A női nemi szervi és az emlődaganatok csontáttéteinek gyógyszeres kezelése

PINTÉR TAMÁS DR.

Onkoradiológiai Osztály, Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr

ÖSSZEFOGLALÁS Emlőrák és a női nemi szervi daganatok következtében gyakran csontáttétek alakulnak ki. A csontáttétek miatt fellépő fájdalom, mozgáskorlátozottság, gyöki összenyomódás, kóros csonttörések, és a magas szérum kalcium szint a betegek életminőségét és túlélését nagymértékben rontják. A csontáttétek kezelésében a sebészeti és sugárkezelés mellett igen fontos szerepet játszik a gyógyszeres kezelés. A daganatpusztító gyógyszerek és hormonok mellett a biszfoszfonátok, kalcitonin, csont-radionuklidok alkalmazása lényegesen javítja a betegek életminőségét, csökkenti a csontáttétek szövődményeinek előfordulási gyakoriságát.

Kulcsszavak kalcitonin, biszfoszfonát, magas szérum kalcium szint

ABSTRACT In breast and gynaecological cancer patients bone metastasis is not infrequent. Quality of life and survival are significantly impaired by the complications of bone metastases that induce bone pain, pathologic fractures, nerve compression, limitation in moving and hypercalcaemia. Medical treatment in addition to surgical and/or radiotherapy has a significant role in the management of bone metastases. Bisphosphonates, kalcitonin, bone-seeking radionuclides in combination with cytostatic and/or hormonal anticancer treatment may improve quality of life and decrease the complications of bone metastases.

Key words kalcitonin, bisphosphonates, hypercalcaemia, bone metastases

BEVEZETÉS Magyarországon a halálozási mutatókat a szív- és érrendszeri betegségek vezetik, közvetlenül utánuk, második helyen a rosszindulatú daganatok állnak. A rák miatti halálozás az esetek többségében áttétek miatt következik be. A rosszindulatú daganatok leggyakrabban a csontrendszerbe adnak áttéteket. A csontrendszert érintő daganatok 99%-ban áttétek, csak 1% elsődleges csontdaganat. A csontáttétek előfordulási gyakorisága a daganat kiindulási helyétől és szövettani formájától függően igen változó. Boncolási anyagon vizsgálták különböző daganatok esetében a csontáttétek előfordulásának arányát (*1. táblázat*) (1).

1. táblázat Daganatos betegség miatt elhunytak boncolása során észlelt csontáttét gyakoriság (1)

Daganat	Gyakoriság
Emlőrák	73%
Dülmirigyrák	68%
Méhnyakrák	50%
Pajzsmirigyrák	42%
Hólyagrák	40%
Tüdőrák	36%
Veserák	35%
Petefészekrák	9%
Emésztőrendszeri daganat	6%
Nyirokszövetdaganat	<5%

Az összes csontáttét eset 80%-áért 3 fajta daganat: az emlő-, a dülmirigy- és a tüdőrák felelős. Az emlőrák mellett gyakori a csontáttétek előfordulása női nemi szervi kiindulású daganatok méhnyak- és petefészekrák esetén is. A csontáttétekből eredő panaszok (fájdalom, mozgáskorlátozottság), következményes megbetegedések (kóros csonttörések, ideg- és gerincvelő összenyomódás, magas szérum kalcium szint) igen jelentős terhet jelentenek a beteg és az egészségügy számára. A csontáttétek gyógyszeres és egyéb kezelése a daganatgyógyászat egyik legfontosabb területe.

A CSONTÁTTÉTEK KEZELÉSÉRE HASZNÁLHATÓ GYÓGYSZEREK A csontáttétek kezelésében a daganatos alapbetegség kiegészítő és tüneti kezelésére használt szereken (kemoterápia, hormonális hatású szerek stb.) kívül számos gyógyszer áll rendelkezésre (kalcitonin, biszfoszfonátok, gallium, csonthoz kötődő izotópok).

KALCITONIN A kalcitonin hormont Copp 1961-ben fedezte fel. Számos állatfajban is kimutatható az emberihez hasonló

Levelezési cím:

Dr. Pintér Tamás
Onkoradiológiai Osztály
Petz Aladár Megyei Kórház
9002 Győr, Vasvári Pál u. 2.
Távbeszélő (36 96) 418 244/1630 Távmásoló (36 96) 433-671
E-posta pintonc@arrabonet.gyor.hu

szerkezetű kalcitonin. Leghatékonyabb a halakból (lazacból) kivont kalcitonin. A kalcitonin számos élettani hatással rendelkező hormon (3): 1. szabályozza a kalciumháztartást és a csonttömeget, 2. a csontokban szabályozza a csont-újrafelépülést, a csontok kalcium felvételét, tárolását és fölhasználását, 3. gátolja a csontfaló sejtek (osteoblast), fokozza a csontépítő sejtek (osteoblast) tevékenységét, 4. a vesékben hat a víz és elektrolit kiválasztásra csökkenti a vesecsövecskékben a kalcium, foszfor és nátrium visszaszívódást, 5. a központi idegrendszerre hatva befolyásolja a fájdalomérzetet, 6. csökkenti a gyomor- és hasnyálmirigynedv elválasztását anélkül, hogy befolyásolná a bélmozgást. A kalcitonin hatását gyorsan fejti ki, mintegy 2-4 óra alatt a szérum kalcium szint csökkenését eredményezi, azonban a hatás időtartama rövid. Ismételt, hosszú ideig való alkalmazása esetén ún. "escape" folyamat következtében hatékonysága csökken. Leggyakoribb mellékhatása a hányinger, a hányás, a szédülés és a rossz közérzet. Időnként túlérzékenységi jelenségek (bőrkiütések, ritkán súlyos túlérzékenységi tünetek) léphetnek fel.

A KALCITONIN ADÁSÁNAK JAVALLATAI Magas szérum kalcium szint, magas szérum kalcium szint miatti válságos állapot (hiperkalcémiás krízis), rosszindulatú folyamatok csontoldó áttétei által okozott fájdalom, Paget kór, súlyos csontritkulás.

Magas szérum kalcium szint okozta válságos állapot esetén vénás infúzióban (5-10 IU/tskg/nap 500 ml élettani sóoldatban) vagy izomba adott injekcióban (napi 3-4 alkalommal 4-8 IU/kg) való alkalmazása ajánlott. Csontoldódás okozta csontfájdalom kezelésére 100-200 IU/nap mennyiséget adunk izomba vagy a bőr alá, a kellő hatás eléréséig naponta, majd másnaponta, kb 4-6 hétig. Fenntartó kezelésre orrbefúvás (orrspray) formájában is adható, napi 2 x 50-100 IU adagban.

BISZFOSZFONÁTOK A biszfoszfonátok a pirofoszfát (csont ásványianyag leépülésének természetes gátlója) analógjai. A foszfatázok hidrolitikus hatásával szemben ellenállóak. A csontok szervetlen alapvázát alkotó hydroxyapatit kristályok kalciumatomjaihoz kötődnek, mintegy „védőréteget" képezve megakadályozzák a hydroxyapatit oldódását. A fiziko-kémiai hatás mellett a biszfoszfonátok befolyásolják a csontfelszívódásban legfontosabb szerepet játszó sejtek, a csontfalósejtek tevékenységét. Gátolják a csontfalósejtek csontlebontó hatását, a csontfalósejtek csontfelszínhez való kapcsolódását, tapadását befolyásolva gátolják a csontfalósejtek tevékenységét. Csökkentik ezeknek a sejteknek az élettartamát a programozott sejthalál (apoptózis) előidézésével. Gátolják a csontfalósejtek érését, a csontvelői vérképző őssejtből való csontfalósejt keletkezést, csökkentve a csontépítő sejtek hatására kialakuló csontfalósejt felszaporodását (2).

A biszfoszfonátok a bélrendszerből nehezen, lassan szívódnak fel, különösen étel vagy kalcium jelenlétében (a szájon át adott készítményeket ezért csak éhgyomorra szabad bevenni). Vivőérbe adva a vérben oldhatatlan, a veseműködést károsító részecskék keletkezhetnek, különösen akkor, ha gyorsan adjuk. A szervezetbe került biszfoszfonátok 20-30%-a igen gyorsan a csontszövethez, annak is a legélénkebb anyagcseréjű, fokozott átépülést mutató területeihez (pl. csontáttétekhez) kötődik, a maradék változatlan formában a vesén keresztül ürül ki. A plazma felezési ideje rövid.

A biszfoszfonátok mérgező hatása csekély – szájon át adagolt alkalmazás esetén gyomorpanaszok, gyors vénás adáskor vesekárosodás léphet fel. Más mellékhatás nem fordul elő. Az elmúlt években számos biszfoszfonátot fejlesztettek ki, ezek szervezeten belüli és kívüli hatékonysága jelentősen különböző (ugyanazon mértékű hatást lényegesen kisebb mennyiségű gyógyszerrel is el lehet érni). *Lipton* (14) igazolta, hogy 2,0 vagy 4,0 mg zolendronate 5 perces vivőérbe adott infúzió ugyanolyan hatékony, mint 90 mg pamidronate 90 perces infúzió.

2. táblázat Egyes biszfoszfonátok viszonyított hatékonysága (2)

Biszfoszfonátok	Laboratóriumi viszonyított hatékonyság	Szervezeten belüli viszonyított hatékonyság
Etidronate	1	1
Clodronate	8	10
Pamidronate	550	100
Alendronate	700	700
Ibandronate	5000	4000
Zoledronate	8000	10000

A biszfoszfonátok csökkentik a daganat által okozott helyi csontoldást. Közvetlen módon nem gátolják a daganatok növekedését, de a daganatsejtek szaporodását közvetetten mégis befolyásolják, mert gátolják a daganatsejtek csonthoz való kötődését, és a csonteredetű citokinek termelődését. Daganat által okozott magas szérum kalcium szint esetén a biszfoszfonátok csökkentik, gyakran helyreállítják a szérum kalcium értékeket.

Legtöbb adat emlőrák csontáttéteinek biszfoszfonát (szájon át adagolt clodronate és vénás pamidronate) kezeléséről áll rendelkezésre. Előrehaladott, csontáttétekkel járó emlőrákban hatóanyagmentes készítménnyel ellenőrzött vizsgálatban a szájon át napi 1600 mg mennyiségben alkalmazott clodronate jelentősen csökkentette a magas szérum kalcium szint és az összenyomódásos csigolyatörések gyakoriságát, valamint jelentősen csökkentette a csontáttétek által okozott fájdalmakat. A csontrendszert érintő szövődmények arányát 33%-kal mérsékelte, nem befolyásolta azonban a túlélési időt (6). A második nemzedéki biszfoszfonát, a pamidronate 3-4 hetente 90 mg mennyiségben 2 órás érbe adott infúzióban alkalmazva hatóanyagmentes készítménnyel ellenőrzött vizsgálatokban jelentősen csökkentette a csontáttétekhez társuló csontrendszeri szövődmények (kóros csonttörés, magas szérum kalcium szint, csontáttét miatti sugárkezelés és/vagy sebészeti beavatkozás) arányát, és késleltette azok fellépésének időpontját. A betegek életminőségét lényegesen javította, a túlélési időt azonban nem befolyásolta (7-9).

Az előrehaladott, áttétes emlőrákban elért jó eredmények alapján magas kockázatú emlőrák miatt műtéten átesett betegeknél a kiegészítő (adjuváns) kezeléssel együtt adtak clodronate-ot szájon keresztül. Három nagy tanulmány jelent meg, ezek adatai ellentmondásosak. *Diel és mtsai* (11) kiegészítő clodronate kezelés következtében a csontáttétek gyakoriságának csökkenésén túl a zsigeri áttétek előfordulásának mérséklődését és a túlélési idő hosszabbodását figyelték meg. *Saarto és mtsai* (12) nem tapasztaltak kedvező hatást 1600 mg/nap clodronate alkalmazásától, a csontáttétek megjelenésének gyakorisága ugyan 26-ról 18%-ra csökkent, azonban a csontokon kívüli áttétek gyakrabban jelentek meg (45 illetve 27%), és a túlélési idő is rövidebbnek bizonyult a clodronate-ot szedők, mint a clodronate-ot nem szedők csoportjában. *Powles és mtsai* (13) 1079 beteg kezelési eredményeit értékelő vizsgálata szerint a csontáttétek megjelenésének aránya csökkent, de a zsigeri áttétek gyakorisága és a túlélési idő nem változott.

A kissé ellentmondó adatok miatt az *ASCO Bisphosphonate Expert Panel* (15) kezelési útmutatást adott ki 2000 márciusában. Megállapították, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a biszfoszfonátok nem befolyásolják a daganatos betegségek kezelésének legfontosabb célját és végpontját: a túlélést. A kezelés hatására azonban csökken a csontrendszeri szövődmények aránya. Képalkotó eljárásokkal bizonyítottan csontáttétben szenvedő, hormonális vagy kemoterápiában részesülő betegek esetében 3-4 hetente 90 mg pamidronate vivőeres infúzió a választandó kezelés. Kóros csontszcintigram (radiológiai módszerrel nem bizonyítható áttét gyanú) vagy kimutatható csontáttét nélküli, áttétes emlőrák nem képezi a biszfoszfonát kezelés javallatát. Bizonyított csontáttét nélküli emlőrák semmilyen stádiumában sem ajánlott a biszfoszfonát kezelés bevezetése még a magas kockázatú emlőrák kiegészítő kezelése keretében sem. Az *Expert Panel* (13) az infúziós biszfoszfonát kezelés fenntartását javasolja mindaddig, amíg az általános állapot jelentősen nem romlik. A biszfoszfonátok nem helyettesítik, nem váltják ki az egyéb szokásos, tüneti kezelési módokat (fájdalomcsillapítás, sugárkezelés stb.)

GALLIUM A gallium-nitrát a csontfalósejtekre való közvetlen hatás útján gátolja a csontfelszívódást (16). Gallium hatására növekszik a csont kalcium- és foszfortartalma, fokozódik a hydroxyapatit kristályszerkezet rendezettsége. Csontáttétekben szenvedő betegeknél a gallium-nitrát gátolja a felgyorsult csontátépülést. Az ígéretes kísérleti adatok további klinikai vizsgálatok indítását indokolják (17).

CSONTHOZ KÖTŐDŐ RADIOIZOTÓPOK A csontáttétek által okozott fájdalmak csökkentésére, az életminőség javítására az egyik leghatékonyabb „hagyományos" kezelés az érintett csontterület külső sugárkezelése. A külső sugárkezelés helyettesítőjeként, elsősorban sokszoros csontáttétek esetén a csontszövetbe beépülő radioizotópok alkalmazása eredményes lehet. Számos radionuklidot alkalmaztak (32foszfor, 131jód, 90ittrium, 89stroncium, 85stroncium, 153szamárium, 186rénium) (18). A 32foszfor izotóp fájdalomcsillapító hatása kedvező, de jelentős vérképzőszervi károsító hatással rendelkezik, ezért nem terjedt el a klinikai gyakorlatban. A legtöbb tapasztalat 89stroncium izotóp alkalmazásával kapcsolatban gyűlt össze. Az 50 napos felezési idejű 89stroncium, a biszfoszfonátokhoz és a galliumhoz hasonlóan, az aktív csontátépülési területhez kapcsolódik. Fokozottabban kötődik a csontáttétek területén, mint az egészséges csontban. A 8 mm áthatoló képességű béta sugárzása közvetlenül az áttétes daganatra, illetve a csontfaló sejtekre fejti ki hatását. Vénásan adva az esetek 80%-ában csökken, 20%-ában teljesen elmúlik a csontfájdalom (20). Egyszeri adás után is az esetek 20%-ában 3 hónap után is fennmarad a fájdalommentesség (19). A fájdalomcsökkentő hatás a 89stroncium vénás adása után mintegy 3 héttel fejlődik ki. A kezelést elsősorban vérképzőszervi mellékhatások, mint vérlemezke-képződési zavar, esetleg vérszegénység kísérhetik. A 89stroncium kezelés lehetséges javallatai (megfelelő sejtszám és legalább 3 hónapos várható túlélési idő esetén): fájdalomcsillapító kezeléssel nem csökkenthető csontfájdalom és az első-vonalbeli kezelésnek ellenálló csontáttétek. A többi csont radionuklid, mint a béta sugárzó 186rénium és a 153szamárium alkalmazásával hasonló eredményeket értek el.

CSONTÁTTÉTEK KIALAKULÁSÁNAK MEGELŐZÉSE A távoli áttétképződés megelőzésének legfontosabb és leghatékonyabb módja az elsődleges daganat hatásos kezelése (műtét és/vagy sugárkezelés), majd az elsődleges daganat stádiumtól függő adjuváns kemoterápiája és/vagy hormonkezelése, például emlő- és petefészekrák esetében. Emlőrákban bíztató, de egymásnak ellentmondó adatokat közöltek a biszfoszfonát kezelés csontáttétek kialakulását megelőző hatásáról, ezért biszfoszfonátok megelőző adása jelenleg még nem elfogadott, javasolt kezelés.

BIZONYÍTOTT CSONTÁTTÉTEK GYÓGYSZERES KEZELÉSE Áttétes emlő- petefészek- és méhdaganat esetén a választandó kezelést a beteg általános állapota, az áttétes folyamat kiterjedése, az érintett szervek és a laboratóriumi vizsgálatok eredményei határozzák meg. A daganatos alapbetegség kezelése, elsősorban kemoterápia és/vagy hormonok adása a legfontosabb teendő.

Hormon receptor-pozitív emlőrákban csont és/vagy lágyrész érintettség esetén elsősorban hormonális kezelés alkalmazása (első választásként tamoxifen, második választásként aromatáz gátló vagy medroxiprogeszteron acetát) javasolt. A zsigeri áttétek túlsúlya, illetve hormon receptor-negatív emlőrák esetén elsősorban kemoterápia indokolt. Előrehaladott, csontáttétekkel járó petefészek, méhtest illetve méhnyak daganatban szenvedő betegeknél intenzív kemoterápia javasolt. Képalkotó módszerekkel igazolt csontáttétek esetén a sejtmérgező kemoterápia mellett biszfoszfonát adása is szükséges, elsősorban vivőeres adagolás formájában. Magas szérum kalcium szint, illetve súlyos fájdalmak mellett a kezelés kalcitoninnal egészíthető ki. Ered-

ménytelenség esetében csont radionuklid (stroncium-89) alkalmazása jöhet szóba.

MAGAS SZÉRUM KALCIUM SZINT KEZELÉSE Az emelkedett szérum kalcium szint az egyik legfontosabb, súlyos szövődménye az előrehaladott női daganatos betegségeknek. Elsősorban kiterjedt csont- és májáttét képződéssel járó emlőrákban fordul elő. Az irodalmi adatok alapján gyakoriságát az összes emlőrák miatt kezelt esetek 10-15%-ra becsülik, azonban hazai és saját tapasztalatok szerint sokkal ritkábban találkozunk ezzel az egyébként életet veszélyeztető szövődménnyel. Az emelkedett szérum kalcium szintet sokféle tünet kísérheti: gyengeség, hányinger, székrekedés, bő vizelés, kiszáradás, ritmuszavar. Súlyos, elhanyagolt esetben központi idegrendszeri tünetek, mint zavartság, aluszékonyság, merevség, valamint bélelzáródás és hasnyálmirigy-gyulladás jelentkezhetnek (5, 21).

Súlyos (3,0 mmol/l feletti szérum kalcium szint), nagy mennyiségű vizeletürítéssel és kiszáradással járó esetben kórházi felvétel, azonnali kezelés szükséges. A kezelést vénás folyadékpótlással és a vizelettel történő kalcium ürítést elősegítő vízhajtók (Furosemid) adásával kell kezdeni. Napi 3-4 alkalommal 6-8 IU/kg közvetlenül izomba adott kalcitonin a szérum kalcium szintet gyorsan csökkenti. A folyadékháztartás rendezése, megfelelő vizeletürítés biztosítása után a kezelés vénás biszfoszfonát kezeléssel (90 mg pamidronate) egészítendő ki. A biszfoszfonát kezelés később szájon át alkalmazott készítménnyel folytatható. Emlőrák következményeként kialakult magas szérum kalcium szint esetén szteroidok kiegészítő alkalmazása kedvező hatású.

IRODALOM

1. Diel IJ, Kaufmann M, Bastert G. ed. Metastatic bone disease. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1994.

2. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 3rd edn. The Parthenon Publishing Group, New York, London 1997.

3. Azria M. The Kalcitonins Physiology and Pharmacology. Karger, 1989.

4. Theriault RL. Medical treatment of bone metastases. In: Diseases of the breast. Harris JR, Lippmann M, Morrow M, Hellmann S, eds. Lippincott Raven Publishers, 1996; 819-826.

5. Warrell RP. Hypercalcaemia. In: Diseases of the breast. Harris JR, Lippmann M, Morrow M, Hellmann S, eds. Lippincott Raven Publishers, 1996; 840-847.

6. Paterson AHG, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol 1993; 11:59-65.

7. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with Pamidronate. J Clin Oncol 1998; 16:2038-2044.

8. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. Cancer 2000; 88:1082-1090.

9. Lipton A. Bisphosphonate treatment of lytic bone metastases. American Society of Clinical Oncology 34th Annual Meeting Educational Book 1998: 94-99.

10. Coleman R. Management of bone metastases. American Society of Clinical Oncology 34th Annual Meeting Educational Book 1998: 100-108.

11. Diel IJ, Solomayer E-F, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. N Eng J Med 1998; 339:357-363.

12. Powles TJ, Paterson AHG, Nevantaus A, et al. Adjuvant clodronate reduces the incidence of bone metastases in patients with primary operable breast cancer (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:A123.

13. Saarto T, Blomquist C, Virkkunen P, et al. No reduction of bone metastases with adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18:A489.

14. Lipton A. Bisphosphonates and breast carcinoma. Cancer 2000; 88:3033-3037.

15. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphophonates Expert Panel. J Clin Oncol 2000; 18:1378-1391.

16. Hall TJ, Chambers TJ. Gallium inhibits bone resorption by direct effect on osteoclasts. Bone Miner 1990; 8:211.

17. Warrell RP, Murphy WK, Schulman P, et al. A randomized double-blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. J Clin Oncol 1991; 9:1467.

18. Serafini AN. Current satus of systemic intravenous radiopharmaceuticals for the treatment of painful metastatic bone disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30(5):1187-1194.

19. Baumrucker S. Palliation of painful bone metastases: Strontium-89. Am J Hos Palliat Care 1998; 15:113-115.

19. Robinson RG, Blake GM, Preston DF, et al. Strontium-89: treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. Radiographic 1989; 9:271.

20. Body JJ, Thürlimann B. Bone metastases. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J, eds. Handbook of supportive care in cancer. Marcel Dekker Inc. New York, Basel, Hong Kong, 1995; 365-401.