

A csontmetasztázisok biszfoszfonátokkal történő gyógyszeres kezelése a kolozsvári Onkológiai Intézetben

Gaal Viola, Pelau Doris, Bucur Monica, Alexandru Cristina, Marina Oana

Prof. I. Chiricuță Onkológiai Intézet, Kolozsvár

Tratamentul metastazelor osoase cu bisfosfonați în Institutul Oncologic din Cluj-Napoca

În această lucrare retrospectivă s-a propus studiul eficacității și toxicității bisfosfonaților în tratamentul bolnavilor cu metastaze osoase. S-au selectat 20 de pacienți: 14 cc. mamar, 5 cc. de prostată, 1 cc. de col uterin, cu o mediană a perioadei de observație de 21,4 luni, mediana ciclurilor efectuate de 12,5. S-a constatat apariția evenimentelor scheletice la 9 pacienți, mediana intervalului până la eveniment fiind de 9,9 luni, mai scurt la cei cu cc. de prostată față de pacientele cu carcinom mamar. 1 caz cu neoplasm de col uterin a prezentat insuficiență renală. Concluzii: tratamentul cu bisfosfonați a fost eficient la lotul studiat.

Bisphosphonate Treatment of Bone Metastases in the Oncological Institute of Cluj-Napoca

The purpose of this paper is to assess the efficacy and safety of the Bisphosphonate treatment. 20 patients with skeletal metastases were studied: 14 breast cancer, 5 prostate cancer, 1 uterine cervix cancer. The medium time of the observation was 21.4 months. The medium number of cycles was 12.5. The medium time to the first skeletal related event was 9.9 months shorter by the prostate cancer patients versus the breast cancer patients. Renal failure has been observed in 1 patient with cancer of the uterine cervix. Conclusions: the bisphosphonates reduce the skeletal complications of malignancies.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (4): 267-269

www.emeogysz.ro

A csontmetasztázis (csm) gyakori és súlyos szövődmény a rákos megbetegedésekben. Előfordulási incidenciája mieloma multiplexben 70–95%-os, emlő- és prosztatákarcinómában (cc) egyaránt 65–75%-os, pajzsmirigy cc-ben 60%-os és tüdő cc-ben 30–40%-os [6].

A csontanyagcserében a lebontó osteoclastok és építő osteoblastok között egyensúly van, de csm-ben ez felbomlik az osteoclastok javára, melynek következményeként a csontszerkezet fellazul, a csont teherbírása csökken. A csm-ok lehetnek litikusak vagy szklerotikusak amennyiben a csontújraképzés dominál, de a funkció mindegyikben romlik.

Az osteotrop rákos sejtek többféle növekedési faktort termelnek: Endothelin 1, Interleukin 2, Interleukin 6, Interleukin 1, prostaglandin E₂, tumor necrosis faktor (TNF), parathormone-related protein (PTH-RP), transzformáló növekedési faktor (TGF α , β) [6, 7]. Ezek növelik az osteoclast működést és a következményes csontreszorpciót, így további humorális növekedési faktor-felzabudulást eredményeznek, melyek az osteoclastokat és a tumorsejteket egyaránt stimulálják, egyfajta circulus viciosus alkotva [2, 6].

Azok a betegek, akiknél csm lép fel súlyos szövődmények elé néznek, melyeket a klinikumban skeletális eseményeknek neveznek: törések, neurológiai szövődmények (pl. gerinckompresszió) vagy ortopédiai és sugárkezelés, hiperkalcémia. A csm következményeképp a beteg életminősége nagymértékben romlik, fájdalmak jelentkeznek, csökken a mozgáskészség, akár a legsúlyosabb mértékben, növekedik a függőség a családtól és környezettől [6, 15].

A csm kezelési lehetőségei egyrészt azonosak a primér tumor kezelésével mint a kemoterápia, hormonkezelés, vagy célzott kezelés monoklonális antitestekkel, sugárterápia, másrészt specifikusak, mint az ortopéd sebészeti módszerek (ezek megelőzik vagy kezelik a fraktúrákat), a fájdalom kezelése (opioidokkal) és az antireszorbtív kezelés biszfoszfonátokkal (bf), amelyeket a 90-es években vezettek be a klinikai gyakorlatba [7, 8].

A bf-k hatásmechanizmusa az osteoclast gátlásán ala-

pul. Szerkezetükben a pirofoszfát vázhoz (P-C-P) kapcsolódó oldalláncok határozzák meg a molekula tulajdonságait, aszerint, hogy tartalmaznak vagy sem nitrogént. A nitrogén tartalmú bf-k (aminobiszfoszfonátok) mint az ibandronát, zoledronát, pamidronát a mevalonát úton történő protein prenilációt gátolják, a nem nitrogén tartalmúak, melyek kevésbé hatékonyak, az adenozintrifoszfát gátlásával az intracelluláris energiaháztartásra hatnak [2]. A bf-molekula tartósan kötődik a mineralizált csontmátrix hidroxipatitjához és csökkenti az oldékonyságát. A csontszövetből történő eliminációs idő hossza a zoledronát esetében 200 nap, az ibandronátnál csak 24 nap, mely a kumulatív vesetoxicitással egyenes arányban van [2, 3].

A bf-k ellenállóak a metabolikus biotranszformációval szemben. Kiválasztásuk a vesén keresztül változatlan formában történik [2].

A bf-k fő onkológiai indikációja a csm-k kezelésében van, a csontszövődmények kivédése céljából. Ezenkívül beváltak fájdalomcsillapító kezelésként, szintén a csm ellátásában, de hasznosak a rákos betegek csontvesztése kivédésében és az osteoporózis kezelésében is [6, 7, 8]. A bf-k proapoptikus hatással rendelkeznek az osteotrop rákos sejtekkel szemben, így az ösztrogén receptor (ER) pozitív emlő cc-sejtekkel szemben is [10].

A bf-k számos mellékhatása ismert, mely olykor életveszélyes is lehet, mint amilyen a nefrotoxicitás, amely a

1. táblázat. A biszfoszfonátok antireszorbtív hatása

Generáció	Gyógyszer	Relatív hatásereőség
I.	Etidronat (Didronel)	1
	Clodronat (Bonafos, Sindronat)	10
	Tiludronat (Skelid)	10
II.	Pamidronat (Aredia)	100
	Alendronat (Fosamax)	1000
III.	Ibandronat (Boniva, Bodronat)	10000
	Zoledronat (Zometa)	20000

gyógyszer okozta vesetubulus nekrosis következménye [5, 11]. A nefrotoxicitás megjelenhet akár egyszeri parenterális adagolás után is részben dózisfüggő módon, részben drog-függően, amennyiben aminobf-k után, különösen Zometa után gyakrabban jelezték. Előfordulását elősegítő tényező: egyidejű kemoterápia vagy nefrotoxikus gyógyszerek használata (gentamicin), progresszív malignus betegség vagy egyidejű vesekárosodás [2, 4, 5]. A nefrotoxicitás laboratóriumi jele a szérumkreatinin növekedése több mint 0,5 mg/dl-rel, ha az alapérték kisebb mint 1,4 mg/dl, vagy 1 mg/dl-rel, amennyiben az alapérték nagyobb volt mint 1,4 ml/dl [4, 5]. A bf-knek egyéb mellékhatásai is vannak: 1. emésztőszerviek: 5% (hányinger, hányás, oesophagitis, arthritis, ulcusos vérzés, hasmenés); 2. általános jellegűek: 5–6% (láz, fáradtság, általános gyengeség, izomfájdalmak, fejfájás); 3. légzőszerviek 1% (dispnoe, tüdőödéma); 4. metabolikusak 10% (hipokalcémia); 5. hematológiaiak 1–2% (anémia); 6. szemészetiak 1–2% (conjunctivitis, scleritis, uveitis); 7. csontrendszeriek 1–7% (mandibula, maxilla osteonecrosis) [1, 3, 12]. Az utóbbi csontszövődményt először 2003-ban jelezték az irodalomban hosszas, 9–36 hónapos, nagydózisú, intravénás aminobf-kezelés után. Megjelenését elősegítő körülményként felsorolják az elhanyagolt szájhygiénét, a fogászati beavatkozást, az orális traumát, az egyidejű kemoterápiát vagy szteroid kezelést [1, 2, 3, 11, 12].

Anyag és módszer

E retrospektív dolgozatban a kolozsvári Onkológiai Intézetben 2000–2006 között kezelt azon betegek adatait használtuk fel, akiknek szövettanilag igazolt tumoruk volt, radiológiailag vagy csontszcintigráfiával igazolt csontmetasztázisuk és legkevesebb 6 ciklusban kaptak bf-t akár orálisan, akár parenterálisan. Az összbetegszám 20, ebből 14 nő, 6 férfi. A diagnózist tekintve 14 emlő cc, 5 prosztata cc, 1 cervix cc. Az életkor átlaga 58 év, határértékek 31–74 év. A betegek mindannyian alapbetegségük miatt kemo- vagy hormonterápiát kaptak egyidejűleg a bf-kezeléssel. A követési idő átlaga 21,4 hónap, a szélső értékek 8,3–54,3 hónap. A bf-t összesen 283 ciklusban adtuk, betegenként átlagosan 12,5 ciklusban (szélső értékek 6–33). Az alkalmazott bf-k megoszlása a ciklusok számát tekintve: Aredia 122, Zometa 83, Sindronat 46, Bonefos 24, Bodronat 8. A kezelésnél használt adagok: Aredia 90 mg, Zometa 4 mg, Sindronat 1600 mg, Bonefos 100 mg, Bodronat 6 mg. Ezek közül a Sindronatot orálisan, a többi parenterálisan (iv.) adagoltuk. A követés folyamán jegyeztük a szérumkreatinin és szérum összkalcium értékeket a kezelés indításakor, a megfigyelés és kezelés folyamán 6 havonta, majd az utolsó ciklusnál. A szkeletális eseményeket a bf-kezelés kezdetétől követtük.

Eredmények

A megfigyelt 20 beteg közül 9 esetben fordult elő szkeletális

esemény: 1 csigolyatörés, 1 neurológiai esemény, 7 esetben sugárterápia történt. A csontszövődmény jelentkezéséig eltelt időintervallum átlagosan 9,9 hó volt. A prosztata cc-s betegek eredményei rosszabbak voltak, náluk hamarabb jelentkeztek a komplikációk: átlagosan 4,9 hó után (szélső értékek 1,3–12,3 hó). Az 5 betegből 4-nél jelentkeztek a szkeletális események (80%). Az emlő cc-s betegek átlagosan 15 hónapra szenvedtek el egy szövődményt, a legrövidebb intervallum 4,7 hó, a leghosszabb 54 hónap volt, 14 betegből 5 esetben, vagyis az esetek 41%-ban.

A mellékhatásokat tekintve 1 esetben tapasztaltunk nefrotoxicitást. A cervix cc-ás betegünk az Aredia-kezeléssel egyidejűleg ciszplatin-alapú kemoterápiában is részesült. Az indulási szérumkreatinin értéke 2,8 mg/dl volt, amely a második ciklus Aredia után 5,8 mg/dl-re emelkedett, miközben a malignus folyamat progresszióban volt. Így mindkét kezelést megszakították. Ezenkívül tünetmentes hipokalcémiát három esetben észleltünk. A szérumkreatinin értékek a fenti esetet kivéve lényegesen nem módosultak. Egyéb mellékhatást a kórlapokban nem találtunk.

Megbeszélés

Az alig 20 éves múltra visszatekintő bf-k nélkülözhetetlenek az onkológiai terápiában: nem csupán a csontmetasztázisok kezelésében, a szkeletális események kivédésében, de a fájdalomcsillapításban (csontfájdalom) és a tumorprogresszió gátlásában is hatásosak, növelik a túlélést [7, 8, 9]. A csontszövődmények ritkábbak és később jelennek meg bf-kezelés hatására, ezt több randomizált klinikai tanulmány bizonyította [6, 8, 15]. Hatásosság szempontjából több klinikai vizsgálat szerint a II. és III. generációs bf-k között nincs különbség, de toxicitás szempontból a legkedvezőbb adatok az ibandronátról vannak [4, 8, 15].

A bf-k eredményesebbek az osteolitikus csm-ben, így kezdetben a myeloma multiplex és emlőcc-s betegeknél alkalmazták őket, de utólag beigazolódott, hogy sikeresek prosztata cc-ben és egyéb malignus betegségek csm-jében is. 2003-ban közölték egy III. fázisú kettős vak randomizált klinikai vizsgálat eredményeit, amelyben 775 beteget követtek. Havi 4 mg intravénás Zometa csökkentette a szkeletális események előfordulási gyakoriságát malignus betegségben, melyek között nem volt emlő- vagy prosztata cc, csak tüdő cc, vesesejt cc, fej-nyaki cc, pajzsmirigy cc vagy ismeretlen primér eredetű cc. A szkeletális események rátája 35–38%-os volt a Zometa-csoportban, míg 44% a placebo-csoportban. Az első eseményig eltelt latenciaidő 230 nap volt a Zometa-csoportban, míg 163 nap a placebo-csoportban [14].

A bf-kezelés hatásosságát és toxicitását saját vizsgálatunk is igazolja, amennyiben az ismertett eredmények mellett csupán 1 esetben (5%) észleltünk nefrotoxicitást. Általánosan ajánlott, hogy az aminobf-k alkalmazásakor a szérum kreatinin-szintet, kalcémiát minden alkalommal ellenőrizzék, ezen felül az adagolás sebessége gyógyszerenként megfelelő kell hogy legyen, a beteg hidrálását biztosítani kell. Az eddigi klinikai tanulmányok alapján az ibandronat a

legkevésbé nefrotoxikus bf-származék [4].

A bf-k nélkülözhetetlenek a csontmetasztázis kezelésében, de végül is az alapbetegség progresszióját önmagukban nem képesek megállítani, ezt az onkológia más terápiás eszközeivel próbálják elérni. Ha az alapbetegség ezt lehetővé teszi – teljes regresszió, stabilizálódás – a bf-kezelés több évre nyúlhat [8]. Nincsenek pontos előírások, de felvetődött a hosszas kezeléseknél a „terápiás ablak” stratégiája, amikor például 2 éves bf-kezelés után 6–12 hónapos szünetet tartanak, ezzel elősegítve a normális csontremodelling helyreállítását, leginkább az étkezési traumáktól igénybe vett maxilla-mandibula területen [1, 3, 4].

Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a bf-kezelést eredményesen alkalmaztuk, a mellékhatások incidenciája lényegében az átlagos volt (5%). Az alacsony betegszám miatt eredményeink statisztikailag nem értékelhetők.

Irodalom

- Bamias A., Kastridis E., Bamia C. et al. - *Osteonecrosis of the Jaw in Cancer after Treatment with Bisphosphonates. Incidence and Risk Factors*. J. Clin. Oncology, 2006, ESMO 2006 Conference Edition 16–23.
- Barrett J., Worth E., Bauss F. - *Ibandronate: a Clinical Pharmacological and Pharmacokinetic Update*. Pharmacology, 2004, 44: 951–964.
- Bilezikian J. P. - *Osteonecrosis of the Jaw. – Do Bisphosphonate Pose a Risk?* New England Journal of Medicine, 2006, 22: 2278–2281.
- Body J. I., Diel I., Bell R. - *Profiling the Safety and Tolerability of Bisphosphonates*. Seminars in Oncology, 2004, 31: 73–78.
- Chang J. T., Green I., Britz J. - *Renal Failure with the Use of Zoledronic Acid*. New England Journal of Medicine, 2003, 349: 1676–1679.
- Conte P., Coleman R. - *Bisphosphonate in the Treatment of Skeletal Metastases*. Seminars in Oncology, 2004, 31: 59–63.
- Gainford M. C., Dranitsaris G., Clemons M. - *Recent Development in Bisphosphonates for Patients with Metastatic Breast Cancer*. British Med. J., 2005, 330: 769–773.
- Hillner B., Ingle I., Chlebolski R. - *Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women with Breast Cancer*. J. Clin. Oncology, 2003, 21: 4042–4057.
- Hortobagyi G. N., Theriault R., Porter L. et al. - *Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Lytic Bone Metastases*. New England Journal of Medicine, 1996, 335: 1785–1792.
- Journe F., Chaboteaux C., Magne N. et al. - *Additive Growth Inhibitory Effects of Ibandronate and Antiestrogens in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Cell Lines*. Breast Cancer Res., 2006, 8 (1): 541–552.
- Markowitz G. S., Fine P. L., Stack J. I. et al. - *Toxic Acute Tubular Necrosis Following Treatment with Zoledronate (Zometa)*. Kidney International, 2003. 64: 281–289.
- Marx R. E., Sawatari Y., Fortin M. et al. - *Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment*. J. of Oral and Maxillofacial Surg., 2005, 63: 1567–1575.
- Pecherstorfer M., Rivkin S., Body J. J. et al. - *Long-Term Safety of Intravenous Ibandronic Acid for up to 4 Years in Breast Cancer*. Clin. Drug. Invest, 2006, 26: 315–322.
- Rosen L. S., Gordon D. et al. - *Zoledronic Acid Versus Placebo in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients with Lung Cancer and Other Solid Tumors. A Phase III, Double-Blind, Randomized Trial*. J. Clin. Oncology, 2003, 21: 3150–3157.
- Tripathy D., Lichinitzer M., Lazarev A. et al. - *Oral Ibandronate for the Treatment of Metastatic Bone Disease in Breast Cancer: Efficacy and Safety Results from a Randomized Double-blind, Placebo-controlled Trial*. Annals of Oncology, 2004, 15: 743–750.