

Joanna Terlikiewicz, Roman Makarewicz

Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

# Ból kostny u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową

## Streszczenie

Jedną z najczęstszych postaci bólu u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową jest ból kostny. Jego występowanie oraz powikłania związane są z obecnością przerzutów w kościach, co powoduje znacznego stopnia pogorszenie jakości życia chorych. W leczeniu paliatywnym bólu kostnego, poza leczeniem farmakologicznym, główną rolę odgrywa radioterapia. Rzadziej w leczeniu bólu kostnego znajdują zastosowanie chemioterapia, hormonoterapia i metody chirurgii.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2: 1–8*

**Słowa kluczowe:** ból kostny, radioterapia, radionuklidy, chemioterapia, bifosfoniany

## Wstęp

Nowotwory złośliwe są drugą co do częstości przyczyną zgonów w Polsce. Odsetek wyleczeń chorych na nowotwory ciągle nie przekracza 40%. Pozostali chorzy umierają z powodu progresji nowotworu. U około 2/3 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową występuje przewlekły ból [1]. Jedną z najczęstszych jego postaci jest ból kostny, którego przyczyną jest zazwyczaj obecność przerzutów nowotworowych, dużo rzadziej nowotwory pierwotne kości. Ból kostny spowodowany przerzutami pierwotnego raka jest pierwszym objawem choroby u 15–20% pacjentów [1, 2]. U około 30–70% chorych stwierdza się przerzuty w kościach w momencie postawienia diagnozy, a u około 80% w momencie śmierci [3]. Po wątrobie i płucach, kości są trzecim najczęstszym miejscem tworzenia przerzutów nowotworowych. Nowotwory, w przebiegu których najczęściej powstają przerzuty do kości, to: rak piersi, nerki, płuca, gruczołu krokowego. Zwykle przerzu-

tami zajęte są: kręgosłup (69%), kości miednicy (41%), bliższa część kości udowej (25%), kości czaszki (14%), żebra, mostek i bliższa część kości ramiennej [4, 5]. Chociaż kości nie należą do organów bezpośrednio ważnych dla życia, to ich zajęcie poprzez powikłania, jakie powodują (złamania, dysfunkcje neurologiczne, hiperkalcemia), może znacząco pogarszać komfort życia pacjentów.

## Patofizjologia

Główną rolę w tworzeniu przerzutów w kościach odgrywa aktywacja osteoklastów poprzez układ receptora aktywującego czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B i jego ligand. Procesy zapalne występujące w miejscu przerzutów wiążą się z produkcją prostaglandyn, cytokin i innych mediatorów zapalenia. Mediatorzy te stymulują aktywność osteoklastów. Dochodzi do oddziaływania wzajemnie stymulujących się procesów. Równocześnie może nastąpić zwiększenie aktywności osteoblastów i nasilenie tworzenia kości [3]. Ważną

**Adres do korespondencji:** lek. Joanna Terlikiewicz  
Katedra i Klinika Onkologii i Brachyterapii  
Collegium Medicum w Bydgoszczy  
UMK w Toruniu  
ul. Romanowskiej 2, 85–796 Bydgoszcz  
tel. (+48 52) 374 34 31, 374 33 20  
e-mail: terlikiewiczj@co.bydgoszcz.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008, 2, 1, 1–8  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

rolę w powstawaniu bólu kostnego odgrywa uwalnianie przekaźników chemicznych, które ułatwiają przewodzenie impulsów nocyceptywnych do ośrodkowego układu nerwowego. Głównymi mediatorami i modulatorami biorącymi udział w tym zjawisku są aminy, peptytydy, prostaglandyny, kwasy tłuszczowe, jony potasu, substancja P [6]. W niektórych nowotworach (rak piersi, szpiczak) dominują procesy osteolityczne, w innych (rak prostaty) przeważają zmiany osteosklerotyczne [7].

## Objawy

Receptory bólowe w kości są zlokalizowane w okostnej, natomiast warstwa korowa i szpik nie są wrażliwe na ból. Ból wywołany przez przerzuty nowotworowe do kości może mieć pochodzenie kostne, związane z naciekaniem kości i mikroślamaniami oraz ze zwiększeniem ciśnienia śródkostnego i następującą deformacją okostnej, ale może też być skutkiem ucisku korzeni nerwowych lub skurczu regionalnego mięśnia [8]. Objawy wynikające z obecności przerzutów nie występują u wszystkich chorych, jednak 2/3 z nich doświadcza silnego bólu. Dotyczy to zwłaszcza chorych w zaawansowanym stadium choroby [9]. Do objawów bólu kostnego należą uciskowa lub samoistna bolesność kręgosłupa, kości płaskich i długich, nasilenie się dolegliwości podczas ruchu, bóle nocne. Objawom tym towarzyszy zwykle wzmożone, bolesne napięcie mięśniowe w okolicy zmian przerzutowych [10].

## Leczenie

Leczenie przerzutów do kości jest postępowaniem paliatywnym. Jego celem jest zmniejszenie guza i dolegliwości wynikających z choroby nowotworowej oraz umożliwienie utrzymania integralności funkcjonalnej. Poza bólem najważniejszymi wskazaniami do leczenia u chorych z przerzutami do kości są zaburzenia stabilności szkieletu, objawy neurologiczne, złamania patologiczne i ucisk struktur neurologicznych powodujących ból [11]. Biorąc po uwagę systemowy rozsiew choroby, ból kostny czasami leczy się, stosując metody terapii systemowej (hormonoterapia, bifosfoniany, chemioterapia), ale metody leczenia miejscowego, jak radioterapia czy postępowanie chirurgiczne, są niezastąpione, jeśli chodzi o efekt zmniejszenia dolegliwości bólowych. Wszystkie te metody, jak również psychoterapia i troskliwa pielęgnacja powodują zwykle zniesienie bólu i zmniejszają inne dolegliwości spowodowane przerzutami do kości [5].

Tabela 1. Trójstopniowa drabina analgetyczna

I stopień	II stopień	III stopień
Paracetamol	Tramadol	Morfina
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Kodeina	Fentanyl
± koanalgetyki	± leki z I stopnia ± koanalgetyki	± leki z I stopnia ± koanalgetyki

## Leczenie farmakologiczne

Postępowanie farmakologiczne jest pomocne w leczeniu bólu kostnego spowodowanego przerzutami. W 1986 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaleciła do powszechnego stosowania zasady doboru i podawania leków przeciwbólowych i uzupełniających w leczeniu bólu nowotworowego. Postępowanie według drabiny analgetycznej zaproponowanej przez WHO (tab. 1) pozwala na zniesienie 90–95% objawów bólowych [10]. Leczenie przeciwbólowe musi być zawsze procesem ciągłym, elastycznym, opartym na przemyślanych decyzjach wynikających z obserwacji klinicznych i znajomości patofizjologii bólu. Zazwyczaj konieczne jest kojarzenie leków o różnych mechanizmach działania aż do uzyskania zamierzonego efektu przeciwbólowego przy możliwych do zaakceptowania powikłaniach [10] (tab. 2).

Zasady leczenia bólu według WHO nie dają jednak dobrej kontroli bólu u wszystkich pacjentów. U około 10% osób, u których taka terapia nie przynosi efektu, powinno się zastosować leczenie alternatywne, które obejmuje:

- blokady nerwów obwodowych (międzyżebrowych, stałe doopłucnowe, okołokręgowo, stałe blokady nerwów obwodowych i splotów, współczulna blokada splotu trzewnego);
- blokady nerwów centralnych (stałe podpajęczynówkowe, ciągłe nadtwardówkowe) [6, 10, 12].

## Radioterapia

Radioterapia jest bardzo efektywną metodą leczenia bólu spowodowanego przerzutami do kości. U co piątej osoby, u której stosuje się radioterapię, wskazaniem do napromieniania jest ból kostny [13]. Dokładny mechanizm, w wyniku którego możliwe jest uzyskanie zmniejszenia dolegliwości bólowych przy wykorzystaniu radioterapii, nie jest znany. Prawdopodobnie efekt przeciwbólowy radioterapii wiąże się ze zmniejszeniem wielkości nacieków nowotworowych w kościach, zahamowaniem wydzielania mediatorów zapalnych, bezpośrednim zahamowaniem

**Tabela 2. Koanalgetyki — przykłady**

Lp.	Koanalgetyki	Działanie
1	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Działają na układ monoamin (serotoniny i noradrenaliny)
2	Klonidyna	Agonista hamujący receptorów $\alpha_2$ adrenergicznych
3	Środki znieczulenia miejscowego podawane dożylnie (lignokaina) i jej pochodne doustne (meksyletyna)	Blokują kanały sodowe neuronów i działają stabilizująco na błony komórkowe, hamują zjawisko samoistnych wyładowań
4	Leki przeciwdrgawkowe	Stabilizują błony komórkowe, aktywizują hamowanie GABA-ergiczne neuronów rogów tylnych rdzenia kręgowego (np. baklofen)
5	Ketamina	Antagonista receptorów dla pobudzających aminokwasów (NMDA)

aktywności osteoklastów i stymulacją odpowiedzi komórek gospodarza. Prawdopodobnie radioterapia powoduje także zaburzenia neuronalnej transmisji bólu [14]. Istotny w leczeniu paliatywnym jest fakt, że napromienianie przerzutów do kości powoduje śmierć znacznego odsetka komórek guza nawet w przypadku nowotworów o niskiej promieniowrażliwości, w wyniku czego osteoblasty mogą naprawić kość zniszczoną wcześniej przez przerzuty [15].

Teleradioterapia paliatywna na ograniczony obszar jest wskazana szczególnie u pacjentów z bólem zlokalizowanym, mniej niż 4 przerzutami, bez przerzutów mięszkowych. Wskazaniem do napromieniania przerzutów w kościach jest poza bólem także istniejące ryzyko złamań patologicznych w objętej przerzutem kości i powikłania neurologiczne (ucisk na rdzeń, bóle korzeniowe, zajęcie nerwów czaszkowych [16].

U chorych z bolesnymi przerzutami do kości stosuje się różne schematy napromieniania. Od ponad 20 lat trwa dyskusja na temat optymalnego schematu radioterapii. Pierwsze badanie randomizowane oceniające efekt napromieniania 1 frakcją 8 Gy w porównaniu ze schematem napromieniania  $10 \times 3$  Gy opublikowano w 1986 roku [17]. Nie wykazano żadnych różnic między poszczególnymi schematami, jeśli chodzi o początek i/lub czas trwania efektu przeciwbólowego. Zmniejszenie dolegliwości bólowych następowało niezależnie od rozpoznania histopatologicznego nowotworu pierwotnego. U pacjentów otrzymujących 1 frakcję częściej konieczne było powtórzenie napromieniania w porównaniu z grupą chorych otrzymujących kilka frakcji. Jednakże osoby leczone z zastosowaniem schematu wielofrakcyjnego wymagały podania większych dawek leków przeciwbólowych. W innym badaniu pojedyncza dawka frakcyjna 4 Gy okazała się mniej skuteczna niż dawka 8 Gy [18]. W kolejnych latach opublikowano 4 badania randomizowane porównujące napromienianie jednofrakcyjne z wielofrakcyjnym. W 2 pierwszych badaniach porównywano dawkę 10 Gy vs.

$5 \times 4,5$  Gy i 8 Gy vs.  $4 \times 5$  Gy [19, 20]. W obu uzyskano podobne wyniki, jeśli chodzi o efekt, jakim była kontrola bólu. Dwa kolejne badania randomizowane potwierdziły poprzednie wyniki, podtrzymując wnioski, że schematy te są porównywalne i w związku z tym wskazując na korzyść jednorazowego napromieniania [21, 22]. Opublikowane badania randomizowane są jednak w dużym stopniu niedoskonałe metodologicznie. Czynnikiem utrudniającym ocenę są epizody zaostrzenia bólu występujące w trakcie napromieniania lub bezpośrednio po jego zakończeniu. Jak wynika z obserwacji chorych, zastosowanie jednorazowego napromieniania wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia tych zaostrzeń. W związku z błędami potencjalnie zmniejszającymi dokładność wyników analiz niemożliwa jest rzetelna ocena na przykład odsetka chorych wymagających ponownego napromieniania. Wadą prowadzonych badań jest też zbyt mały udział samych chorych w ocenie bólu. We wszystkich badaniach z randomizacją, w których porównywano wyniki różnych schematów frakcjonowania z napromienianiem 1 frakcją, wykazano jednoznacznie, że użycie 1 frakcji (najczęściej 8 Gy) jest tak samo skuteczne jak zastosowanie wielu frakcji. W związku z tym napromienianie 1 frakcją można uważać za równoznaczne ze standardowym leczeniem obejmującym 10 frakcji po 3 Gy w ciągu 2 tygodni [23–27].

Początek zmniejszenia dolegliwości bólowych obserwuje się między 4. (69% pacjentów) a 8. tygodniem (80% pacjentów) od rozpoczęcia napromieniania, podczas gdy okres trwania poprawy może trwać 3 (70% pacjentów), 6 (37%) i 12 miesięcy (21%) [28]. Całkowite zniesienie bólu uzyskuje się w około 73% przypadków przy zastosowaniu dawki 2 Gy/frakcję, 62% przy dawce poniżej 40 Gy i w 75% przypadków przy dawkach przekraczających 40 Gy. Częściowe zniesienie bólu osiąga się u 80% pacjentów [29]. Jak wynika z metaanalizy, u ponad 40% chorych, u których stosowano napromienianie, natężenie bólu zmniejsza się o połowę, a u 30%

— całkowicie w ciągu miesiąca [14]. Całkowite zmniejszenie bólu osiąga się u większości pacjentów, ale całkowitą remisję obserwuje się tylko u 50% chorych [14, 26, 28, 29].

## Napromienianie połowy ciała

U chorych z mnogimi przerzutami do kości wskazane jest zastosowanie napromieniania połowy ciała [30]. Napromienianie połowy ciała jako metodę paliatywnego leczenia chorych z mnogimi przerzutami do kości w celu uzyskania efektu przeciwbólowego wykorzystuje się od ponad 30 lat [31, 32]. Napromienianie może być stosowane jako leczenie jednorazowe lub frakcjonowane [31, 32]. Napromienianie wielofrakcyjne uważa się za bardziej skuteczne, jeśli chodzi o efekt przeciwbólowy, ale wymaga ono kilkudniowej hospitalizacji chorych lub codziennego dowożenia, co może pogarszać jakość ich życia [33]. Toksyczność leczenia w przypadku obu metod jest podobna, w związku z tym napromienianie w 1 frakcji jest najczęściej używaną na świecie metodą leczenia bolesnych mnogich przerzutów do kości. Napromienianie połowy ciała może być także stosowane w celu zapobiegania złamaniom albo jako leczenie pomocnicze po zabiegach chirurgicznych [31–33].

Pole napromieniania obejmuje górną lub dolną połowę ciała w zależności od objawów i zasięgu przerzutów. Pacjenci są zwykle hospitalizowani w celu nawodnienia i podania dożylnego steroidów i leków przeciwwymiotnych. W napromienianiu górnej połowy ciała podaje się dawkę 6 Gy w celu uniknięcia popromiennego zapalenia płuc (z osłoną na soczewki i ślinianki przyuszne). Z kolei w napromienianiu dolnej i środkowej połowy ciała stosuje się dawkę 8 Gy. W uogólnionym bólu spowodowanym przerzutami mnogimi do kości napromienianie górnej i dolnej połowy ciała powinno się przeprowadzać z przerwą około 4–6 tygodni.

W badaniach RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) przeanalizowano dane dotyczące pacjentów z objawowymi przerzutami mnogimi do kości i, jak wykazano, stosowanie większych dawek nie wpłynęło korzystnie na rozmiar, trwałość ani na szybkość złagodzenia bólu, przyczyniło się natomiast do wystąpienia większych skutków ubocznych. Ocena nasilenia bólu w Wizualnej Skali Analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*), wykazała, że u 73% chorych doszło do zmniejszenia bólu, a u 20% do całkowitego jego zniesienia. Spośród tych osób, u których odnotowano złago-

dzenie bólu, u 50% odnotowano ulgę po 48 godzinach od rozpoczęcia leczenia, a u 80% w ciągu tygodnia po napromienianiu [5, 11].

Do objawów ubocznych mogących wystąpić po leczeniu należą: nudności, wymioty, biegunka, gorączka, nasilenie dolegliwości bólowych, popromienne zapalenie płuc, mielosupresja, uszkodzenie skóry, wyłysienie. Obecność tych objawów zależy od stanu zdrowych tkanek poddanych napromienianiu i stosowanych innych metod leczenia. Czas trwania poprawy jest długi i, co najważniejsze, nie zależy od wrażliwości guza na promieniowanie [34].

## Radioizotopy

Radioizotopy stosuje się w leczeniu bolesnych przerzutów do kości jako pierwotne leczenie paliatywne, u pacjentów, u których dolegliwości nawracają po wcześniejszej radioterapii, lub jako leczenie uzupełniające radioterapię. Zaletą tej formy terapii jest fakt, że działanie jest skierowane na wszystkie ogniska przerzutowe w kościach przy jednocześnie niewielkim uszkodzeniu tkanek zdrowych. Dobór radioizotopu zapewnia jego wysoką aktywność w zmianach przerzutowych. Radioizotopy są łatwe do podania i działają na zmiany subkliniczne, a czas leczenia przy ich zastosowaniu jest krótki. Spośród radioizotopów największą aktywnością charakteryzują się stront (Sr 89), samar (Sm 153) oraz ren (Re 186) [35–37]. Dokładny mechanizm działania radioizotopów nie jest znany. Prawdopodobnie nie zależy on od efektu oddziaływania na guz, ale wiąże się z zahamowaniem działania mediatorów bólu, co może wyjaśniać większą wrażliwość przerzutów osteoblastycznych na terapię izotopami [35, 37]. Baumann i wsp. stwierdzają, że zastosowanie radioizotopu może być jedną z opcji leczenia paliatywnego u chorych z mnogimi przerzutami do kości, kiedy leczenie przeciwbólowe jest niewystarczające przy stosowaniu dotychczasowych metod, a podczas scyntygrafii przerzuty wychwytyują znacznik [38].

Kwalifikując chorych do leczenia radioizotopami, należy wziąć pod uwagę czynność szpiku kostnego, stan ogólny oraz rozważyć, jakie metody leczenia o potencjalnie miętoksycznym działaniu ostatnio stosowano.

### Stront 89

Jest emitерem promieniowania beta o średniej energii wynoszącej 1,46 MeV. W związku z brakiem dodatkowej emisji fotonów gamma można go podawać w warunkach ambulatoryjnych. Stront, podobnie jak wapń, jest wychwytywany i gromadzony w kościach z tendencją do gromadzenia się wokół

zmian przerzutowych. Czas jego połowicznego rozpadu wynosi 50,5 dnia. Stront podaje się w pojedynczej iniekcji dożylniej. Zwykle stosuje się dawkę 150 MBq. Większość badań, w których ocenia się skuteczność terapii strontem, dotyczy chorych z rakiem piersi lub prostaty. Odpowiedzi na leczenie odnotowano u 75–89% chorych z bólem kostnym, a około 1/4 pacjentów po leczeniu strontem nie wymagała kontynuacji leczenia przeciwbólowego [39, 40].

### **Samar 153**

Jest emitерem promieniowania beta o maksymalnej energii wynoszącej 0,81 MeV. Czas połowicznego rozpadu samaru wynosi 46,3 godziny. Podczas rozpadu dochodzi do emisji fotonów gamma o energii 103 KeV. W leczeniu przerzutów do kości stosuje się go w połączeniu z EDTM (kwas etylenotiaminotetrametylofosforowy). Dawki wynoszą 20–40 MBq/kg. Radioizotop podaje się w pojedynczym wlewie dożylnym. Odsetek odpowiedzi na leczenie sięga 80% [40, 41].

### **Ren 186**

Również jest emitерem promieniowania beta, a udział fotonów gamma powstających podczas rozpadu promieniotwórczego nie przekracza 10%. Czas połowicznego rozpadu samaru wynosi 3,7 dnia. Około 50% podanej dawki rozkłada się w kościach, reszta zostaje wydalona z moczem. W badaniach, w których oceniano efekt jego działania u chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka piersi, prostaty, jelita grubego i płuca po podaniu 33–35 MBq/kg, efekt przeciwbólowy uzyskano u 75–80% chorych. Dolegliwości bólowe ustępowały nagle, ale czas trwania odpowiedzi był krótszy w porównaniu z obserwowanym w przypadku samaru i strontu. W badaniach, w których oceniano Sr i Sm, wykazano zmniejszenie liczby gorących ognisk widocznych w scyntygrafii u 70% chorych oraz wskazano na potencjalną możliwość zniszczenia tkanki nowotworu [40]. U chorych z licznymi, bolesnymi przerzutami do kości w przebiegu raka prostaty podanie pojedynczej dawki Sm 153 okazuje się skuteczne i bezpieczne w leczeniu bólu spoczynkowego i związanego z ruchem [41]. Powtórne podanie Sm 153 u chorych, u których powróciły dolegliwości, jest również bezpieczne i skuteczne (dawka 1 mCi/kg mc.) [42].

Główne działania niepożądane po zastosowaniu terapii radioizotopami obejmują trombocytopenię i neutropenię. Zwykle są one odwracalne, a ich nasilenie jest umiarkowane. Jak wynika z ostatnich badań, skojarzenie terapii radioizoto-

pami z chemioterapią i zastosowaniem bifosfonianów może zwiększać efekt przeciwbólowy [43–45].

## **Bifosfoniany**

Bifosfoniany są pochodnymi kwasu pirofosforowego, w których atom tlenu został zastąpiony atomem węgla z różnymi łańcuchami bocznymi. Związki te łączą się z miejscami aktywnymi metabolicznie w kościach, następnie są uwalniane z macierzy kostnej podczas jej resorpcji i hamują aktywność osteoklastów oraz zmniejszają ich zdolność do przeżycia. W ten sposób dochodzi do zmniejszenia procesu resorpcji kości zależnej od osteoklastów [46]. Bifosfoniany mogą hamować szlak przemian kwasu mewalonowego, prowadząc do zmiany zachowania komórek i apoptozy. Mają też działanie antyangiogenne i immunomodulujące [47]. Do bifosfonianów pierwszej generacji należą etydronian i klodronian, drugiej — pamidronian, natomiast kwas zoledronowy i kwas ibandronowy to bifosfoniany trzeciej generacji [47, 48].

Bifosfoniany są w dużym zakresie stosowane w onkologii nie tylko w leczeniu bólu kostnego, ale także w terapii hiperkalcemii i zapobieganiu przerzutom do kości [46].

Jak wynika z ostatnio publikowanych badań, bifosfoniany trzeciej generacji wykazują się największą aktywnością, jeśli chodzi o hamowanie resorpcji kości zależnej od osteoklastów. Pacjenci, u których podczas stosowania pamidronianu czy klodronianu nawróciły dolegliwości bólowe i u których stwierdza się progresję zmian w kościach, mogą odnieść korzyść ze zmiany leku na kwas zoledronowy. Preparat może być podawany w krótkim (około 15-minutowym) wlewie dożylnym. Wymagane jest powtarzanie wlewu 1 raz co 30 dni [47].

Kwas ibandronowy jest z kolei bifosfonianem trzeciej generacji do stosowania doustnego. Jak wynika z badań III fazy, u osób, które przyjmowały ten lek, odnotowano mniejsze nasilenie bólu w ciągu 2 lat leczenia [48, 49].

W ostatnio prowadzonym badaniu pilotażowym stwierdzono, że skojarzenie radioterapii i terapii kwasem ibandronowym spowodowało zmniejszenie nasilenia bólu i poprawę w zakresie gęstości kości [50].

## **Hormonoterapia**

Hormonoterapia opiera się na hamowaniu wzrostu komórek guza nowotworowego stymulowanego hormonami. Przerzuty hormonozależne wiążą się z wolną progresją choroby i dłuższym przeżyciem.



Hormonoterapia znajduje zastosowanie głównie w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu hormonowrażliwego raka piersi, raka gruczołu krokowego i raka trzonu macicy. Jest ona skuteczna w hamowaniu postępu choroby i zmniejszaniu dolegliwości. U 25–50% pacjentek z rakiem piersi terapia tamoksyfenem pozwala na dobrą kontrolę bólu. Hormonoterapia umożliwia zmniejszenie bólu u 70% pacjentów z przerzutami mnogimi do kości w przebiegu raka prostaty [5, 11, 51].

## Chemioterapia

Zastosowanie chemioterapii w leczeniu bólu kostnego jest uzależnione głównie od wrażliwości nowotworu pierwotnego na cytostatyki. Zmiany patologiczne w kościach powstające w przebiegu szpiczaka mnogiego, chłoniaków czy nowotworów jąder odpowiadają korzystnie na chemioterapię. Poprzez zmniejszenie nacieków nowotworowych w kościach dochodzi do ograniczenia dolegliwości bólowych, jednak działanie przeciwbólowe chemioterapii jest słabe. U niektórych pacjentów stwierdza się zmniejszenie dolegliwości bólowych, mimo że ocena guza wskazuje na brak obiektywnej odpowiedzi na leczenie. Rutynowe zastosowanie chemioterapii w zaawansowanej chorobie nowotworowej nie jest uzasadnione ze względu na jej znaczną toksyczność i możliwość pogorszenia jakości życia w efekcie przykrych powikłań [5, 11, 52].

## Leczenie chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne jest wskazane w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu nowotworów słabo reagujących na napromienianie i inne metody leczenia systemowego, gdy ból nawraca albo nasila się mimo zastosowania maksymalnych dawek radioterapii, gdy występują patologiczne złamania powodujące ból i uszkodzenie funkcjonalne oraz kiedy leczenie chirurgiczne może poprawić jakość życia i ułatwić rehabilitację. Jest ono skuteczne w uzyskaniu wczesnej i znaczącej kontroli stanu funkcjonalnego u ponad 80% pacjentów z rozsiewem do kości. Procedury chirurgiczne w przypadku przerzutów do kości obejmują osteosyntezę złożoną (kości długie — ramieniowa i udowa), segmentową resekcję kości ze wstawieniem protezy, kriochirurgię stosowaną w celu zwiększenia kontroli miejscowej guza i ograniczenia krwawień oraz amputację stosowaną zwykle przy braku skutecznej kontroli miejscowej guza (najczęściej nowotwory pierwotne kości) [5, 11].

Wertebroplastyka polega na podawaniu cementu kostnego do trzonu kręgu. Technikę tę stosuje się w leczeniu bólu spowodowanego niestabilnością

trzonów kręgow. Modyfikacją tej metody jest ostatnio wprowadzona balonowa kifoplastyka. Polega ona na wprowadzeniu do trzonu kręgu balonu, który następnie wypełnia się pod ciśnieniem w celu zmniejszenia zniekształcenia kręgu i przywrócenia jego wysokości z następowym wstrzyknięciem cementu kostnego. Przy zastosowaniu tej metody możliwe jest uzyskanie zmniejszenia dolegliwości bólowych i ograniczenie ilości przyjmowanych leków przeciwbólowych [52, 53].

Przezkórna ablacja falami o częstotliwości radiowej (pod kontrolą ultrasonograficzną lub tomografii komputerowej) umożliwia uzyskanie efektu zmniejszenia dolegliwości bólowych i ograniczenie ilości przyjmowanych leków przeciwbólowych u chorych z przerzutami do kości [54]. Inną inwazyjną techniką leczenia bólu kostnego jest ablacja chirurgiczna z użyciem ultradźwięków wykonywana pod kontrolą magnetycznego rezonansu jądrowego. Skuteczność tej metody została dowiedziona w ablacji mięśniaków macicy, okazuje się ona także bezpieczna i skuteczna w leczeniu paliatywnym bólu wywołanego przerzutami do kości [55, 56].

Mimo że przeżycie chorych z rozsiewem do kości jest ograniczone, leczenie chirurgiczne powinno się rozważyć u tych osób, u których nie uzyskuje się wystarczającej kontroli dolegliwości bólowych.

## Podsumowanie

Ból kostny spowodowany przerzutami jest częstym objawem u pacjentów z chorobą nowotworową i jeśli nie jest prawidłowo leczony, powoduje znaczny stopień pogorszenia jakości życia tych osób. Trudności w leczeniu bólu kostnego w przebiegu przerzutów nowotworowych wynikają ze zwykle niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne, które pozostaje podstawowym sposobem terapii. Dlatego wymagane jest wielodyscyplinarne podejście zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu bólu kostnego w celu zapewnienia chorym akceptowalnej jakości życia.

## Piśmiennictwo

1. Thurlimann B., de Stoutz N.D. Causes and treatment of bone pain of malignant origin. *Drugs* 1996; 51: 383–398.
2. Banning A., Sjogren P., Henriksen H. i wsp. Pain cause in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991; 45: 45–48.
3. Ripamonti C., Fulfaro F. Malignant bone pain: pathophysiology and treatments. *Curr. Rev. Pain* 2000; 4: 187–196.
4. Nielsen O.S., Munro A.J., Tannock I.F. Bone metastasis: pathophysiology and management policy. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 509–524.
5. Porter A., David M. Palliative care for bone, spinal cord, brain and liver metastases. W: Gunderson L.L., Tepper J. E. red. *Clinical radiation oncology*. Elsevier 2007: 437–457.

6. Wordliczek J. Patofizjologia bólu. W: Dobrogowski J., Wordliczek J. red. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004: 17–60.
7. Makarewicz R., Fijuth J. Radioterapia w leczeniu paliatywnym zmian przerzutowych w układzie kostnym. *Valetudinaria — Postępy Medycyny Klinicznej i Wojskowej* 2001; 3–4: 23–28.
8. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6231–6235.
9. Göblirsch M.J., Zvolak P.P., Clohisy D.R. Biology of bone cancer pain. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 6231–6235.
10. Jerom J. Leczenie bólu w onkologii. W: Krzakowski M. red. *Onkologia kliniczna*. Borgis, Warszawa 2006: 533–549.
11. Malaver M.M., Delaney T.F. Treatment of metastatic cancer bone. W: De Vita V.T., Hellmann S. red. *Cancer: principles and practice of oncology*. Lippincott Company, New York 1993: 2225.
12. Dobrogowski J., Wordliczek J. Inwazyjne metody leczenia bólu. W: Dobrogowski J., Wordliczek J. red. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004: 362–452.
13. Janjan N. Palliation and supportive care in radiation medicine. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2006; 20: 187–211.
14. Agarawal J.P., Swangsilpa T., van der Linden Y. i wsp. The role of external beam radiotherapy in the management of bone metastases. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2006; 18: 747–760.
15. Hoskin P.J., Stratford M.R., Folkes L.K. i wsp. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000; 355: 1428–1429.
16. Lin A., Ray M.E. Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25: 669–675.
17. Price P., Hoskin P.J., Easton D., Austin D., Palmer S.G., Yarnold J.R. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony-metastases. *Radiother. Oncol.* 1986; 6: 247–255.
18. Hoskin P.J., Price P., Easton D. i wsp. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother. Oncol.* 1992; 23: 74–78.
19. Gaze M.N., Kelty C.G., Kerr G.R. i wsp. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother. Oncol.* 1997; 45: 109–116.
20. Nielsen O.S., Bentzen S.M., Sandberg E., Gadeberg C.C., Timothy A.R. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother. Oncol.* 1998; 47: 233–240.
21. Steenland 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.
22. Sze W.M., Shelley M.D., Held I. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy — a systematic review of randomized trials. *Clin. Oncol.* 2003; 15: 345–352.
23. Wai M.S., Mike S., Ines H., Malcolm M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy: a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 2: C0004721.
24. Hartsell W.F., Scott C.B., Bruner D.W. i wsp. Randomized trial of short-versus long course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 798–804.
25. Kaasa S., Brenne E., Lund J.A. i wsp. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy 1) versus multiple fractions (3 Gy 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother. Oncol.* 2006; 79: 278–284.
26. van der Linden Y.M., Steenland E., van Houwelingen H.C. i wsp. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother. Oncol.* 2006; 7B: 245–253.
27. Chow E., Hoskin P.J., Wu J. i wsp. A phase III international randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) SC 20. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2006; 18: 125–128.
28. Barton R., Hoskin P.J., Parnold J.R. i wsp. Radiotherapy for bone pain: is a single fraction good enough. *Clin. Radiol.* 1994; 6: 354–355.
29. Needham P.R., Hoskin P.J. Radiotherapy for painful bony metastases. *Palliat. Med.* 1994; 8: 95–104.
30. Salazar O.M., Rubin P., Hendrickson F.R. i wsp. Single-dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: final RTOG report. *Cancer* 1986; 50: 893–897.
31. Miszczyk L., Sasiadek W. Ocena skuteczności napromieniania połowy ciała jako paliatywnej i przeciwbólowej radioterapii u chorych z mnogim rozszewem nowotworowym w kośćcu. *Przegl. Lek.* 2001; 58: 431–434.
32. Skolyszewski J., Sas-Korczyńska B., Korzeniowski S. i wsp. The efficiency and tolerance of half-body irradiation (HBI) in patients with multiple metastases. The Kraków experience. *Strahlenther. Onkol.* 2001; 177: 482–486.
33. Salazar O.M., Sandhu T., da Motta N.W. i wsp. 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: 765–775.
34. Scarantino C.W., Caplan R., Rotman M., Coughlin C., Demas W., Delrowe J. A phase I/II study to evaluate the effect of fractionated hemibody irradiation in the treatment of osseous metastases — RTOG 88-22. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 36: 37–48.
35. Liepe K., Runge R., Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2005; 22: 457–464.
36. Coronado M., Redondo A., Coya J. i wsp. Clinical role of Sm-153 EDTMP in the treatment of painful bone metastatic disease. *Clin. Nucl. Med.* 2006; 31: 605–610.
37. Brans B., Linden O., Giammarile F. i wsp. Clinical applications of newer radionuclide therapies. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 994–1003.
38. Baumann G., Charette M., Reid R., Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases: a systematic review. *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 258–270.
39. McEwen A. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin. Radiat. Oncol.* 2000; 10: 103–114.
40. Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 392–400.
41. Ripamonti C., Fagnoni E., Campa T. i wsp. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support. Care Cancer* 2007; 15: 339–342.
42. Sartor O., Reid R.H., Bushnell O.L. i wsp. Safety and efficacy of repeat administration of Samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2006; 109: 637–643.
43. Tu S.M., Kim J., Pagliaro L.C. i wsp. Therapy tolerance in selected patients with androgen-independent prostate cancer following strontium-89 combined with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7904–7910.

44. Ogawa K., Mukai T., Arano Y. i wsp. Rhemium-186-monoaminoamidedithiolconjugated bisphosphonate derivatives for bone pain palliation. *Nucl. Med. Biol.* 2006; 33: 513–520.
45. Michaelson M.D., Smith M.R. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8219–8224.
46. Body J.J. Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments. *Support. Care Cancer* 2006; 14: 408–418.
47. Fulfaro F., Casuccio A., Ticozzi C. i wsp. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157–169.
48. Dunstan C.R., Felsenberg D., Seibel M.J. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007; 4: 42–55.
49. Cameron D., Fellon D., Diel I. Ibandronate: its role in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006 (supl. 11): 27–33.
50. Vassilion V., Kalogenopoulou C., Christopoulos C. i wsp. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 264–272.
51. Mottet N., Prayer-Galetti L., Hammerer P. i wsp. Optimizing outcomes and quality of life in the hormonal treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2006; 98: 20–27.
52. Hollingworth W., Jarvik J.G. Evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of vertebroplasty: a review of policy makers' responses. *Acad. Radiol.* 2006; 13: 50–55.
53. Barragan-Campos H.M., Vallee J.N., Lo D. i wsp. Percutaneous vertebroplasty for spinal metastases: complications. *Radiology* 2006; 238: 354–362.
54. Callstrom M.R., Charboneau J.W., Goetz M.P. i wsp. Painful metastases involving bone: feasibility of percutaneous CT- and US-guided radio-frequency ablation. *Radiology* 2002; 224: 87–97.
55. Catane R., Beck A., Inbar Y. i wsp. MR-guided focused ultrasound surgery (MRg- FUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases: preliminary clinical experience. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 163–167.
56. Callstrom M.R., Atwell L.O., Charboneau J.W. i wsp. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation: prospective trial interim analysis. *Radiology* 2006; 241: 572–580.