

## *Sistemsko zdravljenje kostnih metastaz*

Jožica Črvek

Rak pogosto zaseva v kosti. Kostne zasevke ima 20% vseh obolelih za rakom in vsi oboleli za multiplim mielomom. Rak dojke v več kot 60% zaseva v kosti, ki so najpogostejše mesto zasevanja. Kostni zasevki so najpogostejši vzrok obolevnosti; pogosto jih spremljajo hudi zapleti, kot so bolečine v kosteh, patološki zlomi, kompresija spinalnega kanala, hiperkalcemija in napredujoča nepokretnost. Zaradi tega je kvaliteta življenja bolnikov s kostnimi zasevki slaba.

Bolniki s kostnimi zasevki živijo navadno dlje kot bolniki z zasevki v notranjih organih ali osrednjem živčnem sistemu. Približno 20% bolnikov z metastatsko boleznijo ima samo kostne zasevke, srednje preživetje pri teh je 3 do 4 leta. Ker živijo dlje, imajo večjo možnost resnih zapletov, zdravljenje pa potrebujejo za dolgo obdobje. Zdravljenje kostnih zasevkov je zahtevno; uporabljamo mnogovrstne oblike, in to mnogokrat istočasno.

Obsevanje je v preteklosti veljalo za najboljši način zdravljenja kostnih zasevkov. Z njim dosežemo izboljšanje simptomov, delovanje pa je omejeno samo na obsevano področje in ne vpliva na celotni potek bolezni in preživetje. Metastatsko bolezen uspešneje zdravimo s sistemskim zdravljenjem, ki deluje na bolezen v celoti in lahko tudi podaljša preživetje. Sistemske zdravljenje delimo na kemoterapijo in hormonsko zdravljenje.

**Zdravljenje s citostatiki** je uspešno pri kemosenzibilnih tumorjih, še posebno po uveljavitvi in razvoju učinkovitejših citostatikov in njihovih kombinacij z manjšimi stranskimi učinki zdravljenja. Na področju sistema zdravljenja potekajo številne klinične raziskave: raziskujejo nove citostatike in nove pristope k zdravljenju, kot so uporaba monoklonskih protiteles, inhibitorjev angiogeneze in blokatorjev receptorjev za rastne dejavnike.

Z razvojem sodobnega hormonskega zdravljenja in z možnostjo izbire bolnikov, ki na tako zdravljenje odgovorijo, je **hormonsko zdravljenje** ena od uspešnih možnosti zdravljenja hormonsko odvisnih metastatskih rakov. Med hormonsko odvisne maligne bolezni spadata rak dojke in prostate, endometrijski in ledvični rak pa sta hormonsko odvisna le v nizkem odstotku.

Pod pojem hormonskega zdravljenja sodijo vsi postopki in učinkovine, ki znižujejo nivo cirkulirajočih endogenih hormonov ali onemogočajo njihovo delovanje. Pri raku dojke so rastni dejavniki estrogeni, pri raku prostate pa testosteron. Znižanje endogenih hormonov dosežemo z ablacijo jajčnikov pri raku dojke in orhidektomijo pri raku prostate. Ustaljeni način hormonskega zdravljenja pri postmenopavzalnih bolnicah z rakom dojke je uporaba inhibitorjev aromataz, antiestrogenov ali sintetičnih progesterinov. Agonisti LHRH (gonadorelin, goserelin)

povzročajo reverzibilno medikamentozno kastracijo pri raku dojke in prostate.

Nova znanja in boljše razumevanje patofiziologije kostnih zasevkov so omogočili razvoj in uporabo **specifičnega selektivnega zdravljenja** osteolitičnih kostnih zasevkov z **bisfosfonati**. Osteolitični, v veliki meri pa tudi osteoplastni kostni zasevki nastanejo zaradi povečane aktivnosti osteoklastov in porušenega ravnotežja med osteoklasti in osteoplasti, zaradi česar je resorpcija kosti večja kot njena tvorba.

Bisfosfonati so velika družina analogov pirofosfata. Vsi zavirajo delovanje osteoklastov in s tem zmanjšujejo resorpcijo kosti in sproščanje kalcija v krvni obtok. V klinični uporabi so tri generacije bisfosfonatov: etidronat, klodronat in pamidronat. Najučinkovitejši je pamidronat, njegova učinkovitost je 100-krat večja kot pri etidronatu in 10-krat večja kot pri klodronatu. Bisfosfonati zavirajo delovanje osteoklastov z več mehanizmi: z inhibicijo aktivnosti osteoklastov, z inhibicijo dozorevanja njihovih predhodnikov in z oviranjem vezave osteoklastov na kostno površino. Povzročajo pa tudi apoptozo tumorskih celic in osteoklastov.

Številne klinične raziskave so dokazale, da so bisfosfonati najboljša izbira za zdravljenje hiperkalcemije, ki jo povzroči rak. Bisfosfonati so zelo učinkoviti tudi pri kontroli drugih bolezenskih stanj, za katera je značilna povečana aktivnost osteoklastov, kot sta npr. Pagetova bolezen kosti in osteoporoz.

Pamidronat je učinkovit, dosegljiv in najpogosteje uporabljan bisfosfonat. Objavljeni rezultati velikih prospektivnih randomiziranih kliničnih raziskav pri bolnicah z rakom dojke in kostnimi metastazami so pokazali znatno manjše število zapletov (patološki zlomi, hiperkalcemija) pri skupini bolnic, zdravljenih s kemoterapijo in pamidronatom, kot pri skupini, zdravljeni samo s kemoterapijo. V skupini bolnic, zdravljenih s pamidronatom, sta se izboljšali kvaliteta življenja in kontrola bolečine, zmanjšala pa potreba po analgetikih in dodatnem zdravljenju z radioterapijo.

Klinične raziskave se nadaljujejo z novo generacijo bisfosfonata (zoledronat), ki je učinkovitejši kot pamidronat. Te raziskave naj bi potrdile, ali je mogoče učinke bisfosfonatov povečati in doseči njihovo poenostavljeno uporabo. Preliminarni rezultati dveh raziskav kažejo, da uporaba bisfosfonata (v tem primeru klodronata) pri bolnicah, ki nimajo očitnih kostnih metastaz, lahko zmanjša pojavnost kostnih metastaz, v primerjavi z uporabo placeba. Rezultati o pomenu bisfosfonatov pri dopolnilnem zdravljenju raka dojke čakajo na potrditev v veliki klinični raziskavi, ki teče v ZDA.

Kot kažejo rezultati kliničnih raziskav, bomo v bodočnosti zdravili z bisfosfonati že mikrozasevke v kosteh, ki jih bomo ugotavljali s specifičnimi označevalci za kostne zasevke.

Obravnava kostnih zasevkov je danes drugačna kot v preteklosti. Zdravljenje pričnemo s citostatiki ali hormonsko, kar je odvisno od značilnosti obravnavanega tumorja, sočasno pa osteolitične zasevke zdravimo še z bisfosfonatom (prednost ima intravenozna aplikacija v presledkih 3 do 4 tednov). Radioterapija naj bi bila prihranjena za zasevke, ki jih navedeno zdravljenje ne

kontrolira: za osteolize, pri katerih grozijo patološki zlomi ali pa so se ti že zgodili, in boleče zasevke.

Metastatsko bolezen, ki lahko traja več let, zdravimo z vrsto sistemskih zdravljenj in paliativnim obsevanjem, izjemoma pa z metastazektomijo. Zdravljenje bo uspešno, če bo izbrano individualno, ustrezno stanju bolezni in značilnostim raka. Zdravljenje metastatske bolezni je dolgo obdobje zaporednih zdravljenj.

■