

Terapia radioizotopowa przerzutów do kości w świetle pojawienia się α -emiterów

Radionuclide therapy of bone metastases in view of α -emitters appearance

Olgierd Chrabański

Clinica Medica sp.j. – Zakład Medycyny Nuklearnej w Tychach

Studium Doktoranckie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Zakład Radiologii Lekarskiej i Radiodiagnostyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Stale wzrastająca liczba chorych na nowotwory złośliwe powiększa równocześnie grupę pacjentów cierpiących z powodu przerzutów nowotworowych do kości. Są to pacjenci przeważnie o relatywnie długim okresie przeżycia, którzy wymagają specjalistycznej opieki i skutecznego leczenia przeciwbólowego. Użycie w terapii izotopów promieniotwórczych, takich jak izotop strontu 89 lub izotop samaru 153, może pomóc złagodzić bóle chorych z przerzutami nowotworowymi w układzie kostnym. Od niedawna możliwe jest również podanie emitera promieniowania α izotopu radu 223, który przedłuża życie chorych na raka prostaty opornego na leczenie hormonalne. Powszechnym błędem jest przekonanie, jakoby leczenie bólu z zastosowaniem radionuklidów było mało skuteczne i trudno dostępne. Dodatkowo często powyższe procedury uznawane za wysokospecjalistyczne wdraża się zbyt późno.

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

Abstract

Constantly increasing number of cancer patients increases at the same time a group of patients suffering from bone metastases. These patients are usually a relatively long term survival patients who require specialized care and effective pain relief. The use of radioactive isotopes such as strontium isotope 89 or samarium isotopes 153, in the treatment, can help to relieve pain of patients with metastases in the skeletal system. Recently, it is also possible to provide an alpha emitter of radium isotope 223, which extends the life of patients with prostate cancer which is hormone refractory in treatment. Common misconception is that treatment of pain with the use of radionuclides is ineffective and difficult to access. In addition, the above procedures often considered as highly specialised are implemented too late.

Key words: neoplasm metastasis, bones, strontium radioisotopes, radium.

Adres do korespondencji

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

WSTĘP

Stale wzrastająca liczba chorych na nowotwory złośliwe powiększa równocześnie grupę pacjentów cierpiących z powodu przerzutów nowotworowych do kości. Są to pacjenci przeważnie o relatywnie długim okresie przeżycia, którzy wymagają specjalistycznej opieki i skutecznego leczenia przeciwbólowego. Wśród nowotworów najczęściej dających przerzuty do kości należy wymienić w pierwszej kolejności raka prostaty, na którego w Polsce rocznie zapada 50 mężczyzn na

100 000, i raka piersi u kobiet, zapadalność 60 kobiet na 100 000 [1]. Mediana przeżycia pacjentek z przerzutami raka piersi wyłącznie do kości wynosi 24 miesiące, 10% pacjentek w takim stadium choroby żyje ponad 10 lat [2]. Pokazuje to skalę problemu i dużą grupę pacjentów narażonych na życie w ciągłym bólu. Rozsiew do kości występuje także w przypadku raka nerki, tarczycy, pęcherza moczowego, szyjki macicy, endometrium i trzustki (choć znacznie rzadziej niż w raku prostaty, piersi, płuca), co jeszcze bardziej zwiększa liczbę osób, którą trzeba objąć skuteczną opieką [1, 2].

Stosowane od wielu lat emitery promieniowania β^- – izotopy strontu 89 (^{89}Sr) oraz samaru 153 (^{153}Sm), pozwalają uzyskać efekt przeciwbólowy. Wprowadzenie na rynek medyczny emitera promieniowania α , jakim jest izotop radu 223 (^{223}Ra), stanowi przełom, gdyż przeprowadzone badania dowodzą poza skutecznym działaniem przeciwbólowym także wydłużenie czasu życia chorych.

PATOFIZJOLOGIA BÓLU KOSTNEGO SPOWODOWANEGO PRZERZUTAMI NOWOTWOROWYMI DO KOŚCI

U 70% pacjentów z przerzutami do układu kostnego występuje ból jako podstawowy objaw kliniczny. Opiswany jest on przez chorych jako silny lub bardzo silny, zwiększający się wraz ze wzrostem aktywności ruchowej i nieustępujący w spoczynku [2]. Patomechanizm bólu kostnego jest złożony i polega m.in. na: destrukcji tkanki kostnej (osteoliza), której mogą towarzyszyć złamania i mikrozłamania, wzroście ciśnienia wewnątrz kości (ból zazwyczaj pojawia się, gdy ciśnienie wewnątrz kości wzrasta ponad 50 mm Hg) i rozciągnięciu okostnej, bogatej w zakończenia nocyceptywnych oraz na wydzielaniu mediatorów bólu [2, 3]. 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 [2]. Dodatkowo objawy bólowe mogą być związane z naciekiem i uciskiem gałęzi nerwowych, szczególnie korzeni nerwowych w obrębie kanału kręgowego [2, 3]. 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 [1].

MECHANIZM DZIAŁANIA RADIOIZOTOPÓW

Po dożylnym podaniu omawiane w artykule radioizotopy (^{89}Sr), (^{153}Sm) oraz (^{223}Ra) gromadzą się w obrębie przerzutów osteoblastycznych i mieszanym w znacznie większym stopniu niż w prawidłowej tkance kostnej [1–3]. Efektem promienno-promieniowania β^- (^{89}Sr , ^{153}Sm) lub promieniowania α (^{223}Ra) działającego w miejscu przerzutu jest wywołanie martwicy popromiennej komórek nowotworowych. Dzięki temu dochodzi do zmniejszenia masy guza przerzutowego, co skutkuje zmniejszeniem nacieku i ucisku mas nowotworowych na

okostną. Terapia radioizotopowa doprowadza także do uszkodzenia sieci naczyń włosowatych zaopatrujących ognisko przerzutowe oraz zmniejszenia wydzielania mediatorów bólu, głównie prostaglandyn w okolicy przerzutu [2]. Zaletą radioizotopów jest równoczesne napromienianie mnogich i rozsianych ognisk po jednorazowej iniekcji.

ZASTOSOWANIE RADIOIZOTOPÓW W LECZENIU BOLESNYCH PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH DO KOŚCI

Do leczenia radioizotopowego można kierować chorych z przerzutami nowotworowymi do kości powodującymi objawy bólowe, które nie są kontrolowane w sposób zadowalający dzięki zastosowaniu farmakoterapii. W Polsce najczęściej używanymi radioizotopami (refundowanymi przez NFZ) są ^{89}Sr oraz ^{153}Sm występujący w połączeniu z etylenodwuaminoczwierometylenofosfonianem – EDTMP. Z powodu braku refundacji przez NFZ leczenia izotopem ^{223}Ra nie ma on obecnie szerszego zastosowania w warunkach publicznej służby zdrowia w Polsce.

IZOTOP STRONTU 89

W 99,9% emituje promieniowanie β o maksymalnym zasięgu w tkankach do 8 mm [4]. 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 [1, 4]. 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 [1, 3]. Dzięki relatywnie długiemu okresowi półtrwania, wynoszącemu 50,5 dnia, po jednorazowym podaniu można się spodziewać długotrwałego działania przeciwbólowego najczęściej trwającego 4–6 miesięcy [1]. 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) [3]. 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 koniecz-

na izolacja pacjenta od rodziny, gdyż promieniowanie, jakie emituje chory w momencie opuszczenia zakładu medycyny nuklearnej, jest znikome.

IZOTOP SAMARU 153

W stosunku do radioizotopu ^{89}Sr podstawowa różnica to krótszy czas półtrwania pierwiastka wynoszący tylko 46,8 godziny, przez co jest pierwiastkiem korzystniejszym z punktu widzenia ochrony radiologicznej, ale efekt przeciwbólowy jest również krótszy i wynosi przeważnie 2–3 miesiące [4]. Izotop samaru 153 względem izotopu ^{89}Sr ma szybszy początek działania oraz mniejszą mielotoksyczność (wychwyty w szpiku kostnym tylko ok. 0,15% podanej dawki) [4]. Dodatkowo dzięki emisji promieniowania γ można po podaniu wykonać poterapeutyczne badanie scyntygraficzne kośćca pokazujące aktualny obraz przerzutów. W polskich warunkach jest trudniej dostępny, ze względu na konieczność sprowadzenia z Francji, niż produkowany na miejscu izotop ^{89}Sr .

IZOTOP RADU 223

Izotopem, w którym pokładane są wielkie nadzieje, jest izotop ^{223}Ra . Jest pierwszym α -emiterem dopuszczonym do leczenia bolesnych przerzutów do kości w przebiegu opornego na leczenie hormonalne raka prostaty. Jako jedyny dostępny preparat radioizotopowy ma udowodniony badaniami klinicznymi efekt przedłużenia życia chorego poddanego kuracji w porównaniu z osobami otrzymującymi w czasie prób placebo. W badaniu z użyciem

placebo uczestniczyło 921 mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których odnotowano przerzuty do układu kostnego, a w sposób chirurgiczny bądź farmakologiczny nie udało się zatrzymać produkcji męskich hormonów [5]. U osób otrzymujących lek średni czas przeżycia wyniósł 14,9 miesiąca w stosunku do 11,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo [5]. Również średni czas do wystąpienia złamania patologicznego uległ wydłużeniu do 13,6 miesiąca w porównaniu z 8,4 miesiąca u osób, które nie otrzymywały leku [6]. Do częstych działań niepożądanych należą m.in. przemijająca biegunka, mdłości, wymioty. Wśród powikłań hematologicznych małopłytkowość wystąpiła u 6% badanych otrzymujących lek, a neutropenia u 3% [6]. Ze względu na charakter promieniowania α , które zatrzymuje nawet kartka papieru, nie istnieje konieczność nawet krótkotrwałej izolacji chorego od otoczenia i domowników, co ma korzystny wpływ na samopoczucie chorych. Pojawiają się już pierwsze doniesienia na temat zastosowania z pozytywnym skutkiem przeciwbólowym ^{223}Ra w leczeniu bolesnych przerzutów do kości występujących w przebiegu hormonoopornego raka piersi [7]. Porównanie właściwości izotopów stosowanych w leczeniu bolesnych przerzutów nowotworowych do kości przedstawiono w tabeli 1.

JAK KIEROWAĆ PACJENTA DO LECZENIA?

Należy wystawić skierowanie do zakładu medycyny nuklearnej, gdyż tylko w takiej placówce możliwe jest podanie leku. Skierować na terapię izotopową może każdy specjalista kliniczny prowadzący leczenie (urolog, onkolog, specjalista medycyny

Tabela 1. Porównanie właściwości izotopów stosowanych w leczeniu bolesnych przerzutów nowotworowych do kości

Właściwości pierwiastka	^{89}Sr	^{153}Sm	^{223}Ra
okres półtrwania	50,5 dnia	1,95 dnia	11,4 dnia
okres skuteczności działania przeciwbólowego [9]	20 tygodni	8 tygodni	28 tygodni
mielotoksyczność	największa	mniejsza niż ^{89}Sr większa niż ^{223}Ra	najmniejsza
rodzaj promieniowania emitowany przez chorego po podaniu radioizotopu	β	β oraz γ	α (95%) β (4%) γ (1%)
możliwość wykonania badania scyntygraficznego poterapeutycznego	nie	tak	nie
badania potwierdzające wydłużenie życia chorych poddanych leczeniu izotopem	nie	nie	tak
eliminacja z ustroju ludzkiego	głównie z moczem	głównie z moczem	głównie z kałem
refundacja leczenia przez NFZ	tak	tak	nie
cena	najtańszy	droższy od ^{89}Sr tańszy niż ^{223}Ra	najdroższy

ny paliatywnej). Warto znać poniżej przedstawione kryteria znajdujące się w procedurach wzorcowych medycyny nuklearnej, gdyż nie ma sensu kierować pacjentów np. z ciężką niedokrwistością lub pacjentek w ciąży i podczas karmienia. Taki pacjent ze względu na parametry hematologiczne lub stan kliniczny (ciąża, karmienie piersią) nie zostanie zakwalifikowany do leczenia przez lekarza placówki podającej izotop.

Kwalifikacje do leczenia przeprowadza lekarz specjalista medycyny nuklearnej, zgodnie z wzorcowymi procedurami medycyny nuklearnej obowiązującymi od 1 stycznia 2015 r. Podczas kwalifikacji do leczenia bolesnych przerzutów do kości przy użyciu izotopu ^{89}Sr lub izotopu ^{153}Sm należy uwzględnić kryteria pochodzące z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie ogłoszenia wykazu wzorcowych procedur radiologicznych z zakresu medycyny nuklearnej:

- wynik badania scyntygraficznego potwierdzającego wychwyty bisfosfonianów znakowanych technetem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 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),
- ocena kliniczna stanu ogólnego i rokowanie dotyczące czasu przeżycia [8].

UWAGI PRAKTYCZNE

Jeśli wynikiem wykonanego badania scyntygraficznego jest obraz odpowiadający mnogim przerzutom do kości, a pacjent odczuwa ból, należy od razu rozważyć terapię radioizotopową. Powszechnym błędem jest przekonanie, jakoby leczenie bólu z zastosowaniem radionuklidów było mało skuteczne i trudno dostępne, dodatkowo często powyższe procedury uznawane za wysokospecjalistyczne wdraża się zbyt późno. Przykładem skuteczności leczenia radioizotopowego są wyniki badania obejmującego 97 pacjentów leczonych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AMG w latach 2001–2005. Pacjenci leczenia byli ^{89}Sr oraz ^{153}Sm z powodu bolesnych i rozsianych przerzutów nowotworowych do kości. Efekt leczenia oceniono m.in. za pomocą wizualnej skali analogowej VAS. Wyjściowa średnia wartość VAS w grupie badanej wynosiła $5,93 \pm 1,86$, a po leczeniu zmniejszyła się do $3,28 \pm 2,37$ ($p = 0,044$) [2].

Parametry hematologiczne są ważne ze względu na możliwe wystąpienie skutków ubocznych terapii objawiających się przejściowym spadkiem liczby białych krwinek oraz płytek krwi. Nie należy jednak rezygnować z próby kwalifikacji przez lekarza specjalistę medycyny nuklearnej pacjenta z minimalnie niższymi wartościami parametrów morfologicznych, gdyż producent w przypadku preparatu chlorku strontu 89, firma Polatom, dopuszcza jego podanie przy niższych parametrach morfologicznych krwi niż wskazane w procedurach wzorcowych. Według producenta dopuszczane jest podawanie dawek leczniczych izotopu strontu przy wartościach $L > 2,4 \text{ G/l}$ i $\text{PLT} > 60 \text{ G/l}$.

Istnieją doniesienia wskazujące na lepsze wyniki leczenia u pacjentów z prawidłowym poziomem hemoglobiny, gdyż anemia obniża skuteczność leczenia przeciwbólowego. Zjawisko to tłumaczone jest niedotlenieniem tkanek guza w przebiegu anemii, co czyni je bardziej opornymi na działanie radioizotopów. Tym bardziej powinno to skłaniać do kierowania na leczenie pacjentów w dobrym stanie z zadowalającymi wynikami poziomu hemoglobiny [9].

Podkreśla się możliwość podawania kolejnych dawek radioizotopu, jeśli po podaniu pierwszej uzyskano korzystny efekt, który z czasem zanika.

Leczenie radioizotopowe ma charakter paliatywny i tak też powinno być przedstawiane choremu i jego rodzinie. W literaturze zdarzają się jednak kazuistyczne przypadki cofnięcia się zmian opisanych jako przerzutowe do kości po podaniu radioizotopów [10].

Informacje na temat preparatu ^{223}Ra należy traktować jako bardzo obiecujące, ale względem długości obserwacji klinicznych zastosowania radioizotopów ^{89}Sr oraz ^{153}Sm jest to lek stosunkowo nowy, a wiedza na temat jego praktycznego użycia jeszcze ograniczona.

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Birkenfeld B, Listewnik M. Medycyna nuklearna – obrazowanie molekularne. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin 2011; 135-141.
2. Scheffler J. Leczenie przerzutów nowotworowych do kości radioizotopami – korelacje kliniczne i radiologiczne. Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych. Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 2008.
3. Królicki L. Medycyna nuklearna. Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa 1996.
4. Szefer J, Zuchora Z. Radioizotopy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości. Wiadomości Lekarskie 2004; 57: 280-283.
5. European Medicines Agency Science Medicines Health. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Xofigo dwuchlorek radu -223. EMA/579264/2013.

6. Den R, Doyle L, Knudsen K. Practical guide to use of radium 223 dichloride. *The Canadian Journal of Urology*™: International Supplement, April 2014: 70-76.
7. Takalkar A, Adams S, Subbiah V. Radium-223 dichloride bone-targeted alpha particle therapy for hormone-refractory breast cancer metastatic to bone. *Exp Hematol Oncol* 2014; 3: 23.
8. 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.
9. Skrodzka M. Zastosowanie radioizotopów w leczeniu raka stercza z przerzutami do kości. *Przeegl Urol* 2009; 2 (54).
10. Heianna J, Miyauchi T, Endo W, Miura N, Terui K, Kamata S, Hashimoto M. Tumor regression of multiple bone metastases from breast cancer after administration of strontium-89 chloride (Metastron). *Acta Radiol Short Rep* 2014; 3: 2047981613493412.