

## Ocena nasilenia supresji szpiku kostnego u pacjentów z bolesnymi przerzutami do układu kostnego leczonych izotopem strontu 89

### *Assessment of the severity of bone marrow suppression in patients with painful bone metastases treated with strontium-89*

Olgierd Chrabański<sup>1</sup>, Magdalena Onyszczuk<sup>2</sup>, Izabela Gorczewska<sup>3</sup>, Tomasz Gołąb<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patomorfologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Zakład Diagnostyki PET, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>4</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej Clinica Medica sp.j. w Tychach

### Streszczenie

Izotop strontu 89 (<sup>89</sup>Sr) po raz pierwszy został zastosowany w 1941 r. Był on obiektem wielu badań, w których potwierdzono jego skuteczność w leczeniu i łagodzeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości. Uważany jest za lek bezpieczny, jednak niepozbawiony działań niepożądanych. Szczególnie groźne mogą być powikłania hematologiczne w postaci supresji szpiku kostnego. Celem pracy o charakterze retrospektywnym była ocena nasilenia tego efektu ubocznego w materiale własnym. Przeanalizowano 15 podań izotopu u chorych zakwalifikowanych do leczenia <sup>89</sup>Sr z powodu nasilonych dolegliwości bólowych w przebiegu rozsiewu choroby nowotworowej do kośćca. U pacjentów po podaniu <sup>89</sup>Sr brano pod uwagę ewentualny spadek liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi na dwóch wizytach kontrolnych w porównaniu z wartością w dniu kwalifikacji. Od daty podania do pierwszej wizyty kontrolnej minęło średnio 21 ± 6 dni, a do drugiej kontroli średnio 51 ± 9 dni. W materiale własnym toksyczność 3. lub 4. stopnia odnosząca się do spadku liczby leukocytów nie wystąpiła u żadnego pacjenta. U dwóch chorych stwierdzono toksyczność 3. stopnia w zakresie spadku ilości płytek krwi (liczba płytek krwi 25 000–49 000) na drugiej wizycie kontrolnej. Przy kwalifikacjach zgodnie z wytycznymi supresje szpiku kostnego zagrażające życiu występują bardzo rzadko. Wraz z postępem choroby dochodzi do spadków parametrów morfologii krwi obwodowej i zmniejszenia rezerwy szpikowej, co wskazuje na zasadność kierowania na leczenie izotopowe pacjentów z nasilonymi dolegliwościami bólowymi we wczesnych stadiach choroby przerzutowej do układu kostnego.

**Słowa kluczowe:** przerzuty do kości, szpik kostny, stront 89.

### Abstract

The isotope strontium-89 (<sup>89</sup>Sr) was used for the first time in 1941. It was the focus of many studies in which the effectiveness of treating pain caused by bone metastases was confirmed. It is considered as a safe drug, but not without side effects. Haematological complications (e.g. bone marrow suppression) may be dangerous. The aim of the study was to assess the severity of this type of side effect using our own material. It was a retrospective study of 15 cases of <sup>89</sup>Sr treatment. We compared counts of erythrocytes, white blood cells, and platelets before treatment and on two control visits. The first visit was 21 ± 6 days after treatment, and the second one was an average of 51 ± 9 days after treatment. In our own material, toxicity grade 3 or 4 in relation to white blood count did not occur in any patient. Toxicity grade 3 PLT between 25,000 and 49,000 occurred in two patients on the second visit. When qualifying according to guidelines the treatment is safety. As the disease progresses, the blood morphology and bone marrow reserve decrease. This points to the necessity to refer patients in the early stage of painful bone metastatic disease for <sup>89</sup>Sr treatment.

**Key words:** bone metastases, bone marrow, strontium-89.

Adres do korespondencji

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

## WSTĘP

Izotop strontu 89 ( $^{89}\text{Sr}$ ) w 99,9% emituje promieniowanie  $\beta$  o maksymalnym zasięgu w tkankach do 8 mm [1]. Na świecie po raz pierwszy został zastosowany w 1941 r., a w Europie w 1976 r. Był obiektem wielu badań, w których potwierdzono jego skuteczność w leczeniu i łagodzeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości [2, 3]. Pacjentom podawany jest w postaci chlorku 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. Po podaniu  $^{89}\text{Sr}$  stosunek dawki pochłoniętej pomiędzy ogniskiem przerzutowym a szpikiem wynosi zazwyczaj 10 : 1 [2, 3]. Dzięki relatywnie długiemu okresowi półtrwania, wynoszącemu 50,5 dnia, po jednorazowym podaniu można się spodziewać długotrwałego działania przeciwbólowego, najczęściej utrzymującego się przez 4–6 miesięcy [2]. Zastosowanie izotopu  $^{89}\text{Sr}$  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 25–30% przypadków obserwuje się całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych) [3]. Izotop  $^{89}\text{Sr}$  jest uważany za lek bezpieczny, jednak niepozbawiony działań niepożądanych. Szczególnie groźne mogą być powikłania hematologiczne w postaci supresji funkcji szpiku kostnego.

Szpiek kostny jest siecią naczyń zatokowych i fibroblastów z komórkami hemopoetycznymi ułożonymi pomiędzy nimi. W szpiku kostnym zachodzi hemopoeza, czyli proces wytwarzania i różnicowania się elementów morfotycznych krwi poprzez ciągłą proliferację oraz stopniowe dojrzewanie od stadium komórki macierzystej po dojrzałą krwinkę występującą w krwi obwodowej. Multipotentjalne komórki pnia dzielą się dość wolno, różnicując na pięć rodzajów unipotentjalnych komórek pnia, z których każdy jest ukierunkowany do różnicowania się w następujące linie rozwojowe: erytrocytarną, granulocytarną, limfocytarną, monocytarną i płytkową [4].

W literaturze najczęściej opisywane są przypadki uszkodzenia linii płytek krwi oraz białych krwinek, w mniejszym stopniu linii erytrocytarnej [5].

Celem pracy była ocena nasilenia powikłania hematologicznego w postaci supresji funkcji szpiku kostnego w materiale własnym.

## MATERIAŁ I METODY

Praca miała charakter retrospektywny. Przeanalizowano 15 podań izotopu u chorych poddanych leczeniu  $^{89}\text{Sr}$  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. Terapią objęto 11 pacjentów: 7 mężczyzn i 4 kobiety. Jeden mężczyzna otrzymał leczenie 3-krotnie, jeden mężczyzna i jedna kobieta 2-krotnie, pozostałym pacjentom radioizotop  $^{89}\text{Sr}$  podano raz. 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 chory był leczony 3-krotnie, 3 podania wykonano u pacjentek z rakiem piersi, w tym jedna chora była leczona 2-krotnie, 1 podanie wykonano u pacjentki z rakiem szyjki macicy, 2 podania u pacjenta z rakiem migdałka podniebiennego, 1 podanie u chorej z mięsakiem macicy. Podawany był preparat firmy POLATOM o aktywności 150 MBq. Kwalifikacja do leczenia izotopem odbywała się zgodnie ze standardową procedurą. Uwzględniono kryteria ujęte w obwieszczeniu 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  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  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: leukocyty  $> 3,0 \text{ G/L}$ , erytrocyty  $> 3,0 \text{ T/L}$ , hemoglobina  $> 10,0 \text{ g\%}$ , płytki krwi  $> 100 \text{ G/L}$ ,
- 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  $^{89}\text{Sr}$  pod uwagę brano ewentualny spadek liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi na dwóch wizytach kontrolnych w porównaniu z wartością w dniu kwalifikacji do podania.

## Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono w programie Statistica v.12 firmy StatSoft Polska. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności statystycznej przyjęto  $\alpha = 0,05$ . Podstawowe statystyki, tj. wartość średnią wraz z odchyleniem standardowym oraz wartość minimalną i maksymalną, wyznaczono dla wartości erytrocytów, leukocytów i płytek krwi. Normalność rozkładów danych zweryfikowano

testem Shapiro-Wilka. Przy użyciu testu *t*-Studenta porównywano wyniki uzyskane w dniu kwalifikacji (RBC 0, WBC 0, PLT 0) i w dniu pierwszej kontroli (RBC 1, WBC 1, PLT 1) oraz w dniu kwalifikacji i w dniu drugiej kontroli (RBC 2, WBC 2, PLT 2). Dla każdej rozpatrywanej pary wyników wyznaczono dodatkowo jej średni procentowy spadek oraz wzrost. Wyliczono także średni czas od podania <sup>89</sup>Sr do pierwszej i do drugiej wizyty kontrolnej.

## WYNIKI

Pacjenci byli w wieku 50–81 lat, średnio 69 ± 9 lat. Od daty podania do pierwszej wizyty kontrolnej minęło średnio 21 ± 6 dni, a do drugiej kontroli średnio 51 ± 9 dni.

Podstawowe statystyki dla liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi w poszczególnych punktach czasowych (w dniu kwalifikacji, na pierwszej wizycie kontrolnej i na drugiej wizycie kontrolnej) przedstawiono w tabeli 1. Rozkłady analizowanych danych charakteryzowały się rozkładami normalnymi. W analizie porównującej wyniki RBC, WBC i PLT w chwili podania <sup>89</sup>Sr

i w czasie pierwszej kontroli różnice istotne statystycznie stwierdzono jedynie w przypadku PLT ( $p = 0,0155$ ). Różnic nie zaobserwowano w średnich poziomach RBC ( $p = 0,7475$ ) oraz WBC ( $p = 0,5096$ ). Porównanie wyników z chwili podania <sup>89</sup>Sr z uzyskanymi na drugiej wizycie kontrolnej i otrzymane wartości  $p$  z testu *t*-Studenta pozwoliły wnioskować o występowaniu różnic istotnych statystycznie pomiędzy średnimi poziomami WBC ( $p = 0,0104$ ) oraz PLT ( $p = 0,0010$ ). Nie różniły się natomiast średnie wartości RBC ( $p = 0,1523$ ) (ryc. 1–3).

W tabeli 2 przedstawiono średnie procentowe zmiany badanych wartości morfologii krwi obwodowej oraz wzrost rozpatrywanych parametrów.

W materiale własnym toksyczność 3. lub 4. stopnia odnosząca się do spadku liczby leukocytów nie wystąpiła u żadnego pacjenta. U dwóch chorych stwierdzono toksyczność 3. stopnia – liczba płytek krwi wynosiła 25 000–49 000 na drugiej wizycie kontrolnej.

## DYSKUSJA

Bezwzględny przeciwwskazaniem do podania <sup>89</sup>Sr są ciąża i karmienie piersią. Zgodnie z zale-

**Tabela 1.** Podstawowe statystyki dla liczby erytrocytów (RBC), leukocytów (WBC) i płytek krwi (PLT) w poszczególnych punktach czasowych – w dniu kwalifikacji (0), na pierwszej wizycie kontrolnej (1) i na drugiej wizycie kontrolnej (2)

Zmienna	Wartość średnia	Odchylenie standardowe	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
RBC 0 ( $\times 10^{12}/l$ )	3,89	0,32	3,41	4,45
RBC 1 ( $\times 10^{12}/l$ )	3,86	0,44	3,17	4,65
RBC 2 ( $\times 10^{12}/l$ )	3,69	0,63	2,34	4,48
WBC 0 ( $\times 10^9/l$ )	5,65	1,90	3,40	9,47
WBC 1 ( $\times 10^9/l$ )	5,23	1,70	3,10	9,60
WBC 2 ( $\times 10^9/l$ )	4,12	1,40	2,44	7,30
PLT 0 ( $\times 10^9/l$ )	224,20	93,65	101,00	443,00
PLT 1 ( $\times 10^9/l$ )	187,87	62,24	109,00	337,00
PLT 2 ( $\times 10^9/l$ )	150,87	62,35	44,00	255,00

**Tabela 2.** Średni procentowy spadek lub wzrost wartości badanych parametrów morfologii krwi obwodowej dla przeprowadzonych porównań

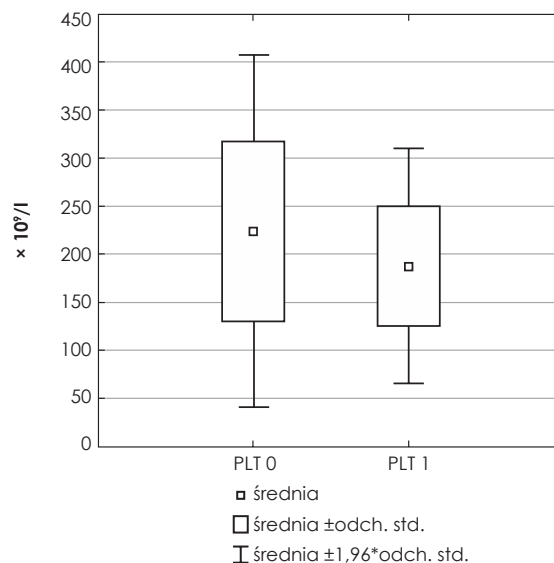
	RBC 1		RBC 2	
<b>RBC 0</b>	↓ w 60%	6,52%	↓ w 67%	12,19%
	↑ w 40%	8,09%	↑ w 33%	8,65%
	WBC 1		WBC 2	
<b>WBC 0</b>	↓ w 60%	27,26%	↓ w 80%	31,82%
	↑ w 40%	42,22%	↑ w 20%	19,03%
	PLT 1		PLT 2	
<b>PLT 0</b>	↓ w 80%	17,55%	↓ w 93%	32,33%
	↑ w 20%	10,10%	↑ w 7%	6,43%

↓ – spadek, ↑ – wzrost

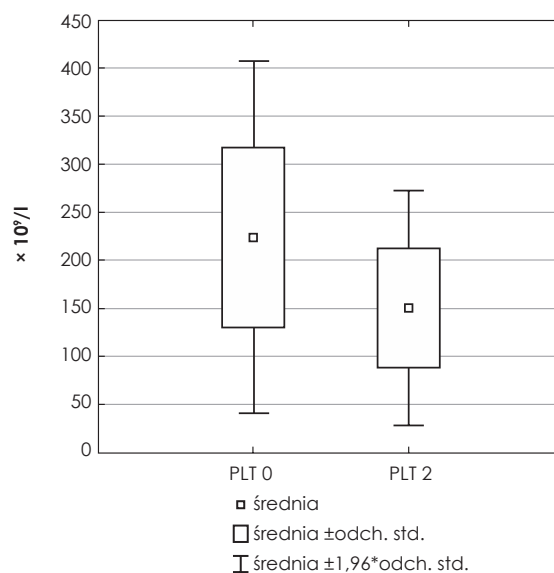
caniami Europejskiego Stowarzyszenia Medycyny Nuklearnej z 2018 r. dotyczącymi leczenia  $\beta$ -emiterami rekomendowane są następujące wartości hematologiczne: hemoglobina  $> 90$  g/l, liczba białych krwinek  $> 3,5 \times 10^9/l$ , liczba płytek krwi  $> 100 \times 10^9/l$  [7]. W procedurach europejskich w porównaniu z polskimi rekomendowane liczby białych krwinek są wyższe, a biorąc pod uwagę wartości zamieszczone w ulotce firmy POLATOM – możliwość podania izotopu  $^{89}\text{Sr}$  u chorych, u których liczba leukocytów wynosi  $> 2,6 \times 10^9/l$ , a płytek  $> 60 \times 10^9/l$ , wartości zalecane w procedurach europejskich są dużo wyższe. W materiale własnym, uwzględniając polskie zalecenia dotyczące parametrów hematologicznych chorych kwalifikowanych do podania  $^{89}\text{Sr}$ , jedynie u jednego pacjenta w dniu kwalifikacji odnotowano wartość leukocytów  $3,40 \times 10^9/l$ , która nieznacznie odbiegała od wartości rekomendowanych w zaleceniach europejskich. W zakresie wartości płytek krwi i hemoglobiny wszyscy pacjenci spełniali kryteria z zaleceń europejskich.

Najniższe parametry morfologii krwi obserwuje się u pacjentów po 6–8 tygodniach od podania  $^{89}\text{Sr}$ , co w materiale autorów odpowiadało wartości na drugiej wizycie kontrolnej [5]. Problem potęguje to, że im bardziej jest zaawansowana choroba nowotworowa, tym bardziej prawdopodobne, że szpik kostny pacjenta jest znacznie osłabiony. Z tego względu u wielu osób z zaawansowaną chorobą i już obniżonymi wartościami morfologii krwi ryzyko mielosupresji może być tak wysokie, że wyklucza terapię radioizotopem [8].

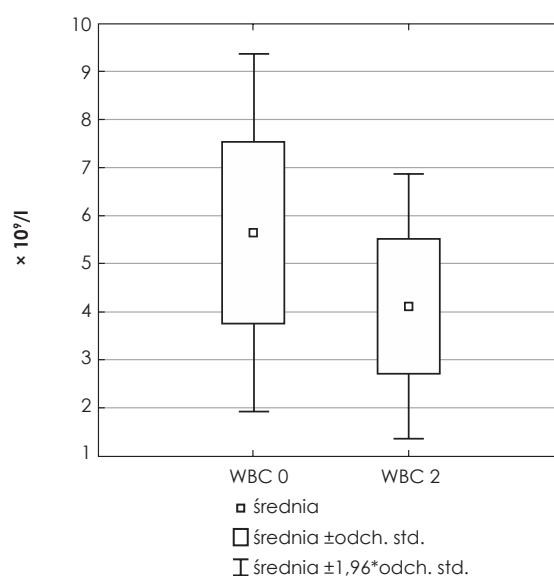
Porównując spadki wartości parametrów morfologii krwi obwodowej na wizytach kontrolnych z przedstawionymi w pracach innych autorów i stopniując toksyczność leczenia w obrębie szpiku kostnego zgodnie z kryteriami WHO, Furubayashi w badaniu 18 pacjentów z rozpoznaniem raka prostaty toksyczność 3. stopnia w zakresie spadku liczby płytek krwi stwierdził u jednego pacjenta (5,6% grupy badanej), a toksyczność 3. lub 4. stopnia w zakresie leukopenii – u żadnego z badanych pacjentów [9]. Ye i wsp. wśród 126 chorych na raka płuca z bolesnymi przerzutami do kośćca toksyczność 3. stopnia stwierdzili u 1% tej grupy, a toksyczność 4. stopnia u żadnego chorego. W grupie kontrolnej liczącej 120 pacjentów – 71 chorych na raka piersi i 49 z rakiem prostaty, autorzy u nikogo nie odnotowali toksyczności 3. lub 4. stopnia [10]. Baba i wsp. oceniali m.in. wpływ podania  $^{89}\text{Sr}$  na spadek leukocytów i płytek krwi 3 miesiące po zastosowaniu terapii. U żadnego z 51 obserwowanych pacjentów nie stwierdzono toksyczności 3. lub 4. stopnia [11]. W badaniach Quilty'ego i wsp. toksyczność 3. i 4. stopnia wystąpiła u 7% grupy badanej. Należy jednak zaznaczyć, że w tej grupie podawano  $^{89}\text{Sr}$  o aktywności 200 MBq – znacznie wyższej



Ryc. 1. Porównanie PLT 0 vs PLT 1



Ryc. 2. Porównanie PLT 0 vs PLT 2



Ryc. 3. Porównanie WBC 0 vs WBC 2

niż w obserwacji własnej (150 MBq) [12]. W polskiej publikacji Zorga i wsp. w grupie 49 pacjentów po podaniu  $^{89}\text{Sr}$  stwierdzono zmniejszenie liczby płytek krwi wskazujące na toksyczność 3. stopnia u dwóch chorych. W badaniu tym u żadnego pacjenta nie obserwowano spadku liczby leukocytów lub płytek krwi w 3. lub 4. stopniu wg *Common Toxicity Criteria* WHO [13]. Wyniki cytowanych autorów są zbliżone do uzyskanych w materiale własnym.

- zoledronic acid for bone metastases. *Hell J Nucl Med* 2018; 21: 15-23.
12. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ i wsp. A comparison of the palliative effect of strontium 89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1993; 31: 33-40.
  13. Zorga P, Birkenfeld B, Listewnik M, Piwowarska-Bilska H. Efektywność paliatywnej terapii przeciwbólowej strontem-89 u pacjentów z przerzutami do kości. *Annales Academiae Medicae Stetinensis/Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie* 2011; 57: 49-53.

## WNIOSKI

W przypadku kwalifikacji do leczenia izotopem  $^{89}\text{Sr}$  zgodnie z wytycznymi supresje szpiku kostnego zagrażające życiu występują bardzo rzadko. Wraz z postępem choroby dochodzi do obniżenia parametrów morfologii krwi obwodowej i zmniejszenia rezerwy szpikowej, co wskazuje na zasadność kierowania na leczenie izotopowe pacjentów z nasilonymi dolegliwościami bólowymi we wczesnych stadiach choroby przerzutowej do układu kostnego.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENICTWO

1. Szefer J, Zuchora Z. Radioizotopy w leczeniu bolesnych przerzutów do kości. *Wiadomości Lekarskie* 2004; 57: 280-283.
2. Birkenfeld B, Listewnik M. *Medycyna nuklearna – obrazowanie molekularne*. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Szczecin 2011; 135-141.
3. Królicki L. *Medycyna nuklearna*. Fundacja im. Ludwika Rydygiera, Warszawa 1996.
4. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. *WHEATER Histologia. Podręcznik i atlas*. J. Malejczyk (red. wyd. pol.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010; 58-64.
5. *Bone Metastases: A translational and Clinical Approach*. Vassiliou V, Chow E, Kardamakis D (red.). Springer Science & Business Media, 2009; 207.
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. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L i wsp. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 846-859.
8. *Bone metastases from prostate cancer: biology, diagnosis and management*. Bertoldo F, Boccardo F, Bombardieri E, Evangelista L, Valdagni R (red.). Springer Science & Business Media, 2017; 199.
9. Furubayashi N, Negishi T, Ura S i wsp. (2015). Palliative effects and adverse events of strontium-89 for prostate cancer patients with bone metastasis. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 257-263.
10. 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: S36-40.
11. Baba K, Kaida H, Hattori C i wsp. Tumoricidal effect and pain relief after concurrent therapy by strontium-89 chloride and