

A daganatellenes terápia okozta csontvesztés mamma- és prosztatákban

Body J., Bergmann P., Boonen S., Boutsen Y., Devogelaer J. P., Goemaere S., Reginster J. Y., Rozenberg S., Kaufman J. M.

EMLŐRÁK

Premenopauzás nők

A petefészek kemoterápia hatására kialakuló működészavara korai menopauzával jár, ami a szokványosnál átlagosan 10 évvel hamarabb következik be. Az emlőrák műtét után adjuváns kemoterápiával kezelt, premenopauzás nők 63–96%-ában alakul ki egy éven belül petefészek-elégtelenség. A GnRH analógok úgyszintén hatásos szerek premenopauzás nők emlőrákjának hormonkezelésére. A GnRH analóg kezelés első 6 hónapjában a premenopauzás nők 95%-ában alakul ki amenorrhoea, ami a kortikális és a trabekuláris csontállomány fogyatkozásához vezet. A 2 év időtartamú goserelin kezelés és a 6 ciklusban alkalmazott adjuváns CMF kemoterápia hatásait korai stádiumú emlőrákban szenvedő premenopauzás nőknél értékelő ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) vizsgálat során a csigolyák, illetve a csípőtáji csontregió csontsűrűsége átlagosan 10,5%-kal, illetve 6,4%-kal csökkent a goserelin csoportban és 6,5%-kal, illetve 4,5%-kal a CMF csoportban. Premenopauzás nőkben a tamoxifen is előidéz csontvesztést.

Posztmenopauzás nők: az aromatáz-gátlók hatásai

A posztmenopauzás nőknél kialakult, ösztrogénfüggő emlőrák korai, illetve előrehaladott stádiumában választható kezelésként tamoxifen helyett egyre inkább a hatékonyabb aromatáz-gátlókat (AI) alkalmazzák. Az AI gyógyszer-csoport minden tagjára jellemző, hogy az endogén ösztrogén szint csökkentésével csontvesztést okoznak. Az AI-k szteroid-típusúak (például exemestan) vagy nem-szteroid típusúak (anastrozol és letrozol) lehetnek. Az androsztendionéhoz hasonló szerkezetű szteroid-inaktívátorok kompetitívan gátolják az aromatáz kötődését. Az exemestan androgén aktivitású, valószínűleg ezért bizonyul csontvédő hatásának petefészekirtott patkányban. Mindazonáltal, posztmenopauzás nőkben mind a három AI alkalmazása során gyorsul a csontanyagcsere üteme.

AI-k és tamoxifen összehasonlító vizsgálata. Az ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) és a BIG (Breast International Group) vizsgálatok kimutatták, hogy adjuváns AI (anastrozol vagy letrozol) kezelés során a tamoxifen kezelés alatt észlelhetőhöz képest jelentősen megnő a mozgásszervi rendellenességek és a csonttörések gyakorisága. Az ATAC során, (medián érték) 68

hónap alatt az anastrozol csoportban 11,0%, a tamoxifen csoportban 7,7% volt az összegezett törésgyakoriság ($p < 0,0001$). A letrozol és a tamoxifent összevető BIG vizsgálat esetében hasonlóképpen, (medián) 26 hónap alatt az AI csoportban gyakrabban fordultak elő klinikai tünetekkel járó csonttörések, mint a tamoxifen csoportban (5,7% vs. 4,0%; $p < 0,001$).

Az AI hatását tamoxifen kezelés után tanulmányozó vizsgálatok. A letrozol placebo-kontrollos értékelését a klasszikus, 5 év időtartamú tamoxifen kezelést befejezett emlőrákos nőknél végezték el. Átlagban 2,4 éves nyomon követés után a letrozollal kezelt csoportban tendenciaszinten nagyobb volt az újonnan kórismézett osteoporotikus esetek száma, mint a placebo csoportban, a csonttörés kockázata azonban nem nőtt szignifikáns mértékben. Ugyanezen vizsgálat a kezelés csontrendszeri hatásait 226 betegen tanulmányozó ágában 2 éves letrozol kezelés után szignifikánsan nagyobb mértékű volt a csontvesztés, mint a placebo-csoportban. Az exemestan hatásait 2-3 éves tamoxifen kezelés után tanulmányozták; a nőbetegeket random válogatással sorolták a tamoxifen szedését a tervezett 5 éven keresztül folytató, illetve az 5 évből hátralévő időre exemestan kezelésre átváltott csoportokba (IES – Intergroup Exemestan Study). Átlagban 30 hónapos megfigyelés után az exemestan csoportban tendenciaszinten nagyobb volt a klinikai csonttörések gyakorisága, mint a tamoxifen csoportban. A vizsgálat befejezését követően során a csonttörések gyakoriságának jelentős növekedését észlelték az exemestannal kezelt nőbetegeken.

Összegezve, a rendelkezésre álló klinikai vizsgálati eredmények amellel szólnak, hogy az összes harmadik generációs AI befolyásolja a csontanyagcserét, a csontsűrűségét és a csonttörés kockázatát.

A daganatellenes kezelés okozta csontvesztés megelőzése és kezelése emlőrákban

Premenopauzás nőknél, rákbetegség kezelése következtében kialakult petefészek elégtelenség esetén mindig meg kell mérni az AI kezelést elkezdő nőbetegek csontsűrűségét DEXA-val. A későbbiekben a kezelés előtti T-pontszám és a töréskockázatot befolyásoló rizikófaktorok függvényében célszerű monitorozni a csontvesztést. A CTIBL (cancer-treatment induced bone loss) ígéretes ellenszerei a biszfoszfonátok; az intravénás készítmények hatékonysága felülmúlhatja az orális szereket. Az Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) 3 év időtartamú, randomizált vizsgálatban kimutatták,

hogya a zolendronsavval teljes mértékben megakadályozható a 3 éves anasztrozol, illetve tamoxifen kezelés során fellépő, felgyorsult csontvesztés. Hatásosabbnak bizonyulhat a kezelés, ha a súlyos osteoporosis kialakulása előtt elkezdik. Ezt a Z-FAST (Zometa-Femara Adjuvant Synergy Trial) vizsgálat közelmúltban publikált eredményei is alátámasztják. A vizsgálat során 602 postmenopauzás, korai stádiumú emlőrák miatt adjuváns letrozol kezelésben részesülő nőbetegen értékelték a zolendronsav CTIBL-megelőző hatását. A zolendronsavat kezdetől fogva, illetve csak később adták, miután csökkent a T-pontszám ($<-2SD$), vagy csonttörés következett be. Egy éves kezelés után a per protocol populációban a késleltetett biszfoszfonát kezelésre besorolt betegek 12,6%-ában vált szükségessé zolendronsav adása 6,9% hónap után. A két csoport BMD értékei között, 1 éves kezelés után mutatkozó különbség a lumbális csigolyák esetében 4,4%, a teljes csípőtáji régió esetében 3,3% volt ($p<0,001$). Ily módon, a kezelést idejekorán elkezdve nő a csontsűrűség és megakadályozható az AI-okozta csontvesztés.

PROSTATARÁK

Az androgén-deprivációs kezelés (ADT) válfajai: mindkét here eltávolítása, gonadotrop hormon-releasing hormon (GnRH) adása, vagy teljes androgén blokádn GnRH agonista és antiandrogén kombinációjával. Az ADT során bekövetkező csontvesztés általában gyorsabb és súlyosabb az élettani, életkorfüggő csontvesztésnél – üteme legalább is hasonló a menopauzás csontvesztéséhez. A vizsgálatok többsége a DXA-val mért BMD 4-10%-os csökkenéséről számol be az ADT kezelés első évében; a csökkenés mértéke folyamatos kezelés során akár a 4-5%-ot is elérheti évente.

Kimutatták, hogy GnRH agonistákkal kezelt férfiak esetében 7 éves megfigyelés után nő a csigolyatörés és a csípőtáji csonttörés kockázata.

A CTIBL megelőzése és kezelése prostatarákban

Minden, ADT-t elkezdő betegen rutinszerűen el kell végezni az osteodenzitometriát. Ha a T-pontszám ≥ -1 , akkor figyelemmel kell kísérni a beteg állapotát és kétévenként, míg -1 és $-2,5$ közötti T-pontszám esetén 6-12 hónap ADT kezelés után szükséges ismételni a BMD meghatározást. Bár a kalcium- és D-vitamin pótlás ajánlott, nem elegendő az ADT-okozta csontvesztés megelőzésére. Kevés adat alapján ítélve, raloxifen adásával vagy kis dózisu ösztrogén kezeléssel meg lehetne akadályozni az ADT-ban részesülő férfibetegeken bekövetkező csontvesztést. Három randomizált, prostatarákos betegeken elvégzett vizsgálat bizonyította, hogy biszfoszfonát (pamidronát és zolendronsav) adásával megelőzhető a csontvesztés ADT során.

Az emlő-, illetve prostatarákos betegeken kialakuló CTIBL megelőzésével kapcsolatos fejtegetés nem adhat okot a biszfoszfonátok mértéktelen alkalmazására. Az

utóbbi legfőbb veszélye a veseműködés hanyatlása és az állkapocs-osteonecrosis (ONJ – osteonecrosis of the jaw) kialakulása. A veseműködés károsodása az esetek zömében enyhe és reverzibilis, illetve elkerülhető, ha a zolendronsav minden egyes dózisének beadása előtt ellenőrzik a creatinin szintet és a vesekárosodás mértékéhez igazítják a gyógyszeradagot. Az ONJ rákbetegekben a biszfoszfonát kezelés drámai szövődeményeként jelentkezhet. A biszfoszfonát kezelés során kialakuló ONJ – egyéb tényezőkön (például helyi sérülés, kortikoszteroid kezelés) kívül – a csontanyagcsere erőteljes gátlásával függ össze, ami következtében felhalmozódik a mandibulában a csontszerkezet élettani, mikroszkopikus károsodása. Hosszan tartó kezelés során az ONJ prevalenciája a 6-10%-ot is elérheti, és bár csupán néhány esetről számoltak be, osteoporosisban jelentősen alacsonyabb a gyakorisága. A CTIBL prevenciója során továbbra is szükséges az ONJ kockázatának felmérése és monitorozása.

SPECIFIKUS AJÁNLÁSOK

Nők esetében a gyógyszeres kasztrálás, vagy az AI kezelés, míg férfiak esetében az ADT elkezdésekor ajánlatos felmérni az osteoporosis kockázatát, illetve DXA-val megmérni a csontsűrűséget. A szakmai iránymutatások szerint a kedvezőtlen rizikóstatusú emlőrákos betegeken csak -1 és $-2,5$ közötti T-pontszám esetén javasolt évente ellenőrizni a BMD változását. Mindazonáltal, a CTIBL sűrű előfordulása amellet szól, hogy minden betegen indokolt lenne a csontvesztés monitorozása.

Tekintve, hogy a CTIBL javarészt megelőzhető, érellyes stratégiát kell kidolgozni a csontozat egészségének megóvására – többek között az életmód megváltoztatásával, továbbá napi 400-800 NE D-vitamin és 1200-1500 mg kalcium bevitelével. Az osteopeniás és osteoporotikus betegek esetében kivizsgálás szükséges más, a csontváz állapotát tovább romboló állapotok, például a D-vitamin hiány, hyperparathyrosis, hyperthyreosis, és hypercalciuria felismerése érdekében.

Már a hatályos szakmai iránymutatások is javasolják biszfoszfonát adását és az osteodenzitometria elvégzését $\geq -2,5$ (vagy $-2,0$) T-pontszám esetén, illetve fragilitásos csonttörés után. Nem ismert, hogy indokolt-e az osteopeniás betegeket is kezelni. ajánlatos azonban megfontolni a biszfoszfonát kezelést -1 és $-2,5$ közötti T-pontszám esetén, különösen, ha a csonttörés más, ismert rizikófaktor(i) is azonosítható(k). A biszfoszfonát kezelés optimális időtartama nem ismert; valószínű, hogy az AI kezelés ideje alatt mindvégig folytatni kell a biszfoszfonátok adását.

A prostatarákos férfiakban kialakuló osteoporosis megelőzéséről és kezeléséről kevés az adat. ADT során pamidronát adásával megelőzhető csontvesztés, míg a zolendronsav növeli a csontsűrűséget.

*A Belgian Bone Club ESCEO Hírlevélben publikált állásfoglalása alapján sajtó alá rendezte:
Mark Hasler (PANACOM)*