

Większość chorych z rozszanymi przerzutami do kości odczuwa ból. Dożylne podanie radioizotopów o powinowactwie do zmian przerzutowych w kośćcu jest alternatywą w stosunku do tradycyjnej radioterapii. Złagodzenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych występuje w okresie od 1 do 3 tyg. i efekt ten utrzymuje się przeciętnie do kilku mies. Praca omawia rolę terapii radioizotopowej, poprawę jakości życia, wskazania i przeciwwskazania, powikłania i aspekty ekonomiczne tej metody.

Słowa kluczowe: terapia radioizotopowa, przerzuty nowotworowe do kości.

Most patients with bone metastases experience painful symptoms. Systemic radioisotope therapy is an alternative to traditional hemibody radiation in cases of multiple, diffuse metastases. Usually given as a single i.v. slow-push infusion it gives a pain relief beginning after one to three weeks, with a mean duration up to several months, depending of the kind of a radioisotope applied. This paper reviews the role of unsealed source therapy with these bone-seeking radiopharmaceuticals in palliating pain and improving quality of life. Indications, contraindications and complications of this therapy, as well as cost-benefit aspects are discussed.

Key words: radionuclide therapy, bone metastases.

Radioterapia izotopowa przerzutów nowotworowych do kośćca

Radionuclide therapy of bone metastases

Piotr Lass

Zakład Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Gdańsku

WSTĘP

Walka z bólem wynikającym z przerzutów nowotworowych do kości nie jest łatwa. Narkotyczne środki przeciwbólowe początkowo dają dobre efekty, ale z upływem czasu ich skuteczność zmniejsza się, a leczenie nimi wywołuje wiele skutków niepożądanych. Przydatność radioterapii ze źródeł zewnętrznych maleje przy uogólnionym rozsiewie przerzutów do kośćca, ponadto ryzyko uszkodzenia tkanek otaczających ogranicza wskazania do ponownej radioterapii [1, 2]. Ostatnio coraz częściej w paliatywnym leczeniu przerzutów kostnych stosuje się radioterapię izotopową. Poniższy artykuł omawia mechanizm działania, wskazania i przeciwwskazania do terapeutycznego stosowania izotopów promieniotwórczych w tej grupie chorych.

DZIAŁANIE TERAPEUTYCZNE RADIOIZOTOPÓW

Radioizotopy używane w leczeniu przerzutów kostnych są emiterami promieniowania *beta* (strumienia elektronów). Radioizotopy te, gromadząc się w ognisku przerzutowym, powodują jego wybiórcze napromienienie ze względnym oszczędzeniem tkanek otaczających. Niektóre radioizotopy emitują również przenikliwe promieniowanie *gamma*, jednak o tak niewielkim nasileniu, że jego wpływ na otoczenie jest albo bez znaczenia, albo łatwo go zminimalizować. Terapię tę można zatem prowadzić w trybie ambulatoryjnym.

Ból występujący w przebiegu przerzutów kostnych jest głównie, aczkolwiek nie wyłącznie, pochodzenia okostnowego – dochodzi do niego przy wzroście ciśnienia w ognisku powyżej 50 mmHg. Podanie izotopu powoduje zniszczenie części komórek nowotworowych, zmniejszenie ucisku przerzutu na okostną i zmniejszenie bólu. Efekt ten uzyskuje się również przez zmniejszenie miejscowego wytwarzania mediatorów bólu typu GABA, TGF, TNF i innych [3].

RADIOIZOTOPY UŻYWANE W LECZENIU PRZERZUTÓW KOSTNYCH

W paliatywnym leczeniu przerzutów nowotworowych do kości używa się takich izoto-

pów, jak fosfor-32, stront-89, samar-153, arsen-76, itr-90, ren-186, ren-188, cyna-117^m, fosfor-33 i inne. W USA aprobatę FDA posiada fosfor-32, stront-89 i samar-153. W Polsce obecnie jest dostępne leczenie strontem-89 oraz, rzadziej, samarem-153 i fosforem-32.

Stront-89

Stront-89 jest analogiem wapnia i wybiórczo gromadzi się w ogniskach przerzutów nowotworowych do kości, wbudowując się w nowo syntetyzowany kolagen [4, 5]. Pierwsze doniesienia o zastosowaniu terapeutycznym strontu-89 pochodzą z wczesnych lat 40. [6, 7], ale jego szersze zastosowanie przypada na ostatnią dekadę. Okres połowicznego rozpadu strontu-89 jest długi (50,5 dnia). Okres biologicznego trwania strontu-89 w ognisku przerzutowym wynosi ok. 50 dni, a w obrębie prawidłowej kości ok. 14 dni. Efekt terapeutyczny strontu-89 jest długi, od 3 do 12 mies. [8], ale jego początek może być znacząco opóźniony w czasie, nawet do kilku tyg. [9]. Równoległe podanie cisplatyny lub karboplatyny wzmacnia działanie strontu-89 [10].

Samar-153

Okres połowicznego rozpadu samaru-153 jest krótki – 1,9 dnia, a wydalanie z moczem niezwiązanego izotopu szybkie. Ryzyko uszkodzenia szpiku jest minimalne i dlatego można stosować wysokie aktywności izotopu. Samar-153, oprócz promieniowania *beta* emituje śladowo promieniowanie *gamma*, przy czym nie powoduje to zagrożenia dla otoczenia chorego. Samar-153 może być podawany w trybie ambulatoryjnym.

Fosfor-32

W leczeniu przerzutów kostnych najwcześniej – ok. 50 lat temu – zastosowano fosfor-32 [11]. Kompleks fosforu-32 i ortofosforanu adsorbuje się na powierzchni hydroksyapatytów oraz w limfocytach nowotworowo zmienionej okostnej – z tego względu jego działanie przeciwbólowe wynika również z zahamowania syntezy chemicznych (bradykininy i prostaglandyny). Fosfor-32 cechuje się wysoką energią pro-

mieniowania β oraz względnie długim okresem połowicznego rozpadu (ok. 14 dni). Wolno gromadzi się w ogniskach przerzutowych przy względnie silnym oddziaływaniu na szpik kostny [12].

WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA DO LECZENIA RADIOIZOTOPAMI PRZERZUTÓW DO KOŚCI

Wskazania

Głównym wskazaniem do leczenia radioizotopami są uogólnione przerzuty do kości, z dolegliwościami bólowymi i/lub rozległością przerzutów uniemożliwiająca lub utrudniająca radioterapię ze źródeł zewnętrznych. Leczenie radioizotopami stosuje się również wtedy, gdy w radioterapii ze źródeł zewnętrznych osiągnięto górny pułap dawki pochłoniętej lub gdy stosowanie radioterapii grozi powikłaniami miejscowymi. Wskazania do leczenia radioizotopami są szczególnie silne przy przerzutach występujących w miejscach szczególnie narażonych na złamanie patologiczne – w kościach długich, szczególnie w głowie kości udowej, w kościach kończyn górnych oraz w kręgosłupie. Leczenie radioizotopami powoduje wzmocnienie mechaniczne kości w miejscu przerzutu [13] i wskazane jest nawet przy niewielkich dolegliwościach bólowych.

W ostatnich latach obserwuje się 2 tendencje:

- ▶ stałego rozszerzania zakresu leczenia radioizotopami – początkowo ograniczonego do leczenia chorych na raka piersi i gruczołu krokowego i z silnymi dolegliwościami bólowymi, obecnie obejmującego także chorych z przerzutami innych nowotworów; efekt przeciwbólowy osiąga się nawet w nowotworach uważanych za mało promieniowrażliwe,
- ▶ rozpoczęcie leczenia radioizotopami w coraz wcześniejszych stadiach przerzutów do kości – obecnie izotopy podaje się u chorych z niewielkim nasileniem bólu lub prawie bez bólu; w początkowym stadium uogólnienia choroby nowotworowej podanie radioizotopu hamuje rozwój mikroprzerzutów, a efekt przeciwbólowy jest dłuższy i silniej zaznaczony [14].

Leczenie radioizotopami można stosować przed- lub równocześnie z radioterapią ze źródeł zewnętrznych. Obserwuje się wówczas wzajemne wzmocnienie efektu obu metod [15]. Leczenie radioizotopami można również powtarzać, w zależności od nawrotu dolegliwości bólowych. Efekt przeciwbólowy powtórnego leczenia jest równie dobry, jak wyjściowego, ale jego trwanie jest krótsze [8, 16].

Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do leczenia radioizotopami przerzutów do kości obejmują:

- 1) niedokrwistość, z obniżeniem liczby erytrocytów poniżej 3 razy 10^{12} /l i poziomu hemoglobiny poniżej 100 g/l [8, 17],
- 2) leukopenię, przy liczbie krwinek białych poniżej 3–4 razy 10^9 /l [8, 17],

- 3) trombocytopenię przy liczbie płytek poniżej 60 razy 10^9 /l [8, 17],
- 4) wyniszczenie chorego,
- 5) nietrzymanie moczu (ponieważ radioizotopy wydalają się z moczem, istnieje ryzyko skażenia chorego lub osób pielęgniących),
- 6) równoległe podawanie wapnia, kalcytoniny i fosfonianów, hamujących kompetywnie wychwyt radioizotopu w ogniskach przerzutowym; zaleca się wstrzymanie podawania tych leków na 2 tyg. przed planowanym leczeniem radioizotopowym,
- 7) równoległe podawanie chemioterapii,
- 8) niewydolność nerek, a w szczególności wodonercze, mogące na skutek wydalania części radioizotopu z moczem powodować uszkodzenie miąższu nerki w wyniku długiego zalegania radioaktywnego moczu,
- 9) dolegliwości bólowe wynikające z ucisku korzeni nerwowych, a zwłaszcza cechy ucisku rdzenia kręgowego.

WYNIKI LECZENIA RADIOIZOTOPAMI PRZERZUTÓW DO KOŚCI

Działanie przeciwbólowe

Wyniki leczenia poszczególnymi radioizotopami podane zostały w tab.

Wzmocnienie mechaniczne kości

Po podaniu w celach terapeutycznych radioizotopów u wielu chorych obserwuje się zmniejszenie aktywności metabolicznej w znacznej części przerzutów do kości [13, 20, 23]. W badaniach NMR wykonanych po leczeniu zaobserwowano znaczną regresję rozmiaru zmian przerzutowych; prawie całkowitą w ogniskach o średnicy poniżej 20 mm, a w ogniskach większych – cechy ich włókienienia i wapnienia [13].

POWIKŁANIA LECZENIA RADIOIZOTOPAMI PRZERZUTÓW DO KOŚCI

Powikłania leczenia radioizotopami występują zdecydowanie rzadziej niż początkowo się spodziewano. Podstawową obawą przy wprowadzaniu leczenia izotopami było ryzyko mielotoksyczności, ale w miarę upływu czasu okazało się, że jest to leczenie względnie bezpieczne, na pewno bezpieczniejsze od wielokrotnej radioterapii ze źródeł zewnętrznych. Dotychczas z całą pewnością udowodniono tylko 1 przypadek śmierci wynikający z ciężkiej trombocytopenii po zastosowaniu fosforu-32 [24]. Jedyne, wg wiedzy autora, doniesienie o późnej (17 i 26 mies. od podania radioizotopu) indukcji ostrej białaczki szpikowej u 2 chorych po podaniu strontu-89 [25] budzi wątpliwości.

Głównym powikłaniem leczenia radioizotopami przerzutów do kości jest przemijająca trombocytopenia, rzadziej granulocy-

topenia. Powikłania te mogą wystąpić między 1. a 4. tyg. od podania radioizotopu, z normalizacją obrazu krwi zwykle pomiędzy 8. a 11. tyg., wyjątkowo po 6 mies. [8, 14, 19, 26]. Obniżenie liczby płytek może osiągnąć 1/3 wartości wyjściowej, a obniżenie liczby krwinek białych – 1/5 wartości wyjściowej [14, 23, 24, 27]. W najgorszym przypadku, po zastosowaniu najbardziej mielotoksycznego fosforu-32, obserwowano mielotoksyczność II° [19]. Za radioizotop najbezpieczniejszy dla szpiku uchodzi samar-153 [28]. Odrębnym zagadnieniem jest przemijające nasilenie dolegliwości bólowych bezpośrednio po podaniu radioizotopu (zjawisko *flare*). Zjawisko to występuje u 7–11 proc. chorych i jest spowodowane przemijającym obrzękiem w ognisku przerzutowym, wynikającym z obumierania komórek nowotworowych bezpośrednio po podaniu radioizotopu. Powikłaniem do uniknięcia jest miejscowa martwica tkanek spowodowana nieprawidłowym podaniem izotopu (z wynaczynieniem się poza żyłę).

WYBÓR IZOTOPU

W Polsce dostępne są 3 radioizotopy przeznaczone do leczenia przerzutów nowotworowych do kości: fosfor-32, samar-153 i stront-89. Fosfor-32 można pominąć ze względu na jego mielotoksyczność, aczkolwiek postulowane jest jego ponowne stosowanie w terapii izotopowej [3]. Pozostałe 2 radioizotopy mają wady i zalety.

Samar-153 daje szybki efekt przeciwbólowy, w ciągu ok. tygodnia, jego mielotoksyczność jest niższa, leczenie może być powtórzone po krótkim czasie, ale efekt przeciwbólowy jest krótszy niż strontu-89.

Stront-89 daje dłuższy efekt przeciwbólowy, w doświadczeniu autora w niektórych przypadkach nawet do kilkunastu mies., ale wystąpienie tego efektu jest wolne, niekiedy po mies. lub nawet później. Mielotoksyczność strontu-89 jest wyższa niż samaru-153, a powtórne leczenie radiostrontem może być stosowane najwcześniej po 3–4 mies. Ponadto, z uwagi na większą promieniowrażliwość szpiku kostnego u osób młodszych, leczenie strontem-89 powinno być zarezerwowane dla chorych w starszym wieku.

INFORMACJE DLA CHOREGO

Należy poinformować chorego o konieczności odstawienia preparatów fosfonianowych na tydzień przed planowanym podaniem radioizotopu. Nie należy odstawić dotychczas przyjmowanych leków przeciwbólowych, ponieważ przeciwbólowe działanie radioizotopów może wystąpić w skrajnych przypadkach dopiero po 4 tyg. Należy uprzedzić o możliwości przemijającego zaostrzenia dolegliwości bólowych (zjawisko *flare* – p. powyżej). Po leczeniu chory powinien zwrócić uwagę na bóle głowy, bóle zamostkowe, osłabienie (możliwość narastającej niedokrwistości). Zasa-

dy ochrony radiologicznej prowadzą się do wielokrotnego spłukiwania toalety po użyciu w ciągu pierwszych 3–5 dni po leczeniu, z uwagi na wydalanie się części radioizotopu z moczem. U osób intensywnie pocących się przez pierwsze 3 dni wskazana jest codzienna wymiana bielizny pościelowej.

KONTROLA PO LECZENIU

Morfologię krwi z rozmazem i liczbą płytek należy oznaczać przynajmniej w 1., 3. i 6. tyg. po leczeniu, a u chorych z granicznymi parametrami morfologii krwi – częściej. U osób z masywnymi przerzutami do kręgosłupa należy zwracać uwagę na stan neurologiczny (możliwość przemijającego ucisku rdzenia kręgowego).

DOSTĘPNOŚĆ LECZENIA RADIOIZOTOPAMI W POLSCE I ASPEKTY EKONOMICZNE LECZENIA

Udostępnienie leczenia radioizotopami przerzutów nowotworowych do kości jest jednym z nielicznych pożytków, jakie polskiej medycynie nuklearnej przyniosła reforma służby zdrowia. Do roku 1999 ten sposób terapii był stosowany sporadycznie i w niewielu ośrodkach. Reforma służby zdrowia poprawiła dostępność tej metody leczenia. Przykładowo – w ośrodku gdańskim do roku 1999 leczenia tego nie stosowano w ogóle. W roku 1999 leczono 30 chorych, w roku 2000 – 95 chorych, w roku 2001 spodziewane jest leczenie co najmniej 150–180 chorych. Istotną rolę odegrało narastające pozytywne doświadczenie klinicyстів. Leczenie radioizotopami jest drogie, ale jego koszt jest porównywalny lub identyczny z kosztami paliatywnej radioterapii zewnętrznej (w ośrodku gdańskim w roku 2001 ok. 2 400 PLN/600 USD).

WNIOSKI

- ▶ Leczenie radioizotopami przerzutów nowotworowych do kości jest istotnym elementem całości leczenia chorego z uogólnieniem procesu nowotworowego.
- ▶ Leczenie to jest względnie bezpieczne, mimo przemijającego, krótkotrwałego upośledzenia krwiotworzenia występującego u niektórych chorych.
- ▶ Koszt leczenia jest porównywalny z kosztami radioterapii zewnętrznej ze źródeł zamkniętych, a jego dostępność w Polsce wzrasta.

PIŚMIENNICTWO

1. Campa JA, Payne R. *The management of intractable bone pain: a clinician's perspective*. Semin Nucl Med 1992; 22: 3-10.
2. Glover DJ, Grabelsky S, Glick JH. *Oncological emergencies and special complications*. In: red. Calabresi P, Schein PS: Medical Oncology. McGraw-Hill, 1993: 1021-72.
3. Krishnamurthy G, Krishnamurthy S. *Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rationl re-evaluation in the new millennium*. J Nucl Med 2000; 41: 688-91.
4. Bagshaw MA, Kaplan ID, Valdagni J, Cox RS. *Radiation treatment of prostate bone metastases and the biological considerations*. Adv Exp Med Biol 1992; 324: 255-68.
5. Davis J, Cook ND, Pither RJ. *Biologic Mechanisms of ⁸⁹SrCl₂ incorporation into Type I collagen during bone mineralisation*. J Nucl Med 2000; 41: 183-8.
6. Pecher C. *Biological investigations with radioactive calcium and strontium*. Proc Soc Exp Biol Med 1941; 46: 86-91.
7. Pecher C. *Biological investigations with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in treatment of metastatic bone cancer*. U Cal Pub Pharmacol 1942; 11: 117-49.
8. Pons F, Hernandez R, Garcia A. *Strontium-89 for palliation of pain bone metastases in patients with prostate and breast cancer*. Eur J Nucl Med 1997; 24: 1210-14.
9. Laing AC, Ackery DM, Bayly RJ. *Strontium-89 chloride for pain palliation in prostate skeletal malignancy*. Br J Radiol 1991; 64: 816-22.
10. Sciuto R, Festa A, Tofani A, Pasqualoni R, Semprebene A, Cucchi R, Ferraironi A, Rea S, et al. *Platinum compounds as radiosensitizers in strontium-89 metabolic radiotherapy*. Clin-Ter 1998; 149: 43-7.
11. Friedell HL, Storaasli JP. *The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastases to the bone*. AJR 1950; 64: 559-67.
12. Lewington VJ. *Targeted radionuclide therapy for bone metastases*. Eur J Nucl Med 1993; 20: 66-74.
13. Barysheva EV, Selivanov SP, Riannel J, Isaeva S, Usynin EA, Velichko SA, Ussov VA. *Relationship of uptake of ^{99m}Tc-MIBI in bone metastases to efficiency of strontium-89 therapy in prostate cancer patients*. Nucl Med Rev 1999; 2: 63-6.
14. Sciuto R, Tofani A, Festa A, Giannarelli, Pasqualini R, Maini CL. *Short- and long-term-effects of ¹⁸⁶Re-1, 1 – hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases*. J Nucl Med 2000; 41: 647-54.
15. Kalkner KM, Westlin JE, Strang P. *⁸⁹-Strontium in the management of painful skeletal metastases*. Anticancer Res 2000; 20: 1109-14.
16. Fuster D, Herranz R, Vidal-Sicart S, Munoz M, Connil C, Mateos JJ, Martin F, Pons F. *Usefulness of strontium for bone pain in metastatic breast cancer patients*. Nucl Med Commun 2000; 21: 623-6.
17. Yarbro JW, Bornstein RS, Mastrangelo MJ. *Palliation of pain in bone metastases*. Seminars Oncol 1993; 20: 2-49.
18. Silberstein EB, Elgazzar AH, Kapilivsku A. *Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastases*. Semin Nucl Med 1992; 22: 17-27.
19. Nair N. *Relative efficacy of P-32 and Sr-89 in palliation of skeletal metastases*. J Nucl Med 1999; 40: 256-61.
20. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, Geronicola-Trapali X, Malamitsi J, Proukakis C. *Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer*. Oncology 1998; 55: 377-81.
21. Kasalicky J, Krajska V. *The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases*. Eur J Nucl Med 1998; 25: 1362-7.
22. Dickie GJ, Macfarlane D. *Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma*. Australas Radiol 1999; 43: 476-9.
23. Dolezal J. *Systemic radionuclide therapy with Samarium-153-EDTMP for painful bone metastases*. Nucl Med Rev 2000; 3: 161-4.
24. Silberstein EB. *Advances in our understanding of the treatment of painful bone metastases*. J Nucl Med 2000; 41: 655-7.
25. Kossman SE, Weiss MA. *Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate*. Cancer 2000; 88: 620-4.
26. Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R, Fogelman I, Houston S, Fauser A, Fischer M, Wilkins D. *A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases*. Eur J Cancer 1997; 33: 1583-91.
27. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal J-F, Resche I. *Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement*. Eur J Nucl Med 2000; 27: 1487-93.
28. Collins C, Eary JF, Donaldson G. *Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone-refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial*. J Nucl Med 1993; 34: 1839-44.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. n. med. **Piotr Lass**, prof. nadzw.
Zakład Medycyny Nuklearnej
Akademia Medyczna
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
tel./fax (0-58) 349 22 04