

Férfi emlőtumorhoz társuló hypercalcaemia kezelése clodronattal

(Esetismertetés)

Tiboly Márta, Hafner János

Zala Megyei Kórház-Rendelőintézet I. Belgyógyászati Osztály, Zalaegerszeg

A vizsgálat célja: csontmetasztázis és hypercalcaemia kezelésének áttekintése. *Vizsgálati módszerek:* saját beteg esetének bemutatása a hazai és nemzetközi irodalom ismertetésével. *Eredmények:* a ritka, szokatlan lokalizációjú, metastatizáló férfi emlőrák felismerésének diagnosztikus menete. *Következtetések:* a bisphosphonatok – a csontmetasztázis okozta hypercalcaemia kezelésén túl – a beteg életminőségét is javítják. *Magyar Onkológia* 44:61–63, 2000.

Objectives: The aim of this study is to survey the treatment of bone metastases and hypercalcaemia. *Materials and methods:* A case of male breast cancer is presented here by the authors. The applied clodronat therapy was beneficial. *Results:* The diagnostic difficulties of such rare, unusually localised, metastasizing male breast cancer are discussed with the survey of Hungarian and world literature. *Conclusion:* The bisphosphonates – beside treating the hypercalcaemia caused by bone metastasis – provide a better quality of life. *Tiboly M, Hafner J. Clodronat therapy of hypercalcaemia associated with male breast cancer. Hungarian Oncology* 44:61–63, 2000.



Bevezetés

Magyarországon az emlőtumor incidenciája 1995-ös adat alapján: 3375/év. A férfi emlőtumor ritkaság, kevés ezirányú hazai epidemiológiai adat és közlemény áll rendelkezésre (7, 14, 15). Az alábbiakban esetünk kapcsán ismertetjük a férfi emlőrák klinikai sajátosságait és a csontmetasztázis korszerű kezelését.

Esetismertetés

Az 52 éves férfi beteg kórelőzményében 1989-ben szövettani vizsgálattal igazolt Darier betegség, 1994-ben dilatativ cardiomyopathia (EF: 45%), aethyles eredetű májbetegség szerepel.

1996 márciusában a jobb elülső hónaljvonalban egy éve észlelt kb. 6x7cm-es, körülírt rezisztenciából történt 1,5 x 0,5 cm.-es bőrkimetszés szövettana benignus bőrfüggelék tumort (syringoma),

véleményezett, a kimetszés széli részén emlőmirigyállomány volt látható (malignitásra utaló jel nem volt, proliferációs markerek negatívak voltak). Radikális műtétbe a beteg nem egyezett bele. 1998 júniusában mellkasi diszkomfortérzés, palpáció, fogyás, csontfájdalom miatti belgyógyászati kivizsgálás során fizikális vizsgálattal a jobb axillában 7x8 cm-es tumort, cardiomegaliát, hepatomegaliát, laborvizsgálattal gyorsult süllyedést, anaemiát, thrombocytopeniát, emelkedett transzaminase- és ALP-értékeket találtak. Radiológiai képalkotó vizsgálatok a jobb axillaris vonalban a bőrrel kapaszkodó tumort, környéki nyirokcsomó-megnagyobbodást, bal oldalon subpleuralisan két metastázisnak megfelelő góccárnyékot, mediastinalis lymphadenomegaliát és multiplex echoszegény májgócokat írtak le. Csontscintigraphia és célzott csontfelvételek multiplex lyticus laesiókat mutatnak a bordákon, medencén, csigolyákon, koponyán (1. ábra). Csontvelővizsgálat sem hematológiai megbetegedést, sem szolid tumor csontvelői metastázist nem igazolt. Primer gastro-intestinalis, illetve tüdőtumor endoszkopos vizsgálatokkal nem volt kimutatható. Echocardiographia globálisan csökkent systolés balkamra-funkciót jelzett (EF: 42%).

Közlésre érkezett: 1999. október 3.
Elfogadva: 1999. december 10.

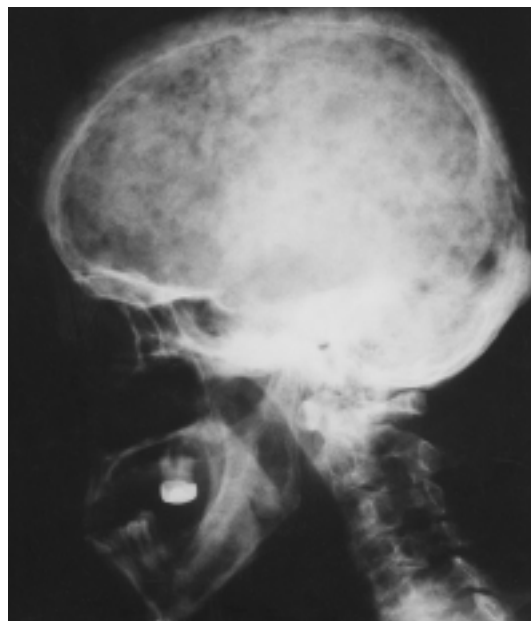
Levelezési cím: Dr. Tiboly Márta,
Zala Megyei Kórház-Rendelőintézet,
8900 Zalaegerszeg, Zrínyi út 1.

1998 augusztusában az Országos Onkológiai Intézetben konzíliumra került sor, a jobb axillaris elváltozás aspirációs cytológiája alapján hámredetű tumort valószínűsítettek (malignitás irányában állásfoglalás nem történt).

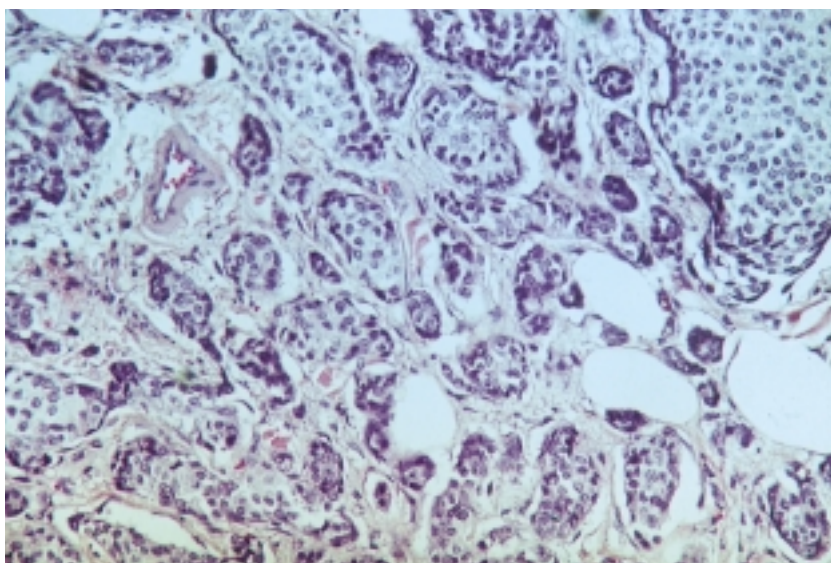
1998 szeptemberében a jobb emlő felső-külső quadransának megfelelő lokalizációban lévő tumor eltávolítására került sor a regionális axillaris nyirokcsomókkal együtt kórházunk Sebészeti Osztályán. A hisztológia invazív ductalis carcinoma mellett foglalt állást (2. ábra). Az eltávolított négy nyirokcsomó mindegyike metasztatikus volt (T4, N1, M1 stádium). Az immunhisztológia oestrogen- (309 fm/mg) és progesteron-receptor- (2187 fm/mg), illetve MIB-I-pozitivitást mutatott, a kiértékelés digitális képanalízissel történt. A bizonyítottan IV-es stádiumú emlőtumor ablatiója második ülésben nem történt meg.

1998 októberében került felvételre osztályunkra fogyás, fejfájás, hányinger, térd- és gerincfájdalom miatt. Fizikális vizsgálattal szabad axillaris, supra- és infraclaviculáris régiók mellett, cardiomegaliát és hepatomegaliát észleltünk.

1. ábra.
Multiplex lyticus laesiók a koponyán



2. ábra.
Invazív ductalis carcinoma hisztológiai képe (HE, 20X)



A laborvizsgálat gyorsult sülyedést, anaemiát, emelkedett transaminase- és ALP-értékeket, azotaemiát (endogén creatinin clearance: 47 ml/perc), illetve hypercalcaemiát: se Ca: 3,56 mmól/l (norm.érték: 2,25–2,65) mutatott. Tumormarkerek közül CEA: 34,970 ng/ml (norm. érték: < 4,00), TPA-M: 691,31 U/l (norm. érték: < 95,00), CA 15-3: 170,740 U/ml (norm. érték: < 30,0) emelkedettek voltak. EKG-n hypercalcaemia karakterisztikus eltérés nem volt látható.

Hasi UH a májmetasztázisok progresszióját véleményezte. Hypercalcaemia forszírozott diuretikus kezelés, parenterális steroid (methylprednisolone 250 mg/nap inf. 1–5 nap) és clodronat (Lodronat, 300 mg/nap inf. 1–5 nap) adása mellett az ötödik napon megszűnt, azotaemia mérséklődött. A steroidot fokozatosan leépítettük, clodronat (Lodronat, 2x800 mg/nap) per os adását folytattuk. Csontfájdalom miatt kábító fájdalomcsillapítót adtunk (dihydrocodeine tartrate, DHC cont, 2x60 mg/nap).

Tekintettel a kiterjedt visceralis metasztázisokra, az aethyles eredetű májkárosodásra és cardiomyopathiára, az azotaemiára, figyelembe véve az Országos Onkológiai Intézet ajánlását is, szisztémás kemoterápiát nem indítottunk, hormonkezelést (tamoxifen, Zitazonium, 2x10/mg nap) kezdtünk. A beteg gondozása során tartós per os clodronat adása mellett a kábító fájdalomcsillapító elhagyható volt (kórházi távozás után 6 héttel), életminősége javult. Kontrollvizsgálatok során fél év elteltével a csontelváltozások stagnáltak, visceralis metasztázisok mérsékelt progresszióját észleltük.

Megbeszélés

A férfi emlőtumor ritka kórkép, a férfiaknál észlelt rosszindulatú daganatok 0,2%-a, az össz emlőtumorok 1–2%-a (4, 7). Az első klinikai leírás a 14. századból Angliából származik (4).

A diagnózis felállításakor a betegek átlagéletkora 60-65 év, ami a női emlőrákhoz képest 5-10 évvel magasabb életkort jelent. Férfiaknál hiányzik a nőknél meglévő rapid praemenopausalis incidencianövekedés, és a postmenopausalis incidenciacsökkenés (4).

A betegség kialakulásának kockázatát környezeti hatások, carcinogének és genetikai tényezők egyaránt növelik (4). Egyes tanulmányok a kóhó-, acéliparban és motorgyártásban dolgozóknál szignifikánsan magasabb előfordulást észleltek (2). A férfi emlőtumoros betegek leánygyermekéinél a BRCA2 mutáció igazolása korai diagnosztikus lehetőséget ad az emlőtumor megnövekedett kockázatának kimutatására (13). Hormonális diszfunkció (hypoandrogenismus: Klinefelter syndroma, orchitis, hereserülés), májkárosodás kapcsán kialakuló hyperoestrogenismus és a gynecomastia fokozott rizikót jelenthet (4, 5).

A tumor az esetek 90%-ában centrális elhelyezkedésű (4).

A klinikai körlefolyást, a prognózt döntően meghatározza a diagnózis felállításakor megállapított stádium, a primer tumor nagysága, az axil-

laris nyirokcsomók érintettsége, a távoli metasztázisok jelenléte vagy hiánya (4). A férfiak anatómiai adottsága részben magyarázhatja a kórkép agresszívebb viselkedését, kifejezettebb lokális és regionális invazivitását (7). Egy 87 beteg adatait feldolgozó tanulmányban az 5 éves túlélés axillaris nyirokcsomó-negativitás esetén 77%, míg nyirokcsomó-pozitivitás esetén 37,5% volt (4).

A receptorstatus meghatározásának jelentőségét mutatja a női emlőrákhoz képest magasabb arányban kimutatható oestrogen, illetve progesteron hormonreceptor-pozitivitás (80–90%), ebből adódik, hogy a tumorkok potenciálisan hormonszenzitívek (4, 14). Fontos prognosztikai marker a proliferációs aktivitást jelző MIB-1 és a sejtciklust reguláló proteinek közül a cyclin D1 expresszió. Előbbi pozitívítása esetén a progressziómentes túlélés szignifikáns csökkenését, utóbbi pozitívítása esetén ennek növekedését észlelték (9).

Távoli metasztázis leggyakrabban a csontokban alakul ki (5). Az irodalomban hangsúlyozzák a csontvelő vizsgálatának jelentőségét a staging vizsgálatok során, mivel ennek prognosztikus értéke meghaladja a nyirokcsomó statusét is (3). A mikrometasztázisok perifériás vérből és csontvelőből történő kimutatására a keratin 19 mRNS vizsgálata reverz transzkriptáz-PCR módszerrel az immunhisztokémiával szemben szenzitívebb eljárás és a prognózis megítélésén túl a kemoterápiára adott válasz monitorizálásában is segítséget nyújthat (12). Korábbi irodalmi adatok a férfi emlőtumor prognózisát kedvezőtlenebbnek találták, mint a női emlőrákét, mások szerint azonos prognosztikai jellemzők esetén a túlélés azonos (17).

A csontmetasztázis az emlőtumornál patológias fracturával, fájdalommal és az esetek közel 20%-ában hypercalcaemiával szövődhet (6). Az osteolyticus csontmetasztázis és a hypercalcaemia patogenezisében döntő tényező a tumorsejt által termelt citokinek (PTHrP, TGF-alfa, TNF-alfa, TNF-béta), interleukinek (IL-1, IL-6) és prostaglandinok révén kifejtett oszteoklaszt-aktiváció, következményes csontreszorpció (8).

A bisphosphonatok szöveti szinten a csontfelszín hidroxilapatit kristályához kapcsolódva gátolják a csontreszorpciót. A bisphosphonat támadáspontja az oszteoklaszt: gátolja ezen sejt hemopoetikus őssejtből történő képződését, az oszteoklasztok aktivációját, működését, rövidíti az oszteoklasztok élettartamát és apoptosist indukál (6, 10, 11). A makrofágok is termelnek csontreszorpciót előidéző citokineket. A bisphosphonatok a makrofágok proliferációjának, migrációjának és működésének gátlásán keresztül is csökkentik a csontdestrukciót (11).

A bisphosphonatok molekuláris targetjének a koleszterin anyagcsere enzimjeit és bizonyos protein tirozinfoszfátázokat feltételezik (10).

A bisphosphonatok a tumorsejteken és a csontmátrixon lévő adhéziós molekulák megváltoztatásával gátolják a tumorsejtek adhézióját, invázióját, új metasztázisok kialakulását a csontban (1, 11, 16). A már meglévő csontmetasztázisok progressziójának és újak kialakulásának megelő-

zésén, a csontfájdalom enyhítésén túl, az elvégzett kísérletek a visceralis metasztázisok szignifikáns csökkenését igazolták bisphosphonat adása mellett (3).

Jelen esetben a kórkép tisztázását a férfi emlőtumor ritka előfordulása, a szokatlan, perifériás lokalizáció (felső-külső quadrans), az átlagnál fiatalabb életkor késleltette. A betegség disszeminált volta és kísérőbetegségek miatt a hormonérzékenységet is figyelembe véve a beteg életminőségének javítása került előtérbe. Hormonkezelés mellett a beteg fő panaszát képező, hypercalcaemiával szövődő generalizált csontmetasztázis miatt bisphosphonat adását kezdtük, melynek eredményeként a se Ca normalizálódása mellett a beteg tartósan közel panasz- és tünetmentessé vált.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondunk köszönetet dr. Sipos Józsefnek és dr. Gábor Valériának (ZMK Patológiai Osztály) a szövettani és immunhisztológiai vizsgálatok elvégzéséért.

Irodalom

- Boissier S, Magnetto S, Frappart L, et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res*, 57:3890-3894, 1997
- Cocco P, Figgs L, Dosemeci M, et al. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med*, 55:599-604, 1998
- Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Eng J Med*, 339:357-363, 1998
- Donegan WL, Redlich PH. Breast cancer in men. *Surg Clin North Am*, 2:342-363, 1996
- Goss PE, Reid C, Pintilie M, et al. Male breast carcinoma. *Cancer*, 85:629-639, 1999
- Heys SD, Smith IC, Eremin O. Hypercalcaemia in patients with cancer: aetiology and treatment. *Eur J Surg Oncol*, 24:139-142, 1998
- Hideghéty K, Ésik O. Klinikai megfigyelések férfi emlőrákban. *Orv Hetil*, 132:3-5, 1991
- Mundy GR, Yoneda T. Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Eng J Med*, 339:398-400, 1998
- Rayson D, Erlichman C, Suman VJ, et al. Molecular markers in male breast carcinoma. *Cancer*, 83:1947-1955, 1998
- Rodan G. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 38:375-388, 1998
- Rogers MJ, Watts DJ, Russel RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer*, 80:8. Suppl:1652-1660, 1997
- Schoenfeld A, Kruger KH, Gomm J, et al. The detection of micrometastases in the peripheral blood and bone marrow of patients with breast cancer using immunohistochemistry and reverse transcriptase polymerase chain reaction for keratin 19. *Eur J Cancer*, 33:854-861, 1997
- Storm HH, Olsen J. Risk of breast cancer in offspring of male breast-cancer patients letter. *Lancet*, 353:9148-9209, 1999
- Sulyok Z, Köves I. A férfiak emlőrákjáról. *Magyar Sebészet*, 44:254-258, 1991
- Székely M, Cserepes É, Simon P, mtsai. Többgócú, rosszindulatú emlőelváltozás fiatal férfi beteg esetében. *LAM*, 6:438-441, 1996
- Szentkúti A. Új adatok a bisphosphonatok hatásmechanizmusához. *Magy Belorv Arch*, 51:433-435, 1998
- Willsher PC, Leach IH, Ellis IO, et al. A comparison outcome of male breast cancer with female breast cancer. *Am J Surg*, 173:185-188, 1997