

Rozwój przerzutów nowotworowych w układzie kostnym uwarunkowany jest resorpcją kości dokonywaną przez aktywowane procesem nowotworowym osteoklasty. Obecność przerzutów w kościach wiąże się z radykalnym obniżeniem komfortu życia chorych (hiperkalcemia, silne epizody bólowe i złamania patologiczne) oraz wyraźnie skraca ich okres przeżycia. U wielu chorych z rakiem piersi mikroprzerzuty w szpiku kostnym, z których w późniejszym okresie mogą rozwinąć się pełnoobjawowe ogniska przerzutowe w kościach, występują nawet w przypadku braku zajęcia okolicznych węzłów chłonnych. Zastosowanie preparatów bifosfonianów (kwasu klodronowego) u chorych na raka piersi z przerzutami do kości w znacznym stopniu ogranicza wywołane nimi dolegliwości. W obrębie ognisk przerzutowych bifosfoniany nie tylko hamują funkcje osteoklastów, ale również zmniejszają stężenie takich czynników wzrostu jak TGF- β czy IGF-1. Wywierają one również bezpośredni wpływ na komórki nowotworowe, poprzez indukcję apoptozy.

Ostatnio opublikowane badania przeprowadzone na dużej grupie chorych na raka piersi (1 069) wykazały, że klodronian w ciągu 5 lat obserwacji przedłuża całkowity czas przeżycia chorych. Podczas 2-letniego stosowania lek ten zmniejszył również częstość występowania ognisk przerzutowych w obrębie układu kostnego, ale efekt ten obserwowany był tylko w trakcie jego stosowania.

Relatywnie niski koszt terapii klodronianem oraz brak poważnych objawów ubocznych wydają się przemawiać za stosowaniem bifosfonianów jako leczenia uzupełniającego standardowej terapii raka piersi.

Słowa kluczowe: komórki macierzyste szpiku, allogeniczny przeszczep szpiku, przeszczep przeciw białaczce, przeszczep przeciw guzowi, genetycznie modyfikowane szczepionki komórkowe.

Zastosowanie bifosfonianów jako leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi

Administration of biphosphonates as an adjuvant therapy in breast cancer patients

Piotr J. Wysocki

Zakład Immunologii Nowotworów, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Przerzuty do układu kostnego są częstym powikłaniem u chorych na raka piersi i z reguły pojawiają się u kobiet, u których proces nowotworowy uległ już rozsianiu. Przerzuty nowotworowe w kościach wywołują bardzo silne dolegliwości bólowe, są przyczyną złamań patologicznych oraz hiperkalcemii. Hiperkalcemia pojawia się u 30–40 proc. chorych na raka piersi [1]. U 70 proc. chorych z przerzutami do układu kostnego występuje trudny do leczenia ból oraz złamania patologiczne [2].

Progresja choroby nowotworowej w obrębie układu kostnego uwarunkowana jest pobudzeniem komórek wchodzących w skład kości – osteoklastów, przez komórki przerzutowe [3, 4]. Dlatego też dużą uwagę przywiązuje się do zastosowania swoistych inhibitorów resorpcji kostnej, hamujących aktywowane procesami chorobowymi osteoklasty.

Bifosfoniany są klasą związków pokrewnych pirofosforanom, które w sposób naturalny hamują resorpcję kości. Strukturę chemiczną bifosfonianów charakteryzuje obecność dwóch wiązań fosforanowych, występujących przy jednym atomie węgla, co wpływa na ich większą oporność na degrada-

cję. Bifosfoniany z powodu dużej powinowactwa do wapnia z łatwością odkładają się w kościach. Długi okres półtrwania bifosfonianów w kościach związany jest z ich adsorpcją na kryształach hydroksyapatytu, nie stwierdzono jednak w związku z tym żadnych odległych, niepożądanych efektów.

W obrębie ognisk przerzutowych w kościach kwas klodronowy, należący do grupy bifosfonianów zmniejsza stężenie czynników wzrostu, takich jak TGF β , czy IGF-1 [5]. W badaniach *in vitro* leki te bezpośrednio wpływały na komórki nowotworowe, hamując ich wzrost poprzez indukcję apoptozy [5].

W dotychczasowych badaniach klinicznych ocenie poddawano głównie dwa preparaty z grupy bifosfonianów – kwas pamidronowy i klodronowy [6–10]. Leki te w dawce 1 600–2 400 mg/dobę zmniejszyły częstość występowania hiperkalcemii, epizodów bólowych, złamań patologicznych i progresji zmian osteolitycznych u chorych na raka piersi.

Skuteczność bifosfonianów w leczeniu ostrych epizodów bólów kostnych i hiperkalcemii w przebiegu chorób nowotworowych stała się punktem wyjściowym do prze-

The development of bone metastases in patients with breast cancer depends on tumor-induced osteoclastic resorption of bone. It is associated with severe bone pain, fractures and hypercalcaemia and simultaneously decreases the overall survival of patients.

Micrometastases within bone marrow of breast cancer patients may be often found even if there are no signs of metastases in lymph nodes.

Treatment of breast cancer patients with biphosphonates is associated with reduced frequency of skeletal complications. Biphosphonates not only inhibit the osteolytic functions of osteoclast at the site of bone metastases but also reduce the local concentration of different growth factors such as TGF- β or IGF-1. Biphosphonates can also directly influence the growth of cancer cells by inducing their apoptosis.

Results of a recently published trial which accrued 1069 breast cancer patients demonstrate that clodronate during the total follow-up period of 5 years, significantly improved the overall survival. Clodronate may also reduce the occurrence of bone metastases in breast cancer patients, but this reduction is significant only during the medication period (2 years).

Low costs of clodronate and the lack of any severe side effects make the administration of biphosphonates a promising strategy as an adjuvant to a standard breast cancer patients treatment.

Key words: hematopoietic stem cells, bone marrow allotransplantation, graft versus leukemia, graft versus tumor, gene modified tumor vaccines.

prowadzenia badań klinicznych mających na celu ocenę efektywności tych leków w zapobieganiu powikłaniom kostnym u chorych na raka piersi.

Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące tych preparatów wykazały silne hamowanie osteolizy u chorych na raka piersi z przerzutami do kości. Leki te nie miały jednak wpływu na całkowite przeżycia chorych. Zastosowanie bifosfonianów powodowało dodatkowo zmniejszenie całkowitej liczby przerzutów kostnych u chorych z zaawansowanym rakiem piersi, u których początkowo nie występowały przerzuty do kości.

Badania przeprowadzone przez Diel IJ i wsp. oraz ostatnio opublikowane wyniki badań przez Powles T i wsp. wnoszą wiele nowych danych, dotyczących skuteczności kwasu kłodronowego w zapobieganiu przerzutom raka piersi do kości [9, 10]. Powles T i wsp. przeprowadzili wieloośrodkowe, randomizowane badania podwójnej ślepej próby z zastosowaniem *placebo*. Miały one na celu ocenę efektu leczenia uzupełniającego kłodronianem na występowanie przerzutów do kości i innych narządów oraz na czas przeżycia chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu, radioterapii i/lub chemioterapii, u których rozpoznano pierwotnie operacyjny rak sutka. W badaniu tym przez 6 lat (1989–1995) wzięło udział 1 069 chorych, leczonych w 25 ośrodkach onkologicznych w Europie i Kanadzie. Chore podzielono na 2 grupy, z których jedna przez 2 lata otrzymywała kłodronian w dawce 1 600 mg/dobę, a druga *placebo*. Randomizacja i rozpoczęcie leczenia odbywało się przez 6 mies. od pierwotnego leczenia (zabieg chirurgiczny lub przedoperacyjna chemoterapia). Chore dobierano na podstawie wieku, wzrostu, wagi, statusu menopauzalnego, stopnia zaawanso-

wania oraz typu histologicznego guza, jak również pierwotnej metody leczenia i charakterystyki molekularnej komórek nowotworowych (obecność na ich powierzchni odpowiednich receptorów). Punktami końcowymi badania było pojawienie się przerzutów kostnych, innych ognisk przerzutowych oraz przeżycie chorych. Okres obserwacji chorych wynosił 60 mies.

W drugim, prospektywnym, randomizowanym, niekontrolowanym *placebo* badaniu przeprowadzonym przez Diel IJ i wsp. (1990–1995) wzięły udział 302 chore podzielonych na dwie grupy, u których rozpoznano pierwotnego raka piersi oraz stwierdzono obecność komórek nowotworowych w szpiku kostnym. Chore w grupie badanej otrzymywały kłodronian w dawce 1 600 mg/dobę przez 2 lata. Okres obserwacji chorych wynosił 36 mies.

W obu opisywanych w niniejszym artykule badaniach w momencie pojawienia się przerzutów kostnych w: (i) grupach badanych kontynuowano stosowanie kłodronianu, a w (ii) grupach kontrolnych rozpoczynano jego podawanie. W przypadku progresji choroby zawsze stosowano standardowe metody terapeutyczne.

W TRAKCIE STOSOWANIA KŁODRONIANU ZMNIJSZA SIĘ CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA PRZERZUTÓW KOSTNYCH

W obu badaniach wykazano, że w trakcie stosowania kłodronianu w grupach badanych wyraźnie zmniejszyła się częstość występowania przerzutów do kości w porównaniu do grup kontrolnych (3,8/6,7 proc., $p < 0,05$ – Powles i wsp.) (8/17 proc., $p < 0,01$ Diel i wsp.) Po zaprzestaniu leczenia kłodronianem różnica pomiędzy obiema grupami przestała być statystycznie istotna.

W obu badaniach wykazano odmienny wpływ bifosfonianów na przerzuty do narządów wewnętrznych. Powles i wsp. nie zanotowali statystycznie istotnych różnic w obecności niekostnych przerzutów pomiędzy obiema grupami, zarówno po 24, jak i po 60 mies. W przypadku badań Diel i wsp. po 36 mies. ogniska przerzutowe w narządach wewnętrznych wykryto u 8 proc. chorych w grupie badanej i u 19 proc. w kontrolnej ($p < 0,001$).

KLODRONIAN WYDŁUŻA CAŁKOWITY CZAS PRZEŻYCIA CHORYCH NA RAKA PIERSI

W obu badaniach wykazano pozytywny wpływ klodronianu na zmniejszenie śmiertelności w grupach badanych. W trakcie stosowania bifosfonianów (po 2 latach) Powles i wsp. nie wykazali statystycznie istotnej różnicy czasu przeżycia w poszczególnych grupach ($p = 0,2$), jednak po 5 latach okazało się, że śmiertelność wśród chorych leczonych klodronianem była niższa w porównaniu do grupy *placebo* (całkowity czas przeżycia: 82,9/79,3 proc. $p < 0,05$).

Również w badaniach Diel i wsp. po 36 mies. zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w całkowitym czasie przeżycia pomiędzy poszczególnymi grupami (96/85 proc. $p < 0,001$).

Wyniki badań przeprowadzonych przez Powles i wsp. na grupie 1 069 chorych wskazują na skuteczność bifosfonianów nie tylko w ograniczaniu dolegliwości związanych z obecnością przerzutów w układzie kostnym, ale również w wydłużaniu czasu przeżycia chorych na raka piersi. Po raz pierwszy udało się udowodnić, że kwas klodronowy powoduje spadek śmiertelności wśród chorych, które otrzymały go przez 2 lata od rozpoczęcia leczenia choroby nowotworowej. Wyniki te stanowią

bardzo istotną informację dla lekarzy prowadzących chore na raka piersi, bowiem zastosowanie leków z grupy bifosfonianów może stanowić ważne uzupełnienie standardowego leczenia. Nawet długotrwałe stosowanie kwasu klodronowego nie wiąże się z poważnymi objawami ubocznymi. Jedynie w 10 proc. przypadków obserwuje się krótkotrwałe dolegliwości ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunki i zaparcia). W obu opisywanych badaniach chore na raka piersi były leczone zgodnie z obowiązującymi standardami onkologicznymi, przy czym rozkład metod leczenia był jednakowy w poszczególnych grupach.

Mikroprzerzuty raka piersi do szpiku kostnego mogą występować nawet w przypadku braku zajęcia okolicznych węzłów chłonnych (u 38 proc. chorych w badaniu Diel i wsp. guz był w stadium T1, a u 47 proc. nie wykryto żadnych przerzutów w węzłach chłonnych!) [9]. Wynika z tego, że ewentualne zastosowanie bifosfonianów jako leczenia uzupełniającego standardową terapię raka piersi jest uzasadnione.

PIŚMIENNICTWO

1. Muggia FM. *Overview of cancer related hypercalcaemia. Epidemiology and etiology.* Semin Oncol 1990; 17 (Suppl 5): 3-9.
2. Galasko CSB. *Pathological fractures secondary to metastatic cancer.* J Royal Coll Surg (Edin) 1974; 19: 351-62.
3. Taube T, Elomaa L, Blomqvist C, Beneton MNC, Kanis JA. *Comparative effects of clodronate and calcitonin in metastatic breast cancer.* Eur J Clin Oncol 1993; 29: 1677-81.
4. Taube T, Elomaa L, Blomqvist C, Beneton MNC, Kanis JA. *Histomorphometric evidence for osteoclast mediated bone resorption in metastatic breast cancer.* Bone 1994; 15: 161-6.
5. Mundy G. *Biphosphonates and anti-cancer drugs.* N Eng J Med 1998; 339: 398-400.
6. Van Holten-Verzantvoort ATM, Kroon HM, Bijvoet OIM, Cleton FJ, et al. *Pal-*

liative paramidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11: 491-8.

7. Kanis JA, Powles T, Paterson AHG, McCloskey EV, Ashley S. *Clodronate Decreases the frequency of skeletal metastases in women with breast cancer.* Bone 1996; 19: 663-7.
8. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. *Double-blind controlled trial of oral Clodronate in patients with bone metastases from breast cancer.* J Clin Oncol 1993; 11: 59-65.
9. Diel IJ, Solomayer E-F, Costa SD, Gollan C, Goerner R, et al. *Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant Clodronate treatment.* N Eng J Med 1998; 339: 357-63.
10. Powles T, Paterson S, Kanis JA, McCloskey E, Ashley S, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of Clodronate in patients with primary operable breast cancer.* J Clin Oncol 2002; 20: 3219-24.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Piotr Wysocki**
Zakład Immunologii Nowotworów
Akademia Medyczna
im. K. Marcinkowskiego
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań