

## Artykuł przeglądowy

### Bisfosfoniary w onkologii

Aleksandra Łacko<sup>1</sup>, Emilia Cisarż<sup>2</sup>, Tomasz Wróbel<sup>3</sup>, Grzegorz Mazur<sup>3</sup>

*Bisfosfoniary są silnymi inhibitorami resorpcji kostnej. Ich skuteczność została potwierdzona w leczeniu wspomagającym szpiczaka plazmocytozowego i rozszewu do kości raka piersi. Stanowią leczenie z wyboru hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej. Wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność bisfosfoniarów w leczeniu bólu z powodu przerzutów do kości. Leki te zmniejszają częstość występowania powikłań kostnych u chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Stosowanie bisfosfoniarów celem opóźnienia wystąpienia rozszewu do kości raka piersi, nie wydaje się uzasadnione z powodu sprzecznych wyników badań. Podawanie bisfosfoniarów wraz z leczeniem cytostatykami u chorych na szpiczaka plazmocytozowego w stopniu zaawansowania II i III daje lepsze rezultaty niż sama chemioterapia. Bisfosfoniary nie zastępują standardowego leczenia przerzutów kostnych, ich podawanie nie wydłuża także przeżycia chorych. Brak danych uniemożliwia ustalenie wskazań dotyczących stosowania bisfosfoniarów u chorych z rozszewem do kości w przebiegu innych niż wymienione tu nowotwory. Ich skuteczność została potwierdzona w leczeniu osteoporozy i są one lekiem z wyboru u chorych, u których stwierdza się przeciwwskazania do HTZ (Hormonalna Terapia Zastępcza).*

#### Bisphosphonates in oncology

*Bisphosphonates are potent inhibitors of bone resorption, proved to be effective in the management of skeletal morbidity caused by metastatic breast cancer or multiple myeloma. They now constitute the standard treatment for cancer-related hypercalcaemia. The results of clinical trials suggest that bisphosphonates may relieve bone pain and reduce the frequency of skeletal-related events in breast cancer patients with metastatic bone disease. However, the use of bisphosphonates in this group of patients in order to delay the occurrence of bone metastases seems to be unjustified based on contradictory results of clinical studies. The addition of bisphosphonates to chemotherapy in patients with stage II and III of multiple myeloma should be strongly-considered. Bisphosphonates cannot replace an adequate treatment of metastatic bone disease and do not prolong survival. Due to the lack of sufficient data, no recommendation can be made on the use of bisphosphonates in patients with bone metastases from other cancers. Bisphosphonates demonstrate a favourable effect in the treatment of osteoporosis and are agents of choice in patients with contraindications to HRT.*

**Słowa kluczowe:** bisfosfoniary, rak piersi, szpiczak plazmocytozowy, osteoporoza, przerzuty do kości

**Key words:** bisphosphonates, breast cancer, multiple myeloma, osteoporosis, bone metastases

#### Wstęp

Bisfosfoniary są analogami endogennych pirosoforanów, w których atom tlenu zastąpiony został atomem węgla, co powoduje, że cząsteczka jest odporna na hydrolizę oraz pozwala dołączyć dwa dodatkowe łańcuchy. Jeden z nich zawiera zazwyczaj grupę hydroksylową, odpowiedzialną za wysokie powinowactwo do kryształów wapnia i zmineralizowanej macierzy kostnej. Drugi odpowiada za własności antyresorpcyjne kości i determinuje siłę dzia-

łania poszczególnych preparatów. Powinowactwo do istoty mineralnej kości sprawia, że związki te gromadzą się wybiórczo w miejscach wzmożonej przebudowy kości. Są następnie wchłaniane przez osteoklasty i za ich, a także innych komórek (osteoblastów, makrofagów) pośrednictwem, wpływają na resorpcję kostną. Bisfosfoniary hamują rekrutację osteoklastów, wydzielanie cytokin (IL-1 beta, IL-6, TNF alfa), modulujących działanie osteoklastów przez komórki mikrośrodowiska (np. makrofagi), oraz prawdopodobnie indukują apoptozę osteoklastów. Udział mechanizmów pośrednich (poprzez osteoblasty i komórki mikrośrodowiska) i bezpośrednich (poprzez osteoklasty) nie jest do końca wyjaśniony [1]. Szereg badań przedklinicznych wskazuje na bezpośredni wpływ bisfosfoniarów na komórki nowotworowe, poprzez hamowanie proliferacji, indukowanie apoptozy, a także działanie

<sup>1</sup> Katedra Onkologii, <sup>3</sup> Klinika Hematologii  
Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup> Oddział Chemioterapii  
Dolnośląskie Centrum Onkologii

antyangiogenetyczne i hamujące adhezję komórek guza do substancji kostnej [2].

Badania kliniczne wykazały skuteczność bisfosfonianów w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej, osteoporozy i przerzutów osteolitycznych do kości w raku piersi. Bisfosfoniany znalazły także zastosowanie w leczeniu szpiczaka mnogiego. Ciekawą koncepcją, wymagającą jednak potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych, jest podawanie bisfosfonianów celem opóźnienia wystąpienia rozsiewu nowotworu do kości.

### Bisfosfoniany w leczeniu hiperkalcemii

Hiperkalcemia jest najczęstszym powikłaniem metabolicznym w przebiegu nowotworów. Jej występowanie, zazwyczaj, lecz nie zawsze, związane jest z rozsiewem do kości. Obserwowana jest najczęściej w przebiegu szpiczaka mnogiego, raka piersi, prostaty, płuca, nowotworów nerki. Patomechanizm hiperkalcemii związanej z nowotworem opiera się na bezpośredniej destrukcji kostnej przez komórki nowotworu wydzielające bezpośrednio lub stymulujące komórki kości do wydzielania szeregu cytokin odpowiedzialnych za resorpcję tkanki kostnej (ang. *local osteolytic hypercalcaemia* – LOH). Są to: czynnik parathormonopodobny (PTH-rP), czynniki martwicy guza alfa i beta (TNF alfa i beta), transformujący czynnik wzrostu guza alfa (TGF alfa), interleukiny 1 alfa i beta, 6 (IL-1 alfa i beta, IL-6), prostaglandyny i inne cytokiny, pobudzające osteoblasty, a tym samym indukujące resorpcję kostną. Proces ten może przebiegać bez udziału komórek nowotworowych w kościach, a poprzez wytwarzanie mediatorów osteolizy, np. PTH-rP, bezpośrednio przez guz (najczęściej w nowotworach płuca, piersi, regionu głowy i szyi, nerki, jajnika) poza układem kostnym. Uogólnionej destrukcji kostnej towarzyszyć może hiperkalcemia typu humoralnego (ang. *Humoral Hypercalcaemia of Malignancy* – HHM) [1]. Najczęściej w powstaniu hiperkalcemii w przebiegu nowotworu biorą udział oba mechanizmy. Fakt ten ma ważne konsekwencje terapeutyczne. Bisfosfoniany hamują uwalnianie cytokin, pobudzających resorpcję kostną miejscowo. Dlatego ich skuteczność jest wyższa w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu rozsiewu nowotworu do kości z przewagą zmian osteolitycznych. Ich działanie zaś jest słabsze w przypadku hiperkalcemii indukowanej przez czynniki osteolityczne, wytwarzane przez guz pierwotny. W leczeniu zaś hiperkalcemii nie związanej z nowotworem, z uwagi na jej całkowicie odmienny patomechanizm, leki te mają ograniczone zastosowanie. Bisfosfoniany radykalnie zmieniły podejście do leczenia hiperkalcemii w przebiegu nowotworu, skutecznie zastępując stosowane dotychczas preparaty. Obecnie przyjmuje się, że wobec relatywnie niskiej wchłanianości doustnych form bisfosfonianów, leczeniem z wyboru jest podany dożylnie bisfosfonian, np. klodronian 1500 mg lub pamidronian 90 mg [3]. Działanie leków staje się klinicznie widoczne już po 2-3 dniach od podania, normokalcemia osiągnięta po 3-5 dniach, pełen efekt po tygodniu [1]. Czas trwania normokalcemii zależy od preparatu, wynosi średnio 14 dni dla klodronianu, 28 dla pami-

dronianu. Leczenie hiperkalcemii wymaga podtrzymania terapii, aby nie doszło do ponownego epizodu klinicznie jawnych zaburzeń oraz leczenia choroby podstawowej [3, 4].

### Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu raka piersi

Przerzuty do kości występują u około 75% chorych na raka piersi, układ kostny jest tym samym najczęstszym miejscem rozsiewu tego nowotworu [5]. Co więcej, u dużej grupy chorych pozostają one jedynym miejscem rozsiewu. Mediana przeżycia chorych z rozsianym rakiem piersi zależy przede wszystkim od lokalizacji przerzutów. U chorych, u których dominuje rozsiew do kości lub jest jedynym miejscem rozsiewu, mediana przeżycia wynosi około 3 lat. Ponieważ leczenie raka piersi w stadium rozsiewu nie daje nadziei na wyleczenie, poza wydłużeniem przeżycia, ważnym zagadnieniem staje się poprawa jego jakości. Przerzuty kostne związane są z potencjalnym występowaniem wielu powikłań, takich jak złamania patologiczne, zespoły ucisku rdzenia i korzeni nerwowych, hiperkalcemia. Towarzyszy im ból, ograniczenie aktywności ruchowej. W tym świetle, zmniejszenie częstości powikłań kostnych oraz złagodzenie dolegliwości staje się jednym z zasadniczych celów leczenia.

### Bisfosfoniany w zapobieganiu powstawania powikłań kostnych

W szeregu badań, oceniających skuteczność bisfosfonianów w leczeniu przerzutów do kości, obserwowano zmniejszenie częstości występowania powikłań kostnych (złamania patologiczne, hiperkalcemia, zespół ucisku rdzenia) oraz interwencji medycznych z nimi związanych (chirurgiczne zaopatrzenie złamań, radioterapia). Zastosowanie bisfosfonianów z tym wskazaniem jest najlepiej udokumentowane. W badaniu Hortobagyi i wsp. u 382 chorych ze stwierdzonym, co najmniej jednym osteolitycznym przerzutem do kości i poddawanych chemioterapii, stosowano na zasadzie losowej pamidronian lub placebo [6]. W obserwacji rocznej i dwuletniej, w grupie otrzymującej pamidronian obserwowano znacząco niższy odsetek powikłań kostnych (43 vs 56% po roku), dłuższy okres do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (7 miesięcy vs. 13,1 po roku obserwacji, 7,0 vs 13,9 miesięcy po 2 latach obserwacji), zmniejszenie bólu kostnego ( $P=0,046$ ) i lepszy stan ogólny ( $P=0,027$ ). Statystycznie znacząco niższy był również odsetek interwencji chirurgicznych i wskazań do radioterapii. Podobne wyniki dostarczyły kolejne badania Theriault i wsp. oraz Conte i wsp. Theriault prowadził obserwacje w grupie 374 chorych, leczonych hormonalnie, które otrzymywały pamidronian dożylnie w dawce 90 mg, co 3-4 tygodnie lub placebo [7]. U większości chorych (70%) biorących udział w badaniu rozsiew ograniczony był do kości. Odsetek powikłań kostnych w grupie otrzymującej pamidronian wynosił 56% w porównaniu do 67% w grupie placebo. Również obserwowano dłuższy czas do wystąpienia pierwszego powikłania (10,4 vs 6,9 miesięcy). W badaniu Conte

wzięły udział chore leczone zarówno cytostatykami, jak i preparatami hormonalnymi [8]. Dawka pamidronianu była niższa (45 mg, co 3 tygodnie). Chore otrzymujące pamidronian miały o 48% dłuższy czas do progresji choroby w kościach, a także niższy odsetek epizodów ostrego bólu. Dwa duże randomizowane badania oceniały skuteczność doustnych bisfosfonianów (klodronianu i pamidronianu). Paterson i wsp. stwierdzili mniej epizodów hiperkalcemii (28 vs 52 na 100 osobo-lat), złamań trzonów kręgow (84 vs 124 na 100 osobo-lat), deformacji kostnych kręgosłupa (168 vs 252 na 100 osobo-lat) i wszystkich powikłań kostnych (218 vs 305 na 100 osobo-lat) w grupie otrzymującej klodronian (1600 mg/dz.) [9]. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w czasie do pojawienia się pierwszego powikłania. Badanie Holten-Verzantvort'a oceniało działanie doustnej postaci pamidronianu [10]. Potwierdzono niższy odsetek powikłań u chorych otrzymujących lek w porównaniu z grupą placebo. We wszystkich cytowanych badaniach, chore leczone były systemowo, ponieważ bisfosfoniany nie zastępują leczenia onkologicznego. W żadnym badaniu nie dowiedziano także wpływu leczenia bisfosfonianami na przeżycie. W dalszym ciągu brak jest kryteriów doboru chorych, które potencjalnie mogłyby odnieść największe korzyści z tego leczenia. Wydaje się, że w pierwszym rzędzie kandydatkami do leczenia bisfosfonianami są chore z rozsiewem nowotworu ograniczonym do kręgow i kończyn dolnych, a więc o największym ryzyku złamań. Wobec tego, że wymienione badania dotyczyły chorych z przerzutami osteolitycznymi, niejasne są wskazania do stosowania bisfosfonianów w zmianach osteoblastycznych (wg Sheid'a stanowią one 13% przerzutów raka piersi do kości) [11]. W chwili obecnej brak jest danych do ich ustalenia. Analiza badań klinicznych, przeprowadzona przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, wobec znacząco gorszych wyników w badaniach z klodronianem, w opublikowanych w 2000 roku zaleceniach, proponuje pamidronian w postaci dożylniej, jako lek z wyboru w zapobieganiu powstaniu powikłań kostnych u chorych na raka piersi z rozsiewem do kości [5].

**Bisfosfoniany w leczeniu bólu z powodu przerzutów do kości w przebiegu raka piersi**

W leczeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości stosuje się radioterapię oraz leki przeciwbólowe. U chorych z wielogniskowym rozsiewem, przerzutami o lokalizacji utrudniającej lub uniemożliwiającej leczenie promieniami, a także bólem w okolicy poprzednio napromienianych zmian kostnych, bisfosfoniany stanowią alternatywną formę leczenia przeciwbólowego. Nie wykazano znaczącego wpływu postaci doustnych na zmniejszenie ostrego bólu, choć przewlekłe stosowanie tych leków zmniejsza częstość występowania epizodów ostrego bólu. Aby osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny, zalecane jest podawanie bisfosfonianów w postaci wlewów dożylnych, przynajmniej dopóki nie zostaną wprowadzone nowe, bardziej skuteczne i lepiej tolerowane preparaty doustne. Pierwsze doniesienia nad działaniem przeciw-

bólowym bisfosfonianów były oparte na otwartych (niekontrolowanych) badaniach, co potwierdziły następnie niewielkie badania randomizowane. Analiza wyników badań fazy II, przeprowadzona przez Body i wsp., potwierdziła działanie przeciwbólowe bisfosfonianów wyłącznie w postaci dożylniej. Kontrolę przeciwbólową uzyskiwano po 6 tygodniach leczenia [12]. Wykazano także poprawę jakości życia chorych, odpowiadających na leczenie. Wydaje się, że efekt analgetyczny bisfosfonianów odpowiada obserwowanej resorpcji kostnej, co potwierdza korelacja pomiędzy poprawą subiektywną a markerami resorpcji kostnej. Optymalne dawki leków oraz czas rozpoczęcia leczenia nie zostały jednoznacznie zdefiniowane. W chwili obecnej zalecane jest podawanie 60-90 mg pamidronianu co 3-4 tygodnie lub 1500 mg klodronianu co 2 tygodnie [3, 5]. Wydaje się, że dawki powinny być modyfikowane w zależności od rozległości zmian przerzutowych w kościach, nie ma jednak bezpośrednich na to dowodów ani wzorca obliczania optymalnej dawki dla tych leków. Brak jest badań potwierdzających skuteczność tej grupy leków, stosowanych sekwencyjnie z radioterapią, czy leczeniem strontem.

**Bisfosfoniany w leczeniu uzupełniającym w celu opóźnienia wystąpienia przerzutów do kości w przebiegu raka piersi**

Badania przedkliniczne na modelu zwierzęcym oraz szeregu badań *in vitro* sugeruje skuteczność przeciwnowotworową bisfosfonianów w stosunku do komórek guza w kościach, a być może i w innych narządach. Obserwacje te stały się podstawą hipotezy zastosowania tej grupy leków, jako leczenia uzupełniającego u chorych z rozpoznaniem raka piersi, po radykalnym leczeniu operacyjnym, celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia rozsiewu do kości. Wyniki badań klinicznych, oceniających tą hipotezę, okazały się sprzeczne. W badaniu Diei'a i wsp. wzięły udział 302 chore po operacyjnym leczeniu raka piersi (T 1-4, N 0-2), z potwierdzonym badaniem immunocytochemicznym mikro-rozsiewem do szpiku (dodatni wynik dla TAG-12-tumour associated glycoprotein 12) [13]. Chore randomizowane były do dwóch grup: otrzymujących 1600 mg/dz. klodronianu przez 2 lata oraz grupy otrzymującej placebo. Wszystkie chore poddane były standardowemu leczeniu uzupełniającemu. W obserwacji 36 miesięcznej wykazano znacząco niższy odsetek przerzutów do kości (8 vs 17%), rozsiewu ogółem (13 vs 29%), przerzutów do narządów miękkich (8 vs 19%), a co więcej, znacząco dłuższe przeżycie i przeżycie wolne od rozsiewu w grupie chorych leczonych klodronianem. Wpływ bisfosfonianów na wystąpienie rozsiewu poza układem szkieletowym jest dość trudny do wytłumaczenia. Wydaje się, że czynniki wzrostu i cytokiny fizjologicznie, wydzielane przez tkankę kostną, są niezbędne do przetrwania i utworzenia ognisk przerzutowych dla mikroprzerzutów *in transit*. Znacznie większe badanie Powles'a i wsp. w grupie 1079 kobiet z rakiem piersi wykazało niższy odsetek przerzutów do kości (5,2 vs 8,1%), w grupie otrzymującej klodronian [14]. Stratyfikacja chorych na podgrupy: przed i po meno-

pauzie potwierdziła ten wpływ (3,5 vs 7,3% – chore po menopauzie, 7,1 vs 9,1% – chore przed menopauzą), aczkolwiek nie wykazano wpływu na rozsiew do innych narządów i ogólne przeżycie. Kolejne badanie Saarto i wsp. wykazało natomiast znacząco wyższy odsetek chorych z przerzutami do kości (26 vs 18%) i innych narządów (45 vs 27%) oraz niższy odsetek chorych z pięcioletnim okresem wolnym od choroby (52 vs 69%) i całkowitym (68 vs 81%) w grupie otrzymującej kłodronian [15]. Wyniki powyższych badań są zaskakujące, nikt bowiem nie spodziewał się ani tak ewidentnych korzyści, jak wykazanych przez grupę Diel'a, ani tak znaczącego pogorszenia przeżyć i obrazu rozsiewu, stwierdzonego przez Saarto. Aby określić rzeczywistą rolę bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym raka piersi, konieczne jest potwierdzenie w dużych randomizowanych badaniach. W chwili obecnej kłodronian nie jest elementem standardowego leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi.

Otwartą kwestią pozostaje ustalenie kryteriów selekcji chorych, które mogłyby odnieść potencjalnie największe korzyści z leczenia bisfosfonianami. Aktualnie nie znane są czynniki ryzyka rozsiewu do kości czy, w przypadku stwierdzenia rozsiewu, czynniki ryzyka wystąpienia powikłań kostnych. Przerzuty kostne są trudne do monitorowania za pomocą badań obrazowych, stąd duże zainteresowanie możliwością oceny odpowiedzi na leczenie, określenia prognozy i rokowania za pomocą biochemicznych markerów przebudowy kostnej (pirydynolina, deoksypirydynolina, N- i C-telopeptyd, hydroksyprolina) [5]. Pomimo stwierdzenia korelacji pomiędzy poziomem markerów a nasileniem resorpcji kostnej, nie potwierdzono ich wartości prognostycznej i predykcyjnej. Na podstawie dostępnych danych nie można określić optymalnego czasu leczenia. Wydaje się, że powinno być ono prowadzone do momentu znacznego pogorszenia stanu ogólnego chorych. Brak jest doniesień o wynikach stosowania bisfosfonianów po pojawieniu się kolejnych powikłań kostnych.

### **Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu szpiczaka plazmocytowego**

Destrukcja kostna wraz z rozrostem plazmocytów w szpiku i obecnością białka monoklonalnego należy do podstawowych objawów szpiczaka plazmocytowego (sz.p.). Obecność ognisk osteolitycznych stwierdza się u ok. 80% chorych już w chwili ustalenia rozpoznania. Rozległość zmian kostnych koreluje z masą nowotworu i dlatego jest uwzględniana w ocenie stadium klinicznego choroby. Powstawanie ognisk osteolitycznych prowadzi do bólów kostnych, złamań patologicznych kości (w tym złamań kompresyjnych kręgow) oraz hiperkalcemii. Wzmoczona resorpcja kostna u chorych na sz.p. jest następstwem interakcji pomiędzy zmienionymi nowotworowo plazmocytami, komórkami podścieliska szpiku oraz osteoklastami. Komórki szpiczakowe poprzez miejscową stymulację cytokinową mogą wpływać na wszystkie fazy mechanizmu resorpcji: dojrzewanie, różnicowanie i aktywność resorpcyjną osteoklastów. Do cytokin mających szczególne znaczenie w po-

wstawianiu ognisk osteolitycznych u chorych na sz.p. należą: Il-1beta, TNF beta, M-CSF, Il-11, Il-6. Należy także wspomnieć, że plazmocyty mają zdolność bezpośredniego hamowania kościotworzenia. Wzmoczona resorpcja poprzedza o miesiące, a nawet lata, wystąpienie zmian radiologicznych, co stanowi teoretyczną podstawę do wczesnego wdrożenia leczenia antyresorpcyjnego.

Bisfosfoniany jako wybiórcze inhibitory aktywności osteoklastów zalecane są w leczeniu hiperkalcemii oraz innych powikłań osteolizy (ból, zapobieganie złamaniom patologicznym). Wskazania te oparte są o wyniki szeregu dużych randomizowanych badań klinicznych [16]. Jedynym badanym preparatem tej grupy, którego zastosowanie nie przyniosło korzystnych wyników, okazał się etydronian [17]. Sugerowano nawet negatywny wpływ leku na przeżycie. Kolejne doświadczenia prowadzono z kłodronianem i pamidronianem. Dostępne są wyniki trzech badań, oceniających skuteczność kłodronianu w postaci doustnej. Lahtinen i wsp., w badaniu na 350 chorych, wykazali znaczące zmniejszenie odsetka chorych z progresją osteolitycznych zmian kostnych (12 vs 24%) w grupie otrzymującej kłodronian w dawce 2400 mg/dz. przez 2 lata oraz zmniejszenie dolegliwości bólowych [18]. Nie wykazano znaczącego zmniejszenia odsetka złamań trzonów kręgow, ani wpływu na przeżycie. Dalsza analiza wyników wykazała, że grupą chorych u których leczenie kłodronianem przyniosło korzyści, byli jedynie chorzy odpowiadający na leczenie cytostatykami. Wydaje się natomiast, że skuteczność kłodronianu nie zależy od zaawansowania choroby, ani rozległości zmian kostnych. Kolejne badanie McCloskey i wsp., na 549 chorych, oceniało skuteczność kłodronianu w niższej dawce (1600 mg/dz.) [19]. Początkowo nie obserwowano istotnych różnic w odsetku powikłań kostnych, stały się one widoczne po wyczerpaniu odpowiedzi na chemioterapię. W grupie leczonej kłodronianem, po pierwszym roku leczenia stwierdzono niższy odsetek złamań kręgow (35 vs 49%), w okresie progresji choroby lepszy stan ogólny chorych i niższy odsetek chorych z nasilonym bólem kostnym. Podobne obserwacje zostały przedstawione przez Kraj i wsp. [20, 21] Wyniki doświadczenia Heim'a i wsp. okazały się trudne do interpretacji, z powodu wysokiego odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania (52%) [22].

Skuteczność dożylniej postaci pamidronianu w dawce 90 mg na miesiąc oceniana była w badaniu Berensona i wsp., w grupie 392 chorych, leczonych cytostatykami [23]. Wykazano zmniejszenie odsetka powikłań kostnych (24 vs 41%) i ilości powikłań kostnych w ciągu roku (1,1 vs 2,1), oraz poprawę jakości życia, zmniejszenie dolegliwości bólowych, odsetka złamań patologicznych w grupie chorych leczonych pamidronianem. Choć przeżycie całkowite w obu grupach nie różniło się znacząco, po stratyfikacji chorych na podgrupy: leczonych chemioterapią pierwszego i drugiego rzutu, wykazano wydłużenie mediany przeżycia dla chorych otrzymujących pamidronian i chemioterapię drugiego rzutu (21 vs 14 miesięcy). Jest to różnica na granicy istotności statystycznej. Przedstawione wyniki badań dowodzą, że uzupełnienie leczenia systemowego chorych na szpiczaka plazmocytowego, w II i III

stopniu zaawansowania, o leczenie bisfosfonianami daje lepsze wyniki niż sama chemioterapia, zmniejszając odsetek powikłań kostnych. Późniejsze występowanie zmian kostnych u chorych leczonych bisfosfonianami sugeruje konieczność zastosowania tych leków już w chwili rozpoznania choroby. Należy jednak podkreślić, że hipoteza ta nie została potwierdzona w badaniach klinicznych. Brak danych uniemożliwia także ustalenie optymalnego czasu leczenia bisfosfonianami [3].

### **Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu innych nowotworów**

Choć przerzuty do kości w przebiegu raka prostaty mają charakter osteosklerotyczny w wyniku zwiększonej aktywności osteoblastów, zaobserwowano w nich wzmocnienie resorpcji kostnej. Działanie przeciwbólowe bisfosfonianów jest proporcjonalne do jej hamowania. Fakt ten stanowi teoretyczną przesłankę do stosowania bisfosfonianów w leczeniu rozsianego raka prostaty. Liczne doniesienia wskazują na skuteczność bisfosfonianów w leczeniu bólu kostnego z powodu rozsiewu do kości raka prostaty, brak jednak dużych i dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, potwierdzających ten efekt. Aktualnie dostępne są wyniki kilku niekontrolowanych badań, w większości z niewielką liczbą chorych (poniżej 30) lub z rozpoznaniem różnych nowotworów. Badanie randomizowane (Adami i wsp.) zostało przerwane z powodów etycznych po włączeniu 56 chorych [24]. Różnice w zakresie dolegliwości bólowych i zapotrzebowania na analgetyki były tak duże pomiędzy grupą otrzymującą klodronian i grupą otrzymującą placebo, że wszyscy chorzy otrzymali badany lek. Verreuther obserwował działanie przeciwbólowe klodronianu, podawanego dożylnie, u 71% badanych, doświadczenie było jednak nierandomizowane i objęło niewielką grupę (41) chorych [25]. Brak danych uniemożliwia zalecanie bisfosfonianów w zapobieganiu powikłaniom kostnym z powodu rozsiewu nowotworów innych niż szpicażak mnogi i rak piersi.

### **Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy indukowanej leczeniem onkologicznym**

Osteoporoza jest powikłaniem towarzyszącym leczeniu nowotworów (np. podczas stosowania glikokortykosteroidów w wysokich dawkach) oraz będącym jego odległym skutkiem (hipogonadyzm po leczeniu chemicznym lub niektórych formach hormonoterapii). Stosowane w leczeniu systemowym cytostatyki prowadzą do trwałego uszkodzenia gonad, a efekt ten zależy zarówno od rodzaju i dawek kumulacyjnych leków, jak i wieku chorych. Obserwowane jest także bezpośrednie działanie cytotoksyczne niektórych leków na układ kostny (metotrexat, ifosfamid, doksorubicyna) [26]. Grupą leków, wpływającą pośrednio na masę kostną, są preparaty stosowane w leczeniu hormonalnym. Działanie analogów hormonu luteinizującego (aLHRH), stosowanych u chorych na raka piersi i prostaty, odpowiada farmakologicznej kastracji, czego konsekwencją będą zmiany odpowiadające prze-

kwitanium. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. – *selective estrogen receptor modulators* – SERM), stosowane w leczeniu raka piersi, wpływają na kośćceć dzięki temu, że poza działaniem antagonistycznym w stosunku do receptora estrogenowego, mają również działanie agonistyczne, [27]. Działanie to zależy od tego, czy kobieta jest w okresie przed, czy po menopauzie. Działanie protekcyjne obserwuje się u kobiet po menopauzie, aczkolwiek nie równoważy ono, związanego z bezwzględny deficytem estrogenów, ubytku masy kostnej (jedynie go spowalnia). U chorych przed menopauzą działanie agonistyczne SERM jest słabsze niż endogennych estrogenów, toteż nasilają one osteoporozę. Kolejną grupą leków, stosowanych w hormonoterapii u chorych na raka piersi, są inhibitory aromatazy. Ich działanie polega na blokowaniu (o ponad 95%) konwersji androgenów nadnerczowych do estradiolu i estronu u chorych po menopauzie. Mechanizm ich działania potencjalnie zwiększa ryzyko osteoporozy, choć brak jest danych potwierdzających tą hipotezę. Zanik tkanki kostnej obserwowany jest także przy przewlekłym stosowaniu glikokortykosteroidów w wysokich dawkach. Leczenie promieniami może być przyczyną zaburzeń hormonalnych na wszystkich poziomach regulacji od hipogonadyzmu (radioterapia miednicy małej) poprzez uszkodzenie przysadki i podwzgórza z wtórną hiperprolaktynemią (radioterapia mózgowia). Zaburzenie sekrecji hormonu wzrostu (ang. *growth hormone* – GH) obserwowane jest u chorych napromieniowanych z powodu białaczek i guzów mózgowia oraz nowotworów głowy i szyi. Efekt ten zależy od dawki (>24 Gy znacząco zwiększa ryzyko uszkodzenia przysadki), dawki frakcyjnej oraz wieku chorych (u dzieci częściej dochodzi do upośledzenia sekrecji GH) [28]. U chorych leczonych izotopem jodu, z powodu raka tarczycy, występuje zazwyczaj przejściowy zanik funkcji jajników.

Wybór metody leczenia oraz preparatu zależy od ustalonej pierwotnej przyczyny osteoporozy, wieku chorych, stanu czynnościowego gonad, rodzaju nowotworu z powodu którego prowadzono leczenie. Podstawą zapobiegania osteoporozie jest racjonalna hormonalna terapia zastępcza (HTZ). HTZ zalecana jest chorym z hipogonadyzmem, indukowanym leczeniem chemicznym, z rozpoznaniem hormononiezależnych nowotworów. Zasadą jest rozpoczynanie HTZ od chwili ustania miesiączkowania. Dużą grupę chorych obciążonych ryzykiem osteoporozy stanowią kobiety z rakiem piersi, u których do HTZ należy się odnosić ostrożnie. Do niehormonalnych leków, stosowanych w osteoporozie, zalicza się: sole fluoru, preparaty wapnia, bisfosfoniany i kalcytoninę. Największą skuteczność mają wśród nich bisfosfoniany. Wszystkie preparaty tej grupy mają korzystny wpływ na zwiększenie gęstości tkanki kostnej. Obniżona częstość wystąpienia złamań patologicznych obserwowana była przy stosowaniu alendronianu (o 50%) [29], rezydronianu (o 60-70%) [30], etydronianu. Działanie etydronianu zostało szczególnie dobrze udokumentowane w leczeniu osteoporozy, w przebiegu przewlekłej terapii glikokortykosteroidami. Zmniejszenie odsetka złamań patologicznych w tej grupie chorych sięgało 85% [31]. Klodronian i rezy-

dronian badany był w grupach chorych z osteoporozą, indukowaną leczeniem przeciwnowotworowym [32, 33]. Oba preparaty zwiększały gęstość tkanki kostnej (ang. *bone mineral density* – BMD), ale w przypadku kłodronianu podawanego u chorych na raka piersi, po chemioterapii uzupełniającej według schematu CMF (cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl), efekt protekcyjny nie okazał się wystarczający. U chorych leczonych kłodronianem obserwowano ubytek masy kostnej mniejszy niż w grupie kontrolnej (6,5% vs 9%), ale wciąż istotny [34]. Lek ten, stosowany wraz z tamoksyfenem u chorych po menopauzie, wykazuje efekt addytywny i zwiększa gęstość kostną, natomiast przed menopauzą kompensuje wzmocniony ubytek kostny, związany z tamoksyfenem.

### Działania niepożądane

Bisfosfoniany są dobrze tolerowane, co obserwowano we wszystkich badaniach. Preparaty doustne bisfosfonianów, zawierających grupę aminową, powodują zaburzenia ze strony układu pokarmowego (przeważnie zapalenie przełyku), rzadziej nudności i wymioty, biegunki [1]. Mogą wywoływać także przemijające objawy grypopodobne (ból stawów, wzrost temperatury). Rzadkim powikłaniem, związanym ze zbyt szybkim podaniem w małej objętości płynu preparatów dożylnych, jest niewydolność nerek. Dochodzi do niej w wyniku wytrącania bisfosfonianów w krwi obwodowej. Podczas badań klinicznych obserwowano wyższy odsetek chorych z miernego stopnia małopłytkowością i niedokrwistością w grupie leczonej dożylnym pamidronianem. Zaburzenia te nie wymagały interwencji medycznych [21]. Podawanie dożylnie bisfosfonianów związane jest także z ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, najczęściej bezobjawowej i przemijającej. Jedynie przy kojarzeniu bisfosfonianów z antybiotykami z grupy aminoglikozydów odnotowano przypadki nasilonej hipokalcemii [1]. Właściwości fizykochemiczne pirofosforanów sprawiają, że mogą one powodować zaburzenia mineralizacji kości. Zjawisko to obserwowane było przy stosowaniu alkilobisfosfonianów (etydronian) w sposób ciągły. Obserwowano wówczas osteomalację. Dlatego w przypadku etydronianu zalecane jest cykliczne podawanie leku przez 14 dni, a następnie preparatów wapnia przez kolejne 76 dni [31].

### Omówienie

#### Jaki preparat?

Dostępne bisfosfoniany różnią się od siebie postacią (dożylnie i doustne) oraz siłą działania, czasem trwania odpowiedzi (możliwy do oceny w hiperkalcemii), a co za tym idzie, skutecznością kliniczną. Postać preparatu związana jest zarówno z wygodą podawania, jak i kosztem leczenia. Wchłanianość preparatów doustnych nie przekracza kilku procent i jest dodatkowo zmniejszana przez spożywanie pokarmów i płynów. Wybór preparatu zależy więc od punktu wyjścia nowotworu, z powodu którego pacjent jest leczony, zaawansowania choroby (rozmieszczenie innych przerzutów), celu leczenia, nasilenia dolegliwości

i stopnia kontroli choroby zasadniczej. Przyjmuje się, że wobec szybszego działania preparatów dożylnych oraz ich własności analgetycznych, są one lekami z wyboru w leczeniu hiperkalcemii i osteolitycznych bolesnych przerzutów do kości. Wyniki badań, dotyczących zapobiegania wystąpieniu powikłań kostnych, wskazują na korzyści z takiego leczenia, zarówno przy stosowaniu kłodronianu, jak i pamidronianu. Choć wydaje się, że skuteczność pamidronianu jest wyższa, wobec planowanego długoterminowego leczenia, rozważać można stosowanie preparatów doustnych, uwzględniając wygodę ich stosowania. W leczeniu osteoporozy skuteczne są obie formy leków, ale preferowane postacie doustne.

#### Kogo leczyć?

Kandydatami do przewlekłego leczenia bisfosfonianami są chore z rozsianym rakiem piersi, gdy przerzuty dominują w obrazie rozsiewu, lub są ich jedynym umiejscowieniem, a ich lokalizacja wskazuje na ryzyko wystąpienia powikłań i/lub powodują nasilone dolegliwości bólowe. Leczenie bisfosfonianami nie zastępuje leczenia przeciwnowotworowego, ani innych form leczenia przerzutów do kości (radioterapia, leczenie przeciwbólowe). Co więcej, nie wykazano wpływu leczenia bisfosfonianami na wydłużenie przeżyć. W chwili obecnej nie ma możliwości wyodrębnienia grupy chorych ze wzmocnionym ryzykiem rozsiewu do kości, u których profilaktyczne podawanie bisfosfonianów mogłoby opóźnić wystąpienie przerzutów. Wynik doświadczenia Saarto i wsp. [15] nie uzasadnia podejmowania takich prób poza badaniami klinicznymi. Wszyscy chorzy z rozpoznaniem szpiczaka plazmocytozy w stopniu zaawansowania II i III są kandydatami do leczenia bisfosfonianami w skojarzeniu z chemioterapią. Podstawą leczenia osteoporozy jest racjonalnie prowadzona HTZ. U chorych, z przeciwwskazaniami do leczenia hormonalnego, bisfosfoniany stanowią alternatywną formę leczenia.

#### Jak długo leczyć?

Dotychczasowe badania kliniczne oceniały skuteczności bisfosfonianów w ograniczonym czasie (1-2 lata). Analizy danych, pochodzących z dalszej obserwacji tych chorych, wskazują na wyczerpanie korzystnego efektu leczenia po jego zakończeniu. Stąd koncepcja stosowania bisfosfonianów w terapii przewlekłej, i kontynuowanie jej, pomimo występowania kolejnych powikłań kostnych, aż do znaczącego pogorszenia się stanu ogólnego.

### Kierunki dalszych badań

Przedmiotem badań klinicznych są bisfosfoniany III generacji – zoledronian i ibandronian. Ich wyższa aktywność i korzystny profil tolerancji może uprościć leczenie, poprzez uniknięcie kilkugodzinnych wlewów, i poprawić jego skuteczność.

Ibandronian jest aminobisfosfonianem zarejestrowanym w Europie w leczeniu hiperkalcemii. Badana jest

także jego skuteczność w leczeniu rozsiewu nowotworowego do kości oraz zapobieganiu i leczeniu osteoporozy. Wstępne analizy badań III fazy ibandronianu, podawanego w postaci wlewów dożylnych w dawce 4 mg raz w miesiącu, u chorych na raka piersi, wykazały znaczące zmniejszenie odsetka powikłań kostnych. Badana jest również doustna postać tego leku (drażetki). Wstępne doniesienia wskazują na dobrą tolerancję leku w skutecznych dawkach.

Wśród znanych bisfosfonianów, zoledronian ma największą aktywność. W modelu *in vitro* szacuje się, że w porównaniu do pamidronianu, jego siła działania jest 100-1000 razy większa. Zaletą leku jest możliwość podawania w krótkotrwałych wlewach. Obecnie znane są już wyniki badań fazy III, oceniające skuteczność zoledronianu w leczeniu hiperkalcemii. Wobec zachęcających wyników badań fazy I i II, dotyczących zastosowania zoledronianu w zapobieganiu lub opóźnianiu wystąpienia powikłań kostnych w przebiegu szpiczaka plazmocytozy, raka piersi, prostaty i innych nowotworów, badania III fazy są w toku. Zakończono już rekrutację chorych i należy oczekiwać w niedługim czasie wstępnych wyników tych badań.

Wobec trudności w monitorowaniu leczenia trwają poszukiwania nowych, biochemicznych markerów przebudowy kostnej, które mogłyby służyć monitorowaniu leczenia i selekcji grup chorych, które mogłyby odnieść z niego największe korzyści. Ocenie poddawana jest wartość prognostyczna i predykcyjna tych markerów.

**Lek. med. Aleksandra Łacko**  
53-225 Wrocław  
ul. Pierwiosnkowa 14

## Piśmiennictwo

- Fleish H. *Bisphosphonates in Bone Disease*. San Diego: Academic Press; 2000
- Fleish H. Bisphosphonates: Mechanism of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
- Body JJ, Bartl R, Burckhardt P i wsp. Current use of Bisphosphonates in Oncology. *J Clin Oncol* 1998; 12: 3890-3899.
- Coleman RE. Pamidronate disodium in the treatment and management of hypercalcaemia. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 147-164.
- Hillner E, Ingle JN, Berenson JR i wsp. American Society of Clinical Oncology Guideline on the Role of Bisphosphonates in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 6: 1378-1391.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L i wsp. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complication in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; 335: 1785-1791.
- Theriault RL, Lipton A, Leff R i wsp. reduction of skeletal related complications in breast cancer patients with osteolytic bone metastases receiving hormone therapy, by monthly pamidronate sodium infusion. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 122.
- Conte PF, Latreille J, Mauriac L i wsp. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552-2559.
- Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA i wsp. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
- Van Holten Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OLM i wsp. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 491-498
- Scheid V, Buzdar A, Smith T i wsp. Clinical course of breast cancer patients with osseous metastasis treated with combination chemotherapy. *Cancer* 1986; 58: 2589-2593.
- Body J, Bartl R, Burckhardt P i wsp. Current use of bisphosphonates in oncology: International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3890-3899.
- Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD i wsp. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998; 339: 357-363.
- Powles TJ, Mc Closkey E, Paterson AH i wsp. Oral clodronate and reduction in loss of bone mineral density in women with operable primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 704-708.
- Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P i wsp. No reduction of bony metastases with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Proc Am Soc Oncol* 1999; 18: 128a. (abstract 48)
- Berenson JM. Bisphosphonates in Multiple Myeloma. *Cancer suppl.* 1997; 8: 1661-1667.
- Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K i wsp. Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1397-1402.
- Lahtinen R, Laakso M, Palva I i wsp. Randomized, placebo-controlled multicenter trial of clodronate in multiple myeloma. *Lancet* 1992; 340: 1049-1052.
- McCloskey EV, MacLennan ICM, Drayson M i wsp. Effect of clodronate on skeletal morbidity in myelomatosis. *Br J Haematol* 1998; 100: 317-325.
- Kraj M. Patofizjologia i leczenie szpiczakowej choroby kości. W: M Pawlicki (red.) *Leczenie przerzutów nowotworowych do kości*. Bielsko-Biała: α-Medica Press; 1998, 99-120,
- Kraj M, Poglód R, Sokołowska U i wsp. Long-term clodronate treatment reduces skeletal morbidity by does not prolong survival of multiple myeloma patients with osteolysis. *Acta Haematol Pol* 1999; 30: 399-407.
- Heim ME, Clemens MR, Queisser W i wsp. Prospective randomized trial of dichloromethylene bisphosphonate (clodronate) in patients with multiple myeloma requiring treatment- A multicenter study. *Onkologie* 1995; 18: 439-448.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L i wsp. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334:448-493.
- Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostate cancer. *Recent Results Cancer Res* 1989; 116: 567-572.
- Vorrueher R. Bisphosphonates as an adjunct to palliative therapy of bone metastases from prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72: 792-795.
- Pfeilschifter J, Diel I. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Onc* 2000; 18, 1570-1593.
- De Shepper J, Hachimi-Idrissi S, Louis O: Bone metabolism and mineralisation after cytotoxic chemotherapy including ifosfamide. *Arch Dis Child* 1994; 71: 346-348.
- Barr RD, Simpson T, Webber CE. Osteopenia in children surviving brain tumours. *Eur J Cancer* 1998; 34: 873-877.
- Libermann UA, Weiss SR, Broll J. Effect on oral aleodronate on bone mineral density and the incidence of fracture in postmenopausal osteoporosis. *N Eng J of Med* 1995; 333: 1437- 1443.
- Watts N, Roux C, Genant H. Risedronate reduces vertebral fracture risk after the first year of treatment in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: suppl. 1 s. 136.
- Adachi J, Bensen WG, Brown J. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid -induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M. Clodronate improves bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant antiestrogens. *Br J Cancer* 1997; 75: 602-605.
- Delmas PD, Balena R, Confravreux E. Bisphosphonate residronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double blind placebo controlled study. *J Clin Onc* 1997; 15: 955-962.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracyl chemotherapy causes a rapid bone-loss that is reduced by clodronate. A randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Onc* 1997; 15: 1341-1347.

Otrzymano: 15 grudnia 2000 r.  
Przyjęto do druku: 3 stycznia 2001 r.