Leena Vehmanen
LT, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri
HUS Syöpätautien klinikka

Rintasyöpä ja osteoporoosi

Kahdella viidestä yli 50-vuotiaasta naisesta murtuu jäljellä olevan elämän aikana ranne, nikama tai lonkka. Osteoporoosi, ikääntyminen ja kaatumisherkkyys suurentavat murtumariskiä. Rintasyövän sairastaneiden murtumariski on tavanomaista suurempi – syynä tähän ovat rintasyövän liitännäishoitojen usein epäedulliset vaikutukset luustoon. Erityisesti solunsalpaajahoitoihin liittyvä ennenaikainen menopaussi ja toisaalta vaihdevuosien jälkeisen rintasyövän hormonihoidossa käytettävät aromataasinestäjät voivat altistaa osteoporoosille ja murtumille.

Luustossa tapahtuu jatkuvaa muokkautumista osteoklastien hajottaessa vanhaa luuta ja osteoblastien muodostaessa uutta luuainesta. Terveellä premenopausaalisella naisella luun hajoaminen ja muodostuminen pysyvät tasapainossa mutkikkaan säätelyjärjestelmän ansiosta. Menopaussissa tämä säätelyjärjestelmä häiriytyy, sillä estrogeenin puute lisää osteoklastien aktiivisuutta. Osteoblastit eivät pysty tätä kompensoimaan, jolloin luuta hajoaa enemmän kuin muodostuu, luuntiheys pienenee ja luun rakenne heikkenee lisäten osteoporoosin kehittymisen ja murtuman riskiä (1).

Rintasyöpään sairastuvien naisten luuntiheys on tutkimusten mukaan diagnoosihetkellä jopa parempi kuin terveiden verrokkien (2). Sen sijaan rintasyövän sairastaneilla osteoporoosin ja luunmurtumien riski on suurentunut. Womens Health Initiative -seurantatutkimuksessa rintasyövän sairastaneiden murtumariski todettiin 15 % suuremmaksi kuin verrokkien (3). Vaikka rintasyöpään sairastuvien naisten luuntiheys olisi siis alkujaan normaali, rintasyöpähoitojen aiheuttama estrogeeninpuute pienentää luuntiheyttä altistaen sekä osteoporoosille että murtumille.

Solunsalpaajahoidon luustovaikutukset

Leikkauksen jälkeisenä liitännäislääkityksenä annettu yhdistelmäsolunsalpaajahoito vähentää varhaisen vaiheen rintasyövän uusiutumia ja kuolleisuutta. Solunsalpaajahoito aiheuttaa kuitenkin useimmille premenopausaalisille naisille kuukautiskierron päättymisen. Luonnollisen menopaussin jälkeen luuntiheys pienenee 1–2 prosentin vuosivauhtia, mutta solunsalpaajahoitoon liittyvä ennenaikainen menopaussi ja estrogeeninpuute aiheuttavat jopa 7–8 prosentin menetyksen lannerangan luumassasta ensimmäisen kuukautisten päättymistä seuraavan vuoden aikana (4).

Endokriininen hoito

Selektiivisistä estrogeenireseptorin muuntelijoista (SERM) laajimmassa käytössä on antiestrogeeni tamoksifeeni. Viiden vuoden tamoksifeenihoito puolittaa hormonivastaavan rintasyövän uusiutumisriskin. Tamoksifeeni vaikuttaa luussa estrogeenin tavoin ja vähentää postmenopausaalista luuntiheyden menetystä ja mahdollisesti myös pienentää murtumariskiä. Premenopausaalisilla naisilla tamoksifeeni taas kilpailee endogeenisen estrogeenin kanssa estrogeenireseptoriin sitoutumisesta ja jopa heikentää luuntiheyttä (5). Tamoksifeenin epäedulliset luuntiheysvaikutukset premenopausaalisilla naisilla ovat kuitenkin vähäisemmät kuin

solunsalpaajahoitojen aiheuttamaan munasarjasuppressioon liittyvät.

Munasarjasuppressio parantaa hormonireseptoripositiivisen ("hormonivastaavan") rintasyövän eloonjäämisennustetta premenopausaalisilla naisilla verrattuna hoitamattomiin potilaisiin. Premenopausaalisen naisen hormonaalisena liitännäishoitona käytetään tavallisimmin viiden vuoden pituista tamoksifeenilääkitystä. Alle 40-vuotiailla suuren uusimisriskin potilailla voidaan tamoksifeenin rinnalla harkita munasarjatoiminnan sammuttamista muutaman vuoden ajaksi ihonalaisesti annosteltavalla LHRH-analogilla. Hormonihoito tamoksifeenilla ja LHRH-analogi goserelliinilla kuitenkin pienentää lannerangan luuntiheyttä lähes 10 prosenttia kolmessa vuodessa ja tämä korjautuu vain osittain hormonihoidon päätyttyä (6).

Aromataasinestäjät kuuluvat postmenopausaalisen naisen hormonivastaavan rintasyövän hoitoon, koska ne estävät taudin uusiutumia jopa tamoksifeenia tehokkaammin. Endogeenista estrogeenia syntyy postmenopaussissa aromataasientsyymin avulla. Aromataasinestäjät salpaavat tämän entsyymin toimintaa ja pienentävät veren estrogeenipitoisuuden mittaamattomiin, mikä on edullista rintasyövän hoidon kannalta, mutta vaikuttaa epäsuotuisasti luuntiheyteen. Aromataasinestäjät jaetaan steroidaalisiin aromataasin inaktivaattoreihin (eksemestaani) ja nonsteroidaalisiin aromataasin inhibiittoreihin (anastrotsoli ja letrotsoli). Aromataasinestäjiä voidaan käyttää rintasyövän liitännäishoidossa joko yksinään viiden vuoden ajan tai vaihtovuoroisesti tamoksifeenin kanssa.

Viiden vuoden hormonihoito letrotsolilla tai anastrotsolilla pienentää luuntiheyttä, ja murtumia todetaan useammin (10 %) kuin tamoksifeenihoidon saaneilla (7 %) (7,8). Vaihtovuoroinen hormonihoito, jossa letrotsolista siirrytään kahden vuoden jälkeen tamoksifeeniin kolmen vuoden ajaksi, ei kuitenkaan suurenna murtumariskiä tamoksifeeniin verrattuna. Sen sijaan päinvastainen hoitojärjestys, jossa muutaman vuoden tamoksifeenihoidon jälkeen vaihdetaan letrotsoliin, anastrotsoliin tai eksemestaaniin, näyttää suurentavan murtumariskiä tamoksifeenimonoterapiaan verrattuna (7,9,10).

Osteoporoosiriskin arviointi

Osteoporoosin diagnoosi perustuu ensisijaisesti reisiluun kaulasta (vähemmän virhelähteitä) ja toissijaisesti lannerangasta kaksienergiaisella röntgenabsorptiometrialla (DXA) mitattuun luuntiheyteen. WHO:n määritelmän mukaan osteoporoosia sairastavan luuntiheys on vähintään 2,5 keskihajontaa (SD) pienempi kuin terveiden 20–40-vuotiaiden naisten (T-score ≤ –2,5). Osteopenialla tarkoitetaan lievemmin pienentynyttä luuntiheyttä (–2,5 < T-score ≤ –1).

Murtumariski kasvaa luuntiheyden pienentyessä ja on suurin osteoporootikoilla. Toisaalta suurin osa murtumista sattuu naisille, joiden luuntiheys on enintään osteopeniatasoisesti pienentynyt. Murtumariskin arviointiin on käytettävissä myös internettyökalu, FRAX-indeksi, joka ottaa huomioon useita murtumariskiin vaikuttavia tekijöitä myös ilman tietoa luuntiheydestä (www.shef.ac.uk/FRAX). Aiemmin sairastettu murtuma ja ikääntyminen ovat tärkeimmät murtumariskiä suurentavat tekijät. Muita osteoporoosin (ja luunmurtuman) riskitekijöitä ovat sukurasitus, immobilisaatio, imeytymishäiriöt, kuten keliakia ja laktoosi-intoleranssi, tupakointi, hento ruumiinrakenne, monet krooniset sairaudet ja lääkehoidoista erityisesti peroraaliset kortikosteroidit (11). Kaatumisriskiä lisäävät tekijät suurentavat myös murtumariskiä – kaatuminen on yleensä ainakin ranne- ja lonkkamurtuman välitön syy.

Keitä rintasyöpään sairastuneita sitten tulisi ohjata luuntiheysmittaukseen? Aiheeseen on otettu vaihtelevasti kantaa useissa kansallisissa ja kansainvälisissä hoitosuosituksissa. Kritiikitön luuntiheysmittausten teettäminen "kaikille" ei ole kustannusvaikuttavaa eikä ajankäytöllisestikään järkevää – kokonaisriski ratkaisee! Luuntiheysmittausta voidaan suositella ainakin seuraavissa tilanteissa:

1) viiden vuoden aromataasinestäjälääkitys
2) vaihtovuoroinen hormonihoito > 65-vuotiaalla ja muita yllämainittuja riskitekijöitä
3) tamoksifeenin ja LHRH-analogin yhteiskäyttö
4) varhainen menopaussi
5) aiempi pienienergiainen murtuma.

Rintasyöpähoitojen luustohaittojen ennaltaehkäisy

Kaikkia solunsalpaajahoitoa tai tamoksifeenia liitännäishoitona saavia premenopausaalisia sekä aromataasinestäjiä käyttäviä postmenopausaalisia naisia tulisi ohjeistaa luustoa suojaavista toimenpiteistä: kalsiumin ja D-vitamiinin riittävästä saannista, oikeista liikuntatottumuksista ja tupakoinnin välttämisestä. Suositusten mukaisesti kalsiumia tulisi saada päivittäin 800–1 200 mg, ja tässä huomioidaan myös ravinnosta (erityisesti maitotaloustuotteet) saatava kalsium; kalsiumin puute on sekaravintoa käyttävillä suomalaisilla harvinaista. Sen sijaan riittämätön D-vitamiinin saanti on näillä leveysasteilla tavallista, ja rintasyövän liitännäishoitojen yhteydessä suositellaankin 10–20 ug päivittäistä D-vitamiinilisää.

Bisfosfonaatteja käytetään osteoporoosin hoitoon ja pitkittyvän glukokor-

tikoidihoidon yhteydessä myös ennaltaehkäisyyn. Bisfosfonaatit vähentävät luun resorptiota aikaansaamalla osteoklastien inaktivaatiota ja apoptoosia. Bisfosfonaatit jaetaan luonnollista pyrofosfaattia muistuttaviin (klodronaatti ja etidronaatti) ja aminobisfosfonaatteihin (pamidronaatti, alendronaatti, risendronaatti, ibandronaatti ja tsoledronihappo). Uudempi tulokas osteoporoosihoidossa on osteoklasteja aktivoivaa ns. RANK-ligandia estävä monoklonaalinen vasta-aine denosumabi. Sekä bisfosfonaatteja että denosumabia on tutkittu myös rintasyöpähoitojen haitallisten luustovaikutusten estossa.

Vaikka peroraalisillakin bisfosfonaateilla on luustoa suojaavaa vaikutusta, suonensisäisesti annosteltu tsoledronihappo vaikuttaa bisfosfonaateista tehokkaimmalta rintasyöpähoidon luustohaittojen estäjältä. Kolmen kuukauden välein annosteltu tsoledronihappo estää solunsalpaajahoitoon ja sen aiheuttamiin ennenaikaisiin vaihdevuosiin liittyvän luuntiheyden pienenemisen (12). Puolivuosittain suoneen annettu tsoledronihappo estää sekä kombinoituun tamoksifeeni-gosereliinihoitoon premenopausaalisilla että letrotsolihoitoon postmenopausaalisilla potilailla liittyvän luuntiheyden pienenemisen (6,13). Ihonalaisesti puolen vuoden välein annosteltava denosumabi estää myös aromataasinestäjiin liittyvän luuntiheyden pienenemisen (14).

Viime vuosina bisfosfonaattien mahdolliset vaikutukset rintasyövän ennusteeseen ovat herättäneet vilkasta keskustelua. Noin tuhannen potilaan aineistoissa tsoledronihapon yhdistäminen premenopausaalisten naisten hormonihoitoon (gosereliini + tamoksifeeni/anastrotsoli) ja postmenopausaalisilla aromataasinestäjä letrotsoliin pienensi rintasyövän uusimisriskiä (13,15). Suuressa yli 3 000 potilasta käsittävässä AZURE-tutkimuksessa tsoledronihapon yhdistäminen rintasyövän solunsalpaaja- ja/tai hormonihoitoon ei kuitenkaan vaikuttanut ennusteeseen (16). Myöskään yli 3 000 potilaan tutkimuksissa peroraalisella klodronaatilla tai ibandronaatilla ei ollut rintasyövän ennustetta parantavaa vaikutusta (17,18).

Osteoporoosin hoito rintasyövän sairastaneella

Ylläkuvatuissa tutkimuksissa luustolääkitys, erityisesti tsoledronihappo, näytti suojaavan rintasyövän liitännäishoidon aiheuttamalta luuntiheyden laskulta. Luuntiheyttä kohentavasta lääkityksestä on kuitenkin hyötyä ainoastaan, mikäli sen avulla voidaan myös estää murtumia, eikätällaista näyttöä ole vielä saatu. Luustolääkityksen vaikutus rintasyövän ennusteeseen on myös toistaiseksi jäänyt epäselväksi. Suurissa potilastutkimuksissa bisfosfonaatit eivät ole parantaneet rintasyövän ennustetta, vaikkakin alaryhmäanalyyseissä on saatu esiin edullista vaikutusta syvän estrogeeninpuutteen yhteydessä (13, 15,16).

Koska osteoporoosilääkityksen murtumariskiä pienentävästä vaikutuksesta ei ainakaan toistaiseksi ole liitännäishoidon yhteydessä näyttöä, rintasyövän sairastaneillekin sitä voi suositella vain luuntiheysmittauksessa todetun osteoporoosin (T-score ≤ –2,5) tai pienienergiaisen murtuman yhteydessä. Joissakin hoitoalgoritmeissä lääkityksen katsotaan kuitenkin olevan perusteltua jo lievemmin pienentyneen luuntiheyden yhteydessä, etenkin jos aromataasinestäjähoidossa olevalla potilaalla on useita muita osteoporoosin riskitekijöitä (19). Mikäli FRAX-laskuri ilmoittaa luunmurtumariskin olevan yli 20 % seuraavien kymmenen vuoden aikana, voidaan tätä pitää lääkehoitoa puoltavana tekijänä osteoporoosia lievemminkin pienentyneen luuntiheyden yhteydessä. Bisfosfonaattihoidon aloittamista nuorelle naiselle tulisi harkita tarkoin. Bisfosfonaatit säilyvät luussa pitkään ja vapautuvat sieltä hiljalleen "uuteen kiertoon", eikä niiden turvallisuutta esimerkiksi mahdollisen myöhemmän raskauden aikana ole varmistettu (11).

Rintasyövän sairastaneen naisen osteoporoosin hoito noudattelee pääosin tavanomaisia hoitosuosituksia. Peroraaliset bisfosfonaatit alendronaatti 70 mg ja risedronaatti 35 mg kerran viikossa pienentävät merkitsevästi sekä nikama- että lonkkamurtumien riskiä, ibandronaatti ainakin nikamamurtumien riskiä. Mikäli peroraalinen hoito aiheuttaa ruoansulatuskanavan haittoja tai komplianssi on riittämätöntä, murtumariskiä tehokkaasti pienentäviä vaihtoehtoja ovat tsoledronihappo i.v. kerran vuodessa tai denosumabi s.c. puolivuosittain. Kalsium- ja D-vitamiinisubstituutiosta tulee huolehtia. Lääkehoidon tehon seurannassa käytetään luuntiheysmittausta ja erityistilanteissa luuston aineenvaihduntaa kuvaavia laboratoriotutkimuksia. Osteoporoosihoidon pituus määräytyy yksilöllisesti tehon ja siedettävyyden mukaan, mutta pitkäaikaishoidon harvinaisten haittojen (leukaluun osteonekroosi, reisiluun epätyypillinen murtuma) varalta lääkityksen tauottamista suositellaan harkittavaksi viiden vuoden hoitojakson jälkeen (11).

Lopuksi

Rintasyövän liitännäislääkehoitoa suositellaan, mikäli syövän uusimisriskin arvellaan ylittävän 10 % diagnoosia seuraavien kymmenen vuoden kuluessa. Tämä tarkoittaa sitä, että valtaosa Suomessa rintasyöpään vuosittain sairastuvista lähes 5 000 naisesta saa solunsalpaajahoitoa, endokriinista hoitoa tai molempia. Liitännäishoitojen aiheuttamaa luuntiheyden pie-

nenemistä on tutkimusten puitteissa voitu vähentää ja jopa estää luustolääkityksellä. Luuntiheyttä kohentavasta lääkityksestä on kuitenkin hyötyä ainoastaan, mikäli sen avulla voidaan myös estää murtumia – tällainen näyttö ainakin toistaiseksi puuttuu. Luustolääkkeiden vaikutuksesta murtumariskiin ja mahdollisesti rintasyövän ennusteeseenkin saataneen lähivuosina lisätietoa useista käynnissä olevista tutkimuksista.

Kirjallisuutta:

1. Lindsay R, Cosman F. Pathophysiology of Bone Loss. Kirjassa: Lobo RA, toim. Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 1999, s. 305–14.
2. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. Semin Oncol 2003;30:763–75.
3. Chen Z, Maricic M, Bassford TL ym. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med 2005;165:552–58.
4. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M ym. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. J Clin Oncol 1997;15:1341–7.
5. 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.
6. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth 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.
7. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A ym. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009;361:766–76.
8. Eastell R, Adams JE, Coleman RE ym. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial. J Clin Oncol 2008;26:1051–7.
9. Jakesz R, Jonat W, Gnant M ym. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO-95 trial. Lancet 2005;366:455–62.
10. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF ym. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. Lancet 2007;369:559–70.
11. Osteoporoosi [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2006 [päivitetty 11.10.2006]. www.kaypahoito.fi.
12. Shapiro CL, Halabi S, Gibson G ym. Effect of zoledronic acid (ZA) on bone mineral density (BMD) in premenopausal women who develop ovarian failure (OF) due to adjuvant chemotherapy (AdC): First results from CALGB trial 79809. J Clin Oncol 2008;26:abstr 512.
13. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H ym. Zoledronic acid for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Ann Oncol 2013;24:398–405.
14. Ellis G, Bone H, Chlebowski R ym. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:4875–82.
15. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G ym. Long-Term Follow-Up in ABCSG-12: Significantly improved overall survival with adjuvant zoledronic acid in premenopausal patients with endocrine-receptor–positive early breast cancer. Abstract. San Antonio Breast Cancer Symposium 2011, San Antonio USA].
16. Coleman R, Marshall H, Cameron D ym. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. N Engl J Med 2011;365:1396–405.
17. 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.
18. von Minckwitz G, Möbus V, Schneeweiss A ym. Germen adjuvant intergroup node-positive study: A phase II study to compare oral ibandronate versus observation in patients with high-risk early breast cancer. J Clin Oncol 2013 Aug 26. Epub ahead of print.
19. Hadji P, Aapro M, Body J ym. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer:practical guidance for prevention and treatment. Ann Oncol 2011; 22:2546–55.