

# **Leczenie przeciwbólowe w szpiczaku mnogim**



**Krzysztof Krzemieniecki**

**Klinika Onkologii**

**Szpital Uniwersytecki w Krakowie**







**PLACÓWKA STRAŻY GRANICZNEJ  
W ŚWIECKU Z SIEDZIBĄ W SŁUBICACH  
KOLEJOWE PRZEJŚCIE GRANICZNE  
W KUNOWICACH OBIEKT W RZEPINIE**

**BŁYSKAWICZNE  
LECZENIE  
MIGRENY**



# Elementy ograniczające stosowanie leków przeciwbólowych

---

- obawy przed uzależnieniem
- lęk przed zbyt wczesną utratą skuteczności leków
- niewłaściwa komunikacja : pacjent □ □ lekarz
- skojarzenie silnych leków p-bólowych z umieraniem
- brak wiedzy na temat rozpoznawania i leczenia bólu nowotworowego

# Problemy z właściwym rozpoznawaniem bólu nowotworowego

---

- zapomnianie, że *ból nowotworowy* to nie rozpoznanie
- zaniechanie ustalenia etiologii bólu i wyjaśnienia jego patomechanizmu
- nieumiejętne zbieranie wywiadu
- nadmierna *obiektywizacja* bólu
- nie rozpoznawanie kilku współistniejących bólów
- brak znajomości typów etiopatogenetycznych bólów w przebiegu choroby nowotworowej
- brak rozróżniania bólów nocyceptywnych i neuropatycznych

# Problem bólu przebijającego

- mylenie bólu przebijającego z nieskutecznością leczenia p-bólowego
- nieznanomość charakterystyki bólu przebijającego :

B ó l p r z e b

N a p a d o w y

S z y b k i c z a

K r ó t k i c z a

Z n a c z n e

# Ból u chorych na szpiczaka mnogiego

---

- **Źródło bólu**
  - Zmiany kostne
  - Zmiany pozakostne (np. nosogardło, zatoki)
  - Naciek plazmocytarny tkanek miękkich
  - Limfadenopatia
  - Zmiany neuropatyczne
- **Jedno czy więcej źródeł bólu?**
- **Jeden czy więcej rodzajów bólu?**
- **Proces dynamiczny (leczenie vs progresja choroby)**

# Ból kostny

- **Najczęstszy**
  - 70% chorych ma go już w chwili rozpoznania
- **Osteolityczny**
  - Mnogie zmiany – 70%
  - Pojedyncze zmiany lub rozległa osteoporoza – 15%
- **Osteoblastyczny**
  - < 2% często w towarzystwie zespołu POEMS  
(**P**olyneuropathy, **O**rganomegaly, **E**ndocrinopathy, **M**-protein,  
**S**kin changes)

# Częstość i znaczenie prognostyczne przerzutów do kości

| Nowotwór             | Częstość przerzutowania<br>w zaawansowanym<br>stadium choroby | Średnie<br>przeżycie<br>(miesiące) | 5-cio letnie<br>przeżycie |
|----------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| Szpiczak             | 95-100%                                                       | 20                                 | 10%                       |
| Piersi               | 65-75%                                                        | 24                                 | 20%                       |
| Gruczołu<br>kroowego | 65-75%                                                        | 40                                 | 25%                       |
| Płuc                 | 30-40%                                                        | <6                                 | <5%                       |
| Nerki                | 20-25%                                                        | 6                                  | 10%                       |
| Tarczycy             | 60%                                                           | 48                                 | 40%                       |
| Czerniak             | 14-45%                                                        | <6                                 | <5%                       |

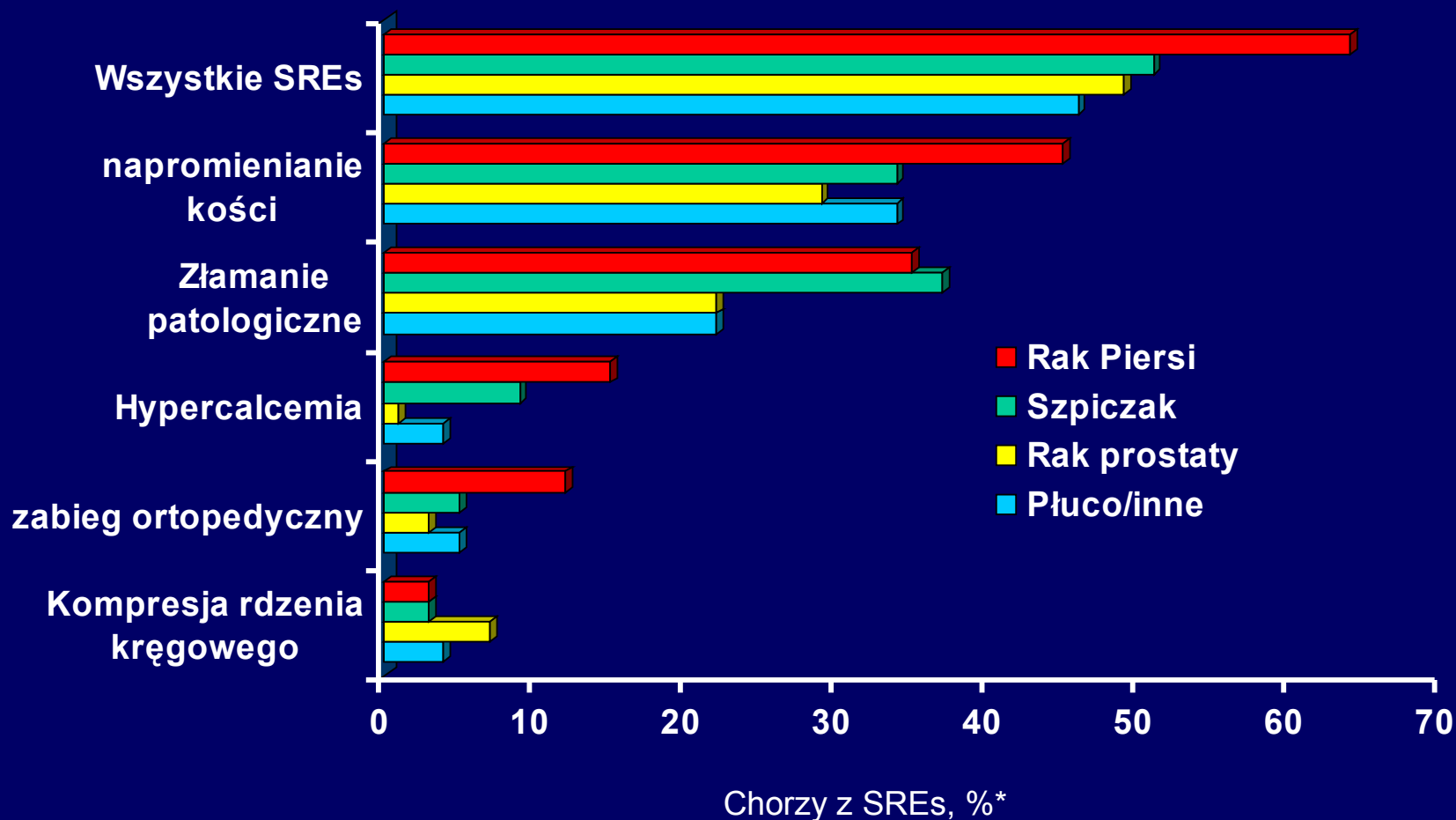
Źródło: Coleman 1997

# SREs, *skeletal-related events*

- Ryzyko wystąpienia następstw przerzutów nowotworowych do kości, które mają istotny wpływ na stan chorych, uzasadnia stosowanie pojęcia „zdarzenia kostne” (SREs, *skeletal-related events*) oprócz używania jedynie określenia „przerzuty nowotworowe do kości”.

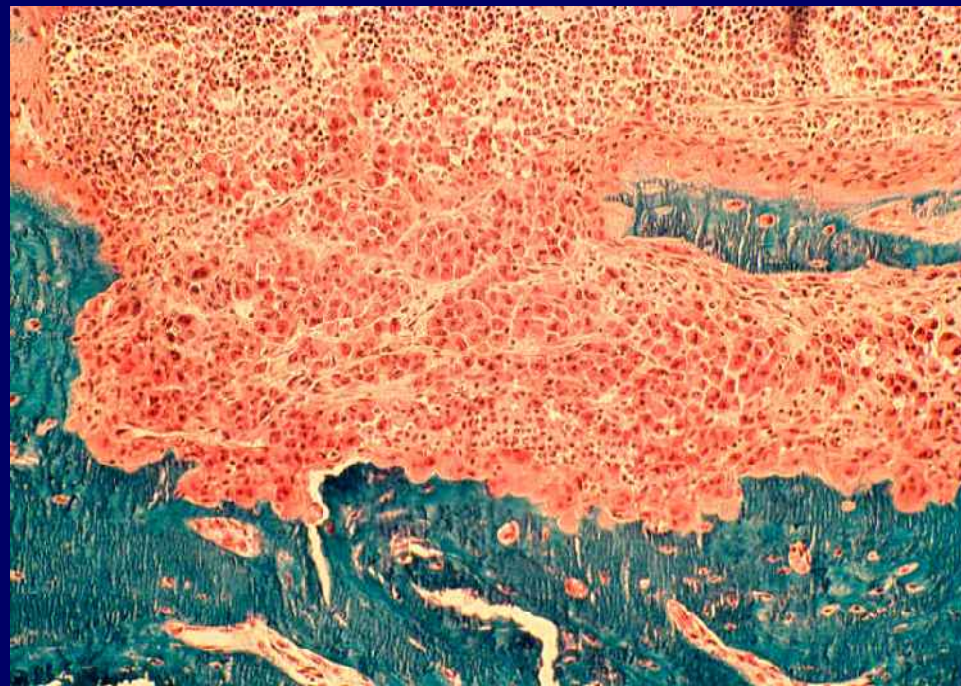
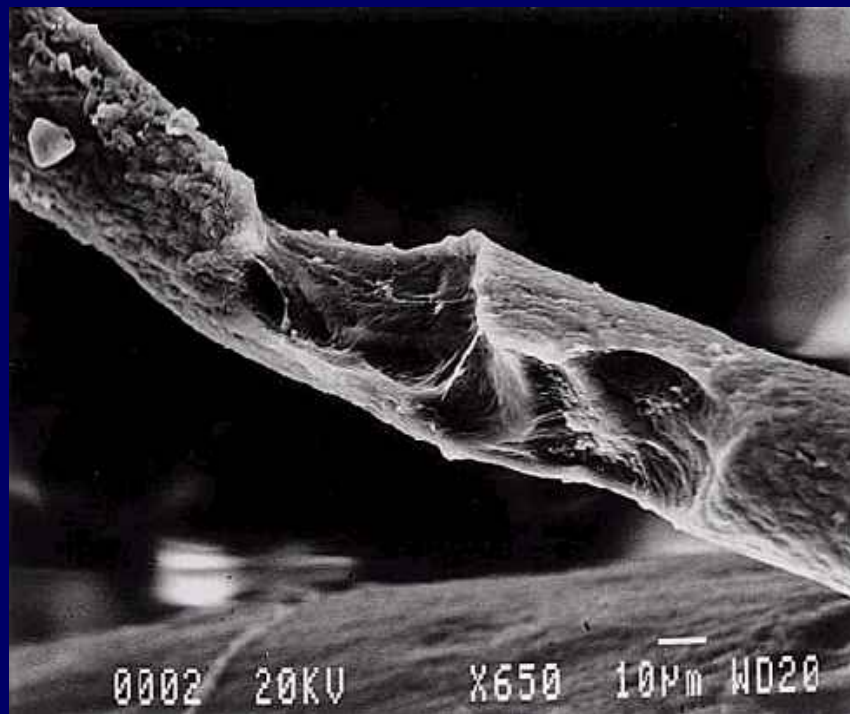


# Występowanie SRE (*Skeletal-Related Events*) w badaniach klinicznych\*

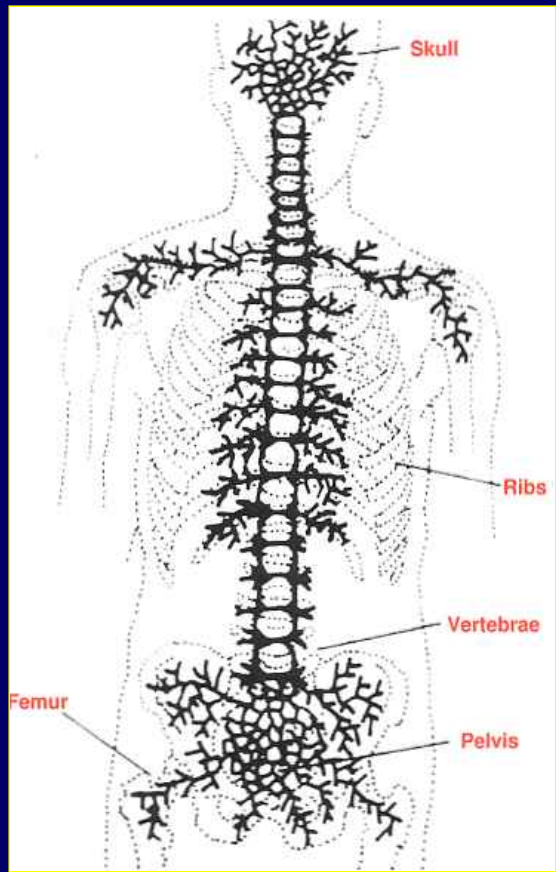


\*Dane z ramienia z placebo z badania z preparatem Zometa® [ 9 miesięcy obserwacji]

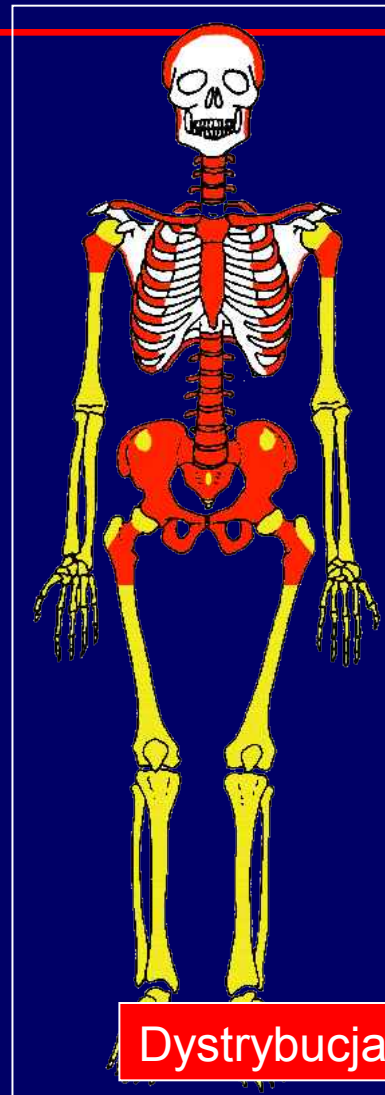
# Zniszczona kość w przebiegu osteolizy nowotworowej



# “Anatomiczny” osteotropizm



“The Batson Plexus”



Dystrybucja szpiku kostnego



# “Molekularny” osteotropizm : przyciąganie....



- ★ CXCL12
- Y CXCR4
- RANK Ligand
- Y RANK



Bone Formation



Bone Resorption

RANK=receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand  
CFU-M=colony forming unit macrophage  
M-CSF=macrophage colony stimulating factor

Adapted from Boyle W et al. *Nature* 2003;423:337-342

# “Molekularny” osteotropizm : uwalnianie proteaz

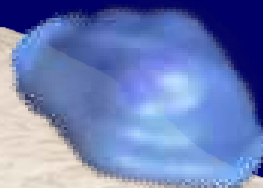


Proteases...  
(urokinases, MMPs,...)

BSP

ON

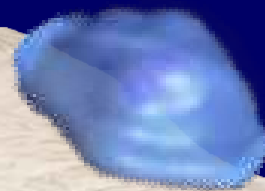
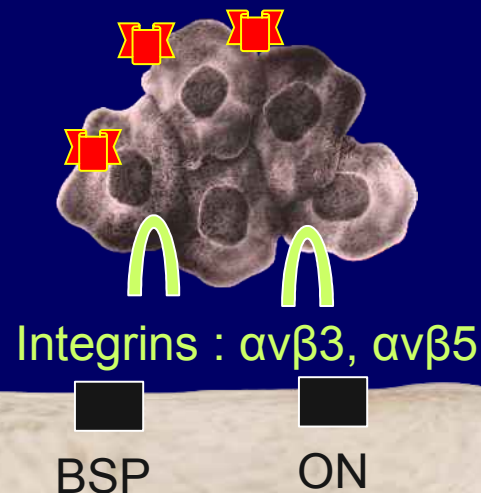
- ★ CXCL12
- ✂ CXCR4
- RANK Ligand
- ✂ RANK



Bone Resorption

# “Molekularny” osteotropizm : wiązanie poprzez integryny

- ★ CXCL12
- 📀 CXCR4
- 🟢 RANK Ligand
- 👤 RANK

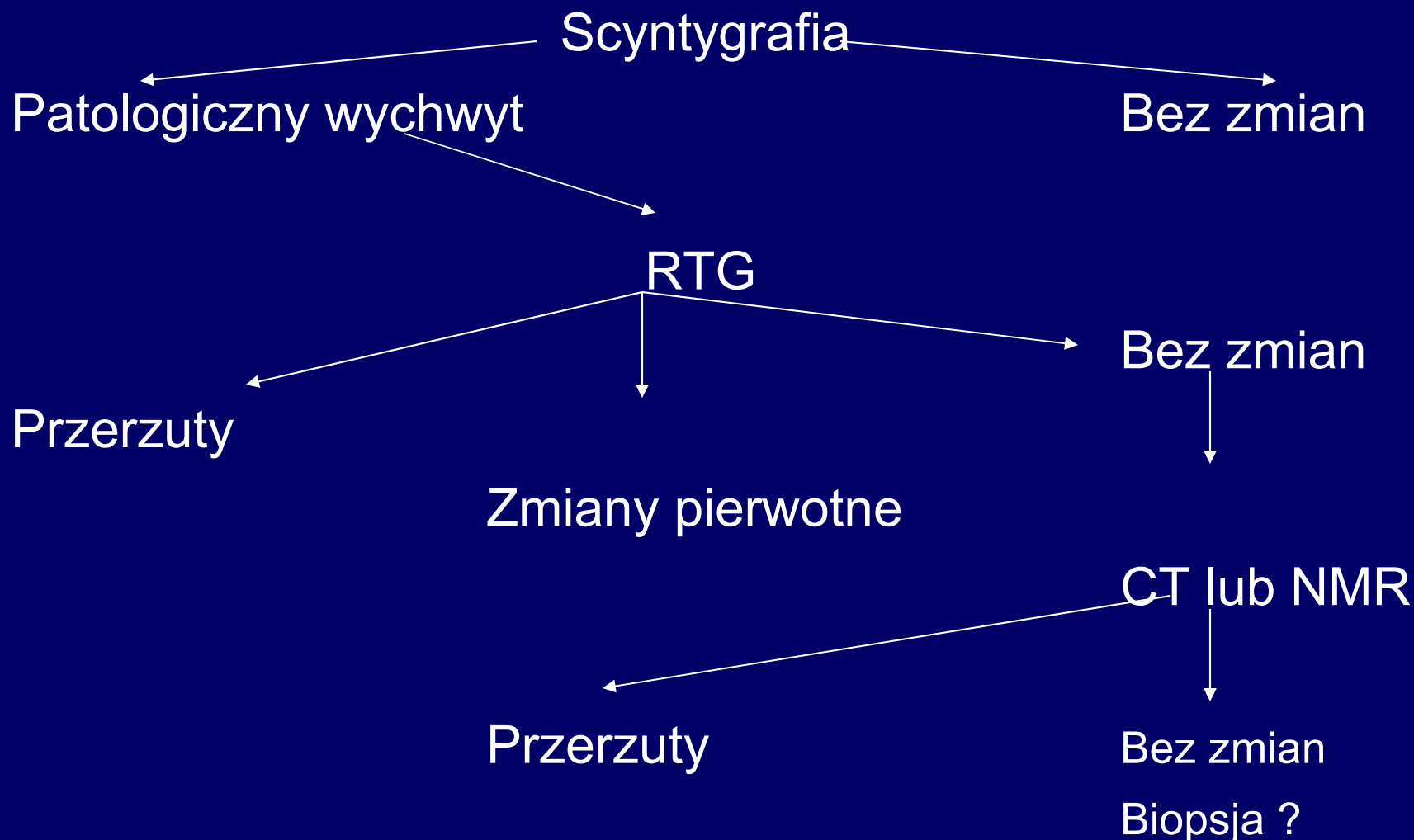


Bone Resorption

# Rola niektórych substancji w przerzutowaniu do kości

- **RANKL** – (Receptor Activator of Nuclear Factor NF- $\kappa$ B ligand) ↑
- **OPG** – (osteoprotegerin) ↓
- **MIP 1 alfa** – (macrophage inflammatory protein) ↑
- **DKK1** – ( Dickkopf 1) ↑

# Diagnostyka zmian przerzutowych do kości



# Leczenie przerzutów do kości



## Systemowe



- chemioterapia

- bifosfoniany

- izotopy promieniotwórcze



## Miejscowe



- napromienianie

- leczenie  
operacyjne



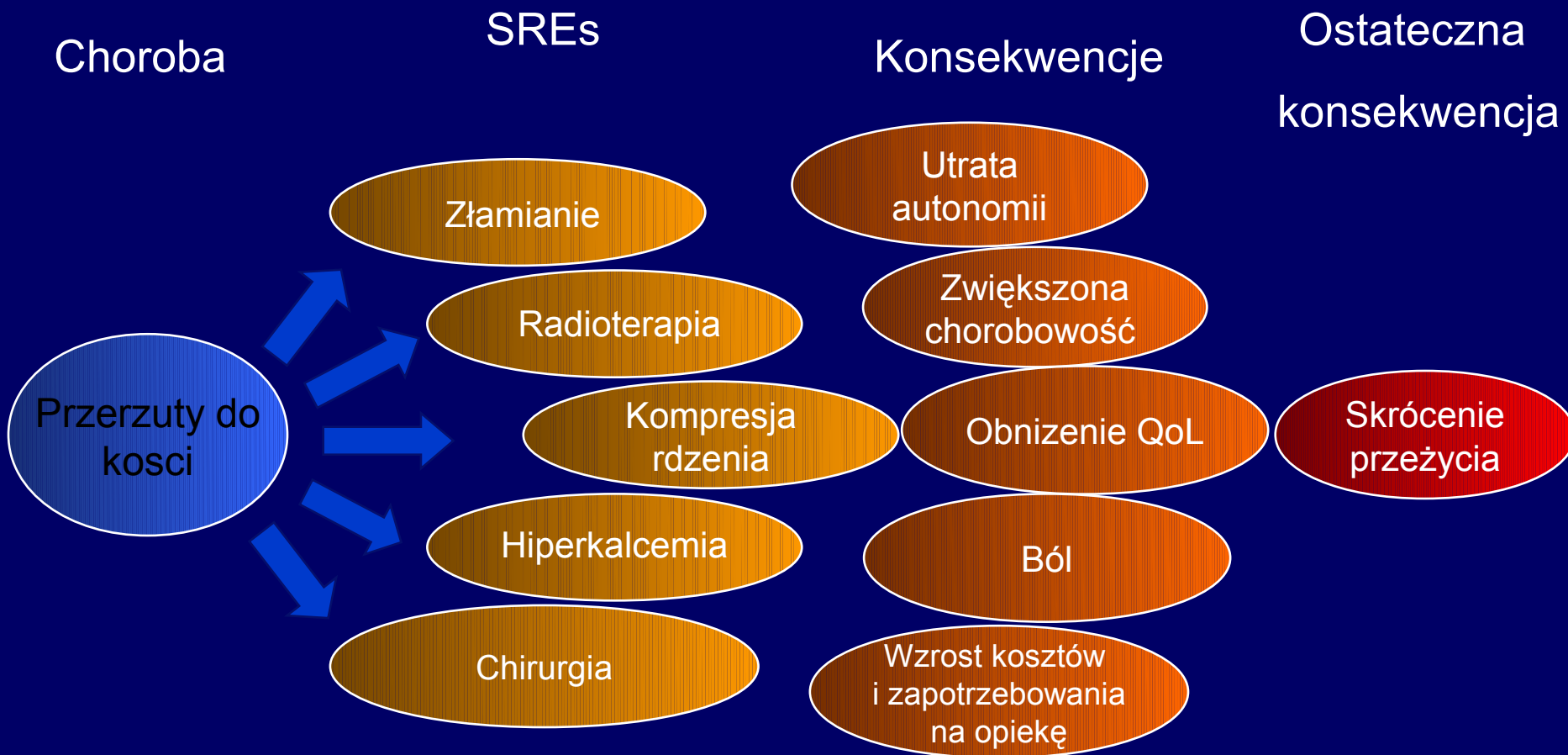
## Objawowe



- leczenie bólu

- leczenie  
hiperkaclemii

# Konsekwencje przerzutów do kości



SREs = Skeletal-related events.

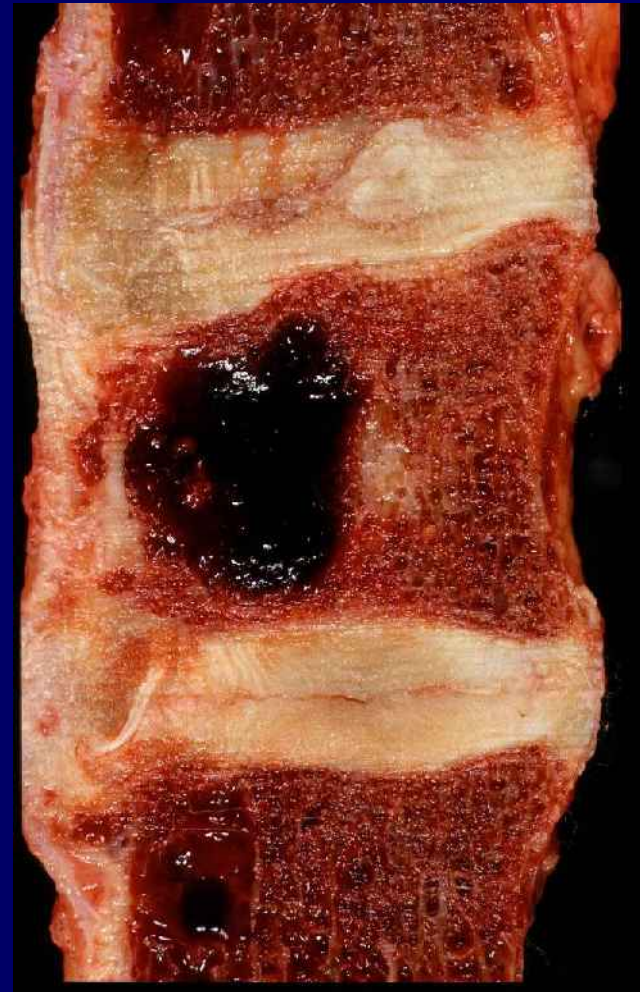
1. Adapted from Kinnane N. *Eur J Oncol Nurs.* 2007;11(suppl):S28-S31; 2. Weinfurt KP, et al. *Ann Oncol.* 2005;16:579-584.

# Objawy i zespoły towarzyszące rozległym przerzutom do kości

---

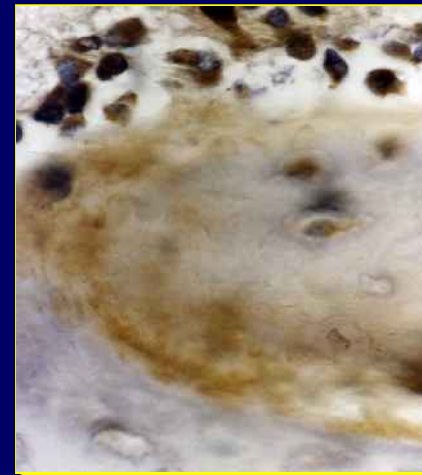
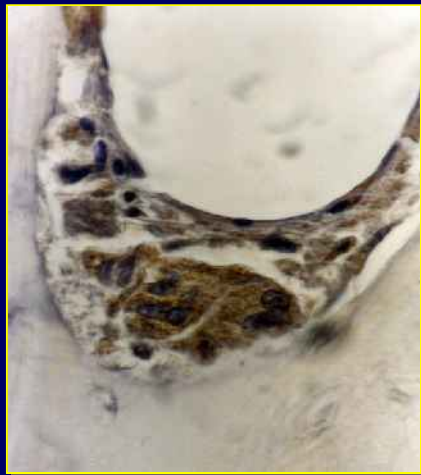
- **unieruchomienie**
- **odleżyny**
- **zmiany dystroficzne mięśni**
- **zespół depresyjny**
- **zakażenia układu moczowo-płciowego**
- **zakażenia górnych dróg oddechowych**

# Zmiana przerzutowa do kości – obraz NMR

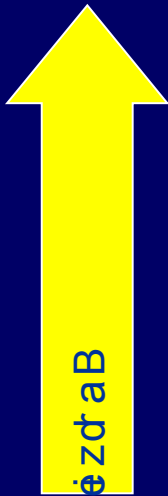
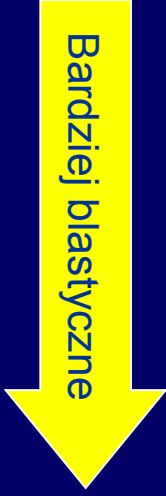


# Przerzuty osteolityczne czy osteoblastyczne?

- Wpływ profilu molekularnego....



# Występowanie przerzutów do kości

|                                                                                                       | nowotwór        | 5-letnia<br>chorobowość na<br>świecie w tys. <sup>1</sup> | Odsetek przerzutów<br>do kości, % <sup>2</sup> |                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>enzymy jęzika B | <b>Szpiczak</b> | <b>144</b>                                                | <b>95-100</b>                                  | <br>Bardziej blastyczne |
|                                                                                                       | Rak nerki       | 480                                                       | 20-25                                          |                                                                                                             |
|                                                                                                       | czerniak        | 533                                                       | 14-45                                          |                                                                                                             |
|                                                                                                       | rak pęcherza    | 1,000                                                     | 6-9                                            |                                                                                                             |
|                                                                                                       | rak tarczycy    | 475                                                       | 60                                             |                                                                                                             |
|                                                                                                       | rak płuca       | 1,394                                                     | 30-40                                          |                                                                                                             |
|                                                                                                       | rak piersi      | 3,860                                                     | 65-75                                          |                                                                                                             |
|                                                                                                       | rak prostaty    | 1,555                                                     | 65-75                                          |                                                                                                             |

1. Ferlay et al. IARC press, 2001. 2. Coleman. *Cancer*. 1997;80(suppl):1588-1594.

# Rekomendacje ASCO

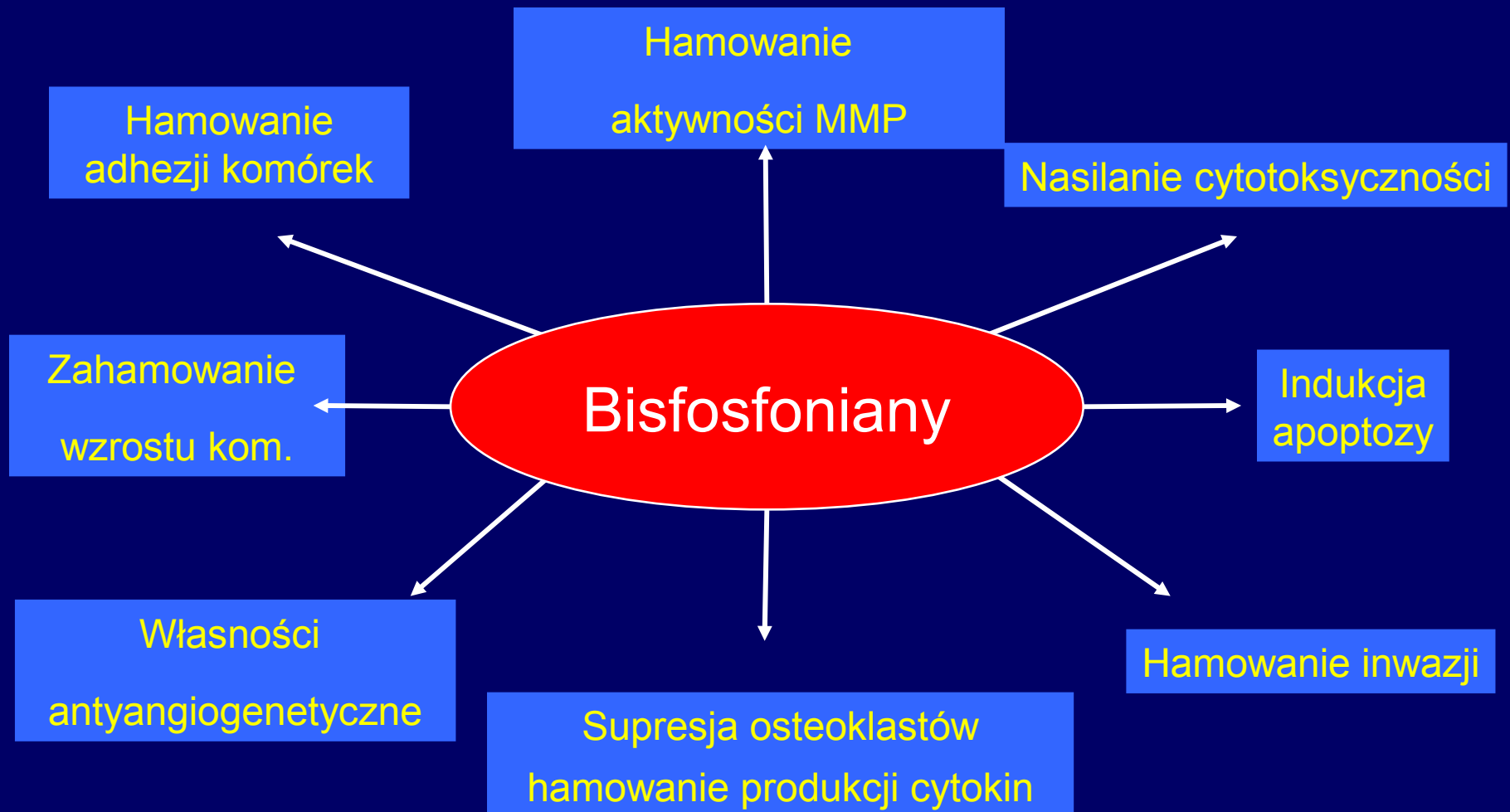
## Kiedy rozpoczynać?

- Ewidentne zmiany destrukcyjne w badaniu RTG kości
- Zmiany w kośćcu uwidocznione w scyntygrafii i CT lub NMR: “reasonable”
- Wyłączne zmiany w scyntygrafii : “not recommended”

## Kiedy zaprzestawać ?

- “...kontynuować do chwili znacznego pogorszenia stanu klinicznego chorego”

# Bisfosfoniany w leczeniu przerzutów do kości

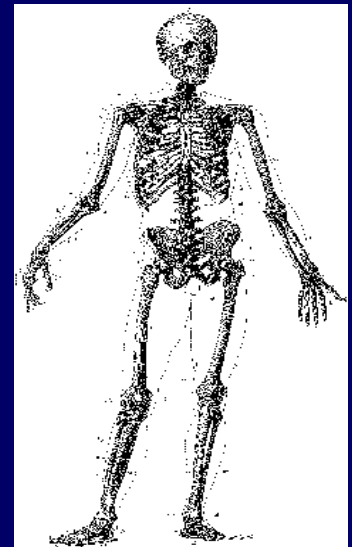


# Bisfosfoniany w leczeniu przerzutów do kości

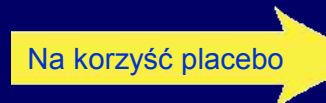
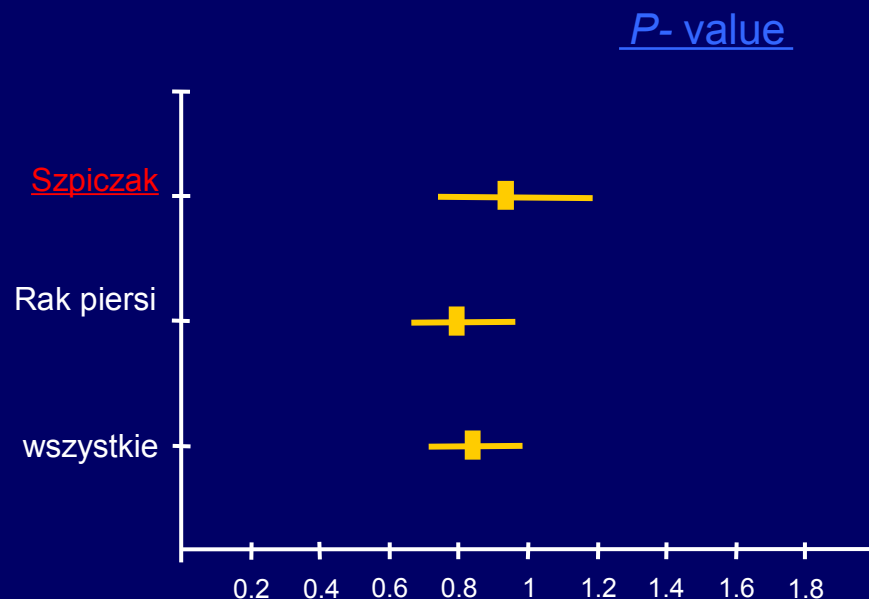
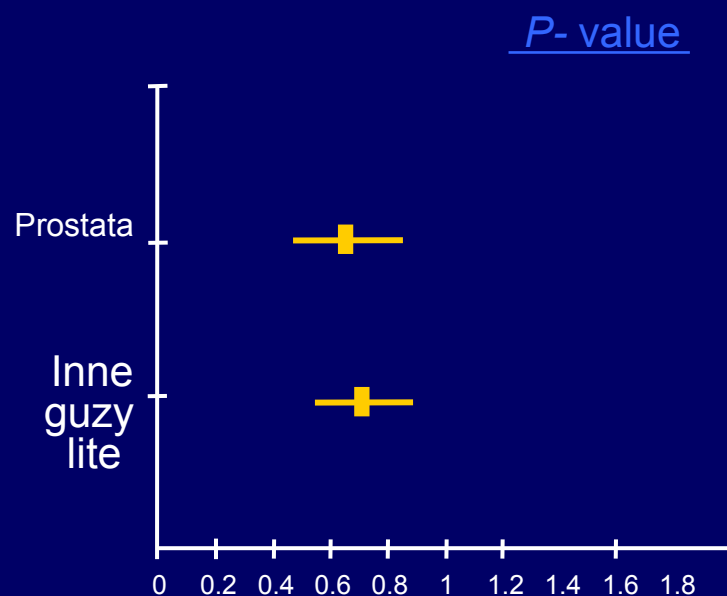
- Bisfosfoniany mogą wydłużać czas do wystąpienia poważnych zdarzeń kostnych (TTSRE, *time to skeletal-related event*) lub mogą zapobiegać ich wystąpieniu
- Bisfosfoniany nie leczą przerzutów nowotworowych do kości, ale zapobiegają wystąpieniu poważnych powikłań kostnych w przebiegu nowotworów
- Zasadnicze wskazania do zastosowania bisfosfonianów to hiperkalcemia nowotworowa oraz zmiany w układzie kostnym, które są istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń kostnych

# Cele leczenia przerzutów do kości

- zmniejszenie bólu
- zapobieganie złamaniom patologicznym
- poprawa komfortu życia

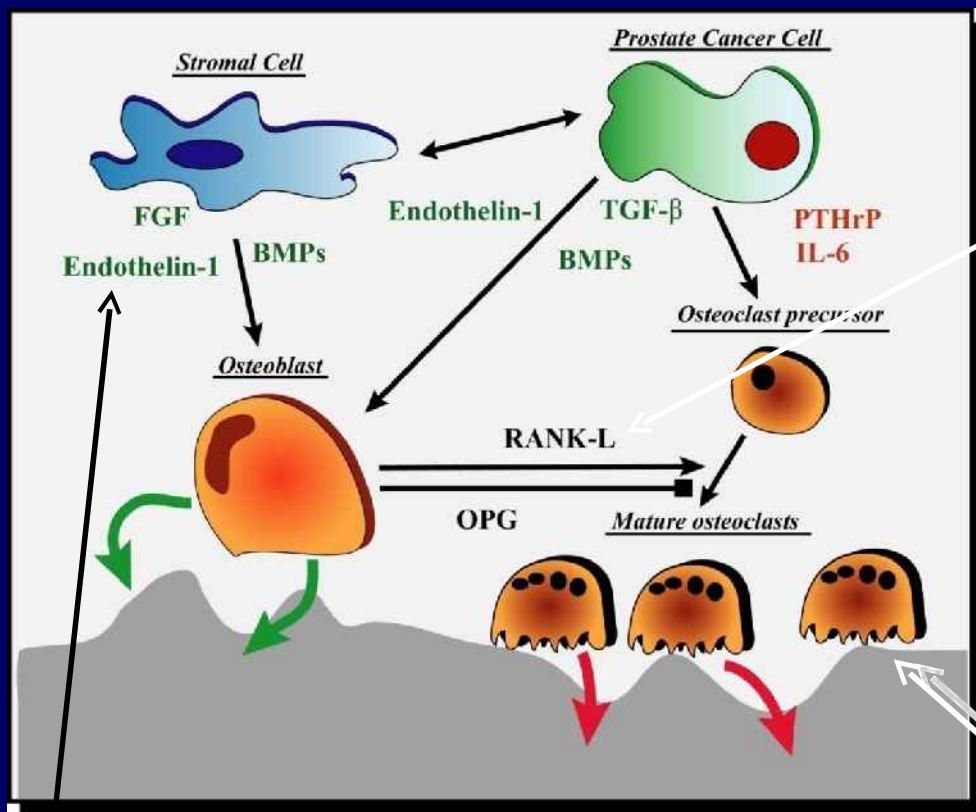


# Zoledronian redukuje ryzyko wystąpienia powikłań kostnych



ZOM = ZOMETA  
Pam = pamidronate

# Obszar aktualnych i potencjalnych możliwości leczenia zmian przerzutowych do kości



Inhibitor Rank-L

- Denosumab

Inhibitor Endothelin R

- Atrasentan
- ZD4054

Bifosfoniany

- Zoledronian
- Klodronian
- Ibandronat



# Rola leków przeciwbólowych

---

- **Zmniejszenie bólu**
- **Poprawa mobilności**
- **Poprawa jakości życia**

# Dobór leków

- Zgodny z natężeniem i mechanizmem bólu
  - Skala VAS
  - Ból tła vs ból przebijający
  - Ból nocyceptywny vs neuropatyczny
  - Dynamiczny aspekt monitorowania leczenia
- Unikanie NSAID's
- Szczególna rola tramadolu
- Przełamanie oporu przed lekami opioidowymi

# Fentanyl 12,5 mcg/h



# **Celowość wprowadzenia nowej dawki fentanylu – 12,5 mcg/h**

---

- **Łagodny początek terapii opioidowej**
- **Indywidualizacja, optymalizacja leczenia**
- **Możliwość precyzyjnego doboru dawki**
- **Minimalizacja wystąpienia działań niepożądanych**
- **Bezpieczna terapia osób starszych i wyniszczonych**

# Effentora

- **Tabletki podpoliczkowe z fentanylem (100, 200, 400, 600, 800 mikrogramów)**
- **Przerywanie bólu przebijającego**
  - **Działanie już po kilkunastu minutach**
- **Idealny profil toksyczności**
- **Dobra tolerancja**

# Morfina i jej pochodne

---

- Morfina o przedłużonym uwalnianiu
- Morfina o szybkim uwalnianiu (np. Sevredol)
- System przezskórny Transtec
- „Motylek”

# Osteonekroza

( miejscowe zapalenie z osteomyelitem)

---

- **Prawdopodobna przyczyna osteonekrozy to hamowanie fizjologicznej przebudowy kości**

*( „zamrażanie kości” pod wpływem wysokiego stężenia bifosfonianu, utrzymującego się od kilku miesięcy do kilku lat ! )*

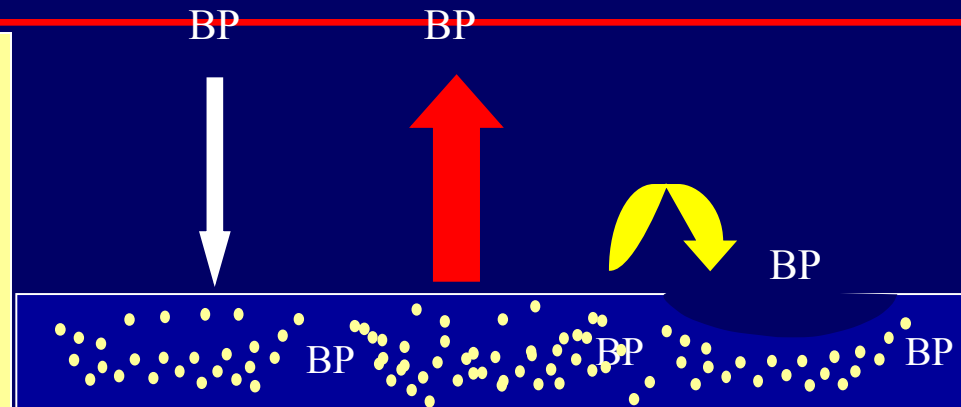


Osteonekroza szczęki po stosowaniu bisfosfonianów

# Wychwyt i odłączanie bisfosfonianów od powierzchni kości

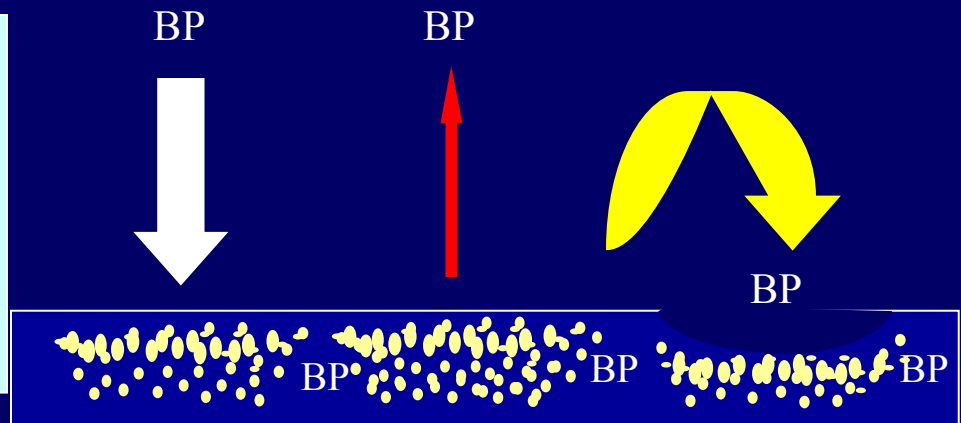
Bisfosfoniany o niskim powinowactwie  
(np. klodronian , Bonefos )

- Niewielki wychwyt zwrotny
- Znaczna desorpcja
- Niewielka ponowna adhezja
- Większa dyfuzja w tk. kostnej



Bisfosfoniany o wysokim powinowactwie  
Zoledronian, pamidronian, aledronian

- Znaczny wychwyt zwrotny
- Niska desorpcja
- Znaczna ponowna adhezja
- Mniejsza dyfuzja w tk. kostnej





- W sytuacjach medycznych mleko nie wystarcza
- Bifosfoniany opóźniają czas do pierwszego i każdego następnego SRE
- Nowe badania – nowe punkty końcowe
- QoL
- Nowe powikłania ?
- Potrzeba skuteczniejszych rozwiązań, zwłaszcza „profilaktycznych”

