

Az emlődaganat endokrin kezelése során fellépő egyes menopauzális jellegű panaszok és azok kezelési lehetőségei

Rubovszky Gábor, Horváth Zsolt

Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

Az emlődaganat kezelésében fontos szerepet játszanak az endokrin hatású készítmények. Mellékhatásaik azonban a kezelés megszakításához és így az elvárt terápiás hatás elmaradásához vezethetnek. A hormonális hatású gyógyszerek közös és egyben leggyakoribb mellékhatásai a menopauzális jellegű panaszok, melyek az életminőséget nagyban befolyásolják. A menopauzális panaszok és tünetek időben való felismerése és kezelése tehát a terápiás sikerhez is közelebb visz. A menopauzális tünetcsoportból általában kiemelik a hőhullám, az atrófiás vaginitis és a szexuális diszfunkció szerepét. A hasonló etiológia, az ösztrogénhatás elmaradása miatt ebben a témakörben tárgyalhatók egyes mozgásszervi panaszok is. A hőhullámok kezelésében megkülönböztethetünk nem farmakológiai és farmakológiai módszereket. Átfogó tanulmányok eredményeire támaszkodva az antidepresszánsok, egyes antikonvulzív szerek és a clonidin tartható hatásos terápiának. A ösztrogénhatás elmaradásával magyarázható mozgásszervi panaszok maradandó károsodáshoz nem vezetnek, az endokrin kezelés nagyobb hatékonyságát jelezhetik. A csontritkulással kapcsolatban fontos, hogy az arra hajlamosító készítmények mellett gondoljunk a prevencióra. Az endokrin terápiák elsődleges célja a gyógyulási arány vagy a túlélés javítása, azonban nem feledkezhetünk meg az életminőséget jelentősen befolyásoló mellékhatások kezeléséről sem. Magyar Onkológia 55:235-242, 2011

Kulcsszavak: endokrin terápia, menopauzális tünetek, emlődaganat

Hormonal compounds play an important role in the treatment of breast cancer. Their side effects may lead to suspension of therapy and consequently to the failure of the expected effect. Common and the same way most prevalent side effects of hormonal compounds are the menopausal complaints which can alter quality of life significantly. The early recognition and treatment of menopausal complaints and symptoms help to reach therapeutic success. In general, of menopausal related complaints the role of hot flash, atrophic vaginitis and sexual dysfunction is emphasized. Within the topic, it is possible to mention some musculo-skeletal complaints according to their similar etiology, the failure of estrogen effect. In the treatment of hot flash non-pharmacologic and pharmacologic methods can be distinguished. Based on meta-analyses anti-depressants, some anti-convulsants and clonidine proved to be effective. Musculo-skeletal complaints explained by the lack of estrogen effect do not cause permanent impairment but may indicate greater efficacy of endocrine treatment. In the context of osteoporosis it is important to emphasize prevention. The main goal of endocrine therapies is to ameliorate remission rate or survival, but we should not forget to treat side effects which can influence quality of life.

Rubovszky G, Horváth Z. Menopausal symptoms and their treatment emerging during hormonal therapy of breast cancer. Hungarian Oncology 55:235-242, 2011

Keywords: endocrine therapy, menopausal symptoms, breast cancer

Levelezési cím: Dr. Rubovszky Gábor, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. 7-9.
Telefon: (06-1) 224-8600, Fax: (06-1) 2248-744, E-mail: garub@oncol.hu

BEVEZETÉS

Az emlőtumorok több mint 70%-a hormonálisan érzékeny, azaz a patológiai értékelés során ösztrogén- és/vagy progesteronreceptor mutatható ki a daganatsejtekben (5). A hormonreceptor-pozitív daganatok esetében hormonális hatásmechanizmusú készítmények alkalmazására is sor kerül a kezelés valamely szakaszában. Az endokrin készítményekre jellemző, hogy terápiás hatásuk viszonylag lassan jelentkezik, a kemoterápiához képest enyhébb mellékhatásokat okoznak, viszont az elhúzódó, gyakran több évig tartó alkalmazásuk miatt mégis jelentősen befolyásolhatják a betegek életminőségét. Éppen az évekig tartó, naponta szájon át szedett készítmények esetében merült fel az elmúlt években az adherencia (úgy szedi-e, ahogy elő van írva?) és a perzisztencia (az előírt teljes időtartamban szedi-e?) kérdése. Az egyes vizsgálatok során kimutatták, hogy a betegek vártnál nagyobb hányada, akár fele is felhagy az adjuváns endokrin terápiával (38). Vélhetően az előrehaladott betegségben ez az arány kedvezőbb, de fennáll a lehetősége annak is, hogy a kezelőorvos túlbecsüli betege gyógyszereszedési hajlandóságát. A hosszú távú endokrin kezelések melletti kitartást befolyásolják a páciens ismeretei és az adott terápiával kapcsolatos elképzelései, ezért a megfelelő ismeretek átadása, a tévhitek eloszlatása hozzájárul a kezelés sikeréhez (22). A terápiahűség szempontjából még fontosabbnak tűnik a jelentkező mellékhatások kérdése. Adjuváns hormonvizsgálatoknál az idő előtti leállás fő okai a mellékhatások voltak. A mellékhatásokra való felkészítés, azok megfelelő menedzselése várhatóan javítja az adott kezelés melletti kitartást, következőképp a kezelés sikerességét (6).

Jelenleg az endokrin terápiában sokkal több készítmény áll rendelkezésre, mint akár csak 20 évvel ezelőtt. Az adjuváns terápiában a 70-es évek óta használt tamoxifen mellett premenopauzában az LHRH-analógok, posztmenopauzában az aromatázinhibitorok használata jellemző. Az említett gyógyszercsoportok hatásmechanizmusa különböző, így a készítmények mellékhatásprofiljában is különbség van. Közös azonban a készítményekben, hogy használatuk során számolni kell menopauzális jellegű panaszok jelentkezésével. A változó korban jelentkező és az endokrin terápia során fellépő „menopauzális” jellegű tünetek között logikus párhuzam vonható: bár a patomechanizmus nem tisztázott egészen, mindkét esetben az ösztrogén szintjének, illetve hatásának csökkenésével magyarázzuk a panaszokat. Az egész szervezetben megtalálhatók ösztrogénreceptorok (pl. porcban, agyvelőben, endometriumban, petefészek stromasejtjeiben, vesében, csontban, szívben, tüdőben, bélnyálkahártya-, endotélsejtekben is), ami magyarázhatja a szerteágazó tüneteket és panaszokat (34). Fontos meghatároznunk, mit is értünk menopauzális tüneteken, mely tünetek tárgyalására térjünk ki. Változó kori tüneteken számos vizsgáló a hőhul-

lámokat érti (3), mások ide sorolják még az atrófiás vaginitist és a szexuális diszfunkciót is (21). Mi is ezeknek a panaszoknak a tárgyalására fókuszálunk. Az ún. változókori vagy menopauzális (klimakteriális) tünetcsoporthoz kapcsolódó számos egyéb panaszra és tünetre a jelen dolgozat nem tér ki. Ilyen a fokozott verejtékezés, gyengeség, kedélyzavarok, kognitív zavarok, inszomnia, testsúlynövekedés (6, 11, 34, 38). Ugyancsak nem tárgyaljuk az egyes kezelések más irányú mellékhatásait: a lipidprofilra, a kardiovaszkuláris rendszerre és általában a nőgyógyászati szervekre, valamint a tamoxifennek az endometriumcarcinoma incidenciájára kifejtett hatását. Bár nem kifejezetten változó kori panasz, de menopauzában válnak gyakoribbá a mozgásszervi panaszok, melyek endokrin terápiában gyakran jelentkeznek. Kialakulásukat szintén az ösztrogénszint csökkenésével hozzák összefüggésbe, ezért a dolgozatban helyet kap tárgyalásuk.

A menopauzális panaszok egyike sem életveszélyes, de tekintve, hogy a betegek legalább felét érinti (36) és állandó panaszt jelent, gyakorta merül fel az igény, hogy ezeket a mellékhatásokat enyhítsék.

A menopauzális panaszok kialakulásában kulcsszerepet játszik az ösztrogén mennyiségének vagy hatásának csökkenése (3). Kézenfekvő volna ösztrogén adása, mely a panaszokat 80–90%-ban enyhíti, azonban ez emlőrákos betegnél a recidíva kockázatának növekedése miatt nem lehetséges (21). Fontos, hogy a kezelőorvos pontosan feltárja a páciens panaszait, és támogatást tudjon adni a mellékhatás csökkentésében és elviselésében. A jelen tanulmány célja, hogy segítséget nyújtson a változó kori tünetek enyhítésében.

HŐHULLÁMOK

A hőhullámok kialakulása

A hőhullám igen gyakori panasz emlődaganat endokrin terápia mellett. Létezik olyan vizsgálat, amelyben 80%-ot meghaladó gyakoriságot regisztráltak (41). A hőhullám összetett tünetegyüttes része, a melegségérzés mellett verejtékezés, palpitáció, ezt szorongás és gyengeség kísérheti, melyet a csökkent ösztrogénhatás kiváltotta vazomotoros válaszreakcióval magyaráznak. Egy amerikai munkacsoport feldolgozása alapján bizonyos panaszok valóban összefüggésbe hozhatók a hőhullámokkal (abnormális verejtékezés, inszomnia, aluszékonyság), míg más, korábban kapcsoltnak gondolt panaszok nem (szédülés, szájszárazság, émelygés, étvágycsökkenés) (42).

Egyes vélemények szerint a csökkent ösztrogénszint, illetve -hatás csökkenti a hipotalamusz endorfinkoncentrációját, ami fokozott noradrenalin- és szerotoninfelszabadulással jár. Ez (visszahatva a hipotalamuszra) csökkenti a hőszabályozó központ küszöbértékét, amely főlegesen indítja be a hőleadási mechanizmusokat (37).

A hőhullámok értékelése

A hőhullám – bár észlelhető külső jelei – alapvetően szubjektív érzet, ezért súlyosságának felmérésére kérdőívet használnak. Korábban a bőr hőmérsékletének monitorozására elektromos mérőmódszert is alkalmaztak, de ennek a módszernek a megbízhatósága a hőhullám súlyosságának megítélésében kérdéses maradt. Található ugyanakkor olyan adat, miszerint a kérdőíves felmérés jól korrelál a műszeres méréssel. A kérdőívek általában a hőhullámok gyakoriságát és súlyosságát mérik fel, majd a kettő szorzatából további mérőszámot is képeznek (hőhullám-pontérték, hot flash score). E módszer megbízhatóságát, használhatóságát a klinikai vizsgálatok tükrében elfogadhatónak tartják (43).

A hőhullámok csökkentése érdekében nagyon sok farmakológiai és nem-farmakológiai beavatkozást teszteltek már. A sok anekdotikus beszámoló és a rosszul tervezett vagy kivitelezett vizsgálatok téves következtetésekhez vezethetnek. A randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatokból tudjuk, hogy a placebo karon is 20–30%-kal csökken a hőhullámok gyakorisága és a hőhullám-pontérték (ami viszont megfelel a populáció átlagos placebo-reaktorságának/érzékenységének). Ez azt is jelenti, hogy a placebót kapó betegek 15%-a a hőhullám-aktivitás 75%-os, míg 25%-a 50%-os csökkenéséről számol be (43). Ugyancsak félrevezető lehet, hogy míg a hőhullámok az endokrin terápia első hónapjaiban a legkifejezettebbek, majd fokozatosan enyhülnek, a vizsgálatok általában ennél jóval rövidebb, 4–8 hetes időtartamot ölelnek fel. A fentiekből következik, hogy csak jól tervezett és kivitelezett placebo-kontrollos vizsgálatok alapján lehet megítélni az egyes terápiák hasznát.

A hőhullámok kezelésének nem-farmakológiai módszerei

A hőhullámok enyhítésére a későbbiekben bemutatott gyógyszeres kezeléseken túl számos lehetőség áll rendelkezésünkre, úgymint a viselkedésterápiák, stresszoldás, akupunktúra és hipnózis. A betegeknek általánosságban azt tanácsoljuk, hogy azokat az ételeket (pl. kávé, alkohol, édességek, energiadús ételek) és helyzeteket kerüljék, amelyek tapasztalataik szerint kiválthatják a hőhullámokat, viseljenek természetes anyagból készült ruhaneműt és legyen kéznél (tartsanak maguknál) hűtésre alkalmas eszköz (pl. nedves törülköző) (35).

Az akupunktúrával kapcsolatban több, kisebb esetszámú közlemény született. Az egyikben 45 beteget randomizáltak három 12–12 hetes elektro-akupunktúra, hagyományos akupunktúra és ösztradiol karokra. Legkifejezettebben az ösztradiol esetében, de összességében mindhárom karon szignifikánsan javultak a tünetek, amely eredmény 24 hét után is tartósan bizonyult (48). Egy másik, kis esetszámú

randomizált vizsgálat szintén 12 hetes kezeléseket, relaxációt és elektro-akupunktúrát hasonlított össze. Mindkét karon egyforma mértékben javult a hőhullámos panasz, és a javulás még 6 hónappal a terápia befejezését követően is fennállt. Ugyanakkor 2008-ban közöltek egy akupunktúrát vizsgáló közleményt, melyben a kontroll karon ál-akupunktúrás kezelést alkalmaztak (sham acupuncture), és szignifikáns különbséget nem találtak (10).

Hasonlóan kis esetszámú vizsgálat sejteti, hogy a rendszeres, fokozatosan bevezetett testmozgás előnyös hatású. 15 betegből 10 jutott el a 12 hetes tervezett periódus végéig, közülük 5 számolt be javulásról, a hőhullámok száma 28%-kal csökkent (26). Harminc 40 és 60 év közötti nőbeteg randomizáltak egy japán vizsgálatban. Tizenöt beteg részesült részletes oktatásban és végeztek fizikai gyakorlatokat heti háromszor, míg a kontroll karon ez nem történt. A terápiás karon szignifikánsan javultak a hőhullámos panaszok (45).

Valamivel több, 76 beteget vont be egy Los Angeles-i munkacsoport. Az egyik csoportnál átfogóan foglalkoztak a menopauzális tünetekkel, míg a másik csoportban szokásos módon folyt a páciensek kezelése. A terápiás csoportban a program része volt a részletes felvilágosítás, a farmakológiai készítmények ajánlása, a gyógytorna és a pszichoterápia is. A másik karon ezen eljárásokra sokkal kisebb mértékben került sor. A terápiás kar eredményei szignifikánsan jobbak voltak (16). A vizsgálatot gyengíti, hogy a terápiás karon jelentősen nagyobb volt a gyógyszeres kezelés aránya, mely a komplex felvilágosítás itt bizonyított előnyét gyengítheti. Szintén amerikai munkacsoport közölt eredményt hipnózissal kapcsolatban. Itt 51 beteget randomizáltak: az egyik karon 5 hetes hipnózissal került sor, míg a másikon nem. A hipnózis karon nemcsak a hőhullám csökkent kifejezettségben, de a szorongásos és depresszív paraméterekben és az alvásban is szignifikáns javulást észleltek (17).

A fentiek alapján a nem-farmakológiai intervencióknak szerepe lehet a hőhullámok kezelésében, de a mai napig nagy betegszámú, randomizált vizsgálatok hatékonyságukat nem támasztják alá (40). Elképzelhető azonban, hogy a nem-farmakológiai vizsgálatok során észlelt kedvező hatás legalább részben annak tudható be, hogy a vizsgálatok során nagyobb figyelem fordult a betegek felé. A bővebb felvilágosítás, a betegek biztonságérzetének növekedése, a stressz csökkenése mind szerepet játszhat a hőhullámok mérséklődésében.

A hőhullámok kezelésének farmakológiai lehetőségei

A farmakológiai kezelések tekintetében különbséget kell tenni a gyógyhatású készítmények és a gyógyszerek között (amennyiben az előbbieket a szó szoros értelmében „farmakológiai”-nak tekintjük).

Gyógyhatású készítmények

Egy felmérés szerint az emlőtumoron átesett nőknél 5,3-szor gyakoribbak a menopauzális tünetek, és 7,4-szer gyakrabban használnak alternatív szereket, mint a hasonló korú átlag női népesség (7).

A gyógyszerek nem minősülő, kiegészítő készítmények hatását több összefoglaló tanulmány taglalja (3, 7, 34, 36). Ezek a készítmények többnyire izoflavonokat tartalmaznak, olyan természetben előforduló vegyületeket, melyeknek általában ösztrogénszerű hatása van (34). A készítményekben különböző növények extraktumait használják: poloskavészt (black cohosh, Actaea vagy Cimicifuga racemosa), vörös herét (red clover, Trifolium hybridum), kínai angyalgöyökert (dong quai, Angelica sinensis), valamint szójakivonatokat. Egy 2006-ban megjelent meta-analízis szerint ezeknek a készítményeknek a menopauzális panaszokra kifejtett hatása nem bizonyítható. A kérdéses hatékonyságon túl az egyes készítmények (pl. szójakivonat) ösztrogénszerű hatása az, ami kérdésessé teszi, hogy valaha használni fogjuk-e azokat emlődaganatos betegeknél. A fenti növények kivonatai közül megemlítendő, hogy a poloskavész esetében – egyes adatok szerint – nem kell számolni ösztrogénszerű hatással (3), így potenciálisan nem hátrányos emlődaganatos betegeknél. Hangsúlyozni kell azt is, hogy e növényi kivonatok esetében nem egy hatóanyagról van szó, hanem számos aktív (pl. a hőhullám szempontjából pozitív, közömbös és negatív hatású) anyag (gyakran szubklinikus) farmakológiai hatásáról.

Az E-vitamin szerepét is vizsgálták, de az eredmények egyelőre szintén nem meggyőzőek (2, 48).

Gyógyszerek

Progesztagének. A gyógyszerek között elsőként kell említeni a progesztagéneket (megesztrol, medroxiprogesteron), melyek igen jelentősen csökkentik a hőhullámok gyakoriságát. A vizsgálatok, melyek 6–48 hetes időtartamra terjedtek – tehát a hasonló vizsgálatokhoz képest viszonylag hosszúnak mondhatók – 74–90%-os hatékonyságról számolnak be a kontroll karon regisztrált szokásos 15–25%-os placebo-hatás mellett (3). Egy amerikai vizsgálatban hosszú távú, 3 éves megesztrol-szedés adatait dolgozták fel, ahol alacsony dózisban (a betegek 75%-a ≤ 20 mg-ot szedett naponta) is hatékony és jól tolerálható maradt a kezelés (39). Emlődaganat-műtét után azonban nincs kellő tapasztalat biztonságosságukat illetően, és egy hormonérzékeny betegségben mind a páciens, mind az orvos ódzkodik hormontartalmú készítmény alkalmazásától. Talán ez az oka, hogy jó hatékonyságuk ellenére nem terjed el alkalmazásuk emlődaganat terápiaja során jelentkező menopauzális tünetek kezelésénél. Ha azt is figyelembe vesszük, hogy a progesztagéneket

hagyományosan is használjuk hormonérzékeny emlődaganat terápiájában, a tőlük való félelem talán újragondolást igényel. 2002-ben egy az Annals of Oncology-ban megjelent tanulmány egyenesen mint alternatívát emlegeti (1). Megjegyzendő, hogy a közelmúlt több összefoglaló munkájában nem került említésre ez a terápiás lehetőség (36, 40), valamint, hogy Magyarországon a progesztagének ebben az indikációban nincsenek törzskönyveztve.

Clonidin. A clonidinnel szintén kimutattak kedvező hatást a hőhullámokkal kapcsolatban. A rendelkezésre álló kutatási adatok ellentmondóak. A döntésnél viszont támaszkodhatunk gondosan végzett meta-analízisre, amely azt sugallja, hogy épp az emlődaganatos betegeknél alkalmazott endokrin terápia mellett jelentkező hőhullámok mérséklésében hatékony (36). Magyarországon sajnos nem elérhető ebben az indikációban.

Antidepresszánsok. Az újabb generációs antidepresszánsok (SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor, valamint SNRI, selective norepinephrine reuptake inhibitor) közül több szer bizonyult hatékonynak. A szakirodalomban számos készítménnyel jelent meg pozitív eredményű, legalább kezdeti vagy III-as fázisú, randomizált, placebo-kontrollos vizsgálat: ilyenek a fluoxetin, a paroxetin, a citalopram, az escitalopram, a venlafaxin és a desvenlafaxin. A témában végzett meta-analízisek alapján az antidepresszánsoknak helyük van a hőhullámok kezelésében.

Venlafaxin esetében az optimális dózist kereső, egyébként kettős vak, placebo-kontrollált, randomizált vizsgálat is zajlott. 37,5 mg, 75 mg és 150 mg napi venlafaxin mellett a hőhullámok gyakoriságában és pontértékében is 30–60%-os javulást észleltek 20–30%-os placebo-karos eredmény mellett. A nagyobb dózisok hatékonyabbak voltak. Ugyanakkor a főbb mellékhatások, az étvágy-csökkenés, a hányinger, a szájszárazság, a székrekedés és az aluszékonyság is többnyire szintén a dózistól függtek. A szerzők ajánlása, hogy 37,5 mg-mal kezdődjön a terápia, mely szükség esetén 75 mg-ra emelendő. Fontos megfigyelés, hogy javulás – ellentétben az antidepresszív hatással – már napok alatt jelentkezik, így egy hét alatt megítélhető az kezelés hatékonysága. Úgy értelmezik, hogy alacsonyabb dózisban inkább a hőhullámokra jótékony SSRI hatás érvényesül, míg nagyobb dózisban az SNRI hatás kerül előtérbe, amikor már nincs további kedvező „hőhullám-csökkentő” hatás, viszont szaporodnak a mellékhatások. A venlafaxin eredményessége nem függött attól, hogy a betegeknél észleltek-e a vizsgálat kezdetekor depressziót (31). Hogy a kép ne legyen egészen tiszta és egyértelmű, meg kell említeni, hogy egy olyan vizsgálatot is közöltek, ahol a napi 75 mg venlafaxin szignifikáns kedvező hatását nem sikerült reprodukálni (13). Érdekes továbbá, hogy egy 50 beteg bevont randomizált vizsgálat szerint az aku-

punktúra a venlafaxinnal azonos mértékben csökkentette a hóhullámokat. Megjegyzendő azonban, hogy bár a cikk a JCO-ban jelent meg, a vizsgálat nem volt „vak” és nem alkalmaztak placebo-kart (46). Egy a clonidinnel történt összehasonlító vizsgálatban 80 beteg 4 hetes kezelésének tapasztalata alapján a venlafaxin bizonyult hatékonyabbnak (27).

Figyelemre méltó az az amerikai közlemény, ahol a 218 bevont beteg fele egyszeri alkalommal 400 mg medroxi-progeszteront, másik fele napi 75 mg venlafaxint kapott. 6 hét után értékelve a progesztágen kevesebb mellékhatás mellett hatékonyabbnak bizonyult (32).

Más SSRI szerekkel közölt pozitív eredményű közlemények közül kiemelendő egy 279, hóhullámok miatt szenvedő nőt értékelő kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat, melyben paroxetin volt az aktív szer, és az optimális dózis is keresték. Napi 10 és 20 mg paroxetin is szignifikánsan és hasonlóan kedvező hatásának bizonyult, de az alacsonyabb dózist a betegek jobban tolerálták (43).

Az antidepresszánsok alkalmazásánál mindig mérlegelni kell azok lehetséges mellékhatásait is. Leggyakrabban étvágytalanság, hányinger, szájszárazság, székrekedés és aluszékonyság fordul elő (36).

Antikonvulzív szerek. Az antiepileptikum gabapentin több randomizált, placebo-kontrollos vizsgálatban is bizonyította már kedvező hatását a placebohoz képest. Egy 2009-ben közölt metaanalízisben négy randomizált vizsgálat eredményeit elemezve kiderült, hogy a gabapentin 20–30%-kal csökkenti a hóhullámok gyakoriságát és súlyosságát placebohoz képest, bár a szerzők megjegyzik, hogy az eredmények meglehetősen heterogének. Az alkalmazott dózis általában 900 mg naponta, a maximum 2400 mg volt, a dózist 3–12 napos titrálási idővel érték el. Fő mellékhatásként szédülés, fáradékonyság, álmoság lépett fel (44).

Egy a JCO-ban frissen megjelent észak-amerikai közlemény 66 beteg keresztezett kezelésének tapasztalatairól számol be (4 hétig gabapentin vagy venlafaxin, majd újabb 4 hétig ellenkező terápia), hogy a két szer hasonló mértékben csökkenti a hóhullámot, de a betegek a venlafaxint preferálják (4). Szintén amerikai kutatócsoport tette fel a kérdést, hogy ha az antidepresszáns nem hat és gabapentinre váltanak, indokolt-e folytatni az antidepresszáns szedését. A 118 beteget bevonó vizsgálat eredménye alapján a válasz nem, a gabapentin mindkét karon (antidepresszánsal vagy anélkül) 50–60%-kal csökkentette a hóhullámok gyakoriságát, illetve a pontértékét (30).

A hasonló hatástani csoportba tartozó pregabalinnal is történt már kettős-vak, placebo-kontrollált vizsgálat 163 beteg bevonásával. Az eredmény nem tért el a gabapentin vizsgálatában észlelttől (33).

ATRÓFIÁS VAGINITIS

Ellentétben a hóhullámokkal, az atrófiás vaginitis okozta panaszok (hüvelyszárazság, égő fájdalom, dyspareunia) az idő múlásával jellemzően súlyosbodnak. Az aromatáz-inhibitorok (AI) mellett gyakrabban fordul elő, ezért az AI terápia elterjedésével előfordulása is sűrűbb lehet (14). Enyhítésére az ún. síkosító készítmények kockázat nélkül alkalmazhatóak. Nagyobb eredmény várható ösztrogéntartalmú lokális készítmények alkalmazásától, ezek biztonságossága azonban kérdéses. Onkológiai szempontból megengedett lehet lokális ösztrogén (ösztriol) tartalmú készítmények alkalmazása, de csak akkor, ha más módon a panaszok nem enyhíthetőek. Nem szabad ugyanis figyelmen kívül hagyni, hogy a lokális készítményeknél is kimutatható a szisztémás ösztradiolszint növekedése (25), mely negatív hatással lehet az endokrin – elsősorban AI – terápia eredményességére. Ösztrogéntartalmú készítmény előírására a beteggel történt megbeszélés (előny-kockázat) alapján kerülhet sor (20).

SZEXUÁLIS DISZFUNKCIÓ

A szexuális diszfunkció nehezen explorálható, számos tényezőtől befolyásolt tünet. Az endokrin kezelés hatása (pl. atrófiás vaginitis) mellett a betegség maga, a kedélyállapot, az emberi kapcsolatok és a kísérő terápia (pl. kemoterápia, SSRI, SNRI) is befolyásolhatják. Kezelése nem megoldott. Az okok feltárása hozhat sikert a terápiában: az atrófiás vaginitis célzott kezelése, az SSRI/SNRI terápia leállítása, pszichés tényezők javítása. Kiszámú beteget bevonó vizsgálatok szerint a bupropion javíthatja a szexuális funkciót (20).

MOZGÁSSZERVI PANASZOK

Az emlőtumor endokrin kezelése során jelentkező mozgásszervi mellékhatások közül két jellemzőt kell kiemelni: az ízületi- és izomfájdalmat és a csontvesztést. Mindkét esetben az ösztrogénszint csökkenésének kóroki szerepet tulajdonítanak. Az ízületek és izmok területén jelentkező fájdalom ennek megfelelően logikusan gyakrabban fordul elő peri- és posztmenopauzában. Az egyébként egészséges nők több mint 50%-át érintheti (19). Jellemzően szimmetrikus, leggyakrabban a térdet, csípőt, kéz kisízületeit érinti. A lágy szövetekben duzzanat vagy ízületi folyadékgyülemzés jelentkezhet, de gyulladásos folyamatot vagy ízületi destrukciót ez a folyamat nem okoz. Az endokrin terápia között a legmarkánsabb ösztrogénszint-csökkenést előidéző aromatázinhibitorok okozzák a legtöbb ízületi panaszt (6). Fontos, hogy egyéb hajlamosító faktorokat is meghatározzanak. Ilyen a túlsúly (BMI >30), a megelőző hormonpótló ke-

zelés, a megelőző kemoterápia, a csökkent fizikai aktivitás (19). Az ATAC vizsgálat egy elemzése arra a megállapításra jutott, hogy a recidíva kockázata alacsonyabb volt ízületi panaszos nőknél, és ez az eredmény minden karban igaz volt (9). A panaszok típusosan az első 24 hónapban jelentkeztek, a csúcstól a 6. hónapban érték el. A betegek 60%-a részesült kezelésben ízületi panaszai miatt. Több mint 90%-uknál nem-szteroid gyulladáscsökkentők vagy más fájdalomcsillapítók a panaszokat megfelelően enyhítették, és csak ritkán volt ízületi panasz az oka a terápia megszakításának (2,1% az AI karon) (19). Ugyancsak az ATAC vizsgálatban a csukló-alagútszindróma előfordulása alacsony volt (3% és 1% az anasztrozol és tamoxifen karban). A terápia hatékonyságára fókuszáló randomizált vizsgálatok jellegükben fogva nem mindig adnak pontos képet a mellékhatásokról. A mindennapi helyzetről realisabb képet adhatnak a célzottan a mellékhatásokat vizsgáló tanulmányok. Ezekben a vizsgálatokban a leggyakoribb mellékhatás volt az ízületi fájdalom, és 20–25%-ban hagytak fel miatta az AI kezeléssel (19). Az ízületi panasz kezelése előtt fontos tisztázni, van-e gyulladós ízületi betegség. Ezt követően meg lehet nyugtatni betegünket, hogy a panasz reverzibilis és nem jár destrukcióval. A tünetek az esetek döntő többségében sikeresen kezelhetők egyszerű, nem opioid vagy gyenge opioid fájdalomcsillapítókkal. Egyhülést hozhat más készítményre való áttérés. Másik AI-ra való áttéréskor a betegek fele, tamoxifenre történő váltáskor $\frac{3}{4}$ része számolt be enyhülésről (19). A nem farmakológiai lehetőségek közül a rendszeres testmozgást, a túlsúly csökkentését, az érintett ízület melegítését, a dohányzás és a túlzott alkohol- és koffeinfogyasztás kerülését is javasolják, bár nem áll rendelkezésre meggyőző klinikai adat. Ugyancsak nincs egyértelmű bizonyíték a glükózamin vagy az akupunktúra jótékony hatására, ugyanakkor hatástalanságukra sincs. Egy klinikai vizsgálatban nagy dózisu D-vitaminpótlás (hetente 50 000 NE) enyhülést hozott az ízületi panaszokban laboratóriumiilag igazolt D-vitaminhiány esetén (24).

Az ízületi panaszokkal kapcsolatban fontosnak tartják a korai kezelés megkezdését, ami nagyban elősegítheti a daganat szempontjából igen fontos endokrin terápia megfelelő ideig tartó alkalmazását.

A csontvesztés sok tényezőtől függ. A patológiás tényezők mellett genetikai és környezeti faktorok is szerepet játszanak. A szövetdményként kialakuló törés jelentősen rontja az életminőséget. Az emlődaganaton átesett nőknél magasabb a törés kockázata. A tamoxifenen kívül minden oki terápia rontja a csont minőségét, amit leginkább oszteodenzitometria segítségével igyekszünk megítélni (BMD). A BMD egymagában csak nagyon elégtelen rizikóbecslésre ad módot. Vanak más, validált rizikófaktorok is, melyeket figyelembe kell venni. Ilyen az AI-terápia, 65 év feletti életkor, soványság

(BMI <20), csípőtáji törés a családban, törékenységből eredő fractura 50 éves kor után a beteg kórtörténetében, 6 hónapot meghaladó kortikoszteroid-használat (>7,5 mg prednison/nap), dohányzás (korábbi is) (15). A porózisra utaló BMD önmagában a törés 0,26%-os kockázatával jár egy felmérés szerint, míg 5 egyéb rizikófaktor önmagában is 0,94%-os, alacsony BMD-vel együtt pedig 2,73%-os kockázatot jelent (8). A nagy adjuváns AI-vizsgálatok tanúsága szerint mind a csontvesztés, mind a törés kockázata magasabb, mint tamoxifen-terápia esetén (6).

A csontvesztés kezelésekor minden ajánlás elsőként említi a kalcium- (500–1500 mg/nap) és D-vitamin (napi 400–1000 NE) pótlást, bár a BMD értékre kifejtett jótékony hatása mellett nem minden meta-analízis mutatta ki a törés kockázatának szignifikáns csökkenését. A fizikai aktivitás (aerobic, súly hordása) kimutatottan javítja a BMD értéket. Az AI-kezeléssel kapcsolatban felgyorsult csontvesztés megakadályozására vizsgálták a biszfoszfonátok hatását. Az orális készítmények közül a clodronat-, risendronat-, ibandronat-kezeléssel történtek vizsgálatok pozitív eredménnyel, a BMD emelkedett. Ugyanakkor a biohasznosulás (felszívódás kérdése) és a gyenge betegcompliance miatt érte kritika ezeket a készítményeket. A parenterális készítmények között a zoledronsavval történt a legtöbb vizsgálat (Z-FAST, ZO-FAST, E-Zo-FAST) összesen több mint 2000 beteggel (15). A korai zoledronsav-terápia (4 mg 6 havonta) szignifikánsan javította a BMD értéket, bár a vizsgálatok alulméretezettek voltak a törési kockázat csökkenésének kimutatására. Mindemellett a biszfoszfonátok nem rontják, sőt valószínűleg kedvezően befolyásolják a túlélést. A ZO-FAST vizsgálatban 36 hónapnál a betegségmentes túlélés elemzésekor 41%-os, szignifikáns relatív rizikócsökkenést észleltek (12), míg ugyanez az érték az ABCSG-12 vizsgálatban 36% volt (17).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emlődaganat kezelése során gyakran alakulnak ki menopauzális tünetek. Vezető panasz a hőhullám gyakori jelentkezése, részben gyakorisága, részben az életminőségre kifejtett hatása miatt. A hőhullámra jellemző, hogy az idő múlásával enyhülő panaszt jelent. A spontán javulást és a vizsgálatokban észlelt magas placeboeffektust is figyelembe kell venni a terápia megtervezésében. Egy vizsgálatban a komplex gondozást pozitív hatásúnak találták, mely a pszichés tényezők, a felvilágosítás, a törődés fontosságát is mutathatja. Számos, nem gyógyszeres terápiát teszteltek már, ezek közül egy esetében sem igazolódott, hogy számottevő szerepe lenne a hőhullámok kezelésében. A gyógyszerek közül az endokrin terápiák, az ösztrogén és progesztogén a leghatékonyabbak, az eseten kb. 80%-ában csökkentik a panaszokat. Emlődaganat

után ösztrogének adása a recidíva fokozott kockázatával jár. A progesztagénekről ilyen hatást nem mutattak ki, de kísérletes adatok hiányában továbbra is kérdéses hosszú távú biztonságosságuk. Az egyéb gyógyszeres kezelések közül az újabb antidepresszáns SSRI/SNRI szerek, a gabapentin és a clonidin mutattak szignifikáns kedvező hatást. Direkt összehasonlítás az egyes készítmények között nem történt, a vizsgálatok adatai alapján a napi gyakorlat szintjén mégis kialakult egy hatásossági sorrend (20, 28). Az SSRI/SNRI készítményektől (elsősorban venlafaxin és paroxetin) és a gabapentintől jelentősebb, a clonidintól mérsékelt hatás várható. Az SSRI/SNRI szerek, a gabapentin és a clonidin esetében is a hatás napok alatt kifejlődött, ezért ha 4 hét alatt nem alakul ki kedvező hatás, a későbbiekben sem várható (20, 29). A vizsgálatok általában rövid időtartamot ölelnek fel (4–6 hét), ezért egyik készítménnyel kapcsolatban sem ismert a hosszú távú biztonságosság. A készítmény bevezetésekor számolni kell a mellékhatásokkal, melyek jellemzően átmenetiek, idővel javulnak, és sok esetben összefüggést mutatnak az alkalmazott dózissal (13, 44). Mégis az egyes vizsgálatokban a résztvevők 10–20%-a esett ki mellékhatás miatt (36). Tamoxifen-terápia mellett mindig számításba kell venni, hogy bizonyos SSRI/SNRI készítmények gátolják a tamoxifent aktív metabolitjává átalakító CYP2D6 enzimet. Ilyen a fluoxetin és paroxetin, melyek adását kerülni kell tamoxifen-terápia alatt. Ugyanakkor a venlafaxin, a sertralin vagy a citalopram nem befolyásolja az enzim működését.

Az emlődaganat endokrin terápiajánál gyakori következmény az ízületi fájdalom és a csont ásványianyag-tartalmának csökkenése. Az előbbi veszélye az egyébként szükséges endokrin terápia megszakításában, az utóbbi veszélye következményes törés kialakulásában van. Mindkét mellékhatás esetében a kezelés, illetve megelőző terápia korai megkezdése indokolt.

A daganatos betegség kezelésénél mindig a gyógyulás, mint fő cél lebeg a szemünk előtt. Az endokrin terápia megválasztásánál is ez az elsődleges szempont. Ugyanakkor nem szabad figyelmen kívül hagyni a potenciális mellékhatásokat és az életminőség kérdését sem, melyek sokszor indokolatlanul háttérbe szorulnak. Az ismeretek bővülésével egyre hangsúlyosabbá válik a kezelés megtervezésénél betegünk felvilágosítása és a döntésbe való bevonása.

IRODALOM

- Bertelli G, Venturini M, Del Mastro L, et al. Intramuscular depot medroxyprogesterone versus oral megestrol for the control of postmenopausal hot flashes in breast cancer patients: a randomized study. *Ann Oncol* 13:883–388, 2002
- Biglia N, Sgandurra P, Peano E, et al. Non-hormonal treatment of hot flushes in breast cancer survivors: gabapentin vs. vitamin E. *Climacteric* 12:310–318, 2009
- Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JHM. Symptoms and treatment in cancer therapy-induced early menopause. *Oncologist* 11:641–654, 2006
- Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 28:5147–5152, 2010
- Brown M, Tsodikov A, Bauer KR. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999–2004. *Cancer* 112:737–747, 2008
- Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28:3784–3796, 2010
- Cohen L, Markman M. Integrative Oncology. Chapter 9, Integrative Oncology at Mayo Clinic. Humana Press, Totowa, USA, 2008, pp. 124–125
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332:767–773, 1995
- Cuzick J, Sestak I, Cella D, et al. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:1143–1148, 2008
- Deng G, Vickers A, Yeung S, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 25:5584–5590, 2007
- Dombernowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 16:453–461, 1998
- Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol* 21:2188–2194, 2010
- Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 105:161–166, 2005
- Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 22:4261–4271, 2004
- Files JA, Ko MG, Pruthi S. Managing aromatase inhibitors in breast cancer survivors: not just for oncologists. *Mayo Clin Proc* 85:560–566, 2010
- Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 92:1054–1064, 2000
- Elkins G, Marcus J, Stearns V, et al. Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 26:5022–5026, 2008
- Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 360:679–691, 2009
- Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 19:1407–1416, 2008
- Hickey M, Saunders C, Partridge A, et al. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 19:1669–1680, 2009
- Holmberg L, Anderson H. Habits steering data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 363:453–455, 2004

22. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res* 47:555–567, 1999
23. Kendall A, Dowsett M, Folkler E, et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 17:584–587, 2006
24. Khan QJ, O'Dea AP, Sharma P. Musculoskeletal adverse events associated with adjuvant aromatase inhibitors. *J Oncol pii:654348*, 2010
25. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 119:111–118, 2010
26. Lindh-Astrand L, Nedstrand E, Wyon Y, et al. Vasomotor symptoms and quality of life in previously sedentary postmenopausal women randomised to physical activity or estrogen therapy. *Maturitas* 48:97–105, 2004
27. Loibl S, Schwedler K, Minkwitz G, et al. Venlafaxine is superior to clonidine as treatment of hot flashes in breast cancer patients--a double-blind, randomized study. *Ann Oncol* 18:689–693, 2007
28. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 15:655–660, 2008
29. Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PJ, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause* 16:883–887, 2009
30. Loprinzi CL, Kugler JW, Barton DL, et al. Phase III trial of gabapentin alone or in conjunction with an antidepressant in the management of hot flashes in women who have inadequate control with an antidepressant alone: NCCTG N03C5. *J Clin Oncol* 25:308–312, 2007
31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 356:2059–2063, 2000
32. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 24:1409–1414, 2006
33. Loprinzi CL, Qin R, Baclueva EP, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *J Clin Oncol* 28:641–647, 2010
34. Monnier A. Clinical management of adverse events in adjuvant therapy for hormone-responsive early breast cancer. *Ann Oncol* 18(Suppl 8):36–44, 2007
35. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, et al. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric* 8:243–250, 2005
36. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295:2057–2071, 2006
37. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 339:1609–1618, 1998
38. Owusu C, Buist DS, Field TS, et al. Prediction of tamoxifen discontinuation among older women with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 26:549–555, 2008
39. Quella SK, Loprinzi CH, Sloan JA, et al. Long term use of megestrol acetate by cancer survivors for the treatment of hot flashes. *Cancer* 82:1984–1988, 1998
40. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD004923, 2010
41. Schmid P, Untch M, Kosse V, et al. Leuporelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with nodal-positive breast cancer: The TABLE study. *J Clin Oncol* 25:2509–2515, 2007
42. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 19:4280–4290, 2001
43. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 23:6919–6930, 2005
44. Toulis KA, Tzellos T, Kouvelas D, et al. Gabapentin for the treatment of hot flashes in women with natural or tamoxifen-induced menopause: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 31:221–235, 2009
45. Ueda M. A 12-week structured education and exercise program improved climacteric symptoms in middle-aged women. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 23:143–148, 2004
46. Walker EM, Rodriguez AI, Kohn B, et al. Acupuncture versus venlafaxine for the management of vasomotor symptoms in patients with hormone receptor-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 28:634–640, 2010
47. Wyon Y, Wijma K, Nedstrand E, et al. A comparison of acupuncture and oral estradiol treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 7:153–164, 2004
48. Ziaei S, Kazemnejad A, Zareai M. The effect of vitamin E on hot flashes in menopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 64:204–207, 2007