

Aktualne poglądy na leczenie przerzutów nowotworowych do kości

W zaawansowanych stadiach choroby nowotworowej przerzuty do kości występują w ponad 25 proc. wszystkich przypadków. Są one przyczyną uporczywych dolegliwości bólowych, częstych złamań patologicznych z następowym uciskiem na rdzeń kręgowy i porażeniem kończyn oraz hiperkalcemii i związanych z nią powikłań [5, 6]. Przerzuty rozwijają się przede wszystkim w kościach bogatych w szpik kostny, tj. w kościach kręgosłupa, miednicy, żebrach, kości udowej i ramieniowej – mają one bogate unaczynienie krwionośne. Przerzuty nowotworu do kości są najczęstszymi nowotworami kości.

W niektórych nowotworach odsetek ten jest jeszcze większy, np. u 75 proc. chorych na raka sutka i u ponad 90 proc. chorych na szpiczaka stwierdza się w trakcie rozwoju choroby przerzuty do kości [1, 2, 3, 4]. Rozsiew do kości występuje również w przebiegu raka prostaty (60–85 proc.), raka tarczycy (42 proc.), raka płuca (36 proc.) i raka nerki (35 proc.).

Przerzuty do kości, oceniane przy pomocy badań radiologicznych, możemy podzielić na **osteolityczne** i **osteosklerotyczne**. W przerzutach osteolitycznych dochodzi do resorpcji kości przez pobudzone osteoklasty; w osteosklerotycznych następuje nadbudowa kości przez osteoblasty, również pobudzone przez czynniki wzrostu.

Przerzuty osteosklerotyczne spotykamy często w raku:

- prostaty,
- pęcherza moczowego.

Przerzuty osteolityczne w raku:

- sutka,
- płuca,
- tarczycy,
- nerki.

Rzadkie przerzuty mieszane dotyczą raka sutka i płuca.

Leczenie przerzutów do kości z reguły obejmuje **leczenie objawowe** (leczenie przeciwbólowe, przeciwobrzękowe), **leczenie systemowe** (podawanie bifosfonianów, cytostatyków) oraz **leczenie miejscowe** (chirurgiczne usunięcie guza, zaopatrzenie ortopedyczne oraz paliatywną radioterapię) [6, 7, 8, 9]. Pomimo wielu możliwości leczenia, remisja jest z reguły krótkotrwała, a postępujące unieruchomienie chorego oraz narastające bóle pogarszają jakość życia chorego (*Quality of Live*), prowadząc do kalectwa [4, 6, 7]. Ma to istotne znaczenie w przypadku chorych na raka sutka, prostaty czy szpiczaka, gdzie często występują przerzuty do ko-

ści, a choroba podstawowa rozwija się powoli [1, 2, 3, 4]. Dla tych chorych istotne znaczenie ma możliwość aktywnego poruszania się bez ciągłych dolegliwości.

Objawy

Przerzuty do kości mogą być przyczyną:

- uporczywych dolegliwości bólowych,
- złamań patologicznych z następowym uciskiem na rdzeń kręgowy i porażeniem kończyn,
- hiperkalcemii i związanych z nią powikłań.

Ból jest najczęstszym objawem rozsiewu nowotworu do kości. Jego przyczyną jest najczęściej ucisk lub naciekanie nerwów, odruchowe skurcze mięśniowe, złamania patologiczne z uciskiem na nerw oraz pobudzenie receptorów nerwowych przez prostaglandyny. Niestety, dolegliwości bólowe zgłaszane przez chorego są często mylnie rozpoznawane jako bóle pourazowe, bóle związane z dyskopatią, bóle reumatyczne. Znaczne opóźnienie rozpoznania towarzyszy zwłaszcza zmianom umiejscowionym w kręgosłupie. Interpretacja zdjęć rentgenowskich nie jest jednoznaczna, a badanie scyntygraficzne nie zawsze dostępne. Niektóre nowotwory (np. rak sutka, stercza, tarczycy, nerki) często w pierwszej kolejności dają przerzuty do kości kręgosłupa i miednicy.

Niekiedy złamanie patologiczne kości jest pierwszym objawem sugerującym obecność przerzutu w kościach. Dochodzi do niego często w kościach długich, narażonych na obciążenie (kość udowa, ramieniowa) oraz w kręgach. Obserwuje się złamania przede wszystkim w przebiegu nowotworów dających przerzuty osteolityczne, np. w raku sutka, prostaty, płuc, nerki, odbyticy. W przypadku złamania kręgow często dochodzi do kompresji rdzenia kręgo-

wego. Następstwem złamania kości jest utrudnienie poruszania się lub unieruchomienie chorego. W konsekwencji mogą pojawić się stany depresyjne, dochodzi do nawracających zakażeń układu moczowo-płciowego i górnych dróg oddechowych, do zmian dystroficznych mięśni, trudno gojących się odleżyn. Zmiany te są potęgowane przez uszkodzenie szpiku kostnego, objawiające się niedokrwistością, leukopenią i trombocytopenią.

Hiperkalcemia jest stanem chorobowym świadczącym o znaczym wzroście poziomu wapnia (powyżej 13 mg/100 ml) w surowicy krwi. Do objawów hiperkalcemii należą:

- nudności i wymioty,
- zaparcia,
- osłabienie,
- utrata masy ciała,
- częstsze oddawanie moczu.

Mogą pojawić się bóle brzucha, kamica nerkowa, niewydolność nerek. Nie leczony stan prowadzi do ospałości, zaburzeń świadomości, śpiączki i zgonu. Hiperkalcemię najczęściej spotykamy w przebiegu nowotworów, w których często dochodzi do rozsiewu przerzutów do kości, np. w szpiczaku mnogim, raku gruczołu piersiowego, raku płuca.

Metody leczenia

W leczeniu systemowym (obejmującym cały organizm) stosujemy w zależności od typu nowotworu leki hamujące aktywność osteoklastów (bifosfoniany), cytostatyki, hormony, oraz izotopy promieniotwórcze [10, 11, 12, 13].

Leczenie systemowe bifosfonianami

Bifosfoniany są dzisiaj lekami z wyboru w zwalczaniu hiperkalcemii oraz hamowaniu aktywności osteoklastów w chorobach nowotworowych. Związki te mają wybiórcze powinowactwo do

tkanki kostnej. Z tego powodu są stosowane nie tylko w chorobie nowotworowej, ale i w leczeniu choroby Pageta oraz osteoporozy. Stwierdzono, że po podaniu dożylnym skutecznie zmniejszają dolegliwości bólowe oraz częstość złamań patologicznych, a także wpływają na zdrowienie kości. Podawanie doustne wpływa również na zahamowanie resorpcji kości, w mniejszym stopniu redukuje ból i zmniejsza częstość złamań [3, 8, 9, 14, 15].

Leczenie bifosfonianami jest często uzupełnieniem radioterapii i chemioterapii; może być rozpoczęte zarówno w trakcie, jak i po leczeniu podstawowym. W przypadku jednoczasowego leczenia bifosfonianem oraz cytostatykami, napromienianiem lub hormonami, działanie tych leków wykazuje jeszcze większą skuteczność. Stosowanie bifosfonianów pozwala na zmniejszenie dawek narkotycznych leków przeciwbólowych, aż do ich całkowitego odstawienia. Redukuje też dawki innych leków przeciwbólowych i pozwala na odstępnie u części chorych od paliatywnej radioterapii, co znacząco obniża koszty leczenia i poprawia warunki życia chorego.

Pamidronian dwusodowy (ARE-DIA), dostępny obecnie nowoczesny bifosfonian II generacji podawany wyłącznie dożylnie, jest efektywnym inhibitorem resorpcji kości. W porównaniu z bifosfonianami podawanymi doustnie, jest 10 do 100 razy bardziej efektywny ze względu na nieco odmienną budowę chemiczną [2, 9, 15, 16]. W opublikowanej w piśmie *Cancer* [15] metaanalizie wszystkich wydanych od 1980 r. klinicznych prac na temat bifosfonianów, wysunięto wniosek o braku porównywalnej skuteczności doustnych form leków w porównaniu z dożylnymi.

Podawanie raz w mies. 90 mg pamidronianu okazało się najskuteczniejszą dawką normalizującą poziom wapnia we krwi u chorych z hiperkalcemią na tle choroby nowotworowej. Dawka ta zabezpiecza pacjenta przed złamaniami kości z powodu przerzutów mających charakter osteolityczny. Podawanie częstsze, np. raz w tyg. po 30 mg, zmniejsza również dolegliwości bólowe, lecz w nieco mniejszym stopniu.

U ponad 50 proc. chorych uzyskuje się prawie całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych oraz poprawę obrazu radiologicznego kości w postaci zaniku ognisk osteolitycznych. Pamidronian wydłuża okres przeżycia przy przerzutach nowotworowych do kości i w szpiczaku mnogim. Zmniejsza ponadto cho-

robowość z powodu zmian w kościach. Kolejne opracowywane leki z grupy bifosfonianów, przede wszystkim Zoledronate, mają wykazywać się jeszcze większą skutecznością.

Bifosfoniany mogą być przepisywane przez każdego lekarza, nie tylko onkologa. Leczenie tymi lekami jest bezpieczne i dobrze tolerowane, poprawia komfort życia pacjenta i jego samopoczucie. Leki mogą być podane ambulatoryjnie, co również wpływa na komfort leczenia. Przy podawaniu należy pamiętać, że tych leków nie aplikuje się jako *bolus* w zastrzyku lub razem z innymi bifosfonianami oraz z roztworami do wlewów zawierającymi wapń. Należy nadzorować poziom elektrolitów, wapnia i fosforanów w surowicy krwi oraz czynność nerek. Przeciwwskazaniem do dożylnego podawania bifosfonianów jest ciężka niewydolność nerek oraz choroby mięśnia sercowego. Nie powinno się w dniu podawania prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać maszyn i urządzeń. Nie stosuje się tych leków w czasie ciąży i karmienia oraz u dzieci.

Dużą korzyścią i ułatwieniem dla chorego stosującego pamidronian jest konieczność tylko 1 w mies. wizyty u lekarza w celu poddania się iniekcji dożylniej.

Inne leczenie systemowe

Leczenie systemowe cytostatykami daje dobre efekty w przypadku nowotworów chemioterapijowalnych, takich jak ziarnica złośliwa, chłoniaki niezłazniczne lub nowotwory zarodkowe nisko zróżnicowane. W leczeniu przerzutów do kości raka sutka chemioterapia pozwala uzyskać do 30 proc. pozytywnych odpowiedzi. W innych typach przerzutów nowotworów chemioterapia jest stosowana rzadko, ze względu na małą skuteczność.

W leczeniu przerzutów do kości raka sutka i prostaty skuteczne jest podawanie leków hormonalnych. Dostępnych jest wiele leków z tej grupy, najczęściej stosowane w raku sutka są preparaty blokujące receptory estrogenowe, blokery aromatazy, progestageny oraz agoniści LH-RH. Obiektywną remisję można zaobserwować nawet u 50 proc. chorych. W leczeniu przerzutów do kości raka prostaty stosuje się hormonoterapię ablatywną (orchidektomia) oraz addytywną (estrogeny, agoniści LH-RH, leki blokujące receptory androgenowe). Orchidektomię stosuje się dzisiaj rzadko, ze względu na dostępność nowych generacji leków antyandrogenowych, wycofujemy się również ze

stosowania estrogenów ze względu na liczne objawy uboczne, głównie ze strony układu krążenia. Całkowita blokada androgenowa, polegająca na jednoczesnym stosowaniu leków antyandrogenowych oraz agonistów LH-RH jest obecnie najbardziej skuteczną metodą leczenia, pozwalającą przedłużyć życie nawet o kilkanaście mies.

Inną rozwijaną w Polsce metodą leczenia jest podawanie izotopów promieniotwórczych. Wybiórczo gromadzą się one w kościach ze względu na powinowactwo ze związkami fosforu i napromieniając komórki przerzutowe nowotworu, niszczy je. Ich krótki okres półrozpadu zmniejsza do minimum ryzyko narażenia na napromienianie osób postronnych. W przeciwieństwie do klasycznej radioterapii, promieniowanie skupia się wyłącznie w najbliższym otoczeniu kości, co pozwala uniknąć napromieniania tkanek zdrowych. Stosowane w leczeniu izotopy to: stront, jod, fosfor, itr. Jod używany jest głównie w leczeniu przerzutów do kości raka tarczycy. Najczęściej stosowany obecnie izotop strontu skutecznie zmniejsza ból, nawet u 80 proc. chorych, efekt przeciwbólowy utrzymuje się do pół roku i dłużej. Niestety, leczenie to jest nadal bardzo drogie.

Leczenie miejscowe

Leczenie miejscowe obejmuje radioterapię oraz leczenie operacyjne. Radioterapia przerzutów do kości jest leczeniem skutecznym. Stosuje się ją przy dolegliwościach bólowych, złamaniach patologicznych, w przypadku kompresji rdzenia kręgowego i korzeni nerwowych. Napromienia się profilaktycznie również kości przed zagrażającym złamaniem patologicznym oraz zapobiegawczo przed wystąpieniem objawów neurologicznych. Efektu paliatywnego można się spodziewać nawet u 85 proc. chorych. Pacjenci mogą być leczeni ambulatoryjnie i na leczenie dojeżdżać z domu. W niektórych przypadkach pojedynczych przerzutów, leczenie napromienianiem łączy się z zaopatrzeniem ortopedycznym.

Zaopatrzenie ortopedyczne jest to szeroki zakres zabiegów – od przygotowania gorsetu do założenia skomplikowanych implantów stabilizujących kości. Główne wskazania do jego zastosowania stanowią złamania patologiczne oraz niestabilność kręgosłupa będąca efektem naciekania nowotworowego kręgow. W wybranych przypadkach chirurgicznie usuwa się również pojedyncze przerzuty do kości. Leczenie chi-

rurgiczne można też rozważyć w przypadku ucisku na rdzeń kręgowy (dekompresja rdzenia), z zagrażającymi niedowładami, porażeniem, zaburzeniami zwieraczy. Leczenie to jest skuteczne, pod warunkiem podjęcia go przed upływem 6–8 godz. od wystąpienia pierwszych objawów. Korzyścią wynikającą z chirurgicznego profilaktycznego usunięcia przerzutowych ognisk nowotworowych jest zapobieżenie unieruchomieniu chorego i związanych z tym powikłań:

- odleżyn,
- dolegliwości bólowych,
- osłabienia odporności i infekcji,
- niewydolności układu krążenia,
- konieczności długiej hospitalizacji.

Leczenie objawowe

Podstawowym celem leczenia objawowego jest łagodzenie objawów będących efektem rozsiewu do kości oraz objawów związanych z hiperkalcemią. Leczenie wspomagające ma wpływ nie tylko na jakość życia (*Quality of Live*), ale i na czas przeżycia chorych z przerzutami do kości.

Najczęstszym powodem podjęcia leczenia objawowego jest wystąpienie dolegliwości bólowych. Bóle mają charakter stały, często są silne i znacząco wpływają na komfort życia chorego.

W leczeniu bólu stosuje się 3-stopniową tzw. drabinę analgetyczną, rozpoczynając leczenie od leków nienarkotycznych, stopniowo zwiększając dawkę i przechodząc do następnej grupy w przypadku nie ustępowania bólu. Bardzo ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza i pobieranie leków o określonej porze, zwykle co 4 godz. Leki przeciwbólowe podaje się łącznie z lekami wspomagającymi, do których zalicza się leki:

- przeciwobrzękowe (sterydy),
- przeciwwymiotne,
- przeczyszczające,
- uspokajające,
- antydepresyjne.

Nie należy obawiać się przyjmowania narkotycznych leków przeciwbólowych. Stosowane obecnie (morfina, buprenorfina) są bezpieczne w zalecanych dawkach i nie powodują uzależnień. Występujące przy podawaniu morfiny objawy uboczne (nudności, zaparcia) wymagają regularnego stosowania leków wspomagających. W leczeniu bólów nie poddających się leczeniu farmakologicznemu można zastosować blokadę splotów nerwowych, nerwów somatycznych, zewnątrzoponową. Czasami, w przypadku bardzo silnych dolegliwości, nie dających się opanować in-

nymi metodami, wykonuje się zabieg neurochirurgiczny polegający na przecięciu nerwów. Dużą pomocą może być fachowa porada psychologa oraz odpowiednio stosowane techniki relaksacyjne. U ponad 95 proc. chorych, prawidłowo stosując leki, można opanować dolegliwości bólowe.

U 10 do 20 proc. chorych w trakcie przebiegu choroby nowotworowej dochodzi do rozwoju hiperkalcemii. Najczęściej spotykamy ją w przebiegu:

- szpiczaka mnogiego,
- raka sutka,
- raka płuca,
- raka tarczycy,
- raka nerki.

Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych jest najczęściej efektem zwiększonej resorpcji kości, będącej efektem wzrostu aktywności osteoklastów stymulowanych przez cytokiny.

Najsukuteczniejszą terapią hiperkalcemii jest leczenie samej choroby nowotworowej. Zalecane jest nawadnianie chorego oraz podawanie leków moczopędnych. Innym skutecznym sposobem jest podawanie leków obniżających poziom wapnia. Wśród tych ostatnich ważną rolę odgrywają sterydy, inhibitory syntezy prostaglandyn oraz opisane wcześniej bifosfoniany. Czasami, w celu opanowania ciężkiej hiperkalcemii, niezbędne jest zastosowanie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Istotną rolę w leczeniu chorych odgrywa zapewnienie odpowiednich łóżek i materaców przeciwoleżynowych. Odpowiedni sprzęt pozwala na wygodne ułożenie chorego oraz wykonywanie zalecanych ćwiczeń rehabilitacyjnych. Leczenie internistyczne jest konieczne w zwalczaniu zakażeń układu moczowego oraz oddechowego, będących efektem unieruchomienia chorego oraz spadku odporności.

Na każdym etapie choroby nowotworowej może być korzystne zastosowanie rehabilitacji fizycznej. Unieruchomienie chorego wpływa na pogorszenie nie tylko ogólnego stanu zdrowia, ale również obniża odporność organizmu na zakażenia. Właściwie przeprowadzane zabiegi, pod okiem doświadczonego rehabilitanta, ułatwiają znoszenie leczenia, zmniejszają ryzyko infekcji, poprawiają samopoczucie chorych zwracających uwagę na każdą, chociażby minimalną, poprawę stanu zdrowia. Komfort psychiczny pacjenta wpływa na przekonanie o celowości leczenia i znoszenia jego niedogodności.

Piśmiennictwo

1. Kraj M. *Bifosfoniany w leczeniu szpiczaka plazmocytowego*. Wykłady Polskiej Szkoły Hematologii. 1997; 111-25.
2. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. *Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Lytic Bone Metastases*. *New Engl J Med* 1996; 335, 1785-91.
3. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. *Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma*. *New Engl J Med* 1996; 334, 488-93.
4. Glover D, Lipton A, Keller A, et al. *Intravenous Pamidronate Disodium Treatment of Bone Metastases in Patients with Breast Cancer*. *Cancer* 1994; 74, 2949-55.
5. Berenson J. *Pamidronate in the treatment of osteolytic bone lesions in multiple myeloma patients – the American Experience*. *Brit J Clin Pract* 1996; supl 87, 5-7.
6. Purohit OP, Anthony C, Radstone CR, et al. *High-dose intravenous pamidronate for metastatic bone pain*. *Br J Cancer* 1994; 70: 554-58.
7. Ford J. *Pamidronate in the treatment of bone metastases – the European Experience*. *Brit J Clin Pract* 1996; supl 87, 3-4.
8. Theriault RL. *Pamidronate in the treatment of osteolytic bone metastasis in breast cancer patients*. *Brit J Clin Pract* 1996; supl 87, 8-12.
9. Skowronek J. *Leczenie wspomagające pamidronianem dwusodowym (AREDIA) chorych na nowotwór z przerzutami do kości*. *Współczesna Onkologia* 1998; 5, 93-94.
10. Pawlicki M. *Leczenie przerzutów nowotworowych do kości*. @medica press, Białsko-Biała 1997.
11. Rubens RD, Fogelman I (red.). *Bone Metastases*. Springer Verlag London 1991.
12. Mundy GR. *Bone remodeling and its disorders*. Martin Dunitz Ltd 1995.
13. Sim FH (red.). *Diagnosis and Management of Metastatic Bone Disease. A Multidisciplinary Approach*. Raven Press New York, 1988.
14. Fleisch H. *Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient*. Academic Press 2000.
15. Major PP, Lipton A, Berenson J, et al. *Oral Bisphosphonates. A Review of Clinical Use in Patients with Bone Metastases*. *Cancer* 2000; 88, 6-14.
16. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi I, et al. *Pamidronate Prevents Skeletal Complications and Is Effective Palliative Treatment in Women with Breast Carcinoma and Osteolytic Bone Metastases*. *Cancer* 2000; 88, 1082-90.

dr Janusz Skowronek
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskiego Centrum Onkologii
w Poznaniu
ordynator Oddziału
dr Maria Kubaszewska