahamowanie działania RANK Ligandu, a co za tym idzie regulację aktywności osteoklastów i resorpcję kości<sup>(15,16)</sup>.

Zwiększenie ilości RANK Ligandu sprawia, że aktywność osteoklastów staje się większa, co w rezultacie prowadzi do zaburzenia naturalnej równowagi remodelingu kości<sup>(14,15,17-20)</sup>. Z kolei obniżenie poziomu hormonów płciowych może prowadzić do utraty masy kostnej u pacjentów, którzy otrzymują blokadę hormonalną. Jest to bezpośrednio uzależnione od nadmiernej ekspresji RANK Ligandu na osteoblastach<sup>(18,21)</sup>.

W wyniku dojrzewania i zwiększonej aktywacji osteoklastów może dojść do ogólnoustrojowej utraty masy kostnej, co w rezultacie powoduje niebezpieczne złamanie<sup>(5,14-19)</sup>. Postępująca degradacja kości jest ściśle związana z zachwianiem równowagi w układzie RANK/RANKL/OPG.

## PRZERZUTY RAKA STERCZA DO KOŚCI

Przerzuty do kości długich, kręgosłupa, miednicy, żeber i czaszki mogą wystąpić u wielu pacjentów, u których zdiagnozowano zaawansowane stadium nowotworu (m.in. raka piersi, płuc, nerki lub prostaty). Wiąże się to z przenikliwym bólem związanym z postępującą osteolizą, jak również z hiperkalcemią, zwiększeniem łamliwości i deformacjami tkanki kostnej<sup>(22,23)</sup>. Zmiany nowotworowe tkanki kostnej podzielone zostały na osteolityczne (rak piersi, płuc, nerki, szpiczak mnogi) i osteoblastyczne (rak prostaty). Ponadto u osób z ra-



Rys. 1. Resorpcja kości

kiem płuc i prostaty zostały zaobserwowane dwa typy przekształceń:

- osteoliza – w przypadku gdy komórki nowotworowe wydzielają cytokiny stymulujące osteoklastogenezę;
- przekształcenia osteoblastyczne – w przypadku wytwarzania aktywatorów procesu mineralizacji<sup>(24,25)</sup>.

Przerzuty do kości i zdarzenia kostne (*skeletal-related events, SRE*) są dla pacjentów dużym obciążeniem, wpływają negatywnie zarówno na ich stan fizyczny, jak i psychiczny. Powyżej nazwane zmiany kostne mogą doprowadzić do niebezpiecznych zdarzeń kostnych (SRE), w szczególności do złamań, które mogą spowodować wzrost ryzyka zgonu.

Najnowsze badania dowodzą, że RANKL może stymulować przerzuty do kości w raku prostaty, w przeciwieństwie do OPG, która blokuje ten proces.

### DENOSUMAB – LUDZKIE PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE W WALCE PRZECIWKO RAKOWI GRUCZOŁU KROKOWEGO

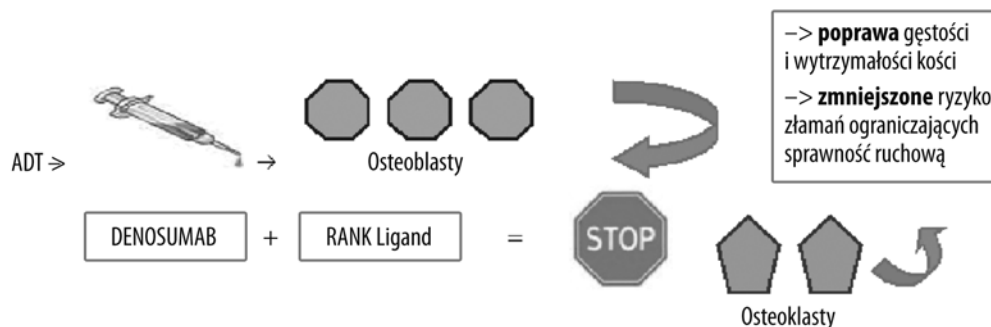
W farmakoterapii zaburzeń metabolizmu kostnego zadowalające są dane dotyczące stosowania przeciwciał monoklonalnych (denosumab) skierowanych przeciwko RANKL. Zastosowanie ludzkich przeciwciał monoklonalnych wysoce swoistych wobec RANKL (denosumab, AMG 162) blokuje wiązanie RANKL do RANK i tym samym utrudnia osteoklastogenezę, czyli powstawanie, działanie i przeżycie osteoklastów<sup>(26)</sup>.

Skuteczność antyosteolityczna tych immunoglobulin jest potwierdzana w badaniach klinicznych u pacjentów chorujących na raka prostaty<sup>(27)</sup>.

Większość leków odpowiedzialnych za blokowanie resorpcji opiera się na mechanizmie podnoszenia stężenia OPG oraz inaktywacji RANKL. Przeprowadzone zostały badania na zwierzętach, w których wykazano, że OPG ogranicza hiperkalcemię, proliferację komórek nowotworowych, przerzuty do kości oraz osteolizę w przebiegu raka prostaty<sup>(28)</sup>.

Udowodniono, że denosumab, w porównaniu z placebo, po dwóch latach w znacznym stopniu wpływa na zwiększenie BMD w kluczowych miejscach kości. Przeprowadzone badanie oceniające utratę masy kostnej w czasie blokady hormonalnej (Hormone Ablation bone Loss Trial, HALT) dowodzi, iż istotny wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa nastąpił już po miesiącu od zaaplikowania pierwszej dawki<sup>(29)</sup>. Tym samym w porównaniu z placebo po 36 miesiącach farmakoterapii powoduje spadek częstotliwości występowania nowych złamań kręgosłupa o 62% oraz spadek częstości wystąpienia więcej niż 1 złamania w jakimkolwiek miejscu<sup>(29)</sup>. Analiza porównawcza denosumabu z placebo wykazała, że częstość występowania działań niepożądanych była podobna w obu grupach i przyjęła następujące wartości<sup>(29)</sup>:

- bóle stawów: **denosumab** – 12,6%, **placebo** – 11,0%;
- bóle pleców: **denosumab** – 11,1%, **placebo** – 10,2%;
- zaparcia: **denosumab** – 10,0%, **placebo** – 10,3%;
- bóle kończyn: **denosumab** – 9,0%, **placebo** – 7,0%;
- nadciśnienie: **denosumab** – 7,8%, **placebo** – 7,0%.



Rys. 2. Mechanizm działania denosumabu

Leczenie farmakologiczne denosumabem korzystnie wpływa na zwiększenie gęstości mineralnej kości w całym odcinku bliższym kości udowej, szyjce kości udowej i dalszej jednej trzeciej kości promieniowej. Przyjmowanie denosumabu zaleca się pacjentom, u których prowadzona jest terapia antyandrogenowa<sup>(29)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

- Heidenreich A., Aus G., Bolla M. i wsp.: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.* 2008; 53: 68-80.
- Loblaw D.A., Virgo K.S., Nam R. i wsp.: Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1596-1605.
- Michaelson M.D., Marujo R.M., Smith M.R.: Contribution of androgen deprivation therapy to elevated osteoclast activity in men with metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 2705-2708.
- Smith M.R., McGovern F.J., Zietman A.L. i wsp.: Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 948-955.
- Shahinian V.B., Kuo Y.F., Freeman J.L., Goodwin J.S.: Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 154-164.
- Smith M.R., Lee W.C., Brandman J.: Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based-cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7897-7903.
- Higano C.S.: Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat. Clin. Pract. Urol.* 2008; 5: 24-34.
- Greenspan S.L., Coates P., Sereika S.M. i wsp.: Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 6410-6417.
- Morote J., Morin J.P., Orsola A. i wsp.: Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 500-504.
- Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I.: Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J. Urol.* 2002; 168: 1005-1007.
- Anderson D.M., Maraskovsky E., Billingsley W.L. i wsp.: A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-179.
- Theoleyre S., Wittrant Y., Tat S.K. i wsp.: The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15: 457-475.
- Wada T., Nakashima T., Hiroshi N., Penninger J.M.: RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol. Med.* 2006; 12: 17-25.
- Roodman G.D.: Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1655-1664.
- Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L.: Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-342.
- Hofbauer L.C. i wsp.: Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 490-495.
- Lacey D.L., Tan H.L., Lu J. i wsp.: Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival *in vitro* and *in vivo*. *Am. J. Pathol.* 2000; 157: 435-448.
- Huber D.M., Bendixen A.C., Pathrose P. i wsp.: Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor. *Endocrinology* 2001; 142: 3800-3808.
- Fuller K., Wong B., Fox S. i wsp.: TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J. Exp. Med.* 1998; 188: 997-1001.
- Coleman R.E.: Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (supl. 8): 1588-1594.
- Higano C.S.: Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol. Clin. North Am.* 2004; 31: 331-352.
- Grimaud E., Soubigou L., Couillaud S. i wsp.: Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin (OPG) ratio is increased in severe osteolysis. *Am. J. Pathol.* 2003; 163: 2021-2031.
- Hofbauer L.C., Neubauer A., Heufelder A.E.: Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer* 2001; 92: 460-470.
- Logothetis C.J., Lin S.H.: Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 21-28.
- Mundy G.R.: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2: 584-593.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Prolia® (denosumab). Amgen Europa, 2010.
- Virk M.S., Lieberman J.R.: Tumor metastasis to bone. *Arthritis Res. Ther.* 2007; 9 (supl. 1): S5.

28. Baud'huin M., Duplomb L., Ruiz Velasco C. i wsp.: Key roles of the OPG-RANK-RANKL system in bone oncology. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2007; 7: 221-232.
29. Smith M.R., Egerdie B., Hernández Toriz N. i wsp.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group: Denosum-

ab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 745-755.



## Konferencja gastroenterologiczno-angiologiczna Forum interdyscyplinarne 17-18 czerwca 2011 r., Bydgoszcz

Szanowni Państwo!

Zapraszamy Państwa do Bydgoszczy na konferencję poświęconą chorobom przewodu pokarmowego o podłożu naczyniowym oraz chorobom jelit. Zaplanowaliśmy wykłady z dziedziny angiologii, gastroenterologii, chirurgii gastroenterologicznej, a także neuropsychologii i alergologii. Przedstawione zostaną zagadnienia praktyczne, dotyczące symptomatologii, możliwości diagnostycznych i zasad leczenia. Jednym z głównych celów konferencji jest zwrócenie uwagi na konieczność wielospecjalistycznej współpracy w opiece nad pacjentami z objawami ze strony przewodu pokarmowego, stąd wśród zaproszonych wykładowców są wybitni specjaliści z różnych dziedzin medycyny.

Mamy również nadzieję, że spotkanie ułatwi nawiązanie osobistych kontaktów przydatnych w dalszej pracy zawodowej i naukowej.

*W imieniu Zarządów:*

*Kujawsko-Pomorskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii*

*Dr hab. n. med. Maria Kłopocka*

*Oddziału Bydgosko-Toruńskiego Towarzystwa Internistów Polskich*

*Prof. dr hab. n. med. Kornelia Kędziora-Kornatowska*

*Bydgoskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Angiologicznego*

*Dr n. med. Jacek Fabisiak*

Zapraszam również serdecznie pielęgniarki i asystentów endoskopowych do udziału w konferencji.

*Dr hab. n. med. Maria Kłopocka*

*Zakład Pielęgniarstwa Gastroenterologicznego Katedry Pielęgniarstwa i Położnictwa Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy*

Szczegóły dotyczące konferencji znajdują Państwo na stronie internetowej:

[www.bydgoszcz.gastroenterologia2011.pl](http://www.bydgoszcz.gastroenterologia2011.pl)

**Biuro organizacyjne:**

Wydawnictwo FORUM Sp. z o.o.

ul. Polska 13, 60-595 Poznań

tel.: 61 66 55 800, faks: 61 66 55 888, e-mail: [infolinia@e-forum.pl](mailto:infolinia@e-forum.pl)