

A csontáttétek tünettana

HORVÁTH ZSOLT DR., TELEKES ANDRÁS DR.

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS Az emlő és a női nemi szervek daganatainak csontáttéte viszonylag gyakori. Ezek felfedezésére a képalkotó eljárások a legalkalmasabbak. Ennek ellenére a csontáttétek tüneteinek ismerete minden daganatgyógyász számára fontos, mivel korán felveti az áttét lehetőségét, amely kezdeti szakaszában sokkal jobb eredménnyel kezelhető. A csontáttétek leggyakrabban fájdalom, a gerinctartás bizonytalansága, a fenyegető csonttörés vagy kóros csonttörés, gerincvelői összenyomódás, valamint emelkedett szérumban kalcium szintjében jelentkeznek. A tünetek részletes ismertetése mellett a szerzők összefoglalják azokat a laboratóriumi eltéréseket is, amelyek segítségünkre lehetnek a csontáttétek kórismézésében és kezelésében.

Kulcsszavak emlőrák, női nemi szervi rákok, csontáttétek, tünetek

BEVEZETÉS A csontrendszer a daganatáttétek egyik leggyakoribb helye. Ennek oka nem teljesen tisztázott, minden bizonnyal több folyamat is szerepet játszhat ebben. Az emlődaganat sejtek a csontszövet felé vándorolnak (az úgynevezett chemotaxis kamrában), mivel a csontújraképződés során felszabaduló kollagén töredékek pozitív kémiai ingerként szerepelnek. A csont élettani működése során számos növekedési, illetve érképződési tényezőt (FGF, PDGF, ILGF I és II stb.) termel, ami az áttétes sejtek megtelepedését és helyi növekedését elősegítheti. Végül adatok vannak arra vonatkozóan, hogy egyes daganatsejtek számára a csont sejten kívüli folyadékában lévő magas kalcium szint pozitív jel.

Csontáttét irányában két esetben végzünk vizsgálatokat: 1. olyan betegnél, akinek nincs kimutatható daganata – függetlenül attól, hogy korábban szenvedett-e daganatos betegségben vagy sem –

Levezetési cím:

Dr. Horváth Zsolt

Országos Onkológiai Intézet

1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

Távbeszélő (36 1) 2248600 Távmásoló (36 1) 224 8620

E-posta horvatzs@oncol.hu

akkor, ha a betegnél fájdalmas csontelváltozást észlelünk, 2. a már megállapított daganat stádium meghatározása során. Mindig figyelembe kell venni, hogy a csontáttétek tünettana, hasonlóan a daganatos betegségek egyéb tüneteinek, nem jellemezhető egyértelmű tünetegyüttes megjelenésével. Számtalan apró tünet hívhatja fel a figyelmet a rosszindulatú betegség jelenlétére. Jelenleg nincs magyarázat arra, hogy egyes csontáttétek miért teljesen tünetmentesek, és mások miért járnak fájdalommal. Nincs pontos adat a tünetmentes csontáttétek arányára vonatkozóan sem, de a klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy a csontáttétek jelentős része fájdalommentes (1).

A csontáttétek kórismézése elsősorban a képalkotó vizsgálatok leleteire alapul, mindazonáltal a felvételek elkészítését megelőzően a tünetek, laboratóriumi vizsgálati leletek alapján már felmerülhet a csontelváltozás gyanúja.

Csontáttétek tünete

FÁJDALOM A fájdalom nem szükségszerű velejárója a csontáttétnek, 50-70%-ban fordul elő, de a betegség előrehaladása során gyakrabban társul azzal. Ugyancsak az esetek jelentős hányadában az áttétől függetlenül vagy mellette más jellegű fájdalma is van a betegnek. Erre minden esetben gondolnunk kell az elkülönítő kórismézés alkalmával! Az életkor növekedésével a csontfájdalom hátterében egyre nagyobb valószínűséggel találunk csontáttétet.

A csontfájdalom kialakulásának lehetséges oka a hosszanti szalagokban, a gerincvelő kemény burkában vagy a csontthártyában elhelyezkedő fájdalom érzékelő sejteknek a daganat növekedése miatt bekövetkező, folyamatos ingerlése. A szivacsos csontállományra terjedő daganat okozta fájdalom hátterében csontérelzáródási és következményes vérhiányból eredő fájdalmat tételezhetünk fel. A fájdalom a daganat általi csontkárosodás, a károsított csontállomány területén kialakult kóros csonttörés vagy pl. a gerinc esetében, a csigolyák tartásának bizonytalansága miatt jön létre.

A beteget a vizsgálat során ki kell kérdezni a fájdalom pontos helyéről, időbeli jellegéről (heveny, idült, rendszeresen kiújuló idült), minőségéről (tompá, égető, sajgó, késszúrás-szerű stb.), erősségéről (enyhe, közepes, erős, kibíratatlan) és kiváltó

okairól (járás, függőleges testhelyzet, köhögés, tüszentes, székelés, meleg, nyomás-ütögetés, teher cipelése stb.). Tudnunk kell továbbá enyhítő tényezőiről, a korábban hatásos fájdalomcsillapító kezelésekről. Ezeket a kérdéseket a fájdalom jelentkezésének minden helyén meg kell vizsgálni a hatékony fájdalomcsillapítás érdekében.

A fájdalom többnyire a csontérzékenység helyére szorítkozik, a csontok gyenge ütögetésével a hely általában meghatározható. Gyöki jellegű kisugárzó fájdalom kevésbé gyakori, ha azonban kialakul, a daganat ideggyökre gyakorolt nyomásának, a gerincsatorna összenyomódásának, vagy az ideggyök közvetlen daganatos beszűrődésének következménye. Mind a helyi, mind a gyöki fájdalom ismerete hasznos az áttét klinikai helyének meghatározásában, amely részletes idegvizsgálattal jó közelítéssel behatárolható (a hátsó gyökér által beidegzett bőrtérület határa felett helyezkedik el a daganat). Daganatos eredetű fájdalom mellett szól, ha a fájdalom folyamatos jellegű, ha nyugalomra kevésbé enyhül, terhelés fokozza, valamint érzészavar társul hozzá.

A daganathoz társuló csontfájdalmat nagyon nehéz elkülöníteni a vázizomrendszeri fájdalomtól, különösen akkor, ha a fájdalom egy kisebb sérülés után jelenik meg. A fájdalom következtében jellegzetesen megváltozhat a beteg mozgása, tartása. A beteg megfigyelése során az antalgias tartás észlelése további támpontot jelent. Ugyancsak az antalgias tartás miatt myofasciális fájdalom kialakulását figyelhetjük meg a fokozott terhelésnek kitett ellenoldali izmokban kialakuló izomösszehúzódnások miatt, amelyeket körülírt izomcsomók formájában tapinthatunk. Nagyon korai esetben a csontáttét még nem is okoz fájdalmat, de az izomegyensúly finom megbomlása miatt a myofasciális „nyomás” (trigger) pontok már észlelhetők.

DUZZANAT Azokon a helyeken, ahol a bőr alatti szövetek vékonyak a csont felett (koponya, kulcsosont, szegycsont, lapocka, felkarcsont feje, tempor stb.) a daganat tapinthatóvá és esetenként nyomásra érzékennyé válik. A beteg vizsgálata során hasznos ezeket a területeket megtapintani, esetleg megnyomni, megütögetni, és a tapintási lelet, valamint az érzékenység alapján további vizsgálatokat végezni. Elkülönítés szempontjából az ízületi gyulladás jön szóba.

A CSONTTARTÁS GYENGÜLÉSE (OSSEALIS INSTABILITÁS) Legtöbbször a gerinctartás bizonytalansága, gyengülése fordul elő. A gerincszilárdság bizonytalanságáról akkor beszélünk, amikor a képalkotó vizsgálatok bizonyos mértékű daganatos csigolya-érzékenységet mutatnak, de törés vagy súlyos csigolyaösszenyomódás nem észlelhető. Ez az állapot a csigolyák kóros törésének, összeroppanásának mintegy az előállapotát képviseli. Ismerete és felismerése azért fontos, mivel ebben az állapotban a beteg csontok megfelelő kezelésével (pl. besugárzás), vagy rögzítésével a későbbi idegi és egyéb – a beteg életminőségét jelentősen rontó – szövődeményeket okozó

törések megelőzhetőek. Hasonló csonttartási zavarról lehet beszélni az összes, a test teherviselésében résztvevő csont áttétes érintettsége esetén.

A gerinctartási bizonytalanság eseteinek mintegy harmadában idegi tünetek észlelhetők, ha az elváltozás a háti vagy a lágyéki gerincen jelentkezik. Ilyen esetben a gerinctartás gyengesége maga a tünetek oka, amennyiben a gerincvelő összenyomódását képalkotó vizsgálatok nem igazolják. Hátfájdalom gyakori tünet kiterjedt daganat esetén. Ennek hátterében 10%-ban a gerinctartás gyengesége áll (2), amely néha rendkívül erős fájdalommal is járhat; a betegek ilyenkor csak akkor nyernek némi enyhülést, ha teljesen mozdulatlanul fekszenek. Bármilyen mozgás azonnal fokozza a fájdalmat, a beteg a fájdalom miatt nem képes ülni, állni vagy sétálni, sőt a gerincrögzítők viselését sem bírja. Sugárkezelés és gyógyszeres kezelés nem enyhíti a fájdalmat, egyedül a csigolyák műtéti úton történő teljes mozdulatlanná tétele segít a betegen. A nyaki gerinc tartásának gyengesége enyhe esetekben Schanz-gallér viselésével enyhíthető.

KÓROS CSONTTÖRÉS Kóros csonttörésről akkor beszélünk, ha a törés akár anyagcserezavar, akár daganatos elváltozás miatt meggyengült csontterületen vagy csonton történik. Kóros csonttörés fenyegeti a beteget, ha fájdalommal járó, rendszerint nagy csontoldó áttét látható a csont röntgenfelvételén. A jelentős nagyságot elérő csontoldó áttét az esetek többségében a csontkéregre is áttér; a fájdalom oka ilyenkor a csonton belüli (periostealis) fájdalomérzékelők ingerlése, gyöki összenyomódás, vagy közvetlen daganatos beszűrődés. A csontáttét, amely csak a csontvelőt érinti, rendszerint nem észlelhető közönséges röntgenfelvételen addig, amíg a csont ásványi állományának 50%-a el nem pusztul (3). Ilyenkor is észlelhető a fájdalom, ugyanakkor ezekben az esetekben a fájdalom kialakulása nem teljesen felderített, mivel a csont csak

2. táblázat A kóros csonttörések elhelyezkedése 239 vizsgált beteg esetén (kivéve a csigolyatöréseket) (22)

A áttét elhelyezkedése	Az észlelt törések száma
Medence	2
Combsont	
Nyaki részen	57
Temporban	25
Tempor alatt	26
Átfedő	40
Alsó részen	10
Felkarcsont	
Felső részen	19
Átfedő	47
Alsó részen	3
Sípcsont	
Felső részen	2
Átfedő	1
Orsócsont - átfedő	2
Síngsont - átfedő	1
Kulcsosont	3
Állkapocscsont	1
Összesen	239



1. ábra Kétoldali kóros combnyaktörés, amellyel a beteg egy ideig járókeret segítségével járt

ásványi állományt veszít. Egyesek feltételezik, hogy a csontoldó terület körül kialakult csontér elzáródás állhat a fájdalom hátterében.

A kóros csonttörés nagyon enyhe erő behatására is bekövetkezhet (pl. ágyban történő megfordulás). A tünetek többnyire csonttörésre típusosak: éles fájdalom, kényszer-tartás, esetenként a törés tapintással is megállapítható. Jellegzetes lehet például a végtag vagy a gerinc szöglettörése, a tapintható csontvég, esetleg vérömleny, továbbá a beteg testmagasságának vagy a végtag hosszának megváltozása, következményes mozgászavarral, pl. sántítás. Egyes esetekben azonban a beteg csupán közepesen erős fájdalomról panaszskodik és fent jár a kóros csonttöréssel, amennyiben a törés elmozdulás nélküli (1. ábra).

Fontos, hogy a kóros csonttörés kialakulása összefügg a kéregi csontpusztulás mértékével. Ha kevesebb, mint 25%-ban pusztult el a csontkéreg, a törés kockázata elhanyagolható. Ha több, mint 50%-a érintett a csöves csontban, a törés bekövetkezésének valószínűsége hirtelen megemelkedik. Ha a csontkéreg 25-50%-a pusztult el, a törés bekövetkezésének valószínűsége 3,7%, míg, ha 50-75% pusztult el, az arány 61%-ra nő (4). A csontkéreg pusztulásának megítélésére úgy tűnik, a CT a legalkalmasabb vizsgálómódszer. Lényeges az a tény is, hogy a sugárkezelés enyhíti az áttétes csontfájdalmakat, azonban átmenetileg gyengíti a csontot a kezelés után kialakuló csonttritkulás következtében, és így fokozza a törés valószínűségét.

Gyakorlatilag valamennyi daganat adhat áttétet a csontokba, és okozhat kóros csonttörést. Egyes daganatok azonban nagyon gyakran okoznak csontáttéteket és következményes csonttörést. A kóros csonttörés kialakulása nem feltétlenül jelent halálos állapotot. Míg 1974-ben az átlagos túlélés a törés kialakulása után különböző daganatos betegségekben szenvedők körében 10,1 hónap volt, addig ez 1981-ben 19 hónapra nőtt (5-6). Csonttörés kialakulása után a leghosszabb átlagos túlélés dűlmirigy (prostatata) daganatban várható (29,3 hónap), majd ezt követi az emlődaganat (22,6 hónap), vesedaganat (11,8 hónap), végül a hörgőrák (3,6 hónap). A tüdődaganatok

rosszindulatúságát igazolja az az adat is, hogy kóros csonttörés kialakulását követően egyetlen beteg sem élt 6 hónapnál tovább (7).

Azon betegek esetében, akiknél csonttörés alakul ki, és a kórelőzményben rosszindulatú betegség szerepel, a beteget képalkotó vizsgálatokkal ellenőrizni kell. Ha csontáttét, vagy egyéb eltérés nem észlelhető, a törés területéről csontkimetszést kell végezni, mert egyes esetekben a törés mégis daganatos eredetű, és az újabb daganatellenes kezelést ennek alapján meg kell kezdeni. A fenyegető törés, a bekövetkezett kóros csonttörés és a gerinctartási gyengeség is súlyos fájdalommal járhat. A kezelés elsődleges célja minden esetben a fájdalom enyhítése, valamint a gerinc és a végtagok működésének és teherbíró képességének megtartása. A kóros csonttörések kezelésében sebészeti módszerek (szegezés, belső lemezes rögzítés stb.) alkalmazása javasolt, mert ilyenkor is jó fizikai állapot mellett a beteg mozgóképességének megőrzése a cél. Ezen tünetek megfelelő kezelése gyakran csak komoly sebészeti beavatkozások révén lehetséges, amit hosszabb életkilátással rendelkező beteg esetén végre is kell hajtani. Ha a beteg várható életkilátása csak néhány hét, hagyományos kezelés próbálható.

IDEGRENDSZERI HIÁNYTÜNETEK Kórbonctani vizsgálatok szerint a daganatos betegek 20-30%-ában található gerincérintettség, és mintegy 5%-ban extradurális beszűrődés (8). Bár pontos adatok nincsenek, becslések szerint a daganatos betegek 5-10%-án alakulnak ki csigolya-összeroppanás és idegyöki összenyomódás miatt olyan idegrendszeri tünetek, amelyek hátterében sok esetben a csigolyák áttéte áll (9). Mivel ideggyógyászati eltérést már az első vizsgálat során gyakran találhatunk, különösen fontos az első észlelő orvos által rögzített ideggyógyászati állapot. A tünetek korai jelentkezésének ellenére a megfelelő kezelés indítása rendszerint késést szenved. Egyes vizsgálatok szerint a betegek 50%-ánál a kezelést akkor kezdik el, amikor a beteg nem képes lábra állni, illetve 10-30%-ban a végtagok bénulásának kialakulásakor (10-11). Figyelembe véve azt a tényt, hogy az eredmények annál jobbak, minél korábban kezdődik el a megfelelő kezelés, ezek az adatok elgondolkodtatóak.

A végtagok részleges bénulása (paraparézis) és különféle érzékelési zavarok az idegrendszeri elváltozások leggyakoribb megjelenései formái. A végtaggyengeség általában kétoldali, és kialakulhat lassan és gyorsan egyaránt. Az adatok szerint a végtagbénulásos betegek több mint egynegyedénél kevesebb mint 48 óra telt el az első motoros tünetek megjelenésétől a bénulás kialakulásáig. További 55-60%-nál ez az idő egy héten belüli, illetve 10-20%-nál egy hónapon belüli (9). Gyorsan kialakuló csigolya-összeroppanás esetén az izmok petyhüdtek, a jellegzetes izomfeszesség és a fokozott reflexműködés a felső motoros idegek sérülése esetén időben később alakul ki. A lágyéki, kereszt- és farkcsonti idegek károsodásánál a petyhüdt állapot megmarad.

Az érzékelési változások ritkák az első tünetek megjelenésekor, de jóval 50% felettiek a kórisme felállításakor (12). Ez arra utal, hogy az orvosok leginkább az érzékelés zavarának esetén gondolnak gerincáttétre, a végtaggyengeség, hátfájdalom és egyéb nem jellegzetes tünetek esetében nem. A gerinccsatorna alsó szakaszának összenyomódása esetén az érzékelési zavar lehet aszimmetrikus, vagy foltszerű. Magasabb területeken észlelhető érzékkiesés irányt adhat az áttét helyének meghatározásához, de ez gyakran nem bizonyító jellegű, mivel az érzékelés változások eltérőek lehetnek a test jobb és bal oldalán, és a csigolyaelváltozás gyakorta magasabb területen található, mint az az érzékkiesés elhelyezkedéséből következne. Részletes ideggyógyászati vizsgálat különbséget tehet az első és hátsó gyöki elváltozások között, a spinothalámikus és hátsó pályák érzékkiesései alapján, a gyakorlatban ennek azonban nincs jelentősége, kórisméje mindig a képkötő vizsgálat (MR) alapján történik.

A hólyag- és a végbélzáróizom ellenőrzésének kiesése előrehaladott gerincvelői terjedés jele, kivéve, ha a daganat terjedése a keresztcsonti gyökökre, illetve az ágyéki csontvelőre szorítkozik, amely az esetek 2-3%-ában fordul elő. A fájdalommentes vizeletvisszamaradás és a bélszorulás gyakran első tünete a gerincvelői terjedésnek, ezeket inkább a fájdalomcsillapító kezelés mellékhatásának (opioidok mellékhatása!) szokták tekinteni, ezért a kórisme késedelmet szenvedhet. A folyamat előrehaladása miatt túlfolyásos vizelettartási nehézség, valamint széklettartási nehézség alakul ki a teljes bénulás jeleként. A betegek több, mint 50%-ánál záróizom működési zavar észlelhető a beteg kórházi felvételekor. Ki kell hangsúlyozni, hogy a fájdalommentes vizeletvisszamaradás idegsebészeti sürgősségi állapotnak számít, amelyet azonnal szakembernek kell ellátnia!

Minden olyan középkorú vagy idős betegnél, akiknek kórelőzményében daganatos betegség nem szerepel, de kórházi felvétele vagy családorvosnál történő jelentkezése hátfájdalom, kétoldali alsó végtagi gyengeség, érzékelési zavar, illetve a vizelettartási nehézség vagy elégtelenség miatt kerül sor, a gerincvelői összenyomódást sürgősen ki kell zárni. A működés megőrzése, vagy helyreállítása függ a megfelelő kezelés megkezdésekor észlelhető idegrendszeri rendellenesség mértékétől. Az elkülönítő kórismézés során ki kell zárni a gerincvelői fertőzéseket, a gerincsérvet, a spondylosist, a Guillen-Barré szindrómát, a sclerosis multiplexet, a jóindulatú daganat okozta összenyomódást, a nem daganatáttétből eredő idegbántalmakat, a gerincvelő-bántalmat, a mellő agy területének vérellátási zavarait, az agyvérzést stb.

LABORATÓRIUMI ELTÉRÉSEK A csontáttétnek nincs sajátos jelzője. A csontújjaképződés mutatóinak vizsgálata azonban támpontot adhat a csontképzés és -lebontás alakulásáról, illetve a csontoldó és a csontépítő áttétek elkülönítésére.

MAGAS SZÉRUM KALCIUM SZINT A magas szérumszint a csontáttétet gyakrabban adó daganatok esetén észlelhető,

leginkább emlőráknál (30-40%-ban), tüdőráknál (kb. 20%-ban) jelentkeznek, de a hólyagdaganat is gyakran jár együtt a szérumszint emelkedésével. Általában az áttétes betegség késői szövődeményeként és csontoldó folyamatok esetén jelentkeznek.

A szérumszint a csontlebontó folyamatok túlsúlyba kerülése, a csontbontó sejtek tevékenységének fokozódása esetén kezd el emelkedni, ugyanakkor az állapot fenntartásához már a sejten kívüli tér kalcium mozgásának megváltozása is szükséges. A magas szérumszint károsítja a vesék vizeletsűrítő képességét, ezáltal csökken a sejten kívüli folyadék mennyisége, és romlik az glomerulusok és a vesecsatornácskák működése. Ez magyarázza azt a tényt is, hogy a magas szérumszint kezelésében a folyadékpótlás, a sejten kívüli tér folyadékmennyiségének növelése miatt alapvető jelentőségű. Mivel csökken a vesecsatornácskák Na^+ -szállítás, a Ca^{2+} -visszavívódás növekszik. Myelomás betegek esetén a magas szérumszint 50%-áért a veseműködés romlása felelős, tömör (szolid) daganatok esetén ez az arány alacsonyabb. Számos daganat termel PTHrP-t (PTHrP - parathormon-related peptid) is, amely fokozza a vesecsatornák kalcium újrafelvételét, emiatt a vizeletben ürülő kalcium tovább emelkedik.

A magas szérumszint tünetei nem mindig tükrözik a szérumszint mértékét. Egyes esetekben már enyhe kalciumszint emelkedés is súlyos tünetekhez vezethet és fordítva. A mérsékelt magas szérumszint tünetei a fáradékonyság, a levertség, a szellemi meglátszalás, az izomgyengeség, a vérszegénység és a szorulás. A súlyosan magas szérumszint esetén a beteg állapota gyorsan romlik. Ennek tünetei a hányinger-hányás, bélelzáródás (következmenyes folyadékvesztéssel és szívkoszorúér elégtelenséggel), zavartság, mély kábultság és öntudatlanság állapot. Egyes esetekben bőséges vizeletürítés és folyadékfogyasztás is jelentkezhet. A már fennálló fájdalom fokozódhat magas szérumszint hatására. A gyorsan kialakuló tüneteket nem feltétlenül előzi meg bevezető szakasz. Ismert csontáttétek esetén az ilyesfajta újkeletű tünetek jelentkezése esetén gondolni kell a magas szérumszintre. Mivel ezek a tünetek azonosak a daganat növekedésével együtt járó tünetekkel, ezért lappangó kialakulás esetén a magas szérumszint kalciumértékek gyakran észrevétlenül maradhatnak.

A vizelettel ürített kalcium mennyisége általában nem függ össze a csontbontás mértékével, sokkal inkább a csontanyagcsere (csontépítés-bontás) sebességére jellemző. Amennyiben a csontoldó áttétek növekedése gyors, a fokozott kalciumürítés gyakrabban jelenik meg; ugyanakkor kiterjedt, de lassan terjedő áttétek esetén ritkán nő a vizelet kalcium mennyisége. Az is ismert, és ez magyarázhatja a kalciumürítés különbözőségeit, hogy a PTHrP jelentősen befolyásolhatja a vizelettel ürülő kalcium mennyiségét, emiatt egyes fokozott kalciumürítéssel járó esetek inkább paraneoplasztikus jelenségnek számítanak, semmint a csontoldódás következményének (13).

ALKALIKUS FOSZFATÁZ Az alkalikus foszfatáz (AP) számos sejtféleségben előforduló enzim. Mérése a beteg kivizsgálásának részét képezi. Míg a teljes AP mennyisége csak részben függ össze a csontok átalakulási, alkalmazkodási (remodelling) folyamataival, addig ennek a csontra jellemző izoenzime, a BAP, sajátosabb és érzékenyebb mutatója a fokozott csontfelépüléssel és -lebomlással járó klinikai esetek, mint például a Paget-kór, a csontlágylás és a fokozott pajzsmirigyműködés. A BAP a kóros csonttörések esetén is a csontképzés jelzője. Az izoenzim vizsgálata azokban az esetekben hasznos, amikor egyidejűleg máj-epe betegség áll fenn (13). A BAP szintjének emelkedése elsősorban a szerves csontállomány képződésének jelzője.

OSTEOKALCIN Az osteokalcin 49 aminosavat tartalmazó polipeptid. A peptid C-vége a hidroxapatitához fokozott mértékben kapcsolódik, és ezáltal a csontállományba csaknem teljesen beépül. A szérumban mérhető, a csontállományhoz kötött osteokalcin szint mennyisége elsősorban a csont felszívódása során emelkedik. Az élettani szérum kalcium szint esetén emelkedett szintek észlelhetők, ugyanakkor magas szérum kalcium értékek esetén az osteokalcin jelentős változékonyságot mutathat. Hatékony daganatellenes kezelés esetén a korábban emelkedett osteokalcin jelentős csökkenése észlelhető. Mennyisége a csontépítő áttétek képződése esetén is megemelkedik (14).

HIDROXYPROLIN A hidroxiprolin (OHP) a kollagéneképződés lényeges összetevője nem csont-specifikus aminosav, a kollagént tartalmazó szövetekben mennyisége jelentős. Csaknem teljes egészében a májban termelődik, és csak kis hányada (kb. 10%) ürül a vizelettel. A vizelettel ürülő alacsony molekulásúlyú OHP 90%-ban a csontállomány felszívódásából származik, 10%-ban pedig a kötőszöveti és csontsejtek szövetképző tevékenységének a jele. A hidroxiprolin-szint emelkedése elsősorban tehát a csontbontó folyamatok fokozódását jelzi. A vizelet hidroxiprolin mennyiségének rendszeres vizsgálata hasznos, de nem minden esetben megbízható módja a daganatos növekedés követésének, illetve a gyógyszer- vagy hormonkezelésre adott válasznak. A vizelet hidroxiprolin/kreatinin hányados érzékenyebben követi a betegség előrehaladását.

A DAGANATELLENES KEZELÉS HATÁSA A CSONTÁTTÉTEK TÜNETEIRE VÍZELVONÁS Valamennyi betegnek a csigolya összeroppanás kórisméjének felállításakor azonnal kortikoszteroid kezelést kell indítani. A szteroidok hatása nem teljesen ismert, de az eredetű duzzanat csökkentése, a prosztaglandin képzés gátlása, amely szintén a gyulladást és a duzzanatot csökkenti, valamint közvetlen daganatellenes hatás (nyirokszövet-daganat, emlődaganatok) feltételezhető.

Egyes klinikai adatok szerint a napi 16 mg dexamethason adása rendszerint megfelelő. Eznek hatására a daganat körüli vizenyő „lecsapolódik”, és ezáltal az összenyomódás

tünetei csökkennek. Minél hamarabb alakul ki a nyomás-csökkenés, annál hosszabb a szteroid kezelés várható kedvező hatása.

BISZFOSZFONÁTOK A biszfoszfonátok a pirofoszfát molekula rokonvegyületei, amelynek gerincét a két foszfor ugyanahhoz a szénatomhoz való kapcsolódása jellemzi. Élettanilag nincs olyan enzim, amely ezt a P-C-P kötést elbontaná. Sejten belül (in vivo) gátolják a csonton belüli és csonton kívüli mészlérakódást és a csontbontó sejtek által keltett csontfelszívódást. Ez utóbbit feltehetően a csontbontó elősejtek érésének gátlása és a csontoldó sejtek csontfelszínhez való kapcsolódásának gátlása révén valósítja meg. A biszfoszfonátok a hidroxapatitához kapcsolódnak, ezáltal csökkentve a csontállomány oldékonyságát, megakadályozva a csontoldó sejtek működését. Számos kísérletben bizonyították, hogy a biszfoszfonátok lassítják a csontdaganatok növekedését; a hatás nem közvetlenül sejtmergező, hanem elsősorban a csontoldó folyamat gátlásán alapul. A felszívódást gátló képesség a különböző biszfoszfonátok esetében nagyságrendekkel térhet el.

A biszfoszfonátok csökkentik az emelkedett szérum kalcium szintet, és egyidejűleg csökkentik a fokozott kalcium-ürítést is. Ha a sejten kívüli folyadéktér fogat jelentősen beszűkült, ez a hatás csökkenhet. Hasonlóképpen állítják helyre az egyéb laboratóriumi eltéréseket. Csökkentik a fájdalmat (dűlmirigyrák esetén nem egyértelműen) és a törések előfordulásának arányát, gátolják az új áttétek kialakulását, ezáltal csökkentve a csontrendszeri szövődeményeket. A röntgenfelvételen azokon a területeken, ahol csontoldódás történt, csontfelrakódás figyelhető meg a betegek kb. negyedénél.

KALCITONIN Kalcitonin a parathormon élettani antagonistája, amit a pajzsmirigy C-sejtjei választanak el. A kalcitonin 32 aminosavból álló polipeptid hormon, ami a csontépítő sejtek működésének azonnali erőteljes gátlását okozza. Pontos élettani működése nem tisztázott, mivel sem teljes pajzsmirigy eltávolítás után, sem velős (medulláris) pajzsmirigyrák esetén biokémiai zavar a kalcium háztartásban nem észlelhető. Egyes feltételezések szerint az étkezés utáni kalciumszint-emelkedés kivédésében van szerepe. Annak ellenére, hogy kalciumszint-emelkedés esetén a kalciumszint egyensúlyba hozása ritkán érhető el kalcitoninnal, gyors kalciumszint-csökkentő hatásánál fogva a kezelés megkezdésére használják azokban az esetekben, ahol a magas szérum kalcium szinthez idegrendszeri tünetek társulnak. Manapság a kalcitonint a biszfoszfonátokkal együtt használják a súlyosan magas szérum kalcium szint kezelésére. További előnye, hogy a kalcitonin beadása után azonnal a vesékben mérsékelt kalciumvesztést okoz. Ezen felül csontáttétek esetén fájdalomcsillapító hatása is igazolt. Az alkalmazott mennyiség 4 MRC U/kg 12 óránként és 8 MRC U/kg 6 óránként között változik. Tekintettel a viszonylag gyakori túlérzékenységre, 1 MRC próbamennyiséget kell a bőrbe adni a kezelés megkezdése előtt.

STRONCIUM A ⁸⁹stroncium β -sugárzó izotóp, aminek fizikai felezési ideje 50,5 nap. A β -részecske teljes energiája 1,46 MeV. Érbe adott injekciót követően a ⁸⁹stroncium mintegy 50%-a kötődik a csontban. A csontból 14 napos felezési idővel mosódik ki. Érdekes módon a csontáttétekben jóval hosszabb ideig marad meg. A ⁸⁹stroncium előnye, hogy a csontvelőt megkíméli, mivel a β -részecske hatótávolsága a csontban 3 milliméter (15). Az izotópos kezelést követően a csontépítő dűlmirigy- vagy emlődagánatos betegek mintegy 80%-ának csökken a fájdalma, és mintegy 10%-uk fájdalommentessé válik (16). A hatás 3-6 héten belül észlelhető és átlag 3-6 hónapig tart. Három hónap eltelte után a kezelés szükség szerint ismételhető akár többször is.

HORMONKEZELÉS Emlőrák esetében a tamoxifenre adott válasz 25-50% között mozog, amelyet fokozni lehet LHRH analóg adásával az ivarérett (premenopauza) korban. Az újabb aromatáz gátlókkal kapcsolatban még nem állnak rendelkezésre ellenőrzött vizsgálati eredmények, de feltehetően ezeknek is kedvező hatásuk van a csonteredetű fájdalomra, különösen a korábban a hormonokra jól válaszoló esetekben. Dűlmirigyrák esetén a teljes hormonális gátlás szintén csökkenti a csontáttétek okozta fájdalmat. A hormonkezeléssel szemben kialakuló ellenállás első tünete lehet a fájdalom visszatérte, a daganat újránövekedése később észlelhető.

GYÓGYSZERKEZELÉS (KEMOTERÁPIA) A gyógyszerkezelésre érzékeny daganatok esetében a gyorsan kifejlődő, nagy fájdalmat okozó csontáttétek tüneti kezelését érdemes daganatpusztító gyógyszerek adásával is kiegészíteni. A kezelés megkezdése előtt azonban gondosan mérlegelni kell az ettől várható előnyöket és a kezelés okozta mellékhatások által okozott hátrányokat. Csak csontáttét növekedést mutató, lassú romlást okozó daganatok esetén ugyanis előnyösebb a beteg számára a sugárkezelés + biszfoszfonát (+ hormon) kezelés. Gyógyszerkezeléssel többszörösen előkezelte beteg vagy ismerten gyógyszer-érzékeny daganat esetén nem érdemes a sejtmérgező szereket alkalmazni.

SUGÁRKEZELÉS A sugárkezelés a daganat típusától függetlenül 60-80%-ban csökkenti a fájdalmat és a társuló idegrendszeri tüneteket. A hatékonyság általában fokozódik a részkezelések száma és a sugármennyiség növelésével párhuzamosan. A hatás kezdete 1-2 hét, a hatás teljes kialakulása általában 6 héten belül várható. Fontos tudni, hogy bár a sugárkezelés enyhíti az áttétes csontfájdalmakat, azonban átmenetileg gyengíti a csontot a kezelés után kialakuló csonttritkulás következtében, és így fokozza a csonttörés valószínűségét. Ennek az elméletnek ellentmondani látszik az, hogy 97 csontáttét miatt végzett sugárkezelés során mindössze két esetben észleltek csonttörést, illetve további két esetben a kezelést követően (17). A sugárkezelés nem rontja a csonttörés gyógyulásának lehetőségét, amennyiben a csontvégek megfelelő módon rögzítettek.

MŰTÉT A meggyengült csontok elsődleges belső rögzítése több előnyt is jelent a beteg számára. Először is könnyebb a rögzítést

elvégezni, ha minél kisebb területet érint a csontpusztulás. Ennek következtében a lábadozás is gyorsabb. Amennyiben a rögzítés nem képes a csont teherviselő képességét helyreállítani az alsó végtagokban, vele egyidejűleg a daganatot el kell távolítani, és methylmethacrylattal az üreget ki kell tölteni. Amíg a methylmethacrylat még lágy, a protézist az egészséges csontban rögzíteni kell oly módon, hogy az keresztülhaladjon a kitöltött területen. Az ily módon készített rögzítés jelentősen fokozza a tengelyirányú terhelésre vagy csavaró erőre a csont terhelhetőségét (18). Fontos, hogy a műtétet megelőzően csontscintigráfia és röntgen/MRI vizsgálat történjen az érintett csontról az esetleges további áttétes góccok kimutatására, mert a protézisnek ezeket is át kell hidalnia.

A besugárzás fontos kiegészítője a belső rögzítésnek, mivel csökkenti a további daganatnövekedést, amely a rögzítő protézis meglazulásához vezethet. Hasonló okokból, ahol szóba jön, gyógyszer- és hormonkezelés is adandó a betegnek. Elméletileg a belső megerősítés magában rejti a daganatsejtek helyi és az egész szervezetbe történő szóródásának lehetőségét. Ez azonban nem bizonyított, ha a műtét területre sugárkezelést kap a beteg. Másrésztől azonban kísérleti adatok arra utalnak, hogy a kóros csonttörés fokozza a tüdőáttétek kialakulását, míg a megelőző rögzítés ennek előfordulási valószínűségét csökkenti (19).

ÖSSZEFOGLALÁS A csontáttétek számos más betegség forrása lehetnek, és jelentős mértékben rontják a beteg életminőségét. A csontáttétek kevés kivétellel (pl. nyirokszövetdaganatok, heredadaganatok) gyógyíthatatlan állapotot jelentenek. A csontáttét tényének megállapításán túl azonban számos egyéb szempontot kell vizsgálnunk a beteg megfelelő kezelése és tüneteinek enyhítése céljából. Ilyen szempontok az áttétek kiterjedtsége (egy helyen elhelyezkedő vagy többszörös), az áttétek helye, az ezekhez társuló tünetek és az egyes áttétek elhelyezkedéséből fakadó lehetséges veszélyek. Ez utóbbi miatt szükséges külön hangsúlyozni azt a daganatgyógyászati szemléletet, amely igyekszik a beteg számára lehetséges veszélyeket hordozó helyzeteket a legkorábban felismerni, és a megfelelő kezelést elindítani (pl. biszfoszfonát). Szakmai körökben gyakran vitatják az előrehaladott szakaszban lévő vagy gyógyítás reményével nem kecsegtető daganatos betegek rendszeres ellenőrzésének szükségességét, leginkább a költség-hatékonyság alacsony szintjére hivatkozva. A csontáttétek, különösen a csigolya- vagy a test hordozásában fontos szerepet játszó combnyak környékének áttétei olyan veszélyforrásokot jelentenek a beteg életminőségére, sőt élettartamára nézve is, amelyek figyelmen kívül hagyása jól megfogalmazható etikai kérdéseket vetnek fel.

IRODALOM

- Galasko CSB. Incidence and distribution of skeletal metastases. Clin Orthoped 1986; 210:14-21.
- Galasko CSB, Sylvester BS. Back pain in patients treated for malignant tumours. Clin Oncol 1978; 4:273-283.

3. Edlertyn GA, Gillespie PJ, Grebbel FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. *Clin Radiol* 1967; 18:158-162.
4. Fidler M. Incidence of fracture through metastases in long bones. *Acta Orthopaed Scandin* 1981; 52:623-627.
5. Galasko CSB. Pathological fractures secondary to metastatic cancer. *J Roy Coll Surg* 1974; 19:351-362.
6. Harrington K. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg* 1981; 63A:653-684.
7. Gainor BJ, Buchert P. Fracture healing in metastatic bone disease. *Clin Orthopaed Rel Res* 1983; 178:297-302.
8. Sundaresan N, Digiacinto GV, Hughes JEO. Surgical treatment of spinal metastases. *Clin Neurosurg* 1986; 33:503-522.
9. Constans JP, de Divitiis E, Donzelli R, et al. Spinal metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases. *J Neurosurg* 1983; 59:111-118.
10. Shaw MDM, Rose JE, Paterson A. Metastatic extradural malignancy of the spine. *Acta Neurochir* 1980; 52:113-120.
11. Shapiro WR, Posner JB. Medical versus surgical treatment of metastatic spinal cord tumors. In: *Controversies in neurology*. Thompson RA, Green JR, eds. Raven Press, New York, 1983:57-65.
12. Black P. Spinal metastasis: Current status and recommended guidelines for management. *Neurosurg* 1979; 5:726-746.
13. Seibel MJ, Lambrinoudaki I, Zipf A. Biochemical Markers of Bone Metabolism in Metastatic Bone Disease. In: *Diel IJ, et al, eds. Metastatic Bone Disease. Fundamental and Clinical Aspects*. Springer Verlag, 1994.
14. Coleman RE, Mashiter G, Fogelman I, et al. Osteocalcin: a potential marker of metastatic bone disease and response to treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:1211-1217.
15. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986; 12:447-454.
16. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995; 274(5):420-424.
17. Cheng DS, Seitz CB, Eyre HJ. Nonoperative management of femoral, humeral and acetabular metastases in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1980; 45:1533-1537.
18. Ryan JR, Begeman PC. The effects of filling experimental large cortical defects with methylmethacrylate. *Clin Orthopaed Rel Res* 1984; 185:306-310.
19. Bouma WH, Mulder JH, Hop WCJ. The influence of intramedullary nailing upon the development of metastases in the treatment of an impending pathological fracture: an experimental study. *Clini Experiment Metast* 1983; 1:205-212.
20. Kanis JA, O'Rourke N, McCloskey EV. Consequences of neoplasia induced bone resorption and the use of clodronate (review). *Int J Oncol* 1994; 5:713-731.
21. Kanis JA. Bone and cancer: Pathophysiology and treatment of metastases. *Bone* 1995; 2:101S-105S.
22. Veronesi U, et al, eds. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford University Press, 1995.
23. Galasko CSB. *Skeletal metastases*. Butterworth, London, 1986:99-124.