

Maciej Bączyk¹, Piotr Milecki², Ewa Bączyk³, Jerzy Sowiński¹¹Pracownia Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Poznaniu²Zakład Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu³Poradnia Leczenia Bólu przy Klinice Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej w Poznaniu

Skuteczność strontu (⁸⁹Sr) w terapii bólu spowodowanego przerzutami raka stercza do kości

The effectiveness of strontium 89 in the treatment of pain caused by bone metastases in patients with prostate cancer

Streszczenie

Wstęp. Celem badań była ocena skuteczności leczenia przeciwbólowego przerzutów nowotworowych do kości za pomocą izotopu ⁸⁹Sr.

Materiał i metody. Badaniem objęto 70 pacjentów w zaawansowanym stadium raka stercza z przerzutami do kości. Średnia wieku badanych wynosiła 67 lat. U wszystkich chorych za pomocą metody scyntygraficznej potwierdzono obecność licznych przerzutów nowotworowych do kości; w 55 przypadkach wykazywały one radiologicznie typowe cechy przerzutów osteoblastycznych, w 15 przypadkach miały charakter mieszany. U 34 osób leczenie izotopem strontu skojarzono z radioterapią zmian w kręgosłupie, zagrażających kompresją rdzenia. Efekt leczenia oceniano na podstawie zmiany stanu pacjentów w skali VAS, ECOG, Karnofsky'ego oraz wielkością przyjmowanych dawek leków przeciwbólowych.

Wyniki. Stwierdzono znamiennej statystycznie spadek natężenia bólu i o 50% mniejsze zużycie leków przeciwbólowych, a także poprawę stanu w skali ECOG i Karnofsky'ego ($p < 0,05$).

Wnioski. Paliatywna terapia przerzutów raka stercza do kości prowadzona z zastosowaniem strontu 89 jest skuteczna w 88% przypadków — zmniejsza dolegliwości bólowe oraz istotnie podnosi jakość życia pacjentów.

Słowa kluczowe: przerzut do kości, ból, stront 89, terapia izotopowa

Abstract

Background. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of strontium 89 (Metastron) therapy in the group of prostate cancer patients with multiple bone metastases.

Material and methods. The study included 70 patients (aged 53–84) with prostate cancer and multiple bone metastases detected by scintigraphy and by radiogram — type of metastases (osteoblastic — 55 patients, osteolytic-osteoblastic — 15 patients). Before strontium therapy 34 out of 70 patients received radiotherapy to the spine to prevent spinal cord compression. For assessment of therapy effectiveness; pain relief (VAS scale), a reduction in analgesic use and motor activity (ECOG and Karnofsky scale) were evaluated.

Results. We have observed statistically significant pain relief and that the analgesic use decreased to 50% of dose on average. The motor activity of the points evaluated according to ECOG scale and Karnofsky scale was much better ($p < 0.05$).

Conclusions. We conclude that palliative therapy using strontium 89 is effective (88% "good" and "moderate" response rate) and safe for bone pain palliation in patients with multiple prostate cancer bone metastases; it may also improve quality of life.

Key words: bone metastases, pain, strontium 89, radioisotope therapy

Adres do korespondencji: dr med. Maciej Bączyk

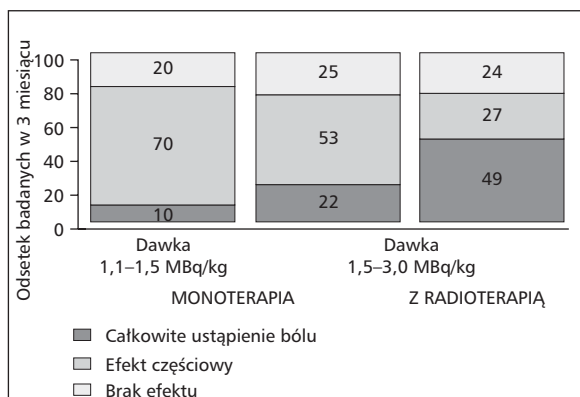
Pracownia Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych AM ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań, tel. +48 (0 prefiks 61) 867 55 14



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 3, 141–145
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

Wstęp

Stront po podaniu parenteralnym zachowuje się w organizmie podobnie jak wapń i jako taki jest wychwytywany we wszystkich miejscach wzmożonej przebudowy kostnej, co charakteryzuje ogniska przerzutu nowotworowego do kości. Biologiczny okres półtrwania izotopu strontu ^{89}Sr wynosi około 50,5 dnia. Jest on czystym emitorem promieniowania beta; zasięg tego promieniowania w obrębie tkanek miękkich sięga 6–7 mm, w kości — 1,9–3,5 mm. W przypadku zmian przerzutowych pochłonięta dawka zależy od rozmiarów ogniska i mieści się w granicach 10–90 Gy. Dawka pochłonięta przez szpik jest proporcjonalnie około 10-krotnie mniejsza [1]. Największą skuteczność obserwuje się w przypadku przerzutów osteoblastycznych lub mieszanych — wynika to z faktu, że stront jako analog wapnia gromadzi się ogniskowo w bezpośrednim sąsiedztwie osteoblastów, patologicznie stymulowanego przez przerzutowe komórki nowotworowe. Emitowane promieniowanie beta niszczy znajdujące się w pobliżu komórki nowotworowe oraz patologicznie stymulowane osteoblasty (i osteoklasty przy przerzutach mieszanych), hamując tym samym procesy patologicznej przebudowy kostnej. Stosowanie ^{89}Sr w przypadku czystych przerzutów osteolitycznych (ze względu na słaby punkt uchwytu dla strontu) budzi wątpliwości. Stront można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z radioterapią punktową [2–5]. Na rycinie 1 przedstawiono zestawienie wyników terapii uzyskanych niezależnie przez Lainga (1991), Robinsona (1994) oraz Portera (1993 — badanie *Trans Canada Study*) [4, 6].



Rycina 1. Skuteczność leczenia izotopem strontu 89 bólu związanego z przerzutami nowotworowymi do kości

Figure 1. Effectiveness of strontium 89 in the treatment of painful bone metastases

Terapia izotopem strontu 89 wykazuje cechy leczenia przyczynowego, ale przede wszystkim stosuje się ją w celu zwalczania bólu oraz powikłań związanych z przerzutami do kości.

Ból w przerzucie nowotworowym do kości ma przeważnie dwie składowe: somatyczną oraz neuropatyczną. Dokładnie nie poznano mechanizmu powstawania tego bólu, ale dominujące znaczenie mają prawdopodobnie czynniki mechaniczne stymulujące nocycyptory w kości (ucisk związany z przebudową kostną towarzyszącą przerzutowi, zniekształcenie kości na skutek osteolizy, bezpośredni ucisk tkanki przerzutowej na nerw lub otaczające tkanki miękkie, złamania patologiczne zmieniające rozkład nacisku kostnego np. złamania kompresyjne kręgu, mediatory chemiczne wpływające na nocycyptory (mediatory aktywowane lub produkowane przez nowotwór, np. transformujące czynniki wzrostowe — TGF, *tumor growth factor*), czynniki martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*), interleukina, uruchomienie kaskady kwasu arachidonowego lub czasem zaburzenia w dopływie lub odpływie krwi [7].

Celem badań była ocena skuteczności leczenia przeciwbólowego przerzutów nowotworowych do kości za pomocą izotopu ^{89}Sr .

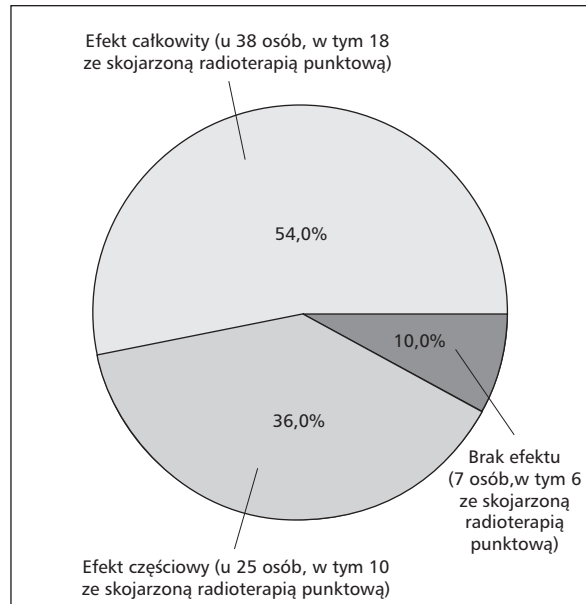
Materiał i metody

Badaniem objęto 70 pacjentów w zaawansowanym stadium raka stercza z przerzutami do kości. Średnia wieku badanych pacjentów wynosiła 67 lat (53–84 lat). Wszyscy znajdowali się pod opieką urologiczno-onkologiczną i byli w trakcie hormonoterapii. Za pomocą metody scyntygraficznej u chorych stwierdzono liczne przerzuty nowotworowe do kości. We wszystkich przypadkach próbowano radiologicznie wykluczyć obecność złamań i określić charakter przerzutów; w 55 przypadkach wykazywały one typowe cechy przerzutów osteoblastycznych, w 15 — miały charakter mieszany. Najczęściej stwierdzano zmiany: w kręgosłupie lędźwiowo-krzyżowym — u 58 osób (83%), w kręgosłupie piersiowym — u 30 pacjentów (43%), w kręgosłupie szyjnym — u 10 chorych (14%), w kościach miednicy — u 55 pacjentów (79%), w żebrach — u 40 osób (57%). U większości badanych stwierdzono dwie komponenty bólowe: somatyczną kostną oraz neuropatyczną. Natężenie bólu mierzone w skali VAS (*Visual Analogue Scale*) przed leczeniem mieściło się w granicach 2–10 (mediana — 6). W 30% przypadków leczenie farmakologiczne było nieskuteczne (mimo terapii skojarzonej z opioidami), wydolność w skali Karnofsky'ego zawierała się w granicach 30–80 (mediana — 40), a skala aktywności ECOG mieściła się

w przedziale 4–1 (mediana — 3) [7]. W 64 przypadkach, po sprawdzeniu wyjściowych parametrów hematologicznych, podano standardową dawkę 150 MBq ⁸⁹Sr (preparat Metastron firmy Amersham). U 6 osób ze względu na tendencję do pancytopenii (graniczne wartości parametrów hematologicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii: E 3,0 T/l, L 3,0 G/l, PLT 60 G/l) dawkę zredukowano o 50%. U 64 pacjentów, u których nie stwierdzono przeciwwskazań, bezpośrednio po podaniu dawki zastosowano profilaktycznie krótkotrwałą terapię steroidową (Dexamethason 2 × 2 mg, redukując dawkę o 1 mg co 5 dni) w celu uniknięcia nasilenia dolegliwości bólowych. W 34 przypadkach, przy dogodnej sytuacji klinicznej (ból punktowy dominujący w stosunku do innych miejsc przerzutowych, związany z ogniskiem w kręgosłupie lub miednicy), leczenie izotopem strontu skojarzono z radioterapią punktową, korzystając z wyników badania *Trans Canada Study* 1993 [6] (ryc. 1). W dotychczasowych badaniach randomizowanych porównujących główny efekt leczenia radioterapią — działanie przeciwbólowe oraz powikłania popromienne — nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w radioterapii prowadzonej według różnych schematów frakcjonowania: 1 × 800 cGy vs. 10 × 300 cGy vs. 4 × 500 cGy vs. 6 × 400 cGy vs. 15 × 200 cGy. Powszechnie dominuje pogląd, że w sytuacji przewidywanego krótkiego przeżycia chorego korzystniejsze może być zastosowanie wysokiego frakcjonowania — do 4000 cGy łącznie [5]. Efekt leczenia oceniano na podstawie zmiany stanu pacjentów w skali bólu VAS (skala analogowa: punktacja 0–10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 — ból nie do wytrzymania), skalach aktywności: ECOG (punktacja 0–4, gdzie 0 oznacza aktywność ruchową niezmienną, a 4 brak możliwości poruszania się) i Karnofsky'ego (punktacja 0–100, gdzie 0 oznacza agonię, a 100 prawidłową aktywność życiową) oraz wielkością dawek leków przeciwbólowych (porównano dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz dawki leków opioidowych przyjmowanych bezpośrednio przed podaniem radioterapeutyku oraz po 6–8 tygodniach po podaniu leku) [7]. Wyniki przed leczeniem i po jego zakończeniu porównywano, stosując test *t*-Studenta. Odnotowywano także wszelkie objawy, które mogły mieć związek z terapią. Obserwacje trwały przez 3 miesiące po przeprowadzonym leczeniu.

Wyniki

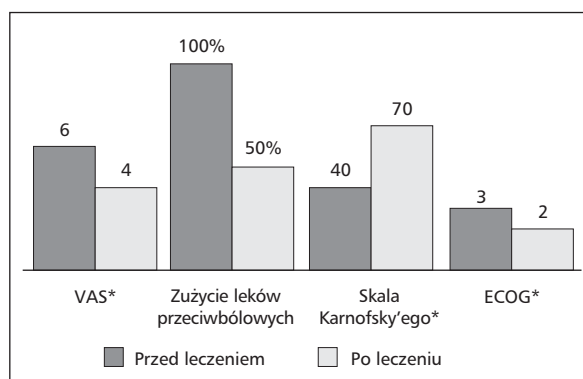
Oceniając wyniki leczenia (wg kryteriów EAPC) po 4 tygodniach, całkowity efekt przeciwbólowy uzy-



Rycina 2. Efekt leczenia izotopem strontu 89
Figure 2. The effectiveness of strontium 89 therapy

skano u 38 pacjentów (w tym u 18 stosujących równoległe radioterapię), u których kontrola bólu była dobra — VAS < 2 (dolegliwości bólowe sporadyczne, o bardzo niewielkim nasileniu, bez zakłócenia normalnego funkcjonowania), efekt częściowy u 25 chorych (w tym u 10 stosujących równoległe radioterapię) — VAS < 5 (dolegliwości bólowe o umiarkowanym, ale stałym charakterze), brak efektu przeciwbólowego u 7 osób (w tym u 6 stosujących równoległe radioterapię) — VAS > 5 (ból stały, silny lub bardzo silny, znacznie ograniczające normalne funkcjonowanie (ryc. 2).

W całej badanej grupie natężenie bólu mierzone w skali VAS obniżyło się w sposób znamieny statystycznie — średnio z 6 do 4 ($p < 0,05$), ale nadal u 46% był równy lub większy od 5 (u niektórych pacjentów udało się uzyskać obniżenie natężenia bólu tylko z 10 do 6). Taki efekt utrzymywał się także po 8 tygodniach. Zużycie leków przeciwbólowych zmniejszyło się w sposób znamieny statystycznie ($p < 0,05$), średnio o 50% (16 chorych odstawiło zupełnie leki przeciwbólowe). Po tym okresie u 12 pacjentów pojawiły się nowe miejsca bólu i dolegliwości ponownie się nasiliły. Dwumiesięcznego okresu nie przeżyło tylko 3 chorych (przyczyny nie wiązały się bezpośrednio z leczeniem). Po 12 tygodniach u 49 osób nadal utrzymywał się stabilny efekt przeciwbólowy. Wydolność w skali Karnofsky'ego wzrosła istotnie statystycznie ($p < 0,01$) do 70 (mediana; zakres 30–90), a wartości skali aktyw-



Rycina 3. Ocena skuteczności leczenia izotopem strontu 89; *mediana

Figure 3. Strontium 89 effectiveness assessment; *median

ności ECOG ($p < 0,05$) obniżyły się do 2 (mediana; zakres 4–1). Stwierdzono 2 poważne przypadki objawów niepożądanych w postaci ciężkiej pancytopenii oraz 4 przypadki przejściowego zmniejszenia się liczby leukocytów do poziomu poniżej 2,0 G/l i płytek krwi do poziomu poniżej 40 G/l. Wzrost kalcemii powyżej normy odnotowano u 8 chorych (w tym u 5 z przerzutami mieszanymi), ale został on skutecznie zahamowany dzięki zastosowaniu bisfosfonianów. U 4 pacjentów (5%) w trakcie obserwacji (między 6 a 12 tygodniem) doszło do złamań patologicznych; dla porównania u 8 chorych zbyt późno kwalifikowanych i niepoddanych terapii, głównie ze względu na pancytopenię i przewagę osteolizy, odsetek ten wyniósł 25%. Na rycinie 3 przedstawiono dane dotyczące oceny skuteczności leczenia.

Dyskusja

Aby leczenie izotopem strontu było skuteczne, konieczna jest właściwa kwalifikacja do takiej terapii obejmująca [2–4, 8–10]:

- radiologiczne określenie rodzaju przerzutu nowotworowego, intensywność, wielkość i liczbę ognisk gromadzenia znacznika w badaniu scyntygraficznym kości (im intensywniejsze gromadzenie znacznika oraz im mniejsza liczba i wielkość ognisk, tym efekt leczenia jest lepszy);
- określenie stanu ogólnego i przewidywanego okresu przeżycia pacjenta — minimum 2–3 miesiące (pierwsze efekty przeciwbólowe obserwowano średnio po 9–12 dniach od podania dawki i utrzymywały się one nawet przez 50 tygodni);
- stwierdzenie braku wyraźnych cech uszkodzenia szpiku kostnego (ryzyko małopłytkowości i leukopenii);

— wykazanie ewentualnej tendencji do niewydolności nerek i retencji moczu (kumulacja izotopu i nasilenie potencjalnych objawów ubocznych).

Obecność złamań patologicznych, zwłaszcza kręgosłupa, z ryzykiem dalszych powikłań, do czasu stabilizacji chirurgicznej dyskwalifikowała pacjenta od leczenia.

Konieczne jest również sporządzenie schematu prowadzonego leczenia (monoterapia lub skojarzenie z radioterapią) oraz ustalenie wielkości podanej dawki — dawka 1,1–1,5 MBq/kg mc. jest około dwa razy mniej skuteczna niż dawka 1,5–3,0 MBq/kg mc., a skojarzenie (150 MBq ^{89}Sr) z radioterapią powoduje dalszy (około 2-krotny) wzrost skuteczności, co potwierdzają również dane z piśmiennictwa [1, 2, 8, 10].

Efekt leczenia korelował wyraźnie z długością okresu, jaki upłynął od momentu wystąpienia bólu i rozpoznania zmian w kościach do rozpoczęcia leczenia — im szybciej pacjent rozpoczął leczenie oraz im niższe było wyjściowe natężenie bólu, tym wynik był lepszy i bardziej długotrwały. Sugeruje to, że leczenie izotopowe można również uwzględnić w profilaktyce bólu i powikłań zmian przerzutowych w grupie chorych, u których nie pojawiły się jeszcze wyraźne objawy kliniczne. U 8,5% pacjentów terapia nie przyniosła efektu, co było spowodowane głównie licznymi i dużymi zmianami przerzutowymi (szczególnie w kręgosłupie oraz miednicy, z zajęciem stawów biodrowych), znaczną komponentą bólu neuropatycznego i długim okresem nieskutecznych prób farmakoterapii.

Nie bez znaczenia dla pacjentów leczonych izotopem strontu jest wysoki komfort terapii (jednorzutowa iniekcja dożylna) oraz fakt, że bezpośredni kontakt z pacjentem po leczeniu ^{89}Sr nie stwarza większego zagrożenia dla otoczenia.

Wnioski

1. Izotop ^{89}Sr jest skutecznym lekiem w terapii osteoblastycznych oraz mieszanych przerzutów nowotworowych do kości, w monoterapii oraz szczególnie w skojarzeniu z radioterapią.
2. Poważne powikłania po leczeniu ^{89}Sr są stosunkowo rzadkie i w znacznej mierze mogą wynikać z kwalifikacji do leczenia chorych z wyjściowo złymi parametrami hematologicznymi.
3. Leczenie ^{89}Sr w sposób znamieny statystycznie podnosi jakość życia, zmniejszając dolegliwości bólowe i redukując konieczność stosowania leków analgetycznych.
4. Zastosowanie ^{89}Sr może znacznie zredukować koszty leczenia indywidualnego pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Lewington V.J. Cancer therapy using bone-seeking isotopes. *Phys. Med. Biol.* 1996; 41: 2027–2042.
2. Robinson R.G i wsp. Strontium 89: Treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *Radiographics* 1989; 9 (2): 271–278.
3. Silberstein E.B. Advances in our understanding of the treatment of painful metastases. *J. Nucl. Med.* 2000; 41: 655–657.
4. Porter AT, McEvan A.J. i wsp. Results of a randomised Phase III trial to evaluate the efficacy of strontium 89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int. J. Radiation. Oncol. Biol. Phys.* 1993; 25 (5): 805–813.
5. Quilty P.M., Kirk D., Bolger J.J. i wsp. A comparison of the palliative effects of strontium 89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1994; 31; 33–40.
6. Porter A.T., McEvan A.J. i wsp. *Trans Canada Study 1993* (informacja własna).
7. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press 1998, wyd. 2.
8. Kraeber-Bodere F., Campion L. i wsp. 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: 1487–1493.
9. Dafermou A., Colamussi P. i wsp. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 2001; 28: 788–798.
10. O'Donoghue J.A., Bardies M., Wheldon T.E. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J. Nucl. Med.* 1995; 36: 1902–1909.

