

Zastosowanie izotopu strontu 89 u chorego z rakiem migdałka podniebiennego i bolesnymi przerzutami do kośćca obciążonego przewlekłą chorobą nerek – opis przypadku

The use of the isotope strontium 89 in a patient with palatine tonsil cancer, painful bone metastases and chronic kidney disease – a case report

Olgierd Chrabański^{1,2}, Magdalena Onyszczyk³

¹Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Clinica Medica sp.j.

³Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Megrez Sp. z o.o.

Streszczenie

W pracy zaprezentowano przypadek 66-letniego mężczyzny po zabiegu obustronnej tonsilektomii i następczej radioterapii z powodu rozpoznanego raka płaskonabłonkowego migdałka podniebiennego, z bolesnymi przerzutami do układu kostnego, obciążonego współistniejącą przewlekłą chorobą nerek. Jest to szczególnie trudna sytuacja kliniczna ze względu na zwiększone ryzyko farmakoterapii z użyciem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, mogących doprowadzić do dalszego upośledzenia funkcji nerek. Dzięki dwukrotnemu podaniu w trzymiesięcznym odstępie czasu izotopu strontu 89 uzyskano wielomiesięczną kontrolę dolegliwości bólowych, bez konieczności codziennego przyjmowania leków przeciwbólowych. Jednocześnie w kontrolnym badaniu scyntygraficznym kośćca nie uwidoczniło się ewidentnych nowych ognisk gromadzenia radioizotopu. Udowodniona wysoka skuteczność analgetyczna, dobra tolerancja leku przez pacjenta, a także dostępność terapii w ramach finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia powinny skłonić lekarzy do częstszego rozważenia zastosowania tej metody u chorych z bolesnymi przerzutami do kośćca.

Słowa kluczowe: przerzuty nowotworowe, kości, izotopy strontu promieniotwórcze.

Abstract

We present a case of a 66-year-old man with squamous cell carcinoma of the tonsil, painful skeletal metastases, and coexisting chronic kidney disease after bilateral tonsillectomy and followed by radiotherapy. It is particularly difficult clinical situation due to the increased risk of pharmacological treatment with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that can cause further impairment of renal function. Using twice the dose of the isotope strontium 89, in the three-month interval, several months mastering pain was achieved, without the need of daily painkillers. At the same time, control study of bone scintigraphy revealed no new evident osteoblastic lesions in skeleton. Proven high analgesic efficacy, good tolerability for the patient, and the availability of treatment under the National Health Fund should prompt physicians to consider more frequent use of this method in patients with painful bone metastases.

Key words: neoplasm metastasis, bones, strontium radioisotopes.

Adres do korespondencji:

Olgierd Chrabański, Zakład Medycyny Nuklearnej, Clinica Medica sp.j., ul. Edukacji 102, 43-100 Tychy, e-mail: olgierdchrabanski@gmail.com

WSTĘP

W ostatnich latach raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi (*head and neck squamous cell carcinoma*

– HNSCC) niezmiennie stanowią od 5,5% do 6,2% wszystkich zarejestrowanych w Polsce nowotworów złośliwych (ok. 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet), co przekłada się na ok. 5500 do 6000

nowych zachorowań i 3800 zgonów rocznie [1]. Raki płaskonabłonkowe regionu głowy i szyi dotyczą głównie krtani, stosunkowo często także migdałków i języka, rzadziej innych okolic jamy ustnej [2].

Raki płaskonabłonkowe ustnej części gardła, stanowiące ponad 90% wszystkich nowotworów tej okolicy, cechuje odmienność w profilu zaburzeń genetycznych i przebiegu klinicznym w porównaniu z innymi HNSCC [1]. U części chorych (10–70%) w etiopatogenezie odgrywa rolę infekcja wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) – przebieg nowotworów w tym przypadku jest mniej agresywny, a promieniowrażliwość wyższa. W zakresie ustnej części gardła, szczególnie okolic migdałków, większy jest udział raków płaskonabłonkowych nisko zróżnicowanych (stopień G3) oraz niezróżnicowanych typu nosogardłowego niż wysoko i średnio zróżnicowanych. Raki nisko zróżnicowane i niezróżnicowane charakteryzują się szybszym wzrostem miejscowym i wcześniej tworzą przerzuty w węzłach chłonnych oraz znacznie częściej dają przerzuty w narządach odległych (ok. 40%). Cechują się wysoką promienio-czułością i chemiowrażliwością, co nie jest niestety jednoznaczne z promienio- lub chemiowyleczalnością [1, 3].

Rak płaskonabłonkowy migdałka, zaliczany do grupy nowotworów ustnej części gardła, stanowi ok. 10% wszystkich raków okolicy głowy i szyi, co plasuje go na drugim miejscu po raku krtani wśród HNSCC [3]. W momencie rozpoznania zazwyczaj jest wyłącznie zaawansowany lokoregionalnie. Przerzuty odległe z raka migdałka występują rzadko (ok. 6,2% pacjentów) [4]. Dotyczą głównie płuc (ok. 60%), rzadziej kości (ok. 20%), wątroby, śródpiersia, nadnerczy, ośrodkowego układu nerwowego czy innych narządów [3]. Najczęstszą lokalizacją przerzutów do układu kostnego jest kręgosłup (ok. 13%), następnie czaszka (ok. 4%), żebra (ok. 3%) oraz kości długie (kość ramienna i udowa – ok. 2%). U ponad połowy pacjentów rozpoznaje się zmiany mnogie. Diagnostyka przerzutów odległych opiera się na metodach obrazowania, m.in. TK, MRI, PET, scyntygrafii kośćca. Postępowanie terapeutyczne w przypadku rozsiewu nowotworowego obejmuje leczenie chirurgiczne, chemioterapię, radioterapię oraz leczenie skojarzone. Radioterapia jest metodą z wyboru leczenia przerzutów z raka migdałka do kośćca [4].

OPIS PRZYPADKU

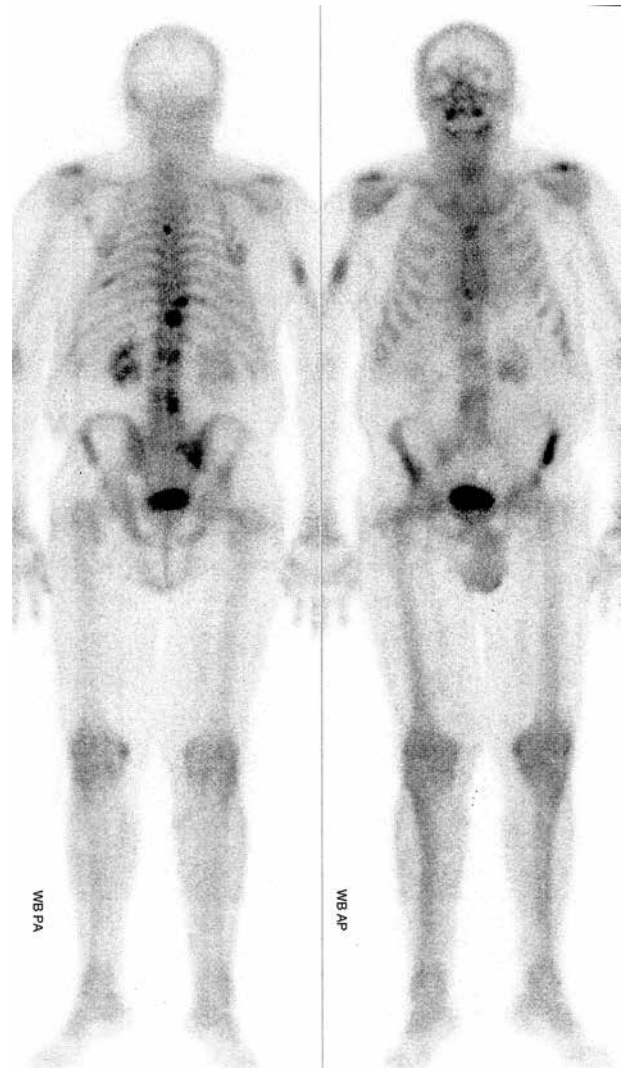
W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 66-letniego mężczyzny po zabiegu obustronnej tonsillektomii i następczej radioterapii z powodu rozpoznanego w lutym 2014 r. raka płaskonabłonkowego G3 migdałka podniebiennego prawego

w stopniu zaawansowania T1N3M0 w chwili rozpoznania. Chory jest wieloletnim palaczem tytoniu, obciążonym internistycznie przewlekłą chorobą nerek w stadium G3b na tle wielotorbielowości nerek. W badaniu PET-TK wykonanym w lipcu 2015 r. w celu wykluczenia miejscowej wznowy procesu nowotworowego uwidoczniono podwyższony metabolizm glukozy w kręgach L1 i L3, kości krzyżowej po stronie prawej, kościach biodrowych i trzonie kości ramiennej prawej, co przemawiało za rozsiewem procesu nowotworowego w wymienionych lokalizacjach. Uwidocznione zmiany metaboliczne odpowiadały w korespondującym badaniu TK ogniskom osteolizy w trzonie kręgu L3 o średnicy 31 mm oraz w prawym skrzydle kości krzyżowej o wymiarach poprzecznych 32 × 22 mm. W sierpniu 2015 r. pacjent przebył teleradioterapię paliatywną fotonami X na obszar kręgu L3 i kości krzyżowej, uzyskując częściowe zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz częściowe uwapnienie zmiany przerzutowej w trzonie kręgu L3.

W styczniu 2016 r. pacjent został skierowany do zakładu medycyny nuklearnej celem wykonania scyntygrafii układu kostnego. Uwidoczniono patologiczne gromadzenie radioznacznika w kręgach Th5, Th10, Th11, L1, L3, trzonie prawej kości ramiennej, trzonie mostka, kości krzyżowej i okolicy stawu krzyżowo-biodrowego prawego, tylnym odcinku żebra VIII po stronie lewej i X po stronie prawej oraz w kości biodrowej lewej w okolicy kolca biodrowego przedniego górnego (ryc. 1.). Zmiany te miały charakter przerzutowy. Ze względu na rozsiane zmiany w układzie kostnym i narastające dolegliwości bólowe pacjent został skierowany do zakładu medycyny nuklearnej celem kwalifikacji do leczenia izotopem strontu 89 (⁸⁹Sr).

W dniu wizyty kwalifikacyjnej chory uskarżał się na szczególnie silne bóle okolicy lędźwiowej i kości krzyżowej o wskazanym przez pacjenta natężeniu 6 punktów w skali VAS, leków przeciwbólowych wówczas nie stosował. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyłań od normy. Ciśnienie tętnicze 114/73 mm Hg, tętno 65/min, akcja serca miarowa, masa ciała 92 kg, wzrost 175 cm, BMI = 30,0. W wykonanym badaniu USG wątroba niepowiększona o prawidłowej echogeniczności, w prawym płacie podprzeponowo widoczna torbiel o średnicy 11 mm. Obie nerki bez cech zastojów z licznymi torbielami. W nerce prawej torbiele wielkości do 40 mm. Morfologia krwi obwodowej: eryocyty (RBC) 3,79 T/l (norma 4,5–6,0), leukocyty (WBC) 3,7 K/μl (norma 4,0–10,0), płytki krwi (PLT) 116 K/μl (norma 140–400), hemoglobina (HGB) 12,9 g/dl (norma 13,5–18,0), kreatynina 1,7 mg/dl (norma 0,7–1,4), wapń 9,65 mg/dl (norma 8,5–10,5), fosfor 3,12 mg/dl (norma 2,5–4,8). Chory spełniał kryteria kwalifikacji do paliatywnej terapii radioizotopowej. W dożyłnej iniekcji podano

izotop ^{89}Sr o aktywności 150 MBq. Po miesiącu od podania izotopu w czasie wizyty kontrolnej chory zgłaszał wyraźne zmniejszenie dolegliwości bólowych (VAS = 1), leków przeciwbólowych nie stosował. Parametry morfologii krwi obwodowej prezentowały się następująco: RBC 3,80 T/l (norma 4,63–6,08), WBC 3,74 K/ μl (norma 4,23–9,07), PLT 109 K/ μl (norma 130–400), HGB 13 g/dl (13,7–17,5), wapń 9,3 mg% (norma 8,8–10,2), fosfor 2,81 mg% (norma 2,7–4,5). Podczas kolejnej wizyty 7 tygodni po podaniu izotopu pacjent zaczął ponownie uskarżać się na dolegliwości bólowe okolicy krzyżowej po stronie prawej, poza tym w innych lokalizacjach nie odczuwał bólu. Uwagę zwracało dobre samopoczucie pacjenta i zgłaszana poprawa apetytu (przytył od ostatniej wizyty ok. 3 kg). Morfologia bez istotnych zmian poza niewielkim spadkiem ilości leukocytów. Po 10 tygodniach pacjent odbył trzecią wizytę kontrolną, zgłaszając podobne dolegliwości jak w czasie poprzedniej wizyty. W oznaczonej morfologii krwi obwodowej nie stwierdzono istotnych zmian parametrów względem wizyt poprzednich. Ze względu na dobry, choć niepełny efekt przeciwbólowy zasugerowano ponowne wykonanie scyntygrafii układu kostnego i ewentualnej kwalifikacji do podania izotopu ^{89}Sr . W ponownie wykonanym badaniu w maju 2016 r. uwidoczniono podobny rozkład radioznacznika jak poprzednio, niektóre ze zmian nieco się powiększyły, m.in. w trzonie mostka, jednak, co najważniejsze, nie stwierdzono ewidentnych nowych ognisk (ryc. 2). Po 3 miesiącach od pierwszej terapii parametry morfologii krwi obwodowej prezentowały się następująco: RBC 3,76 T/l (norma 4,63–6,08), WBC 3,66 K/ μl (norma 4,23–9,07), PLT 101 K/ μl (norma 130–400), HGB 12,5 g/dl (13,7–17,5), kreatynina 1,7 mg/dl (norma 0,7–1,2), GFR 40,78 ml/min/1,73 m² p.c. (norma > 60), wapń 9,9 mg% (norma 8,8–10,2), fosfor 2,78 mg% (norma 2,7–4,5). Chorego ponownie zakwalifikowano do terapii, podając drugą dawkę izotopu ^{89}Sr . Przez kolejne 7 tygodni utrzymywał się efekt przeciwbólowy jak po podaniu pierwszej dawki. Niestety, na wizycie po 8 tygodniach od podania drugiej dawki izotopu pacjent zgłaszał znaczne nasilenie dolegliwości bólowych w obrębie kręgosłupa lędźwiowego. W związku z tym lekarz prowadzący włączył w postaci doustnej preparaty: diklofenaku w dawce dobowej 75 mg, paracetamolu 325 mg z tramadolem 37,5 mg co 8 godzin oraz baklofen w dawce dobowej 10 mg. Pomimo zintensyfikowania leczenia uzyskano jedynie częściowe złagodzenie dolegliwości bólowych. Pogorszyły się parametry hematologiczne, a także funkcja nerek. W ostatniej wykonanej morfologii krwi obwodowej odnotowano następujące wyniki: RBC 3,52 T/l (norma 4,63–6,08), WBC 3,06 K/ μl (norma 4,23–9,07), PLT 91 K/ μl (norma 130–400), HGB 12,0 g/dl (13,7–17,5), kreatynina 2,18 mg/dl (norma 0,7–1,2), GFR 32,36 ml/min/1,73 m²

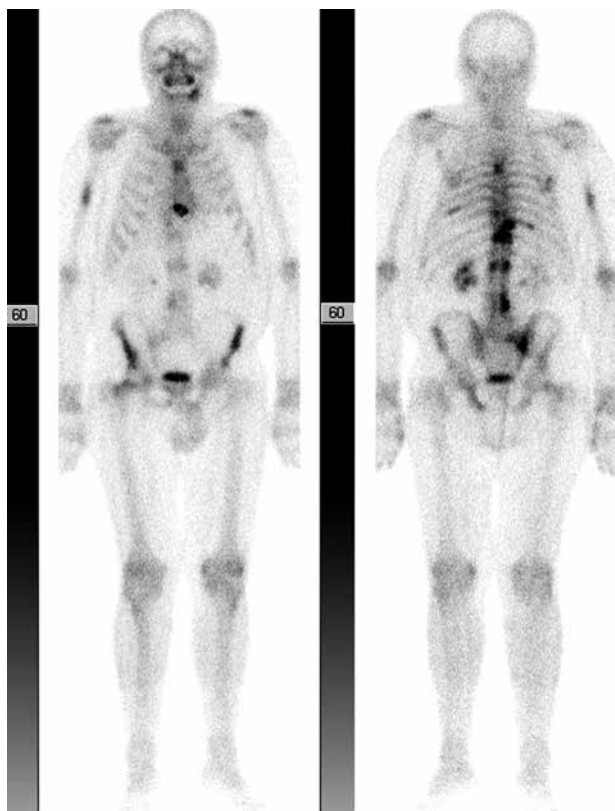


Ryc. 1. Badanie scyntygraficzne kośćca wykonane przed pierwszą kwalifikacją chorego do leczenia izotopem strontu 89. Uwidoczniono patologiczne gromadzenia radioznacznika w kręgosłupie, kościach miednicy, żebrach, trzonie mostka, trzonie kości ramiennej prawej

(norma > 60). Choroba postępuje, w wykonanym badaniu TK klatki piersiowej stwierdzono zmiany przerzutowe w węzłach chłonnych śródpiersia oraz podejrzane drobne guzki w obu płucach.

DYSKUSJA

Prezentowany przypadek ukazuje złożony problem kliniczny raka migdałka ze zmianami przerzutowymi w układzie kostnym oraz współistniejącego obciążenia pacjenta przewlekłą chorobą nerek. Przerzuty do kośćca najczęściej stwierdza się w przebiegu raka prostaty, sutka i płuc, choć mogą one występować również w raku nerki, tarczycy, pęcherza moczowego, szyjki macicy, endometrium i trzustki. U 70% pacjentów z przerzutami do układu kostnego ból występuje jako podstawowy objaw klinicz-



Ryc. 2. Badanie scyntygraficzne kośćca wykonane przed drugą kwalifikacją chorego do leczenia izotopem strontu ^{89}Sr . Powiększeniu uległo m.in. ognisko w trzonie mostka, jednak ewidentnych nowych ognisk patologicznego gromadzenia radioznacznika nie stwierdzono. Badania pierwsze i drugie zostały wykonane dwiema różnymi gamma-kamerami

ny. Opisany jest on przez chorych jako silny lub bardzo silny, zwiększający się wraz ze wzrostem aktywności ruchowej i nieustępujący w spoczynku. Patomechanizm bólu kostnego jest złożony i polega m.in. na: destrukcji tkanki kostnej, której mogą towarzyszyć złamania i mikrozlamania, wzroście ciśnienia wewnątrz kości i rozciągnięciu bogatej w zakończenia nocyceptywne okostnej oraz na wydzielaniu mediatorów bólu (prostaglandyna E, cytokiny – IL-1, IL-6, TNF- α). Opisuje się również zjawisko nadwrażliwości nerwowej spowodowanej wydzielaniem przez komórki nowotworowe czynników obniżających pH wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe, podnoszące pobudliwość neuronów aferentnych, które prowadzą impulsy do mózgu. Dodatkowo objawy bólowe mogą być związane z naciekiem i uciskiem gałęzi nerwowych, szczególnie korzeni nerwowych w obrębie kanału kręgowego. Należy pamiętać, że pacjenci, u których bóle kostne wiążą się bezpośrednio z naciekiem w obrębie kanału kręgowego i uciskiem na rdzeń kręgowy, nie mogą być kwalifikowani do paliatywnego leczenia radioizotopowego z powodu konieczności pilnego odbarczenia kanału kręgowego na drodze chirurgicznej lub w wyniku radioterapii. Skierowania do zakładu

medycyny nuklearnej celem kwalifikacji do paliatywnego leczenia przeciwbólowego z użyciem radioizotopów rzadko spotyka się w przebiegu nowotworów innych niż rak prostaty, sutka i płuc. Wynika to z częstości zachorowań na poszczególne typy nowotworów, a także z braku przekonania lekarzy do możliwości zastosowania tej terapii w innych przypadkach. Wskazaniem do stosowania chlorku strontu – $^{89}\text{SrCl}_2$ – jest leczenie bólu spowodowanego przerzutami nowotworowymi do kości we wszystkich typach nowotworów powodujących osteoblastyczne przerzuty, które są potwierdzone w badaniu scyntygraficznym kośćca. Izotop ^{89}Sr w 99,9% emituje promieniowanie β o maksymalnym zasięgu w tkankach do 8 mm. Zastosowany w świecie po raz pierwszy w 1941 r., a w Europie w 1976 r. był obiektem wielu badań, w których potwierdził swoją skuteczność w leczeniu i łagodzeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości. W postaci podawanej pacjentowi występuje jako chlorek strontu i będąc analogiem wapnia, gromadzi się w obrębie osteoblastów, w okolicy zmiany nowotworowej w kości. W znacznie większym stopniu kumuluje się w obrębie zmiany przerzutowej niż w zdrowej kości. Stosunek dawki pochłoniętej pomiędzy ogniskiem przerzutowym a szpikiem po podaniu ^{89}Sr wynosi zazwyczaj 10 : 1. Dzięki relatywnie długiemu okresowi półtrwania, wynoszącemu 50,5 dnia, po jednorazowym podaniu można się spodziewać długotrwałego działania przeciwbólowego, najczęściej trwającego 4–6 miesięcy. Zastosowanie izotopu ^{89}Sr prowadzi do wyraźnego zmniejszenia dolegliwości bólowych u ok. 80% chorych z przerzutami raka prostaty i u 83% chorych z przerzutami raka sutka (w tym w ok. 25–30% obserwuje się całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych). Jako efekt uboczny jego podania obserwuje się najczęściej przemijającą leukopenię. Wydalany jest z moczem chorego, który może być źródłem skażenia otoczenia. U pacjentów niekontrolujących mikcji zaleca się założenie cewnika. Nie jest konieczna izolacja pacjenta od rodziny, gdyż promieniowanie, jakie emituje chory w momencie opuszczenia zakładu medycyny nuklearnej, jest znikome [5].

Kwalifikując pacjenta do leczenia izotopem ^{89}Sr , należy wziąć pod uwagę wynik badania scyntygraficznego kośćca, który powinien potwierdzać wychwyt bifosfonianów znakowanych technetem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ w ogniskach przebudowy nowotworowej, dodatkowo wyniki innych badań obrazowych (zdjęcia rentgenowskie, badania TK i MR), należy wykluczyć obecność niestabilnych złamań patologicznych lub zagrażającej kompresji rdzenia kręgowego. W zakresie morfologii krwi obwodowej spełnione powinny być następujące kryteria: WBC > 3,0 G/l, RBC > 3,0 T/l, HGB > 10,0 g%, PLT > 100 G/l, parametry funkcji nerek (przeciwwskazaniem do poda-

nia są wartości mocznika > 12 mmol/l i kreatyniny > 150 mmol/l) oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej, ocena kliniczna stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia. Nie należy jednak rezygnować z próby kwalifikacji pacjenta z minimalnie niższymi wartościami parametrów morfologicznych, gdyż producent preparatu chlorku strontu 89, firma Polatom, dopuszcza jego podanie nawet przy wartościach WBC $> 2,4$ G/l i PLT > 60 G/l. Podkreśla się możliwość podawania kolejnych dawek radioizotopu, jeśli po podaniu pierwszej uzyskano korzystny efekt, który z czasem zanika [5].

Prezentowany przypadek kliniczny ukazuje trudności, jakie napotyka lekarz u pacjenta z rozsiaaną chorobą nowotworową do układu kostnego, silnymi dolegliwościami bólowymi oraz przewlekłą chorobą nerek zmniejszającą w znacznym stopniu bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Retrospektywnie oceniając historię choroby pacjenta i dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie izotopem ^{89}Sr , należy uznać, że decyzja lekarza prowadzącego o takim wyborze terapii przeciwbólowej była niezwykle trafna. Obecnie podkreśla się, że leczenie z użyciem izotopów promieniotwórczych warto zastosować już we wczesnej fazie leczenia bolesnych zmian przerzutowych w kościach. W opisanym przez autorów przypadku nie odnotowano działań ubocznych leczenia w postaci supresji szpiku kostnego, a osiągnięty efekt przeciwbólowy pozwolił uzyskać wysoką jakość życia pacjenta przez kilka miesięcy, jednocześnie nie narażając chorego na możliwe uszkodzenie nerek spowodowane długotrwałym przyjmowaniem NLPZ. Podawanie NLPZ w sytuacji zmniejszonego przepływu przez nerki u chorego z przewlekłą chorobą nerek zwiększa ryzyko upośledzenia funkcji tego narządu. Mechanizm działania NLPZ polega na hamowaniu czynności cyklooksygenaz prostaglandynowych COX-1 i COX-2, niezbędnych do przemian metabolicznych kwasu arachidonowego. W efekcie NLPZ hamują wytwarzanie prostaglandyn (PGE), które na obwodzie rozszerzają naczynia krwionośne. Prostaglandyna E_2 w nerkach warunkuje także prawidłowe funkcjonowanie procesów filtracji i resorpcji. Niesteroidowe leki przeciwzapalne działające głównie na COX-1, hamując produkcję PGE_2 i PGI_2 w nerkach, mogą powodować zmniejszenie perfuzji nerkowej, retencję sodu i wody, a co za tym idzie – prowadzić do wystąpienia ostrej niewydolności nerek [6]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne mają niewielki wpływ na funkcje nerek u ludzi zdrowych, jednak u pacjentów z m.in. przewlekłą chorobą nerek powstawanie i rola PGE są znaczące [7].

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kawecki A, Nawrocki S, Golusiński W. Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
2. Rusin P, Markiewicz L, Majsterek I. Genetic predeterminations of head and neck cancer. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2008; 62: 490-501.
3. Dobelbower MC, Nabell L, Markert J i wsp. Cancer of the tonsil presenting as central nervous system metastasis: A case report. *Head Neck* 2009; 31: 127-30.
4. Xiaoming Li, Yupeng Shen, Bin Di and Qi Song (2012). Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, Prof. Xiaoming Li (Ed.), ISBN: 978-953-51-0024-9, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/squamous-cell-carcinoma/metastasis-of-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-hnsc>
5. Chrabański O. Radionuclide therapy of bone metastases in view of α -emitters appearance. *Med Paliat* 2015; 7: 101-105.
6. Janiec W. Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji tom 1. W: Niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwgorączkowe i leki przeciwreumatyczne – Janiec W, Czarniecki R (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008; 917-922.
7. Brunton L, Lazo J, Parker K. Farmakologia Goodmana & Gilmana. Tom 1. Buczek W (red. wyd. pol.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007; 727.