

## **Klodronaatpreparaadi kasutamine rinnavähi adjuvantravis** **Riina Kütner – Põhja-Eesti Regionaalhaigla**

**rinnavähk, elulemus, luumetastaaside tekkemehhanismid ja ravi, adjuvantravi, bisfosfonaadid, klodronaat**

Rinnavähki haigestumine näitab kasvutendentsi enamikus arenenud riikides, kuid mitmes neist on õnnestunud viimasel kümnendil vähendada suremust. Täiustunud ravivõimalused mitte üksnes ei pikenda elulemust, vaid ka parandavad elukvaliteeti kaugelearenenud juhtudel. Klodronaadi kasutamine adjuvantravis võimaldab vältida luumetastaaside teket ja parandada üldist elulemust.

Rinnavähk on levinud eelkõige arenenud riikides ja haigestumus suureneb enamikus riikides. USAs on **rinnavähki haigestumus** kasvanud 1962.–1980. a umbes 1% aastas ja 1980.–1987. a 4% aastas (1). Inglismaal on haigestumus stabiilselt suurenenud 1962.–1987. a 0,95% aastas ning see oli 1992. a-l 40% suurem kui 1979. a-l (2). Siiski on mitmes arenenud riigis õnnestunud piirata ja isegi vähendada suremust rinnavähki, näiteks 1989.–1993. a USAs 6,8%; sedasama tendentsi on märgata ka Inglismaal, Walesis ja Kanadas (1).

**Eestis** on haigestumus rinnavähki peaaegu kahekordistunud: 1969.–1973. a 24,1 juhtu ja 1994.–1998. a 43,6 juhtu 100 000 inimese kohta. Suremuse kasv on olnud mõnevõrra aeglasem: 11,8 vs 18,6 juhtu 100 000 inimese kohta (3).

Tänu rinnavähi avastamisele varases staadiumis (enamikus arenenud riikides toimivad skriiningprogrammid) on viie aasta elulemus Skandinaavia maades ja regiooniti Prantsusmaal üle 80%, jäädes Eestis 66% piiresse (3). Elulemuse kasv on lisaks adjuvantravi skeemide edasisele täiustamisele sundinud vähiorganisatsioone mõtlema ka haigete elukvaliteedi parandamisele. Tänu tõhusatele ravimitele on ka metastaseerunud rinnavähki mitmetel juhtudel võimalik käsitleda kroonilise retsidiiveeruva haigusena. Rinnavähi sagedasemaks metastaseerumispaiaks on skelett: 70–80%-l kaugelearenenud juhtudest (4). Keskmise elulemuse luumetastaaside avastamise järel on 2–3 aastat ning luud on esmaseks metastaseerumispaiaks 30–40%-l patsientidest. On arvestatud, et USAs sureb vähi luumetastaaside tõttu igal aastal 350 000 inimest (6).

Luudesse tekkinud lüütilised või segatüüpi metastaasikolded põhjustavad valu, luumurde ning hüperkaltseemiat. Osteoblastsed (sklerootilised) kolded põhjustavad valu, seljaaju kompressiooninähte ja müelosupressiooni. Need sümptomid mõjutavad

elukvaliteeti, nõuavad ravi ja sageli ka hospitaliseerimist (6). Luumetastaaside palliatiivsel ravil kasutatakse keemia- ja hormoonravi, kiiritus- või radioisotoopravi ning analgeetikumist. Luumurdude ravis või profülaktikas rakendatakse ka ortopeedilist kirurgiat. Luu metastaasidega patsientide elulemus võib olla suhteliselt pikk võrreldes patsientidega, kel vähk metasteerub siseorganeisse. Osteolüütilise protsessi pidurdamiseks on lisaks muudele ravimeetoditele kasutusele võetud bisfosfonaatpreparaadid, mis võimaldavad haigete elukvaliteeti oluliselt parandada.

Kui normaalselt funktsioneerivas organismis toimub pidev luukoe remodelleerimine osteoklastide ja osteoblastide tasakaalustatud koostöö tulemusena, siis tuumorirakud mõjutavad luu mikrokeskkonda erinevate faktorite vabanemise kaudu, stimuleerides kas osteoklastide või osteoblastide tegevust, nii et tasakaal saab häiritud (7). Rinnavähi metastaatilised rakud suudavad eritada luukoosse paratüreoidhormooni-sarnast valku (*parathyroid hormone-related peptide*, PTHrP) ja stimuleerida osteoklaste luud lõhustama. Luu lagunemisel vabanevad omakorda mitmed kasvutegurid, millest olulisimaks on transformeeriv kasvufaktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), mis omakorda stimuleerib tuumorirakkude kasvu ja osteolüüsi põhjustavate tegurite veelgi suuremat eritumist. Seeläbi tekib nn nõiarang – *vicious cycle* (vt jn 1). Selle suletud ringi katkestamiseks on praegu katsetustes erinevaid faktoreid, näiteks PTHrP-d neutraliseerivad antikehad, samuti preparaadid TGF- $\beta$  ja ekstratsellulaarse kaltsiumi hulga vähendamiseks.

Bisfosfonaadid on afiinsed mineraliseeritud luumaatriksi suhtes, ning kontsentreerudes luulagunemise piirkondadesse, muudavad luu resistentseks ensümaatilise hüdrolüüsi suhtes. Enim uuritud bisfosfonaatpreparaat on suu kaudu manustatav **klodronaat**, mis võimaldab redutseerida luumetastaasidest põhjustatud tüsistuste (luumurdude jm) arvu, vältida luumetastaaside teket (adjuvantravina), inhibeerida osteoklastide poolt põhjustatud luuresorptsiooni ja alandada luu lõhustamisel vabanevate kasvutegurite kontsentratsiooni luu mikrokeskkonnas. Seega on klodronaadil luumetastaaside vältimisel nii kaudne efekt – vähemsoodus pinnas arengule luukeskkonnas – kui ka võimalik otsene efekt – mõju tuumorirakkude kasvule, elulemusele, invasioonile ja pesastumisvõimele luudes (7).

Kui siiani oli tõestatud klodronaadi võime vähendada valu ning hüperkalteemiat, parandada patsientide liikuvust ja vältida luumurde (8), siis viimastes uuringutes on õnnestunud tõestada ka klodronaadi preventiivset raviefekti luumetastaaside tekke vältimisel (9) ning isegi elulemuse parandamisel (10).

Seoses pikenenud üldise elulemuse ja uute ravipreparaatide kasutuselevõttuga rinnavähi ravis on päevakorda tõusnud täiesti uus probleem – osteoporoos rinnavähi patsientidel. Antratsükliin ja taksaane sisaldavad keemiaravikuurid kutsuvad esile varast menopausi ja pidurdavad östrogeeni toimet luustikule, võib-olla aga toimivad ka vahetult luukeskkonda. See omakorda nõuab luukude kaitsvate bisfosfonaatpreparaatide kasutamist adjuvantravis.

Powlesi juhtimisel korraldatud uuringusse (10) haarati 1069 patsienti erinevates uuringukeskustes. Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus manustati randomiseeritud patsientidele 2 aasta vältel pärast rinnavähi standardravi suu kaudu 1600 mg klodronaati vs platseebot päevas. Esmaselt jälgiti luumetastaaside teket (keskmine jälgimisperiod 2007 päeva), aga ka metastaseerumist muudesse elunditesse, suremust ja toksilisust. Kogu jälgimisperiodi vältel esines mitteoluline erinevus luumetastaaside tekkes (klodronaat, n = 63; platseebo, n = 80). Oluline ehk märkimisväärne erinevus luumetastaaside tekkes esines aga raviperioodi vältel (klodronaat, n = 12 ehk 2,3%; platseebo, n = 28 ehk 5,2% kõigist, p = 0,016). Mitteluulisi metastase esines võrdselt mõlemas rühmas. Esines oluline erinevus suremuses kogu jälgimisperiodi vältel: klodronaadirühmas n = 98, platseebogrupis n = 129, p = 0,047 (vt jn 2). Viie aasta elulemus oli 82,9% vs 79,3% (p = 0,047). Ainukesteks kõrvalnähtudeks olid klodronaatravi korral diarröa (klodronaat, n = 88; platseebo, n = 40; p < 0,001) ja platseebo puhul naha sügelemine (klodronaat, n = 76; platseebo, n = 111; p < 0,001).

**Järeldus:** opereeritud rinnavähipatsientidele lisaks muule adjuvantravile 2 aasta vältel 1600 mg päevas manustatav klodronaat suudab raviperioodi vältel oluliselt redutseerida luumetastaaside teket ja vähendada suremust rinnavähki (10). Klodronaadi kasutamise poolt räägib tema suukaudne manustamine ja hea talutavus. Paljud patsiendid eelistavad suukaudseid preparaate intravenoosselt manustatavatele (92 isikut 103st) ja ootavad ühtlasi oma raviarstilt abi otsuse langetamisel, millist raviviisi eelistada (40% küsitletutest) (11).

Arvestades bisfosfonaatpreparaatide head toimeefekti, on senini Eestis neid ravis kasutatud lubamatult vähe. Pidurdavaks teguriks on patsientide jaoks olnud ravikuuri liiga kõrge hind. Enamikus Lääne-Euroopa ja ka paljudes Ida-Euroopa maades kompenseerib haigekassa klodronaatravi.

## **Kirjandus**

1. Bland KI, Copeland EM. The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases. 1998, 1991 by WB Saunders Company, USA.
2. Quinn M. Changes in incidence and mortality from breast cancer. *Br Med J* 1995;311:1391–5.
3. Aareleid T, Brenner H. Trends in cancer patient survival in Estonia before and after the transfer from a soviet republic to open market economy. *Int J Cancer* 2002;102:45–50.
4. Hayes DF. Atlas of Breast Cancer. Mosby; 1995.
5. Elomaa I. Use of Bisfosfonates in Skeletal Metastases. *Acta Oncologica* 2000;29:445–54.
6. Mundy GR. Metastases to Bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Cancer* 2002;2:584–94.
7. Guise Th. Understanding the Role of the Bone Microenvironment in the disease process. In: Highlight Report from Treatment to Prevention. Proceedings of the symposium. 2003 apr 04; Helsinki, Finland.
8. Peterson AH, Powles TJ, Kanis JA. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:59–65.
9. Diel J, Solomayer EF, Costa SD. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357–63.
10. Powles T, Paterson S. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219–24.
11. Liu G, Franssen E, Fitzh MJ. Patient Preferences for oral vs intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110–15.

## **Summary**

### **Clodronate in treatment of osseous metastases of breast cancer**

The incidence of breast cancer is increasing in most developed countries, but mortality has decreased in the USA, Canada and the UK during the last 10 years. Survival in Estonia is lower than in the Nordic countries (66% vs 80-86%). Skeleton is the most common site for metastases from breast cancer (in 70-90% of cases) and it occupies the first place for having metastases in 30-40% of cases. Metastatic cells due to release

of substances that activate osteoclasts causing local osteolysis will damage normal bone environment. A number of clinical studies have suggested that the bisphosphonates in general, and clodronate in particular, are of benefit to patients with advanced breast cancer as they reduce osteolysis and skeletal-related events and decrease the burden of tumour. The largest reported randomized controlled study by Powles et al. on the use of bisphosphonates in patients with primary breast cancer provides three essential findings: 1) patients have less bone metastases during the treatment period with clodronate; 2) there is no significant effect on non-osseous metastases; 3) there is noted improvement in overall survival in patients treated with clodronate.