

## SHËNDETI KOCKOR NË KANCERIN E GJIRIT

**Brunilda Profka-Haxhiu**

Asistent,  
Fakulteti i Mjekësisë,  
Universiteti i Prishtinës

Specialist i Onkologjisë  
Qendra Klinike Universitare e  
Kosovës

Korrespondenca:  
brunilda.haxhiu@outlook.com

Kanceri i gjirit mbetet kanceri më i shpeshtë dhe shkaktari kryesor i vdekjeve nga kanceri te gratë në mbarë botën. Zhvillimet e dekadave të fundit në diagnostikimin dhe trajtimin e kancerit të gjirit kanë përmirësuar ndjeshëm mbijetesën. Shkalla e mbijetesës 5-vjeçare e raportuar vitet e fundit është gati 98% për stadet e hershme të sëmundjes.

Përmirësimi i mbijetesës ka nxjerrë në fokus kujdesin ndaj pacienteve në shëndetin e përgjithshëm, në funksionet autonome dhe kualitetin e jetës. Pacientët me kancer gjiri përballen me sfidat e integritetit skeletor madje edhe para shfaqjes së metastazave kockore. Risku i frakturave është i rritur te pacientet me kancer gjiri të diagnostikuara herët krahasuar me gratë e së njëjtës moshë pa kancer gjiri dhe jo vetëm kanceri në vetvete por edhe terapia hormonale afatgjatë e rrit rrezikun për fraktura.

Për shkak se terapitë adjuvante për kancer gjiri mundet të frenojnë direkt ose indirekt estradiolin përmes bllokimit të prodhimit ose funksionit të tij, ato shoqërohen me humbje më të madhe të densitetit mineral të kockës se sa ajo e observuar gjatë menopauzës te gratë pa kancer gjiri. Si rrjedhim rreziku për fraktura rritet ndjeshëm.

Frakturat e pelvikut veçanërisht mund të rrisin vdekshmërinë, të komprometojnë lëvizshmërinë dhe autonominë, reduktojnë kualitetin e jetës dhe kanë pasojë kufizuese jetësore pasi që rrisin riskun për tromboza të venave të thella dhe tromboembolive pulmonare. Në stadin e avancuar të sëmundjes karakteristike janë metastazat kockore të cilat mbesin shkaktar i rëndësishëm i morbiditetit dhe mortalitetit.

Shëndeti kockor gjatë terapisë adjuvante në kancerin e hershëm të gjirit

Zgjedhja e terapive adjuvante (kimioterapi, hormonoterapi apo target terapi apo të kombinuara) pas kirurgjisë në kancerin e hershëm të gjirit përcaktohet nëpërmjet imunohistokimisë, nga ku del statusi hormonal i tumorit primar. Pacientet që kanë mbishprehje të receptorëve estrogen dhe progesteron, janë kandidatë për terapi hormonale për një kohë të gjatë, si tamoksifen, inhibitorë të aromatazës, agonistë të hormonit çlirues të hormonit luteinizues (LHRH) si goserelina.

Këto terapi kontribuojnë në humbjen e densitetit kockor duke ulur nivelet e estrogenit nëpërmjet supresionit ovarial ose duke interferuar në rrugën sinjalizuese të estrogenit që ndodh prej tamoksifenit në gratë në premenopauzë. Përveç terapisë hormonale, disa prej agjentëve citostatikë mund të prekin direkt kockën duke rezultuar në ulje të shpejtë të densitetit mineral kockor (DMK). Vet kimioterapia ndikon në disfunkcionin ovarial duke induktuar menopauzën e parakohshme te gratë premenopauzante. Humbja e densitetit kockor e induktuar nga terapitë është shumë e shpeshtë me kombinimin e kimioterapisë dhe hormonoterapisë në kancerin e gjirit duke rritur ndjeshëm rrezikun për fraktura.

**Rreziku për fraktura në këtë kategori**

Te gratë me kancer gjiri të hershëm, rreziku për fraktura influencohet edhe nga faktorë të pavarur nga kanceri që përfshijnë moshën mbi 65 vjeç, raca e bardhë, indeksi i masës trupore i ulët, historia familjare për fraktura pelviku, historia personale për fraktura pas moshës 50 vjeç, përdorimi oral për një kohë të gjatë i kortikosteroideve, për më shumë se 6 muaj, osteoporozë dhe duhan pirja.

Diferencat në efektin e humbjes së densitetit kockor për regjime të ndryshme të terapisë hormonale në gratë në pre dhe post menopauzë mund të dëmtojnë aftësinë e njohjes së humbjes kockore në të dyja gjendjet pre dhe post menopauzë sepse veprojnë me mekanizma të ndryshëm. Tamoksifeni është një modulator i estrogenit që siguron disa benefite mbrojtëse të humbjes së densitetit kockor në gratë postmenopauzante. Por nga ana tjetër tamoksifeni rrit rrezikun për tumore uterine dhe tromboemboli. Vitet e fundit inhibitorët e aromatazës kanë treguar efikasitet të rritur dhe profil sigurie krahasuar me tamoksifenin në gratë post-menopauzante hormon receptor pozitiv. Për shkak se inhibitorët e aromatazës (IA) parandalojnë sintezën e estradiolit në indet periferike, ato reduktojnë estrogenin qarkullues përtej niveleve që arrihen nga menopauza natyrale. Si rrjedhojë përdorimi i IA- zës shoqërohet me humbje të përshpejtuar të densitetit mineral kockor (DMK) dhe rrezik më të lartë për fraktura. Tamoksifeni nga ana tjetër konkurren me sinjalet e estrogenit endogjen në gratë në premenopauzë, duke çuar në humbje të densitetit mineral kockor pavarësisht se nëse përdoret si monoterapi apo i kombinuar me supresionin ovarial me agonistët e hormonit çlirues luteinizues (LHRH). Gratë premenopauzante me supresion ovarial të kthyeshëm përjetojnë humbje të densitetit kockor afërsisht 7% në zonën lumbare gjatë vitit të parë dhe humbja vazhdon gjatë gjithë kohës së trajtimit.

Për më tepër ablacioni ovarial prematurë në gratë premenopauzante që marrin kimioterapi e përshpejton humbjen e densitetit mineral kockor. Ruajtja e këtij të fundit gjatë terapive adjuvante është një shqetësim madhor në menaxhimin e këtyre pacienteve me stad të hershëm të kancerit të gjirit. Arsyeja është sepse këto terapi merren për një kohë të gjatë dhe në mënyrë kumulative rritet risku i tyre për humbje të densitetit mineral kockor dhe fraktura.

**Vlerësimi i shëndetit kockor**

Bazuar në evidencat aktuale, matja e densitetit mineral kockor rekomandohet për gjithë pacientët dhe është esenciale për gratë në premenopauzë (<45 vjeç) që janë me supresion ovarial ose gratë postmenopauzante që marrin inhibitor të aromatazës. Në gjithë pacientët, pavarësisht statusit menopauzal dhe tipit të terapisë adjuvante të përshkruar, vlerësimi i faktorëve të riskut për fraktura të cilat janë indeksi i masës trupore,

përdorimi i kortikosteroideve, duhanpirja siguron një vlerësim më të qartë në baza individuale. Gjithashtu rekomandohet matja e niveleve të kalciumit në gjak, e hormoneve të tiroides, hormoneve të parathormonit, matja e niveleve të vit. D.

Strategjitë për të parandaluar humbjen kockore gjatë terapisë hormonale për kancerin e gjirit

Te gratë premenopauzante përdorimi i bisfosfonateve intravenoze ka dhënë përfitime të dëshmuara nga disa studime të mëdha klinike.

Për shkak se shkalla e humbjes së densitetit mineral kockor gjatë kimioterapisë është më e madhe se sa gjatë menopauzës natyrale, studimet klinike kanë dëshmuar një epërsi të dozimit më të shpeshtë të acidit zolendrenik. Bazuar në evidenca, marrja dy herë në vit e acidit zolendrenik 4mg i.v. ka treguar aktivitet të qëndrueshëm në gratë premenopauzante dhe postmenopauzante që marrin terapi hormonale.

Udhëzimet për menaxhimin e humbjes kockore gjatë terapisë adjuvante në kancerin e gjirit

Algoritmi i zhvilluar nga paneli i ekspertëve evropian rekomandon vlerësimin e faktorëve të riskut për fraktura dhe humbje të densitetit mineral kockor me terapi imediate me bisfosfonate për pacientët që kanë pikëzimin T më pak se 2 ose së paku 2 faktorë rreziku për fraktura pavarësisht pikëzimit të humbjes së densitetit mineral kockor. (fig.1) Gratë me kancer gjiri që paraqesin pikëzim T-score normal në diagnostikim mund të mos i nënshtrohen monitorimit vjetor të DMK përveç se kur zhvillojnë humbje të thellë të DMK gjatë vitit të parë të terapisë

me inhibitor të aromatazës ose kanë rreziqe të tjera për fraktura. Në pacientët me "risk të ulët për fraktura" vlerësimi i DMK në harkun kohor 12 mujor ose 48 mujor është adekuat. Monitorimi periodik i DMK është i preferuar çdo vit gjatë terapisë për pacientet që marrin bisfosfonate orale.

Strategjitë për të parandaluar metastazat kockore

Rëndësia e kockës në metastazat e kancerit të gjirit

Predispozita e qelizave të kancerit të gjirit që përhapen në kocka është tashmë e njohur. Stephen Paget përshkroi një shekull më parë afinitetin e kancerit të gjirit për kockat duke përdorur hipotezën "Seed and Soil", pra fara dhe dheu. Implantimi i metastazave në kockë krijon një rreth vicioz, ku destruksioni kockor nga osteoklastet i aktivizuar nga qelizat kanceroze rezulton në çlirimin e faktorëve të rritjes, që stimulojnë më tej proliferimin tumoral. Agjentët antirezortiv siç janë bisfosfonatet mund ta prishin këtë rreth vicioz, duke e bërë kështu mikromjedisin kockor më pak të favorshëm ndaj proliferimit të metastazave kockore të kancerit të gjirit. Për më tepër, kocka luan një rol qendror në strehimin e qelizave staminale të kancerit gjatë terapisë anti - kancerogjene. Pra është e dukshme që palca kockore padashur është si strehim për qelizat tumorale. Mikromjedi i palcës së kockës është i pasur me molekulat e ngjites qelizore dhe citokina të nevojshme për mbijetesën dhe proliferimin e qelizave staminale hematopoetike. Qelizat e kancerit që hyjnë në palcën e kockave gjejnë "tokën" fertile dhe parazitojnë mikromjedisin që mbështet hematopoezën, duke mbjellë "farat" për rekurencën e kancerit. Qelizat

tumorale të diseminuara brenda palcës kockore mund të persistojnë pavarësisht terapisë kurative dhe mandej migrojnë për të dhënë metastaza sekondare në kocka apo edhe inde të tjera. Prandaj ndërprerja e ndërveprimit midis mikromjedisit kockor dhe qelizave kancerogjene mund të rrisë potencialisht cënueshmërinë e tyre ndaj terapisë antikancerogjene.

Potenciali antikanceroz i bisfosfonateve

Aftësia e bisfosfonateve për të frenuar proliferimin qelizor të kancerit të gjirit, duke induktuar apopotozën, duke potencuar efektin citostatik të agjentëve kimioterapeutik, shkëpusin hallka multiple në procesin e metastazimit dhe aktivizojnë sistemin imunitar kundër qelizave kanceroze. Efektet e acidit zolendrenik janë dëshmuar në frenimin e angiogjenezës nëpërmjet reduktimit të niveleve qarkulluese të faktorëve të rritjes endoteliale vasculare që njihen si faktor kyç në sinjalizimin dhe promovimin e angiogjenezës në pacientet me kancer gjiri. Studimet kanë evidentuar se trajtimi me bisfosfonate mund të shtyjë nxitjen dhe progresionin e metastazave kockore, të zgjasë mbijetesën dhe të përmirësojë rezultatet klinike përtej atyre të arritura me terapi standarde antikanceroze. Gjithashtu acidi zolendrenik mund të prodhojë aktivizim afatgjatë të funksioneve imune në trajtimin adjuvant të kancerit të gjirit. Pra me anë të mekanizmave direkt dhe indirekt antikanceroze, bisfosfonatet mund të frenojnë metastazimin e kancerit të gjirit.

Menaxhimi i metastazave kockore nga kanceri i gjirit

Disa lloje të bisfosfonateve orale dhe i.v. janë të aprovuara për të trajtuar hiperkalceminë e malinjitetit dhe për të parandaluar

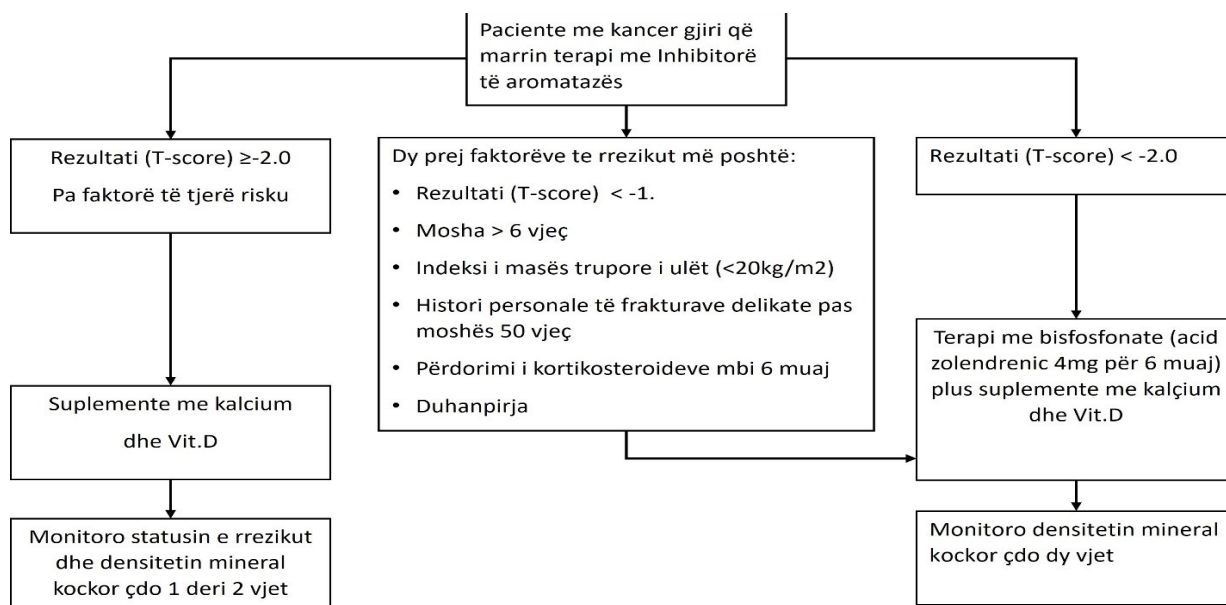


Figura 1. Strategjia e rekomanduar e menaxhimit për pacientet me kancer gjiri që marrin terapi me frenues të aromatazës (AI).

ngjarjet e lidhura me skeletin në pacientët me metastaza kockore nga kanceri i gjirit. Bisfosfonatet intravenoze kanë dëshmuar efikasitet më të lartë krahasuar me format orale. Efektet anësore gastro intestinale dhe protokollet strikte të dozimit mund të kontribuojnë në komplaincën e varfër me bisfosfonatet orale duke dhënë rezultate klinike suboptimale. Në të kundërt bisfosfonatet i.v. administrohen nga profesionistët shëndetësorë, duke rezultuar në komplaincë më të mirë dhe efikasitet më të lartë afatgjatë. Avantazh i tyre është administrimi për një kohë të shkurtër si p.sh. acidi zolendrenik për 15min.

Mos të harrojmë që ato kanë edhe efekt paliativ në dhimbjet e eshtrave duke përmirësuar kualitetin e jetës dhe duke zbutur përkeqësimin e statusit të performancës në pacientët me metastaza kockore nga kanceri i gjirit.

Vitet e fundit është aprovuar denosumab, që i përket antitropave monoclonal human kundër receptorëve aktivizues të faktorëve nuklear kapa B ligand. Denosumab ka avantazhe kundrejt acidit zolendrenik në lidhje me kohën e shfaqjes së ngjarjeve të lidhura me skeletin. Të dy kanë treguar shkallë të ulët të incidencës së osteonekrozës së mandibulës. Etiologjia e shfaqjes së osteonekrozës së nofullës është e paqartë. Ajo duket të jetë multifaktoriale dhe procedurat invazive dentare gjatë trajtimit me bisfosfonate e rrisin rrezikun. Nëse kjo shfaqet, atëherë ndërpritet terapia me bisfosfonate apo me denosumab. Incidenca e shfaqjes së osteonekrozës mund të reduktohet nga procedurat preventive dentare që konsistojnë në mbajtjen e higjienës së mirë orale duke reduktuar ndjeshëm incidencën e osteonekrozës deri në 70%.

#### Konkluzione dhe rekomandime

Shëndeti kockor është sfidë gjatë gjithë dekursit të trajtimit të kancerit të gjirit.

Në stadin e hershëm rekomandohet përdorimi dy herë në vit i acidit zolendrenik 4mg i.v. ose denosumab 60mg s.c. çdo 6 muaj për të ruajtur DMK gjatë marrjes së terapisë hormonale. Përveç ruajtjes së DMK trajtimi konkomitant përmirëson mbijetesën e lirë pa sëmundje dhe redukon përqindjen e rekurencave në pacientet me stad të hershëm krahasuar me trajtimin adjuvant të vetëm të gratë në pre dhe post menopauzë. Në stadin e avancuar me metastaza kockore ato jepen në intervale mujore.

Acidi zolendrenik dhe denosumab luajnë një rol të rëndësishëm në parandalimin e morbiditetit skeletor dhe në palacionin e dhimbjeve me metastaza kockore nga kanceri i gjirit.

#### Referencat:

Anand S, B. K. (89). Post discharge symptomatic thromboembolic events in hip fracture patients. *Ann R Surg Engl*, 517-520.

Biliuc D, N. N. (2009). Mortality risk associates with low trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *J Am Med Assoc*, 513-521.

Brufsky AM, B. L. (2009). Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor - associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Clin Breast Cancer*, 77-85.

CL, S. (2008). Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy. 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, (p. Abstract 512).

Coleman. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*, 6243-9.

Green. (2002). Preclinical pharmacology of zoledronic acid. *Semin Oncol*, 3-11.

Hadji P, B. J. (2008). Practical guidance for the management of aromatase inhibitor associated bone loss. *Ann Oncol*, 1407-16.

Hadji, P. (2009). Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 73-82.

Hershman DL, M. D. (2008). Zoledronic Acid prevents bone loss in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 4739-45.

Hoff AO, T. B. (2008). Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with iv bisphosphonates. *J Bone Miner Res*, 826-36.

Hortobagayi GN Theriault RL, L. A. (1998). Long term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2038-44.

JR, G. (2002). Preclinical phar-