

Sprawozdanie z International Symposium “Bisphosphonates in the treatment of malignant osteolysis”

Konferencja odbyła się w dniach 15-18 czerwca 2000 roku w Berlinie. Uczestniczyło w niej około 100 hematologów i onkologów z Europy, Środkowego Wschodu i Azji. Organizatorem spotkania była firma Schering AG. Do wygłoszenia wykładów zaproszono uznane światowe autorytety w dziedzinie zaburzeń metabolizmu kośćca w chorobach nowotworowych.

Dr Katri Selander (Uniwersytet w Turku, Finlandia) przypomniała, że aktualnie do grupy bisfosfonianów należy kilkanaście związków chemicznych z których kilka stosuje się w leczeniu chorób przebiegających ze wzmożoną resorpcją kości (osteoporoza, przerzuty nowotworowe do kośćca, choroba Pageta). Mechanizm działania bisfosfonianów jest bardzo złożony, wywierają one wpływ na różnych etapach przebudowy kości. W obecności bisfosfonianów dochodzi do obniżenia aktywności metabolicznej osteoklastów (w tym zależnej od osteoblastów), a ponadto obserwuje się zmniejszenie ich liczby wskutek: 1) zahamowania różnicowania prekursorów do form dojrzałych, 2) obniżenia zdolności gromadzenia osteoklastów na powierzchni kości oraz 3) skrócenia czasu przeżycia osteoklastów na drodze indukcji apoptozy przez bisfosfoniany. Klinicznie efekty działania bisfosfonianów wyrażają się między innymi zahamowaniem tempa ubytku masy kostnej, obniżeniem aktywności osteolizy nowotworowej, zmniejszeniem liczby zmian kostnych, wymagających interwencji operacyjnej i radioterapii oraz redukcją podwyższonych stężeń wapnia w surowicy krwi.

Dr Jane Apperley (Hammersmith Hospital, Londyn, Wielka Brytania) przedstawiła korzyści płynące ze stosowania bisfosfonianów u chorych na szpiczaka mnogiego. W przebiegu tego nowotworu obserwuje się wybitne nasilenie resorpcji kości, związane ze wzrostem liczby aktywnych osteoklastów. U ponad 50% chorych na szpiczaka mnogiego dochodzi do złamań patologicznych kręgosłupa, u więcej niż 30% złamania dotyczą innych obszarów kośćca. W ponad połowie przypadków stwierdza się uogólnioną osteopenię, u 20–30% – hiperkalcemii. Badania ostatnich 20 lat dowodzą, że stosowanie bisfosfonianów u chorych na szpiczaka mnogiego daje wymierne efekty kliniczne, wyrażające się między innymi zmniejszeniem odsetka chorych doświadczających bólu i obniżeniem wskaźników nasilenia bólu, związanego z osteolizą nowotworową, spadkiem częstości występowania hiperkalcemii i złamań patologicznych, obniżeniem prawdopodobieństwa rozwoju nowych ognisk osteolitycznych, poprawą wskaźników stanu sprawności, a także – czego nie po-

twierdzają wyniki wszystkich prób klinicznych – wydłużeniem okresu przeżycia, mogącym mieć związek z działaniem przeciwnowotworowym bisfosfonianów.

Prof. Alexander Paterson (Tom Baker Cancer Centre, Calgary, Kanada) przypomniał, że z dotychczasowych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, oceniających przydatność podawania kłodronianu u chorych na raka piersi z przerzutami do kości wynika, że w grupie stosującej lek spada częstość występowania hiperkalcemii i złamań patologicznych na podłożu osteolizy oraz nowych ognisk przerzutowych w kośćcu, odnotowuje się także niższe wskaźniki nasilenia bólu oraz zmniejszenie odsetka chorych, wymagających przeprowadzenia napromieniowań dla uzyskania kontroli bólu. Profilaktyczne podawanie kłodronianu u chorych na raka piersi, leczonych radykalnie, prowadzi do zmniejszenia częstości przerzutów do kości i powikłań związanych z rozsiewem do kości, a także obniżenia tempa ubytku masy kostnej na podłożu menopauzy, zarówno naturalnej, jak i indukowanej leżeniem cytostatycznym.

Prof. Ingo J. Diehl (Uniwersytet w Heidelbergu, Niemcy) przedstawił wyniki własnych doświadczeń ze stosowaniem kłodronianu u chorych na raka gruczołu piersiowego, zakwalifikowanych do leczenia radykalnego, u których wykazano obecność komórek nowotworowych w szpiku kostnym (czynnik ryzyka wystąpienia przerzutów odległych). Analizie poddano grupę 302 kobiet, które losowo otrzymywały 1600 mg kłodronianu dziennie doustnie przez 2 lata (N=157) lub poddane były standardowej obserwacji po leczeniu (N=145). Wszystkie chore przeżyły leczenie operacyjne i – o ile stwierdzono wskazania – uzupełniającą hormonoterapię lub chemioterapię. Po obserwacji trwającej 36 miesięcy (mediana) wykazano, że stosowanie kłodronianu zmniejsza częstość występowania przerzutów odległych (13% chorych leczonych kłodronianem vs. 29% w grupie kontrolnej; $p < 0,001$), przerzutów do kości (odpowiednio: 8% vs. 17%; $p = 0,003$) oraz narządów mięszszowych (8% vs. 19%; $p = 0,003$). Średnia wartość wskaźnika liczby ognisk przerzutowych w kośćcu na pacjenta była dwukrotnie niższa u chorych leczonych kłodronianem w porównaniu do grupy obserwowanej (odpowiednio: 3.1 vs. 6.3; $p = 0,004$). Wykazano również, że stosowanie leku pozwala na znamienne wydłużenie okresu do wystąpienia przerzutów odległych raka piersi ($p < 0,001$) oraz przeżycia całkowitego ($p = 0,001$). Ponowną analizę skuteczności kłodronianu w tej populacji przeprowadzono po 53 miesiącach (mediana) obserwacji; uzy-

skane dane pozwoliły na ocenę wyników leczenia u 288 chorych. Potwierdzono, że profilaktyczne stosowanie leku prowadzi do statystycznie znaczącego obniżenia ryzyka wystąpienia przerzutów odległych (wszystkie lokalizacje rozpatrywane łącznie; $p=0,022$) i przerzutów do kości ($p=0,044$) oraz wydłużenia przeżyć całkowitych ($p=0,002$). Nie wykazano natomiast korzyści terapeutycznych w zakresie częstości rozsiewu do narządów mięszowych ($p=0,091$). Planowane są dalsze badania, w których ocenie poddana będzie wartość różnych dawek, czasu trwania leczenia oraz sposobów podawania (dożylne, doustne) klodronianu i innych bisfosfonianów w zapobieganiu powstawania przerzutów do kości u chorych na raka piersi. W aktualnie prowadzonym badaniu *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* skuteczność dawki 1600 mg klodronianu podawanego przez 3 lata porównuje się z placebo.

Zaobserwowana przez niektóre zespoły badawcze korzyść terapeutyczna w postaci zmniejszenia częstości występowania przerzutów do narządów mięszowych i wydłużenia przeżycia u chorych leczonych klodronianem zainspirowała badania nad identyfikacją odpowiedzialnych za to mechanizmów. Wyniki dotychczasowych doświadczeń pozwalają stwierdzić, że niektóre bisfosfoniany wykazują *in vitro* działanie cytostatyczne w stężeniach, których nie uzyskuje się, stosując dawki terapeutyczne. Badania laboratoryjne wykazały, że leki tej grupy indukują apoptozę komórek makrofagopodobnych i niektórych komórek nowotworów złośliwych (w tym między innymi szpiczaka mnogiego). Stwierdzono także spadek tempa proliferacji nowotworu, obniżenie stężeń niektórych czynników wzrostu oraz zahamowanie angiogenezy pod wpływem bisfosfonianów. Leki tej grupy mają również zdolność hamowania aktywności parakrynej makrofagów i zmniejszania właściwości adhezyjnych komórek raka piersi. W doświadczeniach wykorzystujących model zwierzęcy zaobserwowano istnienie synergizmu między niektórymi cytostatykami i bisfosfonianami (alendronat nasila efekt przeciwnowotworowy paklitakselu, ibandronat – doksorubicyny). Jak dotychczas trudno jednoznacznie ocenić, który z powyższych mechanizmów może mieć znaczenie u ludzi.

Prof. Trevor Powles (Royal Marsden Hospital, Sutton, Wielka Brytania) przedstawił wyniki randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania wieloośrodkowego, w którym oceniono grupę 1079 chorych na operacyjnego raka piersi. Losowo podawano 1600 mg klodronianu doustnie lub placebo przez 2 lata. Obniżenie ryzyka wystąpienia przerzutów do kości stwierdzono tylko w trakcie stosowania klodronianu (ryzyko względne: 0,48; 95% przedział ufności: 0,28–0,82; $p=0,006$), nie dotyczyło ono natomiast chorych po zakończeniu leczenia (ryzyko względne 0,73; 95% przedział ufności: 0,48–1,11; $p=0,13$). Nie wykazano także korzyści z podawania klodronianu w odniesieniu do prawdopodobieństwa rozsiewu o lokalizacji innej niż kośćiec i wpływu na ryzyko zgonu; obserwacje powyższe dotyczyły zarówno chorych w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Leczenie klodronianem było dobrze tolerowane, a częstość działań niepożądanych w obu ramionach bada-

nia była porównywalna (wyjątek – częściej obserwowano biegunkę u chorych otrzymujących klodronian: 27% vs. 10% w grupie kontrolnej; $p<0,0001$). Podsumowując, prof. Powles stwierdził, że bisfosfoniany są lekami o uznanej wartości klinicznej w leczeniu chorych z przerzutami niektórych nowotworów złośliwych do kości. Wyniki aktualnie prowadzonych badań wykażą, czy profilaktyczne stosowanie preparatów z tej grupy wpływa na częstość rozsiewu i rokowanie u chorych na raka piersi i nowotwory o innej lokalizacji.

Janusz Wojtacki

Oddział Radioterapii Szpitala Morskiego im. PCK
w Gdyni-Redłowo