

Daganatos csontáttétek gyógyszeres kezelése: biszfoszfonátok és denosumab

LANDHERR LÁSZLÓ¹, NAGYKÁLNAI TAMÁS²

¹Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest, Uzsoki Utcai Kórház, a Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza, ²XV. ker. Egészségügyi Intézményei, Onkológia, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagykálnai Tamás, Budapest, XV. ker. Egészségügyi
Intézményei, Onkológia, 1152 Rákosszentimre út 77/A.
Tel.: 06-20-517-1586, e-mail: nagykálnai.tamas@t-online.hu

Közlésre érkezett:

2016. június 20.

Elfogadva:

2016. július 23.

Bizonyos elszabadult daganatsejtek („vetőmagok”) jól érzik magukat a csontszövetekben (a „termőtalajban”), viszont a daganatsejtek és a befogadó csontsejtek közötti humorális párbeszéd megszakítja a csont normális homeosztázisát (a csontátépülést), ami végül egy circulus vitiosushoz, a többszörös csontáttétes betegséghez vezet. A daganatsejtek a primer tumorra jellemzően stimulálni képesek a csontfelszívódást és a csontképzést vagy mindkettőt. Ez a rendszerint gyógyíthatatlan állapot súlyos következményekkel jár, mint pl. törések, fájdalom, műtétek, sugárkezelések, bénulások, hiperkalcémia stb. (skeletal related events, SRE-k), melyek rombolják az életminőséget. A csontfelszívódás gátlása biszfoszfonátokkal vagy a RANK-ligandumtól függő mechanizmuson keresztül, kedvezően befolyásolhatja a súlyos SRE-k arányát és meghosszabbíthatja a betegségmentes túlélést. *Magy Onkol* 61:175–180, 2017

Kulcsszavak: daganatos csontáttétek, biszfoszfonátok, zoledronsav, ibandronát, denosumab, SRE, RANK-ligandum

Some disseminated tumor cells (as „seeds”) feel well in the skeletal tissue, as a „soil”, but the humoral crosstalk between tumor cells and bone cells disrupts the normal bone homeostasis (remodeling), which leads to a vicious circle, the multiple bone metastatic disease. The tumor cells could stimulate bone resorption, bone neo-formation or both, characteristic of the primary tumor. This usually incurable condition involves serious consequences, as fractures, pain, surgeries, irradiations, plegias, hypercalcemia, etc. (skeletal-related events, SREs), which destroy the quality of life. Targeting bone resorption with bisphosphonates or RANK ligand dependent mechanism could improve the rate of serious SREs and disease-free survival.

Landherr L, Nagykálnai T. Treatment of bone metastases: bisphosphonates and denosumab. Magy Onkol 61:175–180, 2017

Keywords: skeletal metastases, bisphosphonates, zoledronic acid, ibandronate, denosumab, SREs, RANK ligand

BEVEZETÉS

Az előrehaladott daganatos betegségek lefolyása során az esetek kb. 80%-ában csontáttétek lépnek fel, leggyakrabban emlőrákban, tüdőrákban, prosztatarákban, veserákban és pajzsmirigyrákban, de uroteliális rákban, melanómában is – ha a közel 100%-ban csontléziókkal járó hematológiai daganatot, a mielóma multiplexet nem is számítjuk.

A primer daganatok különböző molekuláris és epigenetikai eseményei teremtik meg a lehetőséget arra, hogy egy-egy daganatsejt „elszabaduljon” a primer daganatból. A daganatsejtek proteázok segítségével kiszabadulnak a primer tumorból, befurakodnak az erekbe, túlélnek a keringés rájuk leselkedő viszontagságait, újra átfurakodnak – de most már kifelé – az érfalon, majd saját adhéziós molekuláik segítségével a csontvelőstromális sejtjeihez tapadnak a szinuszoidokban. Itt angiogén faktorok és csontreszorbeáló faktorok segítségével szaporodásnak indulnak, a csontfelszívódással újabb és újabb teret adva a továbbiakban érkező daganatsejtek megtapadásának és proliferációjának. Az egyes speciális daganatok (emlő-, prosztata-, tüdő-, pajzsmirigy-, veserák, melanóma stb.) végül a fenotípusra jellemző csontáttéteket képeznek: litikus áttét esetén a daganatsejtek az oszteoklasztok proliferációját, míg blasztikus („szklerotikus”) áttétek esetén az oszteoblasztok proliferációját stimulálják, néha pedig „kevert” típusú áttétek alakulnak ki [1]. Az általánosan elfogadott Paget-féle hipotézis szerint pedig a daganatsejt (mint „mag”) és a célszövetek stromális sejtjei (mint „táptalaj”) kölcsönhatásai szükségesek a daganatsejt megtelepedéséhez.

A daganatos csontáttétek számos csontrendszerrel összefüggő „eseményt” okozhatnak („skeletal related event”, SRE), ami törést, ortopédiai/traumatológiai műtétet, sugárkezelést, radioizotóp-kezelést stb. von maga után. A patológiás törések, a hiperkalcémia, a bénulással fenyegető gerincvelői kompresszió mellett az erős fájdalmak keserítik meg a beteg életét, és súlyosan rontják az életminőséget. A fájdalmak jellege eltérő: kezdetben állandó fájdalom jelenik meg, mely idővel egyre erősödik, mozgásra fokozódik, de megjelenhetnek áttöréses fájdalmak is. Opioidokat, nagy dózisú NSAID-eket kell adnunk, az ismert súlyos mellékhatásokkal is számolva (gastroenterológiai panaszok, aluszékonyosság, kognitív zavarok, székrekedés stb.).

Az utóbbi évtizedekben viszont már a csontrendszerre célzott gyógyszeres kezelések is rendelkezésre állnak, mégpedig elsősorban a biszfoszfonátok (BP-k). Érdekes módon a BP-k kb. 150 éve ismertek, de kizárólag ipari célra használták őket (textilipar, olajipar). Mivel gátolják a kalciumkarbonát (mészkő, CaCO_3) kicsapódását, oldják a vízkövet. Az egészségügyi felhasználás első vizsgálatára, illetve annak közlésére csak 1966-ban került sor [2].

A BP-k a szervetlen pirofoszfát stabil analógjai, melyekben a molekula vázát képező P-O-P kötést (két foszfor között egy oxigén) a P-C-P kötés helyettesíti. A két foszforatom közé került szénatom alkalmat ad oldalláncok kapcsolódására, így

jönnek létre az első-, második- és harmadik generációs BP-k. Utóbbiak jellegzetesen egy heteroaromás gyűrűt tartalmaznak, és legalább egy nitrogénatom is van az oldalláncokon. Ezek a nitrogéntartalmú BP-k („amino-BP-k”) több százszor hatékonyabbak az első generációsoknál, mivel a nitrogént nem tartalmazó BP-k az ATP-dependens intracelluláris jelátvitellel lépnek kölcsönhatásba, míg a modern amino-BP-k antireszorpciós hatása a mevalonát-út gátlásával történik [3].

A csontok normálisan is állandó felszívódásban és felépülésben vannak az oszteoklasztok, ill. az oszteoblasztok segítségével, azaz folyamatosan megújulnak, melyet „turn-overnek” vagy „remodeling”-nek (csontátépülés) is neveznek. Ha a reszorpció és az új csont képződése egyensúlyban van, a folyamat képes korrigálni a kisebb károsodásokat, fenntartani a szervezet kalciumhomeosztázisát és a stabil csonttömeget. Csontvesztés akkor következik be, amikor ez az egyensúly valamilyen okból felbomlik, negatívvá válik. A csontfelszívódási-képződési egyensúly negatívvá válásának leggyakrabban a menopauza az oka, amikor a keringő ösztrogén szintje lecsökken, emiatt nő a RANKL-szekréció, növekszik az oszteoklaszt-prekursorok és az érett oszteoklasztok működése egyaránt. A második leggyakoribb ok a csontba kerülő daganatsejtek által megindított fokozott oszteoklaszt-tevékenység, a csontáttét.

A daganatsejtek és a csontos környezet együttes hatására az oszteoklaszt-tevékenység fokozódik, a csontban litikus, felszívódó gócok jelennek meg, ezért a csontfelszívódás gátlása a kezelés alapvető célja. Az antireszorpciós szerek (biszfoszfonátok, denosumab, ösztrogén, SERM-ek, lazackalcitonin) csökkentik a csontok felszívódási-felépülési állandó folyamatát (a „turnover”), de más-más mechanizmus útján.

Daganatos csontáttétekben a BP-eket és a denosumabot használjuk szisztémás kezelésre. A BP-k a szervezetbe jutva nem metabolizálódnak, 27–62%-ban változatlan formában a csont ásványi anyagaihoz kötődnek, abszorbeálják az érett oszteoklasztokat, azok apoptotikus pusztulását okozzák, így csökkentve a reszorpciót. A BP-k maradék része néhány órával a beadás után – készítménytől függően – a vesékkel választódik ki.

A denosumab a normális csontanyagcseré szereplőjét, a természetes RANK-ligandumot gátolja. A RANK és liganduma (a RANKL) a tumornekrózis-faktor (TNF) családba tartozó anyagok. A RANK messenger RNS-e a csontban bőven expresszálódik, és fontos szerepe van az oszteoklasztok differenciációjában és érésében, apoptózisuk megállításában. Mivel csontáttétekben a leglényegesebb az oszteoklaszt-aktivitás, e sejtek célzott támadása a megoldás. A RANKL ellen kifejlesztett, tisztán humán monoklonális antitest denosumab csökkenti a RANK-on keresztül történő jelátvitelt, ezzel egyaránt blokkolja az oszteoklasztok érését, működését, élettartamát, így csökken a csontvesztés, ritkulnak a törések, nő a csontok ásványianyag-tartalma [4].

Csontritkulásban a BP-ken és a denosumabon kívül leginkább két másik gyógyszerceportot használnak: az

ösztrogének és a szelektív ösztrogénreceptor-modulátorok (tamoxifen és raloxifen) számos, az oszteoklasztokat stimuláló faktorról (IGF1, TGF- β , TNF- α) lépnek kölcsönhatásba, csökkentik a csontfelszívódást, míg a teriparatid egy humán mellékpajzsmirigy-hormon (PTH 1-34) rekombináns fragmentuma, tisztán anabolikus hatással.

A BP-K, A DENOSUMAB ÉS A RENÁLIS TOXICITÁS

A BP-k kiválasztása a veséken keresztül egyrészt passzív glomeruláris filtrációval, másrészt a proximális tubulusok sejtjeinek aktív közreműködésével, transzportjával történik. A veseműködés csökkenése megbontja a kalciumhomeosztázist, a reszorpció gátlása csökkenti a csontok kalciumához való hozzáférést, hipokalcémiához vezethet.

Minden BP tájékoztatójában szerepel egy figyelmeztetés, hogy a kreatinin-clearance 30–35 ml/min alatti értéke a kezelés ellenjavallatát képezi. Posztmenopauzális oszteoporózisban végzett pilot vizsgálatok szerint az orális alendronát (FIT és FLEX vizsgálatok), risedronát (VERT-NA vizsgálat) és az orális ibandronát (BONE vizsgálat) sem rövid, sem hosszú távon nem okoz renális toxicitást. Ugyanakkor az *iv.* ibandronát (DIVA vizsgálat) és az *iv.* zoledronsav infúzió (HORIZON vizsgálatok) átmenetileg emelik a szérumszintet, de oszteoporózisban egyik sem okoz vesekárosodást [5]. Általánosságban, a renális toxicitások gyakrabban jelentkeznek a magasabb egyszeri adagok, túl gyors infúziók és túl sok összes infúzió esetén.

Már másfél évtizede igazolták 74 csontáttétes emlőrákos nőbetegen, hogy a 2 mg-os ibandronátadag bólus infúziója, valamint a 6 mg-os ibandronátadag 1 órás infúziója mellett a renális biztonsági profil (proteinuria, hematuria, enzímuria, szérumszintek) ugyanaz maradt, mint a placeboinfúziók mellett [6].

Egy másik, szintén csontáttétes emlőrákos betegeken végzett klinikai vizsgálatban a szokásos 6 mg/hó ibandronátadagolás mellett 4%-ban, placebo mellett 4,5%-ban jelent meg renális mellékhatás, de nem jelentkezett vesetoxicitás mielóma multiplexben és urológiai daganatokban sem. A szérumszintek az ibandronát mellett 6%-ban, a placebo mellett 12%-ban emelkedett, azaz az ibandronát renális biztonságossági profilja – a többi BP-től eltérően – a placeboval egyenlő [7].

Egy újabb klinikai vizsgálatba 334 csontáttétes emlőrákos beteget vontak be. 165-en 15 perces infúzióban, 169-en 60 perces infúzióban kapták a 6 mg ibandronátot. 28 nappal később az értékelhető intent-to-treat betegeken (151 vs. 161 beteg) a kreatinin-clearance különbsége mindössze –2,91 volt (95%CI –7,99–2,16). Két renális történet alakult ki a 60 perces csoportban, azonban nem az ibandronáttal összefüggésben, a 15 perces csoportban egy sem fordult elő [8]. A 4 mg zoledronsav és a 6 mg ibandronát havi adagjait vizsgálva emlőrákos betegeken német kutatók nem találtak említésre méltó különbséget a veseműködés 6 hónapra kiterjedő, igen részletes vizsgálata során sem [9].

A fentiek szerint a gyógyszeres előírások pontos betartásával elkerülhetők a renális toxicitások, de a törékeny, idős, eleve sérült vesefunkciójú betegek mindenképpen különös figyelmet érdemelnek.

A denosumab a BP-kel ellentétben nem választódik ki a vesékben, adagolását krónikus vesebetegek is jól tűrik, de gyakrabban okoz hipokalcémiát (az albuminhoz igazított szérumszint $<7,0$ mg/dl vagy $<1,75$ mmol/l) [10]. Ausztrál nefrológusok szerint viszont posztmenopauzális oszteoporózisban szenvedő súlyos krónikus vesebetegeken (CKD4–5D) denosumabkezelés során a betegek jelentős hányada súlyos hipokalcémiát kapott görcsökkel, laringospazmussal, megnyúlt QTc-idővel [11].

A BP-K ÉS A „CSONTRENDSZERREL ÖSSZEFÜGGŐ ESEMÉNYEK” (SRE-K)

Az antireszorptív szerek eredményességét legegyszerűbben a „csontrendszerrel összefüggő események” (skeletal-related events, SRE-k) arányával, megjelenési idejével lehet mérni. A zoledronsav harmadik generációs BP, mintegy 100-szor hatásosabb a régebbi pamidronátnál, imidazolgyűrűje két nitrogénatomot tartalmaz. Endokrin terápiával vagy kemoterápiával együtt emlőrákban későbbre halasztja és csökkenti az SRE-k gyakoriságát, de hormonrefrakter prosztatákban (blasztikus csontáttétek!), III. stádiumú mielóma multiplexben, vesebetegekben is hatásos [12].

Az ibandronát szintén harmadik generációs szer, a csontáttétek kezelésén kívül oszteoporózisban, hiperkalcémiában használatos. Egy kezdeti vizsgálatban 158, csontáttétekben szenvedő emlőrákos betegnek placebót, 154 betegnek 2 mg ibandronátot, 154 betegnek 6 mg ibandronátot adtak intravénásan 3–4 hetenként. Az SRE-k mindkét ibandronátdózis mellett csökkentek, de igazán a 6 mg-os adagok mellett alakult ki szignifikáns különbség ($p=0,004$ a placebohoz képest). A 6 mg-os ibandronátkezelés során 38%-kal kevesebb csonttal összefüggő új problémát figyeltek meg [13].

A BP-K, A DENOSUMAB ÉS A FÁJDALOM

A csontáttétek 65–85%-ban súlyos fájdalmakat okoznak. Már a BP-k első generációi is (klodronát, pamidronát stb.) hoztak némi enyhülést a fájdalmakban, de csak a harmadik generációs zoledronsav és ibandronát csökkentette jelentősen a csontáttétek által okozott, néha opioidrezisztens fájdalmakat. A zoledronsav bizonyította hatásosságát még prosztaták szklerotikus csontáttéteiben is: klinikailag értékelhető, a fájdalomskálán jól mérhető javulást hozhat létre [14].

A fájdalmak mielőbbi enyhítésére egyesek töltő adagolást („loading dose”) végeznek: egy török fázis II-es vizsgálatban három egymást követő napon napi 6 mg ibandronátot adtak 15 perces infúzióban csontáttétes emlőrákos betegeknél. A fájdalom a Vizuális Analóg Skálán (VAS) mérve a 7. és 14. napra lényegesen csökkent, a fájdalomcsillapító-szükséglet csökkent, az általános állapot (a Karnofsky-index) javult. A fájdalomcsillapítás átlagosan $8,2 \pm 3,3$ napig tartott [15].

Egy egészen friss, egyszerű megfigyeléses vizsgálatban 33 csontáttétes betegnek (20 emlőrák, 5 veserák, 3 uroteliális tumor, 2 tüdőrák, 2 melanóma, 1 neuroendokrin tumor) 6 mg ibandronátot adtak 1 órás infúzióban három egymást követő napon; a VAS skálán mérve 6–8-ról 7 nap alatt 3–4-re csökkent a fájdalom, és csak 3 beteg nem reagált (16).

A denosumab 2046 csontáttétes emlőrákos betegen a zoledronsavhoz képest mintegy 4 hónappal késleltette a kezdeti nulla vagy enyhe fájdalom mérsékelt vagy súlyos formában való megjelenését (5,8 hónapról 9,7 hónapra, $p=0,002$), valamint csökkent az opioidigény (17).

A BP-K ÉS A DENOSUMAB A LEGGYAKORIBB CSONTÁTTÉTEKBE

Emlőrák

Egy nagy nemzetközi vizsgálatban 1026 emlőrákos, csontáttétes beteg 4 hetenként 120 mg denosumabot és *iv.* placebót, a másik csoportban 1020 emlőrákos beteg 4 hetenként 4 mg zoledronsavat és *sc.* placebót kapott (18). Előzetes *iv.* BP-kezelés természetesen nem volt megengedett. A betegeknek javasolták legkevesebb napi 500 mg kalcium és min. 400 mg D-vitamin szedését is. A 34 hónapig tartó vizsgálatban a denosumab szignifikánsan meghosszabbította az első szkeletális történésig eltelt időt a zoledronsavhoz képest (HR 0,82, 95% CI 0,71–0,95, $p=0,01$). Az első SRE bekövetkezésének medián ideje a zoledronsavcsoportban 26,4 hónap volt; az értékeléskor a denosumabcs csoportban még nem érték el az első SRE medián idejét, ezért nem tudták azt számszerűleg megadni. A denosumab ezenkívül szignifikánsan meghosszabbította a vizsgálat alatti első és következő SRE-k bekövetkezésének idejét a zoledronsavhoz képest (HR 0,77, 95% CI 0,66–0,89, $p=0,001$). Mellékhatások 96 és 97%-ban fordultak elő, a súlyos mellékhatások aránya 44 és 46% volt. Állcsonti oszteonekrózis (ONJ) a denosumab mellett 20 esetben fordult elő (2,0%), míg a zoledronsavcsoportban 14 esetet láttak (1,4%). Valószínűleg a vesék érintettségével összefüggő mellékhatás a denosumabcs csoportban 4,9%-ban, a zoledronsavcsoportban 8,5%-ban fordult elő. A daganatos progresszióig eltelt idő és a teljes túlélés a két kezelési karban gyakorlatilag megegyezett. Az utánkövetés során látták, hogy a zoledronsavhoz képest denosumab mellett kevesebb SRE jelent meg, 12% vs. 16%-ban volt szükség sugárkezelésre, megnőtt az első SRE-ig eltelt idő, szignifikánsan kevesebb volt a daganatos hiperkalcémia (19).

Kínai kutatók a szakirodalomban található sok száz tanulmányból mindössze ötöt emeltek ki, és ezekben a denosumab hatásosabbnak mutatkozott a biszfoszfonátoknál emlőrákos, csontáttétes betegeken (20).

Prostatarák

Egy prospektív, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban világszerte 342 centrumban vizsgálták csontáttétes, kaszt-rációrezisztens prostatarákos betegeknél a denosumab (950 beteg) és a zoledronsav (951 beteg) hatásosságát (21).

A betegek természetesen itt is kalcium- és D-vitamin-pótlást kaptak. Az első szkeletális történésig eltelt idő a denosumabot kapók csoportjában 20,7 hónap, a zoledronsavcsoportban 17,1 hónap volt (HR 0,82, 95% CI 0,71–0,95, $p=0,0002$). Az összes mellékhatás mindkét csoportban azonosan alakult (97% vs. 97%), a súlyos mellékhatások aránya szintén csaknem azonos volt (63% vs. 60%). A denosumabcs csoportban viszont jóval több volt a hipokalcémia (13%), mint a zoledronsavcsoportban (6%) ($p<0,0001$). Állcsonti oszteonekrózis a denosumabcs csoportban 22 betegnél fordult elő (2%), míg a zoledronsavat kapók között csak 12 esetben észlelték (1%) ($p=0,09$). Ugyanezen vizsgálat hosszabb követése során látszott, hogy a denosumabcs csoportban kevesebb szkeletális törtézés zajlott: gerincvelő-kompresszió 26 vs. 36 esetben, patológiás törés 137 vs. 143 esetben, sugárkezelést igénylő csontelváltozás 177 vs. 203 esetben fordult elő (22), ami szignifikáns különbség.

Egyéb daganatok

Különböző daganatos csontáttétes betegeket, mielóma multiplex betegeket randomizáltak egy olyan vizsgálatba, melybe az emlő- és prosztatárákos csontáttétes betegeket nem vették be (23). 886 beteg havonta 120 mg denosumabot, 890 beteg havonta 4 mg zoledronsavinfúziót kapott. A denosumab nem bizonyult rosszabbnak („non-inferior”) a zoledronsavnál a vizsgálat során keletkezett szkeletális történések szempontjából, és statisztikailag nem jelentősen, de kissé eltolta az első és további szkeletális eseményekig eltelt időt. A progresszióig eltelt idő és a teljes túlélés azonosan alakult. Ugyanezen 1776 beteg további követése során igazolódott, hogy a denosumab szignifikánsan meghosszabbította az első SRE-ig eltelt időt a zoledronsavhoz képest (HR 0,81, 95% CI 0,68–0,96), valamint a mérsékelt vagy súlyos fájdalom megjelenéséig eltelt időt is (HR 0,81, 95% CI 0,66–1,00). ONJ a denosumab mellett 0,8%-ban, zoledronsav mellett 1,1%-ban fordult elő (24).

A BP-K, A DENOSUMAB ÉS AZ ÁLLCSONTI NEKRÓZIS (ONJ)

A Novartis már 2004-ben finoman figyelmeztetett az egyes antireszorptív kezelések (pamidronát, zoledronsav) mellett észlelhető állcsonti nekrozisra (25). Később ez a figyelmeztetés kiterjedt minden BP-re, és az újabb antireszorptív szerekre, a denosumabra és több rákellenes szerre is (sunitinib, sorafenib, bevacizumab, temsirolimus) érvényes. Ezért ma már a biszfoszfonátokkal összefüggő állcsonti nekrozis helyett („bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw”, BRONJ), a gyógyszeres kezelésekkal összefüggő állcsonti csontnekrozisról („medication-related osteonecrosis of the jaw”, MRONJ) beszélünk (26). A malignus betegségek miatt kapott nagy dózísú nitrogéntartalmú („amino”) biszfoszfonátok (N-BP-k) adása után néhány esetben az állcsontok oszteonekrózisa alakul ki. A pontos patomechanizmus nem ismert, de az biztos, hogy az oszteoklasztok gátlásán kívül más sejteken is toxikus hatás jön létre.

A multipotens sejtek igen fontos szerepet játszanak a sebgyógyulásban és a csontok regenerációjában, mely nagy

dózisú N-BP-k adása után speciálisan az állcsontokban sérül. Ezért Otto és munkatársai *in vivo* vizsgálatokat végeztek mezenhimális őssejteken különféle típusú és dózisú BP-kkel, eltérő pH-jú környezetben [27]. A legismertebb kétféle N-BP (zoledronsav, ibandronát) és egy nem amino-BP (klodronát) hatását vizsgálták immortalizált mezenhimális őssejteken különböző koncentrációkban, standard onkológiai dózisoknak megfelelően, és az 1, 3, 6 hónapos, valamint 1, 3, 5 és 10 éves expozícióknak megfelelően, 7,4, 7,0, 6,7 és 6,3 pH-jú környezetben. A klodronátot az amino-BP-nek megfelelő ekvimoláris koncentrációkban használták. Mérték a sejtek életképességét, aktivitását és motilitását. A BP-k két típusa jelentősen eltérő hatásokkal járt. A zoledronsav és az ibandronát dózistól és pH-tól függő celluláris toxicitással járt. Mindkét N-BP-nél a koncentráció emelésével savas miliőben szignifikánsan csökkent a sejtek életképessége és aktivitása ($p < 0,01$), a zoledronsavnál kifejezettebben. A klodronát ekvimoláris koncentrációi nem befolyásolták szignifikánsan a sejtek élettartamát vagy aktivitását. Ezek szerint az amino-BP-k koncentrációja és a lokális miliő savas pH-ja (ami az állcsontok gyulladása esetén gyakori) jelentős szerepet játszik az ONJ patogenezisében. Ugyanakkor az amino-BP-k potenciája eltérő, az ONJ-re nagyobb esély van zoledronsav mellett.

A MRONJ kialakulásában sok-sok tényező kap szerepet. Ezek között vannak a beteg egyéni sajátosságai, bizonyos gyulladásos faktorok, glükokortikoidok, mikrotraumák, a csont megváltozott átépülése, a szájüreg különleges „biofilmje”. Szerepet játszik a mandibula terminális érhalózata, az angiogenezis gátlása, a BP-k esetleges lágyszövettoxicitása, az immunitás gyengülése, a D-vitamin-hiány, a rossz orális higiéné, a dohányzás, az alkohol stb. is. Újabb adatok szerint a BP-k befolyásolják a gamma-delta T-sejtek, a monociták, valamint a makrofágok funkcióit is [28].

Daganatos betegeken végzett klinikai vizsgálatok során a következő arányokat figyelték meg: a placebót kapó betegeknél 0–1,9 eset, zoledronsav adása esetén 33–110 eset, bevacizumab adása esetén 20 eset, zoledronsav plusz bevacizumab adásakor 90 eset, denosumab adagolásakor 70–190 eset fordult elő 10 000 betegenként. Azaz a zoledronsavval kezelt betegeknél az ONJ előfordulási aránya a placebóval kezeltékénél akár 50–100-szorosa is lehet, de ugyanilyen nagy az eltérés a denosumab és a placebo között is. Az előfordulási arányok az adott beteg állapotától, a gyógyszer adagolásának hosszától és egyéb tényezőktől függően változatosak. Alapvető különbség van azonban a BP-k okozta (BRONJ) és a denosumab okozta állcsonti nekrozis (DRONJ) között. A BP-k *iv.* adagolása után daganatos betegeken átlagosan 33 hónap múlva, oszteoporózisban végzett *per os* BP-adagolás után átlag 48 hónappal alakul ki az ONJ, DRONJ-ban viszont hamar kialakulhat, az adagolási ciklusok számától függetlenül. BRONJ-ban a kockázat folyamatosan, azonos mértékben fennáll, és nagymértékben függ a kezelés hosszától, valamint az összdózistól, míg DRONJ-ban az idő előrehaladtával fokozatosan csökken a kockázat. A MRONJ kialakulásának

legfontosabb kockázati tényezője a szájsebészeti beavatkozás: a betegek 52–61%-ában foghúzás után jelenik meg az ONJ. A MRONJ jóval gyakoribb a mandibulában (73%), mint a maxillában (22,5%), míg mindkét állcsontot csak az esetek 4,5%-ában érinti [28].

Három nagy randomizált fázis III-as vizsgálatban összesen 89 ONJ-esetet észleltek. A 2841 denosumabot kapó betegnél 52 ONJ-szövődmény jelent meg (1,83%, 95% CI 1,37–2,39), míg a zoledronsavat kapó 2836 betegnél csak 37 ONJ-esetet láttak (1,30%, 95% CI 0,92–1,71) [29].

A BP beadási módjától (is) függött az ONJ megjelenése: 114 ONJ-s beteg közül 76 intravénás, míg 38 *per os* BP-kezelést kapott. Az *iv.* kezelést kapóknál jóval előbb jelent meg az ONJ (átlagosan a kezelés harmadik évében), míg a *per os* kezeltéknél az ONJ átlagosan az ötödik évben jelentkezett [30].

Kínai kutatók 7 randomizált, kontrollált vizsgálat 8963 betegét vették be egy nagy metaanalízisbe. A denosumabkezelésben részesülő betegeknél átlagosan 1,7%-ban (95% CI 0,9–3,1%) alakult ki ONJ, magasabb arányban, mint a BP-kezelések kapcsán (RR 1,48, 95% CI 0,96–2,29, $p=0,078$), vagy az egyedüli placeboadagolás kapcsán (RR 16,28, 95% CI 1,68–158,05, $p=0,017$) [31]. A legújabb osztrák adatok szerint viszont a denosumab által okozott MRONJ gyorsabban szanálódik, mint a BP-k által okozott [32].

VAN-E A BP-KNEK KÖZVETLEN TUMORELLENES HATÁSA?

1803 fiatal, emlőrákos nőbetegnél az adjuváns endokrin kezelés mellé zoledronsavat is adva 47,8 hónap után 90,8%-ról 94,0%-ra nőtt a betegségmentes túlélés, ami talán a zoledronsav tumorelles hatásával is magyarázható [33]. Posztmenopauzális nők emlőrákjában a Z-FAST és ZO-FAST vizsgálatokban igazolták, hogy az aromatázgátló letrozol mellé preventív céllal adott zoledronsav nemcsak megelőzi a csontvesztés kialakulását, hanem csökkenti a daganatos kiújulások számát is (tehát némiképp tumorgátló hatású) [34].

KONKLÚZIÓ

A harmadik generációs, „amino”-biszfoszfónátok (zoledronsav, ibandronát) intravénás változatai egyértelműen hatásosak daganatos betegségek csontáttéteiben: csökken, ill. eltolódik az SRE-k száma és megjelenése, enyhül a fájdalom, javul az életminőség, és egyes lokalizációkban meghosszabbodhat az élettartam. A RANKL-gátló, szubkután alkalmazható monoklonális antitest denosumab szintén kedvező anti-reszorpciós eredményekkel jár daganatos csontáttétekben. Ugyanakkor a szisztémás kezelések e két formája mellett két, a kezelést korlátozó fontos mellékhatással kell számolnunk: a renális toxicitással és az állcsonti nekrozissal (és ritkán hipokalcémiával is). A BP-k jó mellékhatásprofilja miatt elsősorban a BP-infúziók 4 hetenkénti adagolása javasolt a vesefunkciók rendszeres ellenőrzésével. Az ibandronát adagolása mellett gyakorlatilag nincs renális toxicitás, de a zoledronsav mellett is ritka, viszont eleve krónikus vese-

betegségek, gyenge erőállapot esetén fokozott óvatosság szükséges, illetve mindenképpen javasolt a gyógyszeres előírások szigorú betartása. Sürgős fájdalomcsillapításra fontolóra kell venni az ibandronát „loading” dózisú beadási technikáját. Az ibandronát *per os* formája megkönnyítheti a nehezen mobilizálható betegek kezelését, de használható azokban az esetekben is, amikor a daganatos csonttáttétes betegség hosszan tartó stabilizálódását értük el az infúziós kezelésekkel. Tehát a viszonylag jobb prognózisú, hosszabb

túléléssel kecsegtető kórképek esetén praktikusnak tűnik a BP-k előnyös tulajdonságainak kihasználása, viszont ha a BP-kezelések ellenére a csonttáttétek progrediálnak vagy a renális biztonság veszélybe kerül, térjünk át denosumab adagolására. Az antireszorpciós kezelések során ne feledjük a napi kalcium- és D-vitamin-bevitelre figyelmeztetni betegeinket (különböző ajánlások vannak, de általánosságban a kalciumból minimum napi 500 mg-ot, D-vitaminből minimum napi 400–600 mg-ot javasolt adagolni).

IRODALOM

1. Suva LJ, Washam C, Nicholas RW, et al. Bone metastasis: mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Endocrinol* 7:208–218, 2011
2. Fleisch H, Russel RGG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 212:901–903, 1966
3. Russel RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* 49:2–19, 2011
4. George S, Brenner A, Sarantopoulos J, et al. RANK ligand: effects of inhibition. *Curr Oncol Rep* 12:80–86, 2010
5. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, et al. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 28:2049–2059, 2013
6. Lyubimova NV, Kushlinsky NE, Lichinitser MR, Schlosser K. Renal safety of intravenous ibandronic acid in breast cancer patients with metastatic bone disease. *Clin Drug Invest* 23:707–716, 2003
7. Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *Oncologist* 10(Suppl 1):14–18, 2005
8. Pivot X, Lortholary A, Abadie-Lacourtois S, et al. Renal safety of ibandronate 6 mg infused over 15 min versus 60 min in breast cancer patients with bone metastases: a randomized open-label equivalence trial. *Breast* 20:510–514, 2011
9. Luedders DW, Steinhoff J, Thill M, et al. Lack of difference in acute nephrotoxicity of intravenous bisphosphonates zoledronic acid and ibandronate in women with breast cancer and bone metastases. *Anticancer Res* 35:1797–1802, 2015
10. Block G, Egbuna O, Zeig S, et al. The evaluation of denosumab safety in patients with chronic kidney disease. An open-label study. *J Clin Oncol* 32(Suppl):Abstr e20649, 2014
11. Dave V, Chiang CY, Booth J, et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4–5. *Am J Nephrol* 41:129–137, 2015
12. Polascik TJ, Mouraviev V. Zoledronic acid in the management of metastatic bone disease. *Ther Clin Risk Manag* 4:261–268, 2006
13. 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
14. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 17:986–989, 2006
15. Altundag K, Dizdar O, Ozsaran Z, et al. Phase II study of loading-dose ibandronate treatment in patients with breast cancer and bone metastases suffering from moderate to severe pain. *Onkologie* 35:254–258, 2012
16. Maier GS, Eberhardt C, Kurth AA. Ibandronate: the loading dose concept in the treatment of metastatic bone pain. *J Bone Oncol* 5:1–4, 2016
17. Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer* 119:832–838, 2013
18. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132–5139, 2010
19. Martin M, Bell R, Burgeois H, et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 18:4841–4849, 2012
20. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH. Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 7:1997–2002, 2014
21. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822, 2011
22. Smith MR, Coleman RE, Klotz L, et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol* 26:368–374, 2015
23. Henry DH, Costa L, Goldwasser, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125–1132, 2011
24. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 22:679–687, 2014
25. Hohnacker JA. Dear Doctor: Precautions added to the label of Aredia and Zometa. *Novartis Oncology*, East Hanover, NJ, 2004.2.
26. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72:1938–1956, 2014
27. Otto S, Pautke C, Opelz C, et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 68:2837–2845, 2010
28. Rosella D, Papi P, Giardino R, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent* 6:97–104, 2016
29. Van den Wyngaert T, Wouters K, Huizing MT, et al. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem? *Support Care Cancer* 19:2035–2040, 2011
30. Fleisher KE, Jolly A, Venkata UDC, et al. Osteonecrosis of the jaw onset times based on the route of bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 71:513–519, 2013
31. Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 19:403–410, 2014
32. Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, et al. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Wien Med Wochenschr* 166:68–74, 2016
33. 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
34. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor – associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 13:503–514, 2008