

Kostní nádorová bolest a možnosti její léčby

Lukáš Pochop

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Bolest vyvolaná nádorovým postižením skeletu je nejčastějším typem nádorové bolesti. V léčbě kombinujeme farmakologické a nefarmakologické postupy. Základními lékovými skupinami jsou nesteroidní antiflogistika, slabé a silné opioidy, bisfosfonáty, kortikoidy, antikonvulziva a antidepresiva. Do našeho armamentaria patří i radioterapie, radiofarmaka a některé ortopedické a intervenční radiologické metody.

Klíčová slova: kostní nádorová bolest, neopioidní analgetika, opioidy, radionuklidy, radioterapie.

Bone cancer pain and possibilities of its treatment

Pain caused by bone involvement by tumor is the most common type of cancer pain. The management consists in the combination of pharmacotherapy a non-pharmacological approaches. The mainstay of pharmacotherapy are NSAID, opioids, bisphosphonates, corticosteroids, anticonulsants and antidepressants. We use also the radiotherapy, radionuclids and some orthopedic and radiologic interventions.

Key words: bone cancer pain, non-opioids, opioids, radionuclids, radiotherapy.

Onkologie 2012; 6(1): 9–11

Úvod

Bolest je jedním z nejčastějších symptomů onkologického onemocnění. U některých diagnóz, jako je mnohočetný myelom, karcinom prsu, prostaty či ledviny, je takřka pravidlem postižení skeletu a s tímto spojená kostní nádorová bolest. U těchto diagnóz má s bolestí zkušenost až 80 % pacientů (1). V případě pokročilého onkologického onemocnění je diseminace do skeletu možná takřka u všech typů nádorů. Bolest výrazným způsobem devastuje kvalitu života, tedy komfort pacienta. Komplexní léčba bolesti je proto nezbytnou součástí péče o tyto nemocné. Přes široké terapeutické možnosti léčby bolesti některé průzkumy naznačují, že až u 45 % pacientů není bolest adekvátně kontrolována (2).

Základní léčebnou modalitou je farmakoterapie, kde je možno využít celou řadu léčivých skupin: nesteroidní antiflogistika, slabé i silné opioidy, bisfosfonáty, kortikoidy, antikonvulziva, antidepresiva. Do našeho armamentaria patří dále radioterapie, radiofarmaka a v indikovaných případech ortope-

dické postupy a intervenční radiologické metody, jako je vertebroplastika a kyphoplastika.

Farmakoterapie

V tomto sdělení se nebudeme podrobněji zabývat pravidly nastavování analgetické medikace. V rámci farmakoterapie se držíme obecně známých pravidel vyjádřených v tzv. analgetickém žebříčku Světové zdravotnické organizace (WHO 1986). U většiny pacientů je ke zmírnění kostní nádorové bolesti nutné přistoupit k aplikaci silných opioidů, protože slabé opioidy či NSA nejsou schopny dosáhnout dostatečného efektu. V České republice je ve srovnání se Západní Evropou všeobecně stále nízká spotřeba opioidů. Může to být způsobeno jednak obavami z návykovosti opioidů (jak ze strany pacientů, tak i lékařů), jednak i určitými administrativními překážkami spojenými s předepisováním silných opioidů. Část pacientů má i přes dlouhodobě dobře nastavenou medikaci epizody silné bolesti, které

označujeme jako průlomovou bolest. V léčbě průlomové bolesti užíváme různé postupy. Jedním z nejčastěji užívaných je podávání tzv. záchranné medikace. Jako záchrannou medikaci užíváme neopioidní analgetika nebo opioidy s rychlým uvolňováním, tramadol, magistraliter vyráběné morfinové kapsle nebo morfinový sirup. K jednotlivé dávce použijeme 5–15 % celkové denní dávky. V poslední době jsou jako záchranná medikace více užívány nové lékové formy fentanylu: nazální fentanyl (Instanyl) a tablety s bukáním uvolňováním (Effentora) či sublingvální tablety (Lunaldin). U těchto preparátů je nutná individuální titrace jednotlivé dávky, tedy nelze se spoléhat na korelaci k celkové denní dávce. Podle spotřeby záchranné medikace někdy následně upravujeme dávku dlouhodobě působících opioidů. Tabulka 1 uvádí přehled nejčastěji užívaných neopioidních analgetik. Tabulka 2 uvádí přehled slabých opioidů. Tabulka 3 uvádí přehled silných opioidů.

Tabulka 1. Neopioidní analgetika

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)	Poznámka
COX 2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	p. o.	20-30 min	4 x 400	4 x 600	
Diclofenac	p. o., p. r., i. m., i. v.	30 min	3 x 50	3 x 50	
Naproxen	p. o.	2 h	2 x 250	2 x 500	
Indometacin	p. r.	60 min	2 x 50	2 x 100	
COX 2 preferenční NSA					
Nimesulid	p. o.	60 min	2 x100	2 x100	Pacienty lépe snášen než ostatní neselektivní NSA. Vzhledem k riziku hepatotoxicity by neměl být pravidelně užíván déle než 2 týdny
Analgetika-antipyretika					
Paracetamol	p. o., p. r.	30 min	4 x 500–1 000	4 x 1 000	
Metamizol	p. o., i. v.	30 min	4 x 500	6 x 1 000	Není vhodný k dlouhodobé léčbě – riziko závažné agranulocytózy

Tabulka 2. Slabé opioidy

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Obvyklá počáteční dávka (mg)	Max. denní dávka (mg)
Kodein	p. o.	30-60 min	4 x 30	4 x 60
Dihydrokodein	p. o.	2-3 h	2 x 60	2 x 120
Tramadol	p. o., p. r., i. v., i. m., s. c.	20-30 min	4 x 50	2 x 200

Kostní bolest – její neuropatická složka

Výzkumy posledních let prokázaly, že kostní nádorová bolest má významnou neuropatickou složku. Při nádorovém postižení skeletu dochází k významným receptorovým a funkčním změnám, především v zadních rožích míšních, ve smyslu centrální senzitzace. Společně s analgetiky je proto vhodné využít léky pro léčbu neuropatické bolesti. V této indikaci je nejvíce zkušeností s antikonvulzivem – gabapentinem (3), jehož dávku je nutné postupně titrovat až k celkové denní dávce 1800 mg. V praxi jsou poměrně hojně užívána tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, dosulepin), zejména na noc. Je možné použít i dalších přípravku ze skupiny antidepresiv, jako je mirtazapin (Remeron). Z koanalgetik dále v některých případech používáme kortikoidy, zejména dexametazon a prednison. Kortikoidy jsou jednoznačně indikovány zejména při útlaku a poškození nervových struktur. Při útlaku míchy je možno použít krátkodobě 24 až 32 mg dexametazonu. Dávku po 3–5 dnech začínáme postupně snižovat. V léčbě kostní bolesti jsou vhodné nižší dávky, a to 2 až 8 mg dexametazo-

nu rozdělených do jedné až dvou dávek. Pokud se efekt nedostaví do 7 dní, je vhodné kortikoidy zcela vysadit.

Bisfosfonáty

Bisfosfonáty jsou nedílnou součástí komplexní paliativní terapie kostní nádorové nemoci. Snižují riziko hyperkalcemie, zmírňují i bolest. Někdy umožňují redukovat i spotřebu analgetik. Nejdůležitějším přínosem bisfosfonátů je jejich schopnost oddálit rozvoj patologické fraktury dlouhých kostí a páteře. Tím potažmo snižují nutnost chirurgického výkonu a paliativní radioterapie. V současné době je možné vybrat z několika přípravků. V praxi je více využívána intravenózní forma. Nejvíce zkušeností je s kyselinou zoledronovou (Zometa).

Nově k této skupině budeme moci přiřadit monoklonální protilátku denosumab (anti-RANKL). Klinické studie ukazují, že efektivita denosumabu je v porovnání s kyselinou zoledronovou vyšší v oddálení nádorového postižení skeletu (skeletel related events – SRE). V ostatních parametrech, jako je celkové přežití, renální insuficience či osteonekróza čelisti, jsou výsledky srovnatelné (4).

Stran terapie bolesti je nástup účinku snad i o něco rychlejší a efekt dlouhodobější, nicméně tento výsledek bude třeba ověřit dalšími studiemi.

Radioterapie

Ačkoliv dosud přesně není objasněn analgetický efekt radioterapie, je dlouhodobě užívaným prvkem v terapii kostní bolesti. Po ozáření ložiska dochází až u 80 % pacientů k úlevě od bolesti. Efekt nastupuje v průměru 2 až 4 týdny po ozáření. Radioterapie kromě zmírnění bolesti také snižuje riziko možných komplikací, jako je patologická fraktura nebo míšní komprese. V případě recidivy bolesti po více jak 6 měsících je možno očekávat efekt od znovu ozáření.

U analgetické radioterapie je možno zvážit různé frakcionace. V případě horšího celkového zdravotního stavu pacienta, kde je nejistá prognóza, je možné použít jednorázově 6–8 Gy. V případě lepšího stavu pacienta a předpokládání lepší celkové prognózy jsou možné frakcionace např. 5 x 4 Gy nebo 10 x 3 Gy. Bylo provedeno několik metaanalýz, z nichž vyplývá, že výsledky (včetně odpovědi a celkového přežití) aplikace 1 x 8 Gy jsou srovnatelné s výsledky ozáření rozloženého do více frakcí (5, 6, 7).

Radiofarmaka

Indikací k této metodě je multifokální kostní postižení, kdy není možná zevní paliativní radioterapie. Nejvíce zkušeností je s touto metodou

Tabulka 3. Silných opioidů

Látka	Aplikace	Nástup účinku	Trvání účinku	Obvyklá počáteční dávka	Max. denní dávka	Poznámka
Morfin s rychlým uvolňováním (též k léčbě průlomové bolesti)	p. o., p. r., s. c., i. m., i. v.	20–30 min	4 – 6 h	10 mg á 4 h	Není stanovena	Ekvianalgetické poměrné dávky: p. o.: p. r. = 1:1 p. o.: s. c. = 2–3:1 p. o.: i. v. = 3:1
Morfin s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	3–5 h	12 h	30 mg á 12 h	Není stanovena	
Fentanyl TTS	náplast	8–12 h	72 h	25 µg/h	Není stanovena	
Oxycodon s řízeným uvolňováním	p. o., p. r.	1–3 h	8–12 h	10 mg á 12 h	Není stanovena	
Buprenorfin s rychlým uvolňováním	sublingv.	0,5–1 h	6h	0,2 mg á 6 h	0,4 mg á 6 h	
Buprenorfin TDS	náplast	10–12 h	72 h	35 µg/h	140 µg/h	
Hydromorfon s řízeným uvolňováním	p. o.	3–5 h	12h	4–6 mg á 12 h	Není stanovena	
Silné opioidy určené k léčbě průlomové bolesti						
Fentanyl citrát ve formě nosního spreje	Instanyl	3–5 min	3–4 h	50 µg	6 léčebných dávek	Léčebnou dávku je třeba individuálně stanovit. Pohybuje se v rozmezí 50–400 µg
Fentanyl citrát ve formě sublingvální tablety	Lunaldin	5–10 min	3–4 h	100 µg	6 léčebných dávek	Léčebnou dávku je třeba individuálně stanovit. Pohybuje se v rozmezí 100–800 µg
Silné opioidy, které nejsou vhodné k léčbě chronické nádorové bolesti						
Pethidin, piritramid, sufentanil, remifentanil						

u tumorů prostaty a prsu, kdy dochází k vychýlávání zářiče v osteoblastické reaktivní zóně obklopující metastázu. V klinické praxi používáme Stroncium 89 (čistý beta zářič) a Samarium 153 (smíšený beta a alfa zářič). Analgetický efekt je dosažen u 50 až 90 % nemocných s nástupem účinku mezi 1 až 2 týdnem po aplikaci. U pomalu progredujících tumorů, např. u tumorů prostaty, nastupuje účinek pomaleji. Maximální efekt lze očekávat mezi 6 a 8 týdnem po podání radiofarmaka s tím, že účinek přetrvává až několik měsíců. Při opětovném nástupu bolesti lze aplikaci radiofarmaka zopakovat. Ačkoliv je tato metoda v praxi vnímána jako záložní, až po aplikaci chemoterapie či při selhání radioterapie a analgetické medikace, v literatuře jsou popisovány lepší výsledky při aplikaci této metody v časném stadiu po zjištění kostních metastáz (9). Při vícečetném drobném poškození skeletu dochází k lepšímu průniku do ložisek a lepšímu prozáření (10), další modalita je možno použít až následně.

Kombinace radiofarmak a bisfosfonátů může mít aditivní či dokonce i synergistický účinek. Vyplývá to z klinické studie, která srovnávala tři léčebná ramena: rameno A – pacienti dlouhodobě dostávali zoledronát a nejpozději do 6 měsíců od zahájení terapie jim bylo aplikováno Stroncium 89 (150 MBq); rameno B – samotné Stroncium 89 a rameno C samotný zoledronát. Kombinovaná léčba zoledronát + stroncium zlepšovala kontrolu bolesti a celkový stav v porovnání s monoterapií (12).

Operační postupy a protetické pomůcky

U pacientů s metastatickým poškozením dlouhých kostí s hrozcí nebo přítomnou patologickou frakturou je třeba zvážit indikaci stabilizační operace (nejčastěji pomocí dlah a hřebů). Operační výkon může mít zásadní vliv na kontrolu bolesti. Ve spolupráci s ortopedem

je třeba pacientovi zajistit vhodné odlehčovací pomůcky, např. chodítko, francouzské hole nebo berle. Ty mohou snížit bolestivost, zlepšit celkový komfort a bezpečnost pohybu a snížit riziko patologické fraktury. U pacientů se syndromem míšního útlaku (na základě patologické fraktury obratle nebo měkkotkáňové expanze do páteřního kanálu) je třeba s ortopedem konzultovat možnost operačního řešení (dekomprese a stabilizace páteře). Při osteolýze obratlů je vhodné s neurologem nebo ortopedem zvážit indikace fixačních límců, Jewettovy ortézy nebo bederního pásu.

Intervenční radiologické metody

S technickým rozvojem vznikly nové metody, které umožňují řešit kompresi obratlových těl bez nutnosti otevřené operace. Při perkutánní vertebroplastice je zaveden jehlou do těla obratle cement, který jej zpevní, a tím vede nejen k úlevě od bolesti, ale i ke stabilizaci obratlového těla. V prvních cca 2 týdnech po vzniku závažnější komprese je možno použít perkutánní kyfoplastiku. Při kyfoplastice je nejprve zaveden do obratle nafukovací balonek, který obnoví výšku obratle, a následně je dutina vyplněna cementem. Tyto postupy jsou vyhrazeny pro úzkou skupinu pacientů a o indikaci by měl ve spolupráci s onkologem rozhodovat zkušený intervenční radiolog a ortoped.

Závěr

Komplexní léčbou dnes můžeme účinně zmírnit kostní nádorovou bolest u naprosté většiny pacientů. U většiny z nich tohoto cíle dosáhneme poměrně jednoduchým způsobem – kombinovanou perorálně, resp. transdermálně aplikovanou farmakoterapií.

Literatura

1. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61–66.

2. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42(6): 895–906.
3. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Yaya Tur R, Maltoni M, Visentin M, Gorni G, Martini C, Tirelli W, Barbieri M, De Conno F. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2909–2917.
4. Body JJ, Stopeck A, Fujiwara Y, Lipton A, Steger G, Viniegra M, Fan M, Dansey R, Susie J, Ada B. Results of a prospective, randomized, double-blind, double-dummy, Phase 3 study comparing denosumab with zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases. *Bone* 2010; 46: S36–S37.
5. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 594–605.
6. Sze WM, Shelley MD, Held I, Wilt TJ, Mason MD. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy – A systematic review of randomized trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: 345–352.
7. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao MN, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1423–1436.
8. Paes FM, Ernani V, Hosein P, Serafini AN. Radiopharmaceuticals: When and how to use them to treat metastatic bone pain. *Supportive oncology* 2011; 9(6): 197–205.
9. Gkialas I, Iordanidou L, Galanakis I, et al. The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain. *J BUON* 2008; 13(2): 177–183.
10. Zafeirakis A. Can response to palliative treatment with radiopharmaceuticals be further enhanced? *Hell J Nucl Med* 2009; 12(2): 151–157.
11. Sciuto R, Tofani A, Festa A, et al. Platinum compounds as radiosensitizers in strontium-89 metabolic radiotherapy. *Clin Ther* 1998; 149(921): 43–47.
12. Storto G, Klain M, Paone G, et al. Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases. *Bone* 2006; 39(1): 35–41.
13. Doležal T, Hák M, Kozák J, Kršík M, Lejško J, Skála B, Sláma O, Ševčík P, Vorlíček J. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest* 2009; 12(Suppl. 2): 4–27.

Článek přijat redakcí 16.1.2012

Článek přijat k publikaci 5.2.2012

MUDr. Lukáš Pochop

Klinika komplexní onkologické péče

Masarykův onkologický ústav

Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

pochop@mou.cz