

# Onkoterápia kapcsán szükséges oszteológiai gondozás

**Gomez Izabella**

**Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet**

**„HALADÁS A REUMATOLÓGIA, IMMUNOLÓGIA ÉS OSTEOLÓGIA TERÜLETÉN  
2015-2017”**

**2018. ÁPRILIS 19-20**

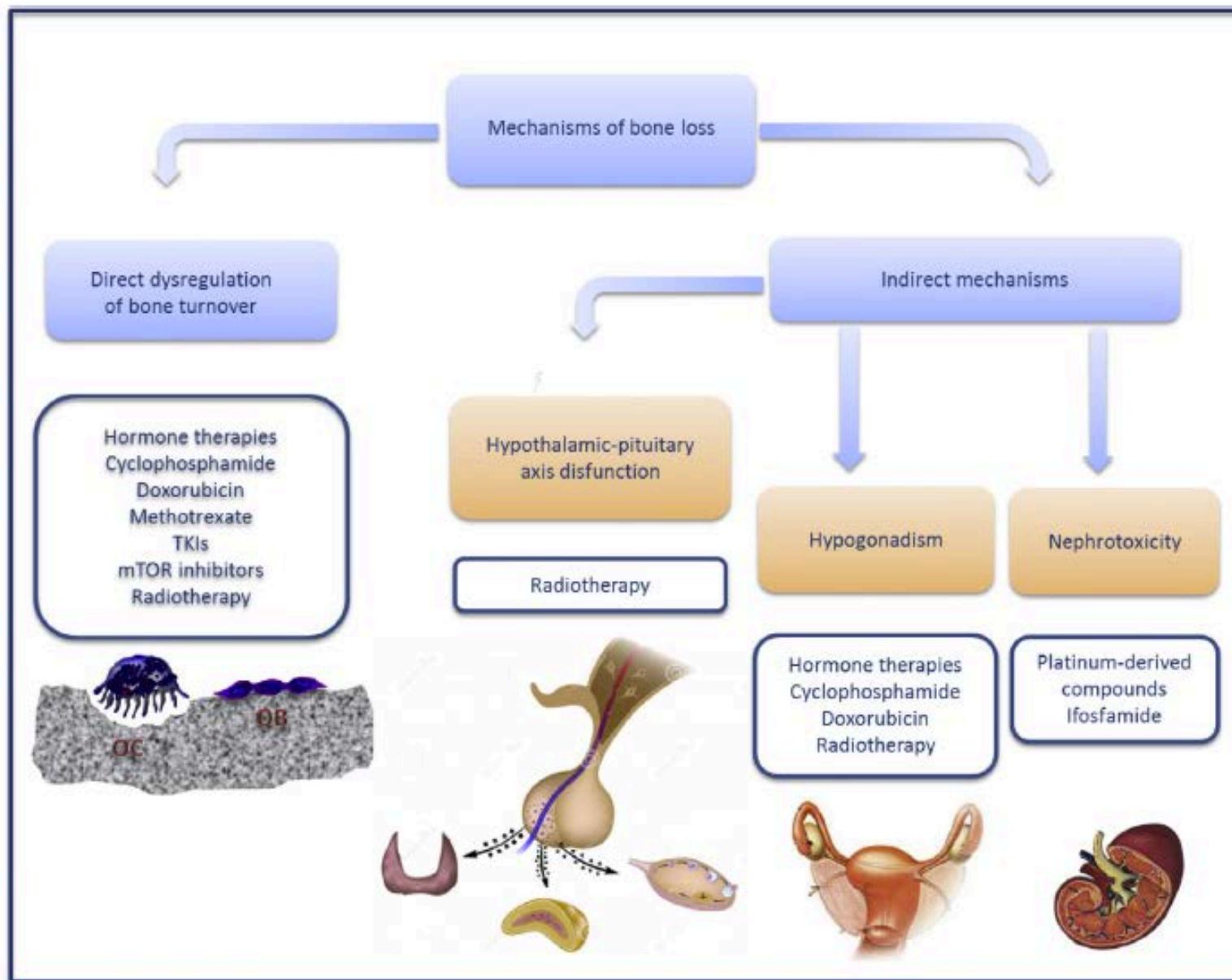
**AZ ORSZÁGOS REUMATOLÓGIAI ÉS FIZIOTERÁPIÁS INTÉZET, VALAMINT A SEMMELWEIS  
EGYETEM REUMATOLÓGIAI ÉS FIZIOTERÁPIÁS TANSZÉKI CSOPORTJÁNAK (ORFI)**

**TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMA**

**DANUBIUS HEALTH SPA RESORT HELIA, 1133 BUDAPEST, KÁRPÁT U. 62.**

- A várható élettartam növekedésével párhuzamosan megemelkedett a krónikus betegségek gyakorisága
- Az életkorral párhuzamosan a daganatok megjelenésének kockázata is emelkedik, a daganatok kétharmada hatvan év felettek között fordul elő – fokozott csontvesztés
- Onkoterápia fejlődésével hosszabb túlélési idő - hosszútávú következmények
  
- Alapbetegség, metasztázis
- Onkoterápiában alkalmazott kezelési eljárások (sebészeti beavatkozások, radioterápia, kemoterápia, célzott terápiák illetve ezek kombinációi) szkeletális hatásai

**Daganatellenes terápia okozta csontvesztés  
(cancer treatment-induced bone loss, CTIBL)**



**Fig. 2.** Mechanisms of CTIBL. Common cancer treatments promoting bone loss. Most drugs affect bone turnover by direct mechanisms, but others exert indirect effects, mediated by iatrogenic hypogonadism and kidney impairment. Radiation therapy on the brain may also alter bone turnover by affecting the hypothalamic-pituitary-axis.

# Emlő- és prosztata daganatos betegek

- Európában évente:
  - 460.000 emlődaganat (nő)
  - 420.000 prosztata daganat
- Túlélés jelentősen nőtt mindkét betegcsoportban – modern terápiák
- Hormonterápia – direkt és indirekt hatás (hipogonadizmus)
- Androgének, ösztrogének, aktivin és inhibin szerepe a csontnövekedésben és -érésben, csontintegritás megtartásában, csont turnover

D'Oronzo et al.: Cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): pathogenesis and clinical implications. *Cancer Treat Rev.* 2015 Nov;41(9):798-808.

Catherine Handforth et al.: Cancer Treatment and Bone Health. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102(2): 251–264.

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – prosztata daganatos betegekben

## Androgén deprivációs terápia (ADT)

- prosztata carcinoma növekedése androgén dependens
- korai stádium (metasztázis nélkül)
- antiandrogén medicatio, orchiectomia
- BMD
  - nemi hormonok szintje gyors ütemben csökken – gyors, dezorganizált csontturnovert eredményez – gyors csontvesztés az első évben: 5-10%-os BMD csökkenés
  - osteoporosis: 2 év múlva 43%-nál, 10 év múlva 81%-nál
  - orchiectomia után 1 évvel BMD és BMC (bone mineral content) szignifikánsan csak a radiusnál csökkent (Eriksson et al.)
  - nem-szteroid antiandrogének (androgén receptorhoz kötődnek)
    - leuprolide: BMD csökkenés (-2,5%) (Smith et al.)
    - bicalutamide: BMD nő – protektív hatás?

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – prosztata daganatos betegekben

## Androgén deprivációs terápia (ADT)

- Törési rizikó:
  - Eltérő adatok - ADT mellett 5-10x nagyobb törési rizikó egészségesekekhez viszonyítva
  - nagyobb törési rizikó az ADT-vel nem kezelt prosztata tumoros betegekhez képest is (major törési rizikó: 19,4% vs 12,6%)
  - ADT mellett kisebb a törési rizikó mint LHRH agonista (GnRH analóg) adása mellett
  - porotikus törés nagyobb halálozással jár – nagyobb rizikó ha korábban volt törése
  - bicalutamide: terápia előtt (baseline) osteoporotikus BMD értéket mutató betegeknél bicalutamide mellett nem jelentkezett új törés 1 éven belül (Wadhwa et al.)

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – prosztatata daganatos betegekben

## Androgén deprivációs terápia (ADT)

- tesztoszteron és ösztrogén szint csökkenéssel nő a testzsír-százalék (leuprolide 11,1%-al, bicalutamide 6,4%-al)
- csökken az izomtömeg

## ADT + docetaxel (kemoterápia)

- 7-17x gyakoribb csípő- és csigolyatörés
- 18 hetes terápia, napi 10mg prednisolon mellett, 3 hetente 24mg dexamethasone-nal kiegészítve - szteroid indukálta osteoporosis

## GnRH analógok

- ADT-khez képest nagyobb törési rizikó

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

- Emlődaganat mortalitása jelentősen csökkent
- Hosszútávú hatások

	Target	Treatment approved in premenopausal women	Treatment approved in postmenopausal women	Approved drugs
Selective oestrogen receptor modulators	Oestrogen receptor in breast cancer tissue	Yes	Yes	Tamoxifen
Aromatase inhibitors	Aromatase enzyme in the adipose tissue	No (unless in combination with ovarian suppression)	Yes	Anastrozole, exemestane, and letrozole
GnRH agonists	GnRH receptor in the anterior pituitary	Yes (in patients with high risk of recurrence)	No	Goserelin, leuprolide, abarelix*, and buserlin†
Selective oestrogen receptor downregulator	Oestrogen receptor in breast cancer tissue	Yes (when in combination with palbociclib)	Yes	Fulvestrant‡

GnRH=gonadotropin-releasing hormone. \*Approved for prostate cancer (not available in the USA). †Not available in the USA. ‡Only approved in metastatic disease.

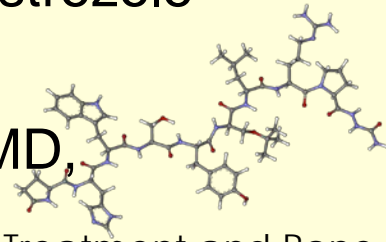
**Table 1: Treatment options for endocrine therapy in patients with breast cancer**



# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Gonadotropin-releasing hormone analógok (GnRH)

- ösztrogén és progeszteron receptor pozitív (ER+, PgR+) premenopauzális, emlődaganatos betegeknél - GnRH-receptor aktiváció
- mellékhatás: hypogonadismus – indirekt fokozott csontvesztés, reverzibilis
- ZEBRA study: goserelin vs. CMF (cyclophosphamide+MTX+5-fluorouracil)
  - 2 év goserelin th. mellett alacsonyabb L-gerinc és csípő BMD
  - 6 év múlva BMD 10,5%-al csökkent (vs. CMF 6,5%)
- ABCSG-12 study: goserelin+tamoxifen vs. goserelin+anastrozole
  - 36 és 60 hó: csökkent BMD (11,3%, 7,3%)
  - zoledronsav adása mellett megmaradt vagy nőtt a BMD,



# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Szelektív ösztrogén receptor modulátor – tamoxifen

- antagonistista az emlő szöveten, agonista az uteruson és csonton
- HR+ emlődaganatos betegekénél, kemoprevencióként magas rizikójú betegekénél alkalmazzák
- Premenopauzális nők:
  - csontvesztés, kisebb protektív hatás a csontvázon
  - L-gerinc BMD csökkenés évente (-1,44%) vs. placebo(+0,24%)
- Posztmenopauzális nők:
  - L-gerinc BMD (+1,17%), combnyak BMD (+1,71%) vs. placebo
  - csontturnover markerek csökkennek
  - ugyanakkor nő a torchanterikus törések száma (12-éves követéses v. - the Danish Breast Cancer Cooperative Group)

## ODM kontroll!

Catherine Handforth, Stella D'Oronzo, Robert Coleman, and Janet Brown: Cancer Treatment and Bone Health. *Calcif Tissue Int.* 2018; 102(2): 251–264.

Tseng OL et al.: Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018 Apr;10(4):71-90

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Harmadik generációs aromatázgátlók (AI)

- posztmenopauzális emlődaganatos betegeknek alkalmazható
- gyorsan csökkenti a keringő ösztradiol szintet
- hatékonyabb a tamoxifennél: gyorsan csökkenti a serum ösztrogén szintet, androgén aromatiszációt gátolja
- ugyanakkor ezzel a postmenopauzális csontvesztést is gyorsan fokozza – növeli a törési rizikót
- aromatázgátló terápia mellett a törési ráta 33%-al nőtt a tamoxifenhez képest, de a terápia abbahagyását követően nem nőtt tovább

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Harmadik generációs aromatázgátlók (AI)

- szteroidos AI (pl. exemestane): irreverzibilisen kötődik az aromatáz enzimhez
- nem-szteroidos AI (pl. anastrozole, letrozole): kompetitív inhibitorok, aromatáz citokrom P450 komplexhez kötődnek

## Anastrozole

- ATAC tanulmány: anastrozole vs. tamoxifen, 5 éves vizsgálat, törési rizikó nagyobb (éves törési ráta: 2,93% vs. 1,9%), csípőtörést tekintve nem volt különbség (1,4% vs. 1,6%).
- anastrozole elhagyását követően L-gerinc BMD érték nőtt, csípőn nem volt további BMD csökkenés – reverzibilis hatás
- 5 év tamoxifen vs. 2 év tamoxifen+3 év anastrozole: anastrozole csoportban nagyobb törési ráta (2%)

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Letrozole

- letrozole terápia mellett nő a törési rizikó (csukló, csípő, thoracalis gerinc, humerus területén)
- tamoxifen terápiával összehasonlítva nagyobb törési gyakoriság (2,71%/év, összesen:9,3% vs. 1,87%/év, összesen:6,5%)
- törési rizikót növelő faktorok: >55 év, dohányzás, kezdeti alacsony BMD érték, megelőző törés, korábbi HRT
- MA-17 tanulmány: 5000 postmenopauzális nő, 5 év tamoxifen terápiát követően adott letrozole
  - hosszabb betegség-mentes túlélés
  - osteoporosis gyakoribb letrozole mellett mint anélkül (5,8% vs. 4,5%), azonban a törési gyakoriságban nincs különbség

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Exemestane

- Irreverzibilis szteroid AI, közepes androgén tulajdonságokkal
- IES tanulmány: posztmenopauzális nők, 2-3 év tamoxifen után tamoxifen vs. exemestane
  - első hat hónapban gyors BMD csökkenés, majd lassul üteme
  - éves törési ráta 2,01% vs. 1,6%
- Szteroid vs nem-szteroid AI - MA-27 vizsgálat:
  - exemestane vs. anastrozole
  - exemestane mellett később jelentkezett csontvesztés, 2 év múlva egyforma mértékű volt
  - törési rizikóban nincs különbség
- CYP19A1,AA illetve Rs1646,GG polimorfizmus mellett gyakoribb az aromatázgátló terápia okozta csontvesztés (Napoli et al.)

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés – emlődaganatos betegekben

## Adjuváns kemoterápia hatása

- Indirekt (korai menopauza) és direkt hatás a csont turnover-re
- Általában a kemoterápia csökkenti a lumbalis gerinc BMD-t a kezdeti értékekhez képest
- Korai petefészek elégtelenséget (premature ovarian failure) okoz – BMD csökken az első 6 hónapban
- Cyclophosphamide: gonadotoxikus hatása révén osteoclast és osteoblast prekursorok differenciációját módosítja
- Doxorubicin: kevésbé gonadotoxikus de szintén korai menopauzát okoz, osteoclast differenciációt növeli

# Csontegészség felmérése

## Osteoporosis rizikótényezőinek felmérése

### **Nem befolyásolható**

- női nem
- életkor
- rassz – kaukázusi, ázsiai
- családi anamnézis
- vékony testalkat
- korai menopauza, hypogonadizmus

### **Befolyásolható**

- elégtelen kalcium bevitel
- táplálkozási zavarok (anorexia)
- dohányzás
- túlzott alkoholfogyasztás
- alacsony fizikai aktivitás
- nulliparitás



# Csontegészség felmérése

## Esési, törési rizikót fokozó körülmények felmérése

- Életkor
- Előzetes törés
- Ismételt elesések
- Koordináció, egyensúlyérzés zavarai
- Alsó végtagi paresisek
- Percepciók károsodások (látás, hallás)
- Keringési rendszer zavarai – ritmuszavarok, syncope
- Anyagcserezavarok
- Bizonyos gyógyszerek
- Pozitív anamnézis csípőtáji törésre
- Alacsony testsúly
- Botlás-, esésveszélyt okozó környezet

# Guideline a csontegészség felmérésére

## Prosztata tumor

Európai guideline 2016 (European Association of Urology EAU, International Society of Geriatric Oncology SIOG, European Society of Radiotherapy and Oncology ESTRO)

- **Tartós ADT kezdetekor:** ODM vizsgálat, FRAX (törési rizikó felmérése)
- nincs specifikus ajánlás a CTIBL monitorozására, követésére
- **ODM:**
  - ◆ terápia indításakor
  - ◆ évente: T-score -2,5 és -1,0 között
  - ◆ kétévente: T-score  $\gt$  -1,0
  - ◆ egyes ajánlások szerint terápia indítást követően egy évvel minden esetben szükséges ODM vizsgálat (az első évben jelentős és gyors a csontvesztés ADT mellett)
- nincs egységes konszenzus

# Guideline a csontegészség felmérésére

## Emlőtumoros betegek

International Society of Medical Oncology (ESMO), American National Comprehensive Cancer Network 2016-os ajánlása

- aromatázgátló, iatrogén petefészek elégtelenséget okozó terápia esetén a **terápia indítását megelőzően: anamnézis felvétel, rizikó faktorok felmérése, ODM, FRAX**
- **Monitorozás:** ODM, FRAX - helyi protokoll szerint
- FRAX: nem tartalmazza rizikótényezőként a daganatos megbetegedéseket, törési rizikót növelő onkoterápiákat - kiegészítő vizsgálatok (se kalcium, foszfát, D-vitamin, PTH szint, kreatinin clearance, csontmarkerek)

Aromatázgátló terápiában részesülő emlődaganatos betegeknél a FRAX alulbecsli a törési rizikót

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – prosztata daganatos betegeknél

## **Életmód, rizikó faktorok csökkentése**

- dohányzás elhagyása
- túlzott alkohol fogyasztás mellőzése
- esés megelőzés – ADT okozta sarcopenia, krónikus fáradtság szindróma miatt is nagyobb az elesés esélye:
  - egyensúly fejlesztő gyakorlatok, izomerősítés
  - rendszeres mozgás (heti 5x30 perc)
  - segédeszközök használata
  - edukáció

## **Kalcium és D-vitamin szupplementáció**

- prosztata tumorban gyakori a d-vitamin hiány - normalizálás
- napi 500-1000mg kalcium, 200-500NE kolekalciferol szupplementáció – csontvesztés csökken
- kevés vizsgálat áll rendelkezésre

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – prosztata daganatos betegeknél

## Antiporoticumok

### • biszfoszfónátok

- osteoclast gátlás, apoptózis indukció (clodronat), osteoclastogenesishez szükséges mevalonát útvonal gátlása (zoledronat, ibandronat, pamidronat)

#### • *zoledronat*:

- legtöbb tanulmány
- 3 havonta 4mg iv., 1 évig
- ADT mellett lumbalis gerinc BMD nő (3-7%)
- beszűkült vesefunkció: GFR < 30 - kontraindikált
- heterogén, kis esetszámú vizsgálat

- *pamidronat*: 12 hetente 60mg iv.

- *alendronat*: hetente per os 70mg

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – prosztata daganatos betegeknél

## Antiporoticumok

- **denosumab**

- humanizált monoklonális IgG2 antitest, RANKL-RANK interakció gátlás az osteoclast prekursorokon
- hathavonta 60mg sc.
- csontreszorpció gyors csökkentése
- lumbalis gerinc BMD 5,6%-al nőtt
- vertebralis törések incidenciája csökkent 24 és 36 hó múlva (1,5% vs 3,9%)
- 120mg/hó 6 hónapig, majd 120mg 3 havonta, összesen 4,5 évig – tumor recidiva csökkent
- kevesebb hypocalcaemias epizód (kalcium monitorozás)

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – prosztata daganatos betegeknél

## Antiporoticumok

- SERM: 12 hónap raloxifen, toremifene
  - BMD növelő hatás, 24. hó 50%-al csökkent az új vertebralis törések száma, periférián kisebb mértékben csökkent a törések száma
- Nem ajánlott:
  - Calcitriol analóg:
    - tüdő metasztázis rizikóját növelte, anélkül hogy a primer tumor növekedését okozta volna
    - $17\beta$ -estradiol, TGF $\beta$  szint nő – metasztázis facilitáció
  - Teriparatid:
    - osteosarcoma rizikója nő, főleg együttes radioterápia mellett

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – emlődaganatos betegeknél

## Életmód

- Dohányzás elhagyása
- Túlzott alkohol fogyasztás kerülése
- Testsúly kontroll – túlélési idő
- Testmozgás: aerob, izomerősítő és flexibilitást növelő gyakorlatok kombinációja, otthoni tornával kiegészítve
  - heti 150 perc (heti 5x30 perc) közepes intenzitású, vagy heti 75 perc (heti 3x25perc) erős intenzitású
- Esés megelőzés

## Calcium és D-vitamin szupplementáció

- megfelelő d-vitamin és se kalcium szint biztosítása szükséges
- napi 1000mg kalcium, 800-1000NE kolekalciferol
- Idősek, inaktivitás, kevés napfény expozíció esetén nagyobb dózis szükséges



# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – emlődaganatos betegeknél

## Antiporoticumok

- **Biszfoszfonátok**

- Tamoxifen, toremifene + clodronat: 3 éves vizsgálat, BMD L-gerinc +1% vs -1,7%, combnyak: +2,4% vs. -0,4%
- ARIBON: osteopeniás posztmenopauzális nők, anastrozol + ibandronat, 2 éves vizsgálat  
BMD növekedés lumbalis gerincen: +2,98%, femuron: +0,6%  
5 évig adva: BMD növekedés: +3,19% vs. -3,21%
- SABRE, IBIS II: anastrozol + risedronat 2 ill. 3 év
  - L-gerinc BMD: osteopenia:+1,1%, osteoporosis:+3,9%
  - csökkent törékenység magas törési kockázatú betegeknél

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – emlődaganatos betegeknél

- **Biszfoszfonátok**

- **Zoledronat:**

- Premenopauzális nők: ABCSG vizsgálat, 404 beteg,
- AI (goserelin+anastrozole vagy goserelin+tamoxifen) +/- zoledronat
- 3 éves vizsgálat – L-gerinc és combnyak BMD érték nőtt
- zoledronát nélkül 3 éven belül 10%-ban következik be klinikai törés
- Posztmenopauzális nők:

Z-FAST, ZO-FAST, E-ZO-FAST

- 4mg zoledronsav 6 havonta iv.
- késleltetve vs. azonnal adva – a kezdetekkor adott zoledronsav th. mellett magasabb BMD érték

AZURA: összesen öt évig, 6 alkalommal 4 hetente 4mg, majd 3-6 havonta iv. adott 4mg zoledronát – nőtt a betegség-mentes túlélés korai emlő daganatos betegeknél

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – emlődaganatos betegeknél

- **Denosumab**

- II. fázisú vizsgálat: 252 nő, korai HR+, AI
  - hathavonta 60mg denosumab, 2 évig
  - nagyobb perifériás és axiális BMD érték
- ABCSG-18: korai HR+, AI, 3420 posztmenopauzális nő
  - magasabb axiális és perifériás BMD érték
  - később következett be az első törés denosumab mellett
  - 50%-al kevesebb törés
  - abbahagyása után rebound effektus: gyors csontvesztés, szekvenciális BP adása BMD megőrzés céljából?
- Európai ajánlás szerint daganatellenes terápia okozta csontvesztésben az osteoporosis kezelésénél alkalmazott dózisban szükséges adni (6 havonta 60mg)
- Amerikai ajánlás: további vizsgálatok szükségesek

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – emlődaganatos betegeknél

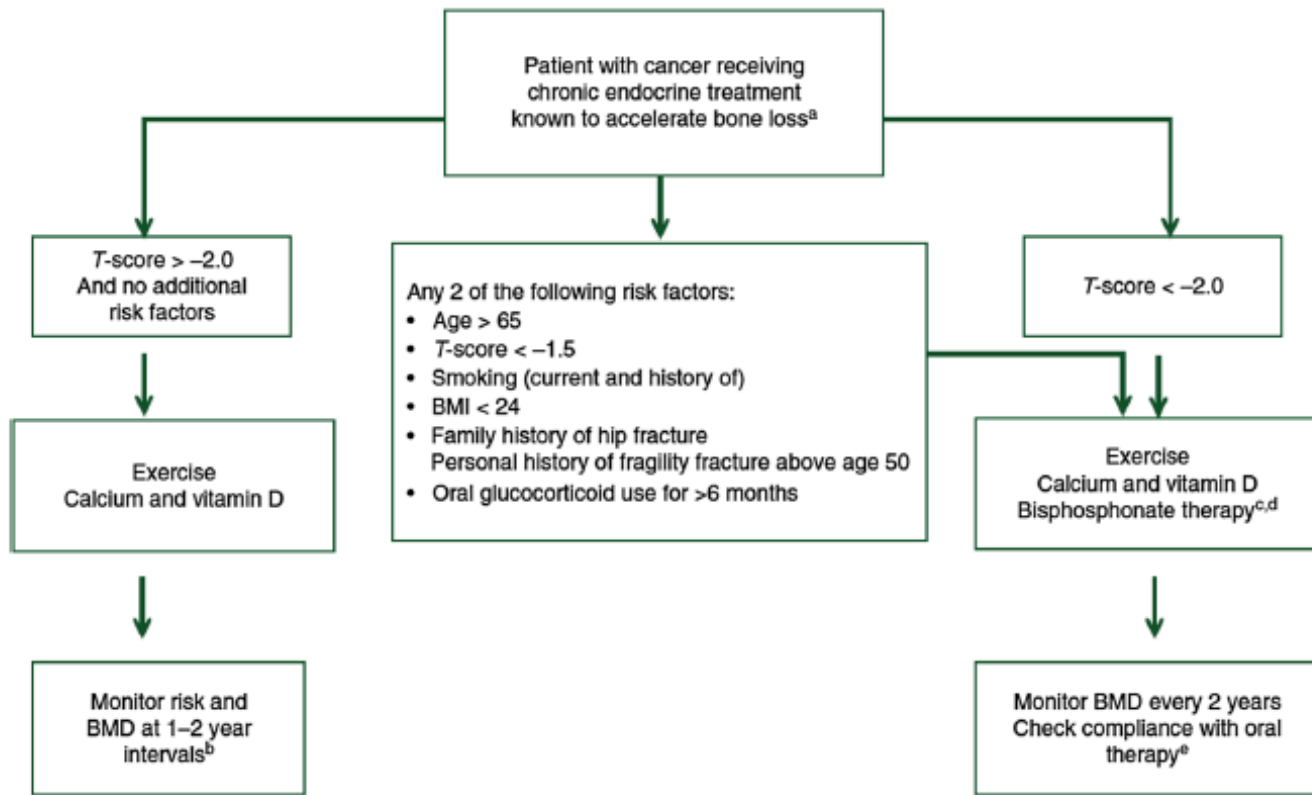
## Guideline

- **Ajánlások szerint a kezdeti BMD -2 alatti T-score vagy legalább 2 törési rizikó tényező meglétekor a terápia kezdetekor kell antiporoticumot adni**
- **AI kezelés esetén (IOF, CABS, ECTS, AIBL, IEG, ESCEO, IMS)**
  - -1,5 alatti T-score + egy rizikó tényező esetén javasolt antiporoticum adása
  - -2,0 alatti T-score + nincs törési rizikó tényező – kezelési elv megegyezik a normál populációval, de évente szükséges ODM kontroll
  - nincs konszenzus a kezelés időtartamát illetően
  - Cancer Care Ontario(CCO), American Society of Clinical Oncology(ASCO): zoledronat max.5 év, clodronat max.3 év

# Daganatellenes terápia okozta csontvesztés kezelése – emlődaganatos betegeknél

- **Premenopauzális nők ovarium szupresszív kezelése esetén hathavonta 4mg zoledronsav adása ajánlott, megfelelő kalcium és d-vitamin szupplementációval kiegészítve**
- **Posztmenopauzális nők: per os vagy iv. BP**, helyi protokoll alapján, toxicitás profil, egyéb terápiák figyelembevételével
- Vizsgálatok hiánya
- **Per os terápia hatástalansága esetén iv terápia**
- **BP további előnye: posztmenopauzális emlődaganatos nők túlélését növeli** – egyes ajánlások szerint BMD értékre tekintet nélkül közepes vagy magas törési rizikójú, posztmenopauzális nőknél, T2-4, N1-3, ER negatív vagy Her2 pozitivitás esetén BP terápia adandó (4 hetente adott 4mg, majd 3-6 havonta 4mg, 5 évig) + **tüdő metasztázis kialakulását csökkenti**
- **Denosumab**: Európai ajánlás: 6 havonta 60mg, Amerikai ajánlás nem áll rendelkezésre

# Antiporoticumok prosztata és emlődaganatos betegeknél



**Fig.1** Algorithm for the assessment and management of cancer treatment-induced bone loss [70]. **a** Aromatase inhibitors and ovarian suppression therapy/oophorectomy for BC and androgen deprivation therapy for prostate cancer. **b** If patients experience an annual decrease in BMD of  $\geq 10\%$  (or  $\geq 4-5\%$  in patients who were osteopenic at baseline) using the same DXA machine, secondary causes of bone loss such as vitamin D deficiency should be evaluated and antiresorptive therapy initiated. Use lowest *t* score from spine and

hip. **c** Six monthly intravenous zoledronate, weekly oral alendronate or risedronate or monthly oral ibandronate acceptable. **d** Denosumab may be a potential treatment option in some patients. **e** Although osteonecrosis of the jaw is a very rare event with bone protection doses of antiresorptives, regular dental care and attention to oral health are advisable. *BMD* bone mineral density, *BMI* body mass index, *DXA* dual-energy X-ray absorptiometry

# Antiporoticumok biztonságossága emlő-, prosztatata daganatos betegeknél

- iv. zoledronat mellékhatásai: akut fázis reakció, arthralgia, myalgia, láz, nausea
- Oralis biszfoszfónát: oesophagitis
- Denosumab: hypocalcaemia - kalcium szint monitorozás, kalcium pótlás
- Osteonecrosis (ONJ) – havonta adott zoledronsavnál, csont metasztázis mellett nagy kockázat - fogászati higiénia, ellenőrzés, fogászati kezelés kerülése
- Szemészeti komplikációk: conjunctivitis, scleritis, episcleritis, szemhéj oedema, orbital infalmmacio – iv. biszfoszfónátoknál

# Egyéb daganatos betegségekben alkalmazott kemoterápiák csonthatásai

## **Platina származékok: cisplatin**

- here-, petefészek, illetve húgyhólyagrák, fej- és nyaktájéki laphámsejtes rák, tüdőrák, valamint besugárzással együtt a méhnyakrák kezelésére
- Veseelégtelenséget okozhat: vese cortex depozitumok, proximalis tubulus károsodását okozva
- Következmény: elektrolit háztartás felborulása, - **akut és krónikus hypomagnesaemia** – H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-áz károsodás, csont extracellularis Ph zavara, d-vitamin szintézis károsodik
- állatkísérletek: osteoblast szám csökken, osteoclastok száma nő
- biomechanika károsodás



# Egyéb daganatos betegségekben alkalmazott kemoterápiák csonthatásai

## Ifosfamide

### •nefrotoxikus

- metabolitja (cjloroacetaldehid) felelős a vese károsodásért (tubularis sejtek szintetizálják) - sejthalálhoz vezet
- MESNA (2-mercaptoethanosulphonate) prevencióként adandó – hemorrhagias cystitis megelőzése
- tubularis károsodás – glycosuria, Fanconi szindróma (a vizeletbe túlzott mennyiségű glükóz, bikarbonát, foszfát, húgysav, kálium, nátrium, aminosavak kerülnek) alakulhat ki
  - **gyerekeknél növekedési zavar, rachitis**
- felnttekben ritkább, osteomalaciat okozhat,
- nefrotoxikus hatást fokozza: diabeteses nephropathia, cisplatin, korábbi nefrectomia

# Egyéb daganatos betegségekben alkalmazott kemoterápiák csonthatásai

## **Cyclophosphamide**

- korai petefészek elégtelenség (premature ovarian failure, CPM)
- metabolit: foszforamid-mustár – ovarium folliculusokat károsítja, dózis dependens
- direkt hat a csont turnover-re, pre-osteoblast, -osteoblast és osteoclast differenciációt gátolja, csontresorpciót és formációt is blokkolja

## **Doxorubicin**

- OC differenciációt serkenti
- állatkísérletek: rágcsálókban L-gerinc BMC, BMD csökkenés, femuron nem volt eltérés vs. nyulakban főleg femurban volt hatása
- petefészek elégtelenséget okozó hatása - DNS törést okoz a primordiális folliculusokbanm oocytákban, granulosa sejtekben

# Egyéb daganatos betegségekben alkalmazott kemoterápiák csonthatásai

## Methotrexat

Gliómák: Nagydózisú vénába adott metotrexát (1-7,5 g/m<sup>2</sup>) kezelés kalcium-leukovorin rescue-val

Fej és nyaki daganatok: 240-1080 mg/m<sup>2</sup>

- Wnt/beta-catenin útvonal károsodása
- osteocyta apoptózis
- OB proliferációt csökkenti, BMSC – OB átalakulást gátolja
- csökkent osteogénikus diff., fokozott zsírszöveti differenciáció
- ALL-ben szenvedő gyermekekben magas dózisú (>5000000mg/m<sup>2</sup>) MTX mellett 12%-45%-os törési gyakoriság, irreverzibilis BMD csökkenés

# Egyéb daganatos betegségekben alkalmazott célzott terápiák csonthatásai

## **Imatinib**

- BCR-ABL kináz szelektív inhibitora, CML-ben, gastrointestinal solid tumorok (c-KIT gén utációban) esetén postoperatív adjuváns terápia magas rizikójú illetve metastatikus betegeknek
- OC differenciációt és aktivációt gátol (M-CSF receptor gátlásán keresztül)
- OB aktiváció fokozása – csontmátrix depositio
- GIST, CML-ben szenvedő betegeknek BMD növekedés
- Paget-kór

## **Új generációs tirozin kináz inhibitorok – Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib, Cabozantinib**

- OC differenciáció , csontreszorpció gátlás

# Radioterápia csonthatásai

## **Indirekt hatás**

- iatrogén hypogonadizmus, hyperparathyreoidismus, elektrolit zavar

## **Direkt hatás**

- osteoblast a leginkább radioszenzitiv - DNS károsodás – gyors sejthalál

### **- Risedronat, zoledronat**

- Csökkentette a csontvesztést (állatkísérlet)

### **- PTH intermittáló adása**

- OB és OC apoptosis gátló hatás – trabecularis csont megőrzése

### **- Sclerostin elleni antitest**

- radioterápia növeli a csont sclerostin szintjét

- Wnt /  $\beta$ -catenin útvonal aktiválása képes leküzdeni a sugárzás által kiváltott DNS-károsodást és az osteoblastok apoptózisát

## **Hematopoetikus őssejt-transzplantáció**

- FRAX: mérsékelt prediktív érték, de segíthet preventív terápia indításakor a döntéshozatalban
- őssejt transzplantáció esetén magasabb a törési incidencia a normál populációhoz képest (myeloma multiplex is fokozott törési rizikót jelent – nincs benne a FRAX-ban)
- allogén HSCT 1.57x magasabb törési rizikó mint autológ HSCT esetén
- új ajánlás: minden allogén HSCT-n átesett betegnél évente ODM vizsgálat javasolt**

## **Pajzsmirigy daganatos betegek**

- levothyroxin szubsztitúció mellett magasabb törési rizikó, dózis dependens módon (normál TSH érték mellett is)

# Összefoglalás

## **Csontegészség felmérése**

- latrogen korai petefészek elégtelenséget okozó készítmények
- aromatázgátlóval kezelt postmenopauzális nők
- rizikó tényezők feltárása
- férfiakban androgén hormon terápia esetén
- minden daganatos betegnél érdemes terápia előtti csontegészség felmérés (ODM, FRAX)
- Csontanyagcsere laboratóriumi értékek

## **Antiporoticum adása**

- FRAX bizonyos daganatellenes terápiában részesülőknél alulbecsli a törési rizikót – rizikó faktorok figyelembevétele, cost-benefit
- Biszfosfonát, denosumab
- Dozizálásban nincs konszenzus
- Életmód tanácsok, edukáció