

<https://helda.helsinki.fi>

Luustolääkkeet estävät varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien murtumia ja parantavat taudin ennustetta

Vehmanen, Leena

2019

Vehmanen , L & Matikainen , N 2019 , ' Luustolääkkeet estävät varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien murtumia ja parantavat taudin ennustetta ' , Duodecim , Vuosikerta. 135 , Nro 23 , Sivut 2283-2290 . < <https://www.terveysportti.fi/xmedia/duo/duo15258.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/323877>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Leena Vehmanen ja Niina Matikainen

Luustolääkkeet estävät varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien murtumia ja parantavat taudin ennustetta

Rintasyövän sairastaneiden murtumariski on suurentunut, koska hoidon kulmakivi, estrogeenipitoisuuden pienentäminen, kiihdyttää luun hajoamista. Rintasyöpään sairastuneet ovat tavallisimmin vaihdevuosi-ikäisiä naisia, joiden osteopenia- sekä osteoporoosiriski lisääntyvät iän ja hoitojen myötä. Osteoklastien toimintaa hillitsevät bisfosfonaatit ja denosumabi estävät syövän hoidon aiheuttamaa luuntiheyden pienenemistä, ja osa valmisteista pienentää myös murtumariskiä. Bisfosfonaatit myös hieman yllättäen kohentavat vaihdevuodet ohittaneiden naisten varhaisvaiheen rintasyövän paranemisen ennustetta. Tsoledronaatti vähentää rintasyövän hoidon luustohaittoja ja jonkin verran myös postmenopausaalisten naisten syöpäkuolleisuutta.

Rintasyöpä on naisten tavallisin syöpä, johon sairastuu joka kahdeksas suomalaisnainen. Potilaista 91 % on elossa viiden vuoden kuluttua sairastumisesta (1). Leikkauksen jälkeen annettavat liitännäishoidot, kuten solunsalpaajat ja hormonireseptoriposiitiivisen taudin hormonihoido, hävittävät mikroskooppisia etäpesäkkeitä ja vähentävät syövän uusiutumista sekä kuolleisuutta (2). Liitännäishoidoilla on kuitenkin haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat muun muassa luustoon.

Solunsalpaajien aikaistama menopaussi ja rintasyövän hormonihoido aiheuttavat estrogeeninpuutetta. Sekä luun hajoaminen että muodostuminen kiihtyvät, hajoaminen kuitenkin enemmän, ja nettovaikutuksena luumassa vähenee (3). Rintasyöpään vaihdevuosien jälkeen sairastuneiden murtumariski onkin hoitojen jälkeen 15 % suurempi kuin verrokkien (4,5).

Osteoporoosin ja luustoetäpesäkkeiden hoidossa käytetään luun hajoamista estäviä lääkkeitä, bisfosfonaatteja ja denosumabia. Varhaisvaiheen rintasyövän yhteydessä ne vähentävät liitännäishoidon luustohaittoja. Bisfosfonaatit myös vähentävät vaihdevuodet ohittaneiden

naisten rintasyövän uusiutumisariskiä, mutta hoidon toteutus, kesto ja kohderyhmä eivät ole vielä vakiintuneet.

Rintasyövän liitännäishoidon luustohaitat

Solunsalpaajahoido aiheuttaa premenopausaalisisille naisille munasarjasuppressiota ja kuukautisten poisjääntiä (amenorrea). Vuoden kuluessa kierto palautuu joka kolmannelle, mutta yli 40-vuotiaiden kuukautiset useimmiten päättyvät pysyvästi (6). Lannerangan luuntiheys pienenee 3–8 % kuukautisten poisjääntiä seuraavan vuoden aikana, minkä jälkeen luumassan menetys hidastuu (7,8). Solunsalpaajiin liittyvien ennenaikeisten vaihdevuosien vaikutusta myöhempään murtumariskiinkin ei tunneta.

Tamoksifeeni on selektiivinen estrogeenireseptorin muuntelija, jota käytetään hormonireseptoriposiitiivisen rintasyövän hoidossa. Tamoksifeeni kohentaa vaihdevuodet ohittaneiden naisten luuntiheyttä estrogeenin tapaan, mutta premenopausaalisten naisten luuntiheyttä tamoksifeeni jopa jonkin verran heikentää (9,10).

Aromataasin estäjät letrotsoli, anastrotsoli ja eksemestaani estävät aromataasi-entsyymiä, joka muodostaa vaihdevuosisien jälkeen androgeeneista estrogeenia. Seerumin estrogeenipitoisuus pienenee aromataasin estäjien vaikutuksesta yli 95 % (11). Aromataasin estäjät vähentävät postmenopausaalisten naisten syöväen uusiutumista tamoksifeenia tehokkaammin, mutta ne heikentävät luuntiheyttä ja lisäävät murtumariskiä (12).

Aromataasin estäjiin liittyvä murtumavaaran lisääntyminen jo ennen kuin luuntiheys pienenee osteoporoosiksi. Meta-analyysin mukaan 8,2 %:lle aromataasin estäjiä ja 5,5 %:lle tamoksifeenia käyttäneistä ilmaantui murtumia viiden vuoden seurannassa. Yli 70-vuotiaiden aromataasin estäjän käyttäjien murtumariski oli suurin. Luustohaitat korostuivat parin ensimmäisen vuoden aikana ja väistyivät hiljalleen hoidon päätyttyä (12,13).

Lääkkeellisen munasarjasuppression eli luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogin yhdistäminen tamoksifeeniin tai aromataasin estäjään vähentää premenopausaalisten naisten syöväen uusiutumisriskiä verrattuna pelkkään tamoksifeeniin. Yhdistelmähoitojen luustohaitat ovat kuitenkin suuremmat (2,14). ABCSG-12-tutkimuksessa munasarjasuppression ja tamoksifeenin yhdistelmä heikensi lannerangan luuntiheyttä 12 % ja munasarjasuppressio yhdistettynä aromataasin estäjään jopa 17 % muutamassa vuodessa. Luuntiheys kuitenkin korjautui ainakin osittain hoidon päätyttyä (14).

Rintasyöväen liitännäishoidon aiheuttamien luustohaittojen hoito

Bisfosfonaatit estävät luuta hajottavien osteoklastien toimintaa ja vähentävät luuntiheyden pienenemistä sekä murtumariskiä. Bisfosfonaatit varastoituvat luustoon vuosiksi, joten niiden luustoa suojaava vaikutus voi jatkua pitkään hoidon päätyttyä (15).

Suoneen annettava tsoledronaatti ehkäisee liitännäishoidon luustohaittoja tehokkaimmin. Tsoledronaatti estää munasarjasuppression, aromataasin estäjiin ja näiden yhdistelmäänkin liittyvän luuntiheyden pienenemisen kokonaan

(14,16,17). Suun kautta otettavat bisfosfonaatit eivät ole aivan yhtä vaikuttavia, mutta nekin estävät aromataasin estäjiin liittyvää luumassan menetystä (8,18).

Meta-analyysin mukaan bisfosfonaattihoito vähentää liitännäishoidon aikaista murtumariskiä 15 % (19). Paras näyttö murtumien estossa on saatu tsoledronaattista. AZURE-tutkimuksessa tsoledronaattia solunsalpaajien, hormonihoidon tai näiden yhdistelmän ohessa saaneiden potilaiden murtumariski oli viiden vuoden seurannassa lähes puolet pienempi kuin verrokien (3,8 % vs 5,9 %) (20).

Denosumabi on osteoklastien erilaistumistekijän RANK-ligandin monoklonaalinen vasta-aine. Osteoporoosin hoidossa denosumabia käytetään puolivuositain 60 mg:n annoksena ihon alle. Denosumabi ei varastoidu luustoon. Kun lääkkeen vaikutus hiipuu, luun hajoaminen kiihtyy jopa lähtötilannetta suuremmaksi ja saavutettu luumassa menetetään noin vuoden kuluessa. Erityisesti potilaat, joilla on aiemmin ollut nikamamurtuma, saattavat tuolloin saada useitakin uusia murtumia (21). Rebound-murtumien ehkäisemiseksi harkitaan ylimenovaiheessa yksilöllisesti esimerkiksi yhtä 5 mg:n tsoledronaattiannosta puolisen vuotta viimeisen denosumabiannoksen jälkeen (22).

Denosumabi estää aromataasin estäjiin liittyvän luuntiheyden pienenemisen. ABCSG-18-tutkimuksessa aromataasin estäjiä käyttäneet naiset satunnaistettiin saamaan 60 mg denosumabia kuuden kuukauden välein tai lumelääkettä. Denosumabi puolitti murtumariskin, joka oli viiden vuoden seurannassa hoitoryhmässä 5 % ja lumelääkeryhmässä 10 %. Suojavaikutus ilmeni myös silloin, kun luuntiheys oli lähtötilanteessa melko hyvä (T-luku vähintään -1) (23). Luuston hoidossa käytettyjä lääkkeitä ja annoksia esitetään **TAULUKOSA 1** (15,18).

Luustolääkkeet ja rintasyöväen ennusteen parantaminen

Bisfosfonaateista suun kautta otettavien kloedronaatin ja ibandronaatin tai suoneen annettavan tsoledronaatin ei ole todettu vaikuttavan merkittävästi syöväen uusiutumisriskiin valikoi-

TAULUKKO 1. Luustolääkkeiden ominaisuuksia varhaisvaiheen rintasyövässä.

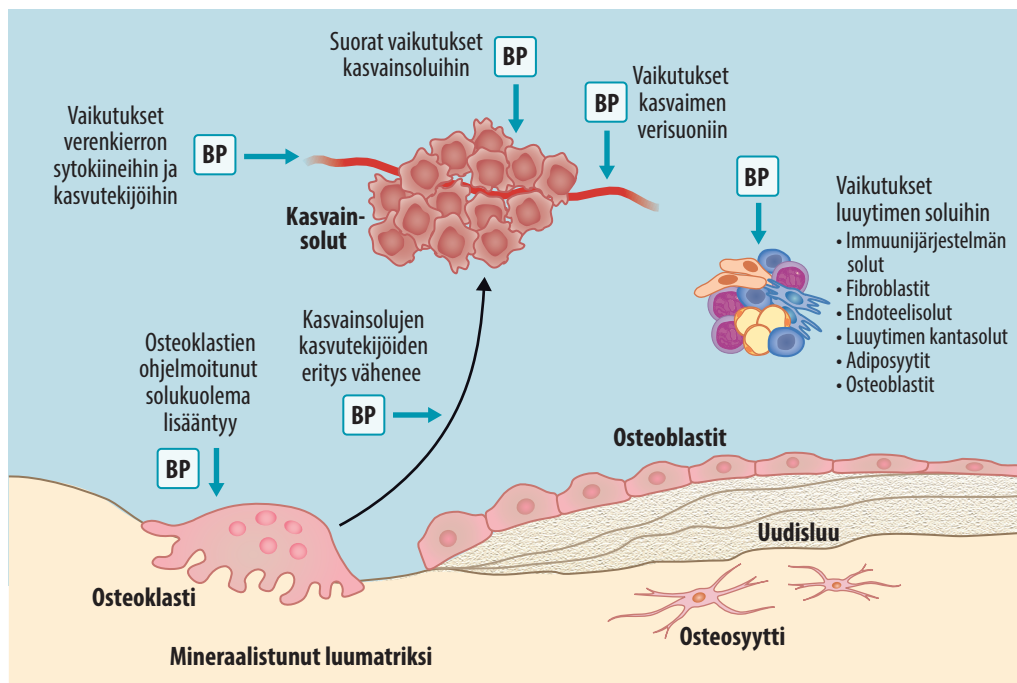
Lääke	Rintasyöpöpotilaiden annokset	Hoidon rajoitukset	Vaikutus luuntiheyteen ja murtumien estoon	Rintasyövän ennusteen parantaminen	Haitat ja pitkäaikaisturvallisuus
Bisfosfonaattisuun kautta	Osteoporoosin hoitoannos – Alendronaatti 70 mg kerran viikossa – Risedronaatti 35 mg kerran viikossa – Ibandronaatti 150 mg kerran kuukaudessa Syövän hoitoannos – Ibandronaatti 50 mg kerran päivässä – Klodronaatti 1 600 mg kerran päivässä	Imeytymisen ja hoitomyöntyvyyden ongelmat heikentävät tehoa Eivät sovellu, jos eGFR < 30–35 ml/min	Vähentävät tai estävät syövän hoitoon liittyvää luuntiheyden pienenemistä	Ibandronaatti ja klodronaatti syövän hoitoannoksina vähentävät postmenopausaalisten naisten syövän uusiutumiseriskiä	Maha-suolikanavan ärsytysoireet tavallisia Leukaluun kuolio, epätyypillinen reisiluun murtuma ja hypokalsemia harvinaisia Kumuloituvat luustoon, käyttö 3–5(–10) vuotta
Tsoledronaatti (suonensisäinen)	Osteoporoosin hoitoannos – 5 mg kerran vuodessa Syövän hoitoannos – 4 mg kuuden kuukauden välein tai – 4 mg yhden–kolmen–kuuden kuukauden välein	Ei sovellu, jos eGFR < 30 ml/min	Estää syövän hoitoon liittyvän luuntiheyden pienenemistä ja vähentää murtumariskiä	Vähentää postmenopausaalisten naisten syövän uusiutumiseriskiä ja kuolleisuutta	Akuutin vaiheen oireita ensimmäisestä hoidosta Hypokalsemia ja munaisshaitat Leukaluun kuolio ja epätyypillinen reisiluun murtuma harvinaisia osteoporoosin hoitoannoksilla Kumuloituu luustoon, käyttö 3–5(–10) vuotta
Denosumabi (ihonalainen)	Osteoporoosin hoitoannos – 60 mg kuuden kuukauden välein Syövän hoitoannos – 120 mg yhden–kolmen kuukauden välein	Vaikutus päättyy nopeasti hoidon loputtua (rebound-murtumat)	Estää syövän hoitoon liittyvän luuntiheyden pienenemistä ja vähentää murtumariskiä aromataasin estäjien käytön aikana	Toistaiseksi ei näyttöä ennusteen paranemisesta	Hypokalsemiariski, jos eGFR < 30 ml/min Leukaluun kuolio ja epätyypillinen reisiluun murtuma osteoporoosiannoksien yhteydessä harvinaisia Ei kumuloidu Lopetuksen yhteydessä harkittava yksilöllisesti bisfosfonaattihoidoa

eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus

mattomissa potilasaineistoissa, mutta alaryhmäanalyyseissa postmenopausaaliset naiset vaikuttavat hyötyn hoidosta (24–26). Kansainvälisen rintasyöpätutkijajärjestön (EBCTCG) 18 766 potilaan meta-analyyseissä bisfosfonaatit vähensivät postmenopausaalisten naisten luustoetäpesäkkeiden riskiä 28 % (absoluuttinen etu 2,2 %) ja rintasyöpäkuolleisuutta 18 % (absoluuttinen etu 3,3 %). Suurin osa tutkimuspotilaista oli saanut liittämissä hoidon osana so-

lunsaalpaajia. Selkeimmän edun bisfosfonaateista saivat vähintään 55-vuotiaana sairastuneet. Hoidon hyötyyn eivät vaikuttaneet käytetty bisfosfonaattivalmiste, annostilaisuus tai syövän biologinen luonne (19).

Meta-analyyseihin mukaan premenopausaaliset naiset eivät hyötynneet bisfosfonaattihoidosta (19). ABCSG-12-tutkimuksessa tsoledronaatti kuitenkin vähensi nuorten, LHRH-analogilla kastroitujen, tamoksifeenia tai aromataasin



KUVA. Mahdollisia vaikutusmekanismeja, jotka voivat selittää bisfosfonaattihoidon rintasyövän ennustetta parantavaa vaikutusta (28).
BP = bisfosfonaatti

estäjää käyttävien naisten syövän uusiutumisen riskiä (14). Puolet suuremmissa AZURE-tutkimuksissa tsoledronaatti sen sijaan lisäsi nuorten premenopausaalisten naisten pehmytkudoksetäpesäkkeiden ja syöpäkuoleman riskiä (20,24). Premenopausaalisten klodronaatin käyttäjien pehmytkudoksetäpesäkeriskin lisääntymistä oli havaittu jo vuosia aiemmin tehdyssä suomalaistutkimuksessa (27).

Syytä bisfosfonaattien erilaiseen ennustevaihtokukseen pre- ja postmenopausaalisilla naisilla ei tunneta. Bisfosfonaateilla on suoria ja epäsuoria vaikutuksia kasvainsoluihin (KUVA) (28). ”Seed and soil” -hypoteesin mukaan bisfosfonaatit muokkaavat luun mikroympäristöä syöpäsoluille epäedulliseksi, mutta vain estrogeeninpuutteen yhteydessä (19,20,24). AZURE-tutkimuksessa tsoledronaatti lisäsi vain niiden nuorten naisten pehmytkudoksetäpesäkeriskistä, joiden syöpäkuolemassa todettiin MAF-esisyöpägeenin monistuma (24).

Denosumabin vaikutus rintasyövän paraneemisennusteeseen on epäselvä. ABCSG-18-tutkimuksessa postmenopausaaliset aromataasin

estäjän käyttäjät satunnaistettiin saamaan puolivuositain joko 60 mg denosumabia tai lumelääkettä. Denosumabiryhmässä viiden vuoden tauditon elossaolo-osuus oli 18 % parempi kuin lumeryhmässä (absoluuttinen etu 1,9 %). Ero näytti kuitenkin selittyvän muiden syöpätautien kuin rintasyövän pienemmällä määrällä hoitoryhmässä, mikä puolestaan lienee sattumaa. Tuloksia luuston etäpesäkeriskin ja kuolleisuuden osalta odotellaan lähivuosina (29). D-CARE-tutkimuksessa annettiin joko 120 mg denosumabia tai lumelääkettä ensin kuukausittain ja sitten kolmen kuukauden välein muun liitännäishoidon ohessa. Denosumabi ei vaikuttanut pre- eikä postmenopausaalisten naisten rintasyövän uusiutumisen riskiin tai kuolleisuuteen (30).

Suosituksien rintasyöpälääkkeiden luustohaittojen hoidosta

Luustohaittojen hoito. Useimmat kansainväliset hoitoalgoritmit lähtevät siitä, että aromataasin estäjiä käyttävien luuntiheyttä seurataan ja

luustolääkitystä harkitaan murtumavaaran mukaan. Luuntiheysmittauksen sijaan on pohditu murtumariskiä kliinisin perustein arvioivan FRAX-laskurin (fracture risk assessment tool) käyttöä, mutta sen ennustearvosta ei ole rintasyöpähoitojen yhteydessä näyttöä (18,31,32).

Aromataasin estäjien käyttöä suunniteltaessa luuntiheysmittaus ja tarvittaessa veren D-vitamiinipitoisuus (plasman kalsidiolipitoisuus) on hyvä tarkistaa ainakin niiltä potilailta, joilla on vähintään yksi muu murtumariskiä lisäävä tekijä tai sairaus (**TAULUKOT 2 ja 3**) (15,18,22). Osteopenia kontrolloidaan ja mahdollisen osteoporoosilääkityksen tehoa arvioidaan luuntiheysmittauksin 2–3 vuoden välein. Premenopausaalisiin sairastuneiden luuntiheyttä seurataan, jos käytössä on LHRH-analogi tai menopaussi muutoin varhaistuu alle 45 vuoden ikään (18).

Osteoporoosilääkitystä suositellaan postmenopausaalisille naisille aromataasin estäjien käytön yhteydessä, jos taustalla on pienienergiainen murtuma yli 50 vuoden iässä, luuntiheysmittauksessa T-luku on huonompi kuin $-2,0$ tai jos lievemmän osteopenian (T-luku alle $-1,5$) lisäksi todetaan vähintään kaksi muuta murtumariskiä lisäävää tekijää (**TAULUKOT 2 ja 3**) (15,18). Kyseeseen tulevat viikoittain suun kautta otettava risedronaatti (35 mg) tai alendronaatti (70 mg), vuosittainen suoneen annettava toledronaatti (5 mg) tai puolivuositainen ihon alle annettava denosumabi (60 mg). Kaikki nämä pienentävät murtumariskiä postmenopausaalisen osteoporoosin yhteydessä, denosumabi ja toledronaatti tehokkaimmin (15,18,22). Premenopausaalisten naisten osteoporoosilääkitystä tulee harkita huolellisesti, koska bisfosfonaatit saattavat ilman tehokasta kastraatiota lisätä syövän uusiutumiseriskiä, kuten edellä mainittiin (2,24).

Lääkkeettömänä hoitona kaikille liitännäishoitoa saaville suositellaan savuttomuutta ja luustoa sopivasti kuormittavaa liikuntaa. Painoa kantavat ja hyppyjä tai suunnanmuutoksia sisältävät lajit kuten pallopelit, tanssi, step-aerobic ja kuntosaliharjoittelu ovat luulle parasta liikuntaa. Kestävyyskunnan kehittämiseen sopivat juoksu ja kävely. Liikuntaa olisi hyvä kertyä 3–5 kertaa viikossa puolesta tunnista tuntiin

TAULUKKO 2. Murtumariskiä lisääviä tekijöitä (15,18).

Aiempi pienienergiainen¹ murtuma yli 50-vuotiaana
Ikä vähintään 65 vuotta
Vanhemman lonkkamurtuma
Glukokortikoidilääkitys vähintään kolmen kuukauden ajan
Menopaussi alle 45-vuotiaana
Tupakointi
BMI enintään 20 kg/m²

¹Kaatumisen tai < 1 m korkeudelta putoamisen seurauksena

TAULUKKO 3. Murtumariskiä lisääviä sairauksia (15,22).

Reumasairaudet
Diabetes
Hyperparatyreoosi
Hypertyreoosi
Hyperkortisolismi
Munuais- tai maksasairaus
Imeytymishäiriöt: keliakia, tulehduksellinen suolistosairaus, mahalaukun poiston jälkitila
Elinsiirto
Pitkittänyt immobilisaatio
Vaikea laktoosi-intoleranssi ilman kalsiumkorvaushoitoa
D-vitamiinin puutos
Runsas alkoholinkäyttö

kerrallaan, mutta jo muutama kävelylenkki viikossa on hyvä tavoite ikääntyville tai liikuntaan tottumattomille (15,22). Kalsiumia tulisi saada 1 000–1 200 mg/vrk, ensisijaisesti ravinnosta ja vain tarvittaessa tableteilla täydentäen, ja D-vitamiinia 10–20 µg/vrk (2,15,22).

Suosituksset rintasyövän ennustetta parantavasta luustolääkityksestä

Yhdysvaltojen ja Kanadan syövänhoidon asiantuntijajärjestöjen (ASCO ja CCO) konsensuslausumassa suositellaan bisfosfonaatteja postmenopausaalisille ja kastroiduille premenopausaalisille naisille (31). Kansainvälinen St. Gallenin hoitosuositus puoltaa bisfosfonaatteja ainakin postmenopausaalisille ja mahdollisesti myös LHRH-analogilla kastroiduille premenopausaalisille naisille (32). Ruotsin valtakunnallisessa rintasyövän hoito-ohjeessa ehdotetaan bisfosfonaatteja vain postmenopausaalisille naisille (33). Bisfosfonaatteja ei suosi-

Ydinasiat

- ▶ Rintasyöpöpotilaan luusto heikkenee ja murtumavaara suurenee hoidon aiheuttaman estrogeeninpuutteen myötä.
- ▶ Postmenopausaalisten aromataasin estäjiä saavien potilaiden murtumariski on suurin.
- ▶ Bisfosfonaatit ja denosumabi estävät luuntiheyden pienenemistä ja osin murtumia.
- ▶ Tsoledronaatti ja klodronaatti vähentävät postmenopausaalisten naisten rintasyövän uusiutumisariskia ja syöpäkuolleisuuttakin.
- ▶ Luustolääkkeiden aloitusaihe ja hoidon kesto arvioidaan niin, että osteoporoosin ja rintasyövän uusiutumisen riski huomioidaan.

tella, jos rintasyövän uusiutumisariski on pieni, ja niiden käyttö on perusteltua vain muun liitännäislääkehoidon yhteydessä. Denosumabia ei ainakaan toistaiseksi käytetä ennustetta parantavalla tavoitteella (31–33).

Kansainvälisissä suosituksissa hoidoksi ehdotetaan antamaan tsoledronaattia 4 mg puolivuositain 3–5 vuoden ajan. Tuoreen tutkimuksen mukaan hoitojakson pidentäminen kahdesta viiteen vuoteen ei kuitenkaan tuo lisähyötyä (34). Klodronaatti 1 600 mg:n päivittäisenä annoksena kolmen vuoden ajan on tsoledronaatin vaihtoehto, mutta suun kautta otettavaan bisfosfonaattihoitoon sitoudutaan huonosti (18). Bisfosfonaatti kannattaa aloittaa jo muun liitännäishoidon alkuvaiheessa (19,31).

Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n hoitosuosituksessa tsoledronaattia ehdotetaan harkittavaksi niille vähintään 55-vuotiaille postmenopausaalisille naisille, joiden rintasyöpä on levinnyt imusolmukkeisiin tai on kooltaan yli 5 cm taikka ulottuu iholle tai lihakseen sekä joiden liitännäishoidossa käytetään sekä solunsalpaajia että aromataasin estäjiä. Tsoledronaattilla pyritään tässä potilasryhmässä pienentämään sekä syövän uusiutumisariskia että hormonihoidon

liittyvää murtumavaaraa. Premenopausaalisille naisille bisfosfonaatteja ei toistaiseksi suositella edes LHRH-analogin käytön yhteydessä, koska erityisesti nuorten naisten lääkkeellinen kastaatio on epävarmaa (2).

Yksi ainoa 5 mg:n tsoledronaattiannos hillitsee luiden aineenvaihduntaa ja kohentaa luuntiheyttä jopa viiden vuoden ajan (35). Puolivuositaiseen 4 mg:n tsoledronaattiannokseen liittyy leukaluun kuolion riski. Vuosittaista antamista ei ole tutkittu paranemissennustetta kohentavan tavoitteen osalta, mutta kun edellä mainittu otetaan huomioon, voidaan tsoledronaattia harkita myös ”osteoporoosiannoksena” 5 mg kerran vuodessa 2–3 vuoden ajan. Bisfosfonaateilla on myyntilupa osteoporoosin ja syövän luustoetäpesäkkeiden hoitoon. Jos tavoitteena on pienentää rintasyövän uusiutumisariskia, käyttö on joka tapauksessa myyntiluvasta poikkeavaa hoitoa (off label -käyttö), mistä on kerrottava potilaalle.

Luustolääkkeiden haitat

Tsoledronaatin tavallisin haitta on flunssan kaltainen oireilu muutamana hoitoa seuraavana päivänä. Oireita voi helpottaa parasetamolilla tai ibuprofeenilla. Joillakin potilailla esiintyy yleensä merkityksetöntä kreatiniiniarvon suurenemista sekä silmien ärtymistä ja jopa iriittiä. Vakavat haitat kuten vaikea silmätulehdus ja epätyypillinen reisiluun murtuma ovat harvinaisia (alle 0,1 %). Suun kautta otettaviin bisfosfonaatteihin voi liittyä ruoansulatuskanavan ärsytysoireita ja denosumabiin hypokalsemiaa erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (15,22). **TAULUKOSSA 1** kuvataan luustolääkkeiden haittoja.

Leukaluun kuolion riski lisääntyy kumulatiivisen läikeannoksen suurentuessa. Osteoporoosin hoitoannoksen, 5 mg tsoledronaattia kerran vuodessa, yhteydessä riski on vain 0,017 %, mutta 4 mg tsoledronaattia puolivuositain aiheuttaa leukaluun kuoliota 0,7–2 %:lle potilaista muutaman vuoden kuluessa (31,36).

Luustolääkkeitä käyttävien hammashoidosta on hiljattain laadittu HUS:n ja HYKS:n alueen hoitopolku. Leukaluuongelmien ehkäisemiseksi suositellaan hammaslääkärin arviota. Ennen

luustolääkityksen aloitusta poistetaan huono-ennusteiset hampaat ja annetaan limakalvon parantua kolme kuukautta. Luustolääkityksen aikana vältetään hampaiden poistoa ja muita leukaluuhun kajoavia toimenpiteitä. Välttämättömät toimenpiteet tehdään mieluiten erikoissairaanhoidossa, mikrobilääkityksen suojin ja niin, että limakalvo haavaa suljetaan. Luustolääke tautotetaan kolmeksi kuukaudeksi ennen ja jälkeen toimenpiteen (37).

Lopuksi

Rintasyövän liitännäishoidoista erityisesti aromataasin estäjät heikentävät luustoa. Bisfosfonaatit ja denosumabi estävät hoitoon liittyvää luuntiheyden pienenemistä ja vähentävät

myös murtumariskiä. Bisfosfonaatit kohentavat hieman yllättäen myös rintasyövän paranemissennustetta ja vähentävät kuolleisuutta jonkin verran, mutta vain vaihdevuodet ohittaneilla naisilla.

Luustolääkkeiden käyttöön niin, että tavoitteena on rintasyövän ennusteen parantaminen, liittyy avoimia kysymyksiä alkaen hoidon kohderyhmästä, optimaalisesta lääkevalmisteesta ja hoitokaaviosta. Pienintä tehokasta tsoledronaattiannosta rintasyövän liitännäishoidon yhteydessä ei tunneta. Olisi mielenkiintoista selvittää, riittäisikö jopa yksittäinen annos liitännäishoidon alussa tuomaan toivotun hyödyn potilasystävällisesti ja vähäisin haitoin sekä murtumien estämisen että syövän paranemisen kannalta. ■

LEENA VEHMANEN, LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
HYKS Syöpäkeskus

NIINA MATIKAINEN, dosentti, endokrinologian ja sisätautien erikoislääkäri
HYKS Vatsakeskus, Meilahden sairaala, endokrinologia, HUS
Tutkimusohjelmayksikkö CAM, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Leena Vehmanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Amgen, Bayer), Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer, Lilly, Roche, Syöpäjärjestöjen asiantuntijalääkäri)

Niina Matikainen: Apuraha (Novo Nordisk), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Amgen, Novo Nordisk, MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (työnantajajan toimeksianto: Sanofi, Amgen, Novo Nordisk, Ipsen, Pfizer), muut sidonnaisuudet (konsultointi Orion, Sanofi, Novo Nordisk)

SUMMARY

Bone modifying agents in early breast cancer

Prognosis of early breast cancer has greatly improved, while it remains the most common malignancy among women. Most of the current adjuvant therapies cause estrogen deficiency and thus predispose to osteoporosis and elevated fracture risk. Therefore, all patients need assessment of bone risk factors. Therapeutic options include bisphosphonates and denosumab, which improve bone density and some also reduce fracture risk among breast cancer patients. Zoledronic acid and clodronate have been shown also to reduce breast cancer recurrence and mortality in postmenopausal women. The indications and duration of treatment are dependent on the menopausal status, fracture risk and probability of breast cancer recurrence.

KIRJALLISUUTTA

1. Syöpätilastosovellus [verkkotietokanta]. Suomen Syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/>.
2. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2019. Suomen Rintasyöpäryhmä Ry 2019.
3. Manolagas S, Jilka R. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling – emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332:305–11.
4. Ramaswamy B, Shapiro C. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:763–75.
5. Chen Z, Maricic M, Bassford T, ym. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women’s Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165:552–8.
6. Swain S, Land S, Ritter M, ym. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113:315–20.
7. Shapiro C, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306–11.
8. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, ym. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 2001; 37:2373–8.
9. Powles T, Hickish T, Kanis JA, ym. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78–84.
10. Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, ym. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24:675–80.
11. Smith I, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2431–42.
12. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015;386:1341–52.
13. Eastell R, Adams J, Coleman R, ym. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008;26:1051–7.
14. Gnani M, Mlineritsch B, Luschin-Eben-greuth G, ym. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008;9:840–9.
15. Osteoporosi. Käypä hoito – suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 14.02.2018]. www.kaypahoito.fi.
16. Shapiro C, Halabi S, Hars V, ym. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer* 2011;47:683–9.
17. Brufsky A, Harker W, Beck J, ym. Final 5-year results of Z-FAST trial: adjuvant zoledronic acid maintains bone mass in postmenopausal breast cancer patients receiving letrozole. *Cancer* 2012; 118:1192–201.
18. Hadji P, Aapro M, Body JJ, ym. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017;7:1–12.
19. Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386:1353–61.
20. Coleman R, Cameron D, Dodwell D, ym. AZURE investigators. Adjuvant zoledronic acid in patients with early breast cancer: final efficacy analysis of the AZURE (BIG 01/04) randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:997–1006.
21. Cummings S, Ferrari S, Eastell R, ym. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190–8.
22. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, ym. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019;30:3–44.
23. Gnani M, Pfeiler G, Dubsky P, ym. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433–43.
24. Coleman R, Collinson M, Gregory W, ym. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow-up of the AZURE randomized clinical trial (BIG 01/04). *J Bone Oncol* 2018;13:123–35.
25. Paterson A, Anderson S, Lembersky B, ym. Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:734–42.
26. Von Minckwitz G, Möbus V, Schneeweiss A, ym. German adjuvant intergroup node-positive study: a phase III trial to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3531–9.
27. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, ym. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol* 2004;43:650–6.
28. Holen I, Coleman RE. Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12:214.
29. Gnani M, Pfeiler G, Steger G, ym. Adjuvant denosumab in postmenopausal patients with hormone receptor-positive breast cancer (ABCSG-18): disease-free survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:339–51.
30. Coleman R, Finkelstein D, Barrios C, ym. Adjuvant denosumab in early breast cancer: First results from the international multicenter randomized phase III placebo controlled D-CARE study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl 15):501.
31. Dhesy-Thind S, Fletcher G, Blanchette P, ym. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:2062–81.
32. Curigliano G, Burstein H, P Winer E, ym. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28:1700–12.
33. Nationell vårdprogram bröstcancer. Regionala cancercentrum i samverkan 2018. www.cancercentrum.se.
34. Janni W, Schneeweiss A, Rezaei M, ym. Extended adjuvant bisphosphonate treatment over five years in early breast cancer does not improve disease-free and overall survival compared to two years of treatment. San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) 5.12.–9.12.2017, abstract GS1–06.
35. Grey A, Bolland M, Horne A, ym. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone* 2012;50:1389–93.
36. Otto S, Pautke C, van der Wyngaert T, ym. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Res* 2018; 69:177–87.
37. Antiresorptivista lääkitystä saavien potilaiden hammashoito. Hoitoketjut. HUS-HYKS / Suu- ja leukasairauksien linja. Terveysportti, Duodecim 19.11.2018. www.terveysportti.fi/apps/ltk/shp01280.