

## *Paliativno zdravljenje kostnih metastaz*

**Hotimir Lešničar**

Praviloma velja, da pojav kostnih metastaz pri večini malignih bolezni pomeni prehod v neozdravljivo fazo. Razen redkih izjem, kot je npr. dobro diferencirani karcinom ščitnice, pojav kostnih metastaz pomeni tudi skrajšanje bolnikovega preživetja. Kostne zasevke ima 20% vseh bolnikov z rakom in vsi oboleli za multiplim mielomom. Pri raku dojke zasevanje v kosti opazamo pri 60% bolnic. Kljub neozdravljivosti pa na dolžino preživetja bolnikov s kostnimi metastazami močno vpliva tudi vrsta primarnega tumorja. Bolniki z melanomom ali pljučnim karcinomom v povprečju ne preživijo dlje od 6 mesecev, medtem ko lahko preživetje bolnikov s karcinomom prostate in bolnic s karcinomom dojke presega dobo 2 let. Za to zadnjo skupino bolnikov, še posebno če so kostne metastaze edino klinično ugotovljivo znamenje razsoja, je izbor paliativnega zdravljenja za kvaliteto njihovega preživetja izjemno pomemben.

### **PATOFIZIOLOGIJA**

Razen v primerih, ko gre za neposredno invazijo primarnega tumorja v priležne kosti (npr. pri tumorjih maksilarnega sinusa in ustne votline ali tumorjih v mali medenici), gre pri pojavu kostnih metastaz predvsem za hematogeno širjenje raka. Ta proces ni povsem naključen in je posledica interakcij tumorskih in normalnih celic na molekularni ravni. Na razpored metastaz vplivajo kemotaktični dejavniki, dejavniki sprejemljivosti organov in razpored rdečega kostnega mozga pri odraslih. Tumorske celice neposredno ne povzročajo osteolize, temveč s pomočjo mnogih mehanizmov, ki vključujejo prostaglandine, transformirane dejavnike rasti, citokine, aktivatorje osteoklastov, parathormonu slične in druge dejavnike, motijo normalni dinamični proces stalnega tvorjenja in resorpcije kostnega tkiva in homeostazo mineralov. Od tipa tumorskih celic in številnih dejavnikov je odvisno, ali bo prišlo do proliferacije osteoklastov in s tem do večje razgradnje kosti ali pa bo prevladala aktivnost osteoblastov, ki jih pritegne področje z večjo razgradnjo in ki s tvorbo osteoida skušajo zapolniti nastajajoči defekt kosti.

### **SIMPTOMATIKA**

Bolečina je pri kostnih metastazah vodilni in mnogokrat opozorilni znak, vendar v mnogih primerih kostne metastaze v začetni fazi sploh ne povzročajo tipičnih simptomov. Bolečina kostnih metastaz je praviloma topa, stalna in se pri gibanju stopnjuje. V večini primerov je

lokalizirana, če pa gre za pritisk na priležni živec, se lahko širi v poteku živca. Mehanizmi bolečine pri kostnih metastazah še niso povsem razjasnjeni. Najverjetneje tumor s posledičnim edemom povzroča pritisk na periost in sosednja tkiva. Sproščanje mediatorjev, kot sta npr. bradikinin in histamin, pa stimulira nociceptorje v kostnem tkivu.

Poleg bolečine lahko kostne zasevke spremljajo zapleti, kot so patološki zlomi, kompresija spinalnega kanala in hiperkalcemija, kar še poslabša kvaliteto življenja.

Pomembno je, da stopnja razsežnosti metastaz ni nujno povezana s stopnjo simptomatike. Ni nujno, da razsoj v številne kosti povzroča več težav kot pojav solitarne kostne metastaze.

### **PROBLEMI DIAGNOSTIKE**

Ob pojavu kostnih metastaz se zdravniku zastavlja cela vrsta vprašanj. Skušajmo odgovoriti na nekatera najosnovnejša.

#### ***Kako velika je verjetnost, da bo bolnik kostne metastaze sploh dobil?***

Kostne metastaze se lahko pojavijo pri vseh vrstah malignomov, vendar so še posebno pogoste in se pojavljajo pri več kot 50% bolnikov oziroma bolnic s karcinomom dojke, prostate, pljuč in ledvic. Ker pri mnogih bolnikih odkrijemo kostne metastaze tudi več let po odstranitvi primarnega tumorja, je jasno, da so ti zasevki obstajali že v času primarnega zdravljenja, jih pa z zasedanjimi metodami nismo mogli diagnosticirati.

#### ***Je možno kostne metastaze ugotoviti, ko so še asimptomatske?***

Asimptomatske kostne metastaze skušamo pred operacijo tistih primarnih tumorjev, ki najpogosteje zasevajo v kosti, redno ugotoviti s pomočjo izotopskih preiskav. Žal je, kot kažejo dejstva, to v mnogih primerih pregroba metoda detekcije. Po drugi strani specifičnih tumorskih markerjev, ki bi omogočali ločeno diagnostiko kostnih metastaz, zaenkrat ni. Prisotnost primarnega tumorja, ki izplavlja bistveno več takih substanc kot pa mikroskopske metastaze, preoperativno situacijo zamegli. Na tem področju še največ obeta preiskava s pomočjo tomografskih meritev oddajanih pozitronov (positron emission tomography - PET), ki se vpleta v subtilna dogajanja na ravni povečanega metabolizma glukoze v mikroskopskih zasevkih in lahko take spremembe tudi lokalizira.

**Kdo in na koliko časa naj opravlja potrebne preiskave?**

Bolnika ali bolnico naj kontrolira specialist, ki je vodil osnovno onkološko zdravljenje. Vprašanje pogostosti kontrol pa je še vedno predmet debat. Bolnike, ki imajo povišane vrednosti določenih markerjev ali encimov v serumu, velja kontrolirati pogosteje. Ko onkolog razmišlja o intervalih, naj se odloča glede na starost in oddaljenost bolnika, diagnozo, prognostična znamenja in nenazadnje tudi na želje bolnika. Nekaterim bolnikom pogoste kontrole povzročajo hud stres in ponovno razmišljanje o že skoraj pozabljeni bolezni. Naloga splošnega zdravnika je, da se zaveda možnosti razsoja v skelet tudi več let po primarnem zdravljenju onkološkega bolnika.

**Katere preiskave omogočajo pravočasno diagnozo?**

V glavnem velja, da je pri asimptomatskem bolniku še najučinkovitejša scintigrafija skeleta. Dvomljiva mesta kopičenja izotopa lahko še ciljano rentgensko slikamo. Pri nativnem rentgenskem slikanju so spremembe vidne šele, ko je na mestu metastaze uničeno več kot 40% kostne mase. Včasih tudi ob prisotni bolečini bolezen lahko lokaliziramo šele z uporabo CT ali MR. Takih preiskav se poslužujemo predvsem takrat, ko gre za preiskave specifičnih področij, kot so vretenca hrbtenice in glava, saj je pravočasno odkrite metastaze na teh mestih pomembno zdraviti, še preden pride do nevroloških izpadov, ki so posledica pritiska na živčne korenine ali centralno živčevje.

**Kdo je odgovoren za zdravljenje bolnika z ugotovljenimi metastazami?**

Ko so metastaze ugotovljene (lahko tudi šele ob zlomu kosti), je treba bolnika čimprej predstaviti onkologu. Ta bo odločil o nadaljnjih možnostih kirurškega, obsevalnega, sistemskega ali analgetskega zdravljenja, pri čemer bo upošteval bolnikovo splošno stanje, osnovno diagnozo, prognozo, razširjenost bolezni in druga spremljajoča obolenja.

**IZBOR ZDRAVLJENJA**

Osnovna namena zdravljenja kostnih metastaz sta:

- preprečevanje nastanka patološkega zloma ter
- preprečevanje in lajšanje bolečin.

V naslednjih treh sestavkih bomo govorili o možnostih kirurškega, obsevalnega in sistemskega zdravljenja kostnih metastaz. O izboru paliativnih načinov zdravljenja naj odločajo le specialisti z bogatimi izkušnjami na tem področju, saj je tudi tu večkrat treba upoštevati zlato pravilo multidisciplinarnosti v onkologiji.

V sestavke nismo vključili poglavij o nevrokirurških posegih in o načinih analgezije, ker gre za samostojna področja, ki ne obsegajo zgolj paliativnega zdravljenja kostnih metastaz. O teh področjih, ki so prav tako kompleksna, obljubljam sestavke v naslednjih številkah.

**IN NE NAZADNJE**

Pojav kostnih metastaz pri večini bolnikov neposredno vpliva na njihovo pokretnost, kar pomembno ogroža kvaliteto njihovega življenja. Po naši oceni živi v Sloveniji trenutno preko 1000 takih bolnikov. Čeprav jim s sodobnimi načini zdravljenja skušamo bolečine odpraviti, pa jih večina potrebuje nego na domu, kar je trenutno možno le ob ustrezni patronažni službi, v bodoče pa z organizacijo hospicov. Potrebno je tudi organizirati dobre time za izvajanje paliativnega zdravljenja v regionalnih inštitucijah. Ker je večina bolnikov s kostnimi metastazami (večkrat tudi po nepotrebem) še vedno vezana na hospitalizacije na Onkološkem inštitutu (OI), bomo strokovnjaki OI pri organizaciji takih skupin v drugih ustanovah v bodoče z veseljem pomagali.

