

A clodronát hatékonyságának értékelése primer, operábilis emlőrákban, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálattal

T. Powles és mtsai. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:3219-3224.

Kísérletes bizonyítékok támasztják alá, hogy az emlőrák csonttáttéteinek kialakulását a daganatsejtekből felszabaduló, az osteoclastokat körülírt osteolízisre serkentő vegyületek segítik elő. A bisphosphonátok (pl. clodronát), *in vitro* meggátolják a daganatos osteolízist, *in vivo* alkalmazásukkal megelőzhető a csontpusztulás.

Korábbi vizsgálatok szerint csonttáttéteket adott emlőrákos betegeket (1600 mg/nap) clodronáttal kezelve csökkenthető a hypercalcaemia és a patológiás csonttörések gyakorisága. Ugyancsak korábbi vizsgálatokból ismert, hogy a clodronát-kezelés szignifikánsan mérsékelte a csontszövet ásványi anyag sűrűségének csökkenését.

Betegek és módszerek

A szerzők primer, operábilis emlőrák miatt műtéttel, besugárzással és/vagy kemoterápiával kezelt betegeken elvégzett kettős, multicentrikus, randomizált, kontrollos vizsgálatban az adjuváns clodronát-kezelés csont- és egyéb lokalizációjú áttétek gyakoriságára kifejtett hatásait értékelték.

A vizsgálatba bevont betegeket random válogatással sorolták a 2 éven keresztül 1600 mg/nap clodronáttal (Bonfos), vagy azonos küllemű placebo-készítménnyel kezelt csoportokba. A kezelés elkezdésére az emlőrák primer ellátását követő 6 hónapban került sor.

A randomizálást megelőző kivizsgálás során klinikai és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek és röntgenfelvételeket készítettek a csontozatról, amit indokolt esetekben további vizsgálatokkal (CT, MRI, izotóp) egészítettek ki. A betegek egy részében DEXA vizsgálat is történt. A haematológiai és klinikai kémiai paramétereiket rendszeresen ellenőrizték. A terápia mellékhatásait és szövődményeit, valamint a betegek terápiás fegyelmét 6 hetes kezelés után, majd az első évben háromhavonként, ezt követően az 5. évig félévente, majd évente értékelték.

Brit, kanadai és skandináv klinikai központokban összesen 1069 beteget soroltak a clodronáttal (n=530), ill. placebo-készítménnyel (n=539) kezelt csoportokba. A primer daganatok sebészeti- és sugárkezelését a beteget ellátó klinikai központban érvényes klinikai protokollok előírásainak megfelelően végezték. A tamoxifent 20 mg/nap dózisban, rendszerint 5 éven keresztül adták 850 betegnek (a vizsgálati populáció 80%-a). Kemoterápiában 683 beteg (a vizsgálati populáció 64%-a) részesült.

Relapszus esetén szakszerű lokális és szisztémás kezelést alkalmaztak. Csonttáttét kialakulásakor abbahagyták a clodronát, vagy a placebo-készítmény adását.

Csonttáttéteket abban az esetben kórisméztek, ha a csontváz 24. vagy 60. havi, rutin radiológiai vizsgálata során, vagy panaszok, ill. relapszus miatt időközben készített csontscintigramokon és röntgenfelvételeken bukkantak metastasisra. Csigolyakompresszió esetén csak körjelző MRI-lelet esetén állapították meg csonttáttéteket.

A vizsgálat végpontjaként a csonttáttétek és egyéb lokalizációjú metastasisok kialakulását, valamint a túlélés hosszát határozták meg. Becslésük szerint a csonttáttétek gyakoriságának 50%-os, ill. 25%-os csökkenésének kimutatásához 1000 beteg sorsát 3, ill. 5 éven keresztül kell figyelemmel kísérni.

Eredmények

Az egyes klinikai központokban kialakított betegcsoportok különböző paraméterei jól egyeztek. A clodronát-csoport megfigyelésének időtartama átlagban 2001, a placebo csoporté 2007 nap volt.

Összesen 143 betegen fedeztek fel csonttáttét radiológiai jeleit. A gyógyszeres kezelés ideje alatt a clodronát-csoportban szignifikánsan ritkábban észleltek metastasisokat (n=12, 2,3%), mint a placebocsoportban (n=28, 5,2%). A teljes megfigyelési időre vonatkoztatva ez a különbség nem volt szignifikáns, a clodronát-csoportban 63, a placebocsoportban 80 áttét alakult ki. A csonttáttétmentes túlélés 2 éves megfigyelés után a clodronát-csoportban 96,2%, a placebocsoportban 93,3%, 5 éves megfigyelés után (ugyanebben a sorrendben) 88,9%-os, ill. 89,8%-os volt.

Az extraskeletális áttétek clodronát-, ill. a placebocsoportban észlelt gyakorisága sem a teljes megfigyelési idő alatt, sem a gyógyszeres kezelés, ill. az azt követő megfigyelés ideje alatt nem különbözött számottevően. Az extraskeletális metastasis-mentes túlélés 2 éves megfigyelés után a clodronát-csoportban 89,7%, a placebo-csoportban 89,1%; 5 éves megfigyelés után (ugyanebben a sorrendben) 79,6%-os, ill. 76,5%-os volt. Ennek ellenére, a clodronáttal kezelt betegek mortalitása szignifikánsan alacsonyabb volt. Az összegezett túlélés 2 éves megfigyelés után a clodronát-csoportban 92,7%, a placebocsoportban 92,4%; 5 éves megfigyelés után (ugyanebben a sorrendben) 82,9%-os, ill. 79,3%-os volt.

A betegek jól tolerálták a kezelést. A clodronáttal kezelt csoportban egyedül a hasmenés volt gyakoribb, mint a placebo-csoportban.

A kettős, placebo-kontrollos vizsgálat eredményei azt tükrözik, hogy a 2 éven keresztül, 1600 mg/nap dózisban, szájon át adott clodronát csökkenti a primer, operá-

bilis emlőrák miatt kezelt betegeken kialakuló csontáttek gyakoriságát – ám ez a hatása csak gyógyszer adagolásának ideje alatt szignifikáns. Feltételezhető, hogy a clodronát az osteoclastok működésének gátlásával csökkenti a csontáttek kialakulásának gyakoriságát.

A kezelés kedvező hatása csak a csontokon érvényesült, és nem befolyásolta az extraskelétális áttétek gyakoriságát. Ez a tény összhangban áll azokkal az állatkísérletes eredményekkel, melyek szerint osteolízist gátló szerek adásával patkányban csökkenthető a csontáttek gyakorisága, a lágyszövet-metastasisoké azonban nem. Mindazonáltal az sem kizárt, hogy a clodronát járulékos, növekedési faktorok (pl. β -transzformáló növekedési faktor, 1-es inzulinszerű növekedési faktor) lokális felszabadulását serkentő terápiás hatása is csökkentette a csontozatban megtelepedett tumorszövet össz tömegét. Ebben a tekintetben figyelemre méltó, hogy a clodronátal kezelt csoportban alacsonyabb volt a csontvelőáttétes betegek száma ($n=5$), mint a placebo-csoportban ($n=21$). A clodronát a placebo-kezeléshez képest szignifikáns mértékben hosszabbította meg a betegek túlélését.

Bebizonyosodott, hogy a clodronát számottevően mérsékli az emlőrákos csontáttek kialakulását követő osteolyticus szövődmények (hypercalcaemia, csonttörések, csontfájdalom) gyakoriságát. Ezen kívül, extraskelétális emlőrák-recidíva esetén kb. a felére csökkenti az új csontáttek kialakulását, sőt primer emlőrákos betegekben a csontvelői micrometastasisok létrejöttét – jóllehet ezek a hatások a kezelés abbahagyása után megszűnnek. A clodronát hátráltatja a primer emlőrák csontátteiteinek kialakulását. Ráadásul, a clodronátal kezelt betegcsoportban az összegezett túlélés számottevő javulását figyelték meg.

* * *

A J. Clin. Oncol. folyóirat ugyanezen számában G. Mundy szerkesztőségi közleményben értékelte a tanulmány eredményeit. Megállapítása szerint Powles és mtsai újabb bizonyítékot szolgáltatnak arra, hogy a clodronát az előrehaladott emlőrák kezelésének értékes gyógyszere. Az emlőrákos betegek bisphosphonát-kezelésének értékelésére elvégzett ezidáig legnagyobb szabású, randomizált-kontrollos vizsgálatáról beszámoló közlemény a következő három alapvető megállapítást tartalmazza: (1) primer emlőrákos betegeken a clodronát adagolásának ideje alatt kevesebb csontáttek alakul ki; (2) a clodronát nem hat számottevően az extraskelétális áttétekre (3) a clodronát kezelés javítja az összegezett túlélést.

A clodronát nem hatott számottevően a zsigeri daganatáttekre. Az elmúlt 5 évben élénk vita zajlott arról, hogy a bisphosphonátok mérsékl-e a szervezet tumorterhelését. A klinikai vizsgálatok zöme amellet szól, hogy a bisphosphonátok a csontáttekre hatva csökkentik a tumorterhelést.

A kedvező hatás kizárólag a gyógyszeres kezelés során

érvényesült. Ezt figyelembe véve áttétes emlőrákban célszerűnek tűnik hosszú távú bisphosphonát-kezelést alkalmazni. Ezek a gyógyszerek egyéb jótékony hatásokat is kifejtenek, pl. elősegítik a csontszövet ásványi anyag sűrűségének fenntartását.

Nehéz tisztázni, hogy a szervezet különböző régióiban kialakult daganatátteknek mekkora a jelentősége a túlélés szempontjából. Az várhatnánk, hogy a csontvelői tumormassza megkisebbitése és a csontáttek okozta osteolysis mérséklődése meghosszabbítja a túlélést.

A vizsgálat további kérdéseket is felvet. Mikor kell elkezdeni a kezelést? Ártalmas-e a betegek számára, ha erre már a csontáttek kimutatása előtt sor kerül? – az idézett vizsgálat eredményei alapján aligha. Előnyösebb-e a clodronát más bisphosphonátoknál, ill. vonatkoztathatók-e a vizsgálat eredményei más malignomák kezelésére? Myeloma esetében valószínűleg igen, a többi rosszindulatú daganat csontátteiteinek természete azonban különbözik az emlőrákos metastasisokétól. Mindazonáltal, a rákos daganatok osteolyticus skeletális áttéteinek csontthatásában mindig az osteolysis a döntő tényező, ezért az alkalmazott gyógyszereknek legfőképpen az osteoclastokra kell hatniuk. Myelomában az osteolysis dominál, a skeletális elváltozások az osteoclastok aktiválódása következtében jönnek létre – márpedig ennek következményeire bizonyítottan előnyösen hatnak a bisphosphonátok. A prostatarák csontátteitei jellemzően osteoplasztikusak, ezen kívül azonban a csontreszorpció is kifejezett. A bisphosphonátok áttétes prostatarákban érvényesülő hatásait kiterjedten tanulmányozták; nem kizárt, hogy ezek a szerek ennek a kórképnek a kezelésében is hasznosaknak bizonyulnak.

A többi bisphosphonáttal ellentétben a clodronát molekulája nem tartalmaz nitrogént. Hatásmechanizmusa eltér a nitrogéntartalmú bisphosphonátokétól, A clodronát az osteoclastok apoptosist előidézve végső soron leállítja a csontreszorpciót. Úgy tűnik, hogy az egyes bisphosphonátok hatásmechanizmusai közötti különbségeknek nincs jelentősége a csontátteteken érvényesülő, kedvező hatás szempontjából. Más perorális kezelésre szánt bisphosphonátok (pl. alendronát és risedronát) csontáttekre kifejtett hatásait nem vizsgálták.

Vitatott, hogy a bisphosphonátok közvetlenül hatnak-e a daganatsejtekre, vagy pedig a csontszöveti mikrokozonyzet változásai közvetítik a hatásukat. A csontszövet különösen előnyös környezetet kínál az emlőráksejtek szaporodására. Egyre több kísérletes adat támasztja alá, hogy a bisphosphonátok közvetlenül hatnak a tumorsejtekre, ez hatásuk azonban csak nagy – az in vivo körülmények között elérhető lokális szöveti szintet jelentősen meghaladó – koncentrációban érvényesül.

Ily módon, bár a korai és az előrehaladott emlőrák bisphosphonát-kezelésének számos kérdése továbbra is megválaszolatlan, ez a dolgozat jelentős előrelépés az emlőrák adjuváns terápiajának szakirodalmában.

Forgács Sándor dr.