

Sekundárna osteoporóza pri nádorových ochoreniach

MUDr. Beata Špániková, PhD.

LF UK Bratislava, Osteocentrum pre onkologické diagnózy OUSA a Interná a praktická ambulancia, Bratislava

Pri neustálom rozvoji protinádorovej liečby, ako aj včasnom vyhľadávaní nádorových ochorení dochádza k predlžovaniu prežívania pacientov. To vedie k nárastu prejavov neskorej toxicity. Jedným z nich je vznik sekundárnej osteoporózy. Ide najmä o pacientov, u ktorých sa v liečbe využíva dlhodobá hormónová manipulácia. Je to liečba inhibítormi aromatázy pri karcinóme prsníka a androgén deprivačná liečba pri karcinóme prostaty. Aj systémová chemoterapia a rádioterapia môže viesť k zníženiu kostnej denzity. A pokles kostnej denzity koreluje so vznikom nízkotraumatických – teda neúrazových zlomenín. Tieto nie len že zhoršujú kvalitu života, ale ho aj skracujú. Preto je dôležité na sekundárnu osteoporózu myslieť, pokúsiť sa jej predísť alebo ju aspoň včas diagnostikovať a liečiť. Upriamenie pozornosti na túto problematiku je aj cieľom tohto článku.

Kľúčové slová: osteoporóza, malignita, karcinóm prsníka, karcinóm prostaty, prevencia a liečba osteoporózy

Secondary osteoporosis in patients with malignancies

While early diagnosis of malignancies and continual improving of antineoplastic therapy especially in breast cancer and prostate cancer lead to improved survival, it can cause late toxicities as well. Secondary osteoporosis should be one of them. Estrogens have a dominant role in bone turnover. Inhibitors of aromatase block extra gonadal synthesis of estrogens. Also, androgen depriving therapy blocks production of androgens in men with prostate cancer. Moreover, chemotherapy and cancer cells by themselves can caused lowering of BMD (bone mineral density) and low BMD correlate with low traumatic fractures. These fractures, especially those of hip and spine, do not only reduce quality of life, but can even reduce the survival of cancer patients. This is the reason why we have to think about it, we need to make some preventive measures and we need to make the diagnosis as soon as possible, and we to treat osteoporosis if it appears.

Key words: osteoporosis, malignancy, breast cancer, prostate cancer, prevention and treatment of osteoporosis

Via pract., 2018;15(1):17-20

Úvod

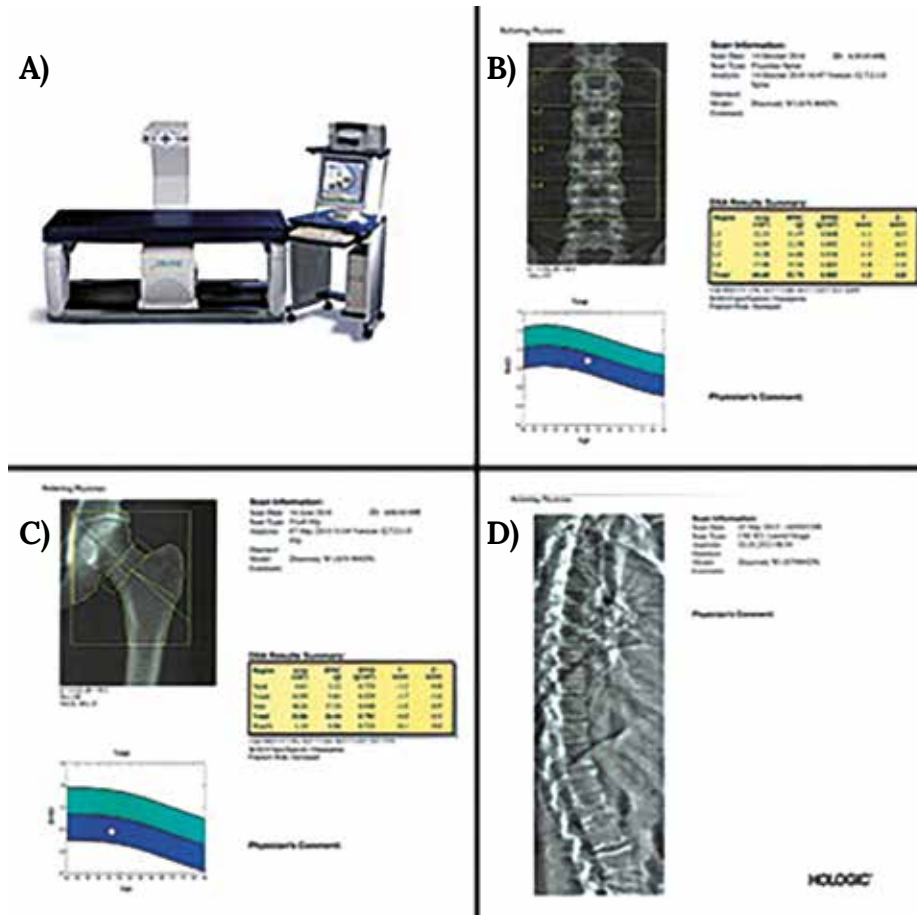
Pri neustálom rozvoji protinádorovej liečby, ako aj včasnom vyhľadávaní nádorových ochorení dochádza k predlžovaniu prežívania pacientov. Jedným z negatívnych dôsledkov úspešnej protinádorovej liečby je vznik sekundárnej osteoporózy ako prejav neskorej toxicity. Ide predovšetkým o tých pacientov, u ktorých sa v liečbe využíva dlhodobá hormónová manipulácia. Je to liečba inhibítormi aromatázy pri karcinóme prsníka a androgén deprivačná liečba (ADT) pri karcinóme prostaty. Aj systémová chemoterapia a rádioterapia môžu viesť k zníženiu kostnej denzity. Pokles kostnej denzity koreluje so vznikom nízkotraumatických, teda neúrazových zlomenín. Tieto nielenže zhoršujú kvalitu života, ale môžu aj skracať prežívanie pacientov. Preto je dôležité na sekundárnu osteoporózu myslieť, pokúsiť sa jej predísť alebo ju aspoň včas diagnostikovať a liečiť.

Osteoporóze a jej manifestácii, predovšetkým patologickým zlomeninám sa venuje pozornosť nielen z dôvodov medicínskych, ale aj z dôvodov ekonomických. Náklady na liečbu zlomenín

sú oveľa vyššie ako prevencia ich vzniku. Primárnou prevenciou myslíme predchádzanie vzniku osteoporózy úpravou životosprávy, a to aj pri riziku vzniku sekundárnej osteoporózy, pri protinádorovej liečbe a samotnom nádorovom ochorení. Sekundárnou prevenciou je zabrániť vzniku patologických zlomenín pri už vzniknutej osteoporóze jej včasnou diagnostikou a liečbou. Typické zlomeniny v dôsledku osteoporózy sú v oblasti stavcov a proximálneho femuru, distálnej časti predlaktia a proximálneho humeru. Až 80 % pacientov je po zlomenine proximálneho femuru odkázaných na pomoc druhej osoby a 30 % pacientov po zlomenine proximálneho femuru zomiera do roka (1). Podobná situácia je pri zlomeninách stavcov. Každá predchádzajúca zlomenina je spojená s 86 % nárastom rizika vzniku ďalšej novej zlomeniny. Preventívne opatrenia nie sú dôležité len na zabránenie zhoršenia kvality života onkologických pacientov, ale aj pre predlžovania ich života. Ide tiež o ekonomický pohľad. Prevencia a samotná antiporotická liečba je oveľa lacnejšia ako liečba zlomenín (3).

Osteoporóza je metabolické ochorenie skeletu charakterizované nízkou kostnou denzitou, poruchou mikroštruktúry a zvýšením fragility kosti, ktoré zvyšujú riziko zlomenín (2, 3, 4). V rámci Európskej únie (EÚ) predstavuje výskyt osteoporózy až 27,8 milióna obyvateľov vo veku 55 rokov a starších, z toho je asi 80 % žien (22,2 milióna). Údaje sa týkajú prevalencie. Priame náklady na liečbu kostných fraktúr, ktoré vzniknú v dôsledku osteoporózy, predstavujú viac ako 26,4 miliardy eur ročne a očakáva sa, že v dôsledku starnutia populácie sa budú ďalej zvyšovať. Teraz predstavujú náklady na jeden prípad fraktúry, ktorá sa dá považovať za dôsledok osteoporózy, 21 231 eur na rok.

Prevalencia rizika osteoporózy je vysoká špeciálne v EÚ, kde sa pohybuje v rôznych krajinách v celej populácii 55-ročných a starších od 15 % do 21 %. V roku 2015 tu bolo v závislosti od choroby vo vekovej skupine 55-ročných a starších s osteopéniou alebo osteoporózou 1,2 milióna kostných fraktúr. Riziko vzniku fraktúr v závislosti od choroby s drahou liečbou je v EÚ vyššie ako v ktoromkoľvek regióne sveta.

Obrázok 1. Densitometer a densitometrické skeny**Tabuľka 1.** Klasifikácia kostnej hustoty podľa T skóre

Norma	< -1; 1 >
Osteopénia	≤ -1; -2,5 >
Osteoporóza	≤ -2,5

Tabuľka 2. Klasifikácia kostnej denzity podľa Z skóre (12)

> -2,0	– nález primeraný veku
< -2	– hustota nižšia ako primeraná veku

časti stavca, ktorá dokáže eliminovať osteoproduktívne zmeny. Nie je štandardnou metódou na diagnostiku osteoporózy aj vzhľadom na cenu a vysokú záťaž ionizujúcim žiarením, ktoré je neporovnateľne vyššie ako pri meraní DXA densitometrom. Osteoporózu môžeme zistiť aj röntgenovým vyšetrením (RTG). Ale obraz osteoporózy sa na RTG prejaví až pri poklese BMD o 30 %, teda v pokročilejších štádiách, a nie je možná kvantifikácia poklesu BMD. Diagnostikovať osteoporózu a indikovať antiporotickú liečbu môžeme aj pri náleze zlomenín v RTG obraze – kompresie tela stavcov viac ako o 20 % – klasifikácia podľa Gennanta. Vždy robíme aj densitometrické vyšetrenie, aby sme mohli neskôr porovnaním nálezov hodnotiť aj efektivitu či zlyhanie antiporotického liečby (6).

Klinický obraz osteoporózy sa manifestuje prevažne len v pokročilých štádiách. Buď patologickou zlomeninou, hrudnou kyfózou, čo vedie k zmenšeniu objemu hrudného koša a sťažuje dýchanie. Preto je dôležité myslieť na vznik osteoporózy ešte pred jej klinickou manifestáciou. Treba zhodnotiť rizikové faktory a indikovať densitometrické vyšetrenie. Z rizikových faktorov poznáme také, ktoré nevieme ovplyvniť, ako je vyšší vek (nad 65 rokov), ženské pohlavie, biela rasa, genetická predispozícia. Z ovplyvniteľných faktorov riziko zvyšuje malnutícia, fajčenie, zvýšený príjem alkoholu, nedostatočný príjem vápnika, vitamínu D, kachexia. A sú aj ochorenia asociované so vznikom osteoporózy, ako je diabetes mellitus, hepatopatie, nefropatie, ochorenia štítnej žľazy, a to najmä tyreotoxikóza, hyperparatyreóza, celiakia alebo gonadálne dysfunkcie, reumatoidná artritída. Tiež niektoré lieky, ako kortikoidy, antiepileptiká a antikonvulzíva môžu viesť k poklesu kostnej denzity. Rizikové sú aj niektoré nádorové ochorenia (podrobnejšie v ďalšom texte). Riziko vzniku osteoporózy môžeme vyhod-

Weaver et al. v roku 2015 ukázali, že užívanie kalcia plus vitamínu D viedlo k 15 % redukcii rizika celkových fraktúr (relative risk (RR) = 0,85; 95 % CI: 0,73 – 0,98). V dôsledku toho dedukovaná absolútna redukcia rizika akýchkoľvek kostných fraktúr, ktoré sa dajú pripísať osteoporóze, bola v rozmedzí od 1,3 % celkového počtu zistených fraktúr po 0,4 % v EÚ (5).

Na Slovensku má osteoporózu vo veku nad 55 rokov 15,9 % obyvateľov a v dôsledku osteoporózy vznikne 18 tisíc zlomenín za rok. Náklady na liečbu zlomenín v dôsledku osteoporózy sú 119 miliónov eur ročne. Typické osteoporotické zlomeniny sú v oblasti chrbtice, proximálneho femuru a distálneho predlaktia alebo ramena. Kostná denzita výrazne koreluje s rizikom vzniku zlomenín. Pokles hustoty kostnej hmoty (BMD – bone mass density) o 10 %, teda cca o 1 smerodajnú odchýlku (SD) predstavuje asi dvojnásobné riziko vzniku patologickej zlomeniny stavca a až trojnásobné riziko zlomeniny proximálneho femuru (6). Základnou diagnostickou metódou osteoporózy je dvojenergiová röntgenová densitometria (DXA) – vyšetrenie oblasti

lumbálnej chrbtice a proximálneho femuru. Meriame oblasť trabekulárnej kosti (lumbálna chrbtica) aj kortikálnej kosti (proximálny femur), ktoré sú obrazom celého skeletového systému (obrázok 1). V prípade ťažkých deformačných alebo degeneratívnych zmien, ktoré môžu skresľovať nález najmä v oblasti lumbálnej chrbtice, meriame aj oblasť distálneho predlaktia.

Hodnotenie densitometrického vyšetrenia: T skóre – vyjadruje počet smerodajných odchýlok (SD) od denzity mladých zdravých jedincov rovnakého pohlavia (tabuľka 1). Z skóre vyjadruje počet smerodajných odchýlok od denzity zdravých jedincov rovnakého veku. Hodnotenie Z skóre sa používa u mužov mladších ako 50 rokov, premenopauzových žien alebo pri hyperparatyreóze (tabuľka 2). Vyšetrenie bočného skenu identifikuje kompresívne fraktúry stavcov (obrázok 1d).

Ďalšou metódou merania kostnej denzity, najmä pre tých, ktorí majú skreslený nález na chrbtici deformačnými a degeneratívnymi zmenami, je qCT densitometria (kvantitatívna počítačová tomografia) (obrázok 1). Ide o 3D rekonštrukciu centrálnej

Obrázok 2. FRAX tool assessment

notiť pomocou tzv. FRAX tool assessment, čo je skorovací systém stanovenia vzniku patologickej zlomeniny v priebehu 10 rokov. Je zaujímavé, že už pri osteopénii môže byť riziko zlomenín vyššie. V niektorých štátoch je možné indikovať antiporotickú liečbu aj na základe stanovenia FRAX, ale na Slovensku dochádza k indikácii liečby len na základe DXA denzitometrie alebo prítomnosti nízko-traumatickej zlomeniny (obrázok 2) (7).

Z onkologických ochorení ide predovšetkým o hormón dependentné nádory. Estrogény majú dôležité postavenie v procese kostnej remodelácie. Pôsobia na kostné tkanivo niekoľkými spôsobmi. Jednak zvyšujú aktivitu osteoblastov a inhibujú ich apoptózu, blokujú osteoklastogénu a nepriamo inhibujú formáciu osteoklastov cez TNF α , RANKL, IL 1 stimuláciou osteoklast inhibičných faktorov TGF β , a ovplyvňujú aj metabolizmus vápnika tým, že zlepšujú resorpciu vápnika obličkami a črevom. Pri liečbe inhibítormi aromatázy dochádza k zablokovaniu tvorby estrogénov produkovaných nielen v ováriách, ale aj extragonadálnych orgánoch. Aromatáza konvertuje tvorbu estrogénov premenou z testosterónu (obrázok 3). Pri ich používaní klesá hladina estrogénov až na nemerateľné hladiny (8). Pri androgén deprivačnej liečbe karcinómu prostaty je potlačená tvorba testosterónu. Preto je riziko poklesu kostnej denzity zvýšené práve u pacientov, u ktorých sa v liečbe využíva hormónová

manipulácia. Ide o karcinóm prsníka, pri ktorom má použitie inhibítorov priaznivý efekt na prežívanie pacientok v ranom štádiu a odporúča sa podávanie tejto liečby minimálne 5 rokov. Androgén deprivačná liečba je veľmi často používaná pri liečbe karcinómu prostaty a aplikuje sa dlhodobo alebo v cykloch, v závislosti od hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA), ktorý je veľmi senzitívnym a spoľahlivým markerom karcinómu prostaty. Samotné nádorové bunky produkujú rôzne faktory, ktoré vplyvajú na kostnú remodeláciu. Napríklad parathormón uvoľňujúci proteín (PTHrP), interleukíny 6, 1, ktoré ovplyvňujú osteoblasty, interleukín 8, tumor nekrotizujúci faktor α (TNF – tumor necrosis factor α), vaskulový endotelový rastový faktor (VEGF) ovplyvňujú osteoklasty. PTHrP vplyva na kostnú remodeláciu aj priamo v oblasti metastáz. Aktivuje osteoblasty a zvyšuje hladinu ligand aktivátora nukleárneho faktora kapa B (RANK-L) a znižuje hladinu osteoprotegerínu (OPG), čím stimuluje osteoklastogénu a tým sa zvyšuje kostná resorpcia (10).

Samotná systémová chemoterapia potvrdila výrazné (až 7,8 %) zníženie kostnej denzity. Preto sú pacienti s nádorovými ochoreniami považovaní za rizikovú skupinu pre pokles kostnej denzity a vznik sekundárnej osteoporózy.

Na našom pracovisku sme sledovali a analyzovali skupinu pacientov s nádorovým ochorením a potvrdili

signifikantne nižšiu BMD v skupine pacientov s karcinómom prsníka, prostaty aj karcinómom štítnej žľazy na tyreosupresívnej liečbe a tiež u pacientov s testikulárnymi malignitami.

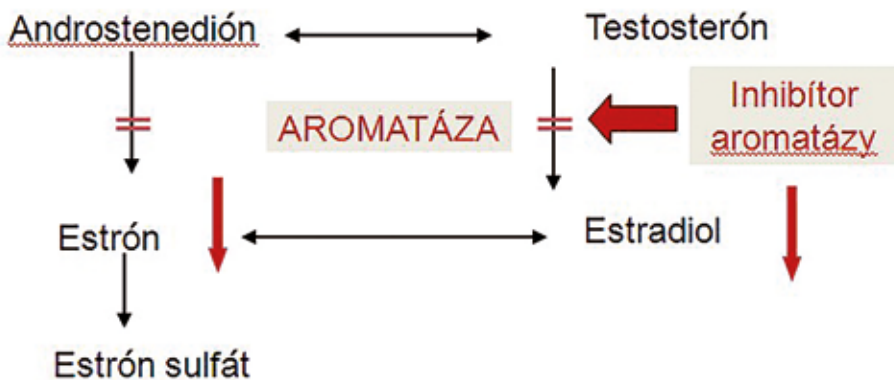
V súbore 719 pacientov s testikulárnymi nádormi malo len 45 % fyziologickú kostnú denzitu, v 14 % klesla BMD už na úroveň osteoporózy a 41 % malo osteopéniu. V súbore 389 pacientok s karcinómom prsníka sme zistili pokles BMD na úroveň osteoporózy v 39 %, osteopéniu sme namerali v 45 % a len 16 % malo BMD v medziach normy. Analyzovali sme aj skupinu 317 pacientov po totálnej tyreoidektómii pre karcinóm štítnej žľazy. 35 mužov a 282 žien v priemernom veku 51 rokov. Nižšiu kostnú denzitu sme zistili v 66 %, pri 23 % to bolo až na úroveň osteoporózy. Normálnu BMD malo 34 % pacientov (11, 12).

S týmto cieľom vznikli aj nové odporúčania v starostlivosti o pacientov s nádorovými ochoreniami vo vybraných rizikových skupinách, publikované v odbornom usmernení MZ z roku 2014 (13), v ktorých sa v tejto rizikovej skupine odporúča vyšetriť kostnú denzitu pred začatím protinádorovej liečby, najmä hormonovej manipulácie, a pri karcinóme prsníka liečenom inhibítormi aromatázy toto vyšetrenie opakovať raz ročne, u ostatných každé 2 roky.

V starostlivosti o pacientov so sekundárnou osteoporózou pri onkologických diagnózach je dôležitá aj diferenciálna diagnostika kostných metastáz. Pre to využívame jednak zobrazovacie metódy, akými sú MRI, CT vyšetrenie či PET/CT. Pomocnými najmä pri karcinóme prostaty sú aj onkomarkery, ktoré sledujú dynamiku nádorov, najmä PSA, ktorý je dostatočne senzitívnym ukazovateľom vzniku kostných metastáz.

V liečbe je dôležitá životospráva, substitúcia vápnika s vitamínom D a samotná antiporotická liečba (14, 15). V životospráve treba pacientov upozorniť, že majú zvýšené riziko vzniku nízko-traumatickej zlomeniny, a preto sa majú vyhýbať úrazom. Na druhej strane je pohybová aktivita veľmi dôležitá. Napínaním svalových vlákien na kosť sa stimuluje kostná novotvorba. Optimálny je vytrvalostný pohyb aspoň 20 minút denne kontinuálne. Najlepšia je vychádzka alebo ľahké cvičenie.

Pred začatím liečby je nutné laboratórne vyšetrenie, aby sme vylúčili kontra-

Obrázok 3. Mechanizmus účinku inhibítorov aromatázy na tvorbu estrogénov

indikácie substitúcie vápnika cca 1 000 – 1 200 mg a vitamínu D cca 800 IU denne, ktorá je základom antiporotickej liečby. Kombinácia vápnika s D vitamínom môže viesť k zastaveniu poklesu BMD, dokonca aj k jej miernemu nárastu. D vitamín má receptory vo svaloch a spôsobuje ich spevnenie a tým redukuje pádov, a teda aj zlomenín. V prípade potvrdenia poklesu BMD až na úroveň osteoporózy sa odporúča pridať už aj cieľná antiporotická liečba. Pre onkologických pacientov je to preferenčne antiresorpčná liečba.

Antiresorpčný efekt majú bisfosfonáty a monoklonová protilátka proti RANKL (ligand aktivátora nukleárneho faktora kapa B) denosumab. Bisfosfonáty pôsobia inhibíciou farnezylypyrosafatsyntetázy, enzýmu, ktorý je zodpovedný za tvorbu prenylovaných bielkovín. Tieto udržiavajú cytoskeletón osteoklastov. Ak sa zablokuje ich tvorba, osteoklasty podliehajú apoptóze, a tak sa znižuje kostná resorpcia. Efekt bisfosfonátov je dlhodobý, čo je ovplyvnené ich dobrou afinitou ku kostnému hydroxyapatitu. Práve podľa väzbového uhla a dĺžky väzby je odstupňovaná aj účinnosť jednotlivých bisfosfonátov. Compliance (adherencia a perzistencia pacientov na liečbu) je celosvetovo veľmi nízka a práve bisfosfonáty výrazne zlepšili pohodlnosť liečby a tým aj prílnavosť k nej, s možnosťou podávania liekov v dlhších časových intervaloch, a to bežne raz týždenne (risedronát, alendronát) alebo jedenkrát mesačne (ibandronát) v tabletovej forme alebo raz za 3 mesiace intravenózne (ibandronát) a raz ročne (zoledronát). Bisfosfonáty majú najvyšší efekt najmä v priebehu 3 rokov, ale potvrdená je účinnosť aj po 5 rokoch. Redukujú riziko vertebrálnych aj nevertebrálnych zlomenín. Pri ich podávaní sledujeme markery kostnej

remodelácie, lebo nie je vhodné potlačiť kostnú remodeláciu pod normu. Pre ich dobrú a dlhodobú afinitu ku kostnému minerálu liečbu podávame 3 až 5 rokov. Potom je vhodné liečbu prerušiť, aby sa kostná remodelácia mohla obnoviť. V prípade dlhodobo potlačenej fyziologickej práce kosti je riziko vzniku tzv. atypických zlomenín. Novšou antiresorpčnou liečbou je použitie monoklonových protilátok proti ligandu aktivátora nukleárneho faktora kapa B. Tým, že nedochádza k spojeniu RANK a RANKL, sa blokuje osteoklastogenéza (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Antiresorpčná liečba, ktorá ovplyvňuje osteoklasty má aj protinádorový vplyv, ktorý je ale závislý od dávky.

Záver

Sekundárna osteoporóza predstavuje špecifické problémy, ktoré si vyžadujú špecializovaný a kombinovaný prístup odborníka v osteológii so skúsenosťami so špeciálnou populáciou onkologických pacientov. Vďaka aktívnemu prístupu a novým diagnostickým možnostiam sa už častejšie podarí odhaliť nádorové ochorenie vočasnej fáze. Na druhej strane, pri neustájom rozvoji protinádorovej liečby sa postupne zlepšujú jej výsledky. Príbúdajú pacienti, ktorí dlhodobo prežívajú. Paradoxne sa tým zvyšuje počet pacientov s prejavmi neskorej toxicity prekonanej liečby. Do tejto skupiny zaraďujeme sekundárnu osteoporózu. Môže viesť k patologickým fraktúram, tým zhoršeniu kvality života, prípadne až k fatálnemu koncu. Preto je dôležité o tejto komplikácii vedieť, predchádzať jej, ak nastane, diagnostikovať a liečiť ju včas a správne. Môžeme tým pomôcť udržať a zlepšiť kvalitu života mnohým pacientom, prípadne ich zachrániť od predčasnej smrti.

Literatúra

- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. M.R.C. Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton. United Kingdom. Am J Med. 1997;103:12-19.
- Rovenský J, Payer J, eds. Dictionary of rheumatology. 2009.
- Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. Bratislava: Herba; 2012:93-117.
- Marcus R, Bouxsein ML. The Nature of Osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson D. Osteoporosis. Oxford, UK; Elsevier Academic Press; 2008:1941.
- Healthcare Cost Saving, of Calcium and Vitamin D Food Supplements in the European Union [online]. 2017:33. Available from: <www.foodsupplementsEurope.org>.
- Killinger Z, et al. Denzitometrické vyšetrenie a ostatné vyšetrovacie metódy. In: Payer J, Killinger Z, et al. Osteoporóza. Bratislava: Herba; 2012:93-117.
- Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp>
- Coleman RE. Effect of Anastrozol on Bone Mineral Density – 5-years results from the „Arimidex“, Tamoxifen, alone or in Combination (ATAC) trial. J Clin Oncol. 2006;24:511.
- Špánik S, Špániková B. Bone Mineral Density in early breast patients. Bratisl. Med J. 2010;111(1):27-32.
- Saad F, Eastham J. Maintaining Bone health in Prostate Cancer Throughout the Disease Continuum. Sem. in. Oncol. 2010;37(3)(Suppl 1):S30-S37.
- Špániková B, Špánik S. Studies of Osteoporosis Ina Cancer Patients In Slovakia – Experience From Single Institute. In: Dionysiotis Y. Osteoporosis. Rijeka, Croatia: Intech; 2012:864.
- Špániková B. Osteoporóza v onkológii. In: Payer J, Borovský M, et al. Osteoporóza pri vybraných ochoreniach. Bratislava: Herba; 2014:117-139.
- Vestník MZ SR. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky o diagnostike a liečbe osteoporózy u pacientov s vybraným onkologickým ochorením. Ročník 62, časťka 27–32, jún 2014, normatívna časť 17.
- Nogues X, Servitija S, Peña JM, et al. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. Elsvier. Maturitas. 2010;66:291-297.
- Christense C, Cronin-Fenton D, et al. Change in Bone Mineral Density During Adjuvant Chemotherapy For Early-Stage Breast Cancer. Springer. Support Care Cancer. 2016;24:4229-4236. DOI 10.1007/S00520-016-3250-Y.
- Coleman R, Body J, Aapro P, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2014;25(suppl 3):iii124-iii137.
- Sergi G, Pintor G, Falci C. Preventive effect of risedronat on bone loss and fragility fractures in elderly women treated with anastrozol for early breast cancer. J Bone Miner Metab. 2012;30:461-467.
- Mortimer JE, Kumar S. Safety Considerations for Use of Bone-Target Agents in Patients with Cancer. Sem. In Oncol. 2010;3(1):66-72.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H. European Guidance for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis Int. 2013;24:23-57.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PCh. Adjuvant denosumab in breast cancer: Results from 3,425 postmenopausal patient of the ABCSC-18 trial. J Clin Oncol. 2015;33(abstr. 504).
- Sivolella S, Lumachi F, Stellini E. Denosumab and antiangiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. Anticancer Res. 2013;33(5):1793-7.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PCh. Adjuvant denosumab in breast cancer: results from 3,425 postmenopausal patients of the ABCSC-18 trial. J. Clin. Oncol. 2015;33(abstr. 504).

MUDr. Beata Špániková, PhD.

LF UK, Bratislava
Osteocentrum pre onkologické
diagnózy OÚSA a Interná
a praktická ambulancia
Heydukova 10, 812 50 Bratislava
beata.spanikova@gmail.com

