

Примена динатријум памидроната код болесника са метастазама карцинома плућа у костима

Потпук. dr sc. med. **Бошко Ранковић,**
пук. доц. dr sc. med. **Владимир Мрђа**

Војномедицинска академија, Клиника за плућне болести, Београд

Код 20 болесника са боловима у костима збој секундарних депозиција карцинома плућа примењен је динатријум памидронат (Aredia®), лек из групе бифосфоната. Циљ рада био је да се испита аналгетски ефекат памидроната на остеолизичне метастазе карцинома плућа у костима. Шеснаест (80%) болесника имало је дијагностикован несиндромски карцином, а код 4 (20%) болесника потврђен је синдромски карцином плућа. Јаки болови у костима на више места били су присутни код свих болесника. Метастазе у скелету потврђене су радиографијом и сцинтиграфијом костију. Одређене су почетне вредности калцијума у плазми код ових болесника. Код 11 (55%) болесника иницијалне вредности серумског калцијума биле су нормалне, а код 9 (45%) болесника повишене. Болесници са нормалним вредностима калцијума примили су 30 mg памидроната у 250 ml физиолошког раствора, а болесници са хиперкалцијемом 45–60 mg памидроната у 500 ml физиолошког раствора. Аналгетски ефекат лека испољио се код 12 (60%) болесника, од којих потпуно без болова, код 4 (20%) болесника. Процена бола учињена је помоћу уједињеног, применом једноставне описне скале. Код свих 9 (100%) болесника са хиперкалцијемом вредности калцијума у плазми су се нормализовале. Памидронат је испољио довољан аналгетски ефекат код метастаза карцинома плућа у костима код више од 50% болесника. Задовољавајући резултати постигнути су и код болесника који нису реаговали на палијативну терапију зрачењем. То омогућава примену нижих доза аналгетика.

Кључне речи: плућа, neoplazme; neoplazme, metastaze; kosti, neoplazme; difosfonati; analgezija.

Увод

Узнапредовали карцином плућа даје метастазе у костима код око 30% оболелих (1). Бол, патолошке фрактуре, хиперкалцијемја и инвалидност карактеришу патње болесника (2).

Према патофизиолошким механизмима настанка бол услед метастаза у костима је ноцицептиван – соматски и настаје надражајем периферних нервних завршетка.

Примена аналгетика, палијативна терапија зрачењем и одговарајући ортопедски третман привремено

могу олакшати тегобе. Ипак, лекови су основа лечења канцерског бола (3). Фармакотерапија обухвата аналгетике (неопиоидне и опиоидне), коаналгетике и лекове за терапију нежељених дејстава аналгетика. Када су узрок бола метастазе у костима, најчешће се користе кортикостероиди, бифосфонати и калцитонин.

Бифосфонати, посебно аминохидроксипропилен бифосфонат – памидронат (Aredia®), су лекови са снажним инхибиторним ефектом на остеокластичну ресорпцију кости. Значајни су у терапији тумором изазваних остеолита костију (ТИО) услед метастаза у ко-

стима и тумором индуковане хиперкалцијемije (ТИХ) (4, 5).

Хиперкалциемија је најчешћа код карцинома плућа (посебно сквамозног), а јавља се чак код 35% болесника (6).

Најзначајнији медијатори хиперкалцијемije код болесника са сквамозним карциномом плућа су пептиди слични паратхормону (7).

Памидронат се примењује у лаганој *iv* инфузији са физиолошким раствором у дози од 30 до 90 mg у појединачним или мултиплим инфузијама код ТИХ или 30 mg недељно током 4 недеље, а затим 30 mg сваке друге недеље код ТИО без хиперкалцијемije (8).

Циљ студије био је да се процени аналгетски ефекат појединачних инфузија памидроната код болесника са болним метастазама карцинома плућа у костима. Један од циљева био је да се утврди како памидронат утиче на ниво калцијума у плазми код болесника са карциномом плућа који имају ТИХ.

Методe

У периоду од 1.01.1997. до 31.05.1998. године код 20 болесника 12 мушкараца и 8 жена старосне доби од 35 до 78 година са карциномом плућа који је метастазирао у скелет примењен је памидронат (Aredia®) због болова у костима.

Код свих болесника дијагноза карцинома плућа потврђена је на основу хистопатолошке или цитолошке анализе узорака добијених при бронхоскопији.

Секундарни депозити у скелету дијагностиковани су радиографским снимцима и скинтиграфијом скелета, а код појединих болесника, ради потврде дијагнозе, учињена је компјутеризована томографија и магнетна резонанција.

Узета је детаљна анамнеза бола (локализација, дистрибуција, квалитет, тежина, сталан или повремен, фактори који га појачавају или ублажавају). Болесни-

Пре примене супстанција се раствара у растворима без калцијума (нпр. физиолошки раствор или раствор глукозе) у приближној концентрацији 0,1 mg/ml.

У терапији ТИХ брзина инфузије не сме бити већа од 15 mg на сат.

Концентрација у инфузијској течности не сме прекорачити 15 mg/125 ml.

Сви болесници примили су од 30 до 60 mg памидроната у физиолошком раствору у *iv* инфузији, зависно од вредности калцијемije.

Бол је процењен путем упитника. Примењена је једноставна описна скала: 1. нема бола, 2. лаган бол, 3. умерен бол, 4. јак бол, 5. веома јак бол, 6. неподношљив бол.

Резултати

Код 16 (80%) болесника је дијагностикован неситноћелијски карцином плућа, а код 4 (20%) болесника ситноћелијски карцином плућа. Расподела карцинома плућа према хистопатолошком типу приказана је у табели 1.

Табела 1

Расподела карцинома плућа према хистопатолошком типу

Хистопатолошки тип	Број болесника	%
Сквамозни	8	40
Аденокарцином	5	25
Аденосквамозни	3	15
Микроцелуларни	4	20
Укупно	20	100

Иницијалне вредности серумског калцијума биле су нормалне код 11 болесника, благо повећане (3,0–3,5 mmol/l) код 6 болесника и умерено (3,5–4,0 mmol/l) код 3 болесника, што је представљено у табели 2.

Сви болесници имали су на више места у костима јаке болове.

Табела 2

Почетне вредности калцемије код болесника са карциномом плућа

Почетне вредности калцијума у плазми (mmol/l)	Број болесника	%	Примењена доза памидроната (mg)
до 3,0	11	55	30
3,0–3,5	6	30	45
3,5–4,0	3	15	60
Укупно	20	100	

цима су одређене почетне вредности калцијума у крви, уреја, креатинин и комплетна крвна слика.

Aredia® (динатријум памидронат) произвођача CI-BA – Geidy, долази у промет у виду прашка за инфузије. Садржи 15, 30 или 90 mg памидроната уз 5 или 10 ml растварача (вода за инјекције + 250 mg манитола), а рН раствора је приближно 6,5.

Код 8 болесника претходно је спроведена палијативна радијацијска терапија која је била без ефекта или са пролазном парцијалном реакцијом.

Болесници са нормалним вредностима калцијума у плазми примили су по 30 mg памидроната, 6 болесника 45 mg и 3 болесника по 60 mg памидроната (табела 2).

Аналгетски ефекат (табела 3) је био потпун код 4 (20%) болесника, код 8 (40%) делимичан, а код 8 (40%) болесника није било одговора.

Табела 3

Аналгетски ефекат памидроната код болесника са карциномом плућа

Аналгетски ефекат	Број болесника	%
Потпун *	4	20
Делимичан	8	40
Без ефекта	8	40
Укупно	20	100

* без бола

Код 8 (66,7%) болесника ефекат лека у смислу олакшања бола се испољио брзо, у року од неколико дана.

Вредности калцијума у плазми након примене памидроната (табела 4) биле су нормалне код свих болесника.

ест (55%) болесника имало је нормалне вредности калцијума у крви и они су примили по 30 mg памидроната, 9 (45%) болесника са хиперкалцијемijом примили су од 45 до 60 mg памидроната. Чак 12 (60%) болесника реаговало је позитивно на примену памидроната. У више студија је забележено олакшање бола код око 50% болесника (11, 12).

Код 4 (20%) болесника аналгетски ефекат је био потпун, са престанком бола. Код болесника код којих је дошло до ублажавања бола након примене памидроната биле су потребне мање дозе аналгетика. Слични подаци налазе се и у литератури (13).

Лекове треба узимати орално, кад год је то могуће, у одређеним временским размацама, степенасто и индивидуално доzirати према болеснику (3).

Треба нагласити да је памидронат испољио повољан ефекат код 6 (75%) болесника са боловима у костима и након спроведене палијативне радио терапије.

Табела 4

Ефекат памидроната код болесника са карциномом плућа и хиперкалцијемijом изазваном тумором

Почетне вредности калцемије (mmol/l)	Број болесника	%	Вредности калцемије после памидроната (mmol/l)	Број болесника	%
до 3,0	11	55	до 3,0	11*	55
3,0–3,5	6	30	до 3,0	6	30
3,5–4,0	3	15	до 3,0	3	15
Укупно	20	100		20	100

* блага пролазна хипокалцијемijа испољила се код 2 болесника

Дискусија

Карцином плућа у одмаклој фази болести често даје метастазе у костима (9). На аутопсијама проценат метастаза у костима креће се до 30% (1).

У посматраном периоду у Клиници за плућне болести ВМА примењена је терапија памидроната код 20 болесника са карциномом плућа, секундарним депозитима у костима и хроничним болним синдромом.

Врло јаке болове у костима имало је 14 (70%) болесника. Поједини аутори извештавају да се јаки болови испољавају код 2/3 ових болесника (10). Сви болесници имали су секундарне депозите на више места у скелету.

Код 8 (40%) болесника претходно је примењена палијативна терапија зрачењем болних места са недовољним и пролазним ефектом или без ефекта. Једана-

Код 9 (100%) болесника са хиперкалцијемijом вредности калцијума су се нормализовале након примене памидроната. И други аутори извештавају да када се да укупна доза памидроната која одговара иницијалном нивоу калцијума у плазми, нормализација се постиже код 90–100% болесника (14, 15).

Закључак

Памидронат испољава повољан аналгетски ефекат на хроничан бол код метастаза карцинома плућа у костима код више од 50% болесника. Код свих болесника са хиперкалцијемijом индукованом тумором вредности калцијума у серуму су се нормализовале након примене памидроната. Памидронат олакшава тегобе и код болесника код којих је палијативна терапија зрачењем остала без ефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. Chest 1975; 67: 382–7.
2. Coleman RE. Assessment of response to treatment. In: Rubens RD, Fogelmann I, editors. Bone metastases – diagnosis and treatment. London: Springer-Verlag; 1991. p. 99–120.

3. *Twycross RG*. Therapeutics in terminal cancer. 3rd ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1995.
 4. *Body JJ*. Medical treatment of tumor-induced hypercalcaemia and tumor-induced osteolysis: challenges for future research. *Support Care Cancer* 1993; 1: 26–33.
 5. *Coleman RE*. Bisphosphonate treatment of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Oncology (Huntingt)* 1991; 5(8): 55–60.
 6. *Mundy GR, Martin TJ*. The hypercalcemia of cancer: pathogenesis and clinical management. *Metabolism* 1982; 31: 1274–7.
 7. *Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, Hammonds RG, Moseby JM, Diekubach-Jagger H*, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science* 1987; 237: 893–6.
 8. *Pecherstorfer M, Thiébaud D*. Treatment of tumor-induced hypercalcemia with escalating doses of pamidronate (APD). *Ann Oncol* 1992; 3: 661–3.
 9. *Cohen MH*. Signs and symptoms of bronchogenic carcinoma. In: *Straus MJ*, editor. Lung cancer: clinical diagnosis and treatment. New York: Grune and Stratton; 1977. p. 85–94.
 10. *Twycross RG*. Analgesics and relief of bone pain. In: *Stoll BA, Parbhoo S*, editors. Bone metastases: monitoring and treatment. New York: Raven Press; 1983. p. 289–310.
 11. *van Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, Bijvoet OL, Cleton FJ, Beex LV, Blijham G*, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer.
 12. *Morton AR, Cantrill JA, Pillai GV, McMahon A, Anderson DC, Howell A*. Sclerosis of lytic bone metastases after disodium aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) in patients with breast cancer. *Br Med J* 1988; 297: 772–3.
 13. *Boring CC, Squires TS, Tong T*. Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin* 1991; 41: 19–36.
 14. *Nussbaum SR, Mallette L, Gagel R, Chapman R, Henderson G, Vandepol C*. Pamidronate (APD) treatment of hypercalcaemia associated with malignancy – preliminary report of a multicentre double-blind trial. In: *Rubens RD*, editor. The management of bone metastases and hypercalcaemia by osteoclast inhibition. Bern: Hogrefe & Huber; 1990. p. 76–80.
 15. *Thiébaud D, Portmann L, Jaeger P, Jacquet AF, Burckhardt P*. Oral versus intravenous AHPBP (APD) in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Bone* 1986; 7: 247–53.
- Рад је примљен 26. V 2000. год.

Abstract

Ranković B, Mrđa V. Vojnosanitetski preglad 2002; 59(1): 33–36.

USE OF BISPHOSPHONATE DISODIUM PAMIDRONATE IN PATIENTS WITH BONE METASTASES OF LUNG CANCER

Disodium pamidronate (Aredia®), a drug of the bisphosphonate group, was administered to 20 patients with pains in the bones due to secondary deposits of lung cancer. The aim of the study was to investigate the analgesic effect of pamidronate to osteolytic metastases of lung cancer in the bone. In 16 (80%) patients non-small-cell lung cancer was diagnosed, and in 4 (20%) patients small-cell-lung cancer was confirmed. Intensive disseminated pains in the bones were present in all the patients. Metastases in the skeleton were confirmed by radiography and scintigraphy of the bones. Initial values of calcium in the plasma were determined in those patients. In 11 (55%) patients, initial values of calcium in the serum were normal, and in 9 (45%) patients, they were elevated. Patients with normal calcium values received 30 mg of pamidronate in 250 ml of normal saline, and patients with hypercalcemia received 45–60 mg in 500 ml of normal saline. Analgesic effect of pamidronate was present in 12 (60%) patients, and the completely painless state was achieved in 4 out of 12 patients. Evaluation of the pain was done by questionnaire, using a simple, descriptive scale. In all 9 (100%) patients with hypercalcemia, values of calcium in plasma were normalized. Pamidronate exerted favorable analgesic effect in the case of metastases of lung cancer in the bones in more than 50% patients. Satisfactory results were also achieved in the patients non-responsive to palliative therapy by irradiation. This enables the use of opiates in lower doses.

Key words: lung neoplasms; neoplasm metastasis; bone neoplasms; diphosphonates; analgesia.