

Przerzuty do kości. Obraz kliniczny. Możliwości terapeutyczne w opiece paliatywnej

Bone metastases. Symptoms. Diagnostics. Therapeutic options in palliative care

Wojciech Rolski, Andrzej Kawecki

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Przerzuty do kości są jedną z najczęstszych przyczyn bólu u osób w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej. Najważniejszą przyczyną destrukcji kostnej jest stymulacja osteoklastów, natomiast zwiększona aktywność osteoblastów odpowiada za powstawanie zmian osteoblastycznych. Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są dolegliwości bólowe, złamania patologiczne, hiperkalcemia i kompresja rdzenia kręgowego, które prowadzą do ograniczenia aktywności ruchowej oraz pogorszenia jakości życia chorych. Zasadniczą rolę w opiece paliatywnej odgrywa odpowiednie postępowanie przeciwbólowe oraz zapobieganie powikłaniom rozsiewu do kości. W leczeniu bólu kostnego wykorzystuje się m.in. niesterydowe leki przeciwzapalne i opioidy. Istotną rolę odgrywa również radioterapia, a w wybranych przypadkach chorych kwalifikuje się do zabiegu operacyjnego. Bifosfoniary odgrywają istotną rolę w terapii przerzutów do kości m.in. dzięki efektowi przeciwbólowemu, zapobieganiu powikłaniom kostnym i leczeniu hiperkalcemii. Przedstawiono również nowe kierunki leczenia przerzutów do kości.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, ból, radioterapia, bifosfoniary.

Abstract

Bone metastases are the most common cause of pain in patients with advanced cancer. The main reason of bone destruction is stimulation of osteoclast activity. Increased activity of osteoblasts is responsible for osteoblastic lesions. In most cases these two mechanisms are observed simultaneously. An essential part of diagnosis is imaging – plain radiography and skeletal scintigraphy. In selected cases computed tomography and magnetic resonance imaging is required. Clinical features of bone metastases include pain, pathological fractures, hypercalcemia, spinal cord compression and increased disability resulting in deterioration in quality of life, decreased performance status and survival time. The main aim of the treatment are pain relief and prevention of skeletal complications. Treatment include analgesics, palliative radiotherapy and in selected cases surgery procedures. Bisphosphonates are strong inhibitors of osteoclast activity and therefore play important role in treatment of metastatic bone disease. They produce significant pain relief and prevent skeletal morbidity. Bisphosphonates are the current standard of care in patients with malignant hypercalcemia. New treatment options are presented.

Key words: bone metastasis, pain, radiation therapy, bisphosphonate.

Adres do korespondencji:

Wojciech Rolski, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, Klinika Nowotworów Głowy i Szyi, ul. W.K. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, faks +48 22 644 95 98, e-mail: wojciechrolski@wp.pl

WPROWADZENIE

Przerzuty do kości są jedną z najczęstszych przyczyn bólu u chorych na nowotwory złośliwe [1]. Ryzyko rozsiewu zależy m.in. od lokalizacji ogniska pierwotnego (tab. 1.). W praktyce można przyjąć, że ok. 75% przerzutów do kości dotyczy chorych na

raka piersi, gruczołu krokowego i płuca. Zmiany są najczęściej mnogie, a izolowane przerzuty do kości rozpoznaje się tylko w 10% przypadków. Najczęstszą lokalizacją (80% przypadków) są: szkielet osiowy, kręgi, miednica, proksymalne odcinki kości udowych. Rak piersi i rak gruczołu krokowego odpowiadają za ok. 80% przypadków rozsiewu do

kości, a stosunkowo długi czas przeżycia tej grupy chorych [2, 3] sprawia, że są oni szczególnie zagrożeni wystąpieniem powikłań rozsiewu do kości: dolegliwości bólowych, złamań patologicznych, ucisku rdzenia lub korzeni nerwowych, hiperkalcemii nowotworowej, konieczności leczenia operacyjnego lub zastosowania radioterapii (tab. 2.).

PATOFIZJOLOGIA

Rozsiew do kości odbywa się drogą krwiopochodną, zarówno poprzez sploty tętnicze, jak i żyłne. W początkowej fazie ogniska przerzutowe rozwijają się w części gąbczastej, a następnie obejmują kość zbitą. Rzadziej obserwuje się bezpośredni naciek i niszczenie kości przez nowotwór.

W warunkach prawidłowych przebudowa kości zależy od regulacji procesów dojrzewania, różnicowania i czasu życia osteoklastów [6]. Molekularny mechanizm indukcji procesu osteolizy jest związany z bezpośrednią adhezją komórek nowotworowych do kości oraz z uwalnianiem przez nie związków stymulujących aktywność osteoklastów. Komórki nowotworowe mogą wydzielać (systemowo lub miejscowo) czynniki zwiększające liczbę i aktywność osteoklastów, m.in. białko parathormonopodobne (PTHrP), transformujący czynnik wzrostu β (*transforming growth factor* β – TGF- β), interleukinę 6 (IL-6), prostaglandyny i cytokiny lub związki bezpośrednio stymulujące procesy lityczne, np. czynnik martwicy guza (*tumor necrosis factor* – TNF) lub interleukinę 1 (IL-1). Równocześnie uwalniane z tkanki kostnej związki mogą stymulować komórki nowotworu do wydzielania związków aktywujących procesy niszczenia tkanki kostnej [6, 7]. W ostatnich latach odkryto jeden z najważniejszych mechanizmów odpowiadających za równowagę procesów aktywacji osteoklastów, system RANK-RANKL. RANK (*receptor activator for nuclear factor κ B*) znajduje się na prekursorach i dojrzałych osteoklastach, natomiast RANKL (*receptor activator for nuclear factor κ B ligand*) jest ligandem osteoprotegeryny obecnym na powierzchni osteoblastów i aktywowanych limfocytów T. Równowagę obu procesów zapewnia osteoprotegeryna, która wiążąc się z RANKL, hamuje dalszą aktywację RANK. Wiele nowotworów zaburza równowagę aktywności osteoklastów i osteoblastów poprzez sekrecję RANKL lub rekrutację aktywowanych komórek T do obszarów guza, który wykazuje ekspresję RANKL.

Tabela 1. Częstość występowania przerzutów do kości w zaawansowanej chorobie nowotworowej [4, 5]

| Rodzaj nowotworu | Częstość występowania przerzutów do kości (%) |
|------------------------|---|
| rak piersi | 65–75 |
| rak gruczołu krokowego | 65–75 |
| rak płuca | 30–40 |
| rak nerki | 20–25 |
| rak pęcherza moczowego | 30–40 |
| czerniak skóry | 15–45 |
| rak tarczycy | 60 |

Przerzuty nowotworowe do kości tradycyjnie dzieli się na: lityczne, blastyczne lub mieszane. W przypadku przewagi procesów bezpośredniej resorpcji lub pośredniej aktywacji osteoklastów dominują zmiany o charakterze litycznym, natomiast ogniska osteoblastyczne są konsekwencją zwiększonej aktywności osteoblastów [8]. Najczęściej oba te zjawiska współistnieją ze sobą i jednocześnie obserwuje się zarówno ogniska lityczne, jak i blastyczne. Procesom tym towarzyszy zwiększenie stężenia markerów resorpcji kostnej, usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I i formacji kostnej, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej oraz osteokalcyny w surowicy krwi lub moczu. Ich wartości są znamienne wyższe w zmianach wytwórczych w porównaniu z przypadkami przerzutów litycznych i/lub mieszanych. Niestety, rezultaty dotychczasowych badań nie pozwalają na jednoznaczną ocenę ich przydatności klinicznej w rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu rozsiewu do kości.

Okostna i warstwa zbita kości mają bogate unerwienie czuciowe i współczulne. Mechanizm powstawania bólu kostnego (BK) nie jest w pełni poznany i wydaje się, że powstawanie wrażeń bólowych jest następstwem szeregu zjawisk. W początkowej fazie jest on prawdopodobnie spowodowany chemiczną stymulacją zakończeń nerwowych śródkostnej. Powiększanie się ogniska przerzutowego prowadzi do rozciągania i pobudzenia receptorów w uszkodzonej okostnej, bezpośredniego drażnienia włókien nerwowych przez naciek nowotworowy, uszkodzenia mechanicznego kości oraz miejscowych zaburzeń przepływu krwi. W badaniach nad rolą bifosfonianów wykazano, że nasilenie bólu kostnego koreluje z nasileniem wywołanego nadmierną aktywnością osteoklastów procesu osteolizy [9, 10]. Naciek nowotworowy otaczających tkanek miękkich

Tabela 2. Ryzyko wystąpienia powikłań przerzutów do kości [4]

| Rak | Złamania patologiczne (%) | Kompresja rdzenia (%) | Hiperkalcemia (%) | Powikłania kostne łącznie (%) |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------------------|
| piersi | 52 | 3 | 13 | 68 |
| gruczołu krokowego | 25 | 8 | 1 | 49 |

oraz zwiększone napięcie mięśni odpowiadają za komponentę mięśniowo-powięziową bólu [11]. W rzadszych przypadkach dolegliwości bólowe są następstwem bezpośredniej inwazji guza pierwotnego (np. naciek żeber w przebiegu raka płuca).

OBRAZ KLINICZNY

Najczęstszymi objawami rozsiewu do kości są: ból, złamania patologiczne, hiperkalcemia, zaburzenia neurologiczne w następstwie ucisku rdzenia kręgowego lub obwodowych włókien nerwowych oraz upośledzenie funkcji szpiku kostnego.

Ból towarzyszący przerzutom do kości

Ból kostny to najczęściej występujący ból u chorych na nowotwory złośliwe i równocześnie najczęstszy objaw rozsiewu do kości [1]. Występuje u ok. 70–95% chorych z przerzutami do kości i nierzadko może wyprzedzać pojawienie się wyraźnych zmian destrukcyjnych w tkance kostnej. Około 60% chorych na raka gruczołu krokowego określało dolegliwości jako silne (silny ból bez przerzutów do kości występuje dwukrotnie rzadziej), jedynie w 10–15% przypadków miały one niewielkie nasilenie [12]. Podobną zależność obserwowano również dla innych lokalizacji ogniska pierwotnego – silny ból zgłaszało 49% chorych przerzutami do kości i 31% bez zmian w układzie kostnym [13]. Dolegliwości są zwykle zlokalizowane jednak u ok. 40% chorych na raka gruczołu krokowego i 10% chorych na raka piersi lub płuca mają charakter uogólniony. Początkowo ból występuje okresowo, z czasem jednak staje się ciągły. Ból kostny może promieniować, przerzuty do kręgów Th12/L1 mogą wywoływać dolegliwości w okolicy stawu krzyżowo-biodrowego lub talerza biodrowego albo zmieniać swoją lokalizację, okresowo występując w różnych miejscach) [14]. Około 80% chorych skarży się na bóle przebijające lub incydentalne, które mogą występować np. podczas ruchu lub kaszlu.

Ucisk rdzenia lub nerwów czaszkowych oraz niestabilność beleczek kostnych prowadząca do drażnienia drobnych włókien nerwowych odpowiadają za składową neuropatyczną bólu towarzyszącego przerzutom do kości, natomiast ograniczenie możliwości poruszania się, przeciążenie i zwiększone, odcinkowe napięcie pewnych grup mięśni oraz wyniszczenie za współistniejący ból mięśniowo-powięziowy. Najczęściej towarzyszy on przerzutom do kręgosłupa, miednicy i kości długich.

Złamania patologiczne

Należą do najpoważniejszych powikłań rozsiewu do kości. Częstość ich występowania ocenia się na

5–15%. W ponad 50% przypadków dotyczą kości udowej, a u 15% chorych kości ramiennej. Ponad 80% przypadków spowodowane jest rozsiewem do kości w przebiegu raka piersi, nerki, płuca lub tarczycy. Najważniejszymi czynnikami ryzyka złamań patologicznych są: przerzuty lityczne, nasilony BK, naciek obejmujący > 2/3 warstwy korowej kości i lokalizacja nacieku w miejscu narażonym na występowanie dużych obciążeń (np. szyjka kości udowej) [15]. Złamania patologiczne są niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. U chorych na raka piersi zwiększają ryzyko zgonu o 32%, a na raka gruczołu krokowego o ponad 20% [16].

Hiperkalcemia

Zwiększenie stężenia wapnia zjonizowanego w surowicy jest poważnym powikłaniem choroby nowotworowej. Występuje u ok. 10–20% chorych na nowotwory złośliwe, natomiast ryzyko hiperkalcemii u chorych na nowotwory zaawansowane jest dwukrotnie wyższe. Najczęściej rozpoznawana jest u chorych na szpiczaka mnogiego, raka piersi i płuca. Zwiększenie stężenia wapnia jest następstwem zwiększonej resorpcji kostnej, zmniejszonego wydzielania wapnia w dystalnych odcinkach kanalików nerkowych oraz zwiększonej reabsorpcji wapnia w proksymalnych odcinkach kanalików nerkowych. Objawy kliniczne hiperkalcemii są niecharakterystyczne i obejmują m.in. zaburzenia funkcji przewodzenia pokarmowego (nudności, wymioty, bóle brzucha), świadomości, rytmu serca i niewydolność nerek. Nasilenie objawów nie musi korelować ze stężeniem wapnia [3, 8, 17].

Zaburzenia neurologiczne

Ucisk rdzenia przez odłamy kostne, naciek w kanale kręgowym lub zaburzenia krążenia krwi mogą prowadzić do zaburzeń neurologicznych. U ponad 60% chorych występują niedowłady lub porażenia kończyn, a ponad 70% chorych skarży się na zaburzenia czucia. Jednym z najpoważniejszych powikłań neurologicznych są zaburzenia oddawania moczu lub stolca spowodowane uszkodzeniem na pograniczu odcinka lędźwiowego i krzyżowego [16].

Do innych objawów rozsiewu do kości należy upośledzenie funkcji szpiku kostnego, które może być konsekwencją leczenia onkologicznego (chemioterapii, radioterapii) lub bezpośredniego niszczenia szpiku przez nowotwór.

Następstwa przerzutów do kości

Dolegliwości bólowe, złamania patologiczne i współistniejąca niedokrwistość mogą znacznie ograniczać aktywność ruchową i zmniejszać stopień sprawności chorego. Unieruchomienie znamienne

zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń układu oddechowego, moczowego, zakrzepicy, zaniku mięśni oraz odleżyn. Objawy te w istotnym stopniu pogarszają jakość życia chorych i mają niekorzystny wpływ na czas przeżycia.

DIAGNOSTYKA

Charakterystyczny obraz kliniczny sprawia, że rozpoznanie wstępne rozszewu do kości można ustalić na podstawie dokładnego badania przedmiotowego i podmiotowego, jednak wymaga ono potwierdzenia w badaniach obrazowych. Najczęściej wykorzystuje się konwencjonalne badanie radiologiczne, które ujawnia obecność ognisk osteolizy i zwiększonej gęstości kostnej, zatarcie granic i zmiany struktury kości. W przypadku złamań patologicznych widoczna jest dodatkowo szczelina złamania. Niestety, badanie to cechuje się niską czułością, ponieważ dopiero utrata 30–75% substancji mineralnej umożliwia wykrycie ogniska osteolizy. Metodą diagnostyczną o wysokiej czułości jest scyntygrafia kości, jednak badanie to jest mało specyficzne. Świadczące o zwiększonej aktywności osteoblastów ogniska zwiększonego wychwytu znacznika wymagają potwierdzenia np. w konwencjonalnym badaniu radiologicznym. W przypadku zmian osteolitycznych metoda ta ma mniejszą przydatność i odsetek wyników fałszywie ujemnych może sięgać nawet 50%. Wysoką czułością i specyficznością charakteryzują się tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR). Umożliwiają one ocenę szpiku kostnego oraz diagnostykę guzów przerzutowych. Rezonans magnetyczny pozwala na dokładną ocenę tkanek miękkich i rdzenia kręgowego. W codziennej praktyce klinicznej rozpoznanie przerzutów do kości w badaniach TK lub MR jest najczęściej przypadkowe, jednak w sytuacjach obecności objawów klinicznych i negatywnych wyników scyntygrafii i konwencjonalnego badania rentgenowskiego mogą być zalecane jako badania rozstrzygające [11, 18].

LECZENIE

Największy problem w opiece paliatywnej nad chorymi z przerzutami do kości stanowią ból, złamania patologiczne i hiperkalcemia. Należy podkreślić, że częstszą niż progresja choroby nowotworowej przyczyną zgonu chorych z izolowanymi przerzutami do kości są powikłania unieruchomienia. Celem leczenia jest złagodzenie dolegliwości bólowych, zachowanie lub przywrócenie funkcji kośćca oraz miejscowa kontrola guza. Dostępne opcje terapeutyczne przedstawiono w tabeli 3.

LECZENIE PRZECIWBÓLOWE

Leczenie przeciwbólowe prowadzi się zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) [19]. W przypadku dolegliwości o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu najczęściej stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Nie wykazano różnic w skuteczności poszczególnych substancji czynnych dla tej grupy leków [20]. W przypadku bardziej nasilonych dolegliwości wskazane jest zastosowanie słabych lub silnych opioidów. Ze względu na dużą częstość występowania bólów przebijających należy zabezpieczyć chorego w leki o krótkim czasie działania.

W leczeniu BK należy rozważyć włączenie leków wspomagających. Istotną rolę w leczeniu BK odgrywają kortykosteroidy. Kortykosteroidoterapia jest postępowaniem z wyboru w przypadku kompresji rdzenia. Ze względu na długi czas działania oraz brak efektu mineralokortykotropowego najczęściej stosowany jest deksametazon. U chorych leczonych metyloprednizonem rozwój miopatii posterydowej jest wolniejszy. Ryzyko wystąpienia nasilonych działań niepożądanych podczas długotrwałego stosowania w znaczący sposób ogranicza (szczególnie w połączeniu z NLPZ) zastosowanie tej grupy leków. Z powodu częstego współistnienia komponenty neuropatycznej i/lub mięśniowo-powięziowej należy rozważyć włączenie leków zalecanych w terapii bólu neuropatycznego (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych) i leków zmniejszających napięcie mięśni szkieletowych. Szczegółowe zasady leczenia przeciwbólowego oraz charakterystyka poszczególnych leków wykraczają poza zakres niniejszego opracowania.

RADIOTERAPIA

Wskazaniami do radioterapii są: BK, ucisk lub zagrożenie uciskiem na rdzeń kręgowy, zagrożenie złamaniem lub złamaniem patologiczne (po odpowiednim zaopatrzeniu). Odpowiedź na leczenie można uzyskać u 70–85% chorych niezależnie od typu histologicznego i punktu wyjścia nowotworu.

Tabela 3. Przerzuty do kości – możliwości terapeutyczne w opiece paliatywnej

| Leczenie miejscowe | Leczenie systemowe | Leczenie objawowe |
|--------------------|----------------------------|--------------------------|
| • radioterapia | • izotopy promieniotwórcze | • farmakoterapia bólu |
| • chirurgia | • bifosfoniany | • leczenie hiperkalcemii |

Tabela 4. Radioterapia przerzutów do kości [29]

| Autor | Porównanie | Wynik |
|-----------------|---------------------------|--|
| Price i wsp. | 8 Gy lub 30 Gy | brak różnic w szybkości wystąpienia i czasie trwania efektu przeciwbólowego |
| Nielsen i wsp. | 8 Gy lub 20 Gy | brak różnic w częstości i czasie trwania efektu przeciwbólowego |
| Bone Pain Trial | 8 Gy lub 20 Gy, lub 30 Gy | brak różnic w szybkości, częstości wystąpienia i czasie trwania efektu przeciwbólowego |

Całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych obserwuje się u 25–50% chorych [21, 22]. Największą skuteczność obserwuje się u chorych na raka piersi i gruczołu krokowego oraz w przypadku przerzutów do kości długich i kręgosłupa [23]. U ok. 5–8% chorych dochodzi do złamań patologicznych po zakończeniu radioterapii [21, 22], dlatego też niektórzy autorzy zalecają profilaktyczne zabezpieczenie zagrożonych złamaniem odcinków kości (np. przy 50% zniszczonej warstwy korowej), a następnie radioterapię [24]. Efekt przeciwbólowy trwa ok. 3 miesiące i jest niezależny od sposobu frakcjonowania [25–27], natomiast szybkość odpowiedzi może zależeć od wysokości dawki [23]. Najczęściej stosowanymi schematami leczenia są: 1×8 Gy, 1×6 Gy, 5×4 Gy, 10×3 Gy. Wyniki kilku badań z randomizacją przedstawiono w tabeli 4. Napromienianie jedną frakcją pozwala uzyskać zbliżony efekt przeciwbólowy, jednak wiąże się z większym prawdopodobieństwem konieczności przeprowadzenia powtórnej radioterapii [28]. W przypadku pojedynczych przerzutów do kości długich, kręgow, prognozowanego długiego przeżycia i wysokiego stopnia sprawności preferowane są schematy leczenia frakcjonowanego. W toku dłuższej obserwacji u 30–40% chorych dochodzi do stopniowego uwapnienia ogniska litycznego. Niekorzystnym czynnikiem predykcijnym skuteczności przeciwbólowej radioterapii jest obecność komponenty neuropatycznej bólu. Radioterapia jest postępowaniem z wyboru w większości przypadków kompresji rdzenia kręgowego (w przypadku braku możliwości odbarczenia chirurgicznego), a jej skuteczność zależy od nasilenia objawów neurologicznych i czasu ich trwania. Przeciwwskazaniem do radioterapii są m.in. związane z tolerancją narządów krytycznych wyczerpanie możliwości napromieniania danej okolicy, niski stopień sprawności i krótki spodziewany czas przeżycia chorych.

W przypadku mnogich przerzutów do kości niektóre ośrodki przeprowadzają napromienianie połowy ciała (*hemibody irradiation* – HBI). Wysoką skuteczność przy akceptowalnym poziomie toksycz-

ności uzyskano, podając 6 Gy i 8 Gy odpowiednio na górną i dolną połowę ciała [30]. Efekt przeciwbólowy obserwuje się już po 3 dniach od napromieniania, a średni czas odpowiedzi sięga 3 miesięcy [30, 31]. Najczęstszymi powikłaniami napromieniania połowy ciała są trombopenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Alternatywą dla HBI jest zastosowanie radioizotopów np. ^{89}Sr , ^{153}Sm . Odsetek odpowiedzi u chorych na raka gruczołu krokowego lub piersi sięga 70–80%. Efekt przeciwbólowy występuje po 1–3 tygodniach od leczenia i utrzymuje się przez 3–12 miesięcy [11]. W przypadku nawrotu dolegliwości skuteczne może być powtórne leczenie. Metoda ta jest szczególnie przydatna u chorych z mnogimi przerzutami do kości po obu stronach przepony. Przeciwwskazaniami do leczenia systemowego są: złamanie patologiczne lub zagrażające, kompresja rdzenia kręgowego (lub zagrożenie), niewyrównana hiperkalcemia, niedokrwistość i trombopenia.

CHIRURGIA

Wskazaniami do leczenia operacyjnego są: konieczność stabilizacji kręgow i/lub odbarczenie ucisku rdzenia kręgowego, unieruchomienie złamań patologicznych lub (w rzadkich przypadkach) radykalne leczenie pojedynczych ognisk przerzutowych. Stabilizacja złamań skuteczniej zmniejsza nasilenie bólu i przywraca sprawność ruchową niż postępowanie zachowawcze. W przypadku bolesnych przerzutów do kości bez złamań patologicznych leczenie operacyjne nie ma wyraźnego wpływu na jakość życia chorych. Chorzy po leczeniu operacyjnym złamań patologicznych (zagrażających) stabilizacji kręgosłupa poddawani są zwykle radioterapii, która zmniejsza częstość powtórnej operacji oraz – w przypadku kości długich – poprawia sprawność czynnościową kończyn.

BIFOSFONIANY

Bifosfoniany w znamiennej sposób zmniejszają częstość powikłań kostnych (złamań patologicznych, kompresji rdzenia, epizodów hiperkalcemii, konieczności leczenia operacyjnego złamań lub zastosowania radioterapii) oraz rozwoju nowych przerzutów. Wykazują bezpośredni efekt cytotoksyczny oraz hamują aktywność osteoklastów. Główną rolę w tym procesie odgrywa prawdopodobnie zapobieganie adhezji prekursorów osteoklastów do kości dzięki wiązaniu z kryształami hydroksyapatytu, co utrudnia rozpoznanie niezmineralizowanej powierzchni

przez osteoklasty [11]. Wykazano również, że bifosfoniany mają aktywność przeciwnowotworową: hamują proliferację komórek nowotworowych, indukują proces apoptozy oraz niekorzystnie wpływają na proces angiogenezy, co w efekcie może hamować progresję zmian kostnych [1, 2, 32]. Hamowanie resorpcji kostnej zmniejsza ryzyko i nasilenie powikłań przerzutów do kości, a tym samym może korzystnie wpływać na jakość życia chorych [33, 34] (tab. 5., 6.). Wskazaniami do stosowania bifosfonianów w opiece paliatywnej są: hiperkalcemia, BK oraz leczenie przerzutów do kości z przewagą procesów litycznych [17]. W przypadku hiperkalcemii nowotworowej postępowaniem z wyboru jest zastosowanie bifosfonianów w formie dożylniej [11]. Pomimo braku aktywności przeciwbólowej w wielu badaniach z udziałem bifosfonianów obserwowano zmniejszenie nasilenia bólu mierzone zmianą stopnia wartości punktowej w skali VAS, zmniejszeniem dawki przyjmowanych leków przeciwbólowych oraz koniecznością zastosowania radioterapii, jednak mechanizm działania przeciwbólowego nie został jednoznacznie wyjaśniony (tab. 7.) [43]. W leczeniu paliatywnym, w którym decydujące znaczenie ma uzyskanie szybkiego efektu przeciwbólowego, preferowane są bifosfoniany w formie dożylniej. W badaniach bez randomizacji zmniejszenie nasilenia BK obserwowano u 63–76% chorych [44–46]. Efekt przeciwbólowy obserwuje się zwykle po 2–3 dniach od podania leku. Jednoczesne zastosowanie kilku metod, np. radioterapii i pamidronianu dwusodowego, zwiększało skuteczność leczenia przeciwbólowego [46]. Podawanie bifosfonianów nie może być traktowane jako jedyna metoda leczenia BK, ale jako forma leczenia uzupełniającego i można rozpocząć je nawet w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej [17]. Wbrew wcześniejszym badaniom, leki te okazały się bezpieczne (również u chorych w podeszłym wieku) [47] i długotrwałe leczenie (> 24 miesięcy) nie wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka nefrotoksyczności [48] pod warunkiem odpowiedniego monitorowania funkcji nerek i nawodnienia chorego.

DENOSUMAB

Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2 charakteryzujące się wysokim powinowactwem do RANKL. Denosumab jest inhibitorem RANK na powierzchni prekursorów i dojrziałych osteoklastów, zmniejsza resorpcję tkanki kostnej i stężenie biochemicznych markerów obrotu kostnego [49]. Lek może zapobiegać inwazji tkanki kostnej przez komórki nowotworowe wykazujące ekspresję RANK [50]. Porównanie skuteczności leczenia przerzutów raka piersi do kości wykazało przewagę denosumabu nad kwasem zoledronowym

mierzoną czasem do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego oraz całkowitego ryzyka tych zdarzeń [51]. Czas przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji był zbliżony. Jednoznaczne określenie miejsca denosumabu w leczeniu i zapobieganiu rozsiewu do kości wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Przerzuty do kości stanowią istotny problem w opiece paliatywnej. Są jedną z najczęstszych przyczyn bólu w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej, który wraz z powikłaniami rozsiewu do kości w istotny sposób upośledza stopień sprawności i niekorzystnie wpływa na jakość życia chorych. W przypadku wystąpienia zaburzeń neurologicznych i/lub objawów ze strony układu pokarmowego i/lub krążenia w rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić również hiperkalcemię. W leczeniu objawowym poza zastosowaniem leków przeciwbólowych należy rozważyć możliwość zastosowania radioterapii, bifosfonianów lub leczenia operacyjnego. Skojarzenie kilku metod terapeutycznych zwiększa skuteczność leczenia BK.

Tabela 5. Redukcja powikłań kostnych po leczeniu pamidronianem dwusodowym u chorych na raka piersi [35]

| Powikłanie | Redukcja ryzyka – łącznie (%) | p |
|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| hiperkalcemia | 65 | 0,002 |
| ból kostny | 30 | 0,002 |
| objawowe złamanie zagrażające | 50 | 0,03 |
| leczenie radioterapią | 35 | 0,001 |
| łącznie | 38 | 0,003 |

Tabela 6. Redukcja powikłań kostnych po leczeniu kwasem zoledronowym

| Rak | Redukcja ryzyka (%) | p |
|--------------------|---------------------|-------|
| piersi | 41 [36] | 0,001 |
| płuca | 36 [37] | 0,002 |
| nerki | 58 [38] | 0,01 |
| gruczołu krokowego | 36 [39] | 0,002 |

Tabela 7. Efekt przeciwbólowy bifosfonianów

| Autorzy | Bifosfonian (%) | Placebo (%) | p |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|-------|
| Hortobagyi i wsp. [10] ¹ | 44 | 32 | 0,03 |
| Conte i wsp. [40] ¹ | 44 | 30 | 0,025 |
| Lipton i wsp. [41] ¹ | 60 | 48 | 0,003 |
| Weinfurt KP i wsp. [42] ² | 33 | 25 | 0,04 |

¹pamidronian dwusodowy

²kwas zoledronowy

PIŚMIENICTWO

1. Portenoy R.K., Lasage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-1700.
2. Coleman R.E. How we can improve the treatment of bone metastases further? *Curr Opin Radiol* 1998; 10: S7-S13.
3. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80: 1588-1594.
4. Coleman R.E. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; 9 (suppl. 4): 14-27.
5. Tarumi Y. Bone pain. W: Bruera E., Higginson I., Ripamonti C. i wsp. (red.) *Palliative care*; 493-501.
6. Mundy G.R. Mechanisms of bone metastases. *Cancer* 1997; 80 (suppl.8): 1546-1556.
7. Hagedorn M., Bikfalvi A. Target molecules for anti-angiogenic therapy: from basic research to clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 89-110.
8. Garrett I.R. Bone destruction in cancer. *Semin Oncol* 1993; 20: 4-9.
9. Ross J.R., Saunders Y., Edmonds P.M. i wsp. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469-472.
10. Hortobagyi G., Theriault R., Porter L. i wsp. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Eng J Med* 1996; 335: 1785-1792.
11. Schechter N.R., Lewis V.O. The bone. W: *Radiation Oncology*. Cox JD, Ang KK. (red.). Mosby, St. Louis 2003; 857-883.
12. Pollen JJ., Schmidt JD. Bone pain in metastatic cancer of prostate. *Urology* 1979; 13: 129-134.
13. Brescia FJ., Adler D., Gray G. i wsp. Hospitalized advanced cancer patients: a profile. *J Pain Sympt Management* 1990; 5: 221-227.
14. Loeser J.D. Cancer pain: assessment and diagnosis. Bonica JJ, Loeser JD (ed.) *Bonica's management of pain*. Lippincott/Wilkins & Wilkins, Philadelphia 2007; 634-641.
15. Mirels H. Metastatic disease in long bones: a proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop* 1989; 249: 256-264.
16. Saad F., Lipton A., Cook R. i wsp. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007; 110: 1860-1867.
17. Drosik K., Krzakowski M., Jarosz J. i wsp. Bisfosfoniany w zapobieganiu i kontroli zdarzeń kostnych u chorych z przerzutami nowotworów złośliwych do kości. *Onkol Prakt Klin* 2006; 2: 152-164.
18. Jenkins CA., Bruera E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as adjuvant analgesics in cancer patients. *Palliat Med* 1999; 13: 183-196.
19. World Health Organization. *Cancer pain relief*. World Health Organization, wyd. 2. Genewa 1996.
20. McNicol E., Strassels S., Goudas L. i wsp. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systemic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975-1992.
21. Tong D., Gillick L., Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG. *Cancer* 1985; 50: 893-899.
22. Blitzer P.H. Reanalysis of the RTOG study of palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468-1472.
23. Arcangeli G., Micheli A., Arcangeli G. i wsp. The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: the effect of site, histology i radiation dose on pain relief. *Radiother Oncol* 1989; 14: 95-101.
24. Rose C.M., Kagan R. The final report of the expert panel for the Radiation Oncology Bone Metastases Work Group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1117-1124.
25. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-121.
26. Price P., Hoskin P.J., Easton D. i wsp. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 1986; 6: 247-255.
27. Wu J., Wong R., Lloyd N. i wsp. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases – an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004; 4: 71.
28. Steeland E., Leer J.W., van Houwelingen H. i wsp. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-109.
29. Woodroof R. *Musculoskeletal symptoms*. W: Woodroof R. *Palliative Medicine*. Oxford University Press, Oxford 337-349.
30. Salazar O.M., Rubin P., Hendrickson F.R. Single dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 1986; 58: 29-36.
31. Zelefsky M.J., Scher H.I., Forman J.D. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and multifractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1281-1285.
32. Caraglia M., Santini D., Marra M. i wsp. Emerging anti-cancer molecular mechanisms of aminobisphosphonates. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 7-26.
33. Van Holten-Verzantvoort A.T., Zwinderman A.H., Aaronson N.K. i wsp. The effect of supportive pamidronate treatment on aspects of quality of life of patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 544-549.
34. Theriault R.L., Lipton A., Hortobagyi G.N. i wsp. 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: 846-854.
35. Van Holten-Verzantvoort A.T., Kroon H.M., Cleton F.J. i wsp. Palliative bone treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 491-498.
36. Kohno N., Aogi K., Minami H. i wsp. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-3321.
37. Rosen LS., Gordon D., Tchekmedyian N.S. i wsp. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100: 2613-2621.
38. Lipton A., Zheng M., Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 962-969.
39. Saad F., Gleason D.M., Murray R. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-882.
40. Conte P.F., Latreille J., Mauriac L. i wsp. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2552-2559.
41. Lipton A., Glover D., Harvay H. Pamidronate in the treatment of bone metastases: results of 2 dose-ranging trials in patients with breast or prostate cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (Suppl 7): 31-35.
42. Weinfurt K.P., Anstrom K.J., Castel L.D. i wsp. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 986-989.

43. Veri A., D'Andrea MR., Bonginelli P. i wsp. Clinical usefulness of bisphosphonates in oncology: treatment of bone metastases, antitumoral activity and effect on bone resorption markers. *Int J Biol Markers* 2007; 22: 24-33.
44. Koeberle D., Bacchus L., Thuerlimann B. i wsp. Pamidronate treatment in patients with malignant disease and pain: A prospective randomized double-blind trial. *Supp. Care in Cancer* 1999; 7: 21-27.
45. Cascinu S., Graziano F., Alessandrini P. i wsp. Different doses of pamidronate in patients with painful osteolytic bone metastases. *Support Care Cancer* 1998; 6: 139-143.
46. Leppert W., Rolski W. The role of pamidronate in the treatment of pain in advanced cancer patients with bone metastases. 5th Research Forum of the European Association for Palliative Care (EAPC). Trondheim 28-31.05.2008. Abstr. 270.
47. Adamietz I.A., Von Rottkay P., Henke M. Infusion therapy of pamidronate in combination with radiation therapy in cancer patients with advanced, painful metastatic bone lesions. *Strahlenther Onkol* 2006; 182 Suppl.: 44-44.
48. Body J.J., Coleman R., Clezardin P. i wsp. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer* 2007; 43: 852-858.
49. Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. i wsp. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6690-6696.
50. Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. i wsp. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4431-4437.
51. Stopeck A., Body J.J., Fujiwara Y. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *Eur J Cancer Supp* 2009; 7: abs. 2LBA.