

BOLEČINE V KOSTEH IN MALIGNA BOLEZEN

Branko Zakotnik

1. Uvod

Bolečine v kosteh in sklepih so eden najpogostejših razlogov, ki pripeljejo bolnike k zdravniku. Ponavadi so vzrok za to degenerativne in/ali vnetne spremembe, včasih pa je temu vzrok maligna bolezen. Pri pojavu bolečin v kosteh se tako pri bolniku kakor tudi pri zdravniku vzbudi strah (ponavadi ostane pri obeh skrit le v mislih), da gre za kaj "hujšega". Kako postopati pri takem bolniku? Ali predpišemo antirevmatik in čakamo, da težave minejo? Ali napravimo vse dostopne preiskave, da pomirimo bolnika in sebe? V tem kratkem prispevku želim podati nekaj dejstev, ki so pomembna za pravilno ukrepanje pri teh bolnikih.

Metastaze karcinomov so najpogostejša maligna bolezen, ki prizadene kosti. Pri približno 30-70% bolnikov z maligno boleznijo se v toku njihove bolezni pojavijo metastaze v kosteh (1,2,3). V Sloveniji, kjer letno zbolijo približno 7000 prebivalcev za rakom (4), pomeni to letno povprečno od 2000-5000 novih bolnikov s kostnimi metastazami. Ob takšni incidenci lahko pričakujemo vsako leto kar nekaj bolnikov z maligno boleznijo v kosteh v vsaki splošni ambulanti. Med temi bo nekaj plazmocitomov (50-60 novih primerov vsako leto v Sloveniji), še manj pa kostnih tumorjev, ki so na srečo redka bolezen, saj je incidenca v Sloveniji 10-15 na leto (4).

Pri nekaterih bolnikih je preživetje po odkritju kostnih metastaz kratko, manj kot šest mesecev (pljuča), pri drugih, predvsem hormonsko odvisnih tumorjih (dojka, prostata) pa tvorijo bolniki z metastazami v kosteh (brez metastaz v visceralne organe) prognostično najbolj ugodno skupino in je njihovo preživetje ponavadi več let. Tako pri prvih kot pri drugih je pomembno, da metastaze čimprej ugotovimo, jih ustrezno zdravimo in s tem preprečimo najhujše (bolečino, patološke zlome). Na tak način bistveno izboljšamo kvaliteto življenja teh bolnikov in njihovih najbližjih.

2. Maligne bolezni, ki prizadenejo kosti

2.1. KOSTNE METASTAZE IN PLAZMOCITOM

2.1.1. MEHANIZMI IN PATOGENEZA

Način kako tumorske celice potujejo v kosti, jih razkrajajo in tako povzročajo metastaze je slabo razjasnjen. Ta fenomen poskušajo pojasnjevati s posebnim venskim sistemom v kosteh, kostnim mikrookolišem in v zadnjem času z

odnosom med tumorsko celico in mikrookoljem v kosti. (5). Kostne metastaze so hematogene (v kosti ni limfnih poti). Poseben kompleksen venski sistem vertebralnih, epiduralnih in perivertebralnih ven, ki je povezan med seboj in z drugimi tremi venoznimi sistemi v telesu (kavalni, pljučni, portalni), in ki nima zaklopk, zato kri potuje po njem v obe smeri, je delno razlog za pogosto prizadetost aksialnega skeleta z metastazami. Tumorske celice, ki pridejo v kost, jo lahko razkrajajo neposredno ali preko različnih mediatorjev, kot so rastni faktorji in prostaglandini. Ti mediatorji uravnavajo delovanje osteoklastov in osteoblastov (razgradnjo in tvorbo kosti) zato ponavadi nekateri tumorji tvorijo osteolitične, drugi pa osteoblastne ali mešane metastaze.

2.1.2. INCIDENCA

V glavnem prizadenejo kostne metastaze aksialno okostje in spodnje okončine (tabela 1). Ponavadi so multiple (5).

Tabela 1. Mesto kostnih metastaz po pogostosti

VRETENCA, REBRA	MEDENICA	STEGNENICA (kolki)	LOBANJA	NADLAHTNICA
69%	41%	25%	14%	10%

Vsaka maligna bolezen lahko tvori kostne metastaze, vendar jih nekateri malignomi tvorijo pogosteje kot drugi (tabela 2). Glede na incidenco in pogostost več kot 80% kostnih metastaz povzročajo karcinomi dojke, pljuč in prostate (5).

Tabela 2. Pogostost prizadetosti kosti pri posameznih malignomih

MALIGNOM	PRIZADETOST KOSTI
KARCINOM DOJKE	50-85%
KARCINOM PROSTATE	do 80%
KARCINOM PLJUČ	20-40%
KARCINOM LEDVICE	25%
KARCINOM ŠČITNICE	13%
MELANOM	7%
DEBELO ČREVO, DANKA	4%
PLAZMOCITOM	vedno, razen pri zunajkostni obliki

Najhujši zaplet pri bolnikih s kostnimi metastazami so patološki zlomi kosti, ki nastopijo pri okoli 10% teh bolnikov (5). Večina zlomov prizadene stegnenico (kolk), humerus ali vretenca. Malignomi, ki najpogosteje povzročajo patološke zlome, so prikazani v tabeli 3.

Tabela 3. Maligne bolezni, ki najpogosteje povzročajo patološke zlome kosti

DOJKA	LEDVICA	PLJUČA	ŠČITNICA	OSTALI
53%	11%	8%	5%	23%

2.1.3. KLINIČNE ZNAČILNOSTI

Glavna značilnost kostnih metastaz, ne glede na histogenezo je lokalizirana kostna bolečina. Ta bolečina je spočetka lahko občasna in ni vedno povezana z obremenjevanjem, s časom pa postane stalna in neznosna. Vendar pa metastaze niso vedno boleče lahko jih odkrijemo slučajno pri slikanju ali pa se pokažejo kot patološki zlom. Mesto metastaze je ponavadi na poklep boleče. Glede na lokacijo se klinično lahko kažejo kot boleča rama, cervikobrahialgija, bolečina v prsnem košu, lumbalgija ali lumboišialgija, torej kot bolečinski sindromi, ki so v ambulantni zelo pogosti.

2.1.4. LABORATORIJ

Biokemične preiskave, ki nam pomagajo pri odkrivanju kostnih metastaz so: alkalna fosfataza (še boljše kostna frakcija), kislja fosfataza (prostata) in kalcij v serumu.

Senzitivnost alkalne fosfataze je od 20-79%, odvisno od osnovne bolezni, specifičnost pa od 80-98% (6,7). Pri bolečini v kosteh so navedene laboratorijske preiskave zelo pomemben kamenček v diagnostičnem mozaiku, ki ga lahko sestavimo v vsaki ambulantni.

2.1.5. SLIKOVNA DIAGNOSTIKA (rentgen, izotopi, CT, MR)

Nativni rentgenski posnetek je zelo natančna metoda za razlikovanje metastaz od drugih bolezenskih procesov v kosteh vendar nimam namena opisovati rentgenskih značilnosti kostnih metastaz, ker zdravnik v ambulantni splošne medicine ponavadi v Sloveniji ne odčitava rentgenskih slik. Ponavadi se zanaša na izvid kvalificiranega rentgenologa. Velikokrat se rentgenolog že samo na osnovi rentgenske slike odloči, da gre za metastaze. Ker metastaze v kosteh kažejo ponavadi tri vzorce: osteolitične, osteoplastne in redkeje mešane (tabela 4), lahko glede na izkušnje ugotovim, da so osteoplastne metastaze tiste, ki zahtevajo od rentgenologa najbolj ostro oko in izkušnje, da jih spozna. Dogaja se, da se take metastaze, čeprav obsežne in difuzne, na rentgenski sliki spregledajo in je izvid v mejah normale.

Scintigrafija z ^{99m}Tc -difosfonatom je zelo zanesljiva diagnostična metoda in ponavadi zazna metastatske spremembe v kosteh okoli 3 mesece prej, kot jih lahko zaznamo z nativno rentgensko sliko (5). Metoda ni zanesljiva in ni indicirana pri čistih osteolitičnih procesih (brez osteoplastne komponente), kot so plazmocitom, karcinom ledvice in ščitnice (glej tabelo 4).

Tabela 4. Rentgenski prikaz kostnih metastaz

MALIGNOM	LITIČNE	BLASTNE	MEŠANE
DOJKA	+++	+++	+
PLJUČA	+++	+	++
LEDVICA	+++	-	-
ŠČITNICA	+++	-	-
PROSTATA	±	+++	±
GLAVA, VRAT	+++	±	±
GIT	+++	±	++
GENITOURINARNI TRAKT	+++	±	±
PLAZMOCITOM	+++	-	-

CT in MR (magnetna resonanca) sta zelo natančni metodi za diagnostiko kostnih metastaz, vendar sta v Sloveniji teže dostopni. Njuna prednost (predvsem MR) je pri diagnostiki sprememb v vretencih in hrbtenjači, kjer pa so, kot vemo, metastaze najbolj pogoste.

2.2. PRIMARNI KOSTNI TUMORJI

Ker je incidenca primarnih kostnih tumorjev zelo nizka, diagnostični postopki in preiskave pa podobni kot pri kostnih metastazah, bom omenil le nekaj značilnosti, ki se mi zdijo pomembne, da jih pozna vsak zdravnik. Praktično so pomembni trije primarni kostni tumorji: osteogeni sarkom, Ewingov sarkom in hondrosarkom (5). Osteogeni sarkom prizadene najčesteje otroke in odrasčajočo mladino. Ponavadi se pojavi okoli kolena (distalni del femurja, proksimalni del tibije). Zato moramo biti pozorni na težave, ki jih imajo otroci v tem predelu, saj praksa pri nas kaže, da pričnemo zdraviti že zelo obsežne tumorje, kar je seveda povezano s slabšo prognozo. Značilna je rentgenska slika, velikokrat je povečana alkalna fosfataza v krvi. Ewing-ov sarkom je še redkejši, najpogosteje se pojavi v drugem desetletju življenja in najčesteje prizadene medenico, stegnenico, nadlahtnico in rebra. Klinično sta prisotni bolečina in otekline. V krvi je ponavadi levkocitoza, povišani sta sedimentacija in laktat dehidrogenaza. Hondrosarkom se pojavi pri starejših osebah, ponavadi po 40. letu, v kosteh medenice, v stegenici in kosteh prsnega koša. Ponavadi raste počasi in zraste do velikih dimenzij.

3. Postopek pri bolnikih z bolečino v kosteh

Kakšen naj bo torej postopek pri bolniku, ki pride v ambulanto z bolečino v kosteh?

Kolikor imamo v glavi zgoraj navedene podatke, si nekakšen racionalni algoritem izoblikuje lahko vsak sam, v okviru danih možnosti. Eden od možnih postopkov bi lahko bil tak:

Vsak bolnik, ki pride v ambulanto z bolečino v kosteh in ki ima v anamnezi maligno bolezen, zasluži poseben postopek. V primeru nevroloških izpadov ali če so prisotni klinični znaki zloma, moramo takega bolnika takoj napotiti v nadaljno obravnavo (travmatolog, ortoped, onkolog). Zavedati se moramo, da postane paraplegija nepovratna po 24-48 urah! Drugače je potrebno poleg kliničnega pregleda, s katerim ponavadi ne moremo ugotoviti neposrednega vzroka bolečine, opraviti pregled krvi (AF, Ca) in rentgensko slikanje bolečih lezij. Če je rentgenski izvid normalen (pozor na osteoplastne metastaze!) in sta povišana AF ali Ca mora tak bolnik opraviti še scintigrafijo okostja. Ponavadi ni potrebno opraviti pregleda izoencima AF (ta preiskava ni povsod dostopna). Pomagamo si tako, da ob AF določimo tudi gama GT in kolikor je ta normalna, z veliko verjetnostjo lahko trdimo, da je povišana kostna frakcija AF. Če bolečine vztrajajo kljub negativni rtg sliki in normalni AF in Ca je potrebno, razen pri malignomih, ki tvorijo izključno osteolitične metastaze (tabela 4) vseeno napraviti scintigrafijo okostja.

Pri bolniku, ki pride v ambulanto prvič z bolečino v kosteh in nima v anamnezi maligne bolezni, je treba opraviti celoten pregled, saj lahko ob tem velikokrat odkrijemo primarni malignom. Postopek bo enak, kot je navedeno zgoraj, če na novo odkrijemo maligno bolezen, najdemo nevrološke izpade ali posumimo na zlom (travmatolog, ortoped, onkolog). Pri ostalih bolnikih pa mora biti postopek seveda čimbolj racionalen. V primeru, da se odločimo za odvzem krvi bi svetoval, da pogledamo tudi AF (in gamaGT). Če je AF zvišana, svetujem, da ne zamahnete z roko, temveč da opravite pri takem bolniku še dodatne preiskave (Rtg, tudi scintigrafijo okostja). Shematično je diagnostični algoritem prikazan na tabeli 5.

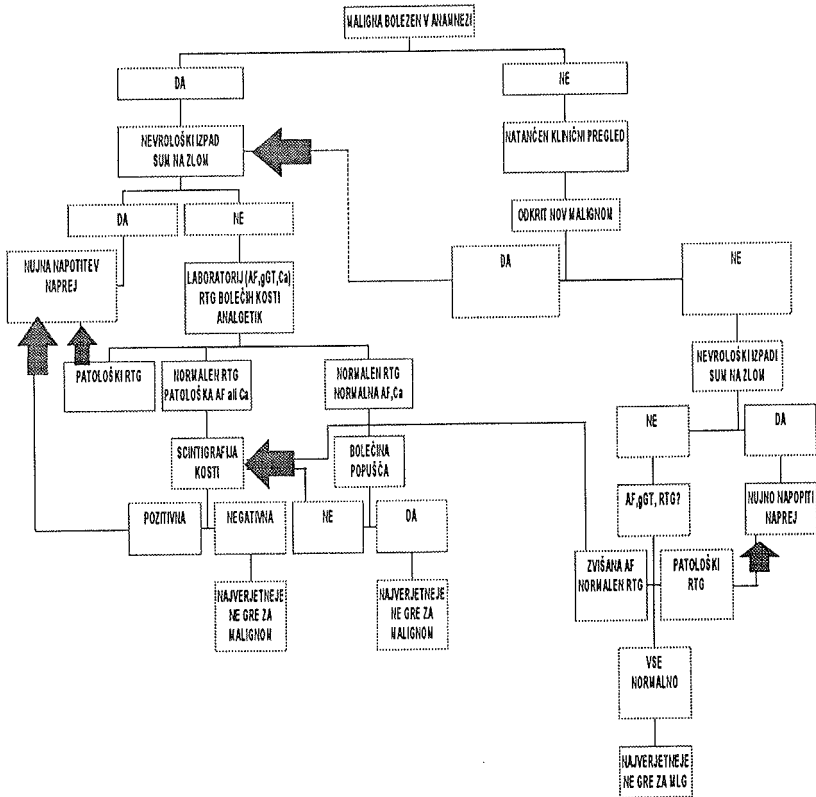
4. Zaključek

Pri bolečini v kosteh se tako pri bolniku kot pri zdravniku velikokrat pojavi strah, da gre za kaj "hujšega". Menim, da je modro, da se bolniku o tem sumu, če seveda obstaja tudi takoj pove. Tako bosta oba diagnostični postopek vzela resneje. Če se potem izkaže, da je šlo le za bolečino, ki ni v zvezi z maligno boleznijo, bo ta velikokrat že samo zaradi tega manj huda. Če pa se izkaže, da gre za metastaze, bo bolnik o tem pravočasno obveščen (že ob sumu, takrat ko je to najlaže). Tako bo komunikacija med zdravnikom in bolnikom tesnejša, in to je dobro, saj bosta iskrenost in zaupanje vsekakor oba potrebovala pri nadaljnjih srečanjih ob zdravljenju maligne bolezni.

LITERATURA

1. Silverberg E, Lubera J. Cancer statistics, 1987. CA 1987;37:2-20.
2. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950;23:74-85.

Tabela 5. Diagnostični algoritem pri bolniku z bolečino v kosteh



3. Galasko CSB. Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. Clin Orthop 1982;169:20-27.
4. Incidenca raka v Sloveniji: Poročilo št. 34, Onkološki inštitut, Ljubljana 1995
5. Malawer MM, Delaney TF: Treatment of metastatic cancer to bone. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 4th Edition, 1993, pp 2225-2245.
6. Reale MG; Santini D; Marchei GG; Manca A; Del Nero A; Bianco V; Marchei P; Frati L: Skeletal alkaline phosphatase as a serum marker of bone metastases in the follow-up of patients with breast cancer. Int J Biol Markers; 10(1):42-6 1995
7. Troell RJ; Terris DJ: Detection of metastases from head and neck cancers. Laryngoscope; 105(3 Pt 1):247-50 1995