

Wzrastający średni wiek populacji prowadzi do zwiększenia liczby przypadków nowotworów złośliwych. Kości, po płucach i wątrobie, są trzecią najczęstszą lokalizacją przerzutów nowotworowych. Obecnie stosowane leczenie rozsiewu nowotworowego do kości jest postępowaniem wielodyscyplinarnym, obejmującym leczenie ogólnoustrojowe (chemioterapię, hormonoterapię, immunoterapię oraz lekami wspomagającymi, między innymi z grupy bifosfonianów), napromienianie oraz leczenie operacyjne. Dlatego też leczeniem chorych na nowotwory złośliwe zajmuje się zespół złożony ze specjalistów z zakresu onkologii klinicznej, radioterapii, chirurgii i ortopedii, w zakresie diagnostyki wspomagany przez radiologów oraz patologów. Celem leczenia paliatywnego jest uzyskanie poprawy jakości życia, między innymi przez zapobieganie unieruchomienia chorych. Działania w tym celu podejmowane są zarówno w zakresie postępowania chirurgicznego, jak i napromieniania czy leczenia ogólnoustrojowego. Takie agresywne postępowanie możliwe u części pacjentów ma na celu uzyskanie również przedłużenie czasu przeżycia. Przeprowadzenie agresywnego leczenia przerzutów uwarunkowane jest jednak takimi czynnikami, jak: spodziewany okres przeżycia >3 mies., opanowanego lub wyleczonego ogniska pierwotnego, zadowalającego stanu sprawności ogólnej, posiadanie specjalistycznych zespołów warunkujących kompleksowość leczenia (chirurgia, napromienianie, leczenie systemowe), a także zgodę pacjenta, któremu należy przekazać informacje o wystąpieniu ewentualnych powikłań i konieczność poddania się niekiedy uciążliwej rehabilitacji warunkującej właściwy efekt leczenia. Z uwagi na ryzyko odnowienia się zmiany i ryzyko postawy rozszczepionej pacjenta konieczna jest wyczerpująca informacja. Pozornie agresywne leczenie (operacyjne) powinno być również przeprowadzone, niezależnie od rokowania, w przypadku przerwania ciągłości kości lub konieczności odbarczenia ucisku rdzenia lub zagrożenia jego przerwania.

**Słowa kluczowe:** przerzuty do kości, strategia leczenia, postępowanie paliatywne.

# Błędy przy rozpoznawaniu i leczeniu przerzutów nowotworowych do kości

## *Diagnostic and treatment errors in management of the bone metastases*

Marek Pawlicki, Janusz Rolski

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut, Kraków

### WSTĘP

Kości, obok narządów mięszo- wych, takich jak płuco i wątroba są najczęstszą lokalizacją występowania przerzutów nowotworowych [1]. Rozsiew do kości obserwuje się zwłaszcza w przebiegu takich nowotworów, jak rak piersi i rak prostaty. W zależności od lokalizacji przerzuty nowotworowe do kości występują u 5–73 proc. chorych. Czas przeżycia chorych, wg naszych badań, zależy od utkania histologicznego nowotworu, rodzaju leczenia, zaawansowania, stanu sprawności i wieku chorego. Czynnikiem rozpoznania mikroskopowego jest czynnikiem niezależnym. Natomiast istotne znaczenie ma rodzaj leczenia i zaawansowanie procesu nowotworowego. Leczenie rozsiewu nowotworowego do kości stosowane obecnie jest postępowaniem wielodyscyplinarnym, obejmującym leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia, immunoterapia oraz leki z grupy bifosfonianów), napromienianie (z zewnątrz oraz zastosowanie radioizotopów) oraz leczenie operacyjne [2–8]. Dlatego też leczeniem tych chorych zajmuje się zespół złożony ze specjalistów z zakresu onkologii klinicznej, radioterapii, chirurgii i ortopedii, wspomagany w zakresie diagnostyki przez radiologów oraz patologów. Wcze-

sne wykrycie oraz agresywne leczenie przerzutów nowotworowych może mieć wpływ nie tylko na jakość, ale i na czas przeżycia.

Wybór metody leczenia jest najbardziej kontrowersyjnym zagadnieniem w obecnym piśmiennictwie – od skrajnie pasywnych postaw wychodzących z założenia, że przerzuty nowotworowe są objawem zaawansowanego nieuleczalnego procesu nowotworowego, w którym średni czas przeżycia nie przekracza kilku miesięcy, do postaw agresywnych, opierających się na danych, że ponad 12 proc. ogółu chorych z przerzutami do kości przeżywa 5 lat. Rozbieżności dotyczące czasu przeżycia wynikają z różnego podejścia do diagnozowania i leczenia.

**Tab. Częstość występowania przerzutów nowotworowych do kości**

rak sutka	73 proc. (50–85 proc.)
rak prostaty	68 proc. (60–85 proc.)
rak tarczycy	42 proc.
rak płuca	36 proc.
rak nerki	35 proc.
rak odbytnicy	11 proc.
rak przełyku	6 proc.
rak przewodu pokarmowego	5 proc.

*The increasing incidence of neoplastic diseases is correlated with the increase of population median age. The most frequent metastatic sites are lungs, liver and bones. The standard therapeutic approach to bone metastases involves the systemic treatment (chemotherapy, hormonotherapy, immunotherapy and supportive drugs such as biphosphonates), irradiation and surgery. In order to apply such a complex treatment several medical specialists must work closely together. The main goal of the palliative treatment is the improvement of the comfort of patient's life, however, in some patients it may also extend their survival.*

*There are several criteria that must be fulfilled before patients can be subjected to an aggressive treatment. These are: expected survival of >3 months, primary lesion cured or controlled, good performance status, approval of treatment by the patient who is aware of its duration, intensity and potential side effects. Moreover, due to a high progression risk the patient must be well informed.*

*In the case of bone disruption or spine compression a surgical treatment should also be performed despite poor prognosis.*

*Key words: bone metastases, treatment strategy, palliative measures.*

## **OBJAWY KLINICZNE ROZSIEWU NOWOTWOROWEGO DO KOŚCI**

Najczęściej występującym objawem klinicznym rozsiewu do kości jest ból. Przyczyny jego powstawania są złożone. Spowodowany jest przez ucisk lub bezpośrednio naciekanie przez nowotwór nerwów, odruchowe skurcze mięśniowe, złamanie patologiczne oraz aktywowanie receptorów bólowych przez cytokiny, głównie prostaglandyny. W bardziej zaawansowanych przypadkach rozsiewu dojść może do występowania złamań patologicznych. Występują one głównie w kościach narażonych na duże obciążenie, takich jak kość udowa i ramieniowa czy kręgosłup. Obserwuje się je głównie w przypadkach nowotworów dających przerzuty osteolityczne, takich jak rak sutka. W przypadku złamania kręgów dominują objawy kompresji rdzenia kręgowego. Są to bóle pochodzenia zarówno grzbietowego, jak i korzonkowego, zaburzenia czucia oraz zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego (porażenie zwieraczy). Złamanie patologiczne oraz dolegliwości bólowe powodują trudności w poruszaniu lub nawet unieruchomienie pacjenta, wraz ze wszystkimi tego następstwami. Innym, często występującym objawem towarzyszącym rozsiewowi nowotworowemu do kości jest hiperkalcemia. Wystąpić mogą również objawy supresji szpiku kostnego, dotyczące wszystkich trzech linii układu krwiotwórczego. Jest to anemia, leukopenia wraz z towarzyszącą jej w bardziej nasilonych przypadkach skłonnością do występowania infekcji oraz trombocytopenia, mogąca powodować zaburzenia układu krzepnięcia.

## **WPLYW WCZESNEJ DIAGNOSTYKI NA WYNIKI LECZENIA**

Opisane objawy wiąże się często z innymi schorzeniami, dlatego

odsetek błędnych rozpoznań u chorych, u których przerzuty do kości są pierwszym objawem procesu nowotworowego dochodzą do 82 proc., a u chorych którzy już byli poddani leczeniu do 65 proc.

U 20 proc. chorych objawy zmian kostnych mogą być pierwszym symptomem nowotworu. Dotyczy to zwłaszcza takich nowotworów, jak szpiczak, rak nerki, rak tarczycy, drobnokomórkowy rak płuca. Badaniem klinicznym można stwierdzić przede wszystkim samoistny i uciskowy ból kostny, zniekształcenie obrysów kostnych, bolesność lokomocyjną, zaczerwienienie i obrzęk skóry, zaburzenia poziomu wapnia. 90 proc. takich zmian zlokalizowanych w kręgosłupie rozpoznawanych jest jako zmiany reumatyczne lub zwyrodnieniowe – 56 proc., dyskopatie – 20 proc., osteoporoza – 18 proc.

W diagnostyce rozsiewu nowotworowego do kości wykorzystuje się głównie badania obrazowe, takie jak badanie rentgenowskie, scyntyografię kości, poprzeczną tomografię komputerową oraz magnetyczny rezonans jądrowy [9, 10]. Przerzuty kostne, obserwowane w badaniu radiologicznym podzielić można na zmiany lityczne, sklerotyczne oraz mieszane. Przerzuty lityczne najczęściej obserwuje się w takich nowotworach, jak rak sutka, rak płuca, rak tarczycy, rak nerki, rak nadnerczy oraz w nowotworach przewodu pokarmowego. Badania obrazowe, w razie wątpliwości poszerzone o scyntyografię, dają blisko 95 proc. prawidłowych rozpoznań. Przerzuty sklerotyczne występują najczęściej w raku prostaty, płuca i pęcherza moczowego.

Badanie scyntygraficzne wykonywane najczęściej za pomocą radioizotopu, <sup>99m</sup>Tc, jest szczególnie wydolne w przypadku zmian przerzutowych u chorych na raka sutka (84 proc. vs 50 proc. chorych diagnozowanych przy pomocy badania rentgenowskiego).

W razie rozsiewu do kanału kręgowego szczególnie ważna jest tomografia komputerowa, a w przypadku podejrzeń kompresji rdzenia – rezonans magnetyczny.

Większość przerzutów obserwowanych w przypadku rozsiewu procesu nowotworowego do kości jest mnoga. Pojedyncze ogniska rozsiewu stanowią ok. 10–30 proc. przypadków rozsiewu do układu kostnego. Spotyka się je w raku płuca, tarczycy oraz nerki. W przypadkach tych w razie wątpliwości co do charakteru zmiany należy na drodze biopsji pobrać materiał do badania histologicznego, gdyż w przypadku braku innych ognisk rozsiewu należy rozważyć radykalne leczenie operacyjne.

Biorąc pod uwagę koszty stosowanych metod, trzeba zadać pytanie, czy wczesna prawidłowa diagnostyka ma wpływ na wyniki leczenia. Za wczesną diagnostyką przemawiają następujące fakty:

- a) leczenie chirurgiczne zmian, w których nie doszło do przerwania ciągłości kości daje 3-krotnie dłuższy okres przeżycia niż u chorych leczonych ze złamaniem;
- b) leczenie napromienianiem przerzutów jednoogniskowych daje 2-krotnie dłuższy efekt paliatywny niż leczenie zmian mnogich. Koszt leczenia chorego unieruchomionego jest 8-krotnie wyższy od leczenia chorych chodzących.

Według niektórych statystyk, koszty leczenia pacjentów, którym chce się zapewnić optymalną opiekę pielęgniarską, farmakologiczną (stała opieka, antybiotyki, częsta konieczność cewnikowania pęcherza) są jeszcze wyższe;

- c) koszty leczenia hiperkalcemii. Hiperkalcemia występuje u 3 proc. chorych na nowotwory w stopniu zagrażającym bezpośrednio życiu, a u 40 proc. chorych objawy rozpoznawane są niewłaściwie, zwłaszcza w praktyce lekarza pierwszego kontaktu.

Według ostatnich doniesień bifosfoniany indukują apoptozę osteoklastów. W Polsce są obecnie dostępne 3 preparaty bifosfonianów – pamidronian (Aredia), klodronian (Bonafos) oraz ostatnio wprowadzony zoledronian (Zometa) [11–14]. Poza leczeniem i zapobieganiem hiperkalcemii bifosfoniany powodują obiektywną remisję oraz stabilizację rozsiewu do kości, zmniejszają ilość złamań patologicznych oraz zmniejszają dolegliwości bólowe, co powoduje spadek zapotrzebowania na leki przeciwbólowe. Analizy kosztów leczenia wskazują, że dzięki wspomnianym wyżej korzyściom terapeutycznym stosowanie bifosfonianów obniża całkowite koszty leczenia. Bifosfoniany stosowane są głównie u chorych na raka sutka, jakkolwiek pozytywne efekty leczenia stwierdzono również w przypadku raka prostaty oraz szpiczaka mnogiego.

W fazie badań klinicznych znajdują się też inne preparaty, mogące znaleźć zastosowanie w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości, jak metabolity witaminy D<sub>3</sub> zwiększające jelitową absorpcję wapnia, co ułatwia mineralizację kości. Wywierają one też hamujące działanie na syntezę i sekrecję parathormonu oraz białka związanego z patohormonem (PTHrP), które uważane jest za kluczowy czynnik odpowiedzialny za powstawanie hiperkalcemii w przebiegu choroby nowotworowej.

Inne leki hamujące czynność osteoklastów, takie jak kalcytonina, azotan galu i mitramycyna, stosowane są głównie jako drugi rzut leczenia w hiperkalcemii, aczkolwiek mogą być również podawane w przypadku bólów kostnych związanych z osteolizą lub osteopenią. Stosowanie leczenia profilaktycznego bifosfonianami u chorych z wysokim ryzykiem rozsiewu do kości nie zostało jeszcze w pełni udowodnione.

Przeciwno agresywnym formom leczenia przemawia krótki czas przeżycia dużej grupy chorych

i wysokie koszty leczenia. Wszelkie kalkulacje ekonomiczne przemawiają jednak za celowością stosowania agresywnych form leczenia, pod warunkiem jednak spełnienia kilku kryteriów:

- ▶ spodziewanego okresu przeżycia >3 mies.,
- ▶ opanowanego lub wyleczonego ogniska pierwotnego,
- ▶ zadawalającego stanu sprawności ogólnej,
- ▶ posiadanie specjalistycznych zespołów, warunkujących kompleksowość leczenia (chirurgia, napromienianie, leczenie systemowe).

Nie można mieć natomiast wątpliwości, że niezależnie od wspomnianych czynników, leczenie paliatywne (w tym chirurgiczne) powinno być prowadzone niezależnie od rokowania, ponieważ żadne stosowane leczenie przeciwbólowe nie opanowuje całkowicie nieleczonych zmian przerzutowych, zwłaszcza w przypadku przerwania ciągłości kości. Praktyka nie stosowania leczenia ortopedycznego, odbarczania ucisku rdzenia, niestosowania leczenia hormonalnego czy bifosfonianów, jest prawdopodobnie w Polsce praktyką powszechną, gdyż wg źródeł europejskich i polskich pilotowych, tylko 20–30 proc. chorych z przerzutami do kości objętych jest optymalnym leczeniem zmian przerzutowych.

Niejasna jest sprawa, w jakim stopniu wczesna interwencja chirurgiczna, napromienianie czy leczenie systemowe bifosfonianami wpływają na przeżycie chorych z rozsiewem procesu nowotworowego do kości. Wiele danych przemawia za tym, że ma ona wpływ na przebieg kliniczny nowotworu u chorych, zwłaszcza z wyleczoną zmianą pierwotną. Wpływ na jakość życia, a zwłaszcza złagodzenia zespołów bólowych u tych chorych jest niezaprzeczalna.

Reasumując, wydaje się, że wczesna interwencja terapeutyczna u chorych z pojedynczym i mnogimi przerzutami do kości wpływa na czas i jakość życia chorych, jest również uzasadniona ekonomicznie. Agresywne formy leczenia, polegające na interwencji chirurgicznej i napromienianiu oraz różne formy leczenia systemowego – w wybranych nowotworach chemio- i/lub hormonoterapia oraz bifosfoniany, może dawać znaczące efekty paliatywne lub wspomagać leczenie radykalne [7, 8, 15]. Wydaje się również, że wczesne rozpoznanie zmian przerzutowych, np. przez kontrolne badania chorych w grupach wysokiego ryzyka rozsiewu do kości jest celowe, bo może wpłynąć na wyniki i rodzaj leczenia. Natomiast wczesna diagnostyka zmian nowotworowych w kościach nie wydaje się obecnie możliwa do wdrożenia, zwłaszcza wobec obecnych możliwości szkolenia lekarzy pierwszego kontaktu i ich możliwości diagnostycznych. U takich chorych konieczne jest przeprowadzenie kompletu badań klinicznych, obrazowych i biochemicznych, co w praktyce jest niewykonalne.

Istotnym czynnikiem, który może decydować o skuteczności lecze-

nia chorych z przerzutami do kości jest zmiana mentalności lekarzy, a więc i metod leczenia, zakładając możliwość uzyskania przynajmniej u części chorych długoterminowego efektu leczniczego.

#### PIŚMIENNICTWO

- Jambhekar NA, Borges A. *Metastases involving bone Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone*. WHO Classification of Tumors IARC Press Lyon, 2002.
- Pritchard KI. *Endocrine therapy for breast cancer*. *Oncology* 2000, 14, 483.
- Confalonieri C, Trovi V, et al. *Cytotoxic and hormonal treatment metastatic breast cancer; a systematic review published randomized trials involving 31510 women*. *J Clin Oncol* 1998, 16: 10-3439.
- Anderson J. *The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer*. *BJU Int*, 2003, 91, 5: 455.
- Houston SJ, Rubens RD. *The systemic treatment of bone metastases*. *Clin Orthop* 1995; 312; 95.
- Takahashi I, Niibe H, Mitsuhashi N, et al. *Palliative radiotherapy of bone metastasis*. *Adv Exp Med Biol* 1992; 324: 227.
- Parrish FF, Murray JA. *Surgical treatment for secondary neoplastic fractures*. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 665.
- Callaway GH, Healey JH. *Surgical management of metastatic carcinoma*. *Curr Opin Orthop* 1990; 1: 416.
- Gosfield E, Alvi A, Kneeland B. *Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging detecting metastases*. *J Nucl Med* 1993; 34: 21917.
- Pomeranz SJ, Retorius HT, Ramsing PS. *Bone scintigraphy imaging in bone neoplasia: strategies for imaging in the new health care climate*. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 188, 2.
- Fularo F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C. *The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials*. *Pain* 1998; 78: 157.
- Theriault RL, Lipton A, Horrobaggi ON, et al. *Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized placebo-controlled trial*. *Clin Oncol* 1999; 173: 846.
- Hortobaggy N, Theriault RL, Lipton A, et al. *Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate*. *J Clin Oncol* 1998; 16 (6): 2038.
- Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. *Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events*. *J Clin Oncol* 1998; (2); 593.
- Fidler M. *Prophylactic internal fixation of secondary neoplastic deposits in long bones*. *Br Med J* 1973; 1: 341.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. med. **Marek Pawlicki**  
 Klinika Chemioterapii  
 Centrum Onkologii – Instytut  
 ul. Garncarska 11  
 31-115 Kraków