

Stroncio-89 vartojimas ligoniams, sergantiems vėžiu ir atsiradus metastazių kauluose, skausmo sindromui gydyti

Zenonas Baranauskas, Konstantinas Valuckas, Eduardas Aleknavičius, Feliksas Jankevičius, Arvydas Burneckis, Irena Povilonienė
Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: stroncis-89, priešinės liaukos vėžys, krūties vėžys, metastazės kauluose, skausmo sindromas.

Santrauka. Straipsnio tikslas. Apžvelgti literatūros šaltinius ir supažindinti urologus, radioterapeutus, onkologus su stroncio-89 galimybėmis gydyti ligonių, sergančių priešinės liaukos, krūties vėžiu ir atsiradus dauginių metastazių kauluose, skausmo sindromą. Daugelio tyrėjų duomenimis, apie 80 proc. pacientų, gydytų stroncio-89 chloridu, pasireiškė įvairaus laipsnio skausmą malšinantis poveikis, kuris išliko nuo 3 iki 6 mėnesių. Gydytas pasižymi vidutinio stiprumo hematotoksiškumu. Straipsnyje apžvelgiamos indikacijos skirti stronci-89, gydymo veiksmingumas, gydymo trukmė, šalutinis stroncio-89 poveikis.

Įvadas

Ligonių, sergančių piktybiniais navikais, skaičius Lietuvoje nuolat auga. Pastaraisiais metais ypač padidėjo sergamumas priešinės liaukos (2003 m. nustatyta 1516 atvejų) ir krūties (2003 m. nustatyta 1322 atvejai) vėžiu (1). Šių lokalizacijų piktybiniai navikai iki 85 proc. atvejų linkę metastazuoti į kaulus (2, 3). Ligoniai, sergantys priešinės liaukos, krūties vėžiu, nustačius metastazių kauluose, vidutiniškai išgyvena dvejus metus. Tokiems ligoniams metastazės kauluose sukelia stiprius skausmus, dėl to jų gyvenimo kokybė labai pablogėja (2, 4). Nors skausmo sindromui malšinti yra daug priemonių:

- hormonoterapija,
- chemoterapija,
- lokalus ir totalus ar pusiau totalus išorinis metastazių kauluose švitinimas,
- nenarkotiniai ir narkotiniai analgetikai.

Skausmo sindromo ilgalaikio gydymo problema, deja, išlieka, nes hormonoterapija tiek sergant priešinės liaukos vėžiu, tiek krūties vėžiu tegali būti trumpalaikė, nes navikinės ląstelės greitai prisitaiko prie hormonų poveikio, be to, 25 proc. sergančiųjų priešinės liaukos, krūties vėžiu nereaguoja į gydymą hormonais. Citotoksinė chemoterapija dėl nepakankamo terapinio efekto bei toksiškumo nėra geriausia pasirinkimo priemonė gydant metastazes kauluose, ypač senyvo amžiaus ligoniams. Totalus ar pusiau totalus išorinis metastazių kauluose švitinimas greitai sumažina skausmus, tačiau sunkiai ligonių toleruojamas, o pakartotinės apšvitos galimybės yra ribotos. Galiausiai

nenarkotinių ar narkotinių analgetikų, ypač morfino, vartojimo galimybes riboja šalutinis jų poveikis: obsipacijos, pripratimas, nepatogus vartojimo būdas.

Skausmo sindromo malšinimas sergantiesiems priešinės liaukos, krūties vėžiu ir atsiradus metastazių kauluose yra pagrindinis įvairaus profilio gydytojų tikslas ir turi būti sisteminis, pastovus, veiksmingas, gerai toleruojamas.

Dabar viena efektyviausių priemonių atitinkanti minėtus reikalavimus gydant metastazių kauluose sukeltą skausmo sindromą, yra radionuklidai (5, 6). Radionuklidų (RN) privalumas yra toks, kad jie selektyviai susikaupia aplink metastazes kauluose, o susikaupus aplink metastazes, jos pakankamai ir tolygiai apšvitinamos. Gydymo veiksmingumas priklauso nuo radionuklido dozės, naviko ląstelių jautrumo radiacijai, tiesioginio beta dalelių poveikio metastazėms.

Dabar daugelio šalių gydymo įstaigose metastazėms kauluose gydyti vartojami šie radionuklidai:

- trumpo pusinio skilimo periodo ^{153}Sm ; ^{186}Re ; $T_{1/2}$ 2–4 d.,
- ilgo pusinio skilimo periodo ^{89}Sr (stroncis-89); ^{32}P ; $T_{1/2}$ 14–50 d.

Trumpo pusinio skilimo periodo radionuklido gydymo poveikis greitesnis, bet veikimas trumpesnis, dažnesni gydymo kursai.

Ilgos pusinio skilimo periodo radionuklido gydymo poveikis lėtesnis, gydymą ligoniai toleruoja lengviau, retesni gydymo kursai. Šiuo metu metastazėms kauluose gydyti dažniausiai vartojamas ^{89}Sr radionuklidas.

Stroncio-89 savybės ir kinetika

⁸⁹Sr yra radioaktyvus izotopas, kuris gaunamas švintinant neutronais stroncij-88. ⁸⁹Sr yra grynas beta dalelių skleidėjas, turintis ilgą pusinio skilimo periodą $T_{1/2}$ – 50,5 dienos. Jo beta dalelių maksimali energija – 1,46 Mev, maksimalus poveikis audiniuose – 6,7 mm. ⁸⁹Sr biologinės savybės panašios į kalcio. ⁸⁹Sr kaip ir kalcis kaupiasi kauluose, bet žymiai daugiau (santykiu 10:1) kaupiasi tose vietose, kur vyksta intensyvus osteoblastinis procesas, tai yra metastazių vietose (7–10). Po intraveninės ⁸⁹Sr chlorido 150 MBq (4 mCi) injekcijos pusė ⁸⁹Sr dozės sugerama kauluose, kita pusė pasišalina su šlapimu. ⁸⁹Sr kinetika ir akumuliacija skeleto metastazėse išnagrinėta keliuose studijose (10–13). Tyrėjai pastebėjo, jog ⁸⁹Sr palaipsniui susikaupia metastazių kauluose, pika pasiekia po 10 dienų. Dėl didelės ⁸⁹Sr akumuliacijos aplink metastazes ir ilgo pusinio skilimo periodo (50,5 dienos) metastazės apšvitinamos ir teigiamas gydymo poveikis – kaulų skausmo sumažėjimas įvyksta, vienu tyrėjų duomenimis, nuo 6 iki 61 cGy/MBq (14), kitų – nuo 21 iki 231 cGy/MBq (15) ⁸⁹Sr dozės.

Stroncio-89 efektyvumo klininiai tyrimai

Pirmą kartą 1973 m. N. Firusian ir kolegos (15) stroncio-89 chloridą pritaikė karcinomos metastazėms kauluose gydyti. Didelis klinikinis pagerėjimas skyrus nuo 0,01 iki 0,015 mCi ⁸⁹Sr/kg dozę pasireiškė 8 iš 10 ligonių, kuriems buvo dauginių metastazių kauluose.

R. G. Robinson ir kolegos (16) gydė 622 ligonius, 450 iš jų sirgo priešinės liaukos vėžiu, jiems jau buvo dauginės metastazės kauluose. Skirtos tokios ⁸⁹Sr dozės: 40 ir 55 μ Ci/kg. 81 proc. ligonių pasireiškė teigiamas poveikis – sumažėjo skausmai, 15 proc. ligonių skausmai kauluose išnyko visiškai.

Kitas svarbus tyrimas atliktas A. T. Porter ir kolegų (17). Šio retrospektyviojo tyrimo metu išanalizuotos 126 pacientų, sergančių priešinės liaukos vėžiu ir jau atsiradus metastazių kauluose, ligos istorijos: palygintas lokalaus išorinio švitinimo ir ⁸⁹Sr poveikis gydant skausmo sindromą. Nustatytas ryškus kaulų skausmo sumažėjimas, trunkantis daugiau kaip tris mėnesius, skyrus ⁸⁹Sr, panašus skausmą malšinantis poveikis pastebėtas taikant lokalų išorinį švitinimą į metastazes kauluose.

Multicentrinio tyrimo tyrėjai P. M. Quilty ir kolegų (18) palygino 5,4 mCi ⁸⁹Sr skyrimo (148 pacientai) ir totalaus ar pusiau totalaus išorinio spindulinio gydymo (157 pacientai) priešinės liaukos metastazių kauluose atvejų rezultatus ir nustatė panašų skausmo malšinimo poveikį abiejose tiriamųjų grupėse.

N. Baziotis ir kolegos (11), atlikę tyrimus, skyrė standartinę ⁸⁹Sr dozę – 4 mCi, gydydami 64 pacientes, sergančias krūties vėžiu, kurioms jau buvo dauginių metastazių kauluose. Tyrėjai nustatė, kad 81 proc. pacientų skausmai sumažėjo, o 35 proc. – išnyko. Šio tyrimo duomenimis, ⁸⁹Sr skausmą malšinantis poveikis panašus kaip ir tarp sergančiųjų priešinės liaukos vėžiu.

J. Kasalicky, V. Krajska (19) tyrė 118 pacientų, sergančių priešinės liaukos, krūties, plaučių vėžiu, kuriems jau buvo dauginių metastazių kauluose, gydė daugkartinėmis ⁸⁹Sr dozėmis, maksimalus dozių skaičius – penki kartai. Tyrimas patvirtino ⁸⁹Sr saugumą ir veiksmingumą.

K. Schmeler, K. Bastin (20) pamėgino atrinkti ligonius, kuriuos gydė stronciu-89 ir nustatė, kad ligoniniai, kurių bendra būklė įvertinta pagal Karnofskio indeksą, buvo mažiau nei 50, į gydymą ⁸⁹Sr reagavo menkai, o ligoniams, kurių Karnofskio indeksas buvo daugiau nei 70, geras skausmą malšinantis poveikis pasireiškė 75 proc. jų.

A. T. Porter, A. J. B. McEvan ir kolegos (17) padarė netikėtą atradimą, tirdami priešinės liaukos specifinio antigeno (PSA) pokyčius, gydydami ⁸⁹Sr ligonius, sergančius priešinės liaukos vėžiu ir jau atsiradus dauginių metastazių kauluose. Jie nustatė ryškų PSA sumažėjimą po gydymo ⁸⁹Sr.

Apibendrinus naujausius literatūros duomenis (5, 6, 14, 20–27), ⁸⁹Sr vartojimas, gydant išplitusį į kaulus priešinės liaukos, krūties vėžį, rezultatai buvo panašūs – ⁸⁹Sr sumažina skausmus 60–85 proc. pacientų; skausmai visiškai išnyksta 15–35 proc. pacientų. Skausmai pradeda mažėti tarp antros ir trečios savaitės po gydymo, skausmą malšinantis poveikis išlieka nuo 3 iki 6 mėnesių, galimas pakartotinis gydymas radionuklidais.

Indikacijos vartoti stroncio-89 chloridą:

- dauginės, skausmingos, osteoblastinio, mišraus arba osteoklastinio tipo kaulų metastazės patvirtintos scintigrafiškai ir rentgenologiškai;
- stabilūs hematologiniai ir biocheminiai rodikliai;
- šešios savaitės po kaulų metastazių išorės apšvitės arba po chemoterapijos;
- pakartotinis RN skyrimas ne anksčiau kaip po trijų mėnesių.

Kontraindikacijos vartoti stroncio-89 chloridą:

- nėštumas ir žindymas;
- trombocitų mažiau nei $100 \times 10^9/l$; leukocitų mažiau nei $3,0 \times 10^9/l$;
- inkstų funkcijos nepakankamumas: kreatininas daugiau nei 150 mmol/l;
- ūminė ar poūmė nugaros smegenų kompresija dėl

metastazių;

- ligoniai, kuriems atliktas šlapimo pūslės ar inkstų išorinis drenažas.

Literatūros duomenimis (2, 12–14, 28), stroncio-89 vartojimas, gydant išplitusį į kaulus vėžį, 15–20 proc. ligonių gali sukelti hemopoezės slopinimą praejus penkioms savaitėms po stroncio-89 suleidimo, kuri pasireiškia vidutine leukopenija, trombocitopenija. Komplikacijos praeina savaime.

Išvados

- Analgetinis stroncio-89 poveikis yra ne mažesnis kaip ir išorinio spindulinio gydymo.
- Šis gydymas yra saugus, nereikia ilgalaikio gydymo stacionaro sąlygomis.
- Sustabdo skausmingų metastazių kauluose progresavimą.
- Stroncis-89 žymiai pagerina paciento gyvenimo kokybę.

Use of strontium-89 in the analgesic treatment of cancer patients with bone metastases

Zenonas Baranauskas, Konstantinas Valuckas, Eduardas Aleknavičius, Feliksas Jankevičius, Arvydas Burneckis, Irena Pavilionienė

Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: strontium-89, carcinoma prostate, breast, bone metastases, pain.

Summary. The aim of this article was to review the available literature regarding to the use of strontium-89 in the palliation of osteoblastic bone pain. The data of many researchers showed that approximately 80% of patients with pain from osteoblastic lesions resulting from prostate or breast cancer experience significant pain relief by administration of strontium-89, with only mild levels of hematotoxicity. The duration of pain relief in some cases exceeded 3–6 months. Indications for administration of strontium-89, effectiveness and duration of the treatment, side effects are reviewed in this article.

Correspondence to Z. Baranauskas, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 08660 Vilnius, Lithuania
E-mail: zenobar@loc.lt

Literatūra

1. Kurtinaitis J, Aleknavičienė B, Tamašauskienė J. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2003 metai. (The main results of cancer control in Lithuania. Transitional report 2003.) Vilnius; 2004. p. 8.
2. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer* 1982;50:1913-8.
3. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-24.
4. Bonica JJ. Treatment of cancer pain: current status and future needs. *Adv Pain Res Ther* 1985;9:589-616.
5. Kim SI, Chen DCP, Mugia FM. A new look at radio nuclide therapy in metastatic disease of bone (review and prospects). *Anticancer Res* 1988;8:681-84.
6. McEwan AJ. Use of radionuclide for the palliation of bone metastases. *Sem Radiation Oncol* 2000;10(2):103-14.
7. Ben-Josef E, Lucas DR, Vasani S, Porter AT. Selective accumulation of strontium-89 in metastatic deposits in bone: radio-histological correlation. *Nucl Med Commun* 1995;16:457-63.
8. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12:447-54.
9. Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiere RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med* 1988;29:549-57.
10. Robinson RG, Blake GM, Preston DF, et al. Strontium-89: treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate breast cancer in bone. *RadioGraphics* 1989;9:271-81.
11. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998;55:377-81.
12. Breen SL, Powe JE, Porter AT. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostate carcinoma. *J Nucl Med* 1992;33:1316-23.
13. Davis J, Cook ND, Pither RJ. Biologic mechanisms of strontium-89 chloride incorporation into type I collagen during bone mineralization. *J Nucl Med* 2000;41(1):183-8.
14. Finlay I. Advances with strontium-89 in bone pain palliation. In: *The strontium-89 literature compendium*. Current Medical Literature. London; 2000. p.1-30.
15. Firusian N, Schmidt CG. Radioactive strontium for treating incurable pain in skeletal neoplasm. *Dtsch Med Wochenschr* 1973;98:2347-51.
16. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter K D. Strontium-89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995;274:420-4.
17. Porter AT, McEwan AJB, Powe JE et al. Results of a randomised phase – III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:805-13.
18. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;31:33-40.
 19. 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;25:1362-67.
 20. Schmelzer K, Bastin K. Strontium-89 for symptomatic metastatic prostate cancer to bone: recommendations for hospice patients. *Hosp J* 1996;11:1-10.
 21. Baranauskas Z, Valuckas KP, Aleknavičius E, et al. Treatment of metastatic bone pain with strontium-89. *Third Baltic Congress of Oncology. Abstracts; 2002. p. 260.*
 22. Fuster D, Herranz S, Vidal-Sicart S, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer. *Nucl Med Communic* 2000;21:623-6.
 23. Kalkner KM, Westlin LE, Strang P. Strontium-89 in the management of painful skeletal metastases. *Anticancer Research* 2000;20(2)B:1109-14.
 24. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, et al. 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.
 25. Oosterhof GON, Roberts JT, Reijke TM. Strontium-89 chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: A phase III study. *Eur Urol* 2003;44:519-26.
 26. Pons F, Herraz R, Garcia A, et al. Strontium-89 for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1210-4.
 27. Windsor PM. Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of single center's 10-year experience. *Clin Oncol* 2001;13:219-27.
 28. Blake GM, Zivanovic MA, Lewington VJ. Measurement of the strontium plasma clearance rate in patients receiving 89-Sr radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1989;15:780-83.

*Straipsnis gautas 2005 11 07, priimtas 2006 01 10
Received 7 November 2005, accepted 10 January 2006*