

Aromatázgátlók és artralgia

Nagykálnai Tamás¹, Landherr László², Mészáros Edina²

¹Budapest, XV. ker. Onkológiai Gondozó, ²Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Onkoradiológiai Központ, Budapest

Számos adjuváns klinikai vizsgálat szerint a tamoxifen helyettesítése (esetleg kiegészítése) aromatázgátlókkal (AI-kkel) kedvezően befolyásolja a hormonérzékeny emlőrák kimenetelét az egyedüli tamoxifenhez képest. Mindamellett az AI-k által kiváltott artralgia a hormonkezelések egyik legjelentősebb mellékhatása. Tenosynovialis elváltozások jellemzik, és a mindennapi gyakorlatban jóval gyakrabban fordul elő, mint az az adjuváns klinikai vizsgálatok adataiból következne. Az AI-k kiváltotta artralgia az ösztrogéndepprivációval függhet össze, de emlőtumoros nőbetegeknél az ösztrogénpótlás nem lehetséges. Ezért a kezelés által kiváltott artralgia kezelésére standard fájdalomcsillapítókat, NSAID-okat (COX2-gátlókat), gyenge opioidokat és egyéb módszereket (D-vitamin, kalcium, biszfoszfonátok, gyógytorna, akupunktúra, komplementer és alternatív lehetőségek, esetleg váltás egy másik endokrin gyógyszerre) használunk, melyekkel elősegíthetjük a pontos gyógyszereszedést, és javíthatjuk az emlőrákos betegek életminőségét. Magyar Onkológia 55:32-39, 2011

Kulcsszavak: hormonérzékeny emlőrák, aromatázgátlók, AI mellékhatások, AI-kkel összefüggő artralgia

In several large adjuvant clinical trials it has been demonstrated that substitution (eventually addition) of aromatase inhibitors (AIs) provides an improved outcome of endocrine-sensitive breast cancer over tamoxifen alone. Nevertheless, arthralgia induced by the AIs is one of the most frequent side effects in hormonal therapy. It is characterized by tenosynovial changes and is more frequent in patients in clinical practice than previously appreciated in adjuvant clinical trials. AI-related arthralgia may be related to estrogen deprivation, but estrogen replacement is not an option for these women. Therefore standard painkillers, NSAIDs (COX2 inhibitors), weak opioids and other interventions (vitamin D, calcium, bisphosphonates, exercise, acupuncture, complementary and alternative approaches, eventually switch to another endocrine drug) are used for managing this treatment-related side effect, and improve adherence and quality of life among breast cancer survivors.

Nagykálnai T, Landherr L, Mészáros E. Aromatase inhibitors and arthralgia. Hungarian Oncology 55:32-39, 2011

Key words: hormone-sensitive breast cancer, aromatase inhibitors, side effects of AIs, AI-related arthralgia

BEVEZETÉS

A posztmenopauzális, hormonérzékeny emlőrák kezelése – a műtét, a sugárkezelés és a kemoterápia mellett – az ösztrogén serkentő hatásának csökkentésére irányul. Erre a célra szelektív ösztrogénreceptor-modulátorokat (tamoxifen, toremifen), a keringő ösztrogénszintet minimalizáló aromatázgátlókat (anastrozol, letrozol, exemestan), bizonyos esetekben „tisztá” antiösztrogéneket (fulvestrant) használunk.

Buzdar és mtsai (7) már 1998-ban javasolták tamoxifen utáni kiújulásban, illetve előrehaladott hormonérzékeny emlőrákban az aromatázgátlókat (AI-eket) az akkor szokásos megestrol-acetát helyett. Goss és Strasser 2001-ben a második választású kezeléssel szerzett tapasztalatok alapján összefoglalták az aromatázgátlók használatát, és javasolták az első vonalban, az adjuváns helyzetben, a neoadjuváns és a kemopreventív helyzetben végzendő további vizsgálatokat, mivel az AI-k toxicitási profilja szerintük „jelentősen kedvezőbb”, mint az akkor rendelkezésre álló endokrin terápia lehetőségeké (21). Már ezekben a kezdeti vizsgálatokban is felfigyeltek az AI-k mellé társuló artralgiára, bár az első választású vizsgálatokban (tehát nem adjuváns helyzetben) anastrozol mellett mindössze 10,5%-ban, tamoxifen mellett csak 5,7%-ban írták le ($p=0,005$), és ezért nem tulajdonítottak különösebb jelentőséget az ízületi mellékhatásoknak (2, 18).

A későbbi a nagy adjuváns klinikai vizsgálatokban igazolódott, hogy a csaknem 30 évig egyeduralgoló tamoxifenhez képest az AI-k tamoxifen utáni alkalmazása, vagy a tamoxifen kezelés AI-ekkel való helyettesítése javít a hormonérzékeny emlőrákos betegség kimenetelén (ATAC, BIG 1-98, IES, ARNO, stb.). Ezekre alapozva az ASCO megállapította, hogy posztmenopauzális hormonérzékeny emlőrákban az adjuvánsnak valamikor aromatázgátlót kell tartalmaznia, azonban az AI-ekkel kapcsolatban még néhány kérdés megválaszolatlan maradt (pl. a hosszú idejű adagolás kockázatai) (37). A tamoxifenhez képest kétségtelenül kisebb a tromboembóliás szövődmények, a nőgyógyászati események, az endometriumrák kockázata, viszont az AI-k alkalmazásakor az ösztrogénpriváció szokásos, „biológiai” muszkuloskeletális tünetei mellett új mellékhatás jelent meg: az artralgia (12).

Az artralgia egy-vagy több ízületre korlátozódó fájdalmat jelöl, elkülönítendő az artritisztől, mely utóbbiban az ízületek gyulladását szerkezeti elváltozások, fertőzések, autoimmun zavarok, vagy anyagcserezavarok okozzák. Emlőrákban természetesen a csonttáttétektől is differenciálni kell.

Az utóbbi évtizedben nyilvánvalóvá vált az is, hogy az AI-szedéshez társuló artralgia nagyobb problémát jelent az általános betegpopulációban, mint az a nagy adjuváns AI vs. TAM vizsgálatokból látszott (az ösztrogénprivációval járó fokozott csontvesztést itt most nem tárgyaljuk). A minden-

napos gyakorlatban azt tapasztaljuk, hogy a nagy adjuváns vizsgálatok AI-eket preferáló kedvező eredményeit az ízületi panaszok jelentősen tompítják, hiszen a néha igen kellemetlen ízületi panaszok miatt a beteg az AI-kezelést megszakíthatja, ami a várható túlélést természetesen negatívan befolyásolja (4, 15). Az artralgiás panasz jól ismert az emlőrákot kezelő onkológusok számára: tipikusan a kezekben (az ujjakban és csuklóban) jelentkezik, de a csípő, a karok, térdek, hátgerinc is érintett lehet. A betegek rendszerint szimmetrikus ízületi merevségről, fájdalomról panaszkodnak (ami a szisztémás hatásra utal), a lágyrészek duzzadnak (pl. a gyűrű nem megy fel az ujjra) – különösen a reggeli órákban.

AZ AI-KKEL ÖSSZEFÜGGŐ ARTRALGIA ETIOLÓGIÁJA

Az AI-ekkel összefüggő artralgia pontos mechanizmusa nem ismert, de kétségtelenül az ösztrogénprivációval függ össze. Ezt a tünetet először Cecil és Archer írták le 1925-ben: a menstruáció leállása után a kéz és a térd ízületeiben megjelenő panaszokat „arthritis of the menopause” névvel illették akkor (8). (Megjegyzendő, hogy az oszteoarthritis ettől alapjaiban eltérő ízületi betegség, mely az ízületi porc progresszív, permanens degenerációját okozza). Az ízületek hormonérzékenységének bizonyítéka, hogy a normális porcban, a kondrocitákban ösztrogénreceptor-alfa és -béta is jelen van – oszteoarthritisben magasabb arányban – ami arra utal, hogy a porcot és a kondrocitákat az ösztrogének közvetlenül is befolyásolják (33).

Továbbá az ösztrogén a központi idegrendszerben lévő opioid rostokon keresztül anti-nociceptív befolyással rendelkezik. Ezt a nociceptív modulátor hatást jól demonstrálja a terhesség, mert magas ösztrogénszinteknél a fájdalomstimulusok küszöbe megemelkedik. Menopauza után (vagy AI-szedés esetén) éppen az ellenkezője történik: alacsony ösztrogénszinteknél gyakoriak az artralgiás panaszok. Különösen kínai és japán nőknél figyelhető ez meg, akiknél a posztmenopauzális ösztrodiolszint még alacsonyabb, mint az európaiaknál. Az ösztrogénszint rohamos csökkenése az ízületi fájdalom közvetlen pro-nociceptív stimulusaként szerepel, és/vagy eltávolítván az ösztrogén védő (anti-nociceptív) szerepét, a beteg bármilyen háttérben lévő ízületi kóros elváltozása előtérbe kerül (19). Az artralgia kétoldalisága is arra utal, hogy a nociceptív input centrális módosítása játszik szerepet a folyamatban.

Kiseb vizsgálatokban felvetették, hogy a 25-hidroxivitamin D alacsony szintje is közrejátszik a panaszok keletkezésében – ennek ellentmond, hogy a D-vitamin-bevitel fokozása nem csökkenti a panaszok gyakoriságát.

Tehát az AI-k által indukált artralgia teljesen különbözik a nagy adjuváns vizsgálatokban szintén megjelent

1. táblázat. Az artralgia gyakorisága a nagy adjuváns AI vizsgálatokban

Vizsgálat	Betegszám	Követés (hó)	Artralgia gyakorisága (%)			
			AI	TAM	Placebo	Különbség (%)
ATAC	9366	68	35,6	29,4	-	6,2
BIG 1-98	8028	51	20,0	13,5	-	6,5
IES	4724	55,7	18,6	11,8	-	6,8
MA 17	5187	30	25,3	-	20,6	4,7

egyéb (fraktúrákhoz vezető) csontelváltozásoktól, mint pl. a megnövekedett csont-turnover és a csökkent BMD. Az artralgia egy perifériás fájdalom, melyet fájdalomkezelési stratégiákkal kell megközelíteni.

Az AI-k mellé társuló ízületi panaszok kérdéséről számos összefoglaló közlemény jelent meg az utóbbi években (5, 10, 11, 22, 28). A közlemények egybehangzóan megállapítják, hogy minden harmadik generációs adjuváns AI vizsgálatban igen gyakran artralgia jelentkezett, beteganyagtól és kezeléstől függően kb. 18–35%-ban (1. táblázat).

ATAC VIZSGÁLAT (ANASTROZOL)

Az anastrozol melletti artralgiáról tudunk a legtöbbet. Az ATAC vizsgálatban az ízületi mellékhatásokat négyféle elnevezéssel illeték: artralgia, artrózis, artritisz, és „ízületi rendellenesség”. A használt elnevezéstől függetlenül az esetek túlnyomó részében ízületi fájdalomról volt szó: az anastrozolt szedőknél 35,6%-ban (1100/3092), a tamoxifent szedőknél 29,4%-ban (911/3094) jelentkezett ízületi probléma. Az anastrozolt szedők csoportjában 467 beteg (15,1%) artralgia, 512 beteg (16,6%) artritisz, 207 beteg (6,7%) artrózis és 184 beteg (6,0%) egyéb „ízületi rendellenesség” megnevezéssel került dokumentálásra (6). Az ATAC trial friss feldolgozásában Sestak anastrozol mellett a tamoxifenhez képest a carpal tunnel-szindróma (CTS) többszörösét észlelte, ami erősen szignifikáns különbség (80 eset vs. 23 eset, azaz 2,6% vs. 0,7%, $p < 0,0001$) (36). Fiatalabbaknál, és előzetesen kemoterápiát vagy hormonkezelést kapottaknál gyakoribb volt a probléma. A legtöbb beteg nem igényelt beavatkozást, de az anastrozol csoport 3092 betegéből 11 carpal tunnel-szindrómás betegnél műtetre is szükség volt, míg a TAM csoport 3094 betegéből csak kettőnél.

A carpal tunnel-szindrómát a nervus medianus inának megvastagodása következtében fellépő kompressziós neuropátia hozza létre, és eredetileg is posztmenopauzában fordul leginkább elő (24).

Az ATAC vizsgálat anyagában az artralgiás tünetek tamoxifen-szedés mellett általában 17,7 hónappal a kezelés

megindítása után, anastrozol mellett már átlagosan 13,9 hónap múlva jelentkeztek, enyhék, mérsékelték vagy súlyosak voltak. Súlyos ízületi esemény (kórházi ellátást, vagy mozgássérülést okozva) mindkét kezelési csoportban kb. azonos számban jelentkezett: anastrozol mellett 10,6%-ban, tamoxifen mellett 10,4%-ban. Az ízületi események súlyos (a normális aktivitást gátló) intenzitása szintén nagyjából azonos arányban volt megfigyelhető: anastrozol mellett 9,7%-ban, tamoxifen mellett 9,0%-ban. Az anastrozolt 13 beteg (a panaszosok 2,1%-a), a tamoxifent 6 beteg (0,9%) hagyta abba ízületi problémák miatt (2. táblázat).

Anastrozol adagolása mellett az előzetesen kemoterápiában részesülteknél 41,3%-ban, a kemoterápiát nem kapottaknál 33,9%-ban jelentkeztek ízületi panaszok, és a panaszok jóval korábban indultak a kemoterápiás csoportban (3. táblázat). A 60 év alatti korcsoportban lévőknel az ízületi panaszok 9,8 hónap múlva, a 60 év fölöttieknel 15,2 hónap múlva, míg a 70 fölöttieknel 17,7 hónap múlva jelentkeztek. Lehetséges, hogy ez az életkori eltérés csak látszólagos, és avval van összefüggésben, hogy a fiatal nők többször kapnak kemoterápiát, mint az idősek, és – mint láttuk – az előzetes kemoterápia megemeli az artralgia gyakoriságát. A tamoxifent szedő csoportban a tünetek megjelenésének időpontja a fenti korcsoportok szerinti bontásban gyakorlatilag azonos volt (17,6, 18,6 és 17,5 hónap).

BIG 1-98 ÉS MA 17 VIZSGÁLAT (LETROZOL)

A BIG 1-98 vizsgálat átlag 51 hónapos értékelése után a letrozolt szedők között 20,0%-ban keletkezett artralgia (489/2448), míg a tamoxifent szedők között csak 13,5%-ban (331/2447) észlelték, ami $p < 0,001$ különbség. A vizsgálat 71 hónapos kiértékelése után is több volt a muszkuloszkeletális panaszok aránya a letrozolt szedők körében az egyedüli TAM-ot szedőkéhez képest (34,7% vs. 30,1%, $p = 0,05$). Az MA 17 vizsgálat is hasonló eredményt mutatott, ahol 30 hónap megfigyelés után a letrozolt szedő betegek 25%-a (651/2572), a placebót szedő betegek 21%-a (532/2577) panaszkodott artralgiára ($p < 0,001$) (1. táblázat). További rész-

2. táblázat. Ízületi problémák az ATAC vizsgálatban

	Összes ízületi problémás beteg	
	Anasztrozol (1100)	Tamoxifen (911)
Átlagos idő az első eseményig	13,9 hónap	17,7 hónap
Súlyos esemény (%)	10,6	10,4
Erős intenzitású esemény (%)	9,7	9,0
Gyógyszer abbahagyása (%)	2,1	0,9

letezés (pl. az ízületi panasz megjelenésének időpontja, a tünetek oldódása, a gyógyszereszedés abbahagyása, stb.) nem áll rendelkezésre. Mind a két vizsgálatban az aromatázgátló mellékhatásának tartották az artralgiát, az MA 17 ezen kívül a letrozolos betegek közül 167-nél (6%), a placebo betegek közül 137-nél (5%) figyelt meg artritiszt is ($p=0,07$).

IES VIZSGÁLAT (EXEMESTAN)

55,7 hónapos követés után az IES vizsgálatban a tamoxifenről 2–3 év után exemestanra váltóknál 18,6%-ban (432/2320), míg a tamoxifent folytatóknál 11,8%-ban (275/2338) láttak artralgiát ($p<0,0001$), ami arra utal, hogy az előzetes TAM-adagolásnak nincs védő szerepe. Egyéb muszkuloszkeletális panaszokat is megfigyeltek: artritisz az exemestan csoportban 14,1%-ban (327/2320), a tamoxifen csoportban 12,0%-ban (280/2338) került leírásra ($p=0,03$) (13).

Szintén igen jelentős különbség volt a muszkuloszkeletális panaszok erősségében (21,0% vs. 16,1%, $p<0,0001$), valamint a carpal tunnel-szindrómák számában is (2,8% vs. 0,3%, $p<0,0001$). A mellékhatások az exemestan-kezelés abbahagyása után is fennmaradtak, sőt növekedtek: az artralgiák gyakorisága 18,6%-ról 20,8%-ra nőtt, az egyéb muszkuloszkeletális fájdalmak 21,0%-ról 25,7%-ra szaporodtak. A tamoxifen abbahagyása után ezek a számok 11,8%-ról 15,1%-ra, illetve 16,1%-ról 20,3%-ra nőttek. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a hormonérzékeny emlőrák endokrin kezelésének muszkuloszkeletális mellékhatásai – a kezelés tumorelleses jótékony hatásaihoz hasonlóan – valószínűleg a kezeléseket abbahagyása után is fennmaradnak („carry-over” hatás).

3. táblázat. Az előzetes kemoterápia befolyása az artralgia gyakoriságára az ATAC vizsgálatban

	Kemoterápiát kapott betegek		Kemoterápiát nem kapott betegek	
	Anasztrozol (692)	TAM (646)	Anasztrozol (2400)	TAM (2448)
Ízületi panasz gyakorisága (%)	41,3	32,8	33,9	28,6
Első eseményig eltelt idő	9,1 hónap	17,1 hónap	15,9 hónap	18,0 hónap

A POSZTMENOPAUZÁLIS ARTRALGIA ÉRTÉKELÉSE NEHÉZ

Összességében tehát úgy látszik, hogy ízületi panaszok szempontjából nincs különbség az adjuvánsan adott három AI között. Az anasztrozol, letrozol és exemestan által kiváltott artralgiák általában 6–7%-kal haladják meg a TAM mellett észlelhetőket.

A téma feldolgozásának és megértésének egyik nagy problémája az, hogy az artralgia és az ízületi problémák előfordulása eleve magas az általános posztmenopauzális (nem emlőrákos, és nem hormonkezelt) népességben, és természetesen az emlőrák miatt kezelt nőkben is. Ezt a következő is alátámasztja: a Women’s Health Initiative vizsgálatában résztvevő – az adjuváns vizsgálatokban szereplő emlőrákos nőkkel azonos korban lévő – egészséges nőket kikérdezve ízületi fájdalmakról 74%-ban, ízületi duzzadásról 34%-ban panaszkodtak, ami eleve jóval magasabb az adjuváns klinikai vizsgálatokban megadott arányoknál (9).

Az ATAC vizsgálat – ízületi panaszokra koncentráció – utólagos analízisekor az anasztrozolt szedőknél 36,5%-ban, de a tamoxifent szedőknél is 30,9%-ban jelentkezett a mozgásszervi bántalom (35). Ez utóbbi valószínűleg az ilyen életkorú népességben már egyébként is jelen levő incidenciával egyenlő, és nem a tamoxifen hatására jött létre, hiszen egy tamoxifen vs. placebo prevenció vizsgálatban nem volt semmilyen különbség az „ízületi fájdalmak” gyakoriságában a két betegcsoport között (31).

Nehezíti az artralgiás-mialgiás panaszok értékelését, hogy igazán objektív mérésre alig van lehetőség a kéz szorítóerejének mérésén kívül (ha éppen a csukló és a kéz ízületei érintettek), ezért a kiértékeléseknél a betegek szubjektív beszámolóira kell hagyatkoznunk.

A MINDENNAPI GYAKORLATBAN MAGASABB AZ ARTRALGIÁK GYAKORISÁGA

A hétköznapi gyakorlatban a fentieknél gyakoribb előfordulást figyelhetünk meg. Például egy aromatázgátlót upfront adagoló adjuváns vizsgálatban, és egy másik, tamoxifenről AI-re váltó („switch”) retrospektív vizsgálatban a betegek kb. 20%-a abbahagyta a kezelést, mégpedig leginkább az artralgia

miatt (20, 32). Ottawában 50 betegből 22% szakította meg az AI-kezelést artralgia, artritisz, illetve mialgia miatt (16). Egy prospektív vizsgálatban 40 betegből 20%-nál 2–3-as fokozatú artralgia jelent meg – anélkül, hogy más autoimmun eltérés jelentkezett volna, azaz a tünet hátterében autoimmun zavar nem volt (1). Vagy például Mao és mtsai anyagában 300 beteg közül 139 (47%) vélte úgy, hogy az AI-k okozzák ízületi panaszait, melyek nagyrészt az endokrin kezelés megkezdése utáni első 3 hónapban jelentkeztek (26).

A Columbia Egyetemen 200 értékelhető AI-szedő beteget figyeltek (128 beteg anasztrozolt, 38 beteg letrozolt, 33 beteg exemestant szedett) (15). A teljes anyagból 94 betegnél (47%) jelentkezett ízületi fájdalom: 47 beteg (23,5%) újonnan kezdődő ízületi fájdalomról panaszkodott, míg ugyancsak 47 beteg (23,5%) a már meglévő ízületi fájdalmak romlásáról számolt

be az AI-kezelés alatt (4. táblázat). Az összes panaszos beteg közül (94 beteg) a betegek 67%-a (63 beteg) mérsékelt, vagy súlyos ízületi panaszokkal jelentkezett. Ehhez hasonlóan, az ízületi merevségre panaszkodó 88 beteg 66%-a (58 beteg) mérsékelt, vagy súlyos fokozatról számolt be. Leggyakrabban a kezek, a térdek és a hát volt fájdalmas, illetve merev.

Egyváltozós analízissel vizsgálva az AI-kkel összefüggő artralgia nem függött az életkortól, a menopauza kezdetétől, az AI típusától, de az AI-kezelés hosszától sem. Viszont a kissé túlsúlyos betegek (BMI 25–30 kg/m²) kevésbé panaszkodtak ízületi problémákra, mint a normális testtömegű (BMI <25 kg/m²), vagy az elhízott (BMI >30 kg/m²) betegek – ami talán a zsírszöveti aromatáz mennyiségével, illetve a fizikai aktivitással függhet össze, vagy véletlen is lehet. Az ízületi fájdalom, illetve merevség viszont erősen függött az előzetes taxán-ke-

4. táblázat. Az AI-k kiváltotta artralgia prediktív faktorai Crew és mtsai anyagában (15)

Demográfiai és klinikai jellegzetességek	Többváltozós analízis			
	Fájdalom (n=94)		Merevség (n=88)	
	Odds ratio	95% CI	Odds ratio	95% CI
Életkor				
55 év alatt	1,00		1,00	
55–65 év	0,77	0,31–1,90	0,66	0,27–1,66
65 év fölött	0,49	0,15–0,67	0,57	0,17–1,94
Menopauza kezdete				
Kevesebb mint 10 éve	1,00		1,00	
10–20 éve	2,08	0,77–5,56	2,24	0,82–6,09
Több mint 20 éve	11,83	0,54–6,20	1,15	0,34–3,91
Body mass index kg/m²				
<25	1,00		1,00	
25–30	0,33	0,14–0,74	0,55	0,24–1,26
>30	1,16	0,47–2,85	1,12	0,45–2,74
Előzetes taxán kemoterápia				
Nem	1,00		1,00	
Igen	4,08	1,58–10,57	4,76	1,84–12,28
Előzetes tamoxifen kezelés				
Nem	1,00		1,00	
Igen	0,77	0,37–1,63	0,40	0,19–0,87
Aromatázgátló				
Anasztrozol	1,00		1,00	
Letrozol	1,39	0,55–3,49	1,54	0,60–3,91
Exemestan	1,31	0,54–3,18	1,67	0,68–4,06

zeléstől: előzetesen taxánnal kezelteknél négyszeresére emelkedett az ízületi panaszok száma (OR: 4,08, 95%CI 1,58–10,57, valamint OR: 4,76, 95%CI 1,84–12,28 a fájdalom, illetve a merevség tekintetében). Ez az adat mindenképpen figyelmezteti az onkológust, hogy az előzetes kemoterápia – különösen a taxánokkal végzett kezelés – lényegesen emelheti az adjuváns AI-k mellé társuló mozgásszervi panaszok kockázatát.

Dizdar és mtsai részletes reumatológiai kivizsgálást (autoimmun szerológia, muszkuloszkeletális ultrahang, elektromiográfia) végeztek AI-t szedő betegeken (17). 92 St I–III emlőrákos, AI-szedő beteget és 28, hormon nem szedő beteget vizsgáltak. 30 beteg (32,6%) panaszkodott újonnan induló, vagy romló artralgiáról. A leggyakrabban a térdek és a csuklók (70–70%) voltak érintettek, valamint a kéz (63%). Az AI-t szedő betegeknél lényegesen több volt az ínhüvelyek megvastagodása ($p < 0,001$). Az artralgiákra panaszkodó betegeknél gyakoribb volt a kéz ízületeinek effúziója, mint az artralgia nélkülieknél ($p = 0,033$). Több AI-t szedő betegnél lehetett EMG-vel észlelni a carpal tunnel-szindróma jeleit ($p = 0,024$), de nem volt különbség a süllyedésben, a C-reaktív proteinben, az antinukleáris antitestben, stb. az AI-szedők és a kontrollok, valamint az artralgiások és a nem artralgiások között.

Ruhstaller és mtsai válogatás nélküli korai és előrehaladott emlőrákos betegeken vizsgálták az AI-kezelések mellékhatásait (34). A 373 beteg kérdőíveken jegyezte fel tüneteit, melyeket az irodalom adataival hasonlítottak össze. Az adjuváns adagolás alatt jóval több tünetet jegyeztek fel a betegek, mint az a nagy klinikai vizsgálatokban szerepelt. Például hóhulámról 70%-ban számoltak be az ATAC 40%-os és a BIG 1–98 38%-os adatával szemben, gyengeséget figyeltek meg 45%-ban az ATAC 15%-ával, és a BIG 1–98 9%-ával ellentétben, folyadékretenció 22%-ban fordult elő, míg a BIG 1–98-ban csak 7%-ban, hüvelyszárazságot a betegek 30%-a észlelt, a BIG 1–98-ban viszont csak 3%-ban írták le. A tünetek aránya áttétes esetekben is hasonló volt. Tehát minden lényeges mellékhatásban jelentős különbség volt a beteg saját megfigyelése és az irodalomban közölt vizsgálati adatok között.

A klinikai vizsgálatok és a mindennapi gyakorlat adatainak jelentős eltérése több okra vezethető vissza. Egyrészt a klinikai vizsgálatokban rendszerint csak a kezelés első szakaszában fellépő akut tüneteket észlelik, és csak kevés adat utal a késői mellékhatásokra. Másrészt a klinikai vizsgálatok tradicionálisan az NCI Common Terminology Criteria of Adverse Events-hez alkalmazkodnak, melyben nincsenek részletesen megfogalmazva a szubjektív tünetek, illetve a vizsgáló orvosra van bízva azok besorolása valamilyen címszó alá. Egyre inkább úgy látszik, hogy a betegek által kitöltött kérdőívek (patient reported outcomes = PRO-s) jóval több toxicitást és tünetet mutatnak ki, mint a fent említett CTCAE. A nagy klinikai vizsgálatok természetükből adódóan a közvetlenül mérhető mellékhatásokat (pl. fehérvérsejtszám csökkenése) pontosan észlelik, de a

nehezen fokozatokba állítható mellékhatásokat (pl. fáradtság, álmatlanság, fejfájás, ízületi merevség, stb.) rendszerint alábecsülik. Mint az utóbbi években több új gyógyszernél is láttuk (COX-2-gátlók, eritrocita-stimuláló szerek, biszfosfonátok), a daganatos betegségek kezelésére szolgáló új gyógyszerek késői hatásait a klinikai vizsgálatok nem jól jellemzik. Amennyiben a mellékhatásokra fény derül, ez gyakran „media-driven” hisztériához vezet, ami rontja az egészségügybe vetett bizalmat, és időnként a hatások terápia abbahagyását váltja ki. Mivel egyre több új gyógyszer kerül piacra – mondván, hogy sokkal kedvezőbb toxicitása van azonos vagy közel azonos hatásosság mellett –, a PRO módszert egyre inkább használják mind a gyógyszeripar által szponzorált, mind a kooperatív csoportok által szervezett klinikai vizsgálatokban. A tünetek észleléséhez viszont meg kell ismerni a toxicitások természetét, és ki kell dolgozni olyan egyszerű objektív mérési módszereket, melyek már a vizsgálatok elejétől kezdve folyamatosan alkalmazhatók. Ilyen például az artralgia tekintetében a kéz szorítóerejének mérése. Morales és mtsai objektív tüneteket is találtak: AI- és TAM-szedő betegeken kimutatták, hogy az „artralgiáknak” és az „ízületi merevségeknek” fiziológiai elváltozásai is igazolhatók (27). Félévenként MR-eket készítettek a csuklókról és a tenyérrel, mérték a kéz szorítóerejét, és a betegekkel kérdőíveket töltettek ki. Egy 6 hónapos időtartamban az AI-t szedő nők többségénél jelentős tenosynovialis MR elváltozások (folyadék) jelentek meg, a kéz – egyszerű vérnyomásmérő mandzsettával mért – szorítóereje csökkent, és a kérdőíveken a betegek több fájdalmat és merevséget írtak le.

AZ AI-KKEL ÖSSZEFÜGGŐ ARTRALGIA KEZELÉSE

Az ösztrogénadagolás (a hormonpótlás) segítséget nyújthatna az ösztrogéndepláció kiváltotta ízületi panaszok enyhítésére: csökkenne a térdek radiológiai elváltozása, növekedne a sípcsont porcmenyisége, a beteg jóval kevesebb ízületi fájdalomról panaszkodna, stb., viszont a hormonpótlás hormonérzékeny posztmenopauzális emlőrákban teljességgel kontraindikált. Az emlőrák endokrin kezelése mellett jelentkező erős artralgia esetén a beteg az AI-kezelést megszakíthatja, ami a várható túlélést jelentősen rontja, tehát a probléma jelentős.

Ezért általában tradicionális NSAID-ekkel (szelektív COX-2-gátlókkal), extrém esetben opioidokkal enyhítik a panaszokat. Crew és mtsai anyagában az összes ízületi panaszokkal jelentkező 106 AI-szedő beteg közül 56 beteg (53%) per os gyógyszeres kezelésben részesült (15). Leggyakrabban NSAID-et (52%), majd acetaminophent (30%), és gyenge opiátokat (7%) alkalmaztak, ezen kívül glükózamint, kondroitint és omega halolajat (26%) is próbáltak adni. A fentieket szedő betegek körében 78%-ban teljesen, vagy

5. táblázat. Az AI-k okozta artralgia kezelése a mindennapi gyakorlatban Crew és mtsai anyagában (15)

Gyógyszer és eredmény	Ízületi fájdalom, merevség	
	Betegszám	%
Per os gyógyszerek összesen	56	53
Acetaminophen	16	30
NSAID-ek	28	52
Opiátok	4	7
Egyéb (glükózamin, kondroitin, omega halolaj, stb.)	14	26
Per os gyógyszeresedés után a tünetek enyhülésének aránya 0–10-ig		
Semmi, v. minimális enyhülés (0–3)	10	22
Mérsékelt enyhülés (4–7)	19	41
Csaknem teljes, vagy teljes enyhülés (8–10)	17	37

mérsékelt enyhültek a panaszok, ezen kívül 49 betegnél (46%) a nem farmakológiai beavatkozás (mozgás, gyakorlatozás) csökkentette az ízületi panaszokat (5. táblázat).

Az AI-khez társuló artralgiák optimális kezelése még nem eldöntött (11), holott számos algoritmust alkottak már. Kezdetben nagy dózisú NSAID-ek javasoltak a fájdalom azonnali csökkentésére, majd az adagokat lefelé csökkentve ki kell titrálni a legkisebb hatásos dózist. Az ajánlott magas kezdeti dózisok miatt (pl. ibuprofenből 1600–2400 mg, naproxenből 1000 mg, celecoxibből 400 mg naponta) jól kell ismerni e gyógyszerek hatásait és mellékhatásait is, és javasolható fájdalom-szakember felkeresése is.

Egy nagy, 856 korai emlőrákos beteget tartalmazó vizsgálatban figyelték a betegek artralgiáját, mialgiáját, BMD-jét, csonttöréseit az AI-k vagy a TAM elkezdése után, valamint kutatták a kalcium és a biszfoszfonátok hatásosságát is (29). Szignifikáns összefüggés volt az alacsonyabb BMD és az erősebb ízületi fájdalmak között ($p < 0,001$), ugyanakkor az AI-szedés mellett adagolt Ca és biszfoszfonát esetén kevesebb volt a muszkuloszkeletális tünet és a csonttörés. Arra a következtetésre jutottak, hogy az AI-szedés mellett kialakuló oszteoporózis esetén növekedett a muszkuloszkeletális tünetek száma, míg egyidejű kalcium- és biszfoszfonát-adagolással (tehát az oszteoporózis némi csökkentésével) ezek a tünetek enyhíthetők. Jelenlegi ismereteink szerint tehát az emlőrák adjuváns kezelésében a biszfoszfonátok csökkentik a csontvesztést, és esetleg csökkentik a daganatos kiújulást is, ezért a biszfoszfonátok mellé rövid ideig adott gyulladáscsökkentő adagolása látszik az AI-k mellé társuló artralgia ésszerű kezelési módszerének.

Figyelemreméltó megfigyelés, hogy az egyéb okok (pl. szívbetegség) miatt krónikus diuretikum-szedő betegeknél csak mintegy a feleannyi artralgia alakult ki AI-k szedése mellett, valószínűleg a kevesebb tenosynovialis folyadék képződése miatt (38). A nagy dózisú D-vitamin, a fokozott kalciumbevitel szerepe ebben a körképben is felmerül, de egyáltalán nem bizonyított. A kalcium + D-vitamin adagolása nem csökkenti a nők ízületi panaszainak számát, és még a magas dózisú D-vitamin-adagolás sem látszik járható útnak, ráadásul gasztrointesztinális panaszokkal, hiperkalcémiával és vesekárosodással járhat (25). Sikeresen próbálkoznak viszont akupunktúrával (14), és több-kevesebb sikerrel komplementer és alternatív módszerekkel is (30). A közlemények, de a mindennapi gyakorlat is arra utal, hogy a mozgás, a torna, a fokozott testi aktivitás, az életmódváltás, stb. jelentősen enyhítheti a muszkuloszkeletális mellékhatások kellemetlenségét – ezért erre mindenképpen hívjuk fel betegeink figyelmét.

MEGBESZÉLÉS

Az aromatazgatatók a posztmenopauzális hormonérzékeny emlőrák bizonyítottan leghatásosabb gyógyszerei. Alkalmazásuk viszont a nagy klinikai vizsgálatokban megadott értékeknél jelentősebb arányban – akár 44–47%-ban (15) – muszkuloszkeletális fájdalmakkal, ízületi merevséggel, tenosynovialis folyadékgyülemmel jár (különösen az ujjakban, és a csuklóknál), mely miatt a betegek akár 5–30%-ban is abbahagyják a gyógyszerek szedését, amivel viszont csökken a mellékhatásokból való végleges gyógyulás esélyeit. A kérdés tehát egyáltalán nem lényegtelen, ezért minden AI-t előíró orvosnak tisztában kell lennie ezzel a mellékhatással (23).

Mivel az AI-k által indukált artralgia etiológiája tisztázatlan, a kezelésnek szükségszerűen a tünetek csökkentésére kell koncentrálnia, és emiatt a gyógyszerek egész fegyvertára használatos. Amint azt Henry és mtsai részletezik, különféle terápiás lehetőségek jönnek számításba – multiplex farmakológiai, fizikai, alternatív megközelítésekről van szó –, de ezek inkább anekdotális, mint klinikai vizsgálati bizonyítékok (22). Néhány közleményben súlyosabb artralgia esetén felvetik az egyik aromatazgatólóról a másikra, vagy tamoxifenre való váltás lehetőségét is, mint potenciális stratégiát. Komoly panaszok esetén tehát az AI-k váltására – illetve TAM-ra való visszatérésre – kerülhet sor, és függetlenül a sorrendtől (tehát anasztrozolról letrozolra, vagy fordítva) a betegek kb. felénél enyhülhetnek a panaszok (3). Tamoxifenre való visszatérésre különösen akkor gondolhatunk, ha viszonylag kedvezőbb prognózisú emlőrákkal állunk szemben – és a betegnek nincs tromboembóliás és uterinális kockázata. Bár a retrospektív vizsgálatok a gyógyszer váltás stratégiáját hasznosnak tartják, de prospektíven nincs bizonyítva a tünetek enyhülése, ill. a compliance erősödése sem (20).

Mivel nem ismerjük teljesen az AI-k mellett jelentkező arthralgia kialakulásának mechanizmusát, ezért azt javasolhatjuk, hogy különösen figyeljünk erre a toxicitásra, már eleve súlyos ízületi bántalmakban szenvedő betegeknél fontoljuk meg egyáltalán az AI-k használatát, de mindenképpen azonnal kezdjük el a tünetek megfelelő értékelését és kezelését (akár radiológus, reumatológus, fájdalom-szakember bevonásával), amivel csökkenthetjük a kétségtelenül elsőrendű hatású AI-k szedését mellékhatások miatt abbahagyó betegek arányát.

IRODALOM

- Azria D, Lamy PJ, Belkacemi Y, et al. Letrozole-induced arthralgia is not consistent with an autoimmune disease resembling Sjögren's syndrome: Preliminary results of a multicenter prospective trial. *Breast Cancer Res Treat* 100(Suppl):S25, Abstr 106, 2006
- Bonnetere J, Thürlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 18:3748–3757, 2000
- Briot K, Bastit L, Rotarsky M, et al. Effects of switching aromatase inhibitors on arthralgia: the ATOLL study. 31st San Antonio Breast Cancer Symposium, 2008 (Abstr 1142)
- Burstein HJ. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *Breast* 16:223–234, 2007
- Burstein HJ, Winer EP. Aromatase inhibitors and arthralgias: A new frontier in symptom management for breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 25:3797–3799, 2007
- Buzdar AU on behalf of the ATAC Trialist' Group. Clinical features of joint symptoms observed in the „arimidex”, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 24(Suppl 18):Abstr 551, 2006
- Buzdar AU, Jonat W, Howell A, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials – Arimidex Study Group. *Cancer* 83:1142–1152, 1998
- Cecil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause. *JAMA* 84:75–79, 1925
- Chlebowski RT, Johnson KC, Kooperberg C, et al. The Women's Health Initiative randomized trial of calcium plus vitamin D: Effects on breast cancer and arthralgias. *J Clin Oncol* 24(Suppl 18):2s, Abstr LBA6, 2006
- Chlebowski RT. Aromatase inhibitor-associated arthralgias. *J Clin Oncol* 27:4932–4934, 2009
- Coleman RE, Bolten WW, Lansdown M, et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: clinical experience and treatment recommendations. *Cancer Treat Rev* 34:275–282, 2008
- Conte P, Frassoldati A. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: Putting safety issues into perspective. *Breast J* 13:228–235, 2007
- Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, et al. Survival and safety of exemestan versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestan Study): A randomised controlled trial. *Lancet* 369:559–570, 2007
- Crew K, Capidoce J, Greenlee H, et al. Pilot study of acupuncture for the treatment of joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients. *J Cancer Surviv* 1:283–291, 2007
- Crew KD, Greenlee H, Capidoce J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 25:3877–3883, 2007
- Dent S, DeValentin T, Vandermeer L, et al. Long-term toxicities in women with early stage breast cancer treated with aromatase inhibitors: Data from a tertiary care center. *Breast Cancer Res Treat* 100(Suppl 1):S190, Abstr 4057, 2006
- Dizdar O, Özçakar L, Malas FÜ, et al. Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia. *J Clin Oncol* 27:4955–4960, 2009
- Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, Leonard RCF. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol* 19:2767, 2001
- Felson DT, Cummings SR. Aromatase inhibitors and the syndrome of arthralgias with estrogen deprivation. *Arthritis Rheum* 52:2594–2598, 2005
- Fontaine C, Meulemans A, Huizing M, et al. Tolerance of adjuvant letrozole outside of clinical trials. *Breast* 17:376–381, 2008
- Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 19:881–894, 2001
- Henry NL, Giles JT, Strearns V. Aromatase inhibitor associated musculoskeletal symptoms: Etiology and strategies for management. *Oncology (Williston Park)* 22:1401–1408, 2008. Comments: *Oncology (Williston Park)* 22:1416, 1424, 1426, 2008
- Hershman DL. Getting a grip on aromatase inhibitor-associated arthralgias. *J Clin Oncol* 26: 3120–3121, 2008
- Kaplan Y, Kurt SG, Karaer H. Carpal tunnel syndrome in postmenopausal women. *J Neurol Sci* 270:77–81, 2008
- Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al. Effect of high-dose vitamin D on joint pain and fatigue from adjuvant letrozole. *J Clin Oncol* 26(Suppl):531S, Abstr 9618, 2008
- Mao JJ, Stricker C, Bruner D, et al. Patterns and risk factors associated with aromatase inhibitor-related arthralgia among breast cancer survivors. *Cancer* 115:3631–3639, 2009
- Morales L, Pans S, Verschuere K, et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 26:3147–3152, 2008
- Mouridsen HT. Incidence and management of side effects associated with aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 22:1609–1621, 2006
- Muslimani AA, Spiro TP, Chaundry AA, et al. Aromatase inhibitor-related musculoskeletal symptoms: Is preventing osteoporosis the key to eliminating symptoms? *Clin Breast Cancer* 9:34–38, 2009
- Navo MA, Phan J, Vaughan C, et al. An assessment of the utilization of complementary and alternative medication in women with gynecologic or breast malignancies. *J Clin Oncol* 22:671–677, 2004
- Powles J, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 99:283–290, 2007
- Presant CA, Bosserman L, Young T, et al. Aromatase inhibitor-associated arthralgia and/or bone pain. Frequency and characterization in non-clinical trial patients. *Clin Breast Cancer* 7:775–778, 2007
- Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage, and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 70:257–262, 2003
- Ruhstaller T, von Moos R, Rufibach K, et al. Breast cancer patients on endocrine therapy reveal more symptoms when self-reporting than in pivotal trials: an outcome research study. *Oncology* 76:142–148, 2009
- Sestak I, Cuzick J, Sapunar F, et al. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: A retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 9:866–872, 2008
- Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: Results from the ATAC trial. *J Clin Oncol* 27:4961–4965, 2009
- Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2004. *J Clin Oncol* 23:619–629, 2005
- Xepapadakis P, Ntasiu D, Koronarchis D, et al. New views on treatment of aromatase inhibitors induced arthralgia. *Breast* 19:249–250, 2010