

Csontmetasztázist adó emlő- vagy prostatacarcinomában szenvedő betegek zoledronsav- kezelésének hatása a fájdalomra és az életminőségre

Multicentrikus, prospektív, nyílt megfigyeléses vizsgálat

PÁPAI Zsuzsanna, LANDHERR László, SPEER Gábor



EFFECT OF ZOLEDRONIC ACID TREATMENT ON PAIN AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH METASTATIC BONE DISEASE SUFFERING FROM BREAST AND PROSTATE CANCER

BEVEZETÉS – A csonttátek kialakulása az emlő- és a prostatatumor szóródásának gyakori velejárója. A vázrendszeri áttétek biszfoszfonátkezelése palliatív, az elsődleges cél a fájdalom enyhítése, és emellett fontos szempont a csontfracturák kockázatának csökkentése, a túlélés meghosszabbítása, a betegek aktivitásának megőrzése. A fájdalom a csontmetasztázisok leggyakoribb tünete.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK – A hazai gyakorlatban elsőként elvégzett nyílt, multicentrikus, prospektív, megfigyeléses vizsgálatba 845 beteg került bevonásra. A vizsgálati készítmény hatóanyaga a zoledronsav (Zometa®) volt. A vizsgálat időtartama 20 hónap, és elsődleges célja a fájdalom és az életminőség közötti korreláció vizsgálata volt csontmetasztázist adó emlő- vagy prostatacarcinomában szenvedő betegek kezelése során.

EREDMÉNYEK – A vizsgálat végén a betegek átlagos fájdalma a vizuális analóg skálán mérve a 18 hónap alatt 42%-kal csökkent ($p < 0,0001$). A 18. hónap végére a panaszmentes betegek aránya 15%-kal nőtt, és 73%-kal csökkent a kifejezett panaszokkal rendelkező betegek száma.

KÖVETKEZTETÉS – A vizsgálat igazolta azt a nemzetközi irodalomban is publikált tény, hogy csontmetasztázisban szenvedő emlő- és prostatadaganatos betegeknél a zoledronsav-kezelés előnyös a fájdalom csökkentésére és ezen keresztül az életminőség javítására nézve.

INTRODUCTION – Metastatic bone disease is frequently associated with breast and prostate cancer. Bisphosphonate treatment of bone metastases is palliative: its primary goal is to relieve pain, while it's also important to decrease the risk of bone fractures, prolong survival and maintain physical activity of the patients. Pain is the most common symptom of bone metastases.

PATIENTS AND METHODS – In total 845 patients were enrolled in our open, multi-center, prospective, observational study, the first of its kind in Hungary. The agent tested was zoledronic acid (Zometa®). Duration of the study was 20 months and its primary goal was to assess the correlation between pain and quality of life during the treatment of patients with bone metastases from breast or prostate carcinoma.

RESULTS – During the 18 months of the study, the average intensity of pain, measured on the visual analog scale showed a 42% reduction ($p < 0,0001$). By the end of the 18. month, the ratio of patients free of symptoms has increased by 15% and the number of patients with substantial complaints has decreased by 73%.

CONCLUSION – Our study supports the observation published in the international literature that in patients with bone metastases from breast and prostate cancer, zoledronic acid treatment is beneficial for reducing pain and thus for improving quality of life.

**csonttátek, emlődaganat,
prostata-daganat, fájdalomcsillapítás,
életminőség, zoledronsav**

**bone metastases, prostate cancer,
breast cancer, pain relief,
quality of life, zoledronic acid**

A Zometa® Vizsgálati Munkacsoportban részt vevők: dr. Al-Jazairi Baki, dr. Bagoly Katalin, dr. Bartóki László, dr. Batory András, dr. Berczi Csaba, dr. Berkes Sándor, dr. Bishr Abdulfatah, dr. Bittner Nóra, dr. Bódi Ferenc, dr. Bokor Csaba, dr. Boromiszta István, dr. Böszörményi-Nagy Géza, dr. Csécs Ilona, dr. Csepregy Magdolna, dr. Csöke István, dr. Dani Árpád, dr. Fábíán Ferenc, dr. Farkas Antal, dr. Fazekas Olga Krisztina, dr. Fekete Ilona, dr. Ferencz Péter, dr. Franck János, dr. Ganofszky Erna, dr. Gonda Andrea, dr. Gyuranecz Miklós, dr. Hajóssy Tibor, dr. Hashmat Ibrahimkhail, dr. Herodek Gabriella, dr. Hideghéty Katalin, dr. Horváth Ferenc, dr. Kammerer Kinga, dr. Kispál Mihály, dr. Kiss László, dr. Kofi Agyemang, dr. Kulcsár Dániel, dr. Laszip Ilona, dr. Löbl Tibor, dr. Magyar Tamást, dr. Mák Mária, dr. Maráz Anikó, dr. Markó László, dr. Mavrogenis Stelios, dr. Megyaszi László, dr. Mészáros Edina, dr. Mészáros Tibor, dr. Molnár Katalin, dr. Nagy Ágnes Krisztina, dr. Nagy Ferenc, dr. Nagy Gábor, dr. Nagy Sándor, dr. Nemeskéri Csaba, dr. Osváth Márta, dr. Paál Zoltán, dr. Pádi Éva, dr. Pásztor Imre, dr. Pepó Judit, dr. Pesti Lajos, dr. Philipp Viktor, dr. Pintér Erzsébet, dr. Rajcsányi Zsuzsanna, dr. Rátonyi Emese, dr. Répássy Dénes, dr. Ruzsa Ágnes, dr. Sáska Madolna, dr. Simó Erzsébet, dr. Sipőcz István, dr. Sréter Lídia, dr. Szathmári András, dr. Szeberényi Tamás, dr. Szedlák Györgyi, dr. Szekanez Éva, dr. Szilágyi Éva, dr. Szűcs Miklós, dr. Tólos Zsuzsanna, dr. Torday László, dr. Tóth Gábor, dr. Uhercsák Gabriella, dr. Urbancsek Hilda, dr. Valicsek Erzsébet, dr. Varga Szilvia, dr. Vas Mária, dr. Vincze Lajos, dr. Vízihányó Rita, dr. Wattfa Adnan, dr. Zsálek Judit.

dr. PÁPAI Zsuzsanna (levelező szerző/correspondent): Magyar Honvédség Honvédkórháza, II. számú telephely, Onkológiai Osztály/Military Hospital, Department of Oncology; H-1062 Budapest, Podmaniczky u. 109–111. E-mail: zspapai@gmail.com
 dr. LANDHERR László: Uzsoki Utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ/
 Budapest Centre for Oncoradiology and Radiotherapy, Uzsoki Street Hospital; Budapest
 dr. SPEER Gábor: Novartis Hungária Kft./Novartis Hungary Ltd.; Budapest

Érkezett: 2012. október 16.

Elfogadva: 2012. november 15.

Az emlőrák a nőknél leggyakrabban előforduló rosszindulatú daganat, Magyarországon évente mintegy 7500 új megbetegedés fordul elő. Hazánkban a halálozási arányát tekintve a tüdőrák mögött a második helyen áll, és a nők körében bekövetkező rákhalálozások 62%-át teszi ki. A statisztikai adatok szerint az előrehaladott emlőrákos esetek 70–75%-ában csontáttét alakul ki. A csontáttétek kialakulása elsősorban a primer tumor diagnózisa idején észlelt prognosztikai faktoroktól függ, döntően a hónalji nyirokcsomók érintettségétől. Negatív nyirokcsomók esetén 8%-ban, 1–3 pozitív hónalji nyirokcsomó esetén már 16%-ban, ha négy-nél több az érintett nyirokcsomó, akkor 27%-ban várható csontáttét megjelenése. Az arányokat a szövettani típus, a szöveti grade, a receptorok és más tényezők is befolyásolják (1). A metasztázis döntően osteolyticus, de az esetek 15–20%-ában osteoblasticus jelleggel bír. Az emlőrákban szenvedő és csontáttétes betegek kevesebb mint 10-10%-ánál patológiás törés, illetve gerincvelő-kompresszió következik be.

A prostatatumor a férfiak egyik leggyakoribb daganata. A prostatatumoros betegek hozzávetőleg 10%-a már a diagnózis felállításakor csontáttétes, míg a betegség előrehaladtával ez akár a 80-90%-ot is elérheti (2, 3). A prostatatumor csontáttétei jellemzően osteoblasticus képet mutatnak, azonban a csontfelszívódást jelző markerek emelkedett értéke igazolja, hogy egyidejűleg csontlebonlás is történik, bár ez szövettanilag nem támasztható alá minden esetben (4). A prostatatumor okozta csontkomplikációk közül is a gerincvelő-kompresszió és patológiás csonttörés a legsúlyosabbak. A prostatatumorok csontszóródása legnagyobb arányban a lumbalis gerincen észlelhető, főként azoknál a betegeknél, ahol az áttét csak egy lokalizációt érint (5). A tüdőtumor után a prostatadaganat a második leggyakoribb oka a gerincvelő-kompresszióknak. Ezen kompressziók 85%-a a gerincoszlopba adott áttét következménye, a többi paravertebrális eredetű (6, 7). Prostatadaganatokban a hosszú csöves csontok törése ritkábban következik be, mint a csigolyakompresszió (8). A csont-

áttétek gyakorisága ellenére a daganatok okozta patológiás törések hátterében csak 3%-ban áll prostatatumor (9). Ez kevesebb, mint az emlődaganatok okozta patológiás törések előfordulása (10). A relatívan alacsony incidenciát a prostata eredetű csontáttétek osteoblasticus jellegével magyarázható.

Fontos megemlíteni, hogy a csontáttétek évekig is tünetmentesek maradhatnak, sokszor a patológiás törés hívja fel a figyelmet rá. Ezért a csontrendszer vizsgálata a beteg állapotfelméréseinek és követésének integráns része kell, hogy legyen. Végül fontos hangsúlyozni, hogy a csontáttétek nemcsak patológiás töréseket vagy gerincvelő-kompressziót okozhatnak, hanem fájdalommal járhatnak, csökkenthetik a beteg mobilitását. Ritkábban – hypercalcaemián keresztül – súlyos mellékhatásokat válthatnak ki, vagy elégtelen csontvelő-működéshez vezethetnek. Mindezek együtt, és külön-külön is rontják a beteg életminőségét.

A biszfoszfonátok az osteoclastaktivitást gátolják. A csonttritkulásban való első vonalbeli alkalmazásuk (jóval alacsonyabb dózisban) jelentősége ezen alapul. A biszfoszfonátok csoportjába tartozik a parenteralis adagolású zoledronsav is. Vizsgálatokban egyértelműen igazolódott egyes biszfoszfonátok szerepe az emlő- és a prostatatumorok okozta csontáttétek kezelésében. Fájdalomcsökkentő hatásukat alapvetően az áttétek kezelésén keresztül fejtik ki. Az említett vizsgálatokban a terápiás válaszok mérése nem volt egységes. Volt, ahol a fájdalomcsökkenést vagy az analgetikumok használatát mérték, volt, ahol a szérumkalciumszint csökkenését, volt, ahol az első csontesemény bekövetkezését. A biszfoszfonátvizsgálatok nagy részében alkalmazott „csontesemény” (SRE: skeletal related event) egy összevont végpont, ami magában foglalja a patológiás törést, a csontirradiáció szükségességét, a gerincvelő-kompressziót, a hypercalcaemiát, illetve a csonttal kapcsolatos sebészeti beavatkozást (11, 12).

A fentiek igazolására terveztük meg a hazai onkológiai centrumokban lezajlott multicentrikus, prospektív, nyílt megfigyeléses vizsgálatun-

A biszfoszfonátok az osteoclast-aktivitást gátolják. Fájdalomcsökkentő hatásukat alapvetően az áttétek kezelésén keresztül fejtik ki.

kat, mely a csontmetasztázist adó emlő- vagy prosztatacarcinómában szenvedő betegek zoledronsav (Zometa®) -kezelésének hatását vizsgálta a betegek fájdalmára és életminőségére.

Betegek és módszerek

A vizsgálat felépítése

A nyílt, multicentrikus, prospektív, megfigyeléses elrendezésű vizsgálatba a betegbevonás 2007 és 2010 között történt. A vizsgálati készítmény hatóanyaga a zoledronsav volt. A vizsgálat időtartama 20 hónapra terjedt ki. Elsődleges célja a fájdalom és az életminőség közötti korreláció vizsgálata volt, csontmetasztázist adó emlő- vagy prosztatacarcinómában szenvedő betegek Zometa®-kezelése során. A másodlagos célkitűzésként az egyéb alkalmazott fájdalomcsillapító gyógyszerek és/vagy módszerek (például fizioterápia) mennyisége/gyakorisága csökkentésének értékelése szerepelt a fájdalom erősség változásának függvényében.

A bevásárolt betegek a csontot is involváló, rosszindulatú emlő- vagy prosztatacarcinómában szenvedtek. A bevásárolási kritériumok az alábbiak voltak:

- beleegyező nyilatkozat aláírása,
- a vizsgálat kezdetekor ambulánsan kezelt betegek, életkor ≥ 18 év,
- a kórtörténetben szövettanilag (biopszia) igazolt emlő- vagy prostatatumor,
- legalább egy csontáttétes laesio csonteseménnyel (SRE) vagy a nélkül, amely szűrőeszköz hagyományos röntgenfelvételen, illetve szcintigráfias felvételen detektálható,
- lyticus, kevert lyticus/scleroticus vagy kizárólag scleroticus csontmetasztázis,
- várható élettartam > 6 hónap,
- ECOG performance státus 0, 1 vagy 2,
- a betegek a vizsgálatról függetlenül eleve zoledronsav (Zometa®) -kezelésben részesülnek az érvényes alkalmazási előírásnak megfelelően.

Kizárási kritérium (a gyógyszer *alkalmazási előírása* alapján) volt a károsodott vesefunkció (a szérumb kreatinin-szint 1,5-szer nagyobb a normálérték felső határánál, vagy a kreatininclearance ≤ 60 ml/perc), illetve a zoledronsavval vagy más biszfoszfonáttal szembeni túlérzékenység.

Az értékelési kritériumok a hatásosság (fájdalomcsökkenés, egyéb fájdalomcsillapító gyógyszerek/módszerek mennyiségének/gyakoriságának csökkenthetősége), a tolerabilitás (nemkívánatos események) és egyéb, a beteg és az orvos

kezeléssel kapcsolatos elégedettségének globális felbecsülése volt. Az adatokat 18, egymást követő viziten keresztül, 3-4 hetes kezelést követően kellett rögzíteni.

Statisztikai módszerek

Az összes statisztikai analízis feltáró jellegű volt. Ezek az életminőség (mérése EQ-5D kérdőívvel) és a fájdalom (mérése VAS-skálával) közötti korreláció megállapítása, a fájdalomcsökkenés, egyéb fájdalomcsillapító gyógyszerek (vagy módszerek) mennyiségének (gyakoriságának) változása. A biztonságossági analízis a nemkívánatos eseményekre irányult. Az adatok elemzése leíró statisztikai módszerekkel történt. Folytonos változók esetén az átlag, szórás, minimum, maximum és a mediánértékek, valamint a 95%-os konfidenciaintervallum került meghatározásra. Kategóriaváltozók esetében a leíró statisztika az esetszámot és az elfordulási gyakoriságot (%) tartalmazza.

Kezelési stratégia

A zoledronsav-kezelés (felírása és adagolása) a Magyarországon érvényes alkalmazási előírásban foglaltaknak megfelelően történt. A vizsgálatban a hazánkban forgalomban lévő Zometa® 4 mg/5 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz került felhasználásra. Referenciakezelés nem volt. A vizsgálatban részt vevő betegek összesen 18 alkalommal részesültek kezelésben: zoledronsav 4 mg/5 ml koncentrátum tovább hígítva infúzióhoz [hígítás 100 ml 0,9%-os (m/v) nátrium-klorid vagy 5%-os (m/v) glükózoldattal], 3-4 hetenként, amely legalább 15 perces intravénás infúzióként lett beadva. A szérumb kreatinin laboratóriumi értékének a zoledronsav beadása előtt rendelkezésre kellett állnia, de kéthetes időintervallum megengedett volt a kreatininszint ellenőrzésére a következő dózis zoledronsav adagolása előtt. Azoknak a betegeknek, akiknek szérumb kreatinin-értéke változott a vizsgálat alatt, az aktuális érték alapján lehetséges volt a zoledronsav dózisának megváltoztatása. A zoledronsavval történő kezelés időtartama alatt naponta egyszer 500 mg kalcium pótlása és 400-500 NE D-vitamin szedése javasolható volt a betegek számára. A tabletták típusát az orvos határozta meg. Hypercalcaemia esetén, illetve a zoledronsav adásának befejezését követően ezt a kiegészítő kezelést is le kellett állítani. Az egyetlen nem megengedett kísérő terápia a vizsgálati szertől eltérő más biszfoszfonát-kezelés volt.

A fájdalom intenzitásának megállapításában mindig a beteg választását kell figyelembe venni.

Betegek

A vizsgálatba 845 beteg került bevonásra. Minden olyan beteg adata elemzésre került, akinek adatlapján szerepelt a primer tumor típusa. Ennek hiánya miatt az elemzésből 72 beteget ki kellett zárni, így 773 beteg adatait elemeztük.

A vizsgálatban részt vevők 47,3%-a volt nő, míg 52,7%-uk férfi. A betegek 52%-ánál prostatatumort, míg 48%-ánál emlőtumort diagnosztizáltak elsődleges tumorként. A betegek 40,62%-ának primertumor-stádiuma 4. volt a WHO szerint történő besorolás alapján (1. táblázat). A vizsgálatba bevont betegeknél átlagosan 3,17 éve (szórás: 4,22 év) diagnosztizálták a primer tumort, több mint 40%-uk esetén kevesebb, mint egy éve. A betegek átlagéletkora 66,23 év, átlagos testsúlya a kiinduláskor (az 1. viziten) 73,9 kg (szórás: 12,57 kg) volt.

A vizsgálatban részt vevő betegek 78,7%-ánál a csontmetasztázis multiplex volt. A csontmetasztázist átlagosan 3,1 évvel (szórás: 4,1 év) a primer tumor diagnózisa után állapították meg. Lényeges különbség volt tapasztalható, a primer prostata- és primer emlőtumoros betegek csontmetasztázis-diagnózisának időpontját illetően: a prostatatumorral diagnosztizált betegeknél átlagosan 1,8 év telt el a csontmetasztázis meghatározásáig, míg az emlődaganatos betegeknél ez 4,39 évnek bizonyult. A csontmetasztázist 91%-ban szcintigráfia-képkalkotóval, míg a labordiagnosztikai módszerek közül 26%-ban az alkaliszulfatáz-érték meghatározásával igazolták. Száznál esetben fordult elő a csontmetasztázis mellett egyéb tumoráttét. Ezek 38%-a tüdőmetasztázis volt. A betegek 36%-ánál írtak le csonteseményt (SRE), 73,7%-nál ezen események száma 1–5 közötti, 24%-nál csigolyakompresszió következett be.

Kísérő betegségként leggyakrabban szív- és érrendszeri megbetegedés (57%), anaemia (16,1%) fordult elő. Kísérő gyógykezelésben a betegek 68,7%-a részesült az alapbetegése miatt, 42,5% kapott fájdalomcsillapító gyógyszeres kezelést, míg a 22,1% egyéb okból részesült kezelésben.

1. táblázat. A betegek stádiumbeosztása. Összevont adatok

Stádium (WHO szerint)	n	%
0	5	0,65%
1	48	6,21%
2	137	17,72%
3	269	34,80%
4	314	40,62%
	773	100,0%

Az első viziten a betegek átlagosan 3,99 mg (szórás: 0,17 mg), az utolsó viziten pedig átlagosan 4,0 mg (szórás: 0,11 mg) zoledronsav-infúziót kaptak.

A fájdalom intenzitásának mérése

A fájdalom szubjektív érzés, mérésére nem állnak rendelkezésre objektív módszerek. A fájdalom mérésének algoritmus szerint minden daganatos betegnél tisztázni kell a fájdalom kérdését a kezelések ideje alatt és az utánkötések során is (13). Az éles, jól lokalizálható fájdalom a szomatikus nociceptív típusú fájdalomra jellemző, és általában műtéti beavatkozások után, illetve csontáttétek esetében jelentkezik. A fájdalom fokozatát annak intenzitásával írjuk le. Több vizsgálatban kimutatták, hogy az orvosok gyakran alábecsülik a betegek fájdalmát, így a megfelelően validált fájdalomintenzitás-skálák használata nagymértékben elősegíti a fájdalom intenzitásának pontos felmérését. A fájdalom intenzitásának megállapításában mindig a beteg választát kell figyelembe venni, mert a leghitelesebb felmérést a beteg által jelzett intenzitás tükrözi. Több, validált fájdalomintenzitás-skála áll rendelkezésre, ezek közül a fájdalom megítélésére a mindennapi gyakorlatban a legegyszerűbben a vizuális analóg skálát (VAS) lehet használni. A vizuális analóg skála egy 10 cm hosszú egyenes vonal, ennek egyik vége a teljes fájdalommentességet, a másik a lehető legnagyobb fájdalmat jelenti. Ezen a skálán a beteg megjelöli egy függőleges vonallal, hogy a két végpont között az ő fájdalma hol helyezkedik el (14). Vizsgálatunkban is ezt használtuk.

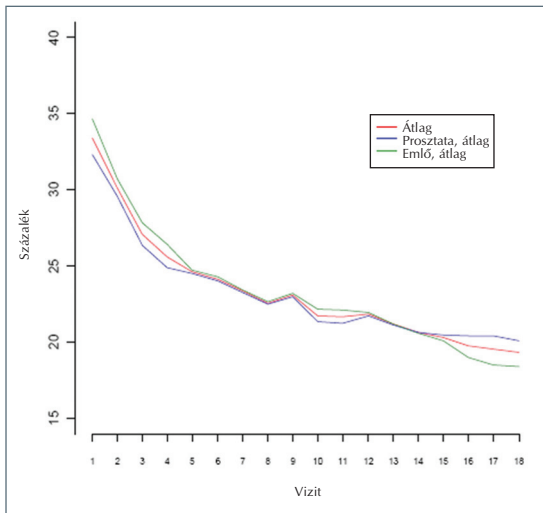
Eredmények

A fájdalom mértéke vizuális analóg skálán

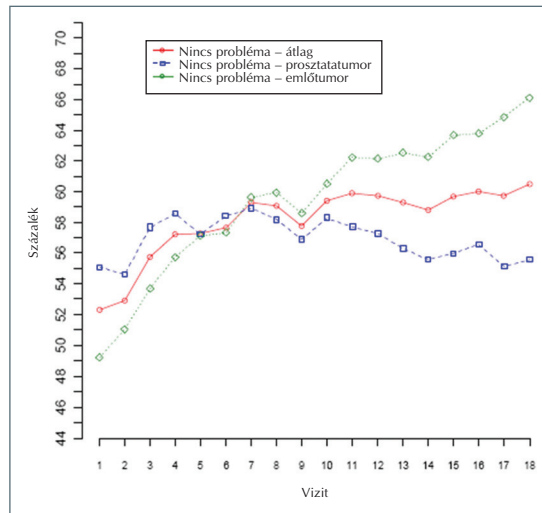
A vizsgálat kezdetén a betegek átlagos fájdalma a vizuális analóg skálán mérve 33,4 (szórás: 26,61) volt. A betegek 10,2%-a fájdalommentes volt, míg 0,3%-a elviselhetetlen fájdalmat jelölt. A vizsgálat végén a VAS 19,33 (szórás: 19,33) lett, azaz a 18 hónap alatt 42%-kal, szignifikánsan csökkent ($p < 0,0001$) (1. ábra).

Az életminőség értékelése – az EQ-5D kérdőív alapján

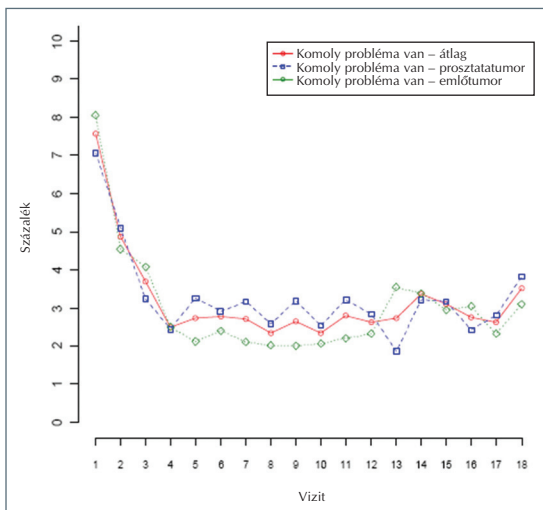
A kiindulási adatlapon a betegek 57,6%-ánál nem volt gond a járással, 67,4%-nál az önellátással, 53,1% esetén nem volt probléma a mindennapi



1. ábra. A vizuális analóg skála átlagértékének változása a zoledronsav-kezelés alatt ($p < 0,0001$)



3. ábra. Példa az életminőség javulására. Az életminőségben problémát nem jelző betegek aránya. Már az első kezelése után jelentős az emelkedés



2. ábra. Példa az életminőség javulására. A komoly életminőségi problémát jelző betegek aránya. Már az első kezelése után jelentős a javulás

szokásos tevékenységek elvégzése, míg 36,35% válaszolt úgy, hogy nincs fájdalma vagy rossz közérzete. A 18. hónap végére a panaszmentes betegek aránya 15%-kal nőtt, 10%-kal csökkent a kevésbé panaszos betegek aránya, és 73%-kal csökkent a jelentősen panaszos betegek száma (2. és 3. ábra).

Biztonságosság

A vizsgálat során 31 nemkívánatos esemény (vagy mellékhatás) lett rögzítve 25 beteggel kapcsolatosan. Három beteg esetén két esemény/mellékhatás, míg egy esetben négy került rögzítésre. A 31 nemkívánatos esemény/mellék-

hatás közül 23 nem súlyos, nyolc esetben pedig súlyos volt. A súlyos nemkívánatos esemény/mellékhatás kimenetele hét esetben halál volt. Négy esetben a halál az alapbetegség progressziója miatt történt. A fennmaradó 23 nemkívánatos esemény közül 20-at a kezelőorvosok a vizsgálati gyógyszerrel hoztak összefüggésbe. A négy súlyos nemkívánatos esemény közül két esetben hozták összefüggésbe a zoledronsavval. Nemkívánatos esemény miatt a vizsgálati készítmény adagolása 54,84%-ban változatlan maradt, míg 41,93%-nál leállították a kezelést. A nemkívánatos esemény/mellékhatás az esetek 40%-ánál megszűnt, 20%-ánál enyhült, míg 23%-ánál változatlan maradt.

Megbeszélés

A csontmetasztázisok kialakulása számos tumor progressziójának jellemzője. Csontáttétet leggyakrabban az emlő, a prostata, a tüdő, a vese, a pajzsmirigy és a hólyag tumorai okoznak. A bőrdaganatok közül a melanoma malignum, míg a vérképzőszervi daganatok közül a myeloma multiplex esetén kell számolni csontrendszeri áttétekkel (13). A csontáttétek viselkedése sok szempontból különbözik a visceralis metasztázisoktól. A fő tüneteket a fájdalom, a mozgáskorlátozottság, a gerincvelői, illetve a gyöki kompressziós tünetek képezik. A csontáttétek ritkán vezetnek a beteg halálához: kizárólag csontmetasztázis megjelenése esetén az emlő- és prostatatumorban szenvedők túlélése akár 5-10 év is lehet (15, 16). A betegek kezelésének ezért a legfőbb célja a fájdalom csillapítása és a lehető

Jelenleg a csontmetasztázisok évtizedek óta elismert gyógyszeres kezelését a biszfosfonátok adása jelenti.

legjobb életminőség biztosítása. Jól ismert, hogy a biszfoszfonátoknak fájdalomcsökkentő hatásuk is van, így fontos szerepet játszanak a csontáttétekben szenvedő betegek életminőségének javításában. A vizsgálat igazolta azt a nemzetközi irodalomban is publikált tényt, hogy csontmetasztázisban szenvedő emlő- és prostata-daganatos betegeknél a zoledronsav-kezelés előnyös a fájdalom csökkentésére és ezen keresztül az életminőség javítására nézve.

A csontáttétek az úgynevezett skeletalis események kialakulásához vezetnek, amelyek alapvetően a betegek életminőségének romlását eredményezhetik. A metastázis elsődlegesen az osteoclastaktivitáson keresztül okoz csontdestrukciót, egyéb mechanizmusok kisebb szerepet játszanak ebben. A zoledronsav-kezelés regisztrációs vizsgálatát prostatadaganatban Saad 2004-es közleménye mutatja be (17). Ebben 643 beteg vett részt és szignifikáns SRE-csökkenést igazoltak ($p=0,021$) (17, 18). Sőt, az első SRE kialakulásának átlagos ideje a zoledronsav-csoportban 488 nap volt, míg a placebocsoportban 321 nap ($p=0,009$) (17). Hosszú távon az SRE éves incidenciája a zoledronsav-csoportban 0,77 lett, míg a placebocsoportban 1,47 ($p=0,005$), azaz a zoledronsav 48%-kal csökkentette az SRE éves incidenciáját (18). A zoledronsav több metaanalízisben vizsgálva is egyértelműen csökkentette az SRE kockázatát a placebohoz képest (19).

A csontmetasztázisok és következményes csontesemények fájdalommal járnak. Egy tanulmányban 214 beteg zoledronsavat, 208 beteg placebót kapott. A fájdalmat kérdőívvel mérték kiinduláskor, három, hat hét múlva, majd hat hetenként 60 héten át. Minden kontrollvizsgálat során a zoledronsav-kezelésben részesülő csoport kedvezőbb fájdalomértékeket mutatott, mint a placebocsoport ($p=0,04$) (20). Egy másik vizsgálatban 218 metastatikus prostatatumoros beteg kapott 4 mg zoledronsavat intravénásan havonta, hat hónapon át. A kiindulási értékhez viszonyítva a fájdalom mind nyugalomban, mind mozgás közben szignifikáns javulást mutatott ($p<0,0001$) (21). A hazai vizsgálatunk a zoled-

ronsav ezen fájdalomcsillapító hatását hosszabb, 18 hónapos kezelés alatt is igazolta.

A biszfoszfonátok direkt és indirekt hatást is mutatnak a különböző tumorsejteken. A biszfoszfonátok közvetlen tumorelles hatását számos preklinikai adat felveti, azonban a klinikumban még nem igazolódott egyértelműen. Az adatok ellentmondóak, még ugyanazon biszfoszfonát esetén is. Egyesek felvetették, hogy – ha a folyamatban lévő vizsgálatok eredményesek lesznek – a biszfoszfonátok az idős betegeknél tumorelles kezelésként is szerepet játszhatnak (22). A leghatásosabbnak a zoledronsav tűnik, és ezzel kapcsolatban áll rendelkezésre a legtöbb adat is. A biszfoszfonátok a szervezetbe jutva gyorsan felvételre kerülnek a csontokba. Ez is oka lehet annak, hogy az experimentális vizsgálatok során észlelt potens tumorelles hatás nem jelenik meg a klinikai gyakorlatban. Ennek kapcsán próbálkoztak a biszfoszfonátok pegilált nanopartikulákba zárásával, hogy így nagyobb intratumoralis koncentrációt érjenek el. A nanorészecskébe zárt zoledronsav a prostatatumorsejtek növekedésének szignifikáns gátlását eredményezte állatkísérleti modellben, szemben a hagyományos kiszerezésű zoledronsavval (23).

Jelenleg a csontmetasztázisok évtizedek óta elismert gyógyszeres kezelését a biszfoszfonátok adása jelenti. A mindennapi gyakorlatban a csontáttétek kimutatása után mielőbb meg kell kezdeni a biszfoszfonátkezelést is a vázrendszeri szövödmények, köztük a patológiás törések, a csigolyakompresszió, a radioterápiát vagy sebészeti beavatkozást igénylő csontszövödmények, és a tumor indukálta hypercalcaemia megelőzése érdekében (24). A biszfoszfonátterápia azonban mindaddig palliatív kezelésnek tekintendő, amíg nem bizonyított az áttétes betegek teljes túlélésére gyakorolt pozitív hatása (13).

A cikk a Novartis Hungária Kft. felkérésére és támogatásával készült. A lezárás dátuma: 2012. 10. 15.

ZOM 11/12 AUG

Irodalom

1. Nagykalnai T. Per os clodronat az emlőrák csontáttéteinek kezelésében és az áttétképződés megelőzésében. *LAM* 2002;12(9):567-70.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
3. Hadji P, Aapro M, Costa L, et al. Antiresorptive treatment options and bone health in cancer patients-safety profiles and clinical considerations. *Cancer Treat Rev* 2012;38:15-24.
4. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
5. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: correlation between sites and number of organs involved. *Cancer* 1984;54(12):3078-84.
6. Rosenthal MA, Rosen D, Raghavan D, et al. Spinal cord

- compression in prostate cancer. A 10-year experience. *Br J Urol* 1992;69:530-3.
7. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992;327:614-9.
 8. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000;164:1248-53.
 9. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(Suppl8):1588-94.
 10. Gnani M, Balic M, Petru E, et al. Treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2012;7:92-8.
 11. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drugs Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 2003;21:1404-11.
 12. Major PP, Cook R. Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints. *Am J Clin Oncol* 2002;25(S1):S10-S18.
 13. Boér K. A csonttátek okozta fájdalom csillapítása. *LAM KID* 2011;1(2):12-9.
 14. Embey-Isztin D. Fájdalomcsillapítás. Budapest: White Golden Book Kft.; 2009. p. 44-66.
 15. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002;2:584-93.
 16. Coleman R, Gnani M, Morgan G, et al. Effects of bone-targeted agents on cancer progression and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1059-67.
 17. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
 18. Saad F, Schulman CC. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:26-34.
 19. Tchekmedyian NS, Chen YM, Saad F. Disease progression increases the risk of skeletal-related events in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer, lung cancer, or other solid tumors. *Cancer Invest* 2010;28(8):849-55.
 20. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastases in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006;17:986-9.
 21. Gálvez R, Ribera V, González-Escalada JR, et al. Analgesic efficacy of zoledronic acid and its effect on functional status of prostate cancer patients with metastasis. *Patient Preference and adherence* 2008;2:215-24.
 22. Santini D, Fratto ME, Galluzzo S, et al. Are bisphosphonates the suitable anticancer drugs for elderly? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;69(1):83-94.
 23. Marra M, Salzano G, Leonetti C, et al. New self-assembly nanoparticles and stealth liposomes for the delivery of zoledronic acid: a comparative study. *Biotechnol Adv* 2012;30:302-9.
 24. Coleman RE, McCloskey EV. Bisphosphonates in oncology. *Bone* 2011;49(1):71-6.

ESET RÖVIDEN

Diffúzan növekvő nyaki zsírtömeg

Az 55 éves férfit Madelung-féle zsírnyak miatt több alkalommal műtötték fül-orr-gégészetben. A növekvő zsírtömeg olyan méreteket öltött, hogy kifejezett fulladásos panaszok léptek fel. Bronchofiberoszkópia és CT alapján a trachea középső és proximális harmadában 5 cm hosszú szakaszon a lumen kifejezett, körkörös szűkületét állapították meg.

Bronchoszkópia során az eredeti 10-es Tracoe tubus vége alatt, a tubus szájadékától 13-14 cm-ig terjedően a trachea fala komprimált, helyenként egyenetlen volt. Exophyticus jellegű, lézerkezelést igénylő granulatio nem volt észlelhető. A lumen körkörös kb. felére szűkült. Fül-orr-gégészetben a beteg számára optimálisnak vélt Tracoe 202/D műanyag, extra hosszú Hauant-féle gégekanült írtak fel 10-es méretben, azonban ezt nem tudták bevezetni, helyette 8-as fémkanült helyeztek be.

Az eset bővebb leírását online változatban olvashatják: www.elitmed.hu.

Az esetet beküldte: prof. dr. Szilasi Mária klinikaigazgató egyetemi tanár (DEOEC Tüdőgyógyászati Klinika) és dr. Vass József szakorvosjelölt.

Szerkesztői kommentár: Bergmann T. és munkacsoportja 15, multiplex szimmetrikus li-

pomatosisban (Madelung-betegségben) szenvedő beteg adátát dolgozta fel. A betegek átlagéletkora 59,4 év volt ($\pm 9,84$).

A csontanyagcserét érintő paramétereket vizsgálva azt találták, hogy a betegek 40%-ának magasabb volt a PTH-értéke, de ehhez semmiféle klinikai jel nem társult. Sem a szérumban kalcium-, sem foszfor szintje nem volt emelkedett. Ezenfelül a DEXA e betegek közül is csak kettőnél mutatott osteopeniát. Osteoporosis nem fordult elő. A szekunder hyperparathyreosis is kizárták a szerzők, ezért jelenleg a hyperparathyreosis oka és klinikai relevanciája ebben a betegségben még tisztázatlan. dr. Speer Gábor



A beteg a róla készült fénykép orvosi szaklapban történő közzétételéhez hozzájárult.

Irodalom

1. Bergmann T, Hösl K, Hahn EG, Harsch IA: Metabolic characteristics in patients with multiple symmetrical lipomatosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:2323-7.
2. Lin FY, Yang TL. Madelung disease. *CMAJ* 2012 Jun 25 (E-pub ahead of print)

