proLékaře.cz | 1.5.2025

Prevence a léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu léčených inhibitory aromatázy

Prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer receiving aromatase inhibitors

Dana Michalská

III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **MUDr. Dana Michalská, PhD.** | dana.michalska@vfn.cz | www.vfn.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 22. 10. 2018
Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 23. 11. 2018

Abstrakt

Inhibitory aromatázy (AI) jsou preferovanou léčbou u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory. Avšak jejich dlouhodobé užívání způsobuje úbytek kostní hmoty a vede k rozvoji osteoporózy a vzniku zlomenin. Tak, jak se prodlužuje doba přežití u pacientek s karcinomem prsu, narůstají na významu problémy s dlouhodobou péčí o zdraví těchto nemocných, včetně péče o zdravý skelet. Doporučení pro prevenci osteoporózy a zlomenin zahrnují doporučení úpravy nezdravého životního stylu, suplementaci vápníkem a vitaminem D. V klinických studiích 3. fáze bylo prokázáno, že aminobisfosfonáty (BP) zabraňují úbytku kostní hmoty, který je způsobem léčbou AI. Snížení rizika zlomenin při léčbě BP u žen léčených AI zatím nebylo v klinických studiích potvrzeno. Léčba BP je hrazena z veřejného zdravotního pojištění pouze u pacientů s prokázanou osteoporózou nebo prevalentní osteoporotickou zlomeninou. Vzhledem k dlouhodobé léčbě AI a rychlému úbytku BMD, který může vést až k závažným zlomeninám, má být podle některých současných doporučení léčba BP zahájena již u žen s BMD v pásmu osteopenie (T-skóre < -2,0) nebo u žen s 2 či více klinickými rizikovými faktory zlomenin. Monoklonální protilátka proti RANK ligandu denosumab se jeví jako další vhodná adjuvantní léčba, která zabraňuje AI-indukovanému úbytku kostní hmoty a současně snižuje riziko zlomenin u postmenopauzálních žen léčených AI.

Klíčová slova: antiresorpční léčba – inhibitory aromatázy – karcinom prsu – osteoporóza

Abstract

Aromatase inhibitors (AIs) are the preferred therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancers. However, their long-term use causes bone loss and increased risks of osteoporosis and fractures. With increased breast cancer survival, recognition of survivorship care issues, including bone health, has become more compelling than ever before. The recommendations for the prevention of osteoporosis and fracture include lifestyle recommendations, calcium and vitamin D supplementation. Bisphosphonates (BP) have been shown in several phase III trials to prevent the bone loss induced by cancer treatment, although no fracture date are available. BP treatment is covered by public insurance policy only for patients diagnosed with osteoporosis or prevalent osteoporotic fracture. Given the long-term nature of AI treatment with rapidly diminishing BMD, which can lead all the way to serious fractures, select current recommendations guide to start the BP treatment for women with a T-score <-2,0 or those with two or more clinical risk factors. The anti-RANK ligand antibody denosumab is also emerging as a adjuvant therapeutic option to prevent AI-induced bone loss and extend the time to first fracture in postmenopausal women treated with AIs.

Key words: antiresorptive therapies – aromatase inhibitors – breast cancer – osteoporosis

proLékaře.cz | 1.5.2025

Úvod

Výskyt karcinom prsu u postmenopauzálních žen s pozitivními estrogenovými receptory představuje přibližně 75 % všech karcinomů prsu diagnostikovaných u těchto žen. Inhibitory aromatázy (AI) jsou, vzhledem k lepším výsledkům ve srovnání s tamoxifenem, již standardní součástí hormonální léčby postmenopauzálních žen s hormonálně dependentním karcinomem prsu ve všech indikacích (neoadjuvance, adjuvance, metastatické onemocnění) [1].

Inhibitory aromatázy zasahují do syntézy estrogenů, které vznikají z androgenů pomocí enzymu aromatázy. Před menopauzou zajišťuje syntézu převážného množství estrogenů ovariální aromatáza. Po menopauze je hlavním zdrojem syntézy estrogenů aromatáza v tukové tkáni, ve svalech a v nadledvinách.

Inhibitory aromatázy v 3. generaci (anastrozol, letrozol, exemestan) je charakterizovány vyšší specificitou k aromatáze, menšími nežádoucími účinky a vyšší supresí aromatázové aktivity. V léčbě se uplatňují dva typy AI 3. generace: nesteroidní inhibitory – anastrozol a letrozol se váží na aromatázu reverzibilně; – steroidní inhibitor exemestan se váže na aromatázu ireverzibilně.

Z nežádoucích účinků AI jsou popisovány nejčastěji návaly, vaginální suchost, ztráta libida, únava, artralgie a úbytek kostní hmoty s rozvojem osteoporózy a rizikem vzniku nízkozátěžových zlomenin [2]. Tak, jak se prodlužuje doba přežití u pacientek s karcinomem prsu, roste význam prevence a léčby osteoporózy a zlomenin u těchto pacientek.

Úbytek denzity kostního minerálu a riziko zlomenin u žen léčených AI

Estrogeny potlačují kostní resorpci a mají zásadní význam v udržení množství kostní hmoty u premenopauzálních žen. Pokles hladiny estrogenů po menopauze narušuje rovnováhu v kostní remodelaci, vede ke zvýšené kostní resorpci s nedostatečnou kostní novotvorbou, čímž se zrychluje úbytek kostní hmoty a zvyšuje se riziko vzniku osteoporózy a nízkozátěžových zlomenin. Toto riziko může být dále prohloubeno estrogen-deprivační léčbou u hormonálně dependentního karcinomu prsu. Léčba AI vede k rychlému a výraznému snížení hladiny cirkulujícího estradiolu [3], a tím navozuje negativní nerovnováhu v kostní remodelaci a zvyšuje úbytek kostní hmoty 2–4-násobně oproti přirozenému úbytku kosti po menopauze [4]. Riziko osteoporózy je tedy u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu léčených AI významně vyšší [5].

Metaanalýza 7 klinických studií prokázala významně zvýšené riziko zlomenin u postmenopauzálních žen léčených AI ve srovnání s pacientkami léčenými tamoxifenem (7,5 % vs 5,2 %) [6]. Roční riziko zlomeniny u pacientek léčených anastrozolem bylo přibližně 2-násobné ve srovnání se zdravými ženami stejného věku s osteopenií (2,2 % vs 1,3 %) [7].

Po ukončení léčby AI riziko zlomenin klesá [8,9], snižuje se kostní remodelace a částečně dochází k úpravě BMD [4]. V recentně publikované práci [10] byl výskyt osteoporózy po dvou letech od ukončení léčby AI obdobný u pacientek léčených a neléčených AI.

Osteoporóza je multifaktorově podmíněné onemocnění s polygenním typem dědičnosti. Při studiu AI-indukovaného úbytku kostní hmoty bylo identifikováno několik jednonukleotidových polymorfizmů (single-nucleotide polymorphisms – SNPs) v kandidátních genech pro osteoporózu [11]. Tyto polymorfizmy v genech pro ESR1, ESR2, CYP19A1 a CYP11A1 předurčovaly pokles BMD u postmenopauzálních žen s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory léčených AI [12,13,14]. Celogenomové asociační studie (Genome-Wide Association Study – GWAS), které hodnotí velké množství polymorfizmů rozložených rovnoměrně v genomu sledované populace, prokazují, že 3 SNPs umístěné na nebo v blízkosti 6 genů na chromozomu 20 (CTSZ, SLMO2, ATP5E), chromozomu 6 (TRAM2, TRAM14A) a chromozomu 2 (MAP4K4) jsou spojeny se zvýšeným rizikem zlomenin u žen léčených AI [15]. Ideálním řešením by bylo vyšetřit u pacientek DNA před zahájením léčby AI, a tak určit, zda mají vyšší (či nižší) riziko úbytku kostní hmoty nebo nízkozátěžové zlomeniny. Tak by bylo možné u rizikových pacientek buď změnit léčbu na tamoxifen, nebo zahájit antiresorpční léčbu současně s léčbou AI. Uvedená genetická vyšetření zatím nejsou součástí odborných doporučení u pacientek léčených AI. Další výzkum je nezbytný pro plné uvedení výsledků genetického vyšetření do klinické praxe.

Zhodnocení stavu skeletu před zahájením léčby AI

U žen zahajujících léčbu AI by mělo být posouzeno riziko osteoporózy a zlomenin. Toto vyhodnocení je založeno na vyšetření denzity kostního minerálu (BMD) metodou dvouenergiové rentgenové absorpciometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DXA) a posouzení klinických rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin. Novou možností je hodnocení trabekulárního kostního skóre (Trabecular Bone Score – TBS), které je komplementární k BMD a může napomoci lépe posoudit kvalitu kosti a upřesnit riziko vzniku zlomenin. Retrospektivní pilotní studie u 100 pacientek s karcinomem prsu s pozitivními estrogenovými receptory hodnotila BMD, FRAX® a TBS jak před zahájením léčby AI, tak po 2 letech léčby AI. Kombinace těchto vyšetření pomohla lépe identifikovat pacientky se zvýšeným rizikem zlomenin [16].

Výpověď BMD a TBS však nelze zaměnit za klinickou diagnózu osteoporózy. Klinická diagnóza osteopo-

proLékaře.cz | 1.5.2025

rózy vždy předpokládá objasnění příčiny úbytku kostní hmoty (primární nebo sekundární osteoporóza) a vyloučení jiných metabolických nebo nádorových onemocnění skeletu. U žen s denzitometricky prokázanou osteoporózou (T-skóre ≤ -2,5), které zahajují léčbu AI, je doporučeno doplnit laboratorní vyšetření: minimálně krevní obraz, sedimentaci a biochemické vyšetření (S-vápník, fosfor, albumin, kreatinin, jaterní testy včetně ALP, ELFO bílkovin, TSH, 25-hydroxyvitamin D a PTH), případně další vyšetření k vyloučení sekundárních příčin úbytku BMD. V indikovaných případech se provádí vyšetření zaměřená na vyloučení střevní malabsorpce (např. celiakie) nebo kostní biopsie. Biochemické markery kostní remodelace (nejčastěji βCTX a PINP v séru) lze využít pro posouzení aktivity kostního metabolizmu (nízký/vysoký kostní obrat) a pro monitorování léčby osteoporózy.

Důležitá je osobní i rodinná anamnéza nízkotraumatických zlomenin (zejména zlomeniny kyčle u obou rodičů, prodělané zlomeniny). Klinické podezření na zlomeninu obratle vzrůstá při poklesu tělesné výšky o více než 3 cm. Prodělaná osteoporotická zlomenina je silným rizikovým faktorem dalších obratlových i neobratlových zlomenin. Standardem pro diagnostiku zlomenin obratlů je radiografické vyšetření hrudní a bederní páteře. K ověření deformity obratle je možné využít i semikvantitativní hodnocení morfologie obratlových těl pomocí softwarových denzitometrických programů pro hodnocení vertebrálních fraktur (vertebral fracture assessment – VFA).

Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin

Mezi tyto rizikové faktory řadíme vyšší věk, prodělanou nízkozátěžovou zlomeninu, léčbu glukokortikoidy, zlomeninu kyčle u rodičů, nízkou tělesnou hmotnost, kouření, nadměrný příjem alkoholu, revmatoidní artritidu nebo jiné sekundární příčiny osteoporózy. Dále hodnotíme faktory životního stylu, které mohou negativně ovlivňovat stav kostní hmoty, jako je nízká pohybová aktivita a špatná výživa. Ovlivnitelné rizikové faktory by měly být individuálně konzultovány.

Zhodnocení rizikových faktorů zlomenin (v kombinaci s nebo bez BMD krčku femoru) umožňuje nástroj FRAX®, který hodnotí individuální pravděpodobnost, že pacient prodělá v průběhu následujících 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (zápěstí, obratle, proximálního femoru nebo humeru) nebo pouze zlomeninu proximálního femoru. Pro výpočet pro českou populaci je volně přístupný kalkulátor FRAX® na webové adrese: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Kalkulátor FRAX® však není zaměřen na posouzení rizika zlomenin u pacientek léčených AI, a tak může riziko zlomeniny u těchto pacientek podhodnotit. Podle některých doporučení je možné u pacientek léčených AI zaškrtnout v algoritmu FRAX® revmatoidní artritidu, jelikož bylo u pacientů s revmatoidní artritidou dokumentováno obdobné riziko zlomenin jako u žen léčených AI [17].

Prevence AI-indukovaného úbytku kostní hmoty

Mezi nefarmakologická opatření patří doporučení změny životního stylu, které podporuje pozitivně skelet, ale i celkové zdraví. To zahrnuje zajištění pravidelné pohybové aktivity, dostatečný příjem kvalitních bílkovin, vápníku a vitaminu D a snížení expozice toxickým vlivům (např. nikotinizmus nebo abúzus alkoholu). Deficit vitaminu D je častým nálezem u pacientek léčených pro karcinom prsu [18]. Suplementace vápníkem a vitaminem D snižuje úbytek kostní hmoty po menopauze [19] a současně snižuje riziko pádů zlepšením svalové síly [20]. U žen léčených AI samotná suplementace vápníkem a vitaminem D nezabraňuje úbytku kostní hmoty, ale zmírňuje jej [21]. Doporučení pro ženy léčené AI zahrnují denní příjem vápníku v dávce 1 200 mg (příjem stravou + suplementace) a cholekalciferolu dávce 800–1 000 IU denně. Účinnost suplementace vitaminem D lze zjistit stanovením sérové koncentrace 25-hydroxyvitaminu D. Optimální rozmezí 25-hydroxyvitaminu D v séru je 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l).

Nedostatečná fyzická aktivita spolu s nedostatečnou výživou (zejména při nedostatku bílkovin a vitaminu D) vede k úbytku svalové i kostní hmoty a zvyšuje riziko pádů a zlomenin. Pozitivní vliv pravidelného cvičení (aerobní + cvičení proti odporu) u premenopauzálních žen s karcinomem prsu byl dokumentován v recentně publikované randomizované studii [22], která prokázala, že roční cvičebný program zabránil ztrátě BMD v bederní páteři u těch pacientek, u kterých nedošlo k úbytku svalové hmoty (resp. k poklesu „lean bone mass“ dle DXA). Vhodné je nejen cvičení, které zatěžuje skelet, ale také aktivity, jako je plavání nebo protahovací cvičení, které vedou ke zlepšení svalové koordinace, a snižují tak riziko pádů.

Farmakologická léčba AI-indukovaného úbytku kostní hmoty

Farmakologická léčba je indikována u pacientek s vysokým rizikem zlomeniny. Toto riziko je stanoveno na základě posouzení BMD a klinických rizikových faktorů zlomenin.

Léčba je doporučena u žen léčených AI:

- s osteoporózou (T-skóre ≤ -2,5 nebo s prodělanou nízkozátěžovou zlomeninou, zejména obratle, humeru nebo proximálního konce stehenní kosti)
- s osteopenií (T-skóre v rozmezí mezi -1 a -2,5) pokud mají kromě léčby AI i další významné rizikové faktory zlomenin.

proLékaře.cz | 1.5.2025

Mezi osteoantiresorpční léky, které máme k dispozici pro prevenci AI-indukovaného úbytku kostní hmoty, patří aminobisfosfonáty (BP) a denosumab. Jako iniciální léčba je preferována léčba BP při posouzení účinnosti, ceny léčby a dlouhodobé bezpečnosti této léčby. V současné době nejsou k dispozici randomizované studie porovnávající účinek BP a denosumabu pro prevenci úbytku kostní hmoty a snížení rizika zlomenin u žen léčených AI.

Aminobisfosfonáty

BP zabraňují nebo snižují úbytek kostní hmoty u žen léčených AI [23,24]. Snížení rizika zlomenin při léčbě BP u žen léčených AI nebylo v klinických studiích prokázáno, možným vysvětlením je nízký počet zlomenin ve sledovaných souborech pacientů.

Efekt léčby kyselinou zoledronovou na prevenci AI-indukovaného úbytku kostní hmoty byl sledován ve studii Z-FAST a ZO-FAST [25]. V obou studiích byla podávána kyselina zoledronová v dávce 4mg intravenózně v intervalu 6 měsíců. U postmenopauzálních žen s adjuvantní léčbou letrozolem byla zahájena léčba kyselinou zoledronovou buď ihned při zahájení léčby AI po dobu 5 let, nebo až později, jakmile BMD v bederní páteři nebo v proximálním femoru pokleslo na T-skóre < -2,0 nebo došlo ke zlomenině. Všechny pacientky měly zavedenu suplementaci vápníkem a vitaminem D. V první skupině žen včasná léčba kyselinou zoledronovou zabránila úbytku BMD, resp. došlo ke zvýšení BMD v bederní páteři. Po 5 letech sledování splňovalo ve druhé skupině kritérium pro zahájení léčby kyselinou zoledronovou přibližně 25 % pacientek, výskyt zlomenin se ale v obou skupinách významně nelišil.

Metaanalýza randomizovaných studií prokázala u 11 000 postmenopauzálních žen s karcinomem prsu léčených adjuvantně AI, které byly současně léčené kyselinou zoledronovou v dávce 4 mg podávaná v intervalu 6 měsíců, významné snížení rizika vzdálených metastáz, kostních metastáz a celkové mortality [26,27].

Před aplikaci kyseliny zoledronové je vždy nezbytné upravit případnou hypokalcemii nebo hypovitaminózu D. Hypokalcemie je více pravděpodobná u pacientů s nedostatkem vitaminu D. Hladina 25OHD by měla mít hodnotu alespoň 30 ng/ml (75 nmol/l). Zvýšení dávkování vápníku (zdvojnásobení obvyklé dávky) po dobu 14 dnů po aplikaci může také minimalizovat riziko hypokalcemie. Ojediněle byly hlášeny případy poškození funkce ledvin a akutní selhání ledvin po podání kyseliny zoledronové. Opatrnost je nezbytná především u pacientů s již existující renální nedostatečností, léčených diuretiky nebo jinými nefrotoxickými léky. Podávání kyseliny zoledronové se nedoporučuje u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min). Před každou infuzí kyseliny zoledronové by měla být pacientka dostatečně hydratována. Podání infuze kyseliny zoledronové by mělo trvat nejméně 15 minut. Mezi časté vedlejší nežádoucí účinky po první aplikaci patří reakce akutní fáze (flu-like symptomatika), kterou můžeme zmírnit podáním paracetamolu do 4–6 hodin po podáni infuze a dále dle potřeby až po dobu 3 dnů.

Účinnost léčby risedronátem v prevenci úbytku BMD u postmenopauzálních žen léčených letrozolem byla prokázána ve studii SABRE [24]. Zde byly pacientky stratifikovány podle rizika do tří skupin. První skupina žen s nízkým rizikem (T-skóre ≥ -1,0) byla léčena AI bez antiresorpční léčby. Druhá skupina se středním rizikem (T-skóre mezi -1,0 a -2,0) užívala současně s AI risedronát nebo placebo. Třetí skupina s vysokým rizikem (T-skóre < -2,0) byla léčena AI současně s risedronátem. Po 24 měsících došlo u pacientek s nízkým rizikem k signifikantnímu poklesu BMD v bederní páteři (-2,1 %), u pacientek s vysokým rizikem léčených risedronátem se BMD bederní páteře a proximálního femuru zvýšila (o 2–3 %). Ve skupině žen se středním rizikem byly významné rozdíly BMD v bederní páteři a v proximálním femoru ve prospěch žen léčených risedronátem (2,2 % versus -1,8 % a 1,8 % versus -1,1 %). Účinnost risedronátu u pacientek s karcinomem prsu s adjuvantní léčbou AI byla dále ověřena ve studii IBIS II [28] a ve studii ARBI [29].

V klinické studii ARIBON byla ověřena účinnost léčby perorálním ibandronátem, který zabránil úbytku BMD u postmenopauzálních žen léčených AI [30]. U pacientek léčených anastrozolem v kombinaci s ibandronátem došlo po 2 letech ke zvýšení BMD oproti pacientkám, které užívaly pouze anastrozol (+3 % vs. -3,2 % v bederní páteři a 0,6 % vs. -3,9 % v proximálním femoru).

V současné době nemáme k dispozici žádné head to head studie, které by porovnávaly účinnost jednotlivých BP v prevenci a léčbě osteoporózy u pacientek léčených AI. Výhodou intermitentního podávání kyseliny zoledronové je nejen pohodlnější režim užívání pro pacienta, a tedy i lepší adherence k léčbě, ale pravděpodobně také lepší dlouhodobá účinnost, protože delší interval mezi podáním léku umožňuje aktivaci kostní novotvorby.

Denosumab

Denosumab (Prolia 60 mg s. c.) je v ČR registrován pro léčbu postmenopauzální osteoporózy a pro léčbu osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem obratlových i neobratlových zlomenin (vč. zlomenin proximálního femoru). Léčba byla ověřena také u mužů s androgen-deprivační léčbou při nemetastazujícím karcinomu prostaty (snižuje riziko zlomenin obratlů) a u žen s adjuvantní léčbou inhibitory aromatázy. Denosumab je u žen léčených AI doporučován při intoleranci perorálních BP nebo nedostatečné účinnosti perorálních či intravenózních BP.

Denosumab v dávce 60 mg podávaný do podkoží v intervalu 6 měsíců zvyšuje u žen léčených inhibitory aromatázy BMD a významně snižuje riziko zlomenin ve srovnání s placebem [31,32]. Ve 2leté klinické randomizované studii u 250 postmenopauzálních žen léčených AI vedle léčba denosumabem ve srovnání s placebem k významnému zvýšení BMD v bederní páteři i v proximálním femoru [31]. V multicentrické klinické prospektivní randomizované studii ABCSG-18 (Austrien Breast and Colorectal Cancer Study Group) bylo sledováno 3 420 žen s karcinomem prsu léčených adjuvantně AI [32]. Denosumab snížil ve srovnání s placebem riziko vzniku zlomeniny – po 36 měsících došlo v placebové skupině k nové zlomenině u 10 % žen, ve skupině léčené denosumabem prodělalo zlomeninu pouze 5 % žen. Léčba denosumabem vedla ke zvýšení BMD ve všech sledovaných oblastech skeletu.

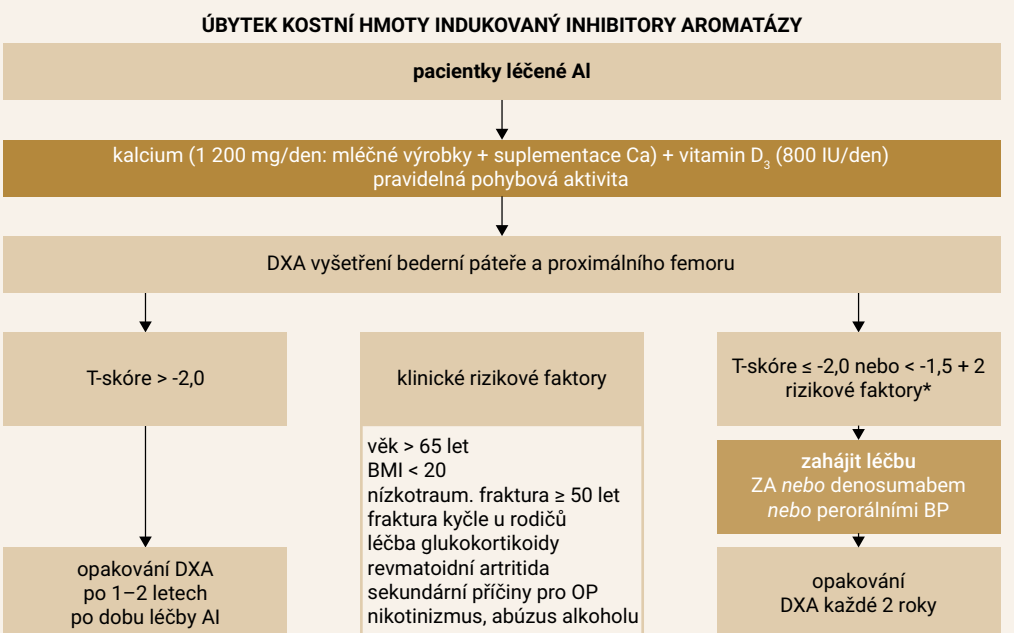
Možným nežádoucím účinkem při léčbě denosumabem může být podobě jako při léčbě kyselinou zoledronovou hypokalcemie. Proto je před léčbou nezbytné vyloučit hypokalcemii a nedostatek vitaminu D a během léčby trvale zajišťovat doporučený denní příjem vápníku a vitaminu D. Riziko hypokalcemie je zejména u pacientů s chronickou nedostatečností ledvin, s malabsorpcí nebo s hypoparatyreózou. Riziko osteonekrózy čelisti je u pacientů léčených pro osteoporózu nízké, podobně jako při léčbě BP. Na rozdíl od BP, jejichž účinky na kost přetrvávají i řadu let po vysazení, je působení denosumabu plně reverzibilní. Přerušení léčby denosumabem vede k rychlému vzestupu kostní resorpce (během 3–6 měsíců po vysazení léčby) s významnou ztrátou kostní hmoty (BMD klesá během 12 měsíců) a s nárůstem rizika vícečetných zlomenin obratlů. Tento efekt může být významně umocněn v případě pokračující léčby AI. Mnohočetné zlomeniny obratlů byly dokumentovány po vysazení denosumabu zejména u pacientů s těžkou osteoporózou s prevalentními zlomeninami obratlů. Ukončení léčby denosumabem proto není v současné době u pacientů s vysokým rizikem osteoporotických zlomenin doporučeno [33]. Pacient by měl být o tomto riziku informován již při zahájení léčby. Dosud nebyly ukončeny studie, které ověřují účinnost následné léčby. Pokud je ale léčbu denosumabem nezbytné ukončit, je doporučeno navázat léčbou BP.

Indikace zahájení osteoantiresorpční léčby

Doporučení odborných společností jednotlivých zemí ohledně indikace k nasazení léčby u pacientek léčených AI se významně liší.

Farmakologická intervence je doporučována u žen s T-skóre ≤ -2 nebo s T-skóre < -1,5 s jedním rizikovým faktorem nebo s dvěma či více klinickými rizikovými faktory zlomenin nezávisle na hodnotě BMD [4]. Navržený

Schéma 1 | Navržený postup pro prevenci a léčbu úbytku kostní hmoty indukovaného inhibitory aromatázy (AI). Upraveno podle [4]



AI – inhibitor aromatázy **BP** – aminobisfosfonáty **ZA** – kyselina zoledronová
*V ČR je možné zahájit antiresorpční léčbu BP nebo denosumabem jen u pacientek s prokázanou osteoporózou.

proLékaře.cz | 1.5.2025

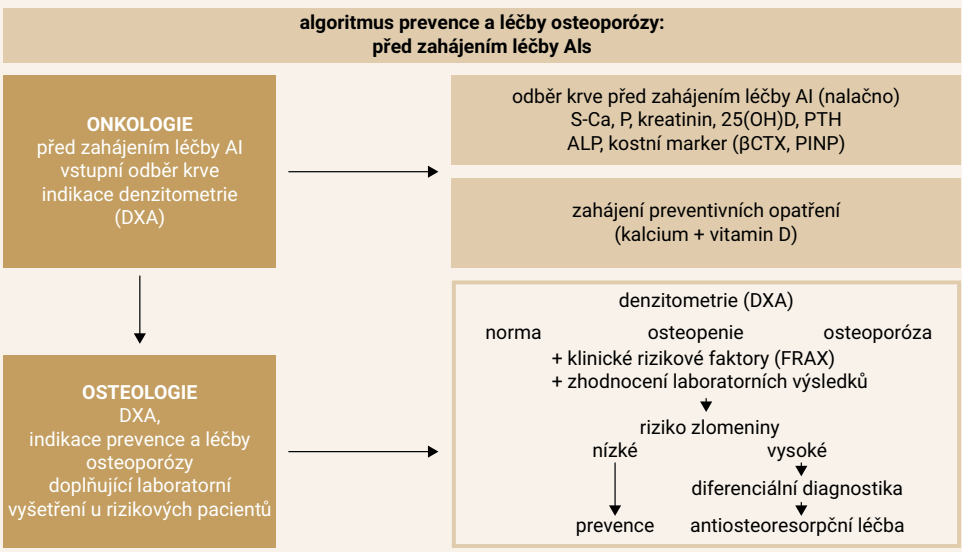
postup pro prevenci a léčbu AI-indukovaného úbytku kostní hmoty dle Joint European Guidelines 2017 [3] znázorňuje schéma 1. Léčba BP je však v ČR hrazena z veřejného zdravotního pojištění pouze u pacientek s prokázanou osteoporózou nebo prevalentní osteoporotickou zlomeninou.

Péče o pacientky s karcinomem prsu léčené AI je mezioborová a je nezbytná spolupráce onkologa s osteologem jak vyplývá z návrhu postupu před zahájením léčby AI (schéma 2).

Sledování pacientek s karcinomem prsu léčených AI

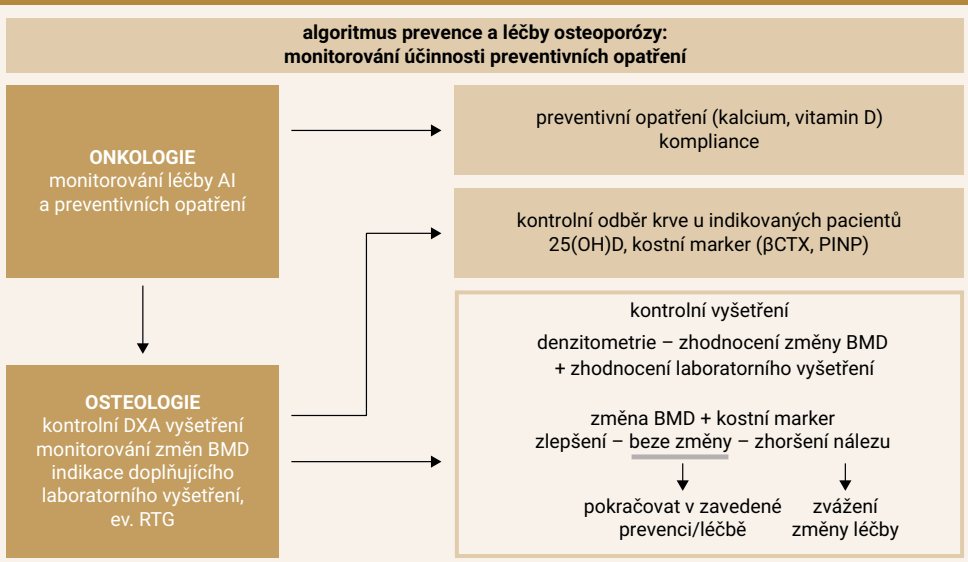
Sledování účinnosti nasazené antiresorpční léčby je důležitou součástí dlouhodobé péče o ženy léčené AI. Doporučeným postupem je vyšetření BMD po 1–2 letech od zahájení léčby AI a poté každé 2 roky. Zástava úbytku kostní hmoty nebo její nárůst je důkazem účinnosti léčby. Pokud je prokázán významný úbytek BMD – pokles o více než nejmenší významnou změnu (Least Significant Change – LSC) pro měřené místo skeletu, je doporučeno provést další dopl-

Schéma 2 | Návrh postupu před zahájením léčby inhibitory aromatázy



AI – inhibitor aromatázy

Schéma 3 | Návrh postupu při sledování pacientek léčených inhibitory aromatázy



proLékaře.cz | 1.5.2025

ňující diferenciálně diagnostické vyšetření (včetně vyšetření biochemického markeru kostní remodelace) a zvážit změnu léčby.

U postmenopauzálních žen bez antiresorpční léčby je doporučeno kontrolovat BMD po 1–2 roky. Farmakologická léčba má být zahájena při poklesu BMD do pásma osteoporózy (T-skóre ≤ -2,5), při vzniku nízkotraumatické zlomeniny, nebo pokud je metodou FRAX® vypočítáno 10leté riziko výskytu hlavní osteoporotické zlomeniny ≥ 20 % nebo riziko zlomeniny kyčle ≥ 3 %, nebo dojde-li k významnému poklesu BMD v bederní páteři nebo v proximálním femoru [4]. V ČR ale v současné době platí úhradové omezení a antiresorpční léčbu je možné zahájit až při poklesu BMD do pásma osteoporózy nebo při vzniku nízkozátěžové zlomeniny. Proto je velmi důležitá prevence, a především sledování pacientek léčených AI. Návrh společného postupu onkologů a osteologů zachycuje schéma 3.

Závěr

Péče o pacientky s karcinomem prsu léčené inhibitory aromatázy je mezioborová a je nezbytná spolupráce onkologa s osteologem. U každé pacientky, která zahajuje léčbu AI, by mělo být provedeno pečlivé posouzení rizika osteoporózy a zlomenin. Toto vyšetření zahrnuje provedení DXA (hodnocení BMD v oblasti páteře a proximálního femoru, ev. hodnocení TBS v oblasti páteře). Nedílnou součástí je i anamnéza nízkotraumatických zlomenin, případně posouzení výšky obratlových těl pomocí (VFA nebo standardní RTG vyšetření páteře) a zhodnocení dalších klinických faktorů rizika zlomenin (FRAX®). U pacientek s vysokým rizikem zlomeniny je doporučováno zahájení antiresorpční léčby po celou dobu trvání léčby AI. Pozitivním zjištěním je, že zvýšené riziko osteoporózy a zlomenin se snižuje po ukončení léčby AI, po kterém dochází k úpravě nerovnováhy kostní remodelace a k částečné úpravě BMD. V případě prodělaných zlomenin je ale úprava kvality kosti nevratná a riziko zlomenin bude přetrvávat i po ukončení léčby AI. Racionálním řešením by bylo včasné zahájení antiresorpční léčby ještě před vznikem zlomenin. Optimální se ukazuje zahájení léčby již v pásmu osteopenie, zejména pokud jsou přítomny další klinické rizikové faktory zlomenin nebo je již dokumentován signifikantní úbytek BMD, tak jak je doporučováno v zahraničí (ASCO guidelines). V této indikaci ale antiresorpční léčba zatím nemá v ČR zajištěnou úhradu. Optimální postup v budoucnu bude jistě využívat i genetické vyšetření, které ještě před zahájením léčby AI umožní včasné rozpoznání žen, které mají vyšší riziko rozvoje osteoporózy a zlomenin.

Literatura

1. Krásenská M. Léčba inhibitory aromatázy u postmenopuzálních pacientek s karcinomem prsu a možnosti ovlivnění nežádoucích účinků. Klin Oncol 2016; 29(Suppl 3): S39-S49.

2. Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23(8): 1609–1610. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.005>. Dostupné z DOI: <http:// 10.1200/JCO.2005.01.005>.

3. Zekri J, Farag K. Assessment of bone health in breast cancer patients starting adjuvant aromatase inhibitors: a quality improvement clinical audit. J Bone Oncol 2016; 5(4): 159–162. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2016.05.007>.

4. Hadji P, Aapro MS, Body JJ et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone senzitive breast cancer: joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS and SIOG. J Bone Oncol 2017; 7: 1–12. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2017.03.001>.

5. Milat F, Vincent AJ. Management of bone disease in women after breast cancer. Climacteric 2015; 18(Suppl 2): S47-S55. Dostupné z DOI: < http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1100383>.

6. Amir E, Seruga B, Niraula S et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011; 103(17): 1299–1309. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr242>.

7. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365(9453): 60–62. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(04)17666–6>.

8. Tremollieres FA. Screening for osteoporosis after breast cancer: for whom, why and when. Maturitas 2014; 79(3): 343–348. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.08.001>.

9. Eastell R, Adams J, Clark G et al. Long-term effects of anastrozole on bone mineral density: 7- year results from the ATAC trial. Ann Oncol 2011; 22(4): 857–862. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq541>.

10. Hamood R, Hammod H, Merhasin I et al. Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: assessment of risk and adherence to screening recommendations. Osteoporosis Int 2019; 30(1):187–200. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198–018–4758–4>.

11. Artigalas O, Vanni T, Hutz MH et al. Influence of CYP19A1 polymorphism on the treatment of breast cancer with aromatase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2015; 13: 139. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916–015–0373–9>.

12. Napoli N, Rastelli A, Ma C et al. Genetic polymorphism at Val80 (rs700518) of the CYP19A1 gene is associated with aromatase inhibitor associated bone loss in women with ER+ breast cancer. Bone 2013; 55(2): 309–314. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2013.04.021>.

13. Oesterreich S, Henry NL, Kidwell KM et al. Associations between genetic variants and the effect of letrozole and exemestane on bone mass and bone turnover. Breast Cancer Res Treat 2015; 154(2): 263–273. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549–015–3608–8>.

14. Rodriguez-Sanz M, Garcia-Giralt N, Prieto-Alhambra D et al. CYP11A1 expression in bone is associated with aromatase inhibitor-related bone loss. J Mol Endocrinol 2015; 55(1): 69–79. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/JME-15–0079>.

15. Liu M, Goss PE, Ingle JN et al. Aromatase inhibitor-associated bone fracture: a case-cohort GWAS and functional genomics. Mol Endocrinol 2014; 28(10): 1740–1751. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/me.2014–1147>.

16. Mariotti V, Page DB, Davydov O et al. Assessing fracture risk in early stage breast cancer patients treated with aromatase-inhibitors: An enhanced screening approach incorporating trabecular bone score. J Bone Oncol 2016; 7: 32–37. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbo.2016.10.004>.

17. Lester JE, Dodwell D, Horsman JM et al. Current management of treatment-induced bone loss in women with breast cancer in the United Kingdom. Br J Cancer 2006; 94(1): 30–35. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6602892>.

18. Camacho PM, Dayal AS, Diaz JL et al. Prevalence of secondary causes of bone loss among breast cancer patients with osteopenia

proLékaře.cz | 1.5.2025

and osteoporosis. J Clin Oncol 2008; 26(33): 5380–5385. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7451>.

19. Kling JM, Clarke BL, Sandhu NP. Osteoporosis prevention, screening, and treatment: a review. J Womens Health (Larchmt) 2014; 23(7): 563–572. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2013.4611>.

20. Wu H, Pang Q. The effect od vitamin D and calcium supplemention on falls in older adults: A systematic review and meta-analysis. Orthopade 2017; 46(9): 729–736. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00132–017–3446-y>.

21. Datta M, Schwartz GG. Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy. Crit Rev Oncol hematol 2013; 88(3): 613–624. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.07.002>.

22. Tabatabai LS, Bloom J, Stewart S et al. A Randomized Controlled Trial of Exercise to Prevent Bone Loss in Premenopausal Women with breast cancer. J Womens Health (Larchmt) 2019; 28(1): 87–92. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2017.6863>.

23. Safra T, Bernstein-Molho R, Greenberg J et al. The protective effect of zoledronic acid on bone loss in postmenopausal women with early breast cancer treated with sequencial tamoxifene and letrozole: a prospective, randomized, phase II trial. Oncology 2011; 81(5–6): 298–305. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000334456>.

24. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR et al. Prevention of ar- Dostupné z DOI: omatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. J Clin Oncol 2010; 28(6): 967–975. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.24.5902>.

25. Bundred NJ, Campbell ID, Davidson N et al. Effective inhibition of aromatase inhibitor-associated bone loss by zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: ZO-FAST Study results. Cancer 2008; 112(5): 1001–1010. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23259>.

26. [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)]. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386(10001): 1353–1361. Dostupné z DOI: <http://dx,doi.org/10.1016/S0140–6736(15)60908–4>. Erratum in Lancet 2016; 387(10013): 30. Department of Error. [Lancet. 2017].

27. Coleman RE, Marshall H, Cameron D et al. Breast cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011; 365(15): 1396–1405. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105195>.

28. Sestak I, Singh S, Cuzick J et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: a international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15(13): 1460–1468. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S1470–2045(14)71035–6>. Erratum in Lancet Oncol 2014; 15(13): e587.

29. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Res 2010; 12(2): R24. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/bcr2565>.

30. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. Clin Cancer Res 2008; 14(19): 6336–6342. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1158/1078–0432.CCR-07–5101>.

31. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26(30): 4875–4882. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.3832>.

32. Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386(9992):433–443. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(15)60995–3>.

33. Bayer M, Horák P, Palička V et al. Dlouhodobá léčba osteoporózy denosumabem a její přerušení: odborné stanovisko pracovní skupiny Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J.E. Purkyně. Clin Osteol 2018; 23(1): 32–37.