

Sponsored article • Artykuł sponsorowany**Uaktualnione doniesienia na temat stosowania doustnego kłodronianu we wczesnym raku piersi**

Krzysztof Leśniewski-Kmak

Oral clodronate in early breast cancer – an update

W dniach 26 – 29 stycznia odbyła się w St. Gallen kolejna, 9 Międzynarodowa Konferencja nt. Leczenia Wczesnego Raka Piersi. Pierwszego dnia miały miejsce sesje satelitarne, z których pierwsza poświęcona była uaktualnionym danym na temat stosowania kłodronianu we wczesnym raku piersi.

Pierwszy z mówców, profesor Matti S. Aapro ze Szwajcarii, przypomniał podstawowe fakty epidemiologiczne dotyczące raka piersi, będącego drugim pod względem częstości występowania nowotworem na świecie [1, 2]. W większości przypadków ulegających progresji pojawiają się przerzuty do kości, będące pierwszą lokalizacją rozsiewu u 30% chorych z przerzutowym rakiem piersi [3, 4]. W grupie historycznej, mediana przeżycia pacjentów, u których nastąpił rozsiew do kości, wynosił 20 miesięcy [3]. Przerzuty nie są jednak jedynym problemem, jaki dotyczy kości chorych z rakiem piersi. Objawy niepożądane leczenia, w tym zmiany stanu hormonalnego, a także wydzielanie przez komórki nowotworowe rozmaitych czynników aktywujących osteoklasty, wpływa na stan kości. Wszystko to razem powoduje znaczny wzrost występowania złamań wśród chorych z rakiem piersi w porównaniu do analogicznej wiekowo grupy osób zdrowych, nawet u pacjentów bez przerzutów [5]. Europejska Szkoła Osteopatii (ESO) powołała specjalną grupę ekspertów, zajmującą się tym problemem. Jej rekomendacje obejmują: badanie gęstości mineralnej kości (BMD) u wszystkich chorych przed włączeniem uzupełniającej chemioterapii lub hormonoterapii inhibitorami aromatazy i po 6 miesiącach lub roku oraz ewentualne leczenie utraty kości, dostosowane do wartości wyjściowego BMD. Badania kliniczne są w trakcie, jednak zdaniem mówcy, leczenie bisfosfonatami szczególnie warte jest rozważenia już u pacjentek z zatrzymanym w wyniku chemioterapii miesiączkowaniem oraz u chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami aromatazy.

Kolejny wykładowca, profesor Ingo Diehl z Uniwersytetu w Heidelbergu, omówił przesłanki przemawiające

za stosowaniem bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Wspomniał o tym, że komórki nowotworowe, które zasiedliły narząd, wpływają, co oczywiste, na zachowanie komórek tego narządu. Tak dzieje się na przykład przy lokalizacji komórek raka piersi w kośćcu, gdzie dochodzi w takich przypadkach do nieprawidłowego obrotu kostnego, w którym przewagę zyskuje niszczenie kości, wynikające z wzajemnej stymulacji osteoklastów i komórek nowotworowych. Stosowanie bisfosfonianów zmniejsza ryzyko pojawienia się powikłań przerzutów nowotworowych do kości, ale też, jak wykazują ostatnie badania, ich uzupełniające podawanie w raku piersi daje zysk w postaci zmniejszenia częstości występowania przerzutów kostnych tego nowotworu. Warto w tym miejscu wspomnieć o pracy autorstwa prof. Diela i wsp., jaka ukazała się w *The New England Journal of Medicine*. 302 chore z rakiem piersi i występowaniem komórek nowotworowych w aspiracie szpiku kostnego, poddane typowemu leczeniu przeciwnowotworowemu, losowo przydzielono do dwóch grup: otrzymujących przez 2 lata doustnie kłodronian w dawce 1600 mg lub poddanych wyłącznie standardowej obserwacji. Jak się okazało, w grupie przyjmującej lek znamienne statystycznie mniej było przypadków przerzutów odległych (odpowiednio 21 i 42, $p < 0,001$), a średnia liczba przerzutów do kości w przeliczeniu na uczestnika badania, była o połowę mniejsza w grupie stosującej kłodronian. W grupie z wyłączną obserwacją odnotowano 22 zgony, wobec 6 w grupie leczonej ($p = 0,001$) [6].

Dr Trevor J Powles z Royal Marsden Hospital mówił na temat doustnego stosowania kłodronianu w zapobieganiu przerzutom do kości, głównie w oparciu o uaktualnione dane z pracy swojego autorstwa [7].

Kłodronat jest nie zawierającym grupy aminowej doustnym bisfosfonianem, który we wcześniejszych badaniach klinicznych dowiódł skuteczności w zmniejszeniu intensywności bólu kostnego wywołanego przerzutami ($p < 0,01$) [8], częstości występowania hyperkalcemii ($p < 0,01$) [9] i przypadków złamań kości ($p = 0,023$) [10] oraz pozwalającym na wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszego powikłania kostnego ($p = 0,006$) [8].

Prezentacja dr. Powlesa skupiała się na uaktualnionych danych z randomizowanego, podwójnie ślepego, kontrolowanego placebo badania III fazy, w którym udział wzięło 1069 pacjentek z pierwotnie operacyjnym rakiem piersi, otrzymujących kłodronian w dawce doustnej 1600 mg lub placebo przez 2 lata. W badaniu tym, dodanie kłodronianu do standardowego leczenia uzupełniającego znacząco zmniejszyło całkowite ryzyko przerzutów do kości i znacząco poprawiło całkowite przeżycia [11, 12]. Doustny kłodronian szczególnie zmniejszył, w porównaniu z placebo, ryzyko powstania przerzutów kostnych – o 31% po 5 latach ($p=0,043$) i jego podawanie było związane w tym samym czasie z 23% zmniejszeniem ryzyka zgonu ($p=0,048$). Podobne rezultaty zaobserwowano w podgrupie chorych z rakiem piersi w II i III stopniu zaawansowania: zmniejszenie częstości występowania przerzutów do kości o 41% ($p=0,009$) i 26% zmniejszenie ryzyka śmierci w porównaniu z placebo ($p=0,041$) [12]. Doustne podawanie kłodronianu było też dobrze tolerowane, a najczęściej występującym objawem niepożądanym była biegunka o małym lub średnim nasileniu, łatwo poddająca się leczeniu. Porównywalny był w obu grupach odsetek chorych, które przerwały leczenie (13% w grupie z kłodronianem i 11% w grupie z placebo) [12]. Podobny był również odsetek występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, nie były one jednak związane z leczeniem. Nie odnotowano przypadków niewydolności nerek, perforacji przełyku ani martwicy kości [12, 13].

Jednocześnie mówca odniósł się do badania Saarto i wsp. [14], w którym w grupie z kłodronianem odnotowano w porównaniu do placebo krótszy czas wolny od choroby, bez znaczącego statystycznego wpływu na przeżycia całkowite. Jak się okazuje, grupy chorych w ramieniu z kłodronianem i placebo nie były porównywalne, bowiem wśród chorych którym podawano lek znacząco więcej było osób z nowotworem receptorowo ujemnym, a także więcej było osób z nowotworem receptorowo ujemnym, leczonych tylko hormonalnie.

Wspomniano również o badaniu NSABP B-34, w którym kłodronian lub placebo podawane są chorym z rakiem piersi w I i II stopniu zaawansowania. Celem badania jest ocena wpływu stosowania leku przez 3 lata w porównaniu z placebo na czas wolny od choroby, zmniejszenie częstości występowania przerzutów do kości i poza nimi oraz powikłań kostnych, a także roli markerów obrotu kostnego jako czynników prognostycznych wystąpienia przerzutów kostnych w tej grupie chorych.

W podsumowaniu dr Powles stwierdził, że kłodronat jest pierwszym bisfosfonianem, wykazującym znaczące zmniejszenie występowania przerzutów do kości i poprawę przeżyć całkowitych u chorych z rakiem piersi w stopniu zaawansowania II i III. Planowane są dodatkowe badania kliniczne, mające na celu ustalenie optymalnego zastosowania leku we wczesnym raku piersi.

Warto również wspomnieć o przedstawionej w formie plakatu analizie *number-needed-to-treat* (NNT) nawrotów kostnych i śmiertelności w badaniu Powlesa. Analiza ta, przynosząca dane o wielkości zysku klinicznego działania medycznego w bieżącej praktyce lekarskiej, wy-

kazała, że kłodronian przynosi zysk w postaci zapobiegania wystąpieniu przerzutów kostnych i poprawy przeżyć całkowitych u chorych z rakiem piersi [15].

Jako ostatni wystąpił dr Eugene V. McCloskey z Uniwersytetu w Sheffield, który dokonał ogólnego porównania bisfosfonianów. Najogólniej można te grupy leków podzielić na dwie podgrupy w zależności od zawartości azotu w cząsteczce bądź jego braku, a różniące się mechanizmem i siłą działania, sposobem podawania i profilem objawów niepożądanych.

Pomimo różnicy w sile działania, brak do tej pory dowodów na różnice w skuteczności klinicznej bisfosfonianów należących do obu podgrup. Bezpośrednie i pośrednie działanie może wpływać na skuteczność leku, szczególnie jeżeli chodzi o oddziaływanie na komórki inne niż kostne. Wykazano, że związek pomiędzy siłą oddziaływania na osteoklasty i komórki nowotworowe, nie jest bezpośredni. Jeżeli chodzi o sposób podawania, to nie udowodniono, że ma on znaczenie dla skuteczności klinicznej. Podawanie dożylnych bisfosfonianów ograniczone jest wyłącznie do wskazań onkologicznych. Dostępność doustnego kłodronianu, jako skutecznego środka w zapobieganiu przerzutom raka piersi do kości, jest zdaniem dr. McCloskey'a znaczącym postępem zwiększającym możliwości wyboru i wygodnym dla chorych.

Profil niepożądanych objawów doustnych bisfosfonianów znany jest głównie z leczenia osteoporozy. Doniesienia o objawach ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, głównie zapaleniu przełyku, pochodzą z doświadczeń ze stosowania bisfosfonianów zawierających azot, jak alendronat. Bisfosfoniany doustne z drugiej podgrupy wywołują z kolei biegunkę o niewielkim nasileniu. Jeżeli chodzi o wskazania onkologiczne, stosowanie dożylnych bisfosfonianów, jak pamidronian czy zoledronian, wiąże się ze znaczącym obciążeniem nerek. Ostatnio ukazało się doniesienie o wzroście częstości występowania martwicy kości szczęki po podawaniu bisfosfonianów zawierających azot. Zjawisko to nie jest związane z czynnikami specyficznymi dla nowotworu i jest zależne od długości czasu podawania leku [16].

W podsumowaniu, na podstawie aktualnych danych, dr McCloskey stwierdził, że doustny kłodronian pojawił się jako standard w zapobieganiu przerzutom kostnym raka piersi, z którym porównywane będą inne bisfosfoniany. Jest on lekiem bezpiecznym, stosowanym od wielu lat, obecnie u około 230000 chorych rocznie [7].

Piśmiennictwo

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures, 2003-2004.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
3. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61-66.
4. McCloskey EV, Guest JF, Kanis JA. The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. *Drugs* 2001; 61: 1253-74.

5. Kanis JA, McCloskey EV, Powles T et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1179-1181.
6. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-363.
7. Atula S, Powles T, Paterson A et al. Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drug Saf* 2003; 26: 661-671.
8. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
9. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med* 1999; 246: 67-74.
10. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L et al. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases. *Bull Cancer* 2001; 88: 701-707.
11. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3219-3224.
12. Powles T, McCloskey E, Kurkilahti M. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 8. Streszczenie 528.
13. Atula S, Powles T, Paterson A et al. Extended safety profile of oral clodronate after long-term use in primary breast cancer patients. *Drug Saf* 2003; 26: 661-671.
14. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol.* 2004; 43: 650-656.
15. Powles T, Paterson A, McCloskey E et al. A Number-Needed-to-Treat (NNT) analysis of bone relapse and mortality in a randomized trial of oral clodronate as supplementary adjuvant therapy for operable breast cancer. Primary Therapy of Early Breast Cancer, 9th International Conference, January 26th – 29th, 2005, St. Gallen, Switzerland. *Breast* 2005; 14 (suppl. 1): S45. Streszczenie 106.
16. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.

Krzysztof Leśniewski-Kmak MD, PhD

Szpital Morski im. PCK
ul. Powstania Styczniowego 1
81-519 Gdynia
klkmak@szpital-morski.pl

Errata

do Listu do redakcji W. Chmielarczyka, A. Pruszyńskiego
„Epidemiologia nowotworów złośliwych: znak i znaczenie
dla wartości humanistycznych”
zamieszczonego w *NOWOTWORY Journal of Oncology*
2005; tom 55, zeszyt 1, strona 92

jest: Cancer Epidemics: Ligu and Lignificance for Human
Values

powinno być: Cancer Epidemics: Sign and Significance
for Human Values