

# Ocena wczesnego efektu przeciwbólowego leczenia izotopem strontu 89

## *Assessment of the early analgesic effect of strontium 89 isotope treatment*

Olgierd Chrabański<sup>1,2</sup>, Tomasz Gołąb<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Radiodiagnostyki, Radiologii Zabiegowej i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, Clinica Medica sp.j., Tychy

### Streszczenie

**Wstęp:** Rosnąca liczba chorych na nowotwory złośliwe skutkuje powiększaniem się grupy pacjentów cierpiących z powodu przerzutów do układu kostnego. Po wątrobie i płucach kości są trzecim najczęstszym miejscem lokalizowania się przerzutów nowotworowych. Wśród leków mogących zmniejszyć ból, a co za tym idzie zwiększyć komfort życia należy wymienić izotop strontu 89 (<sup>89</sup>Sr). <sup>89</sup>Sr został po raz pierwszy zastosowany w 1941 r. Był przedmiotem wielu badań, w których potwierdzono jego skuteczność w leczeniu i łagodzeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości. Pacjentowi podawany jest w postaci chlorku strontu. 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. Celem pracy była ocena wczesnych efektów leczenia przeciwbólowego rozsiewu do kości z wykorzystaniem izotopu <sup>89</sup>Sr.

**Materiał i metody:** Praca miała charakter retrospektywny. Przeanalizowano 16 podań izotopu strontu u 12 chorych zakwalifikowanych do leczenia z powodu nasilonych dolegliwości bólowych w przebiegu rozsiewu choroby nowotworowej do kośćca. W obserwowanej grupie znalazły się również rzadkie przypadki leczenia rozsiewu do kości m.in. raka migdałka podniebiennego, raka szyjki macicy i mięsaka macicy.

**Wyniki:** Skuteczność leczenia przeciwbólowego w materiale własnym wyniosła 93,75% z przeprowadzonych terapii. Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie dolegliwości bólowych po zastosowanej terapii.

**Wnioski:** Udowodniona wysoka skuteczność analgetyczna, szybkie działanie przeciwbólowe, a także dostępność terapii w ramach finansowania przez Narodowy Fundusz Zdrowia powinny skłonić lekarzy do częstszego rozważenia stosowania tej metody u chorych z bolesnymi przerzutami do kośćca.

**Słowa kluczowe:** przerzuty do kości, ból, <sup>89</sup>Sr.

### Abstract

**Introduction:** The growing number of patients with malignant neoplasms also results in an increase in the number of patients suffering from bone metastases. After the liver and lungs, bones are the third most common location for metastasis. Among the therapies that may reduce the patient's pain and thus increase the quality of life, the administration of the strontium 89 (<sup>89</sup>Sr) isotope should be mentioned. The isotope strontium 89 was used for the first time in 1941. It was the subject of many studies in which the effectiveness of treating pain caused by bone metastases was confirmed. The aim of the study was to assess the early analgesic effects of bone metastases treatment with the use of isotope <sup>89</sup>Sr.

**Material and methods:** It was retrospective study. 16 isotope administrations were analyzed in 12 patients qualified for <sup>89</sup>Sr treatment due to severe pain from bone metastases. In analysed group there were also rare cases of bone dissemination from palatine tonsil cancer, cervical cancer and uterine sarcoma.

**Results:** There was statistical significance in pain decrease after treatment. The effectiveness of analgesic treatment in our own material was 93.75% of the conducted therapies.

**Conclusions:** Proven high analgesic efficacy 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:** bone metastases, pain, <sup>89</sup>Sr.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Olgierd Chrabański, Zakład Radiodiagnostyki, Radiologii Zabiegowej i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: olgierdchrabanski@gmail.com

## WSTĘP

Rosnąca liczba chorych na nowotwory złośliwe skutkuje powiększaniem się grupy pacjentów cierpiących z powodu przerzutów do układu kostnego. Po wątrobie i płucach kości są trzecim najczęstszym miejscem lokalizowania się przerzutów nowotworowych [1]. Wśród terapii mogących zmniejszyć ból chorego i co za tym idzie zwiększyć komfort życia należy wymienić podanie izotopu strontu 89 ( $^{89}\text{Sr}$ ).

$^{89}\text{Sr}$  w 99,9% emituje promieniowanie  $\beta$  o maksymalnym zasięgu w tkankach do 8 mm [2]. Zastosowany po raz pierwszy w 1941 r. był przedmiotem wielu badań, w których potwierdził swoją skuteczność w leczeniu i łagodzeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości [3, 4]. Pacjentowi podawany jest w postaci chlorku strontu. 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  $^{89}\text{Sr}$  wynosi zazwyczaj 10 : 1 [3, 4].

Złagodzenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych występuje w okresie od jednego do trzech tygodni i efekt ten utrzymuje się przeciętnie do kilku miesięcy [5].

W publikacjach najczęściej odnotowana jest skuteczność leczenia w przypadkach rozsiewu do kośćca raka gruczołu krokowego, raka piersi i raka płuca.

Celem pracy była ocena wczesnych efektów leczenia (średnio po 21 dniach od podania) w materiale własnym uwzględniającym zastosowanie  $^{89}\text{Sr}$  również w rzadkich przypadkach rozsiewu do kości m.in. raka migdałka podniebiennego, raka szyjki macicy i mięsaka macicy.

## MATERIAŁ I METODY

Praca miała charakter retrospektywny. Przeanalizowano 16 podań izotopu u chorych zakwalifikowanych do leczenia  $^{89}\text{Sr}$  z powodu nasilonych dolegliwości bólowych w przebiegu rozsiewu choroby nowotworowej do kośćca. Wszystkie osoby były kwalifikowane i leczone w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Clinica Medica sp.j. w Tychach w latach 2015–2018. Leczonych było 12 pacjentów: 8 mężczyzn i 4 kobiety. Jeden mężczyzna otrzymał leczenie trzykrotnie, jedna kobieta i jeden mężczyzna

leczeni byli dwukrotnie, pozostali otrzymali jedno podanie radioizotopu  $^{89}\text{Sr}$ . Klasyfikując podania izotopu, ze względu na chorobę zasadniczą 8 podań radioizotopu  $^{89}\text{Sr}$  wykonano u chorych z rozpoznaniem raka gruczołu krokowego, w tym jeden z chorych leczony był trzykrotnie, 3 podania wykonano u pacjentek z rakiem piersi, w tym jedna chora była leczona dwukrotnie, 1 podanie wykonano u pacjentki z rakiem szyjki macicy, 2 podania wykonano u pacjenta z rakiem migdałka podniebiennego, 1 podanie wykonano u chorej z mięsakiem macicy, 1 podanie u chorego z rakiem nerki. Podawany był dożylnie preparat wyprodukowany przez firmę POLATOM o aktywności 150 MBq. Kwalifikacja do podania izotopu odbywała się zgodnie ze standardową procedurą. Uwzględniono kryteria pochodzące z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej obejmujące:

- wynik badania scyntygraficznego potwierdzającego wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem 99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) w ogniskach przebudowy nowotworowej,
- wyniki innych badań obrazowych (zdjęcia rentgenowskie, badania wykonane tomografem komputerowym i/lub rezonansem magnetycznym),
- wykluczenie obecności niestabilnych złamań patologicznych lub zagrażającej kompresji rdzenia kręgowego,
- parametry morfologii krwi:  $L > 3,0 \text{ G/L}$ ,  $E > 3,0 \text{ T/L}$ ,  $\text{Hgb} > 10,0 \text{ g\%}$ ,  $\text{PLT} > 100 \text{ G/L}$ ,
- parametry funkcji nerek oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej (wykluczenie niewydolności nerek oraz hiperkalcemii),
- ocenę kliniczną stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia [6].

U pacjentów po podaniu  $^{89}\text{Sr}$  brano pod uwagę ewentualny spadek nasilenia dolegliwości bólowych zgłaszanych na wizycie kontrolnej względem stanu sprzed leczenia z użyciem skali natężenia bólu VAS (od 0 do 10 punktów). Istotność statystyczną zmniejszenia natężenia bólu po zastosowaniu terapii  $^{89}\text{Sr}$  oceniono testem *t*-Studenta z użyciem programu w wersji testowej PQStat – Statystyczne Oprogramowanie Obliczeniowe. W obliczeniach założono poziom istotności statystycznej  $\alpha = 0,05$ .

Żaden z leczonych pacjentów nie miał w okresie obserwacji zwiększonej dawki leków przeciwbólowych.

**Tabela 1.** Rozpoznanie zasadnicze oraz leczenie prowadzone przed podaniem <sup>89</sup>Sr

Lp.	Płeć	Rozpoznanie zasadnicze	Leczenie chirurgiczne	Radio-terapia	Chemo-terapia	Hormono-terapia	Brachy-terapia
1	M	rak gruczołu krokowego		X		X	
2	K	mięsak macicy	X	X	X		
3	K	rak piersi	X	X	X	X	
4	K	rak piersi		X		X	
5	M	rak gruczołu krokowego		X		X	
6	M	rak gruczołu krokowego		X	X	X	
7	M	rak gruczołu krokowego		X	X		
8	M	rak nerki	X	X	X		
9	M	rak gruczołu krokowego		X	X	X	
10	M	rak gruczołu krokowego		X	X	X	
11	K	rak szyjki macicy		X	X		X
12	M	rak gruczołu krokowego		X	X	X	
13	M	rak migdałka podniebiennego	X	X			
14	M	rak migdałka podniebiennego	X	X			
15	K	rak piersi	X	X	X	X	
16	M	rak gruczołu krokowego			X	X	X

Wszyscy chorzy przed podaniem izotopu <sup>89</sup>Sr mieli przeprowadzone leczenie onkologiczne (tabela 1).

Terapia <sup>89</sup>Sr miała charakter paliatywny.

## WYNIKI

W grupie badanej znajdowali się pacjenci w wieku od 42 lat do 81 lat, średnio 67 lat, SD = 11 lat. Wizyta kontrolna, podczas której oceniano efekt przeciwbólowy, odbywała się między 2. a 5. tygodniem po podaniu izotopu, średnio 21 dni ± 6 dni. Średni czas w latach od rozpoznania choroby nowotworowej do podania <sup>89</sup>Sr wyniósł 5 lat ± 3 lata, minimalnie 2 lata, maksymalnie 16 lat, SD = 3 lata. W dniu podania <sup>89</sup>Sr średnia wartość hemoglobiny wynosiła 12,1 g/dl, minimalna 10,5 g/dl, maksymalna 13,9 g/dl, SD = 0,9 g/dl.

W 15 z 16 przeprowadzonych terapii pacjent zgłosił na wizycie kontrolnej spadek dolegliwości bólowych w porównaniu ze stanem przed leczenia. Skuteczność leczenia przeciwbólowego w materiale własnym wyniosła 93,75% z przeprowadzonych terapii.

Średnia liczba punktów w skali VAS przed leczeniem wynosiła 6,75, po leczeniu 3,88, potwierdzono istotny statystycznie spadek natężenia dolegliwości bólowych ( $p < 0,0001$ ).

Chorzy nie zgłaszali działań niepożądanych na wizycie kontrolnej. W morfologii krwi obwodowej, biorąc pod uwagę parametry ilościowe erytrocytów,

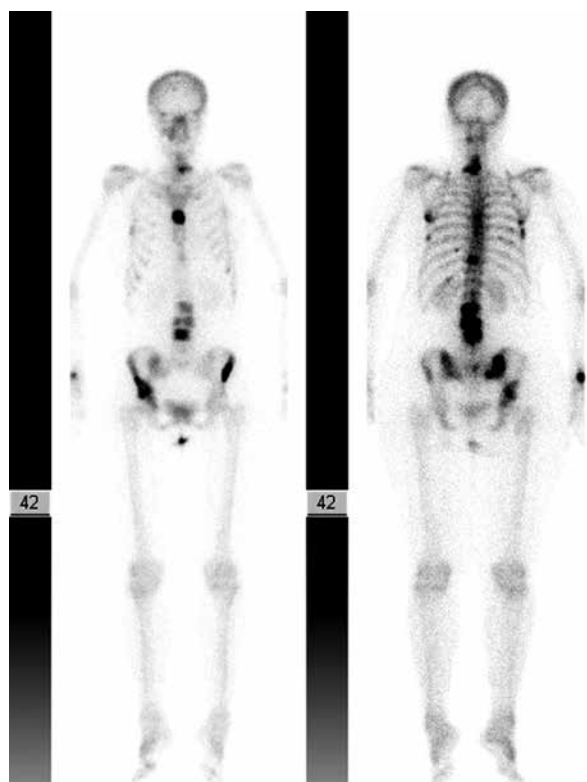
leukocytów oraz płytek krwi, na wizycie kontrolnej nie stwierdzono istotnych odchyżeń od normy.

W dalszej ocenie parametrów morfologii krwi obwodowej po średnio  $51 \pm 9$  dniach od podania u dwóch chorych stwierdzono toksyczność 3. stopnia (liczba płytek krwi 25 000–49 000/ $\mu$ l), odpowiednio 48 000 i 44 000 płytek/ $\mu$ l.

## DYSKUSJA

Okada, badając grupę 15 kobiet z rozsiałym do kośćca rakiem piersi, wykazał spadek natężenia dolegliwości bólowych u 11 z nich (73,3%) na wizycie kontrolnej w przedziale czasowym 1–2 miesięcy po podaniu <sup>89</sup>Sr [7]. Furubayashi w pracy obejmującej 18 pacjentów z rozpoznaniem raka prostaty, badając ewentualny spadek dolegliwości bólowych co 2 tygodnie aż do 3. miesiąca po podaniu <sup>89</sup>Sr, stwierdził efekt przeciwbólowy u 13 chorych, co stanowiło 72,2% badanej grupy [8]. W obu powyżej zacytowanych pracach odsetek przypadków, w których udało się uzyskać zmniejszenie dolegliwości bólowych, jest nieco niższy od obserwowanego w materiale własnym, w pracach tych mamy podobnie małe jak w materiale własnym grupy badawczej.

Ye w grupie 126 chorych z rozpoznaniem rakiem płuca i bolesnymi przerzutami do kośćca wskazał skuteczność leczenia na poziomie 75,4%, pierwsze efekty analgetyczne występowały przeważnie między 1. a 2. tygodniem po zastosowaniu leczenia.



**Ryc. 1.** Mnogie ogniska wzmożonego gromadzenia MDP-Tc-99m wskazują na liczne przerzuty do układu kostnego pacjentki z rakiem piersi

W grupie kontrolnej autor tej pracy obserwował 120 pacjentów – 71 chorych z rakiem piersi i 49 z rakiem prostaty, wykazując bardzo wysoką skuteczność przeciwbólową, sięgającą 95% chorych [9]. Baba i współpracownicy oceniali efekt podania  $^{89}\text{Sr}$  wspomagany terapią kwasem zoledronowym u 51 pacjentów, osiągając skuteczność na poziomie 94% między a 3. miesiącem od terapii [10]. W cytowanych pracach w grupach z odsetkiem skuteczności terapii powyżej 90% przypadków wyniki są zbliżone do materiału własnego. Należy jednak mieć na uwadze, iż w pracy Baby i współpracowników terapia była wspomagana podaniem kwasu zoledronowego, jak również to, że grupy badane były znacznie liczniejsze w pracy Baby oraz Ye niż w obserwacji własnej.

Jager w swojej pracy przytacza 9 artykułów naukowych skupiających się na efekcie przeciwbólowym  $^{89}\text{Sr}$  opublikowanych w latach 1985–1995, ukazując rozbieżne wyniki uzyskanej odpowiedzi na leczenie, zawierające się w przedziale od 48% do 95%. Wskazuje również początek działania przeciwbólowego terapii między 1. a 2. tygodniem od podania izotopu [11].

Zorga i współpracownicy w co najmniej trzymiesięcznej obserwacji grupy 49 pacjentów po podaniu  $^{89}\text{Sr}$  stwierdzili bardzo dobry efekt przeciwbólowy u 20%, dobry u 41%, zadowolający u 16%, łącznie u 77% badanej grupy [12].

## WNIOSKI

Uzyskana bardzo wysoka skuteczność terapii  $^{89}\text{Sr}$  w materiale własnym w zakresie wczesnego efektu przeciwbólowego powinna skłonić do częstszego rozważenia zastosowania terapii izotopowej u chorych z bólami w przebiegu rozsiewu choroby nowotworowej do kośćca.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Terlikiewicz J, Makarewicz R. Ból kostny u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Med Paliat Prakt* 2008; 2: 1-8.
2. Szefer J, Zuchora Z. Radioizotopy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości. *Wiad Lek* 2004; 57: 280-283.
3. Birkenfeld B, Listewnik M. *Medycyna nuklearna – obrazowanie molekularne*. Wyd PUM, Szczecin 2011; 135-141.
4. Królicki L. *Medycyna nuklearna*. Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa 1996.
5. Lass P. Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kości. *Współcz Onkol* 2001; 5: 185-187.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej. Leczenie przerzutów do układu kostnego (terapia przeciwbólowa). *Sr-89*: 79-82.
7. Okada Y, Abe T, Shinozaki M i wsp. Strontium-89 therapy for breast cancer bone metastases: pain relief effects and predictive factors. *Adv Breast Cancer Res* 2018; 7: 250-257.
8. Furubayashi N, Negishi T, Ura S i wsp. Palliative effects and adverse events of strontium-89 for prostate cancer patients with bone metastasis. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 257-263.
9. Ye X, Sun D, Lou C. Comparison of the efficacy of strontium-89 chloride in treating bone metastasis of lung, breast, and prostate cancers. *J Can Res Ther* 2018; 14: 36-40.
10. Baba K, Kaida H, Hattori C i wsp. Tumoricidal effect and pain relief after concurrent therapy by strontium-89 chloride and zoledronic acid for bone metastases. *Hell J Nucl Med* 2018; 21: 15-23.
11. Jager P, Kooistra A, Piers D. Treatment with radioactive  $^{89}\text{Sr}$  for patients with bone metastases from prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 929-934.
12. Zorga P, Birkenfeld B, Listewnik M i wsp. Efektywność paliatywnej terapii przeciwbólowej strontem-89 u pacjentów z przerzutami do kośćca. *Annales Academiae Medicae Estetivensis/Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2011; 57: 49-53.