Współczesna Onkologia (2001) vol. 5; 5 (182–184)

Rola radioterapii w leczeniu przerzutów do kości

Radiotherapy in the treatment of bone metastases

Andrzej Badzio

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Przerzuty do kości występują u ok. 80 proc. chorych w końcowej fazie choroby nowotworowej, a w 70 proc. przypadków zmianom tym towarzyszą dolegliwości bólowe wymagające leczenia. Rola radioterapii polega przede wszystkim na zwalczaniu dolegliwości bólowych, a w niektórych przypadkach jest stosowana w celu uwapnienia zmian osteolitycznych. Radioterapia pozwala na zmniejszenie dolegliwości bólowych u ok. 80 proc. chorych i jej skuteczność jest podobna w różnych nowotworach. Efekt przeciwbólowy pojawia się średnio 2 tyg. po zakończeniu leczenia i trwa ok. 30 tyg. Badania randomizowane porównujące napromienianie z zastosowaniem konwencjonalnego frakcjonowania i napromienianie pojedynczą dawką 8 Gy wskazują na podobną skuteczność przeciwbólową obu metod. Napromienie ma także zastosowanie w przypadku zespołu ucisku rdzenia kręgowego oraz w uzupełnieniu zespolenia chirurgicznego. Radioterapia odgrywa podstawową rolę w paliatywnym leczeniu bolesnych przerzutów do kości, a jednorazowa dawka 8 Gy może być zalecana u wszystkich chorych z niepowikłanymi przerzutami do kości.

Słowa kluczowe: przerzuty do kości, radioterapia.

Bone is the most common site of cancer dissemination and 80% of patients in terminal phase of cancer have bone metastases. Seventy percent of patients with bone lesions present with pain requiring therapy. Radiotherapy plays major role in the treatment of painful bone metastases. Another goal of irradiation may be recalcification of osteolytic lesions. Radiotherapy provides effective palliation in around 80% of patients. The average time to the occurrence of pain relief is two weeks and the mean duration of analgesic effect is around 30 weeks. Randomized studies comparing single dose of 8 Gy versus fractionated regimes in radiotherapy of painful bone metastases showed no differences in efficacy between these two approaches. Irradiation may be indicated in case of spinal cord compression or may be used as an adjunct to surgical bone stabilization. Radiotherapy is an essential component of palliative management of bone metastases, and a single dose of 8 Gy is sufficient in the majority of patients.

Key worlds: bone metastases, radiotherapy.

WSTĘP

Kości należą do organów, w których najczęściej lokalizują się przerzuty nowotworowe, przy czym ogniska wtórne występują znacznie częściej niż pierwotne nowotwory kości. Przerzuty nowotworowe do kości najczęściej występują w przebiegu raka piersi, raka gruczołu krokowego i raka płuca (tab. 1.) [1]. Spośród chorych, którzy zmarli z powodu choroby nowotworowej przerzuty do kości stwierdzane są u 30–85 proc. chorych w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego (tab. 2.) [2]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów do kości jest kręgosłup (69 proc.), a następnie kości miednicy (49 proc.), kość udowa (25 proc.), kości czaszki (20 proc.) i kości kończyny górnej (13 proc.) [1]. W ok. 70 proc. przypadków zmianom tym towarzyszą dolegliwości bólowe wymagające leczenia [3]. Patomechanizm bólu towarzyszącego przerzutom do kości nie jest jednoznacznie wyjaśniony, prawdopodobnie istotną rolę odgrywa aktywacja przez komórki guza makrofagów wydzielających biochemiczne mediatory bólu o charakterze cytokin: prostaglandyny PGE1 i PGE2 i serotoninę [4]. Innym mechanizmem mogącym odgrywać pewną rolę jest mechaniczne osłabienie kości związane z aktywacją osteoklastów przez komórki guza [5]. Odrębnym mechanizmem, wymagającym często innego postępowania terapeutycznego są dolegliwości bólowe spowodowane uciskiem lub wtórnym naciekiem nerwów.

U ok. 10 proc. chorych z przerzutami do kości dochodzi do złamań patologicznych. Najczęściej występują one w kości udowej i ramieniowej oraz w kręgosłupie. Spośród ogółu nowotworów, w przebiegu których doszło do złamania patologicznego, ok. 50 proc. stanowią raki piersi, 10 proc. – raki nerki, 8 proc. – raki płuca i 5 proc. – raki tarczycy [6].

ROLA RADIOTERAPII

W paliatywnym leczeniu przerzutów do kości stosuje się radioterapię, chemioterapię, hormonoterapię, leki przeciwbólowe, dwufosfoniany oraz metody chirurgiczne (te ostatnie stosowane w celu stabilizacji złamań patologicznych). Głównym celem radioterapii jest działanie przeciwbólowe, jednak w niektórych przypadkach istotne jest także umożliwienie uwapnienia powstałego ubytku kostnego i przeciwdziałanie złamaniu patologicznemu. Radioterapia bywa również stosowana w uzupełnieniu chirurgicznego zespolenia złamania patologicznego. Paliatywne napromienianie pozwala uzyskać zmniejszenie dolegliwości bólowych u ok. 80 proc. chorych, w tym całkowite ustąpienie bólu u 50–60 proc. chorych. Efekt przeciwbólowy pojawia się ok. 2 tyg. po zakończeniu leczenia i średnio trwa 30 tyg. [7, 8, 9]. U ok. 30–40 proc. chorych po okresowej poprawie występuje nawrót dolegliwości bólowych w obrębie uprzednio napromienianego ogniska [8, 10]. W takim przypadku powtórna radioterapia jest nadal bardzo skuteczną metodą leczenia i pozwala na uzyskanie całkowitego lub częściowego ustąpienia dolegliwości u 60–75 proc. chorych [11, 12].

W większości prac nie stwierdzono różnic w skuteczności radioterapii w zależności od rodzaju nowotworu, jednak wyniki dużego badania randomizowanego przeprowadzonego przez *Radiation Therapy Working Group* (RTOG) wskazują, że najlepsze efekty osiąga się u chorych na raka piersi i raka gruczołu krokowego [8].

W paliatywnym napromienianiu bolesnych przerzutów do kości najczęściej wykorzystywane są aparaty rentgenowskie, bomba kobaltowa oraz fotony przyspieszaczy o niskiej energii. W większości przypadków stosuje się najprostszą technikę jednopolową, przy czym dawkę należy określić na głębokości, na jakiej znajduje się napromieniana kość.

Stosowane są różne schematy napromieniania, np. 30 Gy w 10 frakcjach, 24 Gy w 6 frakcjach, 20 Gy w 5 frakcjach lub 6-8 Gy w 1 frakcji.

Napromienianie z zastosowaniem jednej frakcji jest nie tylko bardzo dogodne dla chorego, ale również tańsze. Z tego powodu ocena skuteczności takiego leczenia była w ostatnich latach tematem wielu badań klinicznych. W przeprowadzonych dotychczas badaniach randomizowanych skuteczność przeciwbólowa napromieniania poje-

dynczą dawką 8 Gy nie różniła się od skuteczności tradycyjnego napromieniania metodą frakcjonowania dawki. Zarówno odsetek chorych, u których uzyskano częściowe lub całkowite ustąpienie dolegliwości, czas do uzyskania poprawy, jak i czas do nawrotu dolegliwości był w porównywanych grupach podobny [7, 13, 14, 15]. W dwóch badaniach w grupie leczonej pojedynczą dawką 8 Gy stwierdzono znamiennie wyższy odsetek chorych, u których zastosowano powtórne napromienianie [7, 14]. Nie było to jednak spowodowane częstszym występowaniem nawrotów dolegliwości bólowych ani krótszym czasem utrzymywania się poprawy. Prawdopodobnie różnica ta wynikała jedynie z większej skłonności lekarzy to stosowania powtórnego napromienia u tych chorych, którzy otrzymali uprzednio niższą dawkę. Pomimo tych wyników, w wielu krajach standardem nadal pozostaje frakcjonowane napromienianie dawką 20–30 Gy, co jest wynikiem przyzwyczajeń radioterapeutów, a także anachronicznych zasad refundacji kosztów leczenia [16].

W 1985 r. opublikowano powtórną analizę badania przeprowadzonego przez RTOG, w którym porównywano efekt przeciwbólowy leczenia pięcioma różnymi schematami frakcjonowanej radioterapii [17]. W przeciwieństwie do wcześniej opublikowanych wyników [8] analiza ta wykazała zależność pomiędzy zastosowaną dawką a efektem przeciwbólowym. Doniesienie to wywołało dyskusję, w której sugerowano celowość stosowania w przypadku bolesnych przerzutów do kości frakcjonowanego napromienia w dawce 20–30 Gy [9, 18]. Z drugiej strony stwierdzano, że praca ta ma istotne wady metodyczne i interpretacyjne, a autor ponownej analizy badania RTOG nie dysponował danymi źródłowymi [19]. Ostateczne rozstrzygnięcie przyniosą prawdopodobnie wyniki nieopublikowanej jeszcze metaanalizy (Bentzen i wsp., doniesienie ustne), które we wstępnej ocenie wskazują, że napromienianie jedną frakcją jest równie skuteczne jak stosowanie tradycyjnych, frakcjonowanych schematów [20].

W kilku badaniach randomizowanych oceniano również skuteczność przeciwbólową napromieniania dawką niższą niż 8 Gy. Wykazały one, że odsetek odpowiedzi uzyskiwanych pod wpływem dawki 6 Gy był zbliżony od uzyskiwanych po dawce 8 Gy [21], natomiast dawka 4 Gy była mniej skuteczna [12].

Brak zależności dawka-efekt oraz podobna skuteczność radioterapii w różnych nowotworach sugeruje, że zniszczenie komórek guza nie jest warunkiem uzyskania efektu przeciwbólowego. Prawdopodobnie zmniejszenie dolegliwości bólowych związane jest ze zniszczeniem promieniowrażliwych makrofagów wydzielających cytokiny oraz osteoklastów. Związek aktywności osteoklastów ze skutecznością paliatywnej radioterapii został potwierdzony w badaniach poziomu markerów resorpcji kostnej [22]. Wśród chorych, u których uzyskano dobry efekt paliatywny, poziom tych markerów pozostawał stabilny, natomiast u pozostałych podnosił się.

Tab. 1. Częstość występowania przerzutów do kości w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, wg Tubiana-Hulin [1]

Ognisko pierwotne	Częstość występowania (proc.)
pierś	17
gruczoł krokowy	16
przełyk	6
płuco	5
pęcherz moczowy	5
odbytnica	4

Tab. 2. Częstość występowania przerzutów do kości u chorych zmarłych z powodu nowotworu, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, wg Galasko [2]

Ognisko pierwotne	Częstość występowania (proc.)
pierś	47–85
gruczoł krokowy	54–85
tarczyca	28–60
nerka	33–40
płuco	32–40
przełyk	5–7

W przypadku pojedynczych zmian przerzutowych u dobrze rokujących chorych, celem leczenia napromienianiem, poza zmniejszeniem dolegliwości bólowych, może być także uwapnienie ubytku kostnego i przeciwdziałanie złamaniu patologicznemu. W takim przypadku należy rozważyć napromienianie wyższą dawką, dającą szansę na zniszczenie komórek guza [23]. Ze względu na względnie długi średni czas przeżycia i duże ryzyko wystąpienia złamania patologicznego, leczenie takie może być szczególnie wskazane u wybranych chorych na raka piersi.

W przypadku dolegliwości spowodowanych mnogimi zmianami przerzutowymi można rozważyć napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6 lub 8 Gy. W takiej sytuacji jednak lepszym rozwiązaniem jest leczenie strontem-89, które przy podobnej skuteczności pozwala uzyskać znacznie trwalszy efekt [24].

Odrębny problem kliniczny stanowi zespół ostrego ucisku rdzenia kręgowego, spowodowany najczęściej naciekiem przestrzeni okołooponowej rdzenia kręgowego przez zmianę przerzutową w kręgach. W przypadku, kiedy nie jest możliwa interwencja chirurgiczna, bezzwłocznie wdrożona radioterapia może zapobiec uszkodzeniu rdzenia. Zalecany schemat napromieniania w takim przypadku to 30 Gy w 10 frakcjach w skojarzeniu z farmakologicznym leczeniem przeciwobrzękowym.

Podsumowując, paliatywna radioterapia stanowi podstawową metodę leczenia przerzutów do kości pozwalającą zmniejszyć dolegliwości bólowe u większości chorych. Jednorazowa dawka 8 Gy wydaje się równie skuteczna, jak schematy frakcjonowane i powinna być stosowana rutynowo u chorych z niepowikłanymi bolesnymi przerzutami. W przypadku chorych o dobrym rokowaniu można rozważyć zastosowanie wyższej dawki z zastosowaniem metody frakcjonowanej.

PIŚMIENNICTWO

1. Tubiana-Hulin M. *Incidence, prevalence and distribution of bone metastases.* Bone 1991; 12: 9-10.
2. Galasko C. Incidence and distribution of skeletal metastases. Clin Orthop 1986; 210: 14-22.
3. Body JJ. *Metastatic bone disease: Clinical and therapeutic aspects.* Bone 1992; 13: 557-62.
4. Bennet A. *The role of biochemical mediators in peripheral nociception and bone pain.* Cancer Survey 1998; 7: 55-67.
5. Hipp JA, Katz G, Hayes WC. *Local demineralization as a model for bone strength reduction in lytic transcortical metastatic lesions.* Invest Radiol 1991; 26: 934-41.
6. Higinbotham NL, Marcove RC. *The management of pathological fractures.* J Trauma 1965; 5: 792-8.
7. Bone Pain 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: 111-21.
8. Tong D, Gillick L. *The palliation of symptomatic osseous metastases.* Final results of the Radiation Therapy Oncology Group study. Cancer 1982; 50: 893-9.
9. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. *Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment.* Int J Radiation Oncology Biol Phys 1999; 44: 1-18.
10. Gilbert HA, Kagan HR. *Evaluation of radiation therapy for bone metastases: Pain relief and quality of life.* AJR 1977; 129: 1095-6.
11. Mithal NP, Needham PR, Hoskin PJ. *Re-treatment with radiotherapy for painful bone metastases.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 1011-14.
12. Jeremic B, Shibamoto Y, Igrutinovic I. S*ingle 4 Gy re-irradiation for painful bone metastasis fol-*

WSKAZÓWKI DLA AUTORÓW

Współczesna Onkologia publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków), artykuły przeglądowe, streszczenia ze zjazdów i konferencji oraz listy do redakcji. Oryginalny manuskrypt, dwie kopie oraz 3,5 in. dyskietka zawierająca tekst pracy powinny być przesłane pod adresem redakcji lub pod adresem:

prof. Andrzej Mackiewicz
Zakład Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel. (0-61) 854 06 65; fax (0-61) 852 85 02
e-mail: amac@amu.edu.pl

Artykuły powinny być napisane w języku polskim i być zorganizowane w następujący sposób: 1) tytuł (w języku polskim i angielskim); 2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów; 3) instytucja, w której praca została wykonana; 4) streszczenia w języku polskim (150 słów) i angielskim (350 słów); 5) słowa kluczowe (polskie i angielskie); 6) wstęp; 7) materiał i metody; 8) wyniki; 9) omówienie wniosków; 10) podziękowania; 11) piśmiennictwo; 12) pełny adres głównego autora (również numer telefonu, faksu i e-mail).

Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 6 stron maszynopisu. Listy do redakcji nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

Bibliografia w tekście powinna być numerowana według kolejności cytowania. Numery przypisane odpowiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów (w wypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp."), skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografie powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

Przykłady:

artykuł: Paskiewitz S, Riehle MA. Dev Comp Immunol 1994; 18: 369–75.

książki: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce.* Wiedza i Życie, Warszawa 1993.

Rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes.* W: *Affinity electrophoresis: principles and application,* J. Bręborowicz, A. Mackiewicz (red.) CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61–70.

Ryciny mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W wypadku przygotowania w formie elektronicznej ryciny powinny być zapisane w jednym z wymienionych formatów: cdr, tiff, jpg, ai lub eps. Natomiast fotografie przesyłane do nas w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia tiff lub jpg. Tabele powinny być dostarczone w formie maszynopisu i zawierać tytuł w języku polskim i angielskim (również na dyskietce). Opisy do rycin i tabel (w języku polskim i angielskim) powinny być załączone na oddzielnych stronach.

Redakcja

lowing single fraction radiotherapy. Radiother Oncol 1999; 52: 52: 123-7.
13. Jassem J, Jereczek-Fossa B, Senkus-Konefka E, Badzio A, Kobierska A. *20 Gy in five fractions vs 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases.* A randomised study. Comprehensive Cancer Care „Focus on cancer pain" May 28-31, 1997; Limassol Cyprus.
14. Steenland E, Leer J. *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: 101-9.
15. Nielsen OS, Bentzen SM. *Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases.* Radiother Oncol 1998; 42: 161-7.
16. Lievens Y, Kesteloot K, Rijnders A, Kutcher G, Van den Bogaert W. *Differences in palliative radiotherapy for bone metastases within Western European countries.* Radiother Oncol 2000; 56: 279-81.
17. Blitzer HB. *Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases.* Cancer 1985; 55: 1468-72.
18. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. *In response to dr. Bentzen et al. Int J Radiation* Oncology Biol Phys 2000; 3: 683-4.
19. Bentzen SM, Hoskin P, Roos D, Nielsen OS. *Fractionated radiotherapy for metastatic bone pain: evidence-based medicene or...?* It J Radiation Oncology Biol Phys 2000; 3: 681-2.
20. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, Bentzen S. *Radiotherapy for bone metastases.* Clinical Oncology 2001; 13: 88-90.
21. Jeremic B, Shibamoto Y, Acinovic LJ. *A randomised trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 161-7.
22. Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes, Regan J, Yarnold JR. *Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity.* Lancet 2000; 355: 1428-9.
23. Koswig S, Budach V. *Reminalization and pain relief in bone matastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy).* A prospective study. Strahlenther Oncol 1999; 175: 500-8.
24. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, Reed NSE Russell JM, et al. *A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer.* Radiother Oncol 1994; 31: 33-40.

ADRES DO KORESPONDENCJI
dr n. med. Andrzej Badzio
Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
Akademia Medyczna
ul. Dębinki 7
80-211Gdańsk