

Az ibandronát helye a napi onkológiai gyakorlatban

Nagykálnai Tamás

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Onkoradiológiai Központ, Budapest

A 3-4 hetente intravénás infúzióban adott 6 mg ibandronát csontáttétes emlőrákos betegekben 40%-kal csökkenti a szkeletális történések relatív kockázatát. A perorálisan adagolt 50 mg napi ibandronát hasonló mértékben csökkenti a csontrendszeri megbetegedéseket, ami 96 hetes adagolás esetén a placebóhoz képest 38%-os relatív csökkenést jelent. Klinikai vizsgálatok és azok hosszú követése során az ibandronát jól tolerálhatónak bizonyult. Mindkét adagolási mód lényegesen javítja a betegek egészségi állapotától függő életminőségét. Sem az iv. sem a per os ibandronát mellett renális toxicitás nem észlelhető. *Magyar Onkológia* 50:325-327, 2006

Intravenous ibandronate at a dose of 6 mg every 3-4 weeks in patients with breast cancer and bone metastases produced a significant, 40% reduction in the relative risk of skeletal-related events. Oral ibandronate at a dose of 50 mg once daily for 96 weeks similarly reduced the overall skeletal morbidity, equating to a reduction in the relative risk of skeletal-related events of 38% relative to placebo. Ibandronate was generally well tolerated in clinical trials and their long-term extensions. Both type of administration significantly improve patients' health-related quality of life. There was no evidence of renal toxicity with iv. or oral ibandronate. *Nagykálnai T. The role of ibandronate in the daily oncological practice. Hungarian Oncology* 50:325-327, 2006



Az előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek 75-80%-ában előbb-utóbb csontáttétet keletkezik, az ER-pozitív daganatban szenvedőknél még gyakrabban, szinte minden esetben. Az emlőrákos sejt a csontba kerülve serkenti az oszteoklasztok által mediált csontfelszívódást, ami jelentős oszteolízissel és annak összes súlyos következményével („skeletal-related event” [SRE]-ekkel) jár. A beteg csontjai fájdalmasakká válnak, banális traumára is eltörnek, ortopédiai műtétekre, sugárkezelésre, opiátokra van szükség, a beteg ágyba kényszerül, állandó segítségre szorul, életminősége rohamosan romlik. Igen rossz prognosztikai jelként hiperkalcémia keletkezik, vagy a csigolyaáttétek gerinccélelővel és bénulásokkal fenyegetnek. A csontáttét jelentkezése után az emlőrákos beteg várható élettartama mindössze 2,5 év (mely a biszfoszfónátok kiterjedt használatával remélhetőleg javulni fog). A csontáttétekhez társuló, sajnos előbb-utóbb bekövetkező SRE-k számának, gyakoriságának csök-

kentése, illetve lehetőség szerinti időbeli eltolása tehát alapvető a beteg további élete és életminősége szempontjából.

A szervetlen pirofoszfát szintetikus analógjai, a biszfoszfónátok áttörést jelentettek a daganatos csontáttétek (és ugyanakkor az oszteoporózis) kezelésében: magas affinitással kötődnek a csont ásványaihoz, és előszeretettel koncentrálnak az éppen aktív csontlebomlás/felépülés („remodeling”) területein. A leghatásosabbak a nitrogéntartalmú biszfoszfónátok (amino-biszfoszfónátok, pl. az ibandronát és a zoledronát), melyek a sejtanycsere folyamatában a mevalonát jelátviteli útra avatkoznak bele (a sztatinek hatásterülete közelében), és ezzel meggátolják a sejtműködés szabályozásához szükséges kicsiny fehérjék poszt-transzlációs prenilációját (a farnezilációt és a geranil-geranilációt).

Sejtkultúrákon végzett vizsgálatokból ismert, hogy a biszfoszfónátok az érett oszteoklasztok csontfelszívó-képességét csökkentik, sőt, az oszteoklasztok apoptózisát indukálhatják, ezzel a lízist csökkentik. Egyre több *in vitro* bizonyíték van arra is, hogy a biszfoszfónátok nemcsak az oszteoklasztokra, hanem közvetlenül a daganatsejtekre is hatnak: a különféle emlőrákos és prosztatarákos sejtvonalakon gátolják a daganatsejtek proliferációját és apoptózisukat indukálják

Közlésre érkezett: 2006. október 30.
Elfogadva: 2006. november 30.

Levelezési cím: Dr. Nagykalnai Tamás,
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház,
Onkoradiológiai Központ, 1145 Budapest, Uzsoki u. 29.
Telefon-Fax: 1-251-7577, e-mail: nagykalnai@uzsoki.hu

(9, 14, 19). A daganatsejt jelenlétére reagálva a csontokból növekedési faktorok szabadulnak fel, melyek az áttéti daganat további növekedését stimulálják, így beindítva egy önmagát serkentő „ördögi kört”, de a biszfoszfonátok ezeket a növekedési faktorokat is képesek antagonizálni (10). A biszfoszfonátok ezen kívül csökkentik a daganatos sejteknek az áttétképződéshez szükséges inváziós képességét és a sejteknek a csontokhoz történő adhézíóját (16), de gátolják az angiogenezist is. Bizonyos citotoxikus szerekkel (pl. docetaxel, paclitaxel) additívek (akár 30-50%-os hatás-növekedéssel), ami a kombinált kezelések mellett szól.

Az ibandronát egyetlen nitrogént tartalmazó, nem ciklikus biszfoszfonát, 1996 óta a malignus betegségekhez társuló hiperkalcémiában és osteoporózisban használatos, 2003 októberében pedig az emlőrák csontáttétes eseteiben törzskönyvezték az EU-ban. Különösen érdekes emlőrákban, hogy az erősen oszteotróp ER-pozitív emlőráksejteken (MCF-7 és IBEP-2 sejteken), de az ER-negatív sejteken (MDA-MB-231) is a dózis és a behatási idő függvényében gátolta a daganatos sejtek növekedését ösztrogén-stimuláció jelenlétében, de hiányában is (17). Teljesen kiiktatta a 17-béta-ösztradiolnak az ER-pozitív emlőrákos sejtekre gyakorolt erős mitogén befolyását. Az ibandronát ugyanakkor növelte a részleges anti-ösztrogén (4-hidroxitamoxifen) és a „tisza” anti-ösztrogén (fulvestrant) egyébként is jelentős anti-tumoros hatását. Hiperkalcémiában hatása és hatástartama jobb az etidronáténál és clodronáténál, megegyezik a pamidronátéval.

Csontáttétes emlőrákban három nagyobb vizsgálat történt ibandronáttal, az egyik iv. adagolással, kettő perorális adagolással (3-5, 7, 8, 21). Az iv. (6 mg ibandronát 3-4 hetenként) vizsgálatban szereplő 312 betegnél az időarányos szkeletális morbiditás kockázata szignifikánsan ($p=0,004$) csökkent, a betegenkénti új csont-események száma 3,64-ről 2,65-re csökkent ($p=0,32$), és az első csont-eseményig eltelt idő jelentősen meghosszabbodott (33,1 hétről 50,6 hétre, ami $p=0,18$), a sugárkezelés szükségessége csökkent. A fájdalom lényegesen csökkent, az analgetikum-igény csökkent, az életminőség javult. Többváltozós Poisson-analízissel ez 40%-os hasznot jelent ($p=0,003$). A két perorális (napi 50 mg ibandronát) vizsgálatban 564 beteg vett részt, hasonló eredményekkel: az időarányos szkeletális morbiditás szignifikánsan ($p=0,004$), a betegenkénti eseményszám szintén szignifikánsan (1,85-ről 1,15-re, $p=0,008$) csökkent a placebohoz képest. Kevesebb sugárkezelésre és műtetre volt szükség, a fájdalom-score javult. Többváltozós analízissel a vizsgálati eredmények 38%-os javulásnak felelnek meg ($p<0,001$). A hatás tehát drámai, de a perorálisan adagolt biszfoszfonátokkal szembeni egyik ellenérv a felszívódás mértékének bizonytalansága, illetve a gasztrointesztinális mellékhatások viszonylagos gyakorisága. A hatásosság azonban itt is kétségtelenül kimutatható: a legnagyobb hatásosságú iv. zoledronáttal (4 mg) hasonlították össze a perorális ibandronát

(50 mg/nap) adagolását, és azt látták, hogy a csontlebontás fontos markere (a C-terminális telopeptid) csökkenése gyakorlatilag azonos volt a két gyógyszer esetén: az adagolás 12. hetében a zoledronát mellett 73%-kal, a perorális ibandronát mellett 76%-kal csökkent a marker szintje a szérumban (6). Mivel a biokémiai hatás egyezik, nagy klinikai vizsgálatokban is javasolt összehasonlítani a perorális ibandronátot az iv. zoledronáttal, ezért „non-inferiority” vizsgálatokat kezdeményeztek az USA-ban és az Egyesült Királyságban is. Az amerikai SWOG S0308 vizsgálatba 488 csontáttétes emlőrákos beteget fogtak randomizálni, az egyik csoport 50 mg/nap perorális ibandronátot, a másik csoport 4 mg/4 hét iv. zoledronátot kap 18 hónapon keresztül (23). Az angol ZICE vizsgálatba 1400 áttétes emlőrákos beteget kívánnak bevonni, a kezelés szintén perorális ibandronátból, vagy iv. zoledronátból áll, melyet 2 éven keresztül fogtak adagolni (1). Az eredményekre még várni kell.

Korai emlőrákban a standard kezelések mellé biszfoszfonátokat (is) adagolva a csontáttétek képződése csökken, és az áttétek jóval később jelentkeznek: a clodronát-vizsgálatok eredményei kissé ellentmondásosak, de a pamidronáttal és a zoledronáttal végzett adjuváns kezelések szignifikánsan kedvező hatást bizonyítottak (22), melyek megerősítik azt a megfigyelést, melyek szerint direkt tumorelles hatása és az áttéti kaskád gátlása is fennáll (16).

Három vizsgálatot kezdtek ezért ibandronáttal korai emlőrák adjuváns kezelésére, a vizsgálatok jelenleg már folyamatban vannak (11, 22). Az S0307 vizsgálatban (6000 beteg) St I-III, de távoli áttét nélküli emlőrákos betegeknek per os ibandronátot, per os clodronátot vagy iv. zoledronátot adnak 3 éven keresztül a szokványos kezelésekké mellé. A GAIN vizsgálatban (German Adjuvant Intergroup Node-positive study, 3000 beteg) epirubicin-paclitaxel-cyclophosphamide kezelést, illetve paclitaxel-cyclophosphamide-capecitabin kezelést adnak ibandronáttal, vagy anélkül. Az ICE vizsgálatban (Ibandronate with or without Capecitabine in Elderly patients, 1400 beteg) idős betegeket 6 ciklus capecitabinnal kezelnek, ibandronáttal vagy anélkül.

Egyéb daganatos betegségekben is kedvező eredményekről számolnak be: colorectalis daganatokban lényegesen csökkent az SRE-k kockázata és száma (78%-ról 39%-ra), az első eseményig eltelt idő 93 nap helyett 279 napra nőtt, azaz fél évvel eltolódott. Myeloma multiplexben a pamidronáttal összehasonlítva mindkét vizsgálati karon lényegesen csökkentek a betegség aktivitására utaló tünetek és markerek (8).

A fájdalom csökkenése jelentős a placebohoz képest (18). Az áttétes emlőrákos betegek gyakran opiátokra szorulnak állandó, vagy áttörésszerű fájdalom miatt. Az ún. „töltődózis” ibandronáttal (6 mg/nap infúzióban három egymást követő napon) lényeges fájdalomcsillapítás érhető el különféle szolid tumorok (akár urológiai tumorok) csontáttéteiben is (12), a legmegfelelőbb adagolási séma még kidolgozás alatt van. A töltődózis

ajánlott olyan esetekben, amikor a fájdalom azonnali csökkentése a célunk.

Mellékhatások: Akutfázis-reakciót (influenza-szerű tüneteket) kb. 50%-kal kevesebbet észleltek iv. ibandronát-adagolás esetén a zoledronáthoz képest, perorális adagolás esetén pedig csak egy esetben fordult elő. Gasztrointesztinális tüneteket a napi 50 mg perorális adagolás – az előírások megfelelő betartása mellett – ritkán okoz, akár évekig tartó adagolás után sem. A mandibula oszteonekrózisa nagyon ritkán fordul elő (72 000 eddig ismert kezelt betegből mindössze 18 alkalommal írtak le ONJ-t ibandronát mellett).

Renális biztonságosság: A régebbi biszfoszfonátok mellett több-kevesebb akut és krónikus nefrotoxicitást lehetett észlelni, különösen a dózisok emelésekor, vagy a beadási idő lerövidítésekor. A zoledronátnál a veszély minimális, de az előírás szerint a beteget rendszeresen monitorozni kell, és vesefunkciós eltéréseknél a szokásos 4 mg-os 3-4 hetenkénti dózist csökkenteni szükséges. Az ibandronát fázis III vizsgálataiban nem volt különbség a kezelt és a placebo-t kapott csoportok vesefunkciói között (2, 15). Egy 29 idős myelomás beteget értékelő vizsgálatban 25 betegnél már kiinduláskor is vesekárosodás volt észlelhető, ibandronát-adagolás után mégsem láttak nefrotoxicitást (13, 20). A renális toxicitás hiánya miatt egy bizonyos határig súlyos veseműködési zavarban szenvedő betegeknél is adható a teljes dózisu (6 mg 3-4 hetente/60 perces infúzióban) ibandronát-kezelés, de adható nefrotoxikus gyógyszerek mellett is, ezért ideálisnak mondható vesefunkcióiban érintett, többszörösen előkezelte, erős fájdalmakban szenvedő csontáttétes emlőrákos betegek kezelésére is.

Irodalom

- Barrett-Lee P, Murray N. Zoledronic acid versus ibandronate comparative evaluation in breast cancer patients with bone metastases: the NCRI ZICE trial. *Bone* 38(Suppl 1):S57, 2006
- Bell R, Diel IJ, Body JJ, et al. Renal safety of ibandronate in patients with bone metastases from breast cancer: phase III trial results. *EJC Suppl* 2:132, 2004
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14:1399-1405, 2003
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 90:1133-1137, 2004
- Body JJ, Kanis J, Diel IJ, et al. Risk reductions in metastatic breast cancer: multivariate Poisson regression analyses of oral and i.v. ibandronate. *Proc ASCO* 22:46 (Abstr. 184), 2003
- Body JJ, Lichinitser M, Tjulandin S, et al. Oral ibandronate and intravenous zoledronic acid in metastatic breast cancer patients: comparative bone turnover marker and safety data. *Bone* 38(Suppl 1):S69, 2006
- Cameron D, Fallon M, Diel I. Ibandronate: Its role in metastatic breast cancer. *Oncologist* 11:27-33, 2006
- Diel IJ. Ibandronate: Efficacy in the treatment of metastatic bone disease. *Future Oncol* 1:593-607, 2005
- Dumon JC, Journe F, Kheddoumi N, et al. Cytostatic and apoptotic effects of bisphosphonates on prostate cancer cells. *Eur Urol* 45:521-528, 2004
- Fromigie O, Kheddoumi N, Body JJ. Bisphosphonates antagonise bone growth factors' effects on human breast cancer cell survival. *Br J Cancer* 89:178-184, 2003
- Gralow J, Paterson A. S0307: a phase III trial of bisphosphonates as adjuvant therapy for primary breast cancer. *Bone* 38(Suppl 1):S74, 2006
- Heidenreich A, Ohlmann C, Bergner R. Renal safety of loading dose ibandronate in urologic patients with compensated renal insufficiency. *Cancer Treat Rev* 31(Suppl 1):S50, 2005
- Henrich D, Berner R, Hoffman M, et al. Open-label study of ibandronate in elderly myeloma patients with pre-existing renal deterioration. *Blood* 106:11, 2005
- Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR, et al. The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases. *Cancer Res* 61:4418-4424, 2001
- Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *Oncologist* 10(Suppl 1):14-18, 2005
- Jeney A, Kenessey I, Timár F, et al. A tumorok áttétképzését korlátozó hatóanyagok kutatása. *Magyar Onkológia* 50:93-100, 2006
- 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* 2005;8:R2(doi:10.1186/bcr1363). Available online: <http://breast-cancer-research-com/content/8/1/R2>
- Mancini I, Dumon JC, Body JJ. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of opioid-resistant bone pain associated with metastatic bone disease: a pilot study. *J Clin Oncol* 22:3587-3592, 2004
- McCormack PL, Plosker GL. Ibandronic acid. A review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs* 66:711-728, 2006
- von Moos R. Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 10(Suppl 1):19-24, 2005
- Nagykálnai T. Optimális biszfoszfonát kezelés emlőrákban. Carita Bt, Budapest, 2005
- Paterson AHG. The role of bisphosphonates in early breast cancer. *Oncologist* 11:13-19, 2006
- Rivkin S. Oral ibandronate versus intravenous zoledronic acid for breast cancer patients with skeletal complications. The SWOG trial. *Bone* 38(Suppl 1):S82, 2006