

Przerzuty do kości są dużym problemem klinicznym u osób z rakiem piersi. Oprócz przedłużenia czasu ich przeżycia, głównym zadaniem jest poprawa jakości życia tych osób. Leczenie przerzutów do kości wymaga podejścia wielodyscyplinarnego, obejmującego ogólne i miejscowe aspekty choroby. Kompleksowa natura choroby przerzutowej wymaga wspólnego wysiłku onkologów klinicznych, ortopedów i radioterapeutów. Zapobieganie powikłaniom kostnym i ich leczenie wymaga wczesnego wykrywania i agresywnego postępowania terapeutycznego. Powikłania miejscowe są leczone metodami chirurgicznymi i radioterapią. Powikłania ogólne i choroba systemowa są leczone hormonoterapią, chemioterapią i dwufosfonianami. Teleradioterapia jest kluczową metodą w paliatywnym leczeniu przerzutów do kości. Jej zastosowanie powoduje zniesienie dolegliwości bólowych oraz pozwala na osiągnięcie miejscowej kontroli przerzutów. Dwufosfoniany, jako inhibitory czynności osteoklastów, są wysoce efektywne w zapobieganiu powikłaniom kostnym i hiperkalcemii.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, przerzuty do kości, radioterapia, dwufosfoniany.

## Leczenie przerzutów raka piersi do kości

### *Treatment of bone metastases in breast cancer patients*

Wojciech Z. Pawlak<sup>1</sup>, Marlena Wawrocka-Pawlak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chemioterapii Diennej, NZOZ Grupowa Praktyka Onkologiczna, Olsztyn

<sup>2</sup>Zakład Pielęgniarstwa, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

Przerzuty do kości są częstym zjawiskiem u osób z uogólnionym rakiem piersi. Problem ten dotyczy 65–75% pacjentów leczonych z powodu raka piersi w IV stopniu zaawansowania klinicznego [1, 2]. Przerzuty najczęściej umiejscawiają się w kręgosłupie (ponad połowa przypadków), kości udowej, żebrach, czaszce, kościach miednicy, mostku i kości ramiennej [3]. Szybka i precyzyjna diagnostyka umożliwia właściwe leczenie przerzutów raka piersi do kości. Właściwe leczenie oznacza w tym przypadku postępowanie wielodyscyplinarne, obejmujące wykorzystanie możliwości leczenia zabiegowego, radioterapii, leczenia systemowego oraz różnych form leczenia wspomagającego.

Podstawowym celem leczenia osób z rozsiewem raka piersi do kości jest poprawa jakości życia. Cel ten jest osiąganym poprzez zwalczanie bólu oraz zapobieganie powikłaniom. W przypadku wystąpienia powikłań (tab. 1) energiczne ich leczenie często chroni pacjentów przed wystąpieniem trwałego pogorszenia lub wręcz utraty sprawności ruchowej i samodzielności. Priorytetowe traktowanie problemu jakości życia w omawianej grupie pacjentów ma szczególne znaczenie w świetle danych dotyczących przeżywalności. Ponad 50% osób z przerzutami raka piersi tylko do kości przeżywa 3 lata, a 20% – 5 lat [4]. Oczywiście, współistnienie przerzutów o innej lokalizacji znacznie pogarsza przeżywalność, tym niemniej w sytuacji, gdy dolegliwości generowane przez przerzuty umiejscowione w układzie kostnym dominują w obrazie klinicznym, konieczne jest podejmowanie intensywnych działań celem ich eliminacji.

### Leczenie chirurgiczne

Postępowanie chirurgiczne u osób z przerzutami raka piersi do kości może mieć na celu zwalczanie dolegliwości bólowych, leczenie powikłań lub zapobieganie ich wystąpieniu. Ostatnia z wymienionych możliwości dotyczy przede wszystkim leczenia zagrażających złamań patologicznych.

Do oceny ryzyka złamań patologicznych – przede wszystkim w obrębie kości długich – służy system punktowy Mirelsa [5]. W tym systemie:

- po 1 pkt przyznajemy za: obecność zmiany w obrębie kończyny górnej, osteoblastyczny charakter zmiany, ból o małym natężeniu, ubytek <1/3 pojedynczej blaszki kostnej w badaniu RTG,

**Tabela 1.** Powikłania przerzutów raka piersi do kości

**Table 1.** Complications of breast cancer bone metastases

A. powikłania miejscowe:
1) złamania patologiczne zagrażające i dokonane
2) niestabilność kręgosłupa
3) ucisk rdzenia kręgowego i inne powikłania neurologiczne
B. powikłania ogólne:
1) hiperkalcemia
2) cytopenia jako efekt supresji szpiku kostnego

Bone metastases are a major problem in the clinical management of patients with breast cancer. With prolongation of survival, the challenge is to improve the quality of the patient's remaining life. The treatment of metastatic bone disease requires a multidisciplinary approach that addresses systemic and focal disease. The complex nature of metastatic disease requires the combined efforts of a team of clinical, radiation, and orthopaedic oncologists. Prevention and treatment of skeletal complications requires early detection and aggressive management. Focal complications are best treated with both surgery and radiotherapy. Systemic disease and complications are best addressed with hormonal therapy, chemotherapy, and bisphosphonate therapy. External-beam radiotherapy has become a mainstay in the palliative treatment of metastatic bone disease. The indications for radiotherapy are the relief of pain and the control of localized disease. Bisphosphonates, as inhibitors of osteoclast activity, are very effective in the prevention of skeletal complications and hypercalcaemia.

**Key words:** breast cancer, bone metastases, radiotherapy, bisphosphonates.

- po 2 pkt za: obecność zmiany w obrębie kończyny dolnej (z wyjątkiem okolicy przykrętarzowej), osteoblastyczno-osteolityczny charakter zmiany, ból o średnim natężeniu, ubytek 1/3–2/3 pojedynczej blaszki kostnej w badaniu RTG,
- po 3 pkt za: obecność zmiany w okolicy przykrętarzowej, osteolityczny charakter zmiany, ból o dużym natężeniu, ubytek >2/3 pojedynczej blaszki kostnej w badaniu RTG.

Suma 7 lub więcej pkt oznacza duże ryzyko złamania i wskazuje na konieczność rozważenia podjęcia leczenia chirurgicznego. Odstąpienie od leczenia chirurgicznego jest zasadne jedynie w przypadku przewidywanego krótkiego czasu przeżycia, przeciwwskazań medycznych oraz braku zgody pacjenta. Przewidywany krótki czas przeżycia jest pojęciem względnym. Poszczególne ośrodki medyczne stosują różne kryteria i granice czasowe – od 6 tyg. do 6 mies. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane dotyczące przeżywalności pacjentów z przerzutami raka piersi tylko do kości, uzasadniony jest pogląd, że u tych osób tylko wyjątkowo należy rezygnować z podjęcia leczenia operacyjnego. Jeśli chodzi o pacjentów z przerzutami wielonarządowymi, to każdorazowo należy dokonać szczegółowej analizy spodziewanych korzyści – należy unikać zarówno pochopnej rezygnacji z leczenia zabiegowego, jak i wykonywania agresywnych i skomplikowanych procedur w przypadkach nieuzasadnionych.

Stabilizacja wewnętrzna i plastyka stawu są podstawowymi sposobami leczenia złamań patologicznych w przebiegu rozlanego raka piersi [6, 7]. Stabilizacja zewnętrzna może być brana pod uwagę w przypadku istnienia przeciwwskazań medycznych do wykonania zespolenia wewnętrznego, braku – ze względu na rozległość zmiany przerzutowej – technicznych możliwości wykonania takiego zespolenia oraz u pacjentów w stanie przedterminalnym, u których leczenie przeciwbólowe jest skuteczne [8].

Leczenie chirurgiczne przerzutów raka piersi do kręgosłupa obejmuje przydadki ucisku rdzenia kręgowego, niestabilności mechanicznej oraz sytuacje, w których zastosowanie radioterapii jest nieskuteczne w kontekście kontrowania dolegliwości bólowych. Należy pamiętać, że laminektomia wykonywana w przypadku obecności ucisku na rdzeń kręgowy jest zwykle nieskuteczna i nie prowadzi do zadowalającej dekompresji. Wyjątkiem są przypadki z obecnością zmian przerzutowych jedynie w obrębie łuku kręgu [8]. Do osiągnięcia dostatecznej dekompresji i stabilizacji kręgosłupa zwykle konieczne jest wykonanie bardziej agresywnego zabiegu obejmującego resekcję zajętych struktur kostnych i rekonstrukcję [9]. Agresywne leczenie pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego w przebiegu przerzutów nowotworowych do kręgosłupa jest wysoce uzasadnione w świetle wyników badań Tomity i wsp. [10]. Autorzy cytowanej pracy stwierdzili, że osiągnięcie stopnia sprawności pozwalającego na opiekę ambulatoryjną nad pacjentem wydatnie zmniejsza śmiertelność. Pacjenci, którzy po zastosowanym leczeniu byli zdolni do funkcjonowania w warunkach ambulatoryjnych, przeżywali przeciętnie 53 tyg., podczas gdy osoby niezdolne do takiego funkcjonowania przeżywały mniej niż 5 tyg. [10]. Inne czynniki pogarszające rokowanie u pacjentów z przerzutami do kręgosłupa to przede wszystkim zaawansowany wiek, obecność przerzutów poza układem kostnym, płeć męska oraz zły stam ogólny [11, 12].

Alternatywnym sposobem leczenia patologicznego złamania trzonu kręgu jest wertebroplastyka polegająca na wstrzykiwaniu pod kontrolą RTG cementu akrylowego. Pacjenci poddawani leczeniu w ponad 80% przypadków odczuwają istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych [13]. Podobne wyniki osiągnano w leczeniu tą metodą pacjentów z przerzutami osteolitycznymi zlokalizowanymi w kościach miednicy i bliższym odcinku kości udowej [14]. Ze względu na możliwość wystąpienia powikłań (przedostanie się cementu poza miejsce podania, zator żylny, ucisk rdzenia kręgowego) procedura ta może być stosowana jedynie w ośrodkach mających możliwość natychmiastowego wykonania ratującego zabiegu operacyjnego.

Leczenie operacyjne może być stosowane jako leczenie przeciwbólowe u pacjentów, u których po zastosowaniu radioterapii nie osiągnięto istotnej poprawy. W tych przypadkach pomocna może być krioterapia śródoperacyjna [8].

### Radioterapia

Radioterapia u pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości ma na celu osiągnięcie kontroli dolegliwości bólowych oraz (w wybranych przypadkach) zahamowanie progresji choroby w układzie kostnym. Drugi z wymienionych celów jest szczególnie ważny u pacjentów ze zmianami przerzutowymi w obrębie kręgosłupa oraz u osób leczonych operacyjnie. W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości zasadniczo stosowane są 2 metody radioterapeutyczne: teleradioterapia i leczenie izotopami promieniotwórczymi.

### Teleradioterapia jako leczenie przeciwbólowe

Teleradioterapia stosowana na obszar zmian przerzutowych w kościach jest skuteczną metodą leczenia przeciwbólowego. Przed zastosowaniem tego sposobu leczenia należy ocenić ryzyko wystąpienia złamania patologicznego oraz wykluczyć konieczność podjęcia leczenia operacyjnego. Zniszczenie tkanki nowotworowej oraz uszkodzenie sąsiadującej zdrowej kości przez promieniowanie zwiększa ryzyko złamania. Tong i wsp. stwierdzili, że złamanie patologiczne w obszarze napromienianego przerzutu występuje u 13% pacjentów w przypadku zmian w kościach długości oraz u 6% osób z przerzutami w kręgosłupie [15]. Paliatywna radioterapia zmniejsza dolegliwości bólowe u 80–90% pacjentów, przy czym u 50–85% osób dochodzi do całkowitego zniesienia dolegliwości [8]. Przedmiotem dyskusji pozostaje wielkość dawki i sposób jej frakcjonowania.

Wyniki badania klinicznego z randomizacją przeprowadzonego przez Rasmussona i wsp. w grupie pacjentek z bolesnymi przerzutami do kości w przebiegu raka piersi wskazują na podobną skuteczność dawki 30 Gy (10 frakcji, 5 frakcji/tydz.) oraz dawki 15 Gy (3 frakcje, 2 frakcje/tydz.). Zastosowane sposoby leczenia dały podobny efekt przeciwbólowy oraz podobną poprawę aktywności ruchowej. Działania niepożądane nie różniły się istotnie w zależności od zastosowanej dawki. Krótsze napromienianie jest oczywiście tańsze i wygodniejsze dla pacjenta [16]. Powyższe wyniki znalazły potwierdzenie w rezultatach kolejnego randomizowanego badania III fazy przeprowadzonego w USA. W badaniu tym brały udział osoby z zaawansowanym rakiem piersi lub prostaty. W tym przypadku porównywano bardzo popularny sposób leczenia, polegający na jednorazowym zastosowaniu dawki 8 Gy, oraz leczenie dawką 30 Gy w 10 frakcjach. Do obu ramion badania zakwalifikowano odpowiednio 455 i 443 osoby. Badane sposoby leczenia wykazały podobną skuteczność mierzoną zmniejszeniem (lub ustąpieniem) bólu oraz zmniejszeniem zapotrzebowania na leki opioidowe. Po 3 mies. od momentu randomizacji odsetek odpowiedzi wyniósł 66%, przy czym 33% pacjentów nie wymagało stosowania opioidów. Co prawda, odsetek pacjentów wymagających ponownej radioterapii był statystycznie znacznie większy w grupie osób leczonych dawką 8 Gy (18% wobec 9% w grupie odniesienia,  $p < 0,001$ ), ale liczba ostrych działań niepożądanych w stopniu 2–4 była w tej

grupie istotnie mniejsza (10% wobec 17%, bezwzględna różnica = 7%, 95% CI = 3–12%;  $p = 0,002$ ). Biorąc pod uwagę wygodę pacjentów i koszty leczenia, ponownie okazało się, że wydłużanie radioterapii nie poprawia jej wyników [17].

W opozycji do powyższych wyników stoją rezultaty uzyskane w dwóch innych badaniach. Pierwsze z nich to ponowna analiza danych z badania Tonga i wsp. [15], opublikowana przez Blitzera [18]. Analiza ta wskazuje na istotnie lepszą kontrolę bólu u pacjentów otrzymujących większą dawkę promieniowania. Podobne wnioski można wysnuć na podstawie wyników pracy Arcangeli i wsp. [19]. W omawianej pracy autorzy stwierdzili, że przedłużona radioterapia z użyciem dawki 40,5 Gy daje lepszą kontrolę dolegliwości bólowych. Ponadto stwierdzono większy odsetek odpowiedzi całkowitych u pacjentów, którzy otrzymali dawkę 30 Gy lub wyższą. Przerzuty raka piersi i raka prostaty były bardziej podatne na leczenie w porównaniu z przerzutami raka płuca [19]. Pierwsza z omawianych powyżej prac [18] była oparta na wynikach badania randomizowanego oceniającego skuteczność różnych schematów radioterapii (zakres łącznej dawki od 40,5 Gy do 15 Gy). Tym niemniej dotyczyła ona pacjentów z różnymi nowotworami, podczas gdy omawiane powyżej nowsze prace [16, 17] ograniczały się odpowiednio do osób z rakiem piersi i pacjentów z rakiem piersi lub prostaty. Nie można też wykluczyć wpływu postępu technicznego w zakresie radioterapii na wyniki osiągnięte w nowszych pracach. Podstawowym niedostatkim drugiej pracy [19] jest brak losowego doboru pacjentów do poszczególnych sposobów leczenia.

Zasadny wydaje się pogląd, że stosowanie pojedynczej dawki 8 Gy może być rekomendowanym sposobem postępowania w przypadku, gdy celem leczenia jest wyłącznie osiągnięcie efektu przeciwbólowego. Natomiast w przypadku osób z pojedynczymi zmianami przerzutowymi, u których spodziewany jest długi czas przeżycia, można rozważyć zastosowanie większych dawek. Postępowanie takie może mieć na celu uzyskanie maksymalnej odpowiedzi klinicznej. Każdorazowo należy dokonać bilansu korzyści i ryzyka, przy uwzględnieniu preferencji pacjenta i lokalnych możliwości logistycznych.

Napromienianie połowy ciała może być brane pod uwagę u osób z mnogimi bolesnymi przerzutami do kości [20]. Jednakże obecnie dużo większą popularnością cieszy się leczenie izotopami promieniotwórczymi (patrz niżej), które w znacznym stopniu wyparło napromienianie połowy ciała w tej grupie pacjentów.

### Teleradioterapia jako uzupełnienie zabiegu operacyjnego

Zastosowanie radioterapii uzupełniającej po zabiegu stabilizacji zagrażającego lub dokonanego złamania patologicznego wydatnie poprawia wyniki leczenia. Wyniki retrospektywnej analizy wskazują, że tylko 3% pacjentów leczonych radioterapią po zabiegu operacyjnym wymagało reoperacji z powodu niestabilności zespoleń lub protezy, podczas gdy odsetek ten wyniósł 15% w grupie osób leczonych wyłącznie chirurgicznie [21]. Wydaje się, że zastosowanie w leczeniu pooperacyjnym dawki 30 Gy (frakcje po 3 Gy) jest rozsądnym rozwiązaniem [4]. Należy pamiętać o objęciu polem napromieniania całego obszaru, w którym

dokonywano zabiegu operacyjnego – ze względu na ryzyko śródoperacyjnego rozsiewu komórek nowotworowych [8].

### Teleradioterapia w leczeniu przerzutów do kręgosłupa

Ucisk rdzenia w przebiegu przerzutu do kręgosłupa może być wywołany przez rozrastający się guz lub odtamy kostne. Często jest on poprzedzony objawami prodromalnymi (tab. 2.). Jeżeli w badaniach obrazowych stwierdzono destrukcję >50% masy kostnej kręgu i towarzyszą temu dolegliwości bólowe, to zagrożenie złamaniem jest bardzo duże. Przy podejrzeniu kompresji rdzenia badaniem diagnostycznym z wyboru jest magnetyczny rezonans jądrowy. Badanie to powinno być wykonane natychmiast. Jeżeli nie ma dostępu do rezonansu, to można wykonać tomografię komputerową. W ciągu 2–4 godz. chory powinien być skonsultowany przez ortopedę i/lub neurochirurga. Natychmiast po rozpoznaniu kompresji należy rozpocząć podawanie kortykosteroidów (duże dawki i.v.) oraz leków przeciwbólowych. Przy szybkim narastaniu objawów ucisku w ciągu 12 godz. należy rozpocząć zabieg operacyjny lub radioterapię. Wybór zależy od lokalizacji i stopnia kompresji, liczby zmian przerzutowych, czasu trwania objawów, stanu ogólnego pacjenta i oczekiwanego czasu przeżycia.

Rades i wsp. dokonali oceny czynników prognostycznych i predykcyjnych u pacjentek z rozszanym rakiem piersi leczonych radioterapią z powodu ucisku rdzenia kręgowego [22]. W procesie analizy wieloczynnikowej autorzy zidentyfikowali następujące niekorzystne czynniki predykcyjne: szybko postępujący niedowład ruchowy, niezdolność do samodzielnego funkcjonowania w warunkach ambulatoryjnych przed rozpoczęciem radioterapii, obecność innych przerzutów do kości oraz stosowanie mniejszych dawek promieniowania (8 Gy w jednej frakcji lub 4 Gy w pięciu frakcjach). Zidentyfikowane niekorzystne czynniki rokownicze to obecność przerzutów w narządach wewnętrznych, niedowład utrzymujący się po zakończeniu radioterapii, niski stan sprawności oraz szybko postępujący deficyt ruchowy [22]. W świetle powyższych wyników leczenie kompresji rdzenia kręgowego powinno być podejmowane jak najwcześniej, przed wystąpieniem istotnego niedowładu i obniżeniem sprawności ruchowej pacjenta. U osób z przewidywanym długim czasem przeżycia zasadne jest stosowanie większych dawek promieniowania – 30–40 Gy w 10–20 frakcjach.

**Tabela 2.** Objawy prodromalne kompresji rdzenia kręgowego  
**Table 2.** Prodromal symptoms of spinal cord compression

1) ból opasujący i ograniczony do danego odcinka kręgosłupa
2) bóle nocne
3) postępujące osłabienie
4) zaburzenia czucia
5) ataksja
6) zmiana częstości oddawania moczu
7) deformacja kręgosłupa (garb) występująca jako nowy objaw

### Leczenie izotopami promieniotwórczymi

Stront 89 był pierwszym radionuklidem, stosowanym w leczeniu mnogich bolesnych przerzutów nowotworowych do kości. Istotne zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych po zastosowaniu tego izotopu obserwowane jest u ok. 80% pacjentów z rakiem prostaty lub piersi. Efekt przeciwbólowy utrzymuje się zwykle przez kilka miesięcy, a sprawność ruchowa i jakość życia pacjentów są wyraźnie lepsze. Podstawowym problemem jest toksyczność hematologiczna, która bardzo utrudnia stosowanie tego leku u osób poddawanych chemioterapii [23].

Nowsze radioizotopy – samar 153 i ren 188 – wykazują skuteczność podobną jak stront 89, z tendencją do szybszego wyrównywania cytopenii po zastosowanym leczeniu [24, 25]. Rozpowszechnienie radionuklidów spowodowało istotny spadek zainteresowania napromienianiem połowy ciała u pacjentów z mnogimi bolesnymi przerzutami do kości.

### Leczenie ogólnoustrojowe

#### Hormonoterapia i chemioterapia

Możliwość zastosowania hormonoterapii u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi zależy od obecności receptorów estrogenowych i/lub progesteronowych w komórkach nowotworowych. Stosowanie leków antyestrogenowych w przypadkach braku ekspresji tych receptorów nie znajduje uzasadnienia w świetle aktualnego stanu wiedzy medycznej. Przyjmuje się, że przerzuty hormonozależnego raka piersi do kości i/lub tkanek miękkich są szczególnie podatne na leczenie hormonalne. Leczenie to może dać obiektywną odpowiedź kliniczną u 30–65% osób z przerzutami do kości [26].

Przy dokonywaniu kwalifikacji do leczenia hormonalnego pomocny może być podział pacjentek z rozszanym rakiem piersi na 2 grupy [27]:

1) grupa niskiego ryzyka:

- długi okres wolny od choroby,
- ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych,
- przerzuty tylko w kościach,
- brak dużych zmian przerzutowych w narządach wewnętrznych,

2) grupa średniego/wysokiego ryzyka:

- szybka progresja choroby,
- rozległe zmiany przerzutowe w narządach wewnętrznych,
- progresja/nawrót choroby po leczeniu hormonalnym,
- brak ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych.

Leczenie pacjentek z grupy niskiego ryzyka powinno być rozpoczynane od stosowania preparatów antyestrogenowych.

Wybór konkretnego leku pozostaje sprawą otwartą, choć za leki hormonalne pierwszego rzutu w rozszanym raku piersi u kobiet po menopauzie należy uznać inhibitory aromatazy – leki te są w tym wskazaniu skuteczniejsze od tamoksyfenu [28, 29]. W przypadku wcześniejszego stosowania tamoksyfenu inhibitory aromatazy powinny być stosowane jako leki drugiego rzutu – są one co najmniej tak samo skuteczne w tym wskazaniu, jak octan megestrolu, przy lepszej tolerancji w porównaniu z tym ostatnim lekiem [28, 29].

Należy zwrócić uwagę na fakt, że nie ma absolutnej krzyżowej oporności na niesteroidowe i steroidowe inhibitory aromatazy [30]. Umożliwia to stosowanie tego leku u pacjentek z progresją choroby po leczeniu letrozolem lub anastrozolem. Czysty antyestrogen fulwestrant może być stosowany u pacjentek z progresją choroby po leczeniu tamoksyfenem i inhibitorami aromatazy. Jeżeli progresja choroby jest wolna i uzyskano długie okresy stabilizacji podczas stosowania omówionych powyżej leków antyestrogenowych, można rozważyć kontynuowanie leczenia hormonalnego z zastosowaniem octanu megestrolu, estrogenów lub androgenów.

Podobne zasady leczenia hormonalnego dotyczą pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do kości w okresie przedmenopauzalnym. Istotną różnicą polega na tym, że u tych pacjentek nie stosujemy inhibitorów aromatazy, natomiast korzystamy z analogów LHRH.

Pacjentki z grupy średniego/wysokiego ryzyka (patrz wyżej) powinny być kwalifikowane do leczenia chemioterapią. Zasady chemioterapii raka piersi z przerzutami do kości nie odbiegają od tych, które są przyjęte w odniesieniu do leczenia pozostałych postaci choroby rozsiaanej [31].

### Dwufosfoniany

Osteoklasty odgrywają kluczową rolę w procesie powstawania i rozwoju przerzutów nowotworowych do kości. Zatem zahamowanie czynności tych komórek powinno bardzo korzystnie oddziaływać na wyniki leczenia. Zrozumienie roli osteoklastów w przerzutach do kości pozwoliło na wyalenie grupy leków, których mechanizm działania jest szczególnie przydatny w leczeniu chorych z rozsiewem nowotworu do układu kostnego. Tymi lekami są dwufosfoniany. Ich cechą charakterystyczną jest wiązanie się z odsoniętą w procesie osteolizy substancją mineralną kości [32].

Pierwsza synteza chemiczna dwufosfonianów została przeprowadzona ok. połowy XIX w. [33]. Jednakże do lat 60. XX w. związki te nie były brane pod uwagę jako potencjalne leki. Właśnie wtedy Fleisch i wsp. wykazali, że dwufosfoniany nasilają tworzenie się i wzrost kryształów fosforanu wapnia w roztworze wodnym [34]. Kolejne badania dostarczyły dowodów na występowanie powyższego zjawiska w warunkach *in vivo* [35].

Z chemicznego punktu widzenia dwufosfoniany są pochodnymi nieorganicznego kwasu pirofosforowego, w którym atom tlenu położony pomiędzy atomami fosforu zastąpiony został atomem węgla [36]. Obecnie w medycynie wykorzystywane są 3 generacje dwufosfonianów:

- 1) I generacja – związki niezawierające atomu azotu w cząsteczce (np. etidronian i klodronian),
- 2) II generacja – związki, których cząsteczki zawierają atom azotu wbudowany do alifatycznego łańcucha bocznego (np. pamidronian, alendronian i ibandronian),
- 3) III generacja – związki, które zawierają 1 lub 2 atomy azotu zlokalizowane w heterocyklicznym pierścieniu bocznym (np. risedronian i kwas zoledronowy).

Kolejne generacje dwufosfonianów różnią się między sobą wzrastającą siłą działania hamującego resorpcję kości. Jeżeli siłę działania antyresorpcyjnego etidronianu przyjmiemy za 1, to aktywność pamidronianu jest 100 razy większa,

zaś aktywność ibandronianu i risedronianu – 5000–10 000 razy większa w porównaniu z etidronianem [37, 38]. Ponadto występują istotne różnice w mechanizmie działania na poziomie molekularnym pomiędzy dwufosfonianami niezawierającymi azotu w cząsteczkach i tymi, które azot zawierają [36]:

- 1) związki niezawierające azotu w cząsteczce (klodronian, etidronian, tiludronian) są metabolizowane przez osteoklasty *in vivo* do cytotoksycznych analogów ATP, które hamują zużycie tlenu w mitochondriach,
- 2) związki zawierające azot w cząsteczce (pamidronian, alendronian, ibandronian, risedronian, zoledronian) hamują syntazę dwufosforanu farnezyly, co powoduje zahamowanie potranslacyjnej modyfikacji (prenylacji) białek wiążących GTP, takich jak Ras, Rho i Rac.

Działanie dwufosfonianów na poziomie molekularnym przekłada się na konkretne efekty komórkowe [32, 39–42]:

- 1) zahamowanie czynności i indukcja apoptozy osteoklastów,
- 2) zahamowanie wzrostu i indukcja apoptozy komórek nowotworowych,
- 3) hamowanie adhezji komórek raka piersi do tkanki kostnej,
- 4) działanie synergistyczne z leczeniem przeciwnowotworowym (chemioterapia i hormonoterapia) – dwufosfoniany jako biologiczne modyfikatory odpowiedzi w raku piersi,
- 5) hamowanie angiogenezy.

Zatem dwufosfoniany są lekami, których działanie jest bardzo dobrze dostosowane do kluczowych mechanizmów biorących udział w powstawaniu i rozwoju przerzutów nowotworowych w układzie kostnym. Znajduje to potwierdzenie w korzyściach klinicznych wynikających z ich stosowania (tab. 3).

Pamidronian jest podstawowym dwufosfonianem stosowanym w leczeniu pacjentek z rakiem piersi z przerzutami do kości. Pod koniec lat 90. ubiegłego wieku opublikowano wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych III fazy, które porównywały skuteczność pamidronianu i *placebo* w grupie pacjentek otrzymujących równolegle chemioterapię. Hortobagyi i wsp. wykazali, że pamidronian stosowany przez 2 lata w dawce 90 mg *i.v.* co 3–4 tyg. istotnie (o ok. 7 mies.) wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego [43]. Ponadto pacjentki otrzymujące ba-

**Tabela 3.** Korzyści wynikające ze stosowania dwufosfonianów w leczeniu przerzutów raka piersi do kości, potwierdzone w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją  
**Table 3.** Benefits from the use of bisphosphonates in treatment of breast cancer bone metastases, confirmed in randomized controlled clinical trials

1) normalizacja poziomu wapnia w przebiegu hiperkalcemii niezależnie od obecności przerzutów w układzie kostnym
2) działanie przeciwbólowe u pacjentów z przerzutami do kości
3) zmniejszenie liczby powikłań przerzutów do kości, głównie złamań patologicznych i incydentów hiperkalcemii
4) zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych przerzutów do kości oraz wydłużenie czasu do progresji w przypadku przerzutów już istniejących

**Tabela 4.** Skala do oceny wskazań do stosowania dwufosfonianów [4]  
**Table 4.** Scale for estimation of indications for bisphosphonate treatment [4]

<b>A. lokalizacja zmian nowotworowych:</b>	
• wyłącznie układ kostny	3 pkt
• układ kostny i tkanki miękkie	2 pkt
• układ kostny i narządy wewnętrzne	1 pkt
<b>B. powikłania przerzutów do kości:</b>	
• obecne lub uprzednio występujące, z bólem lub bez bólu kostnego	3 pkt
• ból kostny	2 pkt
• bezobjawowe	1 pkt
<b>C. stan sprawności chorego (wg WHO):</b>	
• lub 2	3 pkt
• 0 lub 3	2 pkt
• 4	1 pkt
<b>D. leczenie choroby podstawowej:</b>	
• oporność na chemio- i/lub hormonoterapię	2 pkt
• potencjalna wrażliwość na hormonoterapię	1 pkt
<b>E. czynniki prognostyczne (dotyczy tylko raka piersi):</b>	
• czas wolny od choroby $\geq 3$ lat	1 pkt
• stan przedmenopauzalny	1 pkt
• rak przewodowy lub zrakowy G1 lub G2	1 pkt
• przerzuty w układzie kostnym w chwili rozpoznania	1 pkt
<b>Zalecenia:</b>	
1. >11 pkt: wskazania do długotrwałego leczenia dwufosfonianami	
2. 7–11 pkt: względne wskazania do długotrwałego leczenia dwufosfonianami	
3. <7 pkt: wątpliwe wskazania do długotrwałego leczenia dwufosfonianami	

dany lek miały istotnie mniejsze dolegliwości bólowe oraz lepszą sprawność ruchową. Podobne korzystne zmiany obserwowano w zakresie częstości występowania hiperkalcemii oraz konieczności podejmowania radioterapii lub leczenia operacyjnego [43]. Podobne korzystne efekty stwierdzono w drugim badaniu, którego rezultaty opublikowali Theriault i wsp. [44].

Kludronian może być użyteczny w leczeniu wybranej grupy pacjentek z przerzutami raka piersi do kości. Wyniki opublikowane przez Patersona i wsp. wskazują na istotne (o 27%) zmniejszenie liczby powikłań kostnych podczas przyjmowania kludronianu doustnie w dawce 1600 mg/d przez 3 lata [45]. Jednakże decyzja o rozpoczęciu leczenia kludronianem powinna być podejmowana po przedyskutowaniu z pacjentką wszystkich aspektów stosowania tego leku. Ze względu na niewielką biodostępność po podaniu doustnym przyjmowanie leku wymaga ścisłego przestrzegania odpowiedniego rygoru. Ponadto w sytuacji, gdy występują silne dolegliwości bólowe, szybszy efekt można osiągnąć przez zastosowanie dwufosfonianu dożylnego.

Niejasna jest rola kwasu zoledronowego w leczeniu pacjentek z rozsiewem raka piersi do kości. Dwa badania randomizowane, których wyniki opublikowano odpowiednio w 2001 i 2002 r., nie wykazały istotnej wyższości tego dwu-

fosfonianu w porównaniu z pamidronianem w leczeniu omawianej grupy pacjentek [46, 47]. Wyjątek stanowi leczenie hiperkalcemii, gdzie kwas zoledronowy jest skuteczniejszy od pamidronianu w zakresie normalizacji stężenia wapnia [48]. Jednakże w 2004 r. ukazała się praca, która dowodzi, że w porównaniu z pamidronianem kwas zoledronowy istotnie wydłuża czas do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego w grupie pacjentek z obecnością co najmniej jednego przerzutu osteolitycznego [49]. Niewątpliwie problem wymaga wyjaśnienia na drodze kontrolowanych prospektywnych badań klinicznych.

Decyzja o rozpoczęciu leczenia dwufosfonianami powinna być podejmowana po przeprowadzeniu analizy potencjalnych korzyści u poszczególnych pacjentów. Dużą pomocą jest system punktowy pozwalający na obiektywną kwalifikację pacjentów do tego sposobu leczenia (tab. 4.). Przyjmuje się, że dwufosfoniany powinny być stosowane tak długo, jak długo przerzuty do kości i generowane przez nie dolegliwości stanowią istotny element obrazu klinicznego choroby nowotworowej [4].

#### Piśmiennictwo

- Galasko CS. Skeletal metastases. Clin Orthop Relat Res 1986; 210: 18-30.
- Plunkett TA, Rubens R. The biology and management of bone metastases. Crit Rev Oncol Hematol 1999; 31: 89-96.
- Pawlak WZ, Wcisło G, Leśniewski-Kmak K i wsp. Przerzut do kości jako źródło pierwszych objawów klinicznych raka. Współczesna Onkol 2002; 6: 206-15.
- British Association of Surgical Oncology Guidelines: The management of metastatic bone disease in the United Kingdom – The Breast Specialty Group of the British Association of Surgical Oncology. Eur J Surg Oncol 1999; 25: 3-23.
- Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. Clin Orthop Relat Res 1989; 249: 256-64.
- Dijkstra S, Wiggers T, Van Geel B, et al. Impending and actual pathological fractures in patients with bone metastases of the long bones: a retrospective study of 233 surgically treated fractures. Eur J Surg 1994; 160: 535-42.
- Marco RA, Sheth DS, Boland PJ, et al. Functional and oncological outcome of acetabular reconstruction for the treatment of metastatic disease. J Bone Joint Surg Am 2000; 82: 642-51.
- Manoso MW, Healey JH. Metastatic cancer to the bone. In: Cancer. Principles and Practice of Oncology. DeVita VE Jr., Hellman S, Rosenberg SA (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 7<sup>th</sup> edition 2005, ss. 2368-80.
- Weigel B, Maghsudi M, Neumann C, et al. Surgical management of symptomatic spinal metastases: postoperative outcome and quality of life. Spine 1999; 24: 2240-6.
- Tomita A, Toribatake Y, Kawahara N, et al. Total en bloc spondylectomy and circumspinal decompression for solitary spinal metastasis. Paraplegia 1994; 32: 36-43.
- Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, et al. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine 1990; 15: 1110-3.
- Finkelstein JA, Zaveri G, Wai E, et al. A population-based study of surgery for spinal metastases: survival rates and complications. J Bone Joint Surg Br 2003; 85: 1045-50.
- Fourney DR, Schomer DF, Nader R, et al. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. J Neurosurg 2003; 98 (suppl. 1): 21-30.
- Hierholzer J, Anselmetti G, Fuchs H, et al. Percutaneous osteoplasty as a treatment for painful malignant bone lesions of the pelvis and femur. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 773-7.

15. Tong D, Gillick L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982; 50: 893-9.
16. Rasmussen B, Vejborg I, Jensen AB, et al. Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up. *Radiother Oncol* 1995; 34: 179-84.
17. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 798-804. Komentarz w: *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 364-65 (odpowiedź autorów – 365) i *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 364 (odpowiedź autorów – 365).
18. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-72.
19. Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, et al. Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 1119-26.
20. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 765-75. Komentarz w: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1146 (odpowiedź autorów – 1146-47).
21. Townsend PW, Rosenthal HG, Smalley SR, et al. Impact of postoperative radiation therapy and other perioperative factors on outcome after orthopedic stabilization of impending or pathologic fractures due to metastatic disease. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2345-50.
22. Rades D, Veninga T, Stalpers LJ, et al. Prognostic factors predicting functional outcomes, recurrence-free survival, and overall survival after radiotherapy for metastatic spinal cord compression in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 182-8.
23. Robinson RG, Preston DF, Baxter KG, et al. Clinical experience with strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. *Semin Oncol* 1993; 20 (suppl. 2): 44-8.
24. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexitronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1574-81.
25. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am J Hosp Palliat Care* 2005; 22: 457-64.
26. Harvey HA. Issues concerning the role of chemotherapy and hormonal therapy of bone metastases from breast carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 1646-51.
27. Jardines L, Haffty BG, Doroshow JH. Stages III and IV breast cancer. In: *Cancer Management: A Multidisciplinary approach*. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD (eds). PRR, Melville. 6<sup>th</sup> Edition 2002, pp. 195-212.
28. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881-94.
29. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-42.
30. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2234-44.
31. Wood WC, Muss HB, Solin LJ, et al. Malignant tumors of the breast. W: *Cancer. Principles and Practice of Oncology DeVita VE Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 7<sup>th</sup> Edition 2005, pp. 1415-77.
32. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023-31.
33. Menshutkin N. On the action of acetyl chloride on phosphorus acid. *Ann Chem Pharm* 1865; 133: 317-20.
34. Fleisch H, Russel RGG, Straumann F. Effects of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 1966; 212: 901-3.
35. Fleisch H, Russel RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969; 165: 1262-4.
36. Rogers MJ, Watts DJ, Russel RGG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997; 80 (suppl. 8): 1652-60.
37. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: A highly
38. Widler L, Jaeggi KA, Glatt M, et al. Highly potent geminal bisphosphonates. From pamidronate disodium (Aredia) to zoledronic acid (Zometa). 2002; 45: 3721-38.
39. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3562-71.
40. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-93.
41. Yoneda T, Michigami T, Yi B, et al. Use of bisphosphonates for the treatment of bone metastasis in experimental animal models. *Cancer Treat Rev* 1999; 25: 293-9.
42. van der Pluijm G, Lowik C, Papapoulos S. Tumour progression and angiogenesis in bone metastases from breast cancer: new approaches to an old problem. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 11-27.
43. Hortobagyi GN, Theriault R, Lipton A, et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038-44.
44. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
45. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65.
46. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; 7: 377-87.
47. Lipton A, Zheng M, Seaman J. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002; 20 (suppl. 2): 45-54.
48. Pawlak WZ, Wawrocka-Pawlak M. Rola kwasu zoledronowego w leczeniu nowotworów złośliwych. *Współcz Onkol* 2003; 7: 714-27.
49. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; 100: 36-43.

#### Adres do korespondencji

dr med. **Wojciech Z. Pawlak**  
 NZOZ Grupowa Praktyka Onkologiczna  
 ul. Kopernika 30  
 10-513 Olsztyn  
 tel./faks +48 89 535 61 07  
 e-mail: wojpaw3@op.pl