

Roman Makarewicz<sup>1</sup>, Jacek Fijuth<sup>2</sup><sup>1</sup>Oddział Brachyterapii Regionalnego Centrum Onkologii w Bydgoszczy, Katedra Onkologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy<sup>2</sup>Zakład Teleradioterapii Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Rola radioterapii w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości

## Radiation therapy for palliation of bone metastases

### Streszczenie

Chorzy z bolesnymi przerzutami nowotworowymi w układzie kostnym stanowią największą grupę pacjentów wymagających paliatywnego leczenia napromienianiem. Skuteczne zastosowanie radioterapii paliatywnej opiera się na trzech przesłankach: osiągnięcie złagodzenia bólu, wybór postępowania, który sam w sobie pozostawałby bez wpływu na jakość życia chorego oraz nie powodowałby objawów ubocznych.

Ostatnie wyniki badań randomizowanych wskazują, że skuteczność pojedynczego napromieniania dawką 8 Gy bolesnych przerzutów do kości jest zbliżona do skuteczności wydłużonych schematów frakcjonowania z wykorzystaniem większych dawek. Miejscowe napromieniania dawką 8–10 Gy powodują ustąpienie lub zmniejszenie dolegliwości bólowych u 75–90% chorych. Niemniej chorzy ci mogą częściej niż chorzy napromieniani większymi dawkami wymagać powtórnej radioterapii.

U chorych z wieloma przerzutami kostnymi zaleca się napromienianie połowy ciała z wykorzystaniem pojedynczej dawki 6 lub 8 Gy bądź systemowe leczenie radioizotopami.

**Słowa kluczowe:** ból, przerzuty, radioterapia

### Abstract

Patients with painful bone metastases comprise the largest group of patients receiving palliative radiation therapy. Effective administration of radiotherapy in these patients is based on three goals: to achieve relief of pain, to use treatment that reconciles patient inconvenience and to administer therapy with minimal toxic effects.

Recent data from randomized trials demonstrated that single dose of 8 Gy in the setting of painful bone metastases may provide pain control comparable to more protracted treatment with using higher dose of radiation. Local-field irradiation with using single fraction of 8–10 Gy yields a pain relief rate of 75–90%, but patients frequently need retreatment for newly lesions or for recurring symptoms at the same site. The rate of retreatment is lower when protracted radiotherapy is used.

Pain due to multiple bone metastases can be managed with single doses of half body irradiation or radionuclide therapy. These modalities can be used as a primary palliative therapy or as an adjuvant to local-field irradiation.

**Key words:** pain, metastases, radiotherapy

### Wprowadzenie

Radioterapia stanowi obok chirurgii i chemioterapii podstawową metodę leczenia chorób nowo-

tworowych. Szacuje się, że u około 40–50% napromienianych pacjentów stosowana jest jako leczenie paliatywne. Dzięki tej metodzie można skutecznie złagodzić ból, krwawienie, niedrożność i obniżoną

Adres do korespondencji: prof. AM, dr hab. med. Roman Makarewicz  
Katedra Onkologii AM w Bydgoszczy, e-mail: lussilla@wp.pl



Copyright © 2002 Via Medica, ISSN 1644–115X

czynność, przy minimalnych ujemnych skutkach toksycznych. W przeciwieństwie do terapii potencjalnie prowadzącej do wyleczenia, decyzje o użyciu radioterapii nie wiążą się wyłącznie ze stwierdzoną przez badanie lekarskie czy radiologiczne obecnością choroby. Często uwzględniają one dokonany przez pacjenta opis objawów wywołanych przez przerzuty nowotworu. Takie podejście wynika z faktu, że nie wszystkie miejsca występowania przerzutów powodują powstanie objawów klinicznych w naturalnym przebiegu nowotworu. Radioterapia może zatem nie wpłynąć na końcowy wynik choroby, ale może znacząco poprawić jakość życia pacjenta, póki utrzymuje się on jeszcze przy życiu.

Nierzadko radioterapia może szybko złagodzić dokuczliwe objawy. Widoczne rezultaty zadowolają zarówno pacjenta, jak i lekarza. Skuteczna radioterapia paliatywna opiera się jest na trzech przesłankach: 1) osiągnięcie znaczącego złagodzenia objawów; 2) wybór postępowania, które godzi dyskomfort pacjenta z racji bliskości śmierci z potrzebą całkowitego i trwałego, na ile to możliwe, usunięcia bólu; 3) leczenie o minimalnych skutkach toksycznych.

U osób z zaawansowanym procesem nowotworowym choroba zazwyczaj występuje w postaci rozsianej, co sprawia, że często na początku rozważa się terapię ogólnoustrojową. Jako leczenie miejscowe radioterapię można zatem pominąć, mimo że choroba odpowiedzialna za występowanie objawów klinicznych mogłaby się znaleźć w zakresie radioterapii. Niejednokrotnie pacjentów z przerzutami nowotworowymi poddaje się leczeniu i obserwacji przez specjalistów onkologii klinicznej. Chociaż niektóre rodzaje nowotworu określa się jako odporne na napromieniowanie, często są one o wiele bardziej wrażliwe na radioterapię niż na dostępne cytostatyki. Dlatego też w przypadku większości nieuleczalnie chorych na raka wskazane jest zasięgnięcie porady onkologa-radioterapeuty.

Wśród metod paliatywnego leczenia choroby nowotworowej radioterapia stanowi ważne narzędzie, ale przydatne są też inne formy postępowania. Leczenie chirurgiczne, chemioterapia, psychoterapia, walka z bólem pod okiem specjalisty, troskliwa pielęgnacja i zaangażowanie pracownika opieki społecznej mają również ogromne znaczenie. W niniejszej pracy przedstawiono zarówno powszechnie, jak i mniej znane wskazania do radioterapii paliatywnej z uwzględnieniem następujących czynników:

- skuteczność radioterapii w opanowywaniu objawów,
- czas trwania zabiegu potrzebny do uzyskania pożądanego rezultatu,
- pochodne skutki toksyczne,

— wspomagające lub dające większe możliwości nowe terapie.

Artykuł dotyczący radioterapii w leczeniu paliatywnym zmian przerzutowych w układzie kostnym w zamierzeniu autora jest pierwszym z serii tekstów prezentujących potencjalne możliwości tej metody leczenia.

## Przerzuty do kości

Przerzuty do kości są jednym z najczęstszych powodów bólów u chorych na nowotwory. Badania pośmiertne wykazują ich obecność w kośćcu u około 85% zmarłych z powodu raka prostaty czy raka gruczołu piersiowego [1]. U większości chorych przerzuty w układzie kostnym nie wiązały się jednak z dolegliwościami bólowymi. Chorzy z przerzutami do kości mogą również odczuwać przez wiele lat ciężki ból ze znacznym ograniczeniem ruchomości. Za występujący ból mogą odpowiadać następujące czynniki: naciągnięcie okostnej przez nowotwór, mechaniczne uszkodzenie kości w ognisku nowotworowym, neurogeny ból spowodowany uwięzieniem nerwu w nacieku nowotworowym albo wtórny skurcz mięśniowy. Nawet w warunkach rozpoznanego przerzutu w kościach ból nie wiąże się w pełni bezpośrednio z nowotworem. U części chorych może on być następstwem zmian zwyrodnieniowych w stawach czy osteoporozy. Historia choroby, badanie lekarskie i badania obrazowe zazwyczaj wystarczają do ustalenia mechanizmu odpowiedzialnego za opisywany przez pacjenta ból i ułatwiają prawidłową interwencję. Intensywność bólu można określić przez zwrócenie uwagi na to, jakie lekarstwa nie przyniosły jego uśmierzania i czy przeszkadza on pacjentowi w czynnościach życiowych.

Wiele nowotworów powoduje zmiany osteolityczne kości. Rzadziej nowotwory pobudzają wytwarzanie kości i takie nowe formacje mogą zawierać składnik destrukcyjny. Zmiany nowotworowe kości mogą spowodować zanik kości przez bezpośrednią resorpcję minerałów i substancji międzykomórkowej kości. Zniszczenie kości u chorych z przerzutami osteolitycznymi należy przypisać zwiększonej aktywności komórek kościogubnych (osteoklastów). Wykazano, że komórki nowotworowe mogą uwalniać czynniki o działaniu ogólnoustrojowym lub miejscowym, które powodują powstawanie osteoklastów. Opisano również mechanizm pośrednio prowadzący do zaniku kości [2]. Komórki nowotworowe wytwarzają również czynniki, które uaktywniają komórki odpornościowe, co powoduje wydzielanie cytokin pobudzających osteoklasty, między innymi czynnika martwi-

cy tkanki nowotworowej (TNF, *tumor necrosis factor*) oraz interleukiny 1. Znajomość tych mechanizmów molekularnych ma znaczenie w wyborze odpowiednich badań radiologicznych. Obrazowanie za pomocą scyntygramu kości zależy od występowania reaktywnej formacji kościotwórczej wokół nowotworu oraz od wychwytu fosforanów znakowanych technetem (Th). Przy dużym nasileniu zmian chorobowych może nie występować obszar kościotworzenia i scyntygram kości nie określi miejsca przerzutu [3]. Dotyczy to szczególnie szpiczaka mnogiego. W tej jednostce chorobowej obrazowanie z użyciem scyntygramu kości rzadko jest pomocne, należy więc wykonać zwykłe prześwietlenie. Znajomość procesów zachodzących w miejscu zmian nowotworowych pozwala na zastosowanie bisfosfonianów. Ponieważ za te zmiany nowotworowe odpowiada nasilony proces wytwarzania komórek kościogubnych, zahamowanie tego procesu może korzystnie wpływać na odczuwanie bólu.

## Radioterapia

Krótki cykl radioterapii paliatywnej przynosi przynajmniej częściowe uśmierzanie bólu u około 90% pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości [3–6]. U połowy chorych, u których nastąpiła poprawa, może nawet dojść do całkowitego uśmierzania bólu. Jak dotychczas nie określono optymalnego trybu napromieniowywania w podzielonych dawkach (frakcjach), który godziłby niewygodę pacjenta (liczba dziennych wizyt) z trwałością opanowania objawów.

Amerykańska grupa badawcza RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) zgromadziła informacje dotyczące ponad 1000 pacjentów napromienianych w sposób losowy różnymi dawkami 15 Gy, 20 Gy lub 25 Gy w ciągu tygodnia lub dawką 30 Gy w ciągu 2 tygodni, lub dawką 40,5 Gy w ciągu 3 tygodni [4]. Przed randomizacją zidentyfikowano pacjentów z pojedynczym przerzutem (266) i przerzutami mnogimi do kości (750). Kryteria oceny badania obejmowały wartość bólu w punktach i czas trwania jego złagodzenia. U 90% chorych odnotowano częściowe uśmierzanie bólu, w tym u 54% ból całkowicie ustąpił. Wśród pacjentów z najwyższymi wartościami punktowymi bólu prawdopodobieństwo wystąpienia częściowego lub całkowitego uśmierzania było mniejsze. Uśmierzanie nie wiązało się z konkretnym miejscem przerzutu. U chorych z pierwotnym ogniskiem raka w prostaty lub piersi prawdopodobieństwo całkowitego usunięcia bólu było większe niż u chorych z pierwotnym ogniskiem w płucu lub w innym miejscu. Nie zaobserwowano znaczących statystycznie różnic między

dwiema grupami pacjentów pod względem występowania, trwałości i szybkości złagodzenia bólu. Ponieważ wszystkie harmonogramy napromieniowania wydawały się tak samo skuteczne, jeśli chodzi o złagodzenie bólu, wyciągnięto wnioski, że należy stosować krótkie cykle i małe dawki, aby zaoszczędzić pacjentowi czasu i wydatków. Jednak wnioski te zakwestionował Blitzer, który przeprowadził ponowną analizę danych [7]. Tym razem uwzględniono pomiary użycia środków narkotycznych. Przeanalizowano dane dotyczące grup pacjentów z pojedynczym przerzutem i przerzutami mnogimi. Ponadto ze względu na fakt, że większa liczba pacjentów poddanych krótkiemu cyklowi radioterapii wymagała ponownego zabiegu, zwiększono wartość punktów końcowych, które odzwierciedlały maskujące efekty ponownego zabiegu. Blitzer doszedł do wniosku, że dłuższe, 3–5-tygodniowe rytmy napromieniowania z podzielonymi dawkami są skuteczniejsze od krótkiego frakcjonowania.

Pogląd ten ma jednak wielu przeciwników twierdzących, nie bez racji, że codzienne zabiegi przez 3 tygodnie mogą być uciążliwe dla pacjentów, którym pozostało jeszcze średnio 12–16 tygodni życia, zwłaszcza jeśli pacjent musi z daleka dojeżdżać do ośrodka radioterapii [3, 5, 6, 8, 9]. Hoskins i wsp. porównali skuteczność dawek jednorazowych 4 i 8 Gy w grupie 270 chorych cierpiących z powodu bolesnych przerzutów w kręgosłupie, żebrach lub miednicy [10]. Po 4 tygodniach od zabiegu odnotowano zmniejszenie dolegliwości bólowych u 44% chorych po dawce 4 Gy i u 69% chorych napromienianych dawką 8 Gy. Czas trwania odpowiedzi był zbliżony w obu grupach bez względu na wielkość dawki napromieniowania. Ostatnio opublikowano wyniki badań holenderskiej grupy (*Dutch Bone Metastasis Study*), które miały na celu między innymi porównanie efektywności jednej dawki frakcyjnej 8 Gy z dawką 24 Gy podaną w 6 frakcjach. Badania wykazały równowartość obu schematów frakcjonowania w łagodzeniu bólu, z tym że w grupie chorych napromienianych pojedynczą dawką frakcyjną częściej zachodziła konieczność powtórnego napromieniania, odpowiednio u 25 i 7% chorych. Natomiast koszt leczenia był o blisko 600 Euro niższy przy zastosowaniu jednorazowego napromieniania (1734 Euro przy  $1 \times 8$  Gy i 2305 Euro przy  $6 \times 4$  Gy). Badania te pośrednio dowodzą, że wielkość dawki może mieć wpływ na czas trwania odpowiedzi. Nie jest też jasne, czy złagodzenie bólu wywołane pojedynczą silną dawką jest wynikiem zniszczenia komórek rakowych. Radioterapia może bowiem pobudzać wytwarzanie lub uwalnianie związków, które łagodzą ból (np. pro-

staglandyny czy neuropeptydy), niezależnie od skurczenia się tkanek nowotworowych.

Podsumowując, obecna literatura specjalistyczna nie dostarcza przekonujących dowodów na to, że wydłużona w czasie terapia z wykorzystaniem większych dawek odnosi lepszy skutek paliatywny niż jednorazowa dawka 8 Gy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości [5, 6, 8, 11, 12]. W postępowaniu klinicznym przy zagrożeniu patologicznym złamaniem kości unika się jednak zwykle pojedynczych dawek i stosuje się na ogół frakcjonowanie dłuższe, na przykład 20 Gy w 5 frakcjach [11].

### Patologiczne złamanie kości

W badaniach grupy RTOG obejmujących 1016 pacjentów z objawowymi przerzutami kostnymi zanotowano 62 przypadki patologicznego złamania w miejscach przerzutu [9]. Patologiczne zmiany w kościach nie ulegną regresji bez zastosowania terapii przeciwnowotworowej ze względu na resorpcję kości w miejscu przerzutu z udziałem osteoklastów oraz ogólne osłabienie wewnętrznych procesów zdrowienia u pacjentów z rozsianym nowotworem. Na ogół łatwiej zastosować profilaktyczne chirurgiczne unieruchomienie kości w sytuacji ryzyka patologicznego złamania niż zajmować się całkowitym złamaniem. Niemniej jednak trudności przysparza brak danych, na podstawie których można dokonać wyboru pacjentów do profilaktycznego zabezpieczenia. Parish i Murray zalecają, aby za podstawę do szybkiej interwencji chirurgicznej uznać występowanie bólu oraz zajęcie połowy warstwy korowej dotkniętej przez przerzuty [4]. Fiedler opisał zmiany w kościach długich, które objęły co najmniej 50% warstwy korowej, jako stwarzające 50-procentowe zagrożenie złamaniem w przypadku niepodjęcia interwencji chirurgicznej [2]. Kością długą, która najczęściej wykazuje przerzuty nowotworowe, jest kość udowa. Najbardziej narażonym na złamanie obszarem jest poziom podkrętarzowy i nawet najmniejsze występujące tam zmiany najlepiej zabezpieczyć przez wewnętrzne unieruchomienie. U chorych z przerzutami preferuje się użycie pręta wewnątrzszpikowego; pozwala to w sposób stopniowy przenieść obciążenie ponad pozostałą kością, co decyduje o przezwadze tego rozwiązania nad użyciem płytki i śruby [2]. Napromieniania wiązkami zewnętrznymi stosuje się wówczas po leczeniu operacyjnym (np. 20 Gy w 5 frakcjach czy 30 Gy w 10 frakcjach). Radioterapia u tych chorych prowadzi do zahamowania czynności kościogubnej wywołanej nowotworem i pobudza syntezę nowej kości. Nie ma pewności, czy w takich warunkach jednokrotne napromieniowanie jest również skuteczne co dawka rozłożona na wiele dni. Ze wzglę-

du na stan niektórych pacjentów nie można u nich przeprowadzić profilaktycznego zabiegu chirurgicznego. U chorych poddawanych wyłącznie radioterapii z powodu zmian litycznych w kościach długich powinno się również podjąć kroki w celu zmniejszenia anatomicznych nacisków na obszar zmian, na przykład zastosować kule inwalidzkie czy chodzik albo unieruchomić kończynę.

### Napromieniowanie połowy ciała

Pacjenci rzadko cierpią z powodu pojedynczego przerzutu kostnego. Powszechniejsze jest występowanie wielu zmian symptomatycznych obejmujących kości kręgosłupa i kończyn. Często nie udaje się opładować bólu za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych i przestają być skuteczne terapie ogólnoustrojowe, takie jak hormono- i chemioterapia.

Napromieniowanie całego lub połowy ciała w celu usmierzania bólu wywołanego nowotworem ma długoletnią tradycję. Pierwsze zabiegi przeprowadzono jeszcze w latach 60. Pod koniec lat 70. udokumentowano niebezpieczeństwo zapalenia płuc i zapalenia jelit w przypadku silnego jednorazowego napromieniania górnej lub dolnej części ciała [4]. Stąd też dawka na górną połowę ciała nie powinna przekraczać 6–7 Gy, a w przypadku dolnej — 8 Gy.

W badaniach RTOG przeanalizowano dane dotyczące 168 pacjentów z objawowymi przerzutami mnogimi do kości, których wyznaczono do otrzymania pojedynczej dawki napromieniowania 6–8 Gy na górną część ciała i pojedynczą dawkę 8–10 Gy na część niższą, od pępka do połowy kości udowej [9]. Większe dawki nie wpłynęły korzystnie na rozmiar, trwałość ani na szybkość złagodzenia, przyczyniły się natomiast do nasilenia skutków toksycznych. Ocena nasilenia bólu mierzonego w skali VAS (*Visual Analogue Scale*) pokazała, że u 73% chorych nastąpiło pewne złagodzenie bólu, a u 20% — całkowite. Wśród tych chorych, u których nastąpiło złagodzenie bólu, u 50% odnotowano ulgę w ciągu 48 godzin, a u 80% — w ciągu 1 tygodnia. Pacjentów z pierwotnym ogniskiem nowotworowym w gruczole krokowym lub piersi cechował najwyższy współczynnik występowania złagodzenia bólu. Kiedy porównano te wyniki z uzyskanymi uprzednio danymi RTOG dotyczącymi konwencjonalnych programów terapii z dawką rozłożoną na wiele dni, okazało się, że napromieniowywanie połowy ciała przynosi szybsze usmierzanie bólu niż zabiegi konwencjonalne. Łączny odsetek pacjentów, u których uzyskano pewne złagodzenie objawów, w obu badaniach był zbliżony. Jednak procent pacjentów, u których nastąpił nawrót bólu w obrębie napromieniowanej połowy ciała, był o 1/4 mniejszy od procentu cho-

rych stosujących konwencjonalne rozłożone w czasie zabiegi (13 do 54%). Napromieniowanie połowy ciała nie zwiększyło umieralności. Spośród 168 pacjentów u 10% odnotowano silne toksyczne skutki hematologiczne, a u 1 chorego stwierdzono zapalenie płuc, które trwało 1 tydzień. Na podstawie tych wyników wyciągnięto wniosek, że radioterapia polegająca na jednorazowym napromieniowaniu połowy ciała stanowi bezpieczny, skuteczny, paliatywny środek zwalczania bólu u osób z nieuleczalną chorobą nowotworową.

Wymioty są przykrym skutkiem ubocznym, który występuje u około 80% pacjentów po napromieniowaniu połowy ciała jednorazową silną dawką [9]. Po okresie utajenia trwającym do 90 minut mogą one wystąpić wielokrotnie w ciągu następnych 6–8 godzin, ale między nawrotami pacjenci czują się dobrze. Objaw ten dotyczy 83% chorych z napromienianą górną połową ciała i 39% osób, u których napromieniano dolną połowę ciała. W profilaktyce i leczeniu wymiotów dobre wyniki przynosi zastosowanie inhibitorów receptorów serotoninowych (ondansetronu). U 1/3 osób mogą wystąpić dreszcze i gorączka do 39°C.

Złagodzenie objawów za pomocą technik napromieniowania połowy ciała dało początek badaniom ich skuteczności w powstrzymaniu postępu choroby albo w zapobieganiu rozwijaniu się nowych ognisk chorobowych w obrębie napromienianego pola. Niektóre dane kliniczne dowodzą zmniejszenia częstości przerzutów w obrębie napromienianego pola [4].

Badania III fazy prowadzone przez grupę RTOG dotyczące chorych z mnogimi przerzutami w układzie kostnym, miały rozstrzygnąć kwestię, czy napromieniowanie połowy ciała może powstrzymać postępy choroby albo zapobiec rozwijaniu się nowych ognisk [9]. Pacjentów poddano radioterapii miejscowej (30 Gy w 10 frakcjach), część z nich wybrano losowo do dalszego zabiegu napromieniowania połowy ciała. W ciągu 7 dni od miejscowej radioterapii wyznaczeni pacjenci otrzymali dawkę napromieniowania 8 Gy na połowę ciała. Miejsce poprzednio napromieniowane osłonięto, po użyciu osłon na płuca i po poprawkach na niejednorodność zmniejszono dawkę napromieniowania płuc do 7 Gy. Wykonano scyntygramy kości i zwykle zdjęcia rentgenowskie w celu oszacowania wzrostu lub powstania nowych miejsc przerzutów. Średni czas rozwinięcia się nowej choroby w obrębie danej połowy ciała u pacjentów napromienianych tylko miejscowo wynosił 6,3 miesiąca w porównaniu z 12,6 miesiąca dla grupy objętej napromieniowaniem miejscowym oraz napromieniowaniem połowy ciała. Po roku od zabie-

gu 60% pacjentów poddanych obu formom radioterapii wymagało nowego zabiegu, w porównaniu z 76% wśród pacjentów objętych tylko miejscową radioterapią. Jak pokazały wyniki, jednorazowa dawka 7–8 Gy opóźniła rozwój istniejących przerzutów i pojawienie się nowych. W postępowaniu klinicznym rzadko stosuje się w tym celu techniki napromieniowania połowy ciała. Przyszłe badania mogą określić rolę wybiórczej radioterapii obszarów narażonych na wystąpienie objawowych przerzutów. Jedną z możliwości jest zbadanie profilaktycznej radioterapii w odniesieniu do kręgu lędźwiowego u chorych z rakiem prostaty o wysokim stopniu histologicznym (na skali Gleasona 8–10) lub zaatakowanymi węzłami chłonnościami miednicy.

## Radioterapia systemowa

Duże znaczenie w ostatnim czasie ma leczenie systemowe izotopami radioaktywnymi. Taki sposób terapii jest bardziej korzystny niż leczenie miejscowe, ponieważ:

- jest skierowany we wszystkie ogniska przerzutowe w układzie kostnym,
- dobór pierwiastka promieniotwórczego zapewnia jego wysoką aktywność w zmianach przerzutowych przy jednocześnie niewielkim uszkodzeniu tkanek zdrowych,
- czas leczenia jest krótki, w przypadku niektórych izotopów emitujących tylko promieniowanie  $\beta$  podanie leku może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych [13]. Spośród radioizotopów budzących największe nadzieje na uwagę zasługuje stront, samar i ren.

## Strontium 89

Radioizotop strontu jest emitерem promieniowania  $\beta$  o średniej energii 1,46 MeV. Czas jego połowicznego rozpadu wynosi około 50,5 dni. Brak w przypadku strontu emisji fotonów  $\gamma$  sprawia, że można go podawać pacjentom w warunkach ambulatoryjnych. Właściwości chemiczne tego radioizotopu są zbliżone do właściwości wapnia. Jest on wychwytywany i utrzymywany w organizmie tak jak wapń, z tendencją do gromadzenia się dookoła zmian przerzutowych. Włączony w obręb zmiany przerzutowej nie podlega regulacji metabolicznej i jest przechowywany około 100 dni (kość prawidłowa pochłania niewielką część podanej dawki, a później ją szybko traci — w ciągu 14 dni). Stront podaje się w pojedynczej iniekcji dożylniej. Zalecana jest dawka standardowa 150 MBq. Odpowiedź następuje po około 10–20 dniach od podania leku i utrzy-

muje się od 4 do 12 miesięcy, średnio 6 miesięcy. Toksyczność leczenia jest niewielka. U części pacjentów obserwuje się spadek wartości liczbowych elementów morfotycznych krwi. Zmiany te normalizują się w ciągu 3–6 tygodni. Przy powtarzaniu terapii strontem istnieje ryzyko kumulacji uszkodzeń, dlatego też w takich sytuacjach zaleca się kontrolę morfologii krwi. Stront można stosować bezpiecznie nawet po radioterapii dużych pól. U około 10% chorych między 1 a 2 tygodniem po podaniu leku występują objawy nasilenia bólu, ustępujące po kilku dniach i zwykle zwiastujące zmniejszenie bólu.

Większość badań oceniających skuteczność strontu w łagodzeniu bólu kostnego przeprowadzono u pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka stercza lub raka gruczołu piersiowego [14]. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie osiąga wartość 75–89%. U około 25% chorych po leczeniu strontem nie zachodziła konieczność przyjmowania środków przeciwbólowych. Brytyjska grupa badawcza (*Metastront Investigators Group*) porównała między innymi skuteczność terapii strontem z napromienianiem wiązkami zewnętrznymi (miejscowo lub na połowę ciała). Odsetek odpowiedzi we wszystkich trzech grupach był zbliżony (ponad 60% odpowiedzi). U chorych leczonych za pomocą strontu stwierdzono również mniejszy odsetek nowych przerzutów.

W ostatnich latach w Polsce metoda leczenia strontem stała się bardziej dostępna. Koszt leczenia wynosi około 2500 złotych.

## Samarium 153

Samar ma stosunkowo krótki czas połowicznego rozpadu wynoszący 46,3 godziny i niską maksymalną energię promieniowania  $\beta$  0,81 MeV. Radioizotop ten emituje również fotony  $\gamma$  o energii 103 keV, które mogą być przydatne zarówno w terapii, jak i w pomiarach dozymetrycznych. W praktyce klinicznej wykorzystuje się kompleksy samaru z cytrynianami, nitratai oraz biologicznie aktywnymi związkami, takimi jak transferyna i bleomycyna. Pierwiastek ten może być również przyłączony do przeciwciał monoklonalnych. Obecnie najczęściej używanym związkiem jest kompleks z EDTMP (kwas etyleno-diamino-tetrametylofosforowy), który wprowadzono do leczenia paliatywnego bolesnych przerzutów do kości. Związek samaru z EDTMP koncentruje się obwodowo w przerzutach do układu kostnego w około 50% podanej dożylnie dawki. Relatywnie krótki czas połowicznego rozpadu w porównaniu z strontem pozwala na osiągnięcie większej dawki terapeutycznej. Używane w terapii dawki wynoszą 20–40 MBq/kg. Radioizotop podaje się w pojedynczym wlewie dożylnym. Odsetek odpo-

wiedzi na leczenie sięga 80% i może się zwiększyć w przypadku powtórzenia leczenia po 4-tygodniowej przerwie. Głównym objawem ubocznym, podobnie jak w przypadku strontu, jest mielotoksyczność.

## Rhenium 186

Ren jest emitorem głównie promieniowania  $\beta$ . Udział fotonów gamma w emisji nie przekracza 10%. Czas połowicznego rozpadu wynosi 3,7 dnia. Około 50% podanej dawki odkłada się w kościach, reszta zostaje wydalona z moczem przez nerki. Działanie radioizotopu zostało zbadane wśród stosunkowo niewielkiej grupy chorych z przerzutami do kości w przebiegu raka prostaty, piersi, jelita grubego i płuca. W większości doniesień po podaniu 33–35 MBq/kg renu efekt przeciwbólowy uzyskano u 75–80% chorych [14]. Dolegliwości bólowe ustąpiły nagle, ale czas trwania odpowiedzi był wyraźnie krótszy niż uzyskany po leczeniu strontem czy samarem.

## Piśmiennictwo

1. Garrett I.R. Bone destruction in cancer. *Semin. Oncol.* 1993; 20: 4–9.
2. Schmidt R.G. Management of extremity metastatic bone cancer. *Curr. Probl. Cancer* 1995; 19: 125–184.
3. Hoskin P.J. Radiotherapy in the management of bone metastases. W: *Bone metastase Diagnosis and treatment*. Rubens R.D., Fogelman I. (red.). Springer-Verlag London 1991, 171–185.
4. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr. Probl. Cancer* 1997; 21: 140–178.
5. Roos D.E., O'Brien P.C., Smith J.G. i wsp. A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from prospective trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 46: 975–981.
6. Steenland E., Leer J., Houwelingen van H. i wsp. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases; a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Group. *Radiother. Oncol.* 1999; 52: 101–109.
7. Blitzer P.H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985; 55: 1468–1472.
8. Chander S.S., Sarin R. Single fraction radiotherapy for bone metastases; are all questions answered. *Radiother-Oncol* 1999; 52: 191–193.
9. Powers W.E., Ratanatharathorn V. Palliation of bone metastases. W: *Principles and Practice of Radiation Oncology* Perez C.A., Brady L.W. (red.), Lippincott-Raven Philadelphia 1998, 2199–2218.
10. Hoskin P.J., Price P., Easton D. i wsp. A prospective randomized trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother. Oncol.* 1992; 23: 74–78.
11. Koswig S., Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractionation. *Strahlenther. Onkol.* 1999: 500–508.
12. Salazar O.M., Rubin P., Hendrickson F.R. i wsp. Single dose half body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 1986; 58:29-36.
13. Makarewicz R., Roszkowski K. Zastosowanie radioizotopów strontu, samaru i renu w leczeniu bolesnych przerzutów do kości. *Współczesna Onkologia* 1997; 3: 37–39.
14. Mc Ewan A.J. Use of radionuclides for the palliation of bone metastases. *Semin. Radiat. Oncol.* 2000; 10: 103–114.