
Justyna Scheffler

**Leczenie przerzutów nowotworowych do kośćca
radioizotopami
– korelacje kliniczne i radiologiczne**

**Rozprawa na stopień
doktora nauk medycznych**

**Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej
Akademia Medyczna w Gdańsku**

Promotor: Prof. dr hab. med. Piotr Lass

Gdańsk 2008

PODZIĘKOWANIA

Autorka składa serdecznie podziękowania prof. dr. hab. med. Piotrowi Lassowi za wprowadzenie w tajniki medycyny nuklearnej i warsztatu pracy badawczego, za wyjątkową wyrozumiałość i cierpliwość, otwartość oraz troskę podczas pisania niniejszej pracy.

Gorące podziękowania autorka składa dr med. Mirosławie Dubaniewicz-Wybieralskiej za życzliwą pomoc oraz chęć dzielenia się swoją wiedzą z zakresu radiologii.

Szczególne podziękowania autorka składa dr. med. Tomaszowi Bandurskiemu za cierpliwość oraz niezastąpioną pomoc w przeprowadzeniu analizy statystycznej.

Serdecznie podziękowania autorka składa kolegom z Zakładu Medycyny Nuklearnej oraz koleżankom z Pracowni Tomokomputerowej za wsparcie i wyrozumiałość podczas pisania pracy.

Spis skrótów	3
I. WSTĘP	4
II. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA	6
1. EPIDEMIOLOGIA PRZERZUTÓW KOSTNYCH	6
2. PATOFIZJOLOGIA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH W KOŚĆCU	7
3. OBJAWY KLINICZNE PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH W KOŚĆCU	8
3.1. Patofizjologia bólu kostnego wynikająca z obecności przerzutów do kości	8
4. DIAGNOSTYKA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH W KOŚĆCU	9
4.1. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA W WYKRYWANIU PRZERZUTÓW KOSTNYCH	10
4.1.1. Radiologia konwencjonalna	10
4.1.2. Tomografia komputerowa	10
4.1.3. Magnetyczny rezonans jądrowy	11
4.1.4. Badanie scyntygraficzne kośćca	14
4.1.5. Pozytronowa tomografia emisyjna	16
4.1.6. Podsumowanie metod obrazowych w wykrywaniu przerzutów nowotworowych do kośćca	17
5. PRZYDATNOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ OBRAZOWYCH W MONITOROWANIU ODPOWIEDZI PRZERZUTÓW KOSTNYCH NA LECZENIE	20
5.1. Radiologia konwencjonalna	20
5.2. Tomografia komputerowa	20
5.3. Magnetyczny rezonans jądrowy	20
5.4. Badanie scyntygraficzne kośćca	21
5.5. Pozytronowa tomografia emisyjna	22
5.6. Podsumowanie przydatności badań obrazowych w monitorowaniu leczenia przerzutów kostnych	23
6. TERAPIA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH DO KOŚCI	24
6.1. LECZENIE MIEJSCOWE	24
6.1.1. Zaopatrzenie ortopedyczne	24
6.1.2. Radioterapia ze źródeł zewnętrznych	24
6.2. LECZENIE SYSTEMOWE	25
6.2.1. Bisfosfoniany i inne leki hamujące czynność osteoblastów	25
6.2.2. Hormonoterapia	25
6.2.3. Chemioterapia	25
6.3. LECZENIE OBJAWOWE	26
6.3.1. Farmakoterapia	26
6.3.2. Leczenie hiperkalcemii	26
6.3.3. Leczenie niedokrwistości	26
7. RADIOIZOTOPOWE LECZENIE PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH DO KOŚCI	27
7.1. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia przerzutów kostnych radioizotopami	28
7.1.1. Wskazania	28
7.1.2. Przeciwwskazania	28
7.2. Radioizotopy i radiofarmaceutyki używane w leczeniu przerzutów kostnych	29
7.3. Efekty terapii radioizotopowej przerzutów do kości	31
7.3.1. Działanie przeciwbólowe	31
7.3.2. Inne działania radioizotopów	33
III. CELE PRACY	35
VI. MATERIAŁ I METODY	36
A. Materiał	36
B. Metody	37
Leczenie radioizotopowe	37
Kryteria kwalifikujące pacjentów na leczenie radioizotopowe	37
1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego	38
1.1. Ocena odpowiedzi na leczenie	38
1.1.1. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od typu nowotworu pierwotnego	41
1.1.2. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od wyjściowego stanu sprawności pacjenta według wskaźnika Karnofskiego	41
1.1.3. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od stopnia zaawansowania rozsiewu do kośćca	41

1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego oraz określenie potrzeby dalszego leczenia	41
1.3. Określenie toksyczności hematologicznej i działań nieporządaných	41
2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu radioizotopowym na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych	42
2.1. Badanie scyntygraficzne kośćca	42
2.1.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych	43
2.2. Badanie jądrowym rezonansem magnetycznym	45
2.2.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności sygnału w badaniu MRI	45
3. Metody statystyczne	45
VII. WYNIKI	46
1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego u pacjentów z przerzutami do kośćca	46
1.1. Ocena odpowiedzi na leczenie	46
1.1.1. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności od typu nowotworu pierwotnego	52
1.1.2. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności od wyjściowego stanu pacjenta	52
1.1.3. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności od stopień zajęcia kośćca	52
1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego oraz określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów do kości	53
1.3. Określenie toksyczności hematologicznej i działań nieporządaných	54
2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu radioizotopami na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych	55
2.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych	55
2.1.1. Półilościowa ocena zmian intensywności gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych	55
2.1.2. Wizualna ocena zmian intensywności gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych	59
2.2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności sygnału w badaniach MRI	59
3. Ocena przydatności klinicznej scyntygraficznego badania kośćca w monitorowaniu odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie radioizotopowe	63
VIII. DYSKUSJA	67
Wprowadzenie do dyskusji	67
Terapia radioizotopowa przerzutów nowotworowych do kości	68
1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego u pacjentów z przerzutami do kośćca	68
1.1. Ocena odpowiedzi całkowitej na leczenie radioizotopowe	68
1.1.1. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności do rodzaju nowotworu pierwotnego	70
1.1.2. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności do wyjściowego stanu sprawności pacjenta	71
1.1.3. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności do zaawansowania rozsiewu do kośćca	71
1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego oraz określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów do kości	72
1.3. Toksyczności hematologiczna i działania uboczne radioizotopowego leczenia przerzutów do kości	74
2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu radioizotopami na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych	76
2.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych	81
2.2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności sygnału w badaniach MRI	87
3. Ocena przydatności klinicznej scyntygraficznego badania kośćca w monitorowaniu odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie radioizotopowe	90
4. Znaczenie poznawcze i praktyczne uzyskanych wyników	91
IX. WNIOSKI	93
X. STRESZCZENIE	94
XI. PIŚMIENNICTWO	96
XII. SPIS TABEL I RYCIN	106

Spis skrótów:

Bq- Bekerel
 BSK- badanie scyntygraficzne kośćca
 CM- środek kontrastujący (z ang. *contrast medium*)
 CMF- cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl
 cpp- (z ang. *counts per pixel*) ilości zliczeń na element obrazu
 DIC- (z ang. *Disseminated Intravascular Coagulopathy*) rozsiana wewnątrznaczyniowa kolagulopatia
 EDTMP- etyleno-diamino-tetrametyleno-fosfonian
 FAC- 5-fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid
 FDA- *Food and Drug Administration*
 FSE- (z ang. *fast spin-echo*) sekwencja szybkiego echa spinowego
 Gy- grej
 KPS - ocena sprawności pacjenta według Karnofskiego
 MeV- megaelektronowolty
 MRI- (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*) magnetyczny rezonans jądrowy
 NCI- *National Cancer Institute*
 NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
 NLPZ- niesterydowe leki przeciwzapalne
 OR - (z ang. *Overall Response*) odpowiedź na leczenie
 PET- pozytronowa tomografia emisyjna
 RE- (z ang. *Relative Enhancement*) względne wzmocnienie
 RECIST- *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
 RI- terapia radioizotopowa
 ROI- (z ang. *Region of Interest*) obszar zainteresowania
 RT- radioterapia ze źródeł zewnętrznych
 RT+RI- połączenie radioterapii ze źródeł zewnętrznych i terapii radioizotopowej
 SI- (z ang. *Signal Intensity*) intensywność sygnału
 SPECT- (z ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*) tomografia emisyjna pojedynczego fotonu
 STIR- (z ang. *short time inversion recovery*) technika szybkiego echa spinowego z tłumieniem sygnału z tkanki tłuszczowej
 TK- tomografia komputerowa
 UICC- z fr. *Union Internationale Contre le Cancer*
 VAS - (z ang. *Visual Analog Scale*) wizualna skala analogowa
 VDS - (z ang. *Verbal Descriptor Scale*) słowna skala opisowa
 WHO- (z ang. *World Health Organisation*) Światowa Organizacja Zdrowia
¹⁸F-FDG - ¹⁸F- fluorodeoksyglukoza
^{99m}Tc-MDP- metylenodifosfonian znakowany metastabilnym technetem-99

I. WSTĘP

Celem poniższej pracy jest przedstawienie wyników leczenia radioizotopowego pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kośćca. Praca obejmuje ocenę skuteczności leczenia radioizotopami oraz ocenę zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych przy pomocy badania scyntygraficznego kośćca oraz badania jądrowym rezonansem magnetycznym wykonanych po zakończeniu leczenia.

Roczna zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce wynosi blisko 120.000 osób. Na raka piersi choruje 12.000 osób, na raka prostaty 6.200, a na raka płuc 20.600 (1). U blisko 70% pacjentek z rakiem piersi, 49% pacjentów z rakiem prostaty oraz 33% pacjentów z rakiem płuc występują przerzuty nowotworowe do kośćca (2). Stanowi to około 18.200 pacjentów rocznie z rozsiewem choroby nowotworowej do kośćca

Nie ma wątpliwości, że pojawienie się przerzutów do kości jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, ale należy pamiętać, że pacjenci z przerzutami wyłącznie do kości żyją dłużej niż osoby z rozsiewem do innych narządów (3). Na przykład w raku piersi mediana przeżycia chorych z przerzutami wyłącznie do kości wynosi 24 miesiące, a około 10% chorych żyje ponad 10 lat (4). Mediana przeżycia pacjentów z rakiem prostaty z przerzutami do kości jest również długa i wynosi 20 miesięcy (5).

Dłuższe przeżycie tych pacjentów oznacza dla nich większe prawdopodobieństwo rozwinięcia powikłań wynikających z obecności przerzutów kostnych (2, 5). W pracy obejmującej 384 pacjentki z rakiem piersi i przerzutami do kości wykazano, że 246, czyli 64% pacjentek miało powikłania związane z obecnością przerzutów (2).

Oznacza to, że pacjenci z przerzutami do kości stanowią liczną grupę o relatywnie długim okresie przeżycia w trakcie, którego wymagają opieki. Leczenie tych pacjentów stanowi istotny problem kliniczny.

Najważniejszym celem leczenia przerzutów nowotworowych do kości jest zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz niedopuszczenie do unieruchomienia pacjenta. Okazuje się, że głównymi przyczynami zgonów pacjentów z przerzutami do kości są powikłania, a nie choroba pierwotna. 42% pacjentów umiera z powodu powikłań unieruchomienia (infekcji płuc oraz zakażenia odleżyn). Zgony z powodu choroby pierwotnej (rozsiew, wyniszczenie nowotworowe) stanowią 24% (6). Jest to kolejny argument za podjęciem leczenia przerzutów kostnych.

Nie bez znaczenia jest także aspekt finansowy. Analiza kosztów przeprowadzonych w USA przez Biermanna i wsp. dowodzi, iż koszty leczenia kostnych przerzutów nowotworowych i ich powikłań stanowią do 60% kosztów leczenia pacjentów onkologicznych (7, 8). W Stanach Zjednoczonych koszt leczenia chorego unieruchomionego wynosi 8.000\$, a paliatywne leczenie chorego chodzącego jest kilkakrotnie niższe i wynosi 1.100-1.800\$. W warunkach polskich wygląda to podobnie, leczenie chorego unieruchomionego kosztuje 800 zł dziennie, czyli około 10 razy więcej niż leczenie chorego chodzącego (6).

Dlatego konieczność leczenia chorych z przerzutami nowotworowymi do kośćca oraz niedopuszczenie do ich unieruchomienia jest oczywista nie tylko z przyczyn lekarsko-etycznych, ale i ekonomicznych.

Jedną z metod leczenia przerzutów nowotworowych do kości jest zastosowanie izotopów promieniotwórczych. Metoda ta jest uznana za leczenie paliatywne i stosowana w przypadkach mnogich i bolesnych przerzutów. Znane są jednak publikacje świadczące o innych korzyściach płynących z terapii izotopowej. Obserwuje się zmniejszenie wymiarów zmian przerzutowych, ich wtórną sklerotyzację oraz opóźnienie pojawiania się nowych ognisk przerzutowych w kośćcu (9, 10, 11).

Trudno jest ocenić reakcję nowotworowych ognisk przerzutowych na leczenie. W poniższej pracy posłużono się badaniem scyntygraficznym kośćca oraz badaniem za pomocą jądrowego rezonansu magnetycznego w celu oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie radioizotopowe.

Za podjęciem badań układu kostnego u chorych z przerzutami nowotworowymi przemawiają dwa aspekty:

- aspekt poznawczy - zbadanie zmian zachodzących w ognisku przerzutowym po leczeniu radioizotopami przy pomocy wyżej wymienionych badań obrazowych,
- aspekt praktyczny - ustalenie klinicznej przydatności badania scyntygraficznego oraz badania rezonansem magnetycznym do oceny odpowiedzi przerzutów nowotworowych na leczenie radioizotopami.

II. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

1. EPIDEMIOLOGIA PRZERZUTÓW KOSTNYCH

Przerzuty do kości mogą teoretycznie rozwinąć się w przebiegu każdej choroby nowotworowej, jednakże najczęściej pojawiają się u pacjentów z rakiem piersi i prostaty. Niektóre nowotwory jak rak piersi, prostaty, tarczycy i nerki wykazują osteotropizm (12, 13, 14). Częstość występowania przerzutów do kości w poszczególnych postaciach raka narządowego została przedstawiona w tabeli nr 1:

Tabela 1. Częstość występowania przerzutów nowotworowych do kości (15, 16)

Typ nowotworu pierwotnego	Częstość występowania przerzutów do kości
Rak gruczołu piersiowego	70 %
Rak gruczołu krokowego	49,2 %
Rak płuca	33,5 %
Rak nerki	25 %
Rak tarczycy	20 %
Rak wątroby	17,3 %

Kościec jest trzecim, pod względem częstości występowania, miejscem przerzutów nowotworowych. Lokalizacja przerzutów w kościec przedstawia się następująco (14):

Tabela 2. Lokalizacja przerzutów w układzie kostnym (14)

Lokalizacja przerzutów w układzie kostnym	Odsetek przerzutów
Kręgosłup	61,8 %
Kość udowa	10,4 %
Żebra	9,5 %
Czaszka	8,8 %
Kości miednicy	4,7 %
Mostek	2,1 %
Kość ramienna	1,3 %

Rozsiew choroby nowotworowej do układu kostnego może nastąpić drogą krwionośną, limfatyczną, drogą bezpośredniego naciekania lub poprzez płyn mózgowo-rdzeniowy. Najczęstsze są przerzuty drogą krwionośną (6, 15). O lokalizacji przerzutu w kościec decyduje między innymi umiejscowienie guza pierwotnego oraz unaczynienie kości (6). Najlepiej widać to na przykładzie przerzutów raka prostaty i raka piersi do kręgosłupa. Przykręgosłupowe sploty żyłne Batsona charakteryzują się dużą pojemnością, niskim ciśnieniem krwi oraz brakiem zastawek żylnych. Bezpośrednia komunikacja żył miednicy, żyły głównej dolnej, żył płucnych oraz żyły nieparzystej ze splotami kręgowymi powoduje, że każdorazowy wzrost ciśnienia w jamie brzusznej lub w klatce piersiowej cofa krew do splotów żylnych kręgosłupa, co sprzyja tworzeniu zatorów wstecznych (6). Dlatego kręgosłup to miejsce najczęstszej lokalizacji przerzutów.

2. PATOFIZJOLOGIA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH W KOŚĆCU

W zdrowej kości nieustannie zachodzi proces przebudowy gwarantujący integralność tkanki kostnej. Przebudowa kości, obejmująca procesy resorpcji i formowania, dokonuje się przy udziale przeciwstawnie działających komórek: osteoklastów i osteoblastów. Różnicowanie i aktywowanie osteoklastów odbywa się przy udziale hormonów, czynników wzrostu i cytokin produkowanych przez osteoblasty i limfocyty T. Obecnie uważa się, że najważniejszym aktywatorem osteoklastogenezy jest układ cytokin RANKL/RANK (17). Osteoblasty wytwarzają cytokinę RANKL, która łączy się z receptorem RANK znajdującym się na błonie cytoplazmatycznej osteoklastów i powoduje ich aktywację. Aktywne osteoklasty uwalniają liczne enzymy dokonujące osteolizy. Z kolei powstałe ubytki tkanki kostnej indukują procesy formowania kości.

W wyniku zrównoważonego procesu przebudowy kostnej u każdego dorosłego, zdrowego człowieka dochodzi do odnowienia 5% masy kostnej rocznie.

Pojawienie się komórek nowotworowych zaburza tę równowagę i doprowadza do nadmiernej aktywacji osteoklastów. Aktywacja osteoklastów ma znaczenie dla rozwoju przerzutów osteolitycznych jak i dla początkowej fazy tworzenia przerzutów o charakterze osteosklerotycznym (18).

Komórki nowotworowe ogniska przerzutowego i komórki guza pierwotnego wytwarzają czynniki takie jak GFR, prostagladyna E, cytokiny (IL-1, IL-6), TNF-alpha i beta oraz PTH-rP aktywujące osteoklasty (12, 19, 20). Natomiast osteoklasty wydzielają czynniki wzrostu sprzyjające proliferacji guza. W ten sposób powstaje błędne koło progresji zmian przerzutowych i postępującej osteolizy (12).

Zmiany przerzutowe w kościach mogą mieć charakter zmian osteolitycznych (osteoklastycznych), osteosklerotycznych (osteoblastycznych) lub mieszanych (lityczno-sklerotycznych) (15). Charakter ognisk przerzutowych w różnych nowotworach pierwotnych przedstawia tabela poniżej (21).

Tabela 3. Charakter ognisk przerzutowych w różnych nowotworach pierwotnych

Przerzuty osteolityczne	Przerzuty osteosklerotyczne	Przerzuty mieszane
szpiczak mnogi rak nerki rak tarczycy rak piersi rak płuca	rak prostaty rak piersi	rak piersi rak płuca

3. OBJAWY KLINICZNE PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH W KOŚĆCU

Do objawów klinicznych wynikających z obecności przerzutów nowotworowych do kości należą: ból kostny, objawy hyperkalcemii oraz objawy supresji szpiku kostnego.

Dodatkowo pacjenci są narażeni na powikłania w postaci złamań patologicznych i zaburzeń neurologicznych. Występują one u 30 % pacjentów z przerzutami do kości (22).

3.1. Patofizjologia bólu kostnego wynikająca z obecności przerzutów do kości

Podstawowym objawem klinicznym wynikającym z obecności przerzutów w kośćcu jest ból kostny (13, 23, 24, 25). Jest to objaw występujący u 70% chorych z rozsiewem do kości. Jest to ból niecharakterystyczny, najczęściej opisywany przez pacjentów jako silny i bardzo silny. Z reguły jego natężenie zwiększa się wraz ze wzrostem aktywności ruchowej lub obciążenia i nie ustępuje w spoczynku. Często obserwuje się bóle nocne. Do bardziej swoistych objawów należy brak lub niewielka reakcja na niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), bolesność uciskowa i opukowa zajętej kości (13, 25).

Patofizjologia bólu kostnego u pacjentów z przerzutami do kości, bez obecności złamania patologicznego, nie jest jednoznacznie wyjaśniona. Ból ten nie zależy od typu nowotworu pierwotnego, wielkości i ilości ognisk przerzutowych ani od płci pacjenta (26).

Należy pamiętać, iż 30% pacjentów z wtórnym zajęciem układu kostnego nie skarży się na dolegliwości bólowe (13, 23, 25).

Najprawdopodobniej mechanizm bólu kostnego wynikający z obecności przerzutów do kości jest złożony i składają się na niego poszczególne zjawiska (13, 25, 27, 28):

1. wzrost ciśnienia śródkostnego i rozciąganie okostnej,
2. destrukcja tkanki kostnej (osteoliza) oraz obecność mikrozłamań,
3. skurcz mięśniowy,
4. zwiększona wrażliwość systemu nerwowego (hypersensytywizacja),
5. wydzielanie mediatorów bólu.

Hypersensytywizacja lub inaczej nadwrażliwość nerwowa wynika z tego, iż komórki nowotworowe wydzielają odpowiednie czynniki oraz obniżają pH wewnątrz i zewnątrzkomórkowe podnosząc pobudliwość neuronów aferentnych, które z kolei prowadzą impuls do mózgu (28).

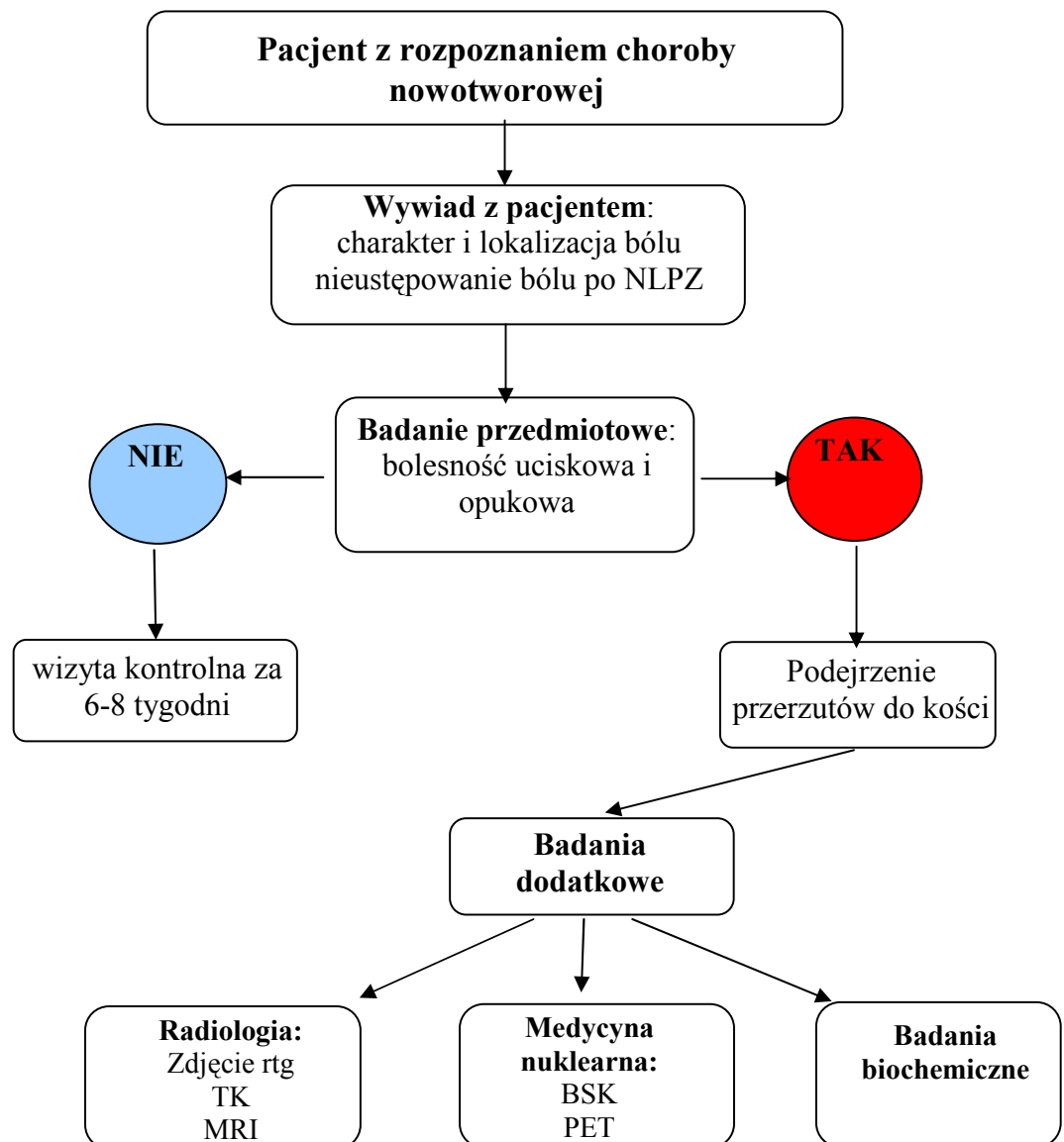
Obecnie uważa się, że mediatory bólu odgrywają najistotniejszą rolę w osiągnięciu szybkiego efektu przeciwbólowego po napromienianiu kostnych przerzutów nowotworowych ze źródeł zewnętrznych (28). Promieniowanie dostarczone do ogniska przerzutowego niszczy komórki nowotworowe oraz limfocyty w okolicy napromienianej doprowadzając do zahamowania produkcji i wydzielania mediatorów bólu. To może wyjaśniać, dlaczego 25% pacjentów odczuwa ulgę w dolegliwościach bólowych już w 24-48 godzin po naświetlaniach, zanim nastąpi zmniejszenie masy guza (22, 28, 29).

4. DIAGNOSTYKA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH W KOŚĆCU

W praktyce klinicznej lekarz diagnozuje przerzuty nowotworowe w kośćcu w oparciu o wywiad, badanie przedmiotowe oraz badania dodatkowe. Postępowanie w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości według piśmiennictwa w przedstawia diagram 1 (27, 30). Z badań dodatkowych lekarz ma do dyspozycji badania obrazowe i biochemiczne, a ich wybór często zależy od dostępności poszczególnych badań oraz możliwości organizacyjnych zakładów opieki zdrowotnej.

Diagnostyka różnicowa przyczyn bólu okolicy kręgosłupa, poza przerzutami obejmuje spondylozę, chorobę zwyrodnieniową krążka międzykręgowego oraz osteoporozę i jest bardzo istotna ze względu na dalsze postępowanie (25).

Diagram 1. Schemat postępowania w diagnostyce przerzutów nowotworowych w kośćcu



4.1. DIAGNOSTYKA OBRAZOWA W WYKRYWANIU PRZERZUTÓW KOSTNYCH

W celu wykrycia rozsiewu choroby nowotworowej do kości mamy do dyspozycji szereg badań obrazowych z zakresu radiologii i medycyny nuklearnej: klasyczne zdjęcie rentgenowskie, tomografię komputerową (TK), magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), badanie scyntygraficzne kośćca (BSK) oraz pozytronową tomografię emisyjną (PET).

4.1.1. Radiologia konwencjonalna

Uchwycenie osteolizy na zdjęciu rentgenowskim (rtg) jest możliwe, gdy odpawienie w miejscu przerzutu wynosi 45-50% (31). Biorąc pod uwagę, iż najczęściej zmiany przerzutowe zajmują kręgi, dopiero zniszczenie co najmniej 1/3 masy trzonu kręgu pozwoli na uwidocznienie zmiany w obrazie rtg. Ze względu na niską czułość (44-50%) zdjęcie rentgenowskie nie jest polecane jako badanie przesiewowe (32, 33, 34).

Zaletą radiografii jest ocena, czy przerzut ma charakter lityczny, sklerotyczny czy mieszany oraz ocena ryzyka złamania patologicznego. Uważa się, że istnieje wysokie ryzyko złamania patologicznego, jeżeli zniszczenie warstwy korowej wynosi powyżej 50% (30).

4.1.2. Tomografia komputerowa

Badanie tomografią komputerową (TK) może wykryć przerzut w obrębie szpiku kostnego zanim wystąpi zniszczenie warstwy korowej (35, 36). Diagnoza opiera się na zmierzeniu w jednostkach Hounsfielda (jH) gęstości szpiku w symetrycznych częściach ciała. Różnica w gęstości powyżej 20 jH świadczy o obecności patologii (36, 37, 38).

Za zmianą nowotworową kości przemawia także zniszczenie warstwy korowej kości, dezorganizacja układu beleczek kostnych oraz obecność masy guza w przylegających tkankach miękkich (33). Czułość tej metody w wykrywaniu przerzutów do kośćca ocenia się na 71-100% (34). Autorka nie znalazła w piśmiennictwie danych dotyczących specyficzności TK w diagnostyce przerzutów kostnych, jednakże w codziennej praktyce radiologów uznana jest jako wysoka.

Badanie tomografią komputerową z dużą dokładnością obrazuje szczegóły anatomiczne i często pozwala na wyjaśnienie innych niż przerzuty przyczyn nieprawidłowego wychwytu znacznika w badaniu scyntygraficznym (39). Badanie dużych odcinków ciała wiąże się z oddziaływaniem na pacjenta wysokich dawek promieniowania, co ogranicza zastosowanie metody. Tomografia komputerowa jest zalecana, gdy w badaniu scyntygraficznym kośćca widoczne jest pojedyncze ognisko patologicznego wychwytu znacznika, a konwencjonalne badanie rentgenowskie jest w granicach normy i chcemy wyjaśnić, czy zmiany mają charakter łagodny czy złośliwy (30, 39).

4.1.3. Magnetyczny rezonans jądrowy

Badanie MRI (z ang. *Magnetic Resonance Imaging*) jest pomocne we wczesnym wykrywaniu przerzutów, gdy badanie scyntygraficzne i rentgenowskie nie wykazują zmian (40). Badanie metodą magnetycznego rezonansu jądrowego jest w stanie uwidocznąć ognisko przerzutowe w obrębie szpiku kostnego z lepszą rozdzielczością niż TK. Głównymi składnikami szpiku kostnego, istotnymi dla badania metodą MRI, są tłuszcz, woda i macierz mineralna. Wszystkie te składniki mają wpływ na formowanie sygnału. MRI ocenia trzy właściwości tkanek: gęstość protonową, czas relaksacji podłużnej T1 i czas relaksacji poprzecznej T2. Duża różnica gęstości protonowej pomiędzy tkanką kostną a szpikiem pozwala na bardzo wyraźnie zróżnicowanie tych struktur, co powoduje, że badanie MRI jest uznane za najlepszą metodę obrazowania szpiku kostnego (40, 41, 42, 43, 44).

Poza oceną przerzutów kostnych badanie MRI dostarcza dodatkowych informacji dotyczących ucisku rdzenia i/lub korzeni nerwowych (45), obecności przerzutów wewnątrzoponowych oraz pozwala zróżnicować patologiczne i łagodne złamanie trzonu kręgowego (46, 47, 48).

Dobór sekwencji MRI

Dotychczas nie ma jednoznacznie ustalonego standardu badania szpiku kostnego przy pomocy jądrowego rezonansu magnetycznego. Polecane jest wykonanie obrazów T1-zależnych i T2-zależnych w sekwencji szybkiego echa spinowego (*FSE-fast spin echo*) oraz sekwencji supresji tłuszczu (37, 42, 49, 50). Spośród sekwencji supresji tłuszczu najpowszechniej stosowana jest technika STIR (z ang. *short time inversion recovery*), która jest uważana za najlepszą metodę wykrywania przerzutów kostnych (50, 51, 52).

Przydatne jest również obrazowanie techniką przesunięcia chemicznego (fazy i przeciw-fazy) opierające się na relacji pomiędzy ilością protonów wody i tłuszczu w tej samej objętości (53, 54, 55).

Analiza obrazu ogniska przerzutowego w kośćcu w badaniu MRI

Obraz prawidłowego szpiku kostnego oraz jego zmiany w zależności od wieku i płci pacjenta są dobrze poznane (37, 40, 56).

Prawidłowy szpik czerwony i żółty, ze względu na dużą zawartość tłuszczu, ma krótki czas relaksacji T1 dając wysoki sygnał w obrazach T1-zależnych. Cechą charakterystyczną dla tkanki nowotworowej jest wydłużenie czasu relaksacji T1 i T2 oraz wzmocnienie po środku kontrastowym.

Przerzut może być widoczny jako ognisko lub obszar rozlany (42). Jest to obszar hipointensywny w obrazach T1-zależnych, co wynika z zastąpienia tłuszczu przez komórki nowotworowe (57, 58). Obraz T2-zależny może być bardzo różnorodny, hipo-, izo-, i hiperintensywny. W przerzutach sklerotycznych intensywność sygnału T2 jest niska, a w osteolitycznych wysoka. W sekwencjach STIR sygnał prawidłowego szpiku kostnego zostaje wytlumiony, a przerzuty są hiperintensywne (49, 51, 59, 60).

Obrazowanie techniką przesunięcia chemicznego obrazuje tkankę tłuszczową w szpiku kostnym i jest użyteczne w diagnostyce rozlanych zmian przerzutowych oraz w różnicowaniu łagodnych i patologicznych kompresji trzonów (37, 53, 54, 55).

W sekwencji przesunięcia chemicznego istotna jest różnica pomiędzy intensywnością sygnału w fazie i przeciw-fazie. Sygnał wyższy w przeciw-fazie o ponad 20% w porównaniu do fazy jest typowy dla prawidłowego szpiku kostnego oraz zmian łagodnych. Różnica mniejsza niż 20% wskazuje na patologię nowotworową (37, 54, 61).

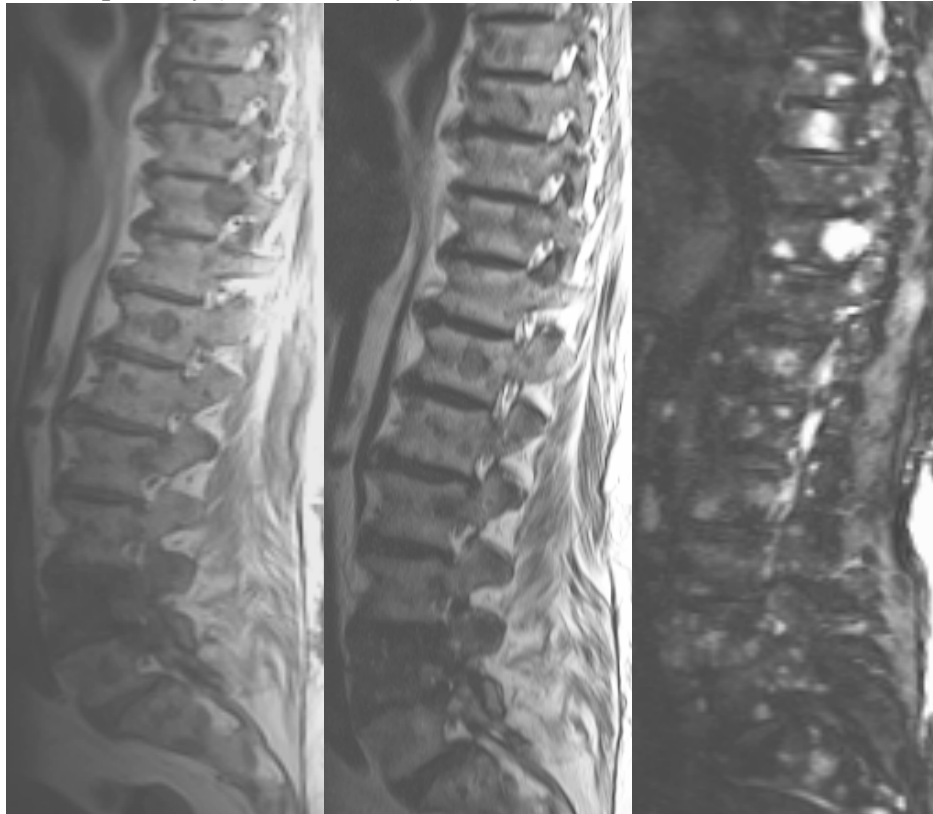
W celu zróżnicowania przerzutów od zmian łagodnych Schweitzer i wsp. opracowali dodatkowe kryteria morfologiczne przedstawione w tabeli 4 (62). Zgodnie z tymi kryteriami, jeżeli w obrębie ogniska stwierdza się obszary o wysokim sygnale w obrazach T1-zależnych (tzw. objaw „oko byka”) wskazuje to z dużym prawdopodobieństwem na zmiany łagodne, gdyż obszar ten odpowiada wyspom szpiku krwiotwórczego. Natomiast rąbek o wysokim sygnale w obrazach T2-zależnych wokół zmiany (tzw. objaw „halo”) przemawia za zmianami złośliwymi. Autorzy stwierdzili, iż objaw „halo” najczęściej występował u pacjentów z rakiem prostaty, gdyż występujące zwykle u nich ogniska osteosklerotyczne mają niski sygnał w obrazach T2-zależnych i wówczas wysokosygnałowy rąbek „halo” jest wyraźnie widoczny (62). Przykładowe obrazy przerzutów kostnych w badaniu MRI przedstawia ryc.1.

Dodatkowe kryteria morfologiczne zostały też stworzone dla zmian w obrębie kręgosłupa. Uwypuklenie tylnego zarysu trzonu, zmiana sygnału w zakresie nasady łuku oraz tkanka patologiczna widoczna poza strukturą kostną wskazują na przerzut. Natomiast zmiany zlokalizowane bezpośrednio przy zmienionych degeneracyjne blaszkach granicznych lub przy powierzchniach stawowych z wyższym prawdopodobieństwem odpowiadają zmianom łagodnym (62).

Tabela 4. Cechy przerzutów kostnych w badaniu MRI w obrazach T1 i T2-zależnych, sekwencji STIR oraz technice przesunięcia chemicznego

Intensywność sygnału	ZMIANY ŁAGODNE	ZMIANY ZŁOŚLIWE	
		lityczne	sklerotyczne
obrazy T1-zależne	➤ hiperintensywne ➤ obszary hiperintensywne w obrębie ogniska ("oko byka")	➤ hipointensywne	
obrazy T2-zależne		➤ hiperintensywne ➤ ognisko hiperintensywne (lityczne) otoczone rąbkem hipointensywnym (sklerotycznym)-przerzut mieszany	➤ hipointensywne ➤ ognisko hipointensywne z rąbkem hiperintensywnym (objaw "halo")
STIR		➤ hiperintensywne	
Fazy i przeciw-fazy	➤ różnica sygnału w przeciw-fazie w stosunku do fazy >20%	➤ różnica sygnału w przeciw-fazie w stosunku do fazy <20%	

Ryc. 1. Obrazy T1-zależne (po lewej), T2-zależne (środek) oraz w sekwencji STIR (po prawej) przedstawiające rozsiane i rozległe zmiany przerzutowe u pacjenta z rakiem prostaty (materiał własny)



MRI przewyższa czułością TK w wykrywaniu ognisk przerzutowych w obrębie szpiku, natomiast TK jest lepsze w wykrywaniu kostnej osteolizy, gdyż warstwa korowa kości w obrazie T1 i T2 jest ciemna. Według różnych autorów czułość diagnostyczna MRI waha się od 82 do 100%, a specyficzność od 73 do 100% (34, 44, 48, 57, 58, 63, 64). Zastosowanie sekwencji saturacji tłuszczu (STIR) uwidacznia kostne przerzuty z czułością 96,7%, przy specyficzności 100% (57, 60).

Badanie MRI wykazuje wyższą specyficzność i czułość w wykrywaniu przerzutów kostnych w porównaniu do badania scyntygraficznego w ocenie kręgosłupa (40, 43). U blisko 70% pacjentów badanie MRI wykryło większą ilość ognisk w zakresie kręgosłupa niż badanie scyntygraficzne (40, 46). Również badanie MRI całego ciała wykazało więcej przerzutów u 30-40% pacjentów w porównaniu do badania scyntygraficznego (48, 57, 63, 64).

Badanie MRI nie może służyć jako badanie przesiewowe ze względu na wysoki koszt i długi czas badania, ale jest szczególnie przydatne w ocenie ognisk niejednoznacznych w obrazie scyntygraficznym, zwłaszcza tych zlokalizowanych w obrębie kręgosłupa lub w ocenie przerzutów kostnych przebiegającymi z powikłaniami neurologicznymi.

4.1.4. Badanie scyntygraficzne kośćca

Badanie scyntygraficzne kośćca (BSK) wykonuje się przy użyciu technetu-99m połączonego z polifosfonianami np.: ^{99m}Tc -MDP (metylenodwufosfonian). Związki te są stosowane w medycynie nuklearnej od ponad 30 lat, ale mechanizmy wychwytu znaczników w kośćcu ciągle nie są dokładnie poznane i wyjaśnione (65).

Najpowszechniejsza jest opinia, że wychwyt opiera się na zwiększonym gromadzeniu radiofarmaceutyku w miejscach nasilonego metabolizmu kostnego wynikającego z przekrwienia i zwiększonej aktywności osteoblastów, a punktem wiążącym jest część nieorganiczna kości (frakcja mineralna i kolagen) (13, 66, 67).

Obraz BSK jest odzwierciedleniem rozkładu znacznika w układzie kostnym, a miejsca intensywnego wychwytu odpowiadają obszarom zwiększonej przebudowy kostnej będącej reakcją tkanki kostnej na proces chorobowy (68). Niewielka różnica w wychwycie znacznika pomiędzy kością zdrową a zmianą patologiczną rzędu 5-10% jest widoczna w badaniu scyntygraficznym jako „ognisko gorące” (40). Dlatego wszelkie procesy patologiczne w kości, niezależnie od przyczyny prezentują się jako „ogniska gorące”.

Stany takie jak urazy, zapalenia, zmiany zwyrodnieniowe, osteoporoza są przyczyną wyników fałszywie pozytywnych (69, 40). Z kolei przyczyną wyników fałszywie negatywnych mogą być przerzuty osteolityczne szybko rosnące. Wówczas obrót kostny jest relatywnie wolniejszy, a ognisko przerzutowe jest awaskularne i daje obraz ogniska o niskim wychwycie znacznika („ognisko zimne” lub fotopeniczne) (16, 34, 70).

BSK wykrywa odpawnienie kości rzędu 8-10%, co pozwala na wykrycie patologicznych ognisk w kośćcu 8 miesięcy wcześniej niż badanie radiologiczne, które uwidacznia odpawnienie rzędu 45-50% (71, 72).

W piśmiennictwie czułość tej metody w wykrywaniu przerzutów kostnych waha się od 62% do 89% przy specyficzności od 78% do 98% (34, 57, 73).

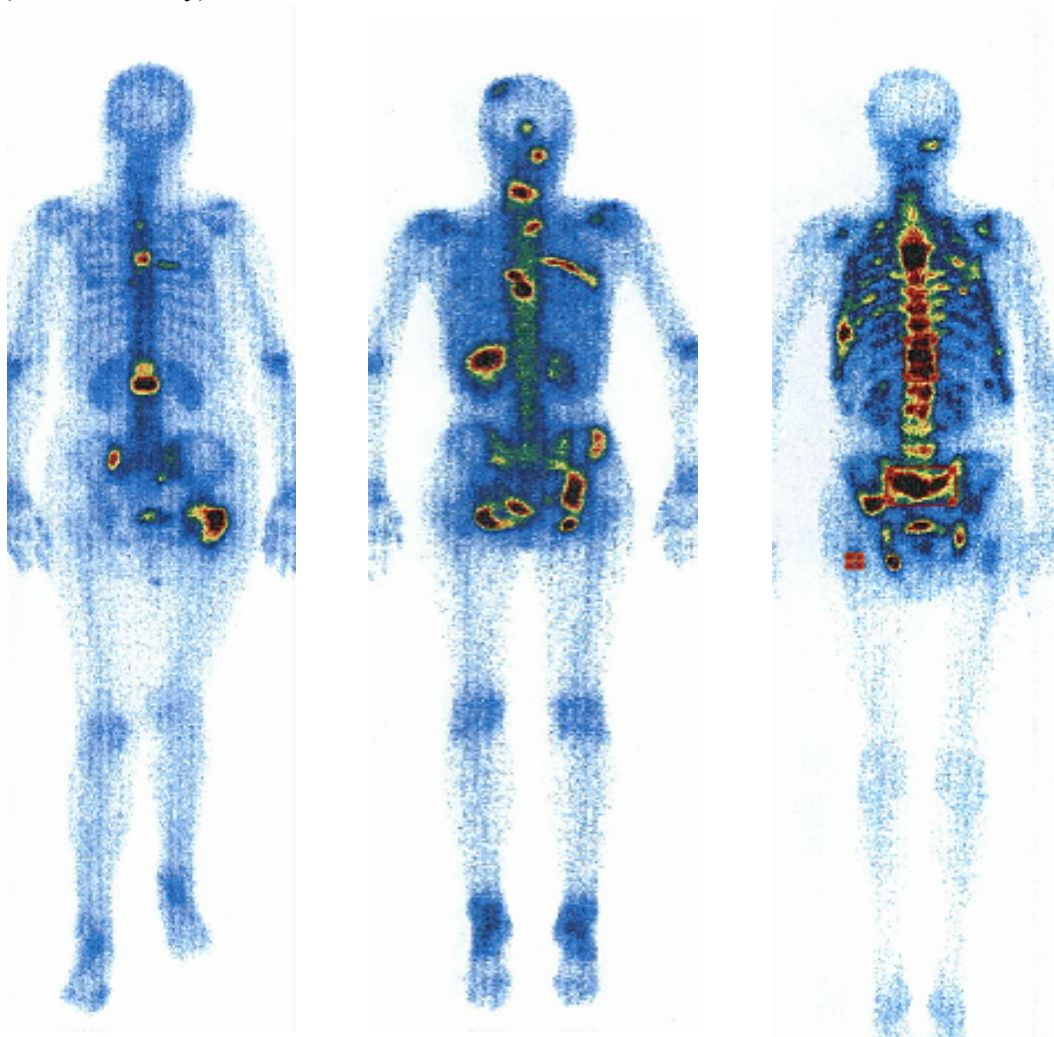
Badanie scyntygraficzne kośćca jest jedynym badaniem, które pozwala jednocześnie zobrazować cały szkielet pacjenta dając oszczędność czasu oraz ograniczenie kosztów.

Wyżej wymienione zalety czynią BSK badaniem przesiewowym w kierunku wykrywania przerzutów nowotworowych w kośćcu oraz badaniem z wyboru w ocenie zaawansowania zajęcia kośćca.

Ocena obrazu BSK opiera się na wizualnej analizie rozmieszczenia znacznika w kośćcu oraz na poszukiwaniu obszarów patologicznie zwiększonej kumulacji. Wielkość ogniska gorącego zależy od aktywności tkanki wokół zmiany oraz od położenia ogniska w ciele pacjenta, dlatego badaniem scyntygraficznym nie można dokładnie ocenić wymiarów zmiany.

Na ryc. 2 przedstawione są przykładowe badania scyntygraficzne kośćca pacjentów z przerzutami nowotworowymi do kości.

Ryc. 2. Przykładowe scyntygramy kośćca różnych pacjentów przedstawiające ogniska „gorące” odpowiadające przerzutom kostnym w różnych stopniach rozsiewu (materiał własny)



W praktyce lekarz medycyny nuklearnej oceniający badania scyntygraficzne kośćca napotyka trudności interpretacyjne w dwóch sytuacjach. Jeśli widoczne jest pojedyncze ognisko zwiększonego gromadzenia znacznika, wówczas prawdopodobieństwo, że zmiana ta ma charakter przerzutowy wynosi 50%. Drugą sytuacją problematyczną jest analiza zmian w obrębie kręgosłupa i zróżnicowanie ognisk przerzutowych ze zmianami zwyrodnieniowymi.

Obie sytuacje wynikają z niskiej specyficzności metody oraz z niskiej rozdzielczości gammakamer. W celu weryfikacji pojedynczych ognisk gorących lub ognisk niejednoznacznych należy się posłużyć innymi badaniami obrazowymi, takimi jak rtg, TK lub MRI.

Większą dokładność badań scyntygraficznych można uzyskać przez zastosowanie opcji SPECT (z ang. *Single Photon Emission Computed Tomography*) (74). Jest to badanie warstwowe obejmujące wybrany odcinek ciała pacjenta. Czulość SPECT określa się na 87-91%, a specyficzność na 91-93% (14, 74). W praktyce nie używa się rutynowo badania SPECT, jest ono stosowane jako badanie dodatkowe u pacjentów z niejasnym planarnym scyntygramem kośćca.

Onkolodzy na co dzień spotykają się z problemem, kiedy zlecić wykonanie scyntygrafii kośćca i u jakich pacjentów. Obecnie uważa się, że należy wykonywać scyntyografię kośćca u pacjentek z rakiem piersi w stopniu zaawansowania IIb, III i IV, u których prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów do kośćca wynosi powyżej 5%, nawet bez dolegliwości bólowych ze strony układu kostnego (75).

W przypadku pacjentów z rakiem prostaty decydującą rolę odgrywa stężenie PSA w surowicy (76, 77, 78). U pacjentów z poziomem PSA poniżej 10 ng/ml prawdopodobieństwo pozytywnego scyntygramu jest bardzo małe i wynosi 0-1.7 %, a przy poziomie PSA 20 ng/ml wynosi 2 % (78).

4.1.5. Pozytonowa tomografia emisyjna

Nową metodą w diagnostyce onkologicznej jest pozytonowa tomografia emisyjna PET (z ang. *Positron Emission Tomography*). W diagnostyce przerzutów kostnych PET wykonuje się u pacjentów z podwyższonym ryzykiem rozsiewu nowotworowego do kośćca, u których wynik planarnej scyntygrafii kości jest negatywny. W ocenie rozsiewu nowotworowego do kości znajdują zastosowanie dwa znaczniki: ^{18}F -fluor oraz ^{18}F -fluorodeoksyglukoza (^{18}F -FDG) (72, 79, 80).

^{18}F -fluor

Mechanizm kostnego wychwytu ^{18}F -fluoru jest podobny do wychwytu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. Jony fluorkowe wbudowują się w strukturę kryształu hydroksyapatytu (72). Wzmoczony wychwyt znacznika jest widoczny zarówno w przerzutach litycznych jak i sklerotycznych. Podobnie jak $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ^{18}F -fluor może gromadzić się w łagodnych zmianach kostnych obniżając przez to specyficzność badania, która wynosi 72% (72). Natomiast czulość badania PET z użyciem ^{18}F -fluoru jest wyższa w porównaniu z planarną scyntyografią kości (72, 80, 81).

^{18}F -fluorodeoksyglukoza (^{18}F -FDG)

^{18}F -FDG jako analog glukozy kumuluje się w metabolicznie aktywnych komórkach, w tym w komórkach nowotworowych (72). Zaletą badania PET przy użyciu ^{18}F -FDG jest równoczesna ocena patologii tkanek miękkich i kośćca. Czulość w wykrywaniu przerzutów kostnych wynosi od 62 do 90%, a specyficzność od 96 do 100% (34, 73, 82, 83).

Wyniki wskazują na lepszą wykrywalność zmian litycznych niż sklerotycznych, gdyż przerzuty osteoblastyczne wykazują niższy metabolizm (72, 80, 84). Dużą zaletą badania PET jest możliwość ilościowej oceny odpowiedzi na leczenie (2).

Obecnie w Polsce jest pięć ośrodków dysponujących skanerami PET i jest to oczywiście, ilość niewystarczająca. W najbliższych latach MZ planuje zwiększyć ilość aparatów do 9 oraz zwiększyć ilość zakontraktowanych procedur diagnostycznych. Czynnikiem ograniczającym zastosowanie badania PET jako przesiewowego w wykrywaniu rozsiewu do kości jest bardzo wysoka cena badania.

Nowością są zintegrowane systemy składające się z połączenia SPECT lub PET z TK. Akwizycja danych z badania czynnościowego (SPECT lub PET) oraz z badania morfologicznego (TK) odbywa się równocześnie, a uzyskane obrazy zostają na siebie nałożone (72). Pozwala to na osiągnięcie większej dokładności diagnostycznej przerzutów kostnych w porównaniu do badań PET i TK wykonanych oddzielnie (83, 85).

Zalety oraz wady poszczególnych badań obrazowych w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości zostały przedstawione w tabeli 5.

4.1.6. Podsumowanie metod obrazowych w wykrywaniu przerzutów nowotworowych do kości

Tabela 5. Charakterystyka badań obrazowych w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości

Metoda obrazowania	Zasięg badania	Widoczność szczegółów anatomicznych	Obraz ogniska przerzutowego	Obrazy fałszywie-negatywne	Obrazy fałszywie-pozytywne	Czułość (%)	Specyficzność (%)	Koszt badania (zł) wg cennika AMG
<i>Rtg</i>	ograniczony	dobra	lityczne/sklerotyczne	liza/ sklerotyzacja poniżej progu rozpoznawalności	uraz, zapalenie, guzy łag., proces gojenia	45-50	brak danych liczbowych	35
<i>TK</i>	ograniczony	b. dobra	lityczne/sklerotyczne/szpik	liza/ sklerotyzacja poniżej progu rozpoznawalności	uraz, zapalenie, guzy łag., proces gojenia	70-100	brak danych liczbowych	230
<i>MRI</i>	ograniczony	b. dobra	sygnał T1 i T2	ognisko tylko w warstwie korowej kości	obrzęk	82-100	73-100	400
<i>BSK</i>	całe ciało	mała	ognisko gorące	ogniska tylko lityczne/„super scan”	uraz, zapalenie, guzy łag., proces gojenia	62-89	78-100	240
<i>SPECT</i>	ograniczony	mała	ognisko gorące	ogniska tylko lityczne/super scan	uraz, zapalenie, guzy łag., proces gojenia	87-92	91-93	500
<i>PET</i>	całe ciało	mała	ognisko gorące	ognisko tylko w warstwie korowej kości	po chemioterapii	62-100	96-100	6000 (Centrum Onkologii w Bydgoszczy)

Badanie SPECT, PET, TK i MRI są badaniami tomograficznymi, pozwalającymi na lepsze zobrazowanie i zróżnicowanie struktur anatomicznych. Ma to znaczenie w przypadku zmian zlokalizowanych w kręgosłupie, gdzie różne procesy chorobowe zajmują różne części trzonów. Przerzuty nowotworowe lokalizują się najczęściej w tylnych części trzonów oraz nasad łuków kręgowych. Dlatego dokładana analiza obrazów w przekrojach poprzecznych zwiększa wykrywalność ognisk przerzutowych w obrębie kręgów (14, 62, 72, 86).

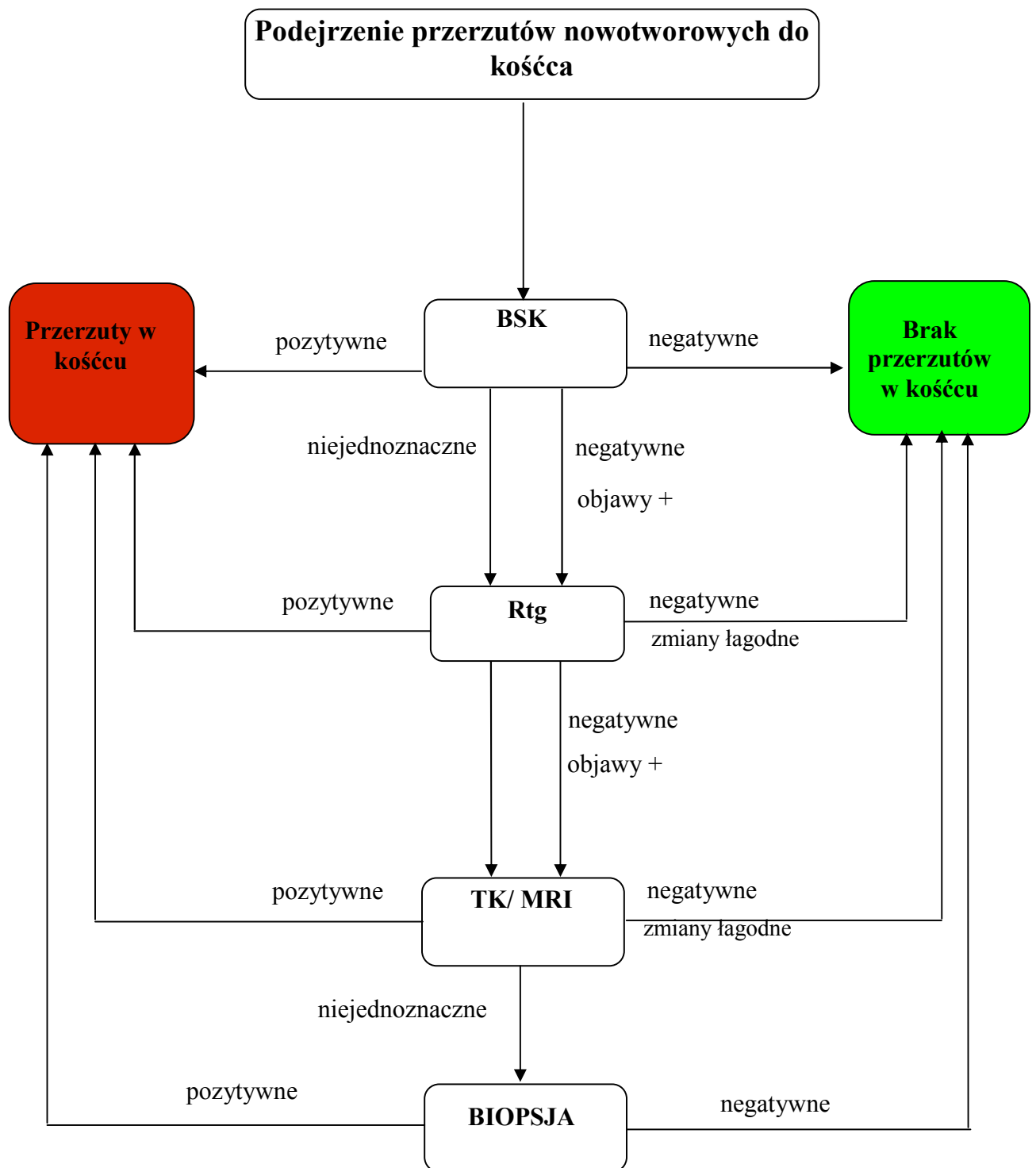
Za badanie przesiewowe w celu wykrycia przerzutów nowotworowych w kośćcu uznane jest badanie scyntygraficzne. BSK charakteryzuje się wysoką czułością, pozwala zobrazować całe ciało pacjenta oraz jest relatywnie niedrogie. Gdy wynik BSK jest niejednoznaczny, np. w przypadku ognisk pojedynczych, ognisk atypowych, ognisk fotopenicznych lub procesów rozlanych, wskazana jest weryfikacja innym badaniem obrazowym: rtg, TK lub MRI. Podobnie, gdy pomimo negatywnego wyniku BSK pacjent skarży się na dolegliwości bólowe ze strony układu kostnego, wskazana jest dalsza diagnostyka.

Nie ma ściśle określonych wskazań, kiedy należy wykonać badanie TK, a kiedy MRI. O wyborze decyduje indywidualny przebieg choroby pacjenta oraz doświadczenie lekarza prowadzącego. Jeżeli pomimo przeprowadzonych badań obrazowych nie można rozstrzygnąć, czy zmiana ma charakter łagodny czy złośliwy, należy przed rozpoczęciem leczenia wykonać biopsję. Algorytm postępowania w diagnostyce przerzutów kostnych przedstawiono na diagramie nr 2.

W krajach o wysokim poziomie dochodu narodowego w pierwszym etapie diagnostyki przerzutów nowotworowych zamiast planarnego badania scyntygraficznego kośćca wykonuje się badanie PET całego ciała.

Czułość badania scyntygraficznego wynosi około 75%, a badania MRI 85%. Natomiast połączenie obu tych badań znamienne podnosi czułość w wykrywaniu przerzutów do kości do 96% (73). Powtórna ocena niejednoznacznych ognisk w scyntygrafii kośćca przy pomocy badania MRI powoduje zmianę zaawansowania klinicznego w około 27% przypadków (87).

Diagram 2. Algorytm postępowania w diagnostyce obrazowej przerzutów nowotworowych do kości



5. PRZYDATNOŚĆ POSZCZEGÓLNYCH BADAŃ OBRAZOWYCH W MONITOROWANIU ODPOWIEDZI PRZERZUTÓW KOSTNYCH NA LECZENIE

5.1. Radiologia konwencjonalna

W obrazie rentgenowskim całkowita odpowiedź na radioterapię przejawia się zwiększoną sklerotyzacją litycznego ogniska przerzutowego oraz pojawieniem się ponownie struktury beleczkowej kości. Sklerotyzacja rozpoczyna się na obwodzie zmiany i stopniowo kieruje się do centrum (71). Jednakże taki obraz jest spotykany niezmiernie rzadko (88). Czas oczekiwania na ten efekt może wynosić kilkanaście miesięcy.

Ocena przerzutów osteosklerotycznych jest praktycznie niemożliwa, gdyż zarówno pozytywna odpowiedź na leczenie jak i progresja choroby mogą być widoczne jako wzmożona sklerotyzacja (34, 70, 71, 88). Przy pomocy zdjęcia rtg niemożliwa jest ocena ilościowa procesu sklerotyzacji.

Ponadto ocena w badaniu rtg słabo koreluje z klinicznymi cechami odpowiedzi na leczenie (korelacja wynosi 35%) (33).

5.2. Tomografia komputerowa

Pozytywną odpowiedź na chemio- i hormonoterapię, w postaci zwiększonej gęstości przerzutowego ogniska litycznego w badaniu TK uwidoczniono w 86% zmian przerzutowych (33). Zgodność odpowiedzi przerzutów kostnych w TK z kliniczną odpowiedzią na leczenie zmian pozakostnych zaobserwowano u 63-67% pacjentów (33, 89).

5.3. Magnetyczny rezonans jądrowy

Istnieje wiele prac omawiających teoretyczne podstawy zastosowania badania MRI do oceny dynamiki zmian kostnych po leczeniu. Natomiast opracowań, które rzeczywiście oceniają przydatność badania MRI w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie jest pięć. W czterech z tych prac liczba przebadanych pacjentów nie przekracza 20 (11, 90, 91, 92). Jedyna praca obejmująca 41 pacjentów jest pracą retrospektywną (93). Jest to niezbyt wielka ilość publikacji, a dodatkowo są to prace obejmujące niewielkie grupy pacjentów, dlatego nie można się wypowiedzieć na temat przydatności badania MRI w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie. Dane dotyczące tych prac zebrano w tabeli 6.

Tabela 6. Publikacje dotyczące oceny przerzutów kostnych po leczeniu w badaniu MRI

Pozycja piśmiennictwa	Pacjenci	Leczenie	Obrazy	Ilość ognisk	Wymiary ognisk	Intensywność sygnału
Turner 1993 (90)	18 PC	Ht	T1, T2, STIR	-	↓	↑
Brown 1998 (93)	41 BC	Ht, Cht, RT	T1	b.z	b.z	↑
Barysheva 1999 (11)	16 PC	RI	T1, T2	↓	↓	↑
Ciray 2001 (91)	18 PC	CHt	T1, STIR	-	↓	↑
Montemurro 2004 (92)	10 BC	Ht, BSF	T1 z kontrastem	-	-	↑

Gdzie: PC- rak prostaty, BC- rak piersi, Ht- hormonoterapia, Cht- chemioterapia, RT- teleterapia, RI- radioizotopy, BSF- bisfosfoniary, b.z.- bez zmian, „-” - nie mierzono, ↓- spadek, ↑- wzrost

Większość prac opiera się na wizualnej (jakościowej) analizie zmian intensywności sygnału zachodzących w ogniskach przerzutowych w MRI po zastosowanym leczeniu. Jedynie w pracy Montemurro i wsp. autorzy dokonali ilościowej oceny zmian na podstawie badania dynamicznego (z kontrastowym środkiem paramagnetycznym) w obrazach T1-zależnych. Dla oceny efektów leczenia, dla badanego ogniska przerzutowego tworzona była krzywa zależności intensywności sygnału od czasu (*T/I; Time/ Intensity*) przedstawiająca czasowe zmiany względnego wzmocnienia RE (z ang. *relative enhancement*), które było liczone według wzoru (92):

$$RE = \{(SI_{po\ CM} - SI_{przed\ CM}) / SI_{przed\ CM}\} \times 100$$

Gdzie:

RE (ang. *relative enhancement*) - względne wzmocnienie

CM - paramagnetyczny środek kontrastujący

SI_{przed CM} - intensywność sygnału ogniska przerzutowego przed CM

SI_{po CM} - intensywność sygnału ogniska przerzutowego po CM

Obraz krzywej T/I dla patologii nowotworowej ma charakterystyczny kształt (92). W badaniach kontrolnych po leczeniu u pacjentów z kliniczną odpowiedzią na leczenie obraz krzywej uległ zmianie i wskazywał na redukcję unaczynienia w ognisku przerzutowym podobnie jak w obszarze martwicy. Zaobserwowane zmiany sugerowały regresję przerzutów kostnych po leczeniu (92). Oznacza to, że obrazowanie dynamiczne MRI przy użyciu paramagnetycznego środka kontrastującego wnosi cenne informacje (92, 94).

W znanym autorce piśmiennictwie nie ma pracy oceniającej przydatność techniki przesunięcia chemicznego (fazy i przeciw-fazy) w ocenie przerzutów kostnych po leczeniu.

5.4. Badanie scyntygraficzne kośćca

Ocena odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie w BSK polega na wizualnej analizie obrazu, która obejmuje ocenę ilości „ognisk gorących” oraz ocenę intensywności gromadzenia znacznika w tych ogniskach. W codziennej praktyce lekarza medycyny nuklearnej jest to powszechnie stosowana metoda.

Badaniem scyntygraficznym nie można ocenić rzeczywistych wymiarów guza.

W kontrolnych badaniach scyntygraficznych kośćca przeprowadzonych w ciągu pierwszych 3 miesięcy po leczeniu systemowym, możemy zobaczyć dwa skrajne obrazy. Proces gojenia przerzutu kostnego może się prezentować jako zmniejszenie wychwytu znacznika radioizotopowego oraz zniknięcie ogniska widzianego w badaniu wyjściowym. Możemy również zobaczyć zwiększenie intensywności wychwytu znacznika w ogniskach „gorących” lub nawet zwiększenie ich ilości. Jest to tak zwany efekt „*bone scan flare phenomenon*”. Obraz ten jest nie do odróżnienia od progresji choroby (30, 34, 72, 80, 88, 95).

„Bone scan flare phenomenon”

Efekt „bone scan flare phenomenon” (z ang. *flare* - raca świetlna lub pochodnia) po raz pierwszy został opisany w 1972 r. (96). Mechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. Najprawdopodobniej wynika z zaangażowania osteoblastów w procesy naprawcze w obrębie przerzutów. Proces gojenia pojawia się także w zakresie bardzo małych ognisk przerzutowych (mikroprzerzutów), które nie są widoczne w żadnych badaniach radiologicznych. Wówczas uwidaczniają się one jako „nowe ogniska gorące”, a w późniejszym okresie w miarę wygaśnięcia procesów naprawczych znikają (97, 98).

Zjawisko „bone scan flare phenomenon” najczęściej występuje w pierwszych 3 miesiącach po leczeniu, następnie stopniowo zmniejsza się intensywność wychwyty znacznika w ogniskach przerzutowych w ciągu kolejnych 3 miesięcy (98, 99). W kontrolnych badaniach scyntygraficznych kośćca wykonanych w 6 miesięcy po skutecznym leczeniu nie wykazano obecności ognisk zwiększonego wychwyty ani „nowych ognisk” widzianych w badaniach wcześniejszych (80, 99, 100). Natomiast nowe ogniska przerzutowe, które pojawiły się w badaniu po 6 miesiącach wskazywały na progresję choroby (101).

Występowanie efektu „flare” jest opisywane po leczeniu systemowym, chemio- i hormonoterapii oraz po radioterapii (80, 95, 100). Najpewniej nie zależy od formy zastosowanej terapii, a wynika z reakcji tkanki kostnej na przeprowadzone leczenie (98). Efekt „bone scan flare phenomenon” występuje u 12-50% pacjentów (99, 102).

Ponadto wykazano, iż wystąpienie efektu „bone scan flare phenomenon” zwiastuje pozytywną odpowiedź terapeutyczną (98, 99, 100).

Lekarze prowadzący leczenie muszą wiedzieć o możliwości wystąpienia efektu „bone scan flare phenomenon” w badaniu scyntygraficznym, aby nie zinterpretować go jako progresji choroby i uniknąć przedwczesnego zakończenia terapii. Z tego też powodu najczęściej nie zaleca się wykonywania kontrolnych badań scyntygraficznych kośćca przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia (98, 100).

Znane jest także kliniczne zjawisko „flare phenomenon” polegające na przejściowym zwiększeniu dolegliwości bólowych pacjenta po leczeniu radioizotopowym. Parbhoo stwierdził, że efekt „bone scan flare phenomenon” w obrazie scyntygraficznym koresponduje z zaostreniem dolegliwości bólowych (98). Tłumaczone to jest przejściowym, odczynowym obrzękiem ogniska przerzutowego i zwiększonym uciskiem na okostną związane z przeprowadzonym leczeniem.

5.5. Pozytronowa tomografia emisyjna

Z badaniem PET z użyciem ^{18}F -FDG wiązane są duże nadzieje w ocenie efektu terapeutycznego. ^{18}F -FDG kumuluje się w każdej żywej komórce nowotworowej i z dużą czułością można zmierzyć gromadzenie znacznika w przerzutach w czasie prowadzonego leczenia (80, 103).

W pracy przeprowadzonej na 24 pacjentkach z rakiem piersi i przerzutami do kości, leczonych bisfosfonianami i innymi formami leczenia, stwierdzono dobrą korelację wyników PET z odpowiedzią kliniczną (2).

5.6. Podsumowanie przydatności badań obrazowych w monitorowaniu leczenia przerzutów kostnych

Badanie rtg kośćca w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie wykazuje zbyt małą czułość na zmiany zachodzące w ogniskach przerzutowych i słabo koreluje z odpowiedzią kliniczną. Ponadto ocena badań rtg jest subiektywna i mało powtarzalna (104). Czas oczekiwania na odpowiedź w obrazie rentgenowskim jest długi, rzędu kilku miesięcy a nawet lat. Czynniki te powodują, że badanie rtg jest mało przydatne w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie (3, 71, 104).

Badanie scyntygraficzne kośćca oraz badanie MRI wydają się być najbardziej przydatnymi w ocenie przerzutów kostnych na leczenie.

Badanie scyntygraficzne kośćca jest stosunkowo tanie (patrz tabela 5) i pozwala zobrazować cały kościec pacjenta po jednorazowym podaniu znacznika. Badanie scyntygraficzne kośćca nie uwidacznia ognisk przerzutowych w sposób bezpośredni, ale odzwierciedla reakcję tkanki kostnej na obecność przerzutu. Jest to badanie czułe w wykrywaniu przerzutów nowotworowych do kości oraz czułe w ocenie zmian zachodzących po leczeniu. (70, 71, 97, 105). Wadą badania scyntygraficznego jest możliwość wystąpienia efektu „*bone scan flare phenomenon*” po leczeniu, który jest nie do odróżnienia od progresji choroby (100).

W Polsce do czasu upowszechnienia badania PET lub *whole-body MRI* (badania jądrowym rezonansem magnetycznym całego ciała) badanie scyntygraficzne kośćca pozostanie badaniem z wyboru w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości.

Badanie MRI z dużą czułością wykrywa przerzuty kostne oraz odzwierciedla zmiany zachodzące w ognisku przerzutowym po leczeniu na podstawie zmian intensywności sygnału bezpośrednio ze zmiany nowotworowej.

Przy pomocy badania rtg oraz PET bardzo trudno jest ocenić zmiany zachodzące w ogniskach osteosklerotycznych. Olbrzymią zaletą badania scyntygraficznego kośćca oraz MRI jest możliwość oceny zarówno ognisk osteolitycznych, osteosklerotycznych jak i mieszanych. Ponadto są to badania, w których możemy dokonać pomiarów: w MRI mierzymy intensywność sygnału, a w BSK mierzymy gromadzenie znacznika w obrębie ogniska przerzutowego. Pozwala to na miarodajną i powtarzalną ocenę zmian w badaniach kontrolnych.

Powyżej przytoczone argumenty skłoniły autorkę pracy do wykorzystania badania scyntygraficznego kośćca oraz badania MRI do oceny efektów leczenia radioizotopowego przerzutów nowotworowych do kości.

6. TERAPIA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH DO KOŚCI

W leczeniu przerzutów do kości zastosowanie znajduje kilka metod, które możemy podzielić na miejscowe i systemowe. Leczenie miejscowe obejmuje operacje ortopedyczne oraz napromienianie. Natomiast do leczenia systemowego zalicza się leczenie bisfosfonianami, hormonoterapia, chemioterapia oraz podawanie izotopów promieniotwórczych. Jako leczenie wspomagające znaczenie ma walka z bólem, leczenie hiperkalcemii oraz anemii towarzyszącej zaawansowanej chorobie nowotworowej.

6.1. LECZENIE MIEJSCOWE

6.1.1. Zaopatrzenie ortopedyczne

Blisko 10-30% przerzutów zlokalizowanych w kościach długich doprowadza do złamań patologicznych (22). Ortopedyczne zaopatrzenie złamania patologicznego jest postępowaniem z wyboru, gdy tylko jest to możliwe (np. w kościach długich). W przypadku złamań patologicznych w kościach płaskich, gdzie zaopatrzenie chirurgiczne jest niemożliwe, stosuje się radioterapię (106, 107).

Również objawy kompresji rdzenia kręgowego, gdy przerzuty zlokalizowane są w kręgosłupie, należą do stanów nagłych wymagających pilnej interwencji neurochirurgicznej (6, 22, 107).

Nowe techniki zabiegowe, jak na przykład cement kostny (metylmetakrylat), pozwalają na zabezpieczenie kości zagrożonych złamaniem patologicznym (6).

6.1.2. Radioterapia ze źródeł zewnętrznych

Naświetlanie przerzutów do kości jest z reguły terapią paliatywną i jest stosowane w postaci teleterapii z wysoko- i średnioenergetycznych przyspieszaczy liniowych. Rola radioterapii w walce z przerzutami do kości ma wielorakie znaczenie: 1) zmniejsza dolegliwości bólowe, 2) pozwala na leczenie złamań patologicznych nieoperacyjnych lub jest stosowana jako terapia adjuwantowa po stabilizacji, 3) powoduje sklerotyzację przerzutów zlokalizowanych w kościach narażonych na złamania patologiczne oraz 4) w leczeniu powikłań neurologicznych w związku z obecnością przerzutów kostnych (108, 109, 110).

Skuteczność leczenia przeciwbólowego przerzutów kostnych w publikowanych badaniach prospektywnych waha się od 35 do 100%. Całkowity ustąpienie dolegliwości bólowych stwierdza się u 28-54% pacjentów (109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117).

6.2. LECZENIE SYSTEMOWE

6.2.1. Bisfosfoniany i inne leki hamujące czynność osteoklastów

Bisfosfoniany są inhibitorami resorpcji kości aktywowanej osteoklastami niezależnie od mechanizmu stymulującego (118). Do dyspozycji są trzy generacje leków bisfosfonianowych. Etidronian i kłodronian wprowadzone w latach 30-tych, stanowią I generację i są słabymi inhibitorami osteolizy. Do II grupy należą pamidronian, alendronian i ibandronian, które wykazują silniejsze działanie. Grupa III to zolendronian, najskuteczniej hamujący resorpcję kości (119).

U około 62% pacjentek z rakiem piersi oraz u 33% pacjentów z rakiem prostaty zmniejszają się dolegliwości bólowe podczas terapii bisfosfonianami (120, 121, 122). Poza efektem przeciwbólowym, dodatkowymi korzyściami jest leczenie hiperkalcemii, profilaktyka złamań patologicznych, mniejsze zapotrzebowanie na promieniowanie przerzutów do kości, a także znamienne dłuższy okres czasu do wystąpienia pierwszego powikłania związanego z obecnością przerzutów do kości (123, 124). Nie stwierdzono wpływu bisfosfonianów na czas przeżycia pacjentów (124).

Do innych leków hamujących osteolizę należy kalcytonina i mitramycyna. Leki te znajdują głównie zastosowanie w leczeniu hiperkalcemii i przełomu hiperkalcemicznego (6).

6.2.2. Hormonoterapia

Skuteczność hormonoterapii w leczeniu bólu kostnego z powodu przerzutów raka piersi wynosi około 30%, natomiast w grupie pacjentek z pozytywnym receptorem estrogenowym sięga powyżej 50% (25). Najpowszechniej stosowany u pacjentek po menopauzie jest tamoksifen, będący blokerem receptorów estrogenowych. Czas remisji po tamoksifenie średnio wynosi 15 miesięcy (25, 125).

Z kolei stosowanie leczenia hormonalnego u pacjentów z rakiem prostaty wybitnie zmniejsza wielkość guza pierwotnego i przerzutów, spowalnia rozwój choroby, zmniejsza ból kostny oraz ryzyko złamań patologicznych. Efekt przeciwbólowy stwierdzany jest u 80% i trwa od 12 do 30 miesięcy (126, 127). Leczenie polega na podawaniu wyłącznie analogów LH-RH lub w połączeniu z flutamidem (127). Niestety regułą jest uodpornienie się nowotworów na działanie hormonów i nawrót dolegliwości bólowych (128).

6.2.3. Chemioterapia

Chemioterapia znajduje zastosowanie u pacjentów z rakiem piersi i rakiem prostaty z hormonoopornością. Uwzględniając, że rozsiew nowotworowy w kośćcu często doprowadza do mielosupresji, nie jest zalecane stosowanie cytostatyków silnie działających na szpik (6). W przypadku pacjentek z rakiem piersi najpowszechniej stosowany jest schemat CMF (cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl) i FAC (5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid). Zmniejszenie dolegliwości występuje u 30% pacjentek i średnio trwa 9 miesięcy (125).

U pacjentów z rakiem prostaty najbardziej skuteczna jest antracyklina, doksorubicyna oraz mitoksantron, a efekt przeciwbólowy występuje u 40-50% pacjentów (125, 129).

6.3. LECZENIE OBJAWOWE

6.3.1. Farmakoterapia

Istnieje trójstopniowa piramida leków WHO do walki z bólem (130). Zalecane jest podawanie nienarkotycznych leków przeciwbólowych takich jak aspiryna i paracetamol w leczeniu bólu łagodnego. Następnym krokiem jest podawanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak ibuprofen i naproksen przy bólu średniego stopnia. W przypadku utrzymywania się lub narastania dolegliwości bólowych włączone zostają słabe środki opioidowe (kodeina, tramadol), a wreszcie silnie działające opioidy (morfina, fentanyl). Początkowo nienarkotyczne i narkotyczne środki przeciwbólowe dają dobry efekt przeciwbólowy, ale z upływem czasu ich skuteczność zmniejsza się, a leczenie nimi powoduje wiele działań ubocznych (24, 25, 27).

Tabela 7. Drabina analgetyczna wg WHO (130)

		silne opioidy
	słabe opioidy	+/- słabe opioidy
nieopiodowe leki przeciwbólowe	+/- nieopiodowe leki przeciwbólowe	+/- nieopiodowe leki przeciwbólowe
+/- koanalgetyki	+/- koanalgetyki	+/- koanalgetyki
KROK 1	KROK 2	KROK 3

Jako leki wspomagające stosuje się również leki sterydowe w celu zmniejszenia obrzęku ogniska przerzutowego i zmniejszenia ucisku na okostną, będącego jednym z mechanizmów nowotworowego bólu kostnego (24, 27).

6.3.2. Leczenie hiperkalcemii

Hiperkalcemia jest powikłaniem występującym u 15% chorych na nowotwory (3, 22). W leczeniu przewlekłej hiperkalcemii stosuje się bisfosfoniany i glikokortykoidy. W przełomie hiperkalcemicznym stosuje się dodatkowo kalcytoninę i mitramycynę.

6.3.3. Leczenie niedokrwistości

Niedokrwistość stwierdza się u 50% chorych nowotworowych (6). Przerzuty nowotworowe do kości są drugą, co do częstości przyczyną niedokrwistości w przebiegu choroby nowotworowej. W terapii stosuje się przetoczenia masy czerwonych krwinek lub podawanie erytropoetyny.

7. RADIOIZOTOPOWE LECZENIE PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH DO KOŚCI

Pierwsze terapeutyczne zastosowanie radioizotopów (radiofarmakoterapia) miało miejsce we wczesnych latach czterdziestych XX wieku (131, 132). Znaczący postęp w tej dziedzinie dokonał się w ostatniej dekadzie i terapia ta do dzisiaj pozostaje powszechnie stosowaną metodą przeciwbólowego leczenia wtórnych nowotworów kości (29, 133). Niekwestionowanym autorytetem w leczeniu strontem-89 i innymi radioizotopami jest E.B. Silberstein, który opracował zasady prowadzenia terapii (134).

Radioizotopy stosowane w leczeniu przerzutów kostnych kumulują się w części mineralnej kości (67). Główną zaletą radioizotopów jest równoczesne napromienianie mnogich i rozsianych przerzutów w kośćcu po jednorazowej iniekcji. Skuteczność przeciwbólowa jest wysoka, a powikłania rzadkie i niezbyt groźne (29). Dodatkową korzyścią, jaką daje terapia izotopowa jest możliwość wielokrotnego powtarzania leczenia (135, 136). Ponadto leczenie radioizotopami można stosować równolegle z innymi metodami terapeutycznymi, np. z radioterapią ze źródeł zewnętrznych - obserwuje się wówczas wzajemne wzmocnienie efektu przeciwbólowego (137).

Izotopy są podawane w postaci iniekcji dożylnych w warunkach ambulatoryjnych, co powoduje, że radiofarmakoterapia jest metodą łatwą i wygodną w zastosowaniu oraz stosunkowo tanią (29, 138, 139).

Stosowane w leczeniu radioizotopy charakteryzują się różnymi właściwościami fizycznymi i chemicznymi, które determinują ich biologiczne zachowanie w organizmie ludzkim (68). Najważniejszymi właściwościami fizycznymi są czas połowicznego rozpadu oraz wielkość energii promieniowania beta. Radioizotopy terapeutyczne w sposób wybiórczy gromadzą w miejscach zwiększonej przebudowy kostnej, gdzie emitują promieniowanie beta. Wychwyt radioizotopu w obrębie ogniska przerzutowego jest od 2 do 25 razy większy niż w kości zdrowej (134, 140). Wielkość energii beta określa zasięg promieniowania, która w tkance kostnej może wynosić od 0,2 do 10 mm, w zależności od zastosowanego radioizotopu. Dozymetrię promieniowania strontu-89 przedstawia tabela 8.

Tabela 8. Dozymetria promieniowania beta typowej terapeutycznej dawki strontu-89 - 148 MBq (4mCi) (134)

NARZĄD/ TKANKA	mGy	rad/mCi
Powierzchnia kości	17.0	63.0
Szpik czerwony	11.0	40.7
Ściana jelita grubego	4.7	17.4
Ściana pęcherza moczowego	1.4	4.8
Jądra	0.8	2.9
Jajniki	0.8	2.9
Nerki	0.8	2.9

Radioizotopy o wyższej energii promieniowania beta i większym zasięgu tkankowym mogą powodować uszkodzenie szpiku kostnego. Powikłania hematologiczne stanowią główne, ale niezbyt groźne powikłanie terapii radioizotopowej. Najczęściej występują po aplikacji strontu-89, rzadziej po podaniu samaru-153 lub renu-186 (29, 68).

Poza powikłaniami hematologicznymi u 10-20% pacjentów w ciągu kilku pierwszych dni po podaniu radioizotopu występują objawy niepożądane pod postacią objawów paragrypowych, osłabienia i apatii (9, 10).

Ponadto w pierwszym tygodniu po leczeniu u 10% pacjentów można zaobserwować przejściowe nasilenie dolegliwości bólowych tzw. zjawisko „*flare phenomenon*”. Powyższe objawy niepożądane ustępują samoistnie w ciągu kilku dni (29, 68, 128, 141, 142).

7.1. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia przerzutów kostnych radioizotopami

7.1.1. Wskazania

Podstawowym wskazaniem do leczenia radioizotopami jest rozsiew choroby nowotworowej do kości, z dolegliwościami bólowymi i/lub rozległością przerzutów uniemożliwiającą zastosowanie radioterapii z zamkniętych źródeł zewnętrznych. Dodatkowo leczenie radioizotopami stosuje się, gdy osiągnięto górny pułap dawki pochłoniętej wynikającej z radioterapii ze źródeł zewnętrznych lub wtedy, gdy stosowanie radioterapii grozi miejscowymi powikłaniami popromiennymi (29, 68, 134).

7.1.2. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do leczenia przerzutów nowotworowych do kości radioizotopami (136, 143, 144):

BEZWZGLĘDNE:

1. niedokrwistość ze spadkiem liczby erytrocytów poniżej $3 \times 10^{12} /l$ i poziomu hemoglobiny poniżej 100 g/l,
2. leukopenia ze spadkiem liczby krwinek białych poniżej $3 - 4 \times 10^9/l$,
3. trombocytopenia ze spadkiem płytek poniżej $60 \times 10^9/l$,
4. rozsiana, wewnątrznaczyniowa koagulopatia (*DIC - disseminated intravascular coagulopathy*),
5. równoległe podawanie wapnia i kalcytoniny, które mogą kompetycyjnie hamować wychwyt samaru-153 EDTMP w ognisku przerzutowym. Zaleca się wstrzymanie podawania tych leków na 2 tygodnie przed planowanym leczeniem samarem-153 EDTMP,
6. cięża i karmienie piersią.

WZGLĘDNE:

1. niewydolność nerek, a w szczególności wodonercze (radioizotopy są wydalone z moczem, a w przypadku długiego zalegania radioaktywnego moczu może nastąpić uszkodzenie mięszu nerki),
2. nietrzymanie moczu (ponieważ istnieje ryzyko skażenia radioaktywnym moczem pacjenta chorego lub osób pielęgnujących,
3. ucisk rdzenia kręgowego z powodu przerzutu w kręgosłupie lub kompresyjnego złamania trzonu kręgowego (po podaniu radioizotopów może wystąpić przejściowy obrzęk ogniska przerzutowego, który może nasilić objawy uciskowe),
4. wskaźnik Karnofskiego poniżej 40,
5. prognozowany czas życia chorego krótszy niż 3 miesiące.

7.2. Radioizotopy i radiofarmaceutyki stosowane w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości

W leczeniu przerzutów nowotworowych do kości stosuje się takie radioizotopy, jak: fosfor-32, stront-89, samar-153, ren-186, cyna-117 i itr-90. W Stanach Zjednoczonych Ameryki aprobatę FDA (*Food and Drug Administration*) posiada fosfor-32, stront-89 i samar-153. W Polsce obecnie stosowane jest leczenie strontem-89 i samarem-153. Poniżej zostały szerzej omówione te dwa, izotopy natomiast charakterystyka pozostałych jest przedstawiona w tabeli 9.

Tabela 9. Charakterystyka poszczególnych radioizotopów terapeutycznych (28)

Radioizotop	T 1/2 * (dni)	Maksymalna energia (MeV)	Energia γ (MeV)/ ilość	Maksymalny zasięg (mm)	Średni zasięg (mm)
Fosfor-32	14.3	1.71	-	7.9	3.0
Stront-89	50.5	1.46	0.91 / 0.10%	8.0	2.4
Samar-153	1.9	0.81	0.103/ 23%	2.5	0.6
Ren-186	3.8	1.07	0.137/ 9%	4.5	2.4
Cyna-117^m **	13.6	0.152	0.159/ 86%	0.27	0.2
Stront-85**	64	0.025	-	10	3.0
Itr-90	2.7	2.27	-	2.5	1.2

* okres połowicznego rozpadu;

** elektrony konwersji

Radioaktywny stront-89, samar-153 oraz ren-186 zostały przebadane w randomizowanych badaniach III fazy. Pozostałe radioizotopy fosfor-32 oraz cyna-117^m zostały objęte badaniami I i II fazy. W stadiach prób klinicznych znajdują się erb-169, lutet-177 i fosfor-33.

Stront-89

Stront-89 (Sr-89) jest analogiem wapnia, podawanym dożylnie w postaci chlorku. Blisko 60% dawki podanej kumuluje się w kośćcu w ciągu 24 godzin, pozostała część zostaje wydalona głównie z moczem pacjenta, a niewielka część drogą przewodu pokarmowego. Stront-89 gromadzi się na obwodzie zmiany przerzutowej i wbudowywany jest w mineralną strukturę kości (67, 145, 146).

Stront-89 jest emitерem promieniowania beta o maksymalnej energii 1.46 MeV. Maksymalny zasięg tkankowy wynosi 8 mm. Długi okres połowicznego rozpadu (50,5 dni) powoduje, że działanie terapeutyczne strontu-89 jest długotrwałe (136), ale początek działania przeciwbólowego może być znacznie opóźniony, nawet do kilku tygodni (147). Również ze względu na długi czas połowicznego rozpadu kolejna dawka może być podana najwcześniej po 4 miesiącach.

W pracach oceniających zależność skuteczności strontu-89 od dawki nie znaleziono korelacji (147, 148). Natomiast stwierdzono znamienny wpływ dawki na mielotoksyczność (147). Obecnie stosuje się podawanie strontu-89 o aktywności 148 MBq (4 mCi) w dawce jednorazowej (134).

Samar-153 EDTMP

Samar-153 (Sm-153) jest izotopem otrzymywanym w reaktorze jądrowym w wyniku bombardowania wzbogaconego tlenu samaru-152 neutronami. Samar-153 jest stosowany w połączeniu z EDTMP (etyleno-diamino-tetrametyleno-fosfonianem), chelatowym kompleksem chemicznym, pozwalającym na wychwyt radioizotopu w części mineralnej kości. Blisko 70% podanej dawki gromadzi się w kośćcu. Samar-153 EDTMP kumuluje się w obrębie zmiany przerzutowej w stężeniu 5-krotnie wyższym niż w kości zdrowej. Eliminacja z krążenia następuje drogą układu moczowego. Okres połowicznego rozpadu wynosi 46,3 godzin, dzięki czemu efekt przeciwbólowy występuje szybciej, ale też krócej trwa. Krótki czas połowicznego rozpadu pozwala na ponowną terapię po 8 tygodniach (13, 149).

Samar-153 emituje promieniowanie beta oraz gamma. Maksymalna energia promieniowania beta wynosi 810 keV. Zasięg 2,5 mm umożliwia dostarczenie odpowiedniej dawki promieniowania do ogniska przerzutowego przy równoczesnym oszczędzeniu szpiku. Emisja fotonów gamma nie stanowi zagrożenia dla otoczenia i pozwala na podawanie leku ambulatoryjnie.

Maksymalna dawka dopuszczalna to 2.5 mCi/kg (150, 151). Dawka samaru-153 EDTMP jest uzależniona do masy ciała pacjenta i zalecana aktywność wynosi 37 MBq/kg (1mCi/kg).

Wybór radioizotopu

Najczęściej stosowane są izotopy strontu-89 i samaru-153. Oba posiadają wady i zalety. Samar-153 daje szybki, ale krótkotrwały efekt przeciwbólowy. Jego mielotoksyczność jest niska, dzięki czemu powtórne leczenie może być zastosowane w 6 tygodni po pierwszej dawce. Stront-89 daje dłuższy efekt przeciwbólowy, ale pojawienie się efektu przeciwbólowego jest wolniejsze, niekiedy po miesiącu. Mielotoksyczność strontu-89 jest wyższa niż samaru-153, a powtórne leczenie może być stosowane dopiero po 3 – 4 miesiącach.

Leczenie **samarem-153** powinno być wybierane (13, 128, 149, 152, 153):

- jeżeli konieczne jest uzyskanie szybkiego efektu przeciwbólowego u chorego z silnymi dolegliwościami bólowymi,
- u pacjentów z objawami uszkodzenia szpiku kostnego na skutek uprzedniej radio/chemioterapii,
- u chorych w młodszym wieku.

Natomiast leczenie **strontem-89** stosuje się (135, 149, 152, 154):

- u chorych bez cech uszkodzenia szpiku kostnego,
- u chorych w starszym wieku.

Zgodnie ze współczesnym piśmiennictwem oraz praktyką prowadzoną w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AMG kwalifikowanie pacjentów z przerzutami do kości na leczenie strontem-89 lub samarem-153 EDTMP opiera się głównie na parametrach hematologicznych, nasileniu dolegliwości bólowych oraz historii choroby. Typ nowotworu nie jest czynnikiem decydującym w wyborze radioizotopu.

Stront-89 i samar-153 w badaniach klinicznych

Autorka dotarła do 34 publikacji na temat klinicznego wykorzystania strontu-89 w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości. W grupie tej było 14 prac z liczbą przebadanych pacjentów poniżej 20. Dwanaście prac miało charakter badań prospektywnych, a 8 - kontrolnych randomizowanych.

Na temat terapii samarem-153 autorka dotarła do 7 prospektywnych, randomizowanych prac, z czego dwie zostały opublikowane w formie streszczeń zjazdowych. Badania z wykorzystaniem samaru-153 obejmują nie tylko pacjentów z rakiem prostaty, ale i z innymi nowotworami. Są to pacjenci z rakiem piersi, płuca, jelita grubego i innymi nowotworami (150, 151, 163). Dwie prace są badaniami prospektywnymi, randomizowanymi, z podwójnie ślepą próbą z placebo (151, 162). Kolejne trzy analizy są badaniami II fazy i porównują efektywność dwóch różnych dawek samaru-153 (150, 163) oraz pięciu różnych dawek (128).

7.3. Efekty terapii radioizotopowej przerzutów nowotworowych do kości**7.3.1. Działanie przeciwbólowe**

Istnieje kilka mechanizmów działania przeciwbólowego radioizotopów. Główny polega na niszczeniu komórek nowotworowych przez emitowane promieniowanie beta doprowadzające do ich martwicy, a tym samym do redukcji masy nowotworu i zmniejszenia ucisku na okostną. Dodatkowo dochodzi do uszkodzenia sieci naczyń włosowatych zaopatrujących ognisko przerzutowe (28, 68, 155).

Obserwuje się jednak zmniejszenie dolegliwości bólowych przed redukcją masy nowotworu. Obecnie badacze skłaniają się do wytłumaczenia tego zjawiska cytotoksycznym wpływem promieniowania na komórki nowotworowe oraz limfocyty. Doprowadza to do zmniejszenia wydzielania mediatorów bólu, głównie prostaglandyn (28, 155, 156).

Podsumowując prace randomizowane fazy II i III z użyciem strontu-89: efekt przeciwbólowy występuje u 76-81% pacjentów, a całkowite zniesienie bólu u 20-30% (9, 10, 127, 157, 158, 159, 160, 161).

Skuteczność przeciwbólowego działania strontu-89 została oceniona i ostatecznie udowodniona w prospektywnej, randomizowanej podwójnej ślepej próbie (157). Badanie przeprowadzono na 32 pacjentach z rakiem prostaty i przerzutami do kości, porównując działanie strontu-89 i placebo w postaci nieradioaktywnego strontu-88. Całkowite zniesienie bólu odnotowano tylko w grupie leczonej strontem-89, a całościowa odpowiedź terapeutyczna była znamienne większa po zastosowaniu strontu-89 (157).

Efekt przeciwbólowy po leczeniu samarem-153 EDTMP występuje od 55 do 86% pacjentów, a całkowite zniesienie bólu u 28-31%, co zostało obiektywnie potwierdzone znamienym zmniejszeniem zużycia leków przeciwbólowych przez pacjentów (128, 150, 162) oraz poprawą jakości życia (163).

W pracach porównujących efekt przeciwbólowy poszczególnych radioizotopów nie stwierdzono znaczących różnic (tabela 11). W pracach porównujących skuteczność strontu-89 z fosforem-32 (164), strontu-89 z samarem-153 (160) oraz strontu-89 z renem-188, renem-186 i z samarem-153 (133, 138, 165, 166) nie stwierdzono znamienych różnic.

Tabela 10. Efekt przeciwbólowy w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości uzyskany przy zastosowaniu poszczególnych radioizotopów

RADIOIZOTOP	Efekt przeciwbólowy (% chorych)	Czas trwania efektu przeciwbólowego (miesiące)	Pozycja piśmiennictwa
Fosfor-32	74%	1- 4 (śr. 2.5)	164
Stront-89	76-81%	3 – 13 (śr. 3 - 6)	9, 10, 127, 157, 158, 159, 160, 161
Samar-153	55-86%	3 – 6 (śr. 3.8)	128, 150, 162
Ren-186	72 - 80%	0.4 – 12 (śr. 2)	141, 142, 166

Ze względu na wyniki powyżej przytaczanego piśmiennictwa oraz z powodu nielicznej grupy pacjentów leczonych samarem-153 EDTMP (16 pacjentów) w poniższej pracy ocenę skuteczności leczenia radioizotopowego dokonano bez różnicowania pacjentów pod względem zastosowanego izotopu.

7.3.2. Inne działania terapii radioizotopowej

Za najważniejsze badania kliniczne z użyciem strontu-89 zostały uznane dwa badania. W roku 1993 Porter i wsp. przeprowadzili w Kanadzie randomizowane badania III fazy z użyciem strontu-89 jako terapii uzupełniającej do radioterapii miejscowej (9). Rok później Quilty i wsp. opublikowali wyniki pracy porównującej skuteczność leczenia strontem-89 do radioterapii miejscowej i do radioterapii połowy ciała (10). Wyniki tych dwóch reprezentatywnych badań są przedstawione w tabeli 11.

W obu pracach autorzy wykazali, że poza skutecznym działaniem przeciwbólowym oraz zmniejszeniem zużycia leków przeciwbólowych, stront-89 opóźnia pojawianie się nowych ognisk przerzutowych oraz wydłuża czas do następnej wymaganej radioterapii paliatywnej.

Tabela 11. Parametry oceniane w pracach randomizowanych III fazy z użyciem strontu-89.

Porter i wsp. 1993 (9) Kanada Leczenie strontem-89 jako terapia adjuwantowa do radioterapii		Wyniki badań	Sr-89 %	Placebo %	<i>p</i>
		Brak nowych ognisk bólowych	59	34	<0.002
		Zaprzestanie stosowania leków przeciwbólowych	17	2	<0.05
		Spadek PSA	0-50	0-10	<0.006
		Średnie przeżycie	27 tyg	34 tyg	nieznamienne
		Odpowiedź przeciwbólowa	80	60	nieznamienne
Quilty i wsp. 1994 (10) Wielka Brytania	Leczenie stront-89 vs radioterapia miejscowa	Wyniki badań	Sr-89 %	Miejscowa radioterapia %	<i>p</i>
		Brak nowych ognisk bólowych	64	42	<0.05
		Potrzeba dodatkowej radioterapii	13	27	<0.04
		Zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych	40	33	nieznamienne
		Odpowiedź przeciwbólowa	69	61	nieznamienne
	Leczenie stront-89 vs radioterapia połowy ciała	Wyniki badań	Sr-89 %	Radioterapia połowy ciała %	<i>p</i>
		Brak nowych ognisk bólowych	73	51	<0.05
		Potrzeba dodatkowej radioterapii	28	20	nieznamienne
		Zmniejszenie stosowania leków przeciwbólowych	28	35	nieznamienne
		Odpowiedź przeciwbólowa	66	64	nieznamienne

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań można stwierdzić, że skuteczność przeciwbólowa radioizotopów jest potwierdzona. Dodatkowo jest to terapia bezpieczna i łatwa w zastosowaniu.

Ponadto autorzy niektórych prac zwracają uwagę na dodatkowe, pozytywne skutki działania radiofarmakoterapii przerzutów do kości:

- A) Początkowo radiofarmakoterapia ograniczona była do chorych z przerzutami do kości z raka piersi i prostaty. Obecnie leczenie radioizotopami obejmuje chorych z przerzutami innych nowotworów, z występowaniem efektu przeciwbólowego nawet w nowotworach teoretycznie słabo promieniowrażliwych jak rak oskrzela czy jelita grubego (135).
- B) Silniej zaznaczony i dłuższy efekt przeciwbólowy oraz znaczącą redukcję leków przeciwbólowych obserwuje się u pacjentów, którzy wyjściowo mają mniejszy stopień zajęcia układu kostnego (138, 142, 147, 154). Takie wyniki sugerują, że leczenie radioizotopami powinno być stosowane we wcześniejszych stadiach choroby nowotworowej, nawet u pacjentów, którzy mają zaledwie kilka ognisk przerzutowych i niewielkie natężenie bólu. Kraeber-Bodere i wsp. proponują nawet inną strategię leczenia przerzutów do kości. Radioterapia miejscowa jest proponowana, gdy pacjent ma pojedyncze ognisko przerzutowe natomiast, gdy ognisk jest więcej metodą z wyboru powinno być leczenie radioizotopowe (154).
- C) Prace Portera i wsp. oraz Quilty i wsp. wykazują, że leczenie radioizotopami opóźnia pojawianie się nowych ognisk bólowych w kośćcu. Sugeruje to, że podanie radioizotopu może hamować rozwój mikroprzerzutów (9, 10).
- D) Wyniki pracy Baryshevej i wsp. przeprowadzonej na bardzo małej grupie pacjentów wykazały, że radioizotopy powodują sklerotyzację przerzutów (11). Oznacza to, że można podawać radioizotopy pacjentom z przerzutami występującymi w miejscach narażonych na złamania patologiczne: w kościach długich oraz w kręgosłupie.

Wymienione powyżej korzystne działania radioizotopów powinny skłaniać do rozszerzenia wskazań do leczenia radioizotopami i stosowania ich także w nowotworach innych niż rak piersi i prostaty oraz do stosowania ich we wcześniejszych stadiach choroby nowotworowej.

III. CELE PRACY

Celami przedstawionej pracy były:

1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego u pacjentów z przerzutami do kośćca:
 - 1.1. Ocena odpowiedzi na leczenie:
 - 1.1.1. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od typu nowotworu pierwotnego.
 - 1.1.2. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od wyjściowego stanu sprawności pacjenta według wskaźnika Karnofskiego.
 - 1.1.3. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od stopnia zaawansowania rozsiewu do kośćca.
 - 1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego po leczeniu radioizotopowym oraz określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości.
 - 1.3. Określenie toksyczności hematologicznej i działań niepożądanych leczenia radioizotopowego.
2. Ocena zmian zachodzących w ognisku przerzutowym po leczeniu radioizotopami na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych.
3. Ocena przydatności klinicznej scyntygraficznego badania kośćca w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości.

IV. MATERIAŁ I METODY

A. Materiał

Badana grupa obejmowała 97 pacjentów (68 mężczyzn i 29 kobiet) leczonych w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AMG w latach 2001-2005 izotopami promieniotwórczymi z powodu bolesnych i rozsianych przerzutów nowotworowych do kości. Przeprowadzono 81 terapii przy użyciu strontu-89 (Polatom, Świerk, Polska) oraz 16 terapii przy użyciu samaru-153 EDTMP (Quadramet) (Schering, Cedex, Francja).

Wiek pacjentów wynosił od 34 do 87 lat, średnio $65,53 \pm 10,65$ lat.

Najliczniejszą grupę stanowili pacjenci z rakiem prostaty - 58 osób oraz z rakiem piersi - 24 pacjentki. Grupa pacjentów z innymi nowotworami obejmowała 15 chorych: 6 z rakiem nerki, 3 - z rakiem tarczycy, 2 - z nowotworami nieznanego pochodzenia, 2 - z rakiem pęcherza moczowego, 1 - z rakiem płuca, 1 - z pierwotnym rakiem wątroby.

Średni czas trwania choroby nowotworowej od momentu rozpoznania do zastosowania terapii izotopowej wynosił $42,75 \pm 42,84$ miesiąca. Średni czas od wykrycia przerzutów kostnych do terapii izotopowej wynosił $6,47 \pm 8,37$ miesiąca.

U 35 (36,08%) pacjentów stwierdzone były przerzuty pozakostne w momencie leczenia radioizotopowego. Złamania patologiczne stwierdzono u 9 (9,27%) chorych.

Przed leczeniem radioizotopowym u pacjentów zastosowano inne formy leczenia choroby nowotworowej: leczenie operacyjne u 69 (71,13%), chemioterapię u 36 (37,11%), hormonoterapię u 68 (70,10%), radioterapię ze źródeł zewnętrznych u 29 (29,89%). U 58 pacjentów (59,79%) zastosowano naświetlanie przeciwbólowe kośćca z powodu przerzutów. Równocześnie 71 (73,19%) pacjentów było leczonych bisfosfonianami.

Wszyscy pacjenci otrzymywali doraźnie lub stale leki przeciwbólowe, w tym 30 pacjentów (30,92%) - silne leki opioidowe.

Grupa kontrola musiałaby obejmować pacjentów w przerzutami nowotworowymi do kości leczonych wyłącznie placebo. Przeprowadzenie takich badań budzi wątpliwości natury etycznej, dlatego grupa kontrolna nie została utworzona.

B. Metody

Leczenie radioizotopowe

Pacjenci kierowani na leczenie radioizotopowe byli leczeni w ramach procedur zakontraktowanych przez NFZ. Podawanie radioizotopów prowadzone było w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Akademii Medycznej w Gdańsku zgodnie z zaleceniami Komitetu Terapii Radioizotopowej Europejskiego Towarzystwa Medycyny Nuklearnej.

Badanie krwi oraz zbieranie wywiadu na temat historii choroby oraz przyjmowanych leków przeprowadzano tydzień przed kwalifikacją do leczenia radioizotopowego.

Każdy pacjent był informowany o przebiegu terapii, skuteczności i o ewentualnych powikłaniach. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na wzięcie udziału w badaniach. Projekt pracy posiadał zgodę Terenowej Komisji ds. Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej w Gdańsku, nr 357/2003.

Pacjentom podawano dożylnie radioizotop strontu-89 (Polatom, Świerk, Polska) o aktywności 148 MBq (4 mCi) lub samaru-153 EDTMP (Quadramet, Schering, Cedex Francja) o aktywności 37 MBq/kg (1mCi/kg) przez wenflon jednorazowy.

Wszyscy pacjenci otrzymali radioizotop w ciągu 24 godziny od momentu jego dostarczenia do zakładu.

Kryteria kwalifikujące pacjentów do leczenia radioizotopowego

Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badania spełnili poniższe kryteria:

- rozpoznanie nowotworu pierwotnego potwierdzone badaniem histopatologicznym,
- beczność bolesnych przerzutów kostnych,
- badanie scyntygraficzne kośćca w celu wykazania gromadzenia radioizotopu strontu-89 lub samaru-153 EDTMP przez kostne przerzuty nowotworowe,
- erytrocyty powyżej 3×10^{12} /l, leukocyty powyżej $2,4 \times 10^9$ /l, płytki krwi powyżej 60×10^9 /l,
- prawidłowa czynność nerek potwierdzona oznaczeniem mocznika i kreatyniny,
- wskaźnik stanu sprawności pacjenta wg Karnofskiego powyżej 40,
- przewidywana długość życia powyżej 3 miesięcy.

1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego

Na ocenę skuteczności leczenia przerzutów nowotworowych do kości składa się ocena efektu przeciwbólowego, czas trwania odpowiedzi oraz działania niepożądane. U pacjentów przed leczeniem oceniono poziom bólu, zużycie leków przeciwbólowych oraz stan sprawność. W 3 miesiące po podaniu radioizotopu oceniono odpowiedzi na przeprowadzone leczenie. Kolejne kontrole w celu oceny długotrwałości efektu przeciwbólowego oraz potrzeby dalszego leczenia przerzutów kostnych były przeprowadzane co 3 miesiące.

1.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

W celu oceny efektu przeciwbólowego po leczeniu autorka posłużyła się:

- wizualną skalą analogową (*Vvisual Analog Scale*) – VAS.

Skala VAS jest skalą subiektywnej oceny bólu dokonywanej przez pacjenta. Mierzona jest od 0 do 10 punktów, przy czym 0 oznacza „*brak bólu*”, a 10, „*ból najgorszy, jaki można sobie wyobrazić*”.

- słowną skalą opisową (*verbal descriptor scale*) – VDS.

Skala VDS jest również oceną subiektywną, siedmiopunktową, w której pacjent określa ból przy pomocy słów: *najgorszy ból, jaki można sobie wyobrazić/ bardzo ostry/ ostry/ umiarkowany/ łagodny/ niewielki/ brak bólu*.

- oceną dobowego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe.

W celu zobiektywizowania efektu przeciwbólowego odnotowywano dobowe zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe. Ocenę zużycia leków przeprowadzono według kryteriów WHO, które biorą pod uwagę zużycie leków nienarkotycznych i narkotycznych (167) (tabela 12).

Tabela 12. Ocena zużycia leków przeciwbólowych wg WHO (167)

Bez leków przeciwbólowych	0
Nienarkotyczne leki przeciwbólowe wymagane okazjonalnie	1
Nienarkotyczne leki przeciwbólowe wymagane na stałe	2
Narkotyczne leki przeciwbólowe doustne lub parenteralne wymagane okazjonalnie	3
Narkotyczne leki przeciwbólowe doustne lub parenteralne wymagane na stałe	4

- oceną stanu sprawności pacjenta przy pomocy wskaźnika Karnofskiego (*Karnofsky Performance Status*) – KPS (tabela 13).

Ocena sprawności pacjenta według Karnofskiego (KPS) jest oceną stanu ogólnego i jakości życia pacjenta z chorobą nowotworową dokonywaną przez lekarza prowadzącego leczenie (168) (Karnofsky 1949).

Tabela 13. Ocena sprawności pacjenta według Karnofskiego (KPS) (168)

Punkty	Ocena sprawności pacjenta według Karnofskiego
0	zgon
10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
20	stan poważnej choroby, konieczność hospitalizacji
30	stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
40	wymagana stała pomoc i opieka
50	wymagana znaczna pomoc
60	można wykonywać samodzielnie proste czynności, ale wymagana okresowa pomoc
70	można wykonywać proste czynności, ale normalna aktywność i praca są niemożliwe
80	normalna aktywność wymaga wysiłku, średnie niewielkie objawy choroby
90	normalna aktywność, niewielkie objawy choroby
100	bez dolegliwości

- oceną odpowiedzi ogólnej (*Overall Response- OR*).

Ogólną ocenę odpowiedzi na leczenie (*Overall Response- OR*) przeprowadzono według kryteriów stosowanych przez innych autorów w podobnych pracach (9, 10, 157) i przedstawionych w tabeli 14 i 15:

Tabela 14. Poszczególne składniki odpowiedzi ogólnej (OR):

1. Ogólny stan pacjenta	Pogorszenie	-1
	Bez zmian	0
	Niewielka poprawa	+1
	Znaczna poprawa	+2
2. Mobilność	Bardziej ograniczona	-1
	Bez zmian	0
	Mniej ograniczona	+1
3. Zużycie leków przeciwbólowych	Zwiększenie ilości leków	-1
	Bez zmian	0
	Zmniejszenie ilości leków o 20-40 %	+1
	Zmniejszenie ilości leków o 50-80 %	+2
	Bez leków przeciwbólowych	+3
4. Poziom bólu	Nasilenie dolegliwości bólowych	-1
	Bez zmian	0
	Zmniejszenie bólu	+1
	Wyrażna redukcja bólu	+2

Odpowiedź ogólna (*Overall Response- OR*) jest posumowaniem poszczególnych składowych z tabeli powyżej:

Tabela 15. Odpowiedź ogólna (OR):

Pogorszenie	-4/-3/-2/-1
Bez zmian	0/+1
Niewielka poprawa	+2/+3
Znacząca poprawa	+4/+5/+6
Znakomita poprawa	+7/+8

Na podstawie odpowiedzi ogólnej (OR) oceniono odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę po leczeniu radioizotopowym.

Dokonano korelacji odpowiedzi ogólnej (OR) ze skalą VAS, VDS, z oceną zużycia leków według WHO, ze stanem sprawności pacjentów według indeksu Karnofskiego oraz z czasem trwania odpowiedzi przeciwbólowej.

Przeprowadzono również analizę w celu oceny czy odpowiedź zależy od typu nowotworu pierwotnego, od wyjściowego stanu sprawności pacjenta oraz od stopnia zajęcia układu kostnego.

1.1.1. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od typu nowotworu pierwotnego.

Grupę badaną podzielono na pacjentów z rakiem prostaty, z rakiem piersi oraz z innymi nowotworami. W poszczególnych grupach oceniono odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę po leczeniu, stopień poprawy według punktacji odpowiedzi całkowitej (OR) oraz czas trwania efektu przeciwbólowego.

1.1.2. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od wyjściowego stanu sprawności pacjenta według wskaźnika Karnofskiego.

Badaną grupę podzielono na pacjentów, których stan sprawności mierzony wskaźnikiem Karnofskiego przed leczeniem wynosił powyżej 60 oraz pacjentów, którzy mieli wskaźniki ≤ 60 . W poszczególnych grupach oceniono odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę po leczeniu, stopień poprawy według punktacji odpowiedzi całkowitej (OR) oraz czas trwania efektu przeciwbólowego.

1.1.3. Ocena zależności odpowiedzi na leczenie od stopnia zaawansowania rozsiewu do kośćca.

Oceniono wyjściowe badania scyntygraficzne kośćca wszystkich 97 pacjentów przed leczeniem pod względem ilości ognisk „gorących”. Pacjentów podzielono na dwie grupy: z ilością ognisk powyżej ≥ 10 i < 10 . W poszczególnych grupach oceniono odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę po leczeniu, stopień poprawy według punktacji odpowiedzi całkowitej (OR) oraz oceniono czas trwania efektu przeciwbólowego.

1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego po leczeniu radioizotopowym oraz określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości.

Po przeprowadzeniu ostatniej kontroli w okresie między 12 a 16 tygodniem po leczeniu kontaktowano się telefonicznie z pacjentami co 3 miesiące w celu oceny długotrwałości efektu przeciwbólowego. Odnotowywano też ewentualną potrzebę dalszego leczenia przerzutów kostnych z zastosowaniem naświetlań ze źródeł zewnętrznych lub kolejnej dawki radioizotopów.

W celu porównania trwałości efektu przeciwbólowego leczenia radioizotopowego stworzono dwie grupy kontrolne. Jedna grupa licząca 73 pacjentów leczonych radioterapią ze źródeł zewnętrznych (dalej zwana grupą RT) oraz druga grupa licząca 62 pacjentów leczonych łącznie teleterapią oraz radioizotopami (dalej zwaną grupą RI+RT). Do tej grupy zostali włączeni pacjenci, którzy mieli przeprowadzone naświetlania oraz leczenie radioizotopami w okresie nie dłuższym niż 3 miesiące. Informacje o tych pacjentach pochodziły z kart historii chorób zgromadzonych w archiwum Wojewódzkiego Centrum Onkologii w Gdańsku oraz z kart informacyjnych leczenia naświetlaniami przeprowadzonymi w Klinice Onkologii i Radioterapii AMG.

Zgromadzono informacje dotyczące czasu trwania efektu przeciwbólowego oraz potrzeby dalszego leczenia przerzutów kostnych. Następnie porównano średni czas trwania efektu przeciwbólowego oraz liczbę pacjentów, którzy potrzebowali dalszego leczenia przerzutów w poszczególnych grupach chorych.

1.3. Określenie toksyczności hematologicznej i działań niepożądanych leczenia radioizotopowego.

Podczas wizyt kontrolnych wykonywano u pacjentów badania morfologiczne krwi oraz oceniano wystąpienie ewentualnych działań ubocznych po przeprowadzonym leczeniu. Do określenia stopnia mielotoksyczności zastosowano kryteria mielotoksyczności według WHO (169).

Tabela 16. Stopnie mielotoksyczności wg WHO (169)

	0	I	II	III	IV
hemoglobina	norma	≥ 10 g/dl	$<10-8$ g/dl	$<8-6.5$ g/dl	<6.5 g/dl
leukocyty	norma	$\geq 3 \times 10^9/l$	$<3-2 \times 10^9/l$	$<2-1 \times 10^9/l$	$<1 \times 10^9/l$
granulocyty	norma	$\geq 1.5 \times 10^9/l$	$<1.5-1 \times 10^9/l$	$<1-0.5 \times 10^9/l$	$<0.5 \times 10^9/l$
trombocyty	norma	$\geq 75 \times 10^9/l$	$<75-50 \times 10^9/l$	$<50-10 \times 10^9/l$	$<10 \times 10^9/l$

2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu radioizotopami na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych

2.1. Badanie scyntygraficzne kośćca

Badania scyntygraficzne kośćca wykonywano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej AMG, według standardowej procedury. Przez wkłucie dożylnie podawano ^{99m}Tc -MDP (Polatom, Świerk, Polska) o aktywności 15-20 mCi. Akwizycja danych następowała po 4 godzinach od podania radioznacznika, przy użyciu gammakamery dwugłowicowej Multispect-2 (Siemens Medical Solutions, Cleveland, Ohio, USA) o matrycy 128x128, z kolimatoremiskoenergetycznym o wysokiej rozdzielczości. Akwizycja trwała od 15 do 20 minut, w trybie ciągłym. Wykonywane były równocześnie dwie projekcje całego ciała: przednio-tylna i tylnoprzodna.

Wyjściowe badania scyntygraficzne kośćca wykonane były u wszystkich 97 pacjentów. Na kontrolne badanie scyntygraficzne kośćca zgłosiło się 49 pacjentów. Badania kontrolne wykonywane były średnio $7,8 \pm 1,2$ miesięcy po leczeniu.

Po wykonaniu badania zebrane dane analizowano i przetwarzano przy użyciu standardowego oprogramowania komputerowego ICON wersji 7.5 (Siemens Medical Solutions, Cleveland, Ohio, USA) sprzężonego z gammakamerą.

2.1.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych

Uzyskane badania scyntygraficzne wyjściowe (przed leczeniem) i kontrolne były porównywane względem siebie i oceniane jakościowo i pólnościowo.

- **Ocena jakościowa (wizualna)**

Została przeprowadzona przez niezależnego obserwatora nieposiadającego informacji na temat pacjentów ani odpowiedzi przeciwbólowej po zastosowanym leczeniu. Ocena opierała się na identyfikacji „ognisk gorących”, ich ilości oraz subiektywnej ocenie intensywności wychwytu znacznika w obrębie tych ognisk. Niezależny obserwator określał odpowiedź jako: progresję, regresję częściową/stabilizację lub całkowitą regresję.

- **Ocena pólnościowa**

Przeprowadzona została przez autorkę pracy. W każdym z wyjściowych badań scyntygraficznych wybierano od 1 do 3 ognisk patologicznego gromadzenia znacznika odpowiadających przerzutom, które były ponownie oceniane w badaniu kontrolnym. W sumie ocenie poddano 109 ognisk przerzutowych. Ocena pólnościowa polegała na określeniu gromadzenia znacznika w obrębie przerzutów. Zakreślano ROI (*region of interest*) w obrębie przerzutów i oprogramowanie komputerowe ICON wyliczało wychwyt znacznika w tym obszarze w postaci parametru **c_{pp}** (*counts per pixel*) - ilości zliczeń na element obrazu.

Na tej podstawie wykonano pomiary:

- **c_{pp}** w obszarze zainteresowania (ROI) w obrębie wybranych przerzutów. Wartość oznaczono symbolem **c_{pp}** przerzut
- W celu znormalizowania pomiarów w obrębie ogniska przerzutowego mierzono gromadzenie znacznika w dwóch obszarach referencyjnych: w kości symetrycznej do przerzutu oraz w obrębie trzonu zdrowej kości udowej:
- wartości **c_{pp}** w kości symetrycznej do przerzutu. Zmiany zlokalizowane w trzonach kręgowych porównywano do zdrowych trzonów sąsiadujących kręgów. Wartość oznaczono symbolem **c_{pp}** kość symetryczna
- wartości **c_{pp}** w obrębie trzonu zdrowej kości udowej. Wartość oznaczono symbolem **c_{pp}** zdrowa kość udowa.

Oceniano również ilości ognisk.

Uzyskane wartości podstawiono do czterech wzorów w celu oceny zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych przed i po leczeniu.

Stosunek wychwyty znacznika w przerzucie do wychwyty w obszarze symetrycznym oznaczono jako R_{sym} oraz do wychwyty w zdrowej kości udowej jako R_{zku} .

Różnicę wychwyty znacznika pomiędzy przerzutem a obszarem symetrycznym podzieloną przez średnią z powyższych oznaczono jako **Indeks**_{sym}.

Analogicznie **Indeks**_{zku} oznacza różnicę wychwyty znacznika pomiędzy przerzutem a obszarem w zdrowej kości udowej podzieloną przez średnią z powyższych.

$$R_{\text{sym}} = \text{cpp}_{\text{przerzut}} / \text{cpp}_{\text{kość symetryczna}}$$

$$\text{Indeks}_{\text{sym}} = (\text{cpp}_{\text{przerzut}} - \text{cpp}_{\text{kość symetryczna}}) / ((\text{cpp}_{\text{przerzut}} + \text{cpp}_{\text{kość symetryczna}}) / 2)$$

$$R_{\text{zku}} = \text{cpp}_{\text{przerzut}} / \text{cpp}_{\text{zdrowa kość udowa}}$$

$$\text{Indeks}_{\text{zku}} = (\text{cpp}_{\text{przerzut}} - \text{cpp}_{\text{zdrowa kość udowa}}) / ((\text{cpp}_{\text{przerzut}} + \text{cpp}_{\text{zdrowa kość udowa}}) / 2)$$

Gdzie:

cpp_{przerzut} - ilość zliczeń na element obrazu w ROI ogniska przerzutowego

cpp_{zdrowa kość udowa} - ilość zliczeń na element obrazu w ROI trzonu zdrowej kości udowej

cpp_{kość symetryczna} - ilość zliczeń na element obrazu w ROI obszaru symetrycznego do ogniska przerzutowego

R - stosunek **cpp**_{przerzut} do **cpp**_{zdrowa kość udowa} lub **cpp**_{kość symetryczna}

Indeks – różnica między **cpp**_{przerzut} a obszarem referencyjnym (**cpp**_{zdrowa kość udowa} lub **cpp**_{kość symetryczna}) podzielona przez średnią z powyższych.

Obliczenia prowadzono w arkuszu kalkulacyjnym Excel.

Wyliczono zmiany wartości R_{sym} , **Indeks**_{sym}, R_{zku} oraz **Indeks**_{zku} dla poszczególnych ognisk w badaniu scyntygraficznym wyjściowym i badaniu kontrolnym. Na podstawie uzyskanych wartości wyodrębniono ogniska przerzutowe, w których nastąpił wzrost lub spadek gromadzenia znacznika po leczeniu. Wyniki oceny jakościowej (wizualnej) oraz półilościowej badań scyntygraficznych poddano korelacji z odpowiedzią na leczenie w celu oceny, która tych metod ma większą przydatność kliniczną.

2.2. Badanie jądrowym rezonansem magnetycznym

U sześciu pacjentów z rakiem prostaty przed i po leczeniu strontem-89 wykonano badanie MRI. Kontrolne badania MRI miały miejsce 3 miesiące po leczeniu.

Badanie wykonano w Zakładzie Radiologii Akademii Medycznej w Gdańsku za pomocą aparatu Gyroscan 0,5 T (Philips, Eindhoven, Holandia). Zakres badania obejmował kręgosłup lędźwiowo-krzyżowy przy wykonaniu:

- obrazów T1-zależnych w sekwencji szybkiego echa spinowego (FSE - *fast spin-echo*) (TR/TE 530/11) przed i po dożylnym podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego Magnevist ($^{64}\text{Gd-DTPA}$ - kwas gadolinowo-dietyleno-triamino-pentaoctowy), w płaszczyźnie strzałkowej i czołowej,
- obrazów T2-zależnych w sekwencji szybkiego echa spinowego (FSE) (TR/TE 4400/110), w płaszczyźnie strzałkowej,
- obrazów T2-zależnych uzyskanych techniką szybkiego echa spinowego z tłumieniem sygnału z tkanki tłuszczowej (STIR - *short time inversion recovery*), (TR/TE 4145/18) w płaszczyźnie strzałkowej,
- techniki przesunięcia chemicznego (fazy i przeciw-fazy) (TR/TE 150/4 i 150/2), w płaszczyźnie strzałkowej.

Grubość warstwy wynosiła 4 mm przy odstępach 1 mm. Matryca o wymiarach 254x254.

2.2.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności sygnału w badaniach MRI

W każdym badaniu MRI wybrano od 3 do 4 ognisk przerzutowych i mierzono:

- wielkość ognisk,
- ilość ognisk w celu oceny zmniejszenia lub zwiększenia liczby przerzutów,
- **względne wzmocnienie RE (*Relative Enhancement*)** na podstawie wartości intensywności sygnału SI (*signal intensity*) w obrazach T1-zależnych ognisk przed i po podaniu środka kontrastowego (CM) i wyliczonego wg wzoru (92):

$$\text{RE} = (\text{SI}_{\text{po CM}} - \text{SI}_{\text{przed CM}}) / \text{SI}_{\text{przed CM}} \times 100$$

Gdzie:

RE (ang. *relative enhancement*) - względne wzmocnienie

CM - paramagnetyczny środek kontrastujący

SI_{przed CM} - intensywność sygnału ogniska przerzutowego przed CM

SI_{po CM} - intensywność sygnału ogniska przerzutowego po CM

Wartość RE określano w procentach (%) i porównywano względne wzmocnienie RE przed i po leczeniu.

- intensywność sygnału w technice przesunięcia chemicznego. Mierzono intensywność sygnału w obrębie przerzutów w przeciw-fazie i w fazie. Następnie wyliczano o ile intensywność sygnału w przeciw-fazie jest niższa w stosunku do fazy (w %).

3. Metody statystyczne

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programów Excel 2000 firmy Microsoft oraz Statistica for Windows wersji 5.1, 1997 firmy StatSoft Inc..

Za rozstrzygający poziom ufności przyjęto wartość $p=0,05$.

V. WYNIKI PRACY

1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego u pacjentów z przerzutami do kości:

1.1. Ocena odpowiedzi na leczenie

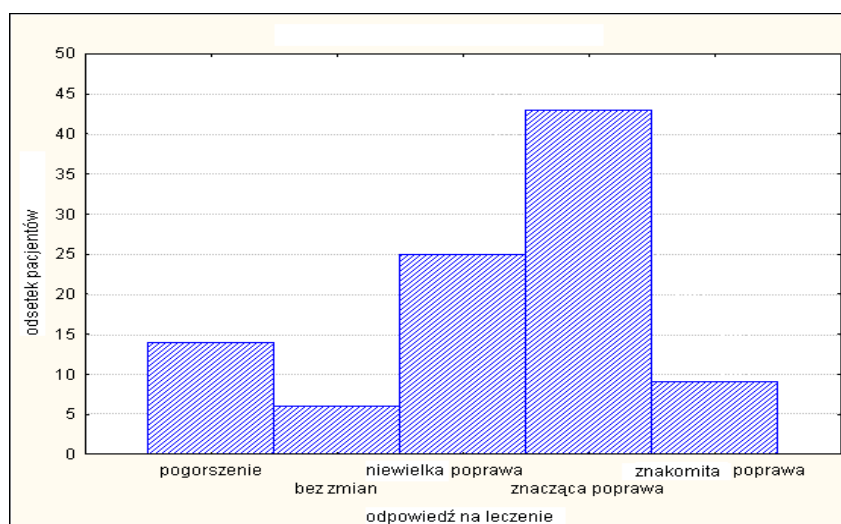
Odpowiedź ogólna (*OR-Overall Response*) została przeprowadzona przez autorkę pracy w 3 miesiące od podania radioizotopu. W ocenie tej brano pod uwagę stan ogólny pacjenta, mobilność, zużycie leków przeciwbólowych oraz zmianę poziomu bólu. Poszczególnym cechom przypisywano punkty. Maksymalna ilość punktów wynosiła 8, a najniższa -4. W zależności od otrzymanych punktów pacjenci byli przydzielani do grup opisanych jako: „pogorszenie” (punkty ujemne), „bez zmian” /0, +1/, „niewielka poprawa” /+2,+3/, „znacząca poprawa” /+4,+5,+6/ lub „znakomita poprawa” /+7,+8/. Ocena ta była stosowana przez autorów podobnych prac zajmujących się oceną przeciwbólową po leczeniu radioizotopami (9, 10, 157).

Tabela 17 oraz wykres 1 przedstawiają odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie radioizotopowe. Łącznie poprawę uzyskano u 79,38% pacjentów.

Tabela 17. Odpowiedź ogólna po leczeniu radioizotopowym

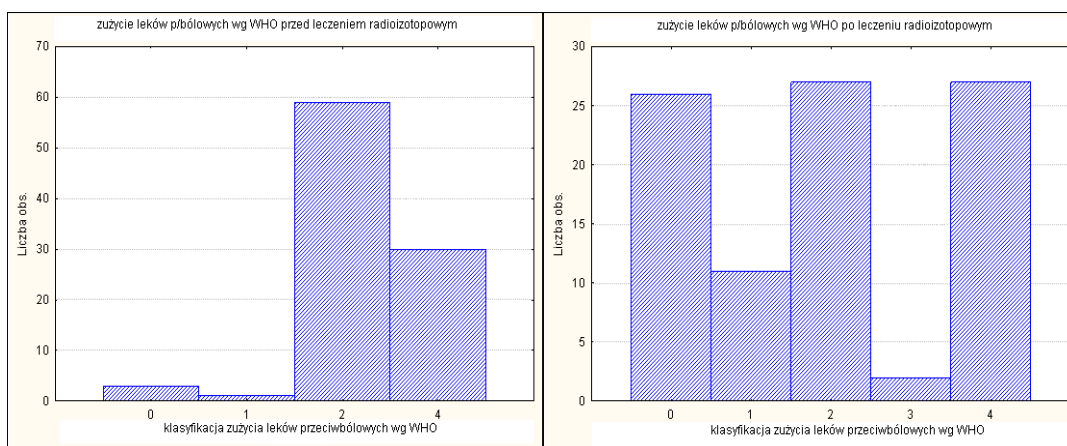
ODPOWIEDŹ OGÓLNA (OR)	Punkty	Liczba pacjentów	Odsetek pacjentów (%)
Pogorszenie	-4/-3/-2/-1	14	14,43
Bez zmian	0/+1	6	6,18
Niewielka poprawa	+2/+3	25	25,77
Znacząca poprawa	+4/+5/+6	43	44,32
Znakomita poprawa	+7/+8	9	9,27

Wykres 1. Graficzne przedstawienie odpowiedzi ogólnej na leczenie radioizotopowe



Zmniejszenie dolegliwości bólowych odnajduje odzwierciedlenie w obniżeniu stosowania leków przeciwbólowych przez pacjentów po leczeniu. Ocenę przeprowadzono na podstawie kryteriów zużycia leków przeciwbólowych według WHO (tabela 12). Wykres nr 2 przedstawia zmianę przyjmowania leków przeciwbólowych przez pacjentów według kryteriów WHO przed i po leczeniu radioizotopowym ($p=0.004$). Stwierdzono, że po leczeniu radioizotopowym 42,26% pacjentów mogło zmniejszyć ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych (kolumna 2), a 23,71% pacjentów całkowicie odstawiło leki przeciwbólne (kolumna 0). Trzech pacjentów było w stanie odstawić leki opioidowe (kolumna 4).

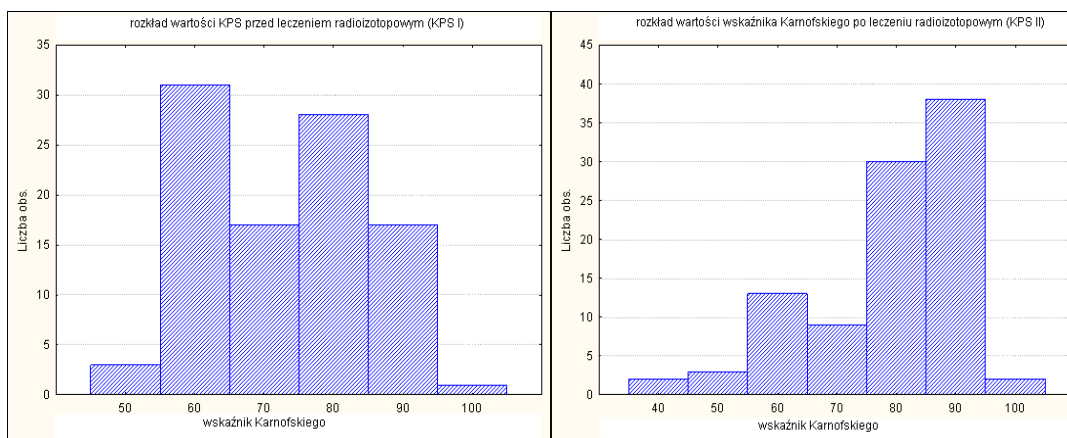
Wykres 2. Przyjmowanie leków przeciwbólowych wg WHO przed i po leczeniu radioizotopowym



Ocena sprawności pacjentów przeprowadzona przy pomocy indeksu Karnofskiego (KPS - *Karnofsky Performance Status*) i przedstawiona graficznie na wykresie nr 3 wykazała, że indeks ten zwiększył średnio z $72,88 \pm 12,07$ (KPS I - przed leczeniem) do $78,96 \pm 13,10$ (KPS II - po leczeniu), co świadczy o poprawie stanu sprawności pacjenta po leczeniu radioizotopowym. Jednakże różnica ta nie była znamienna statystycznie ($p=0.8$).

Ocenę sprawności pacjenta według wskaźnika Karnofskiego zamieszczono w tabeli 12.

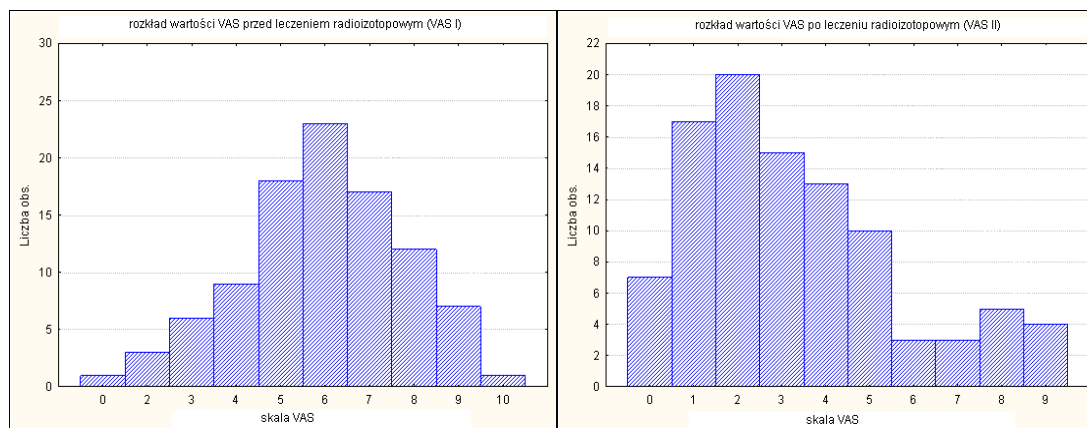
Wykres 3. Wartości KPS przed (KPS I) i po leczeniu (KPS II)



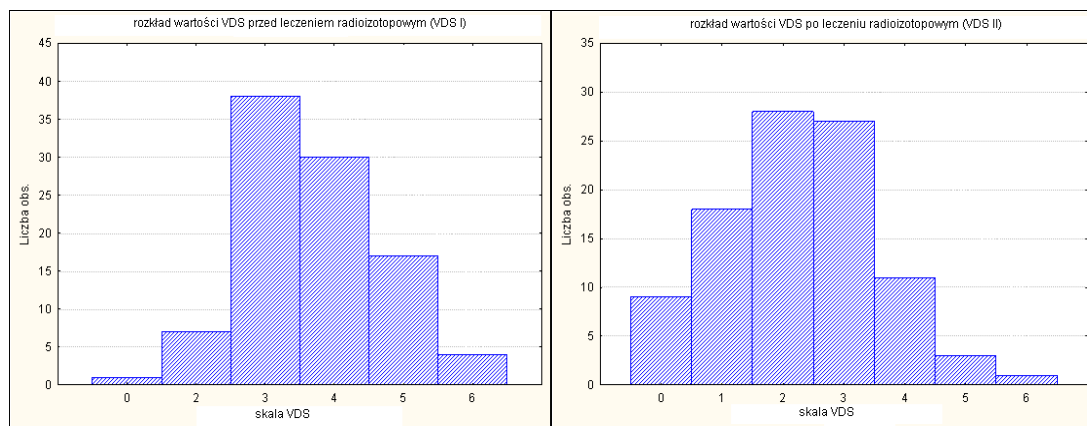
Subiektywna ocena efektu przeciwbólowego została dokonana przez pacjentów przy pomocy skali VAS (wizualnej skali analogowej) oraz VDS (słownej skali opisowej).

Wyjściowa średnia wartość VAS I w grupie badanej wynosiła $5,93 \pm 1,86$, a po leczeniu zmniejszyła się do VAS II = $3,28 \pm 2,37$ ($p=0.044$). Średnia wartość VDS I przed leczeniem wynosiła $3,68 \pm 1,04$, a po leczeniu VDS II = $2,26 \pm 2,37$ ($p=0.045$). Różnice te były istotne statystycznie. Zmniejszające się wartości VAS i VDS świadczą o zmniejszeniu nasilenia bólu odczuwanego przez pacjenta. Zmiany wartości VAS i VDS przed i po leczeniu przedstawiono na wykresie 4 i 5.

Wykres 4. Wartości VAS przed (VAS I) i po leczeniu (VAS II)



Wykres 5. Wartości VDS przed (VDS I) i po leczeniu (VDS II)



Różnice poszczególnych parametrów VAS, VDS, KPS oraz zużycia leków przeciwbólowych przed (I) i po leczeniu (II) nazwano odpowiednio **zmianą VAS (I-II)**, **zmianą VDS (I-II)**, **zmianą KPS (I-II)** oraz **zmianą zużycia leków wg WHO (I-II)**.

W analizie rang Spearmana stwierdzono istotną korelację odpowiedzi ogólnej (OR) dokonanej przez autorkę badań z parametrami subiektywnej oceny bólu pacjenta: zmianą VAS (I-II) oraz zmianą VDS (I-II), ze zużyciem leków przeciwbólowych wg WHO (I-II) oraz z oceną sprawności pacjenta wg indeksu Karnofskiego - zmianą KPS (I-II). Istotna jest również korelacja pomiędzy odpowiedzią a czasem trwania efektu przeciwbólowego. Powyższe wyniki zebrano w tabeli 18.

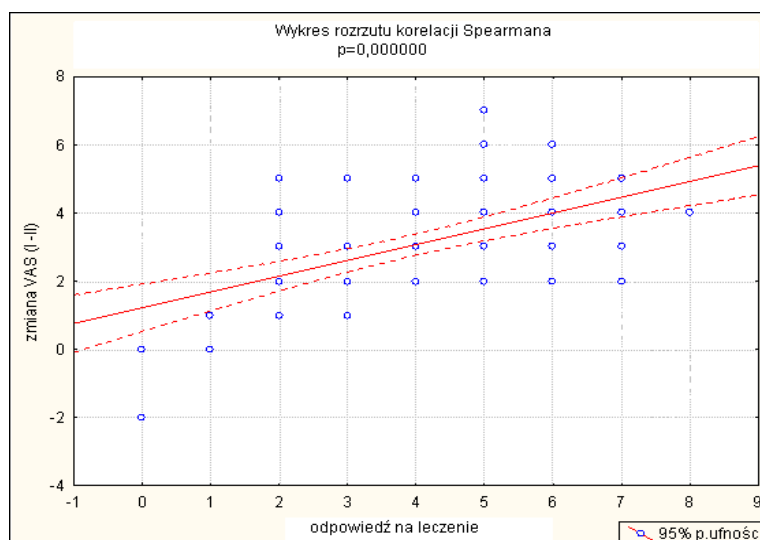
Tabela 18. Korelacja odpowiedzi ogólnej (OR) ze zmianą VAS (I-II), zmianą VDS (I-II), zmianą zużycia leków wg WHO (I-II), zmianą KPS (I-II) oraz czasem trwania efektu przeciwbólowego według porządku rang Spearmana

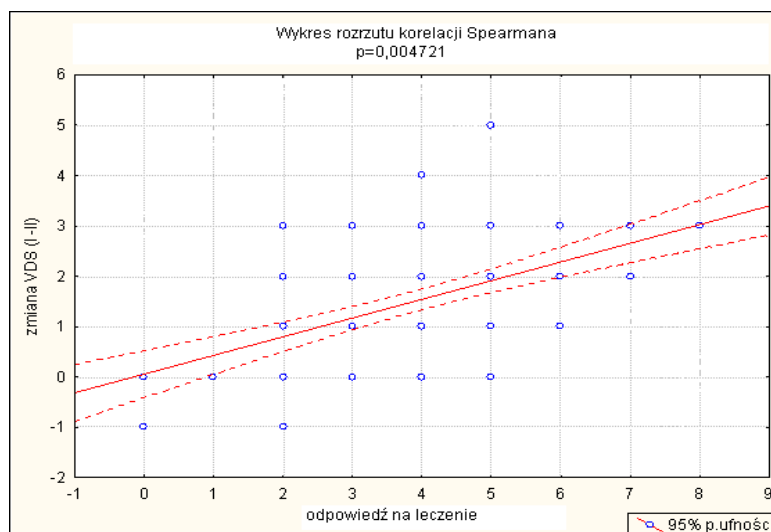
	R	t(N-2)	poziom p
zmiana VAS (I -II) & odpowiedź ogólna	0,671917	8,84255	0,000000
zmiana VDS (I -II) & odpowiedź ogólna	0,636520	8,04402	0,004721
zmiana zużycia leków wg WHO (I -II) & odpowiedź ogólna	0,746368	10,93061	0,000000
zmiana KPS (I -II) & odpowiedź ogólna	-0,506064	-5,71887	0,000000
czas trwania efektu p/bólowego (m-ce) & odpowiedź ogólna	0,314783	2,91015	0,000000

Z wykresu 6 wyraźnie wynika, że pacjenci, u których wartość VAS po leczeniu w porównaniu do wartości VAS przed leczeniem nie przekraczała 2 punktów znajdowali się w grupie pacjentów z „pogorszeniem” (ujemne punkty) lub „bez zmian” (0, +1). Natomiast u pacjentów z różnicą VAS bliską 5 punktów stwierdzono „znakomitą poprawę” (+7, +8).

Analogiczne zmiany są widoczne na wykresie nr 7 przedstawiającym zależność VDS (I-II) od odpowiedzi ogólnej.

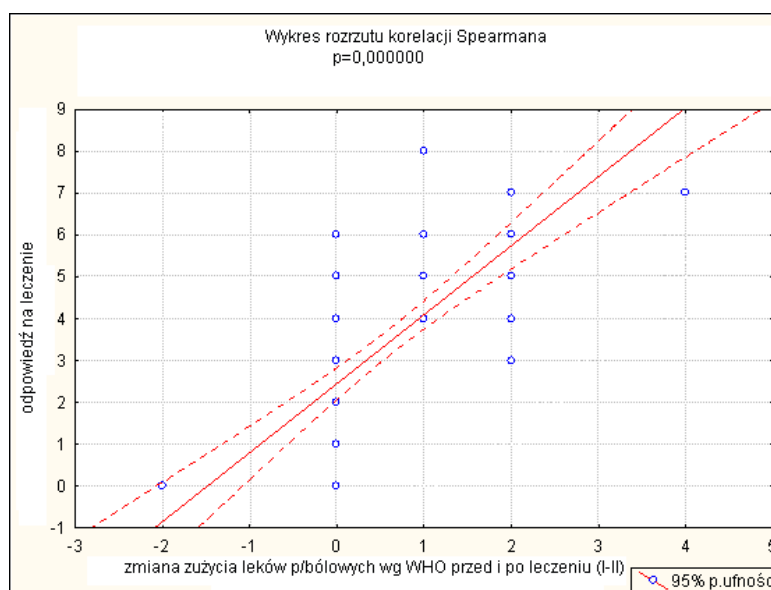
Wykres 6. Wykres rozrzutu zmiany VAS (I-II) do odpowiedzi na leczenie



Wykres 7. Wykres rozrzutu zmiany VDS (I-II) do odpowiedzi na leczenie

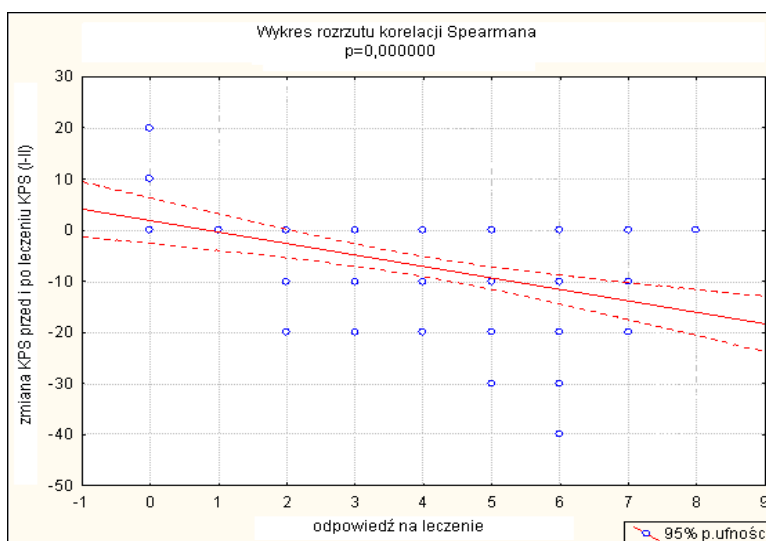
Przedstawione powyżej zależności odpowiedzi od subiektywnej oceny bólu VAS i VDS znajdują potwierdzenie w zależności odpowiedzi od zmiany stosowanych leków przeciwbólowych. U pacjentów, którzy nie zmniejszyli ilości przyjmowanych leków odpowiedź była niewielka (+2, +3) natomiast u pacjentów, u których doszło do zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych odpowiedź oceniona była jako “znacząca poprawa” (+7, +8).

Zależność odpowiedzi na leczenie od zmiany przyjmowania leków przeciwbólowych została przedstawiona na wykresie 8.

Wykres 8. Wykres rozrzutu zmiany zużycia leków przeciwbólowych wg WHO przed i po leczeniu (I-II) do odpowiedzi na leczenie

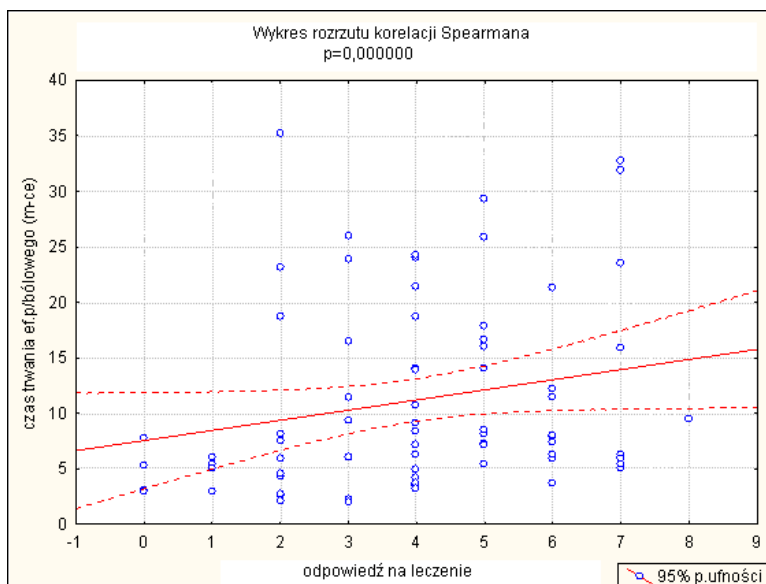
Analogiczne zależności przedstawiają wykresy dotyczące zmian wartości KPS (I-II) wobec odpowiedzi ogólnej na wykresie nr 9.

Wykres 9. Wykres rozrzutu zmiany KPS przed i po leczeniu (I-II) do odpowiedzi na leczenie



Wykres 10 przedstawia korelację czasu trwania efektu przeciwbólowego z odpowiedzią ogólną (OR). U pacjentów ze stwierdzoną poprawą po leczeniu czas trwania efektu przeciwbólowego był dłuższy, wynosił około 14 miesięcy i był statystycznie dłuższy w porównaniu do pacjentów bez poprawy po leczeniu.

Wykres 10. Wykres rozrzutu czasu trwania efektu przeciwbólowego do odpowiedzi ogólnej



1.1.1. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności od typu nowotworu pierwotnego

Wśród pacjentów, których objęto leczeniem radioizotopowym było 58 pacjentów z rakiem prostaty, 24 pacjentki z rakiem piersi oraz 15 pacjentów z innymi nowotworami. Odsetek chorych, którzy odnieśli poprawę wynosił dla pacjentów z rakiem prostaty - 80%, dla pacjentek z rakiem piersi - 78% oraz z innymi nowotworami - 73%. Różnice te nie były znamienne statystycznie.

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z rakiem prostaty a pacjentkami z rakiem piersi w ocenie odpowiedzi ogólnej (OR) ($p=0,619$). Również nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy pacjentkami z rakiem piersi a pacjentami z innymi nowotworami ($p=0,098$). Natomiast uzyskano znamienne lepszą odpowiedź u pacjentów z rakiem prostaty w porównaniu do pacjentów z innymi nowotworami ($p=0,0014$).

Podobnie kształtowały się różnice w czasie trwania odpowiedzi przeciwbólowej. Średni czas trwania efektu przeciwbólowego u pacjentów z rakiem prostaty wynosił $11,32 \pm 8,76$ miesięcy, u pacjentek z rakiem piersi $8,14 \pm 5,97$ miesięcy. Różnice te nie były znamienne statystycznie. W grupie pacjentów z innymi nowotworami czas odpowiedzi wynosił $7,05 \pm 4,86$ miesięcy. Czas ten nie różnił się istotnie statystycznie od czasu trwania odpowiedzi u pacjentek z rakiem piersi ($p>0,05$), natomiast był znamienne krótszy od czasu odpowiedzi pacjentów z rakiem prostaty ($p=0,0397$).

1.1.2. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności od wyjściowego stanu pacjenta

W grupie pacjentów z indeksem Karnofskiego >60 odsetek pacjentów doświadczających ulgi w dolegliwościach bólowych wynosił 59,79% i był znamienne wyższy niż w grupie pacjentów z indeksem ≤ 60 , gdzie odsetek pozytywnych odpowiedzi wynosił 19,58% ($p=0,0008$).

Również stopień odpowiedzi w grupie pacjentów z indeksem Karnofskiego >60 był znamienne wyższy. Pacjenci z indeksem Karnofskiego >60 mieli średnią odpowiedź przeciwbólową równą $4,01 \pm 1,96$ punktów, a pacjenci z indeksem ≤ 60 mieli odpowiedź na poziomie $2,44 \pm 2,28$ punktów ($p=0,0015$).

Pacjenci z lepszym wyjściowym stanem sprawności mieli także dłuższy czas trwania odpowiedzi przeciwbólowej, który wynosił $12,32 \pm 9,14$ miesięcy. Dla pacjentów z indeksem Karnofskiego ≤ 60 czas ten wynosił $7,70 \pm 6,32$ miesięcy. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p=0,0227$).

1.1.3. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności od stopnia zaawansowania rozsiewu do kośćca

Wszystkich pacjentów podzielono na dwie grupy w zależności od stopnia nasilenia zmian w układzie kostnym wykazanych w badaniach scyntygraficznych. Jedną grupą to pacjenci, którzy w badaniu scyntygraficznym mieli poniżej 10 ognisk „gorących”, drugą grupą to pacjenci, którzy mieli ≥ 10 ognisk.

Odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie w grupie z ilością ognisk „gorących” <10 wynosił 66,66%, a w grupie z ≥ 10 ognisk wynosił 19,6%. Różnica ta jest znamienna statystycznie ($p=0,0008$).

Średnia wartość odpowiedzi w grupie z ilością ognisk <10 wynosiła $4,28 \pm 1,40$ punktów, a w grupie z ilością ognisk ≥ 10 - $2,62 \pm 2,52$ punktów. Wartości te różnią się istotnie ($p=0,0175$).

Czas trwania odpowiedzi u pacjentów z mniejszą ilością zmian w kośćcu wynosił $11,21 \pm 9,09$ miesięcy, a u pacjentów z większą ilością ognisk wynosił $8,11 \pm 7,30$, jednakże wartości te nie różniły się istotnie ($p=0,12$).

1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego po leczeniu radioizotopowym oraz określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości

Średni czas trwania efektu przeciwbólowego po leczeniu radioizotopowym wynosił $9,35 \pm 7,57$ miesięcy. Czas trwania efektu przeciwbólowego pacjentów leczonych radioizotopami i radioterapią łącznie (RI+RT) wynosił $7,47 \pm 6,99$ a dla pacjentów leczonych teleterapią (RT) wynosił $6,06 \pm 8,28$ miesięcy. Znaleźiono statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi radioizotopami (RI) a radioterapią ze źródeł zewnętrznych (RT) (przy poziomie istotności $p < 0,05$ w testach F Coxa, Wilcoxona oraz log-rank)

Dane dotyczące potrzeby dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości zostały zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 19. Pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości

Pacjenci			Dalsze leczenie:		LICZBA PACJENTÓW
			Radioizotopowe	Radioterapia	
Grupa RI	N	97	11	21	32
	%	41,45%	11,3%	21,6%	32,9%
Grupa RI + RT	N	63	5	18	23
	%	26,92%	7,9%	28,5%	36,2%
Grupa RT	N	74	5	31	36
	%	31,62%	6,75%	41,8%	48,6%
LICZBA PACJENTÓW	N	234	21	70	91
	%	100%	8,9%	29,9%	38,8%

Z powyższej tabeli wynika, że w grupie pacjentów leczonych radioizotopami 32,9% wymagało dalszej terapii. Z grupy pacjentów leczonych metodą skojarzoną (RI+RT) 36,2% pacjentów wymagało dalszego leczenia. Pomiedzy tymi dwiema grupami nie było istotnej statystycznie różnicy. Natomiast wśród pacjentów leczonych tylko radioterapią ze źródeł zewnętrznych 48,6% chorych wymagało dalszego leczenia i odsetek ten był znamiennej wyższy od pozostałych grup ($p = 0,0009$).

Najczęściej stosowaną formą powtórnej terapii były naświetlania ze źródeł zewnętrznych. O wiele rzadziej lekarze prowadzący kierowali pacjentów na powtórne leczenie radioizotopami, aczkolwiek w grupie pacjentów leczonych izotopami odsetek pacjentów powtórnie leczonych radioizotopami wynosił 11,3%.

W badanej grupie 97 pacjentów leczonych radioizotopami 11 pacjentów otrzymało kolejną dawkę radioizotopów. Ośmiu pacjentów otrzymało leczenie strontem-89, a trzem pacjentom podano samar-153 EDTMP. Z tej grupy 11 pacjentów, którzy otrzymali powtórne leczenie radioizotopowe 5 pacjentów zmarło w ciągu trzech miesięcy od podania radioizotopu z powodu rozsiewu choroby nowotworowej do narządów pozakostnych. Z pozostałych 6 pacjentów u dwóch pacjentów nie stwierdzono zmniejszenia dolegliwości bólowych. Natomiast u 4 pacjentów efekt przeciwbólowy zostało średnio oceniony na „znaczący”. Czas trwania tego efektu wynosił $5,6 \pm 3,2$ miesiąca.

1.3. Określenie toksyczności hematologicznej i działań niepożądanych leczenia radioizotopowego

Tabela 20. Odsetek (%) pacjentów, u których wystąpiła mielotoksyczność według klasyfikacji WHO po leczeniu radioizotopami (169)

Stopnie mielo-toksyczności	0	I	II	III	IV
hemoglobina	50,56%	34,83%	13,48%	1,12%	0,00%
leukocyty	84,26%	13,48%	2,24%	0,00%	0,00%
trombocyty	82,02%	16,85%	1,12%	0,00%	0,00%

U większości pacjentów odnotowano spadek ilości hemoglobiny, leukocytów oraz płytek krwi, jednak wartości te nie przekraczały dolnych granic norm referencyjnych. Istotnie kliniczną mielotoksyczność w zakresie wartości hemoglobiny stwierdzono u 1 pacjenta, u którego następnie przetoczono krew.

U 25 (25,77%) pacjentów odnotowano wystąpienie działań niepożądanych po leczeniu radioizotopowym. Najczęściej stwierdzano zwiększenie dolegliwości bólowych (u 20 pacjentów), osłabienia, apatii oraz objawy paragrypowe (u 25 pacjentów). 10 z 20 pacjentów, u których wystąpiło nasilenie dolegliwości bólowych samodzielnie zwiększyło sobie dawkę przyjmowanych leków przeciwbólowych na okres od 1 do 3 dni. U wszystkich tych pacjentów objawy niepożądane ustąpiły po kolejnych 2-3 dniach i nie wymagały interwencji medycznej.

2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu radioizotopami na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych

2.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych

2.1.1. Półilościowa ocena zmian intensywności gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych

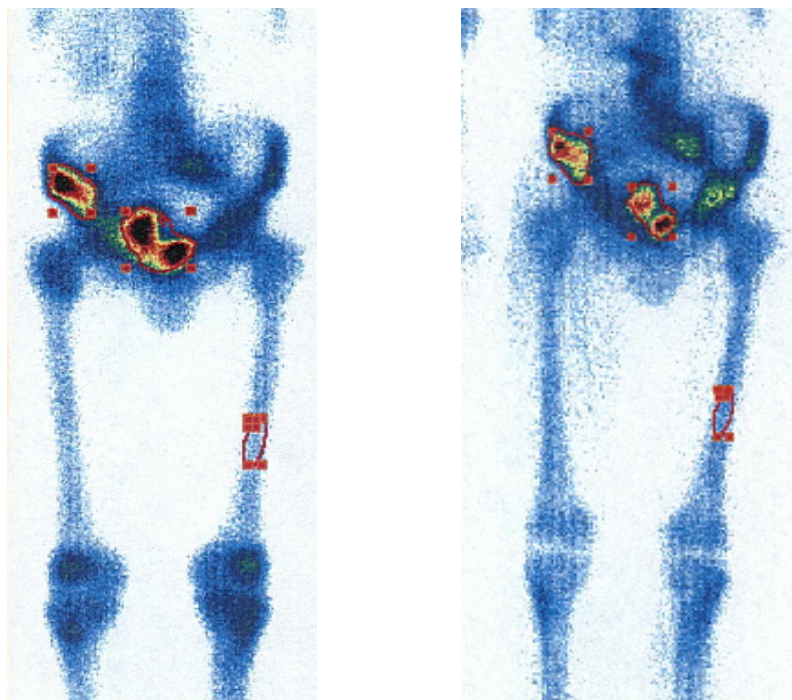
W każdym wyjściowym badaniu scyntygraficznym wybrano od 1 do 3 ognisk zwiększonego gromadzenia znacznika odpowiadających wtórnym zmianom nowotworowym. W sumie ocenie poddano 109 ognisk przerzutowych u 49 pacjentów. Kumulacja znacznika w tych ogniskach oraz w obszarach referencyjnych była oznaczana w badaniach scyntygraficznych wyjściowych i kontrolnych. Dla każdego ogniska przerzutowego oraz obszarów referencyjnych w kościach symetrycznych oraz w trzonach kości udowych wyliczono gromadzenie znacznika (**cpp**). Na podstawie uzyskanych wartości **ccp** wyliczono parametry R_{sym} , **Indeks**_{sym}, R_{zku} , i **Indeks**_{zku}. Szersze omówienie przeprowadzonych obliczeń znajduje się na stronach nr 42 i 43 w rozdziale *Material i Metody*.

Zmiana pomiędzy wartościami R_{sym} , **Indeks**_{sym}, R_{zku} , i **Indeks**_{zku} w badaniach kontrolnym i w badaniach wyjściowych pozwoliła na podzielenie pacjentów na dwie grupy. Pacjentów, u których nastąpił spadek gromadzenia znacznika w badaniu kontrolnym oznaczający regresję oraz pacjentów ze wzrostem kumulacji znacznika oznaczającym progresję choroby w obrazie scyntygraficznym.

W obrębie 77 ze 109 (75%) monitorowanych ognisk nowotworowych stwierdzono obniżenie gromadzenia znacznika w badaniach kontrolnych w porównaniu do badań wyjściowych, co świadczy o obniżeniu aktywności osteoblastycznej w tych ogniskach po przebytych leczeniu radioizotopowym.

Ryc. 3 ilustruje zmniejszenie wychwytu znacznika w obrębie monitorowanych ognisk przerzutowych po leczeniu strontem-89.

Ryc. 3. Badanie scyntygraficzne kośćca przed leczeniem radioizotopowym (po lewej) oraz badanie scyntygraficzne kontrolne 7 miesięcy po leczeniu (po prawej).



Na rycinie przedstawionej powyżej widać obniżenie gromadzenia znacznika w zakresie ognisk „gorących” zlokalizowanych w talerzu prawej kości biodrowej oraz kościach łonowych po przeprowadzonym leczeniu radioizotopowym. Gromadzenie znacznika w obrębie przerzutów porównano do obszaru referencyjnego w trzonie zdrowej kości udowej.

Wyliczone wartości na podstawie wzoru **Indeks**_{zku} wynosiły: dla ogniska w prawym talerzu biodrowym 1,3 a dla ogniska w kościach łonowych 1,34 przed leczeniem. Po zastosowanym leczeniu radioizotopowym wartości te obniżyły się i wynosiły odpowiednio 1,12 i 1,16.

Otrzymane zmiany wartości R_{sym} , Indeks $_{sym}$, R_{zku} , i Indeks $_{zku}$ pomiędzy badaniami kontrolnymi i wyjściowymi skorelowano z odpowiedzią ogólną (OR), zmianą VAS (I-II), zmianą VDS (I-II), zmianą KPS (I-II), zmianą leków WHO (I-II) oraz z czasem trwania efektu przeciwbólowego.

Na podstawie macierzy korelacji ustalono, że najwyraźniejsze różnice uzyskano porównując wychwyty znacznika w ognisku przerzutowym z wychwytem w obszarze referencyjnym w trzonie zdrowej kości udowej. Wyniki takie uzyskano stosując wyliczenia według wzoru R_{zku} , jak i Indeks $_{zku}$. Tabele poniżej przedstawiają otrzymane poziomy ufności.

Tabela 21. Zależności wartości R_{zku} oraz Indeksu zku z odpowiedzią ogólną (OR), zmianą VAS (I-II), zmianą VDS (I-II), zmianą KPS (I-II), zmianą leków WHO (I-II) oraz z czasem trwania efektu przeciwbólowego

Zmiana wartości R_{zku}	Spadek wychwyty	Wzrost wychwyty	p
odpowiedź ogólna (OR)	4,122	2,733	0,019
zmiana zużycia leków wg WHO (I -II)	0,854	0,200	0,034
zmiana VAS (I -II)	3,512	2,133	0,013
zmiana VDS (I -II)	1,780	1,133	0,059
zmiana KPS (I -II)	-7,073	-5,333	0,593
czas trwania ef.p/bólowego (m-ce)	12,887	10,326	0,392

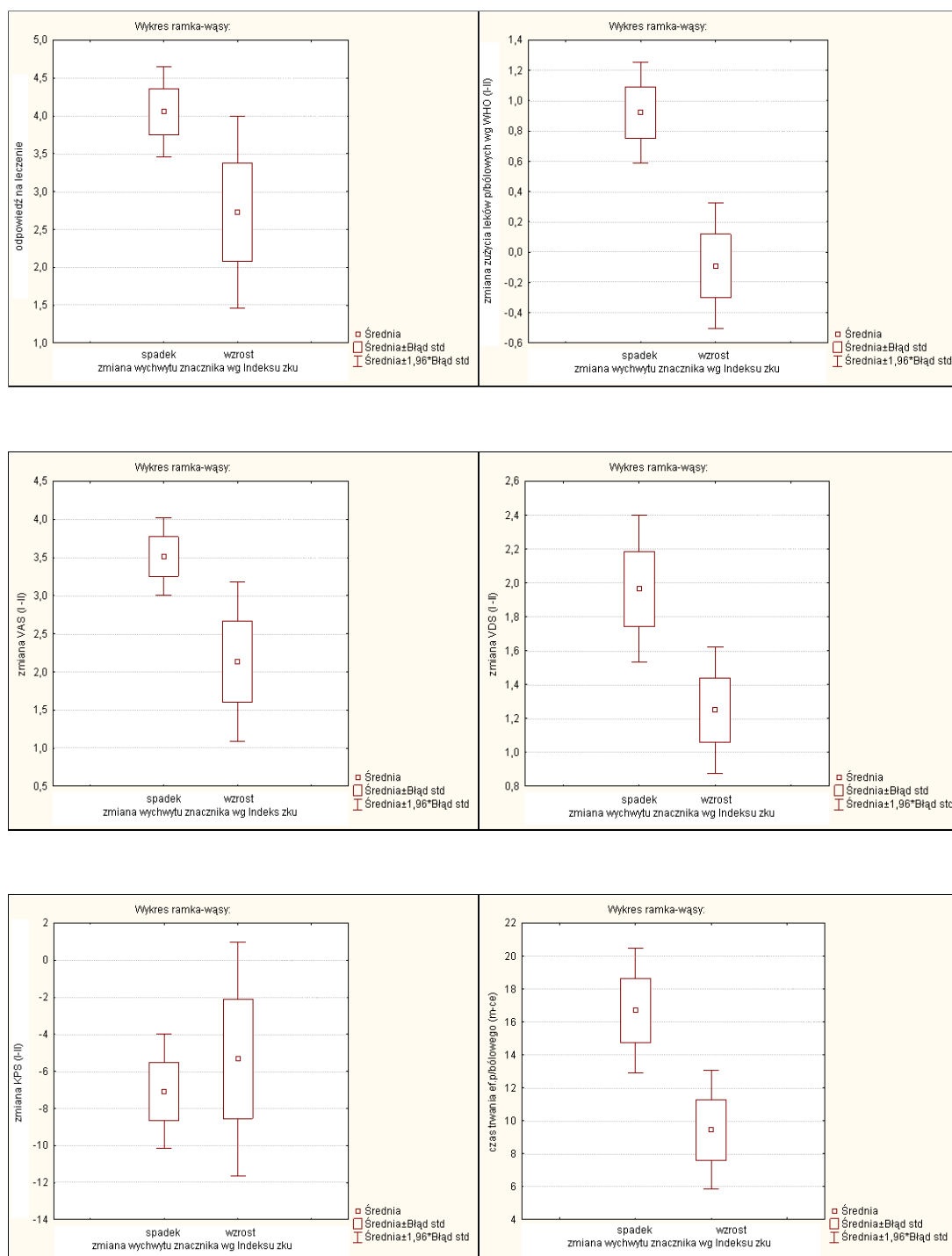
Zmiana wartości Indeks zku	Spadek wychwyty	Wzrost wychwyty	p
odpowiedź ogólna (OR)	4,480	3,000	0,008
zmiana zużycia leków wg WHO (I -II)	1,000	0,375	0,039
zmiana VAS (I -II)	3,640	2,583	0,052
zmiana VDS (I -II)	1,920	1,250	0,037
zmiana KPS (I -II)	-8,000	-5,000	0,349
czas trwania ef.p/bólowego (m-ce)	16,703	9,455	0,010

Nie stwierdzono istotnej korelacji w przypadkach normalizowania wychwyty znacznika w ognisku przerzutowym do obszaru referencyjnego symetrycznego, czyli według wzorów R_{sym} i Indeks $_{sym}$ ($p>0,05$).

Poniżej przedstawiono wykresy „ramka-wąsy” obrazujące zależności zawarte w tabeli 20 dotyczące wyliczeń według wzoru Indeks $_{zku}$.

Z wykresów można odczytać, że pacjenci z regresją (spadek wychwyty) w obrazie scyntygraficznym mieli lepszą odpowiedź na leczenie, zmniejszyli ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych oraz mieli dłuższy czas trwania efektu przeciwbólowego w porównaniu do pacjentów ze zwiększonym wychwytem znacznika (progresja choroby) w monitorowanych ogniskach przerzutowych.

Wykres 11. Wykresy obrazujące zależności odpowiedzi na leczenie (OR) ($p=0,008$), zmiany VAS (I-II) ($p=0,052$), zmiany VDS (I-II) ($p=0,037$), zmiany KPS (I-II) ($p=0,349$), zmiany zużycia leków p/bólowych wg WHO (I-II) ($p=0,039$) oraz czasu trwania efektu przeciwbólowego ($p=0,010$) do zmian wychwytu znacznika w ogniskach przerzutowych obliczonego według wzoru Indeks z_{ku}



2.1.2. Wizualna ocena zmian intensywności gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych

W celu określenia zgodności subiektywnej oceny obserwatora (patrz strona 42 w rozdziale *Material i Metody*) z odpowiedzią na leczenie dokonano korelacji oceny obserwatora z odpowiedzią ogólną (OR), zmianą VAS (I-II), zmianą VDS (I-II), zmianą zużycia leków WHO (I-II), zmianą KPS (I-II) oraz z czasem trwania efektu przeciwbólowego.

Stwierdzono, że ocena jakościowa obserwatora istotnie koreluje jedynie ze zmianą VDS (I-II) ($p=0,032$) oraz z czasem trwania efektu przeciwbólowego ($p=0,053$). Nie stwierdzono istotnej zależności z odpowiedzią ogólną, zmianą zużycia leków wg WHO (I-II), zmianą VAS (I-II) ani zmianą KPS (I-II) ($p>0,05$).

2.2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności sygnału w badaniach MRI

U sześciu pacjentów, u których wykonano badania MRI stwierdzono pozytywną odpowiedź po leczeniu strontem-89.

Zgodnie z mierzonymi parametrami:

- nie stwierdzono zmian wymiarów monitorowanych ognisk przerzutowych przed i po leczeniu
- nie stwierdzono zmian ilości ognisk przerzutowych po leczeniu
- stwierdzono zmianę intensywności sygnału przed i po leczeniu radioizotopowym w obrazach T1-zależnych przed i po podaniu środka kontrastującego.

Na podstawie intensywności sygnału SI (*SI- signal intensity*) wyliczono wartość względnego wzmocnienia RE (*RE- Relative Enhancement*) odpowiadającego wzrostowi intensywności sygnału po środku kontrastowym. Wartość RE podawano w procentach (%).

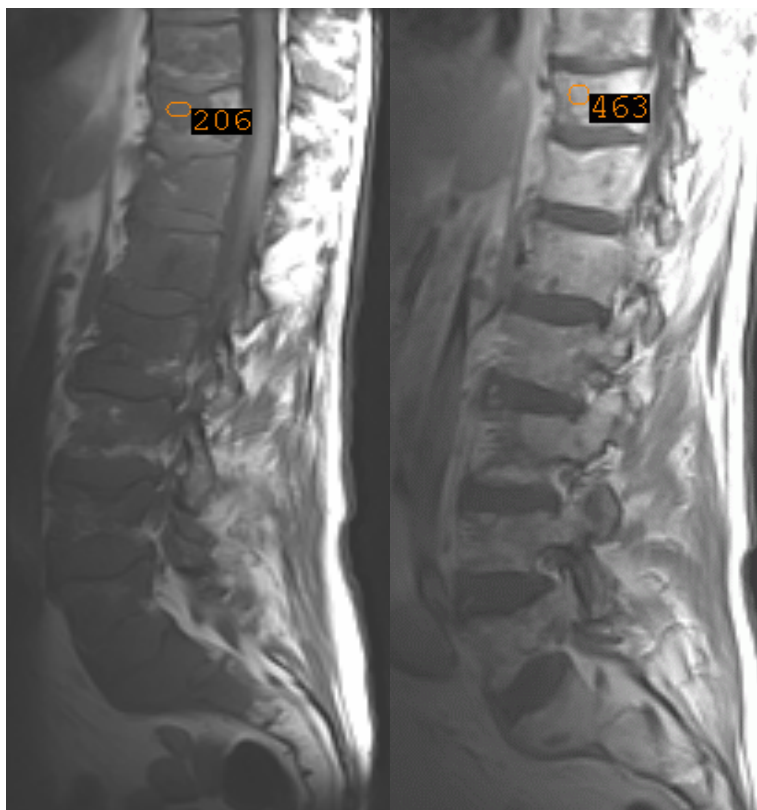
Stwierdzono, że przed zastosowanym leczeniem radioizotopowym średnia intensywność sygnału przed podaniem kontrastu wynosiła 132,42, a po podaniu kontrastu - 312,71. Wartość RE wynosiła 136,15%.

W kontrolnych badaniach MRI u pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie radioizotopowe uzyskano wartość średniej intensywności sygnału przed kontrastem równą 228,42, a po kontraście - 270,57. Względne wzmocnienie RE wynosiło 18,45%.

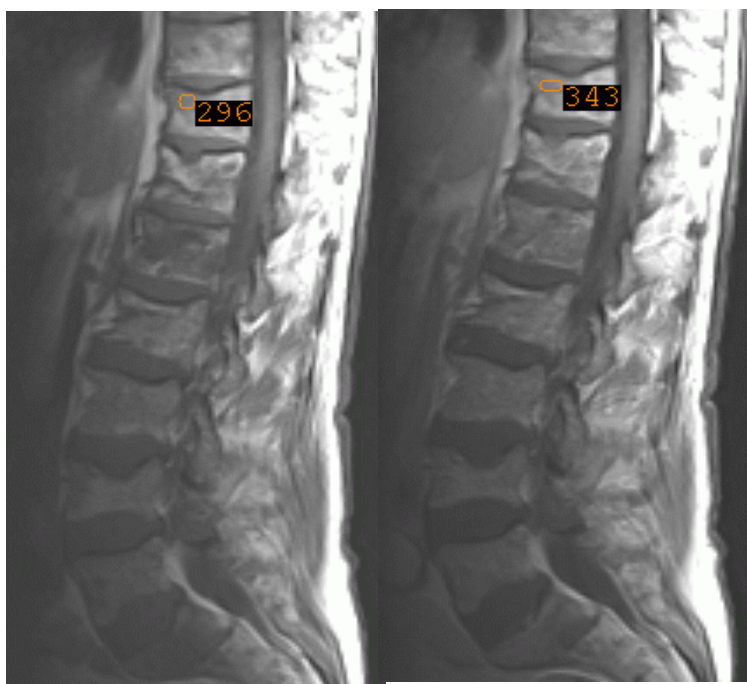
Pomiędzy wartością względnego wzmocnienia RE przed i po leczeniu strontem-89 stwierdzono istotną statystycznie różnicę ($p=0,0004$).

Ryciny poniżej przedstawiają badanie MRI w obrazach T1-zależnych przed i po podaniu środka kontrastującego u pacjenta z rakiem prostaty przed (ryc 4) i po leczeniu radioizotopowym (ryc 5).

Ryc. 4. Obrazy T1-zależne przed (po lewej) i po podaniu środka kontrastującego (po prawej) przed leczeniem strontem-89. Wybrane ognisko przerzutowe w trzonie Th11 wykazuje obniżenie sygnału w T1 i ulega silnemu wzmocnieniu po kontraście. Wartość względnego wzmocnienia RE wynosi 124,75%.



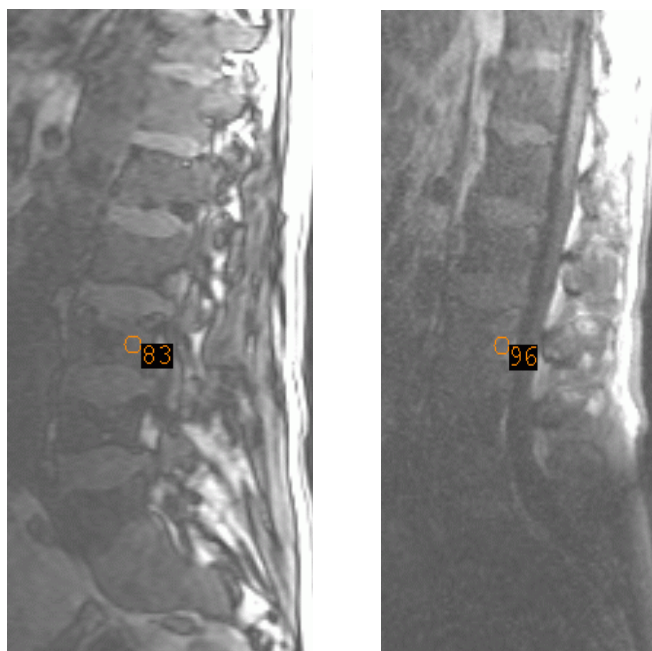
Ryc. 5. U tego samego pacjenta po leczeniu strontem-89 w obrazach T1-zależnych przed (po lewej) i po podaniu środka kontrastującego (po prawej) widoczny jest wzrost sygnału w T1 oraz słabsze wzmocnienie po kontraście. Wartość względnego wzmocnienia RE wynosi 15,87%.



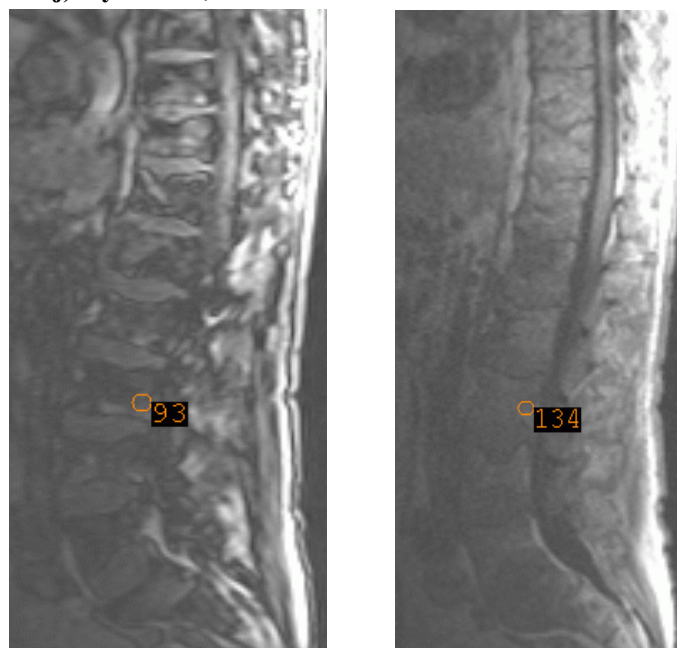
- stwierdzono zmiany intensywności sygnału w technice fazy i przeciw-fazy (ryc. 5 i 6).

Przed leczeniem stwierdzono niższy sygnał w przeciw-fazie w porównaniu do fazy do 20% (średnia różnica wynosiła $17,04 \pm 0,96\%$). Natomiast po leczeniu radioizotopowym monitorowane ogniska wykazywały spadek sygnału w przeciw-fazie w stosunku do fazy powyżej 20% (średni spadek sygnału wynosił $47,47 \pm 16,7\%$). Różnice pomiędzy tymi wartościami przed i po leczeniu były znamienne statystycznie ($p=0,0023$)

Ryc. 6. Obrazy w technice przesunięcia chemicznego u pacjenta przed leczeniem. Różnica intensywność sygnału w przeciw-fazie (po lewej) w stosunku do fazy (po prawej) wynosi 13,54%.



Ryc. 7. Obrazy w technice przesunięcia chemicznego u tego samego pacjenta po leczeniu. Obniżenie intensywności sygnału w przeciw-fazie (po lewej) w stosunku do fazy (po prawej) wynosi 30,59%.



Nie znaleziono znaczących różnic w intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych przed i po leczeniu strontem-89 ($p=0,65$). Średnia wartości SI przed leczeniem wynosiła 203,57, a po leczeniu - 194,85.

Obrazy w sekwencji STIR służyły głównie do identyfikacji zmian przerzutowych.

Nie przeprowadzono analizy przydatności klinicznej uzyskanych wyników zmian sygnału ognisk przerzutowych w badaniach MRI ze względu na małą liczbę pacjentów, u których przeprowadzono badania MRI.

3. Ocena przydatności klinicznej scyntygraficznego badania kośćca w monitorowaniu odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie radioizotopowe.

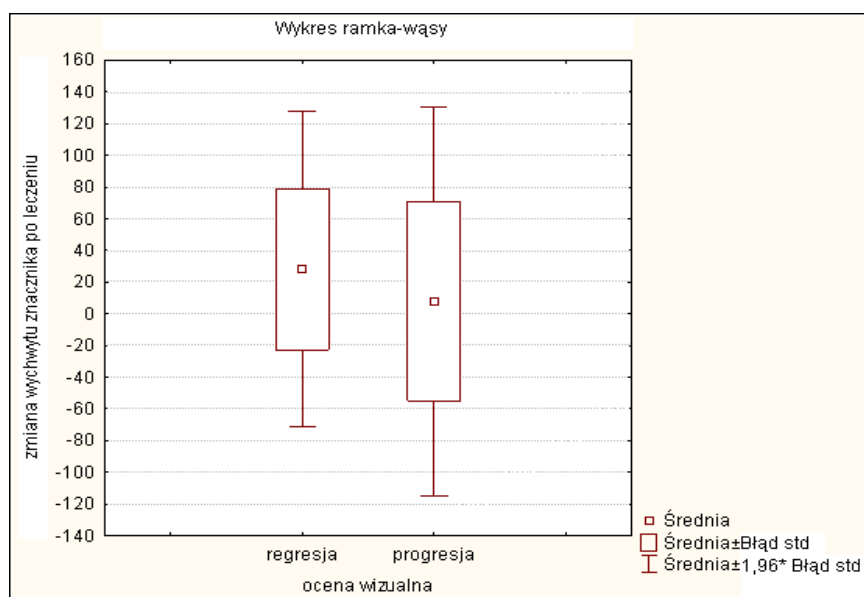
Porównanie oceny jakościowej (wizualnej) do oceny ilościowej badania scyntygraficznego kośćca

Ocena jakościowa (wizualna) jest oceną subiektywną i trudno jest obserwatorowi uchwycić zmiany intensywności gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych po leczeniu. Znajduje to potwierdzenie w braku statystycznej różnicy pomiędzy oceną wizualną a rzeczywistą różnicą w wychwycie znacznika w ogniskach przerzutowych mierzoną ilością zliczeń na element obrazu – **ccp** ($p=0,3487$).

Przedstawia to wykres 12, gdzie oś Y oznacza różnicę (**ccp** przerzut **przed** leczeniem - **ccp** przerzut **po** leczeniu).

Dla przykładu: ognisko, w którym nastąpił spadek wychwytu znacznika o 40 zliczeń po leczeniu może zostać przez obserwatora zakwalifikowane jako regresja lub progresja choroby.

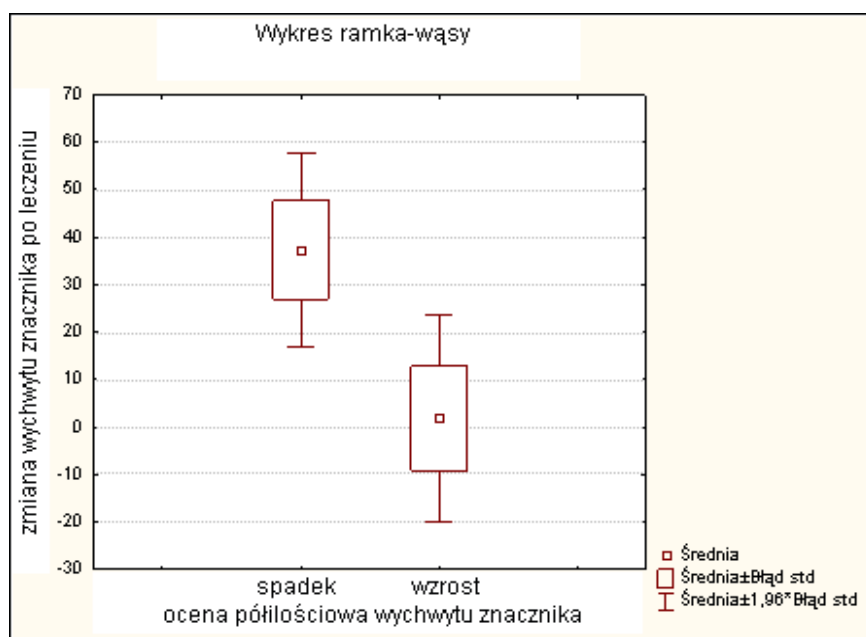
Wykres 12. Wykres „ramka-wąsy” przedstawiający zależność zmiany gromadzenia znacznika w ogniskach po leczeniu w stosunku do oceny wizualnej badania scyntygraficznego
wg testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa; $p=0,3487$



Zastosowanie analizy półościowej pozwala na podstawie zmian wychwyty znacznika ($ccp_{\text{przerzut przed leczeniem}} - ccp_{\text{przerzut po leczeniu}}$) zróżnicować ogniska, w których nastąpił wzrost lub spadek gromadzenia znacznika po leczeniu świadczący o progresji lub regresji choroby w obrazie scyntygraficznym ($p=0,006$). Zależność tą przedstawia wykres 13.

Dla przykładu: ognisko, w którym nastąpił spadek wychwyty znacznika o 40 zliczeń zostało jednoznacznie zakwalifikowane jako regresja (spadek wychwyty znacznika).

Wykres 13. Wykres „ramka-wąsy” przedstawiający zależność zmiany gromadzenia znacznika w ognisku po leczeniu do oceny półościowej wg testu ANOVA rang Kruskala-Wallisa; $p=0,006$



Porównując analizę wizualną i półilościową badań scyntygraficznych kośćca uzyskano zgodność w 69,3% przypadków (tabela 22).

Wśród 30 pacjentów z regresją ocenioną wizualnie 66,6% miało rzeczywisty spadek wychwyty znacznika. Pozostałych 33,3% pacjentów miało progresję w ocenie półilościowej.

Spośród 19 pacjentów z progresją ocenioną metodą wizualną u 73,6% stwierdzono wzrost gromadzenia znacznika w ocenie półilościowej, a u 26,3% - spadek wychwyty znacznika świadczący o rzeczywistej regresji.

Z poniższej tabeli wynika, że u 30,7% pacjentów nieprawidłowo oceniono odpowiedź na leczenie stosując ocenę wizualną. Opieranie się na ocenie wizualnej zawyża odsetek pacjentów z regresją, podczas gdy ponad 1/3 tych pacjentów ma rzeczywisty wzrost gromadzenia znacznika w przerzutach świadczący o progresji choroby.

Różnica pomiędzy oceną półilościową a oceną wizualną jest istotna statystycznie w teście χ^2 ($p=0,02$).

Tabela 22. Porównanie oceny półilościowej z oceną wizualną ($p=0,02$)

BADANIE SCYNTYGRAFICZNE KOŚĆCA		OCENA WIZUALNA				OGÓŁEM	
		Regresja		Progresja			
OCENA PÓLIŁOŚCIOWA	spadek wychwytu	20	80,0%	5	20,0%	25	100%
		66,6%	-	26,3%	-	-	
	wzrost wychwytu	10	41,6%	14	58,3%	24	100%
		33,3%	-	73,6%	-	-	
OGÓŁEM		30	-	19	-	49	
		100%		100%			

Poniżej przedstawiono tabele podsumowujące pólnościową oraz wizualną ocenę zmian aktywności zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu.

Zgodność pomiędzy oceną wizualną a odpowiedzią całkowitą na leczenie stwierdzono u 67,3% pacjentów. Spośród pacjentów z odpowiedzią przeciwbólową u 66,6% stwierdzono częściową regresję w badaniu scyntygraficznym, a u 33,3% pacjentów - progresję (tabela 23).

Tabela 23. Tabela podsumowująca: odpowiedź ogólna (OR) vs ocena wizualna ($p=0,66$) w teście U Manna-Whitneya.

ODPOWIEDŹ	OCENA WIZUALNA				
	częściowa regresja		progresja		Liczba pacjentów
	%	N	%	N	N
pogorszenie	6,6%	2	10,5,%	2	4
bez zmian	0,0%	0	15,7%	3	3
niewielka poprawa	26,6%	8	21,0%	4	12
znacząca poprawa	56,6%	17	52,6%	10	27
znakomita poprawa	10,0%	3	0,0%	0	3
Liczba pacjentów	100,0%	30	100,0%	19	49

Z kolei z tabeli licznosci dla analizy metodą pólnościową wynika, że zgodność pomiędzy oceną pólnościową a odpowiedzią całkowitą uzyskano u 57,1% pacjentów. Spośród pacjentów, u których wystąpiła zmniejszenie dolegliwości bólowych u 57,1% stwierdzono zmniejszenie wychwyty znacznika w kontrolnych badaniach scyntygraficznych, a u 42,8% stwierdzono nasilenie wychwyty znacznika świadczące o progresji choroby (tabela 24).

Tabela 24. Tabela podsumowująca: odpowiedź ogólna (OR) vs ocena pólnościowa ($p=0,12$) w teście U Manna-Whitneya.

ODPOWIEDŹ	OCENA PÓLNOŚCIOWA				
	spadek wychwyty znacznika		wzrost wychwyty znacznika		Liczba pacjentów
	%	N	%	N	N
pogorszenie	0,0%	0	16,0%	4	4
bez zmian	4,0%	1	8,3%	2	3
niewielka poprawa	24,0%	6	25,0%	6	12
znacząca poprawa	64,0%	16	45,8%	11	27
znakomita poprawa	8,0%	2	4,1%	1	3
Liczba pacjentów	100%	25	100%	24	49

Oznacza to, że na podstawie oceny wizualnej 10,2% pacjentów zostało niepoprawnie zakwalifikowanych do grupy chorych z regresją, podczas gdy rzeczywiście pacjenci ci mieli wzrost gromadzenia znacznika po leczeniu (w ocenie pólnościowej) świadczący o progresji choroby.

VI. DYSKUSJA

Wprowadzenie do dyskusji

Przedstawiona praca składa się z dwóch części. Pierwsza część to ocena skuteczności leczenia radioizotopowego przerzutów nowotworowych do kości. Druga część, będąca kluczowym zagadnieniem pracy, obejmuje ocenę zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po przeprowadzonym leczeniu radioizotopowym. Oceny tej dokonano przy pomocy scyntygraficznego badania kośćca i badania jądrowym rezonansem magnetycznym. Określono również kliniczną przydatność badania scyntygraficznego kośćca w ocenie przerzutów kostnych na leczenie.

Szczególną uwagę skupiono na ocenie badania scyntygraficznego kośćca. Przeprowadzono porównanie dwóch metod oceny badania scyntygraficznego: powszechnie stosowanej oceny wzrokowej z analizą półilościową. W znanym autorce piśmiennictwie istnieje tylko jedna praca podejmująca ten problem, ale jest to praca sprzed 23 lat i przeprowadzona na grupie 28 pacjentów (170). Tak, więc problem czy badanie scyntygraficzne powinno być oceniane wzrokowo czy półilościowo pozostaje nierozstrzygnięty.

W niniejszej pracy stwierdzono, że na podstawie oceny wizualnej badania scyntygraficznego 30,7% pacjentów po leczeniu zostało niepoprawnie zaszeregowanych do grupy z regresją lub progresją choroby. W konsekwencji oznacza to nieprawidłowe zakwalifikowanie lub zdyskwalifikowanie tych pacjentów do dalszego leczenia.

Druga część pracy obejmuje metodykę oceny półilościowej badania scyntygraficznego kośćca. W dotychczasowych badaniach istnieją rozbieżności dotyczące normalizacji, czyli oceny intensywności gromadzenia znacznika w ogniskach patologicznych w porównaniu do obszarów referencyjnych. Dodatkowym minusem jest to, iż badania te obejmowały małe grupy pacjentów (od 10 do 16).

Większość autorów za region referencyjny przyjmuje kość symetryczną do zmiany przerzutowej (11, 94, 98, 171, 172). Przerzuty kostne najczęściej lokalizują się w obrębie kręgosłupa, bliższych odcinkach kości udowych oraz miednicy. Biorąc pod uwagę, że w tych miejscach bardzo często występują również zmiany zwyrodnieniowe, to porównywanie gromadzenia znacznika do tych miejsc wydaje się być niemiarodajne. Należy rozważyć, czy dla oceny zmiany intensywności gromadzenia znacznika w ognisku przerzutowym bardziej wiarygodne może być porównanie do regionu referencyjnego w trzonie zdrowej kości długiej np.: trzonie kości udowej, gdzie bardzo rzadko lokalizują się stany chorobowe.

Autorce nie są znane badania porównujące i rozstrzygające, która metoda normalizacji najwyraźniej uwidacznia różnice wychwyty znacznika w przerzutach kostnych po leczeniu.

W poniższej pracy porównano oba sposoby normalizacji tj. do strony symetrycznej oraz do trzonu zdrowej kości udowej w grupie 49 pacjentów po leczeniu radioizotopowym.

W większości prac autorzy oceniali odpowiedź przerzutów kostnych w badaniu scyntygraficznym po chemio- i/lub hormonoterapii (94, 98, 171). Prac opisujących sklerotyzację przerzutów kostnych po leczeniu radioizotopowym jest niewiele. Najwcześniejsze doniesienia o wtórnej sklerotyzacji przerzutów kostnych po leczeniu radioizotopowym pochodzą z lat pięćdziesiątych i sześćdziesiątych XX w. (173, 174, 175, 176, 177, 178). Podawanym wówczas izotopem był fosfor-32, a sklerotyzację zaobserwowano w kontrolnych badaniach rentgenowskich.

W najnowszym piśmiennictwie istnieją jedynie trzy prace podejmujące ocenę zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu strontem-89 lub samarem-153. Wyniki tych prac budzą zastrzeżenia. Collins i wsp. przebadali 50 pacjentów z rakiem prostaty leczonych samarem-153, ale kontrolne badania scyntygraficzne były wykonywane 1 miesiąc po leczeniu, co ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia efektu „*bone scan flare phenomenon*” w tym okresie nie pozwala na wiarygodne potraktowanie tych wyników (128). Z kolei Barysheva i wsp. oraz Kloiber i wsp. przeprowadzili badania na małych grupach pacjentów (8 i 16 pacjentów) (11, 172).

Badanie przerzutów kostnych jądrowym rezonansem magnetycznym ma aspekt poznawczy, gdyż jest to jedyna metoda obrazująca ognisko przerzutowe w sposób bezpośredni na podstawie intensywności sygnału. Znaczenie badania MRI w wykrywaniu przerzutów kostnych jest dobrze poznane, natomiast w dostępnym autorce piśmiennictwie prac na temat wykorzystania badania MRI w ocenie odpowiedzi na przerzutów kostnych na leczenie jest niewiele (11, 90, 91, 93).

TERAPIA RADIOIZOTOPOWA PRZERZUTÓW NOWOTWOROWYCH DO KOŚCI

1. Ocena skuteczności leczenia radioizotopowego u pacjentów z przerzutami do kości

Na ocenę skuteczności leczenia radioizotopowego przerzutów kostnych składa się odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa, stopień zmniejszenia dolegliwości bólowych, czas trwania efektu przeciwbólowego oraz ocena działań niepożądanych po leczeniu.

1.1. Ocena odpowiedzi całkowitej na leczenie radioizotopowe

W grupie badanej poprawę stwierdzono u 79,38% pacjentów, w tym „znaczącą poprawę” u 44,32% pacjentów. Całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych wystąpiło u 9,27% pacjentów.

Stwierdzono obniżenie poziomu bólu mierzone subiektywnymi wskaźnikami oceny bólu VAS (wizualna skala analogowa) i VDS (słowna skala opisowa). Wyjściowa średnia wartość VAS I w grupie badanej wynosiła $5,93 \pm 1,86$, a po leczeniu zmniejszyła się do VAS II = $3,28 \pm 2,37$. Średnia wartość VDS I przed leczeniem wynosiła $3,68 \pm 1,04$, a po leczeniu VDS II = $2,26 \pm 2,37$. Różnice te były znamienne statystycznie ($p < 0,05$). Zmniejszające się wartości VAS i VDS świadczą o zmniejszeniu nasilenia bólu odczuwanego przez pacjenta.

Obiektywizację poprawy dolegliwości bólowych można dokonać poprzez ocenę zużycia leków przeciwbólowych przez pacjentów. Stwierdzono, że po leczeniu radioizotopowym 42,26% pacjentów mogło zmniejszyć ilość zażywanych leków przeciwbólowych, a 23,71% pacjentów całkowicie odstawiło leki przeciwbólne. Trzech pacjentów było w stanie odstawić leki opioidowe.

W poniższej pracy skuteczność odpowiedzi ogólnej była podobna jak w przytaczanym piśmiennictwie. Największa liczba badań oraz najszerze badania opierają się na leczeniu strontem-89 pacjentów z rakiem prostaty (9, 10, 127, 135, 140, 147, 157, 179, 180). W pracach randomizowanych fazy II i III z użyciem strontu-89 efekt przeciwbólowy występuje u 76-81% pacjentów, a całkowite zniesienie bólu u 20-30% (9, 10, 127, 142, 157, 158, 159, 160). Trzy prace oceniały stopień zmniejszenia zużycia leków przeciwbólowych po leczeniu, który wynosił 28-33% (9, 10, 181).

Efekt przeciwbólowy po podaniu samaru-153 EDTMP stwierdzono u 55-86% pacjentów, a całkowite zniesienie bólu u 28-31%. Efekt przeciwbólowy został obiektywnie potwierdzone znamienym zmniejszeniem zużycia leków przeciwbólowych przez pacjentów (128, 150, 162).

W porównaniu do danych z piśmiennictwa w poniższej pracy stwierdzono mniejszy odsetek pacjentów z całkowitym ustąpieniem dolegliwości bólowych. Pacjenci ci zostali określani jako grupa ze „znakomitą poprawą”.

Mniejszy odsetek pacjentów ze „znakomitą poprawą” w porównaniu do danych z piśmiennictwa wynika najpewniej z surowych kryteriów odpowiedzi ogólnej zastosowanych w poniższej pracy. Na odpowiedź ogólną (OR- *Overall Response*) składa się nie tylko zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale poprawa stanu ogólnego pacjentów, poprawa mobilność oraz zmniejszenie lub odstawienie leków przeciwbólowych. Zmniejszenie lub odstawienie leków przeciwbólowych są najwyżej punktowane tak, więc w grupie pacjentów ze „znakomitą poprawą” znaleźli się chorzy, którzy odczuwali zmniejszenie bólu i równocześnie istotnie zmniejszyli lub odstawili leki przeciwbólne.

Papatheofanis i wsp. przeprowadzili w 1998 roku ankietę wśród 100 onkologów w Kalifornii, na temat radioizotopowego leczenia przerzutów nowotworowych do kości. Wyniki ankiet wykazały, że leczenie to jest postrzegane przez onkologów jako leczenie o niskiej skuteczności oraz mające zastosowanie w późnych stadiach lub w zaawansowanym rozsiewie choroby nowotworowej do kości (182).

Można powiedzieć, że takie przekonanie jest niezgodne z doniesieniami naukowymi oraz z wynikami poniższej pracy udowadniającymi, że leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości jest skuteczne, bezpieczne i łatwe w zastosowaniu.

1.1.1. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności do rodzaju nowotworu pierwotnego

W poniższej pracy przebadano 58 pacjentów z rakiem prostaty, 24 pacjentki z rakiem piersi oraz 15 pacjentów z innymi nowotworami: rakiem nerki, rakiem tarczycy, nowotworami nieznanego pochodzenia, rakiem pęcherza moczowego, rakiem płuca oraz pierwotnym rakiem wątroby. Pacjenci z nowotworami innymi niż rak piersi i prostaty stanowili 15,4% grupy badanej. W grupie pacjentów z rakiem prostaty odsetek chorych z pozytywną odpowiedzią przeciwbólową wynosił 80%, w grupie z rakiem piersi - 78% i w grupie z innymi nowotworami - 73%. Pomiedzy tymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ($p=0,619$).

Oceniając odpowiedź ogólną (OR) oraz czas trwania odpowiedzi nie znaleziono istotnych różnic porównując pacjentów z rakiem prostaty z pacjentkami z rakiem piersi ($p=0,62$) oraz porównując pacjentki z rakiem piersi z pacjentami z innymi nowotworami ($p=0,098$). Natomiast uzyskano znamienne lepszą odpowiedź oraz dłuższy czas trwania odpowiedzi przeciwbólowej u pacjentów z rakiem prostaty w porównaniu do pacjentów z innymi nowotworami ($p=0,0014$).

Ogromna większość prac oceniających skuteczność leczenia radioizotopowego przerzutów nowotworowych do kości obejmuje pacjentów z rakiem prostaty (9, 10, 127, 135, 140, 147, 157, 179, 180). Badania nad skutecznością leczenia radioizotopowego przerzutów nowotworowych do kości u pacjentów z nowotworami innymi niż rak prostaty stanowią mniejszość. Robinson i wsp. przeprowadzili leczenie strontem-89 w dużej grupie (310 pacjentów) pacjentów z rakiem prostaty i z rakiem piersi i wykazali podobną skuteczność leczenia radioizotopowego w obu grupach (179). Kasalicky i wsp. przebadali 118 pacjentów z rakiem prostaty, piersi, płuca i innymi nowotworami i stwierdzili podobny efekt przeciwbólowy u pacjentów z rakiem prostaty, piersi i płuca. W porównaniu z innymi nowotworami uzyskali nieznacznie mniejszą skuteczności terapii izotopowej niż u pacjentów z rakiem prostaty, piersi i płuca, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie (135).

W pracach tych odsetek pacjentów z nowotworami innymi niż rak prostaty nie przekracza 17% (135, 179), co jest uwarunkowane częstością występowania poszczególnych nowotworów pierwotnych w populacji oraz częstością występowania przerzutów kostnych w tych nowotworach.

Większą i bardziej różnorodną grupę nowotworów pierwotnych z przerzutami do kości zgromadzili Silberstein i wsp.. Przebadali 38 pacjentów z rakiem prostaty, piersi, płuca, jelita grubego, szyjki macicy, ślinianki, czerniakiem złośliwym skóry oraz szpiczakiem mnogim. Autorzy uzyskali zadowalający efekt przeciwbólowy u 61% pacjentów (148).

Na podstawie zgromadzonego piśmiennictwa oraz wyników własnych autorka może stwierdzić, że skuteczność leczenia radioizotopowego przerzutów nowotworowych kości nie zależy od typu nowotworu pierwotnego. Odsetek pacjentów z pozytywną odpowiedzią na leczenie, stopień tej odpowiedzi oraz jej czas trwania jest porównywalny u pacjentów z rakiem prostaty, piersi oraz u pacjentów z innymi nowotworami.

1.1.2. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności do wyjściowego stanu sprawności pacjenta

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że pacjenci z indeksem Karnofskiego >60 mieli znamienne wyższy odsetek odpowiedzi pozytywnych, lepszą odpowiedź przeciwbólową oraz dłuższy czas trwania tej odpowiedzi.

Podczas gdy większość ankietowanych onkologów kalifornijskich uważa, że leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości jest przeznaczone dla pacjentów w późnym stadium choroby nowotworowej (182). Okazuje się jednak, że na pozytywną odpowiedź ma wpływ wyjściowy stan pacjenta. Im wyższy wskaźnik Karnofskiego tym lepsza odpowiedź na leczenie strontem-89 (138, 183, 184).

W pracy obejmującej 101 pacjentów z rakiem prostaty podzielonych na dwie grupy pod względem stanu sprawności pacjenta mierzonego w skali Karnofskiego wykazano, że odsetek odpowiedzi przeciwbólowej u pacjentów z indeksem Karnofskiego ≥ 60 wynosił 76% i był znamienne wyższy od pacjentów z KPS < 60 , u których poprawę stwierdzono u 33% (183).

Podobne wnioski przedstawili Dafermou i wsp. na podstawie wielośrodkowego badania obejmującego 818 pacjentów z rakiem prostaty leczonych strontem-89. Odsetek pacjentów, którzy odnieśli znaczącą poprawę pośród pacjentów z KPS = 90 wynosił 43%, a w grupie pacjentów z KPS = 60 wynosił 14.9% (138).

Giammarile i wsp. oraz Dearnaley i wsp. stwierdzili, że wyjściowy stan sprawności pacjenta jest dobrym czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie radioizotopowe (127, 184). Wyższy odsetek pozytywnych odpowiedzi oraz lepsza odpowiedź na leczenie u pacjentów w dobrym stanie ogólnym powinny skłaniać do stosowania leczenia radioizotopami u pacjentów we wczesnych stadiach choroby nowotworowej (184).

Wyniki powyżej przedstawionego piśmiennictwa oraz wyniki własne pozwalają stwierdzić, że efekt terapii radioizotopowej jest zależny od wyjściowego stanu pacjenta, więc stan wyjściowy pacjenta może być traktowany jako czynnik prognostyczny terapii izotopowej. Im wyższy KPS, tym większy odsetek pacjentów z poprawą oraz silniejszy efekt przeciwbólowy. Dlatego leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości powinno być podejmowane we wcześniejszych etapach choroby nowotworowej.

1.1.3. Odpowiedź przeciwbólowa w zależności do zaawansowania rozsiewu do kości

Metody oceny stopnia zajęcia kości są różnorodne. Niektórzy autorzy sumują zajęte regiony szkieletu, inni oceniają procentowe zajęcie poszczególnych regionów. Najprostszą metodę zastosował Kraeber-Bodere i wsp. klasyfikując pacjentów do 2 grup: pacjenci z ilością ognisk <10 stanowili grupę z mniejszym zajęciem kości, zaś pacjenci z ilością ognisk ≥ 10 stanowili grupę z rozległym zajęciem kości (154). Taki podział zastosowano także w prezentowanej pracy. W grupie pacjentów z mniejszym stopniem zajęcia układu kostnego stwierdzono istotnie większy odsetek odpowiedzi pozytywnych oraz lepszą odpowiedź przeciwbólową.

Stopień zajęcia kości jest uważany za czynnik determinujący odpowiedź na leczenie (127). U pacjentów z mniejszym rozsiewem do kości stwierdzono lepszą odpowiedź oraz dłużej trwający efekt przeciwbólowy po podaniu strontu-89 (127, 154) i renu-186 HEDP (138).

Otrzymane wyniki stanowią kolejny argument za podejmowaniem leczenia radioizotopowego u chorych we wczesnych stadiach choroby nowotworowej.

1.2. Ocena trwałości efektu przeciwbólowego oraz określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości

Ocena trwałości efektu przeciwbólowego

W niniejszej pracy średni czas trwania odpowiedzi przeciwbólowej wynosił $9,35 \pm 7,57$ miesięcy. Według badań innych autorów średni czas trwania efektu paliatywnego był podobny i wynosił od 6 do 11 miesięcy (9, 10, 127, 135, 140, 147, 157, 179, 180).

Czas trwania efektu przeciwbólowego pacjentów leczonych RI+RT wynosił $7,47 \pm 6,99$ a dla pacjentów leczonych RT wynosił $6,06 \pm 8,28$ miesięcy. Znalaziono statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi radioizotopami (RI) a radioterapią ze źródeł zewnętrznych (RT).

Autorka poniższej pracy oczekiwała, iż czas ten będzie najdłuższy w grupie leczonej terapią skojarzoną z teleterapią i radioizotopów na skutek synergistycznego działania obu terapii. Takie wyniki osiągnął Porter i wsp. w dużej randomizowanej próbie III fazy (9). W pracy tej pacjenci losowo byli przydzielani do leczenia strontem-89 i radioterapią bądź tylko radioterapią. Stront-89 był podawany w ostatnim dniu naświetlań.

W poniższej pracy dane na temat grupy RI+RT były gromadzone retrospektywnie i stwierdzono, że głównym wskazaniem do podania radioizotopów po zakończonych naświetlaniach było niepowodzenie lub niewystarczający efekt radioterapii. Średni odstęp czasowy pomiędzy naświetlaniem a radioizotopami wynosił $2,43 \pm 4,85$ miesiąca. Tak prowadzone leczenie nie jest właściwym leczeniem skojarzonym i stąd też czas trwania efektu przeciwbólowego nie różnił się od grupy leczonej naświetlaniem.

Określenie potrzeby dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości

Potrzeba dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości jest pośrednim odzwierciedleniem postępu choroby. Pacjenci leczeni strontem-89 zgłaszali znamiennej mniejszą ilość nowych miejsc bólowych w kośćcu w okresie obserwacji (9). W randomizowanej pracy Quilty i wsp. ocenili 284 pacjentów z rakiem prostaty leczonych strontem-89 lub naświetlaniem i stwierdzili znamiennej niższy odsetek pacjentów wymagających dodatkowej radioterapii wśród pacjentów leczonych strontem-89 (10).

Podobne wyniki uzyskano w poniższej pracy. Spośród wszystkich trzech grup 38,8% pacjentów wymagało dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości z powodu nawrotu dolegliwości bólowych lub pojawienia się bólu w innych miejscach układu kostnego. Pośród pacjentów leczonych tylko teleterapią odsetek ten był znamiennej wyższy i wynosił 48,6%.

W przypadku pacjentów leczonych radioterapią ze źródeł zewnętrznych nowe miejsca bólowe wymagające dalszej terapii pojawiały się w regionach ciała nie objętych naświetlaniem (10). Znamiennej dłuższy czas trwania efektu przeciwbólowego oraz znamiennej mniejszy odsetek pacjentów wymagających dodatkowego leczenia w grupie pacjentów leczonych radioizotopami w porównaniu do pacjentów naświetlanych ze źródeł zewnętrznych wynika z farmakokinetyki radioizotopów. Stront-89 oraz samar-153 EDTMP są równocześnie wychwytywane i gromadzone we wszystkich ogniskach przerzutowych, a tym samym naświetlane są wszystkie ogniska włączając ogniska asymptomatyczne i mikroprzerzuty. Naświetlanie mikroprzerzutów spowalnia lub hamuje rozwój nowych bolesnych

ognisk przerzutowych. Stanowi to kolejny argument za stosowaniem radioizotopów we wczesnych etapach choroby nowotworowej.

Powtórne leczenie radioizotopowe

W badanej grupie 97 pacjentów 11 otrzymało powtórne leczenie radioizotopami. Z tej grupy 6 pacjentów zostało poddanych dalszej ewaluacji. U 2 pacjentów nie stwierdzono poprawy, a u 4 pacjentów efekt przeciwbólowy zostało średnio oceniony na „znaczący”. Czas trwania tego efektu wynosił średnio $5,6 \pm 3,2$ miesiąca.

Powtórne leczenie strontem-89 jest możliwe przy prawidłowych parametrach hematologicznych po 3-4 miesiącach, a samarem-135 EDTMP po 8 tygodniach. Efekt przeciwbólowy był podobny w porównaniu do leczenia pierwszorazowego, a nawet lepszy (135, 136, 147). Kasalicky i wsp. zauważyli, że kolejne podania były skuteczniejsze od poprzednich. Autorzy podali 118 pacjentom w różnych nowotworami pierwotnymi od 2 do 5 iniekcji strontu-89. Stwierdzili oni również dłuższy efekt przeciwbólowy po kolejnych dawkach radioizotopu. Po 3-ej aplikacji czas odpowiedzi wynosił 3-4,5 miesiąca, a po 4-5 iniekcji wydłużył się do 4,2-5,0 miesięcy (135). Dłuższy czas trwania odpowiedzi przeciwbólnej uzyskali również pacjenci po powtórnych dawkach samaru-153 EDTMP (185).

W poniższej pracy ocena skuteczności powtórnego leczenia radioizotopami została przeprowadzona na małej grupie pacjentów. Po kolejnej dawce radioizotopu czas trwania odpowiedzi był krótszy niż po leczeniu pierwszorazowym. Wynikało to najpewniej z gorszego stanu sprawności pacjentów mierzonego wskaźnikiem Karnofskiego, który przed leczeniem średnio wynosił $68,2 \pm 10,7$ punktów i był niższy niż przed pierwszym podaniem radioizotopu.

1.3. Toksyczność hematologiczna i działania niepożądane radioizotopowego leczenia przerzutów do kości

W prezentowanej pracy do oceny stopnia mielotoksyczności posłużono się klasyfikacją WHO (169). Dotyczy ona wszelkich form leczenia i dzięki temu pozwala na porównywanie występujących działań niepożądanych różnych form terapii. U pacjentów z chorobą nowotworową mielotoksyczność I i II stopnia jest dość często obserwowana i nie wymaga interwencji. Natomiast mielotoksyczność w stopniu III i IV może być niebezpieczna i w zależności od objawów klinicznych często wymaga leczenia.

W niniejszej pracy u większości pacjentów (od 50,56 do 82,02%) stwierdzono obniżenie stężenia hemoglobiny, liczby leukocytów oraz płytek krwi. Jednak wartości te nie przekraczały dolnych granic norm. Zaobserwowano spadek hemoglobiny w III stopniu mielotoksyczności u 1 pacjenta, u którego wykonano przetoczenie krwi. Mielotoksyczność stopnia I i II w zakresie hemoglobiny stwierdzono odpowiednio u 34,38 i 13,38% pacjentów, w zakresie krwinek białych u 13,48 i 2,24% oraz w zakresie płytek krwi u 16,85 i 1,12% pacjentów. Pacjenci ci nie wymagali leczenia z tego powodu i u wszystkich nastąpiła normalizacja parametrów hematologicznych podczas ostatniej kontroli pomiędzy 8 a 12 tygodniem po leczeniu. U żadnego z pacjentów nie obserwowano mielotoksyczności w stopniu IV.

Powikłania leczenia radioizotopami są zdecydowanie mniej częste, niż spodziewano się, wprowadzając ten rodzaj terapii. Podstawową obawą dotyczącą leczenia radioizotopami było ryzyko mielotoksyczności, ale w miarę upływu czasu okazało się, że jest to leczenie bezpieczne. Udowodniono tylko 1 przypadek śmierci wynikający z ciężkiej trombocytopenii po zastosowaniu fosforu-32 (156). Po podaniu pozostałych radioizotopów nigdy nie wykazano II stopnia mielotoksyczności. Za radioizotop najbezpieczniejszy dla szpiku uchodzi samar-153 (128, 153).

Powikłania hematologiczne stanowią główne, ale niezbyt ciężkie powikłanie terapii radioizotopowej i przyjmują postać przemijającej trombocytopenii, rzadziej granulocytopenii. Trombocytopenia dotyczy 30-50% pacjentów po leczeniu strontem-89 i 20-40% pacjentów po leczeniu samarem-153 (128, 149, 153, 185). Neutropenia występuje jeszcze rzadziej, ale częściej jest obserwowana u pacjentów, u których zastosowano chemioterapię (186).

Powikłania te występują najczęściej między 1 a 4 tygodniem od podania radioizotopu, z samoistną normalizacją obrazu krwi zwykle pomiędzy 8 a 11 tygodniem (20, 29, 68, 142, 164). Spadek liczby płytek może dochodzić do 1/3 wartości wyjściowych, spadek krwinek białych do 1/5 wartości wyjściowych (142, 187, 188).

Przedstawione wyniki własne oraz dane z piśmiennictwa wykazują, że terapia radioizotopowa przerzutów nowotworowych w układzie kostnym jest metodą bezpieczną (9, 10, 68, 128, 135, 149, 153, 185).

Do innych efektów ubocznych należą wymioty, nudności, osłabienie, podwyższenie ciepłoty ciała. Objawy te występują u 10-20% pacjentów po terapii radioizotopowej i nie mają większego znaczenia (10).

Odrębnym zagadnieniem jest przemijające nasilenie dolegliwości bólowych w pierwszym tygodniu po podaniu radioizotopu (tzw. zjawisko „*flare phenomenon*“) (128, 141, 142, 68, 29). Zjawisko to występuje u 7 – 11% chorych i jest prawdopodobnie rezultatem przemijającego odczynowego obrzęku w ognisku przerzutowym (189). Objaw ten najczęściej samoistnie przemija po 3-4 dniach. W przypadku silnych dolegliwości bólowych leczenie polega na podawaniu środków przeciwbólowych.

W badanej grupie pacjentów odnotowano objawy niepożądane pod postacią osłabienia, apatii oraz objawów paragrypowych u 25 pacjentów (25,77%), natomiast efekt „*flare phenomenon*” wystąpił u 20 pacjentów (20,61%). U wszystkich tych osób powyższe objawy niepożądane ustąpiły samoistnie po kolejnych 2-3 dniach i nie wymagały interwencji medycznej.

Określenie czasu przeżycia pacjentów po leczeniu radioizotopowym

W niniejszej pracy rozważano przeprowadzenie oceny wpływu leczenia radioizotopowego na czas przeżycia pacjentów. Rzetelnie przeprowadzona analiza przeżycia pacjentów po leczeniu radioizotopowym wymagałaby randomizowanej ślepej próby, obejmującej grupę chorych z przerzutami do kości obejmujących wyłącznie placebo. Przeprowadzenie takich badań budzi oczywiście wątpliwości natury etycznej. W związku z tym istnieje niewielka ilość prac oceniająca średnie przeżycie pacjentów po leczeniu radioizotopowym.

W pracach porównujących przeżycie pacjentów po leczeniu strontem-89 i po naświetlaniach ze źródeł zewnętrznych wyniki są rozbieżne. Badania Quilty i wsp. wskazują na dłuższe przeżycie pacjentów po leczeniu strontem-89 (10), natomiast w pracy Oosterhof i wsp. dłuższe czasy przeżycia mieli pacjenci, u których stosowano radioterapię miejscową (159). W obu tych pracach różnice te były nie znamienne statystycznie.

Autorzy szerokiego przeglądu piśmiennictwa, obejmującego anglojęzyczne prace dotyczące radioizotopowego leczenia przerzutów kostnych w latach 1988-2005 stwierdzili, że wobec bardzo skromnych danych na temat czasu przeżycia pacjentów, główną korzyścią dla pacjenta, rozpatrywaną w leczeniu radioizotopowym powinien być efekt przeciwbólowy a nie próby ustalenia wpływu terapii izotopowej na czas przeżycia (152).

W świetle aktualnej wiedzy onkologicznej uznaje się, że czas przeżycia pacjentów w dużej mierze uwarunkowany rozpoznaniem histopatologicznym guza pierwotnego oraz zaawansowaniem klinicznym choroby w momencie rozpoznania (190). W związku z tym w poniższej pracy odstąpiono od oceny czasu przeżycia pacjentów po leczeniu radioizotopowym.

2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po leczeniu radioizotopami na podstawie przeprowadzonych badań obrazowych

Czy obiektywna ocena odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie jest potrzebna?

Ocena odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe pacjentów z rozsiewem do kości i innych narządów opiera się na ocenie zmian w tkankach miękkich i markerach nowotworowych (98). Problem dotyczy pacjentów, którzy mają przerzuty tylko do kości. U około 15% pacjentek z rakiem piersi kościec jest jedyną lokalizacją przerzutów (3, 88).

Poprawa w zakresie dolegliwości bólowych jest wskaźnikiem najbardziej korelującym z pozytywną odpowiedzią na leczenie przerzutów kostnych (105). Jednak należy wziąć pod uwagę, że poziom bólu wykazuje pewne wahania dobowe, wpływając równocześnie na aktywność pacjenta i stosowanie leków przeciwbólowych. Sprawia to, że obiektywna ocena odpowiedzi przerzutów na leczenie tylko na podstawie stanu pacjenta jest niemiarodajna.

Kolejną problematyczną sytuacją jest ocena pacjentów z osteosklerotycznymi przerzutami do kości. Ocena przerzutów osteolitycznych w badaniu rtg z reguły nie stwarza problemów. Pozytywna odpowiedź jest tu widoczna jako sklerotyzacja. Trudności pojawiają się w ocenie ognisk osteosklerotycznych lub mieszanych, ponieważ ocena odpowiedzi na leczenie musiałaby być oceną „sklerotyzacji w sklerotyzacji”. Nawet, jeżeli badanie rtg uwidoczni wzmożoną sklerotyzację w ognisku osteosklerotycznym to nie można stwierdzić czy jest to wynikiem gojenia się przerzutu czy też progresji choroby. To sprawiło, że przerzuty osteosklerotyczne zostały uznane za niemożliwe do oceny badaniem rtg (3, 71, 88).

Biorąc pod uwagę, że przerzuty osteosklerotyczne stanowią od 30 do 50% wszystkich przerzutów kostnych, jest to kolejna grupa pacjentów, którzy nie kwalifikują się do programów terapeutycznych z powodu trudności w obiektywnej ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie.

Można stwierdzić, że dla pacjentów z przerzutami nowotworowymi wyłącznie do kości oraz z przerzutami o charakterze osteosklerotycznym ocena zmian zachodzących w przerzutach kostnych po przeprowadzonym leczeniu umożliwia podjęcie leczenia.

Klasyfikacja odpowiedzi na leczenie przerzutów nowotworowych do kości przy pomocy badań obrazowych

Wyjątkowo trudna jest ocena odpowiedzi na leczenie przerzutów do kości, co nie wynika z ich oporności na leczenie. Składają się na to dwie przyczyny. Po pierwsze, tkanka kostna wolno reaguje na leczenie i późno pojawia się odczyn naprawczy. Po drugie, wśród badań dodatkowych nie ma jednoznacznego i skutecznego narzędzia pozwalającego na wczesną, precyzyjną i obiektywną ocenę efektu leczenia przerzutów kostnych.

W roku 1975 powstał projekt z zakresu onkologii klinicznej prowadzony przez UICC (*Union Internationale Centre de Cancer*), mający na celu ustalenie systemu obiektywnej oceny odpowiedzi na leczenie nowotworów (191). Przerzuty kostne jako jedyne zmiany wtórne mają osobną klasyfikację (tabela 24). Według UICC przerzuty kostne były oceniane na podstawie zdjęcia rtg.

Tabela 24. Kryteria oceny odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie wg UICC na podstawie badania rtg kości (191)

Całkowita odpowiedź	➤ całkowite zniknięcie wszystkich ognisk ➤ rekalcyfikacja zmian litycznych
Częściowa odpowiedź	➤ zmniejszenie o co najmniej 50% wymiarów ogniska ➤ obiektywna poprawa w ocenie zmian niemierzalnych ➤ brak nowych ognisk
Bez zmian (stabilizacja)	➤ bez zmian ➤ zmniejszenie wymiarów do 50% lub wzrost do 25% ➤ jeżeli zmiany wtórne mierzalne uległy regresji, ale zmiany niemierzalne stanowią większość zmian rozsianych i ich obraz nie uległ zmianie, to odpowiedź jest rozpatrywana jako „bez zmian” (a nie jako „częściowa odpowiedź”)
Progresja choroby	➤ progresja niektórych lub wszystkich istniejących ognisk ➤ pojawienie się nowych ognisk

Organizacja WHO (*World Health Organisation*) w 1979 roku opublikowała kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe (tabela 25). Przerzuty do kości oceniano przy pomocy zdjęcia rentgenowskiego i badania scyntygraficznego (192).

Ocenie podlegał stopień sklerotyzacji oraz wymiary ognisk przerzutowych. Po leczeniu w przypadku ognisk osteolitycznych oceniano pojawienie się lub zwiększenie sklerotyzacji, a w przypadku zmian osteoblastycznych oceniano zmniejszenie sklerotyzacji. Badanie scyntygraficzne służyło do oceny całkowitego zniknięcia zmian lub pojawienia się nowych.

Tabela 25. Kryteria oceny odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie wg WHO na podstawie badania rtg i badania scyntygraficznego kości (192)

Całkowita odpowiedź	➤ całkowite zniknięcie wszystkich ognisk na zdjęciach rtg i w badaniu scyntygraficznym kośćca przynajmniej na 4 tygodnie
Odpowiedź częściowa	➤ zmniejszenie wymiarów zmian litycznych ➤ rekalcyfikacja zmian litycznych ➤ zmniejszenie gęstości zmian blastycznych ➤ brak nowych ognisk przynajmniej przez 4 tygodnie
Bez zmian (stabilizacja)	➤ bez zmian w ilości i wielkości ognisk przerzutowych przez 8 tygodni
Progresja choroby	➤ zwiększenie wymiarów istniejących ognisk ➤ pojawienie się nowych ognisk

Następnie w roku 1994 zawiązała się międzynarodowa współpraca pomiędzy EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), NCI (*National Cancer Institute*) USA i Kanady, która zaowocowała zdefiniowaniem wytycznych RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*). Wskazówki te zostały opublikowane w roku 2000 i do dnia dzisiejszego są najpowszechniej i najszerzej stosowanymi na całym świecie w dziedzinie onkologii klinicznej (193).

Według RECIST przerzuty nowotworowe do kości zostały uznane za zmiany wtórne możliwe do oceny, ale niemierzalne (tabela 26). Wytyczne RECIST nie precyzują przy pomocy, których badań obrazowych należy oceniać przerzuty kostne (193).

Tabela 26. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przerzutów kostnych wg RECIST (193)

Całkowita odpowiedź	➤ całkowite zniknięcie wszystkich zmian
Odpowiedź częściowa	➤ częściowa regresja zmian
Stabilizacja	➤ bez zmian
Progresja choroby	➤ progresja istniejących ognisk ➤ pojawienie się nowych ognisk

Hamaoka i wsp. w swej pracy poglądowej z roku 2004 na temat obrazowania kośćca u pacjentek z rozsianym rakiem piersi krytycznie oceniają proponowane przez UICC, WHO oraz RECIST kryteria oraz stwarzają własny, unowocześniony schemat oceny. Proponowany przez nich schemat bierze pod uwagę badanie rtg, TK, MRI oraz badanie scyntygraficzne w ocenie przerzutów kostnych. Autorzy zrezygnowali z ilościowej oceny wymiarów przerzutów na rzecz oceny sklerotyzacji. Kryteria odpowiedzi całkowitej, częściowej oraz progresji są przedstawione w tabeli 27 (34).

Według Hamaoki i wsp. ilościowa ocena zmian wielkości ogniska jest niepraktyczna przy zastosowaniu badania rentgenowskiego i scyntygraficznego. Natomiast została wzięta pod uwagę zmiana intensywności gromadzenia znacznika w ognisku przerzutowym w badaniu scyntygraficznym.

Tabela 27. Kryteria odpowiedzi na leczenie przerzutów kostnych proponowane przez Hamaoka (34)

	BSK	rtg	TK	MRI
Całkowita odpowiedź	zniknięcie ognisk gorących	całkowita sklerotyzacja zmian litycznych normalizacja zmian osteoblastycznych		normalizacja sygnału zmian
Odpowiedź częściowa	zmniejszenie intensywności gromadzenia znacznika	częściowa sklerotyzacja zmian litycznych sklerotyczny brzeg wokół zmian litycznych sklerotyzacja zmian uprzednio nie widocznych zmniejszenie zmian blastycznych		
		regresja zmian mierzalnych		
Bez zmian (stabilizacja)	bez zmian	bez zmian w zakresie ognisk litycznych i blastycznych bez zmian w zakresie ognisk mierzalnych		
		brak nowych zmian		
Progresja choroby	zwiększenie intensywności gromadzenia znacznika	nasilenie lizy lub sklerotyzacji zmian		
		progresja zmian mierzalnych		
		nowe zmiany		

W poniższej pracy do oceny przerzutów kostnych posłużono się badaniem scyntygraficznym i badaniem MRI.

Badanie scyntygraficzne kośćca z użyciem ^{99m}Tc -MDP z wysoką czułością wykrywa kostne przerzuty w całym szkielecie pacjenta podczas jednego badania. Jest to również badanie wykazujące dużą czułość w ocenie zmian zachodzących po leczeniu (70, 71, 97, 105). Niska rozdzielczość metody nie jest istotna dla oceny odpowiedzi na leczenie, gdyż ocena nie opiera się na zmierzeniu wielkości ognisk, ale na ocenie stopnia wychwytu znacznika w obrębie przerzutu, który świadczy o aktywności choroby. Należy pamiętać, że kontrolne badanie scyntygraficzne należy wykonać dopiero po 6 miesiącach od zakończonej terapii ze względu na możliwość wystąpienia efektu „*bone scan flare phenomenon*”.

Badanie MRI w obrazach T1-zależnych w sekwencji szybkiego echa spinowego (FSE) przed i po dożylnym podaniu środka kontrastującego, w obrazach T2-zależnych w sekwencji FSE, w sekwencji STIR oraz fazy i przeciw-fazy obrazuje przerzuty z największą dokładnością. Analiza zmian intensywności sygnału w obrębie ogniska przerzutowego jest bardzo czułym parametrem dla oceny odpowiedzi na leczenie. Badaniem MRI można ocenić odpowiedź na leczenie już w 2 miesiące po zakończonych naświetlaniach (194).

Dodatkowo w badaniu MRI po podaniu środka kontrastowego można ocenić unaczynienie zmiany, co jest bardzo istotne w ocenie odpowiedzi na leczenie (92).

Badanie scyntygraficzne oraz badanie rezonansem magnetycznym umożliwia ocenę przerzutów kostnych niezależnie od tego czy mają charakter sklerotyczny, sklerotyczno-lityczny czy lityczny. Badanie scyntygraficzne obrazuje przerzuty w sposób pośredni, gdyż jest odzwierciedleniem osteoblastycznej reakcji kości na obecność przerzutu, natomiast badanie MRI przedstawia bezpośredni sygnał ogniska przerzutowego.

W obu badaniach można wykonać pomiary ilościowe, co pozwala na miarodajną i powtarzalną ocenę.

Badanie scyntygraficzne kości oraz badanie przy pomocy rezonansu magnetycznego są badaniami komplementarnymi w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie.

2.1. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych

W latach siedemdziesiątych i osiemdziesiątych XX w. nastąpił intensywny rozwój onkologii, a związana z tym potrzeba oceny odpowiedzi nowotworów na leczenie wymusiła poszukiwanie metod przydatnych do oceny kośćca.

Powstały wówczas prace obejmujące od 25 do 50 pacjentów z rakiem piersi i/lub prostaty z rozsiewem do kości leczonych chemio- i/lub hormonoterapią. Do oceny odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie zastosowano: odpowiedź przeciwbólową, badanie rtg oraz badanie scyntygraficzne kośćca (32, 70, 97, 102, 105).

Rossleight i wsp. stwierdzili, że badanie rtg w 74% przypadków było niejednoznaczne (97). Galasko i wsp. wykazali, że u 56% pacjentów badanie scyntygraficzne wniosło więcej informacji w porównaniu do badania rtg (71). Podobnie Cirtin i wsp. oraz Coombes i wsp. stwierdzili, że w grupie pacjentów z odpowiedzią na leczenie i bez zmian w badaniu rtg, około 34% pacjentów miało poprawę w badaniu scyntygraficznym (70, 105). Badania te wykazały większą czułość badania scyntygraficznego kośćca w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie oraz większą korelację z odpowiedzią kliniczną w porównaniu z badaniem rtg.

Dodatkowo wykazano niską zgodność pomiędzy radiologami oceniającymi odpowiedź przerzutów kostnych na leczenie na podstawie zdjęcia rtg ($\kappa=0,23$) w porównaniu do lekarzy medycyny nuklearnej opisujących badania scyntygraficzne kośćca ($\kappa=0,62$) (104).

Badanie rtg okazało się zbyt mało czułe na zmiany zachodzące w przerzutach, słabo korelowało z odpowiedzią, ocena radiologiczna była subiektywna i mało powtarzalna, a długi czas oczekiwania na odpowiedź rzędu kilku miesięcy a nawet lat spowodowały, że pojawiło się większe zainteresowanie badaniem scyntygraficznym kośćca w celu oceny skuteczności leczenia przerzutów do kości (3, 71, 104).

• *Ocena jakościowa (wizualna) obrazu badania scyntygraficznego kośćca*

W ocenie badania scyntygraficznego najpowszechniej stosowany jest sposób wizualnej analizy obrazu polegający na wyszukiwaniu „ognisk gorących”, ocenie ich liczby oraz subiektywnej ocenie intensywności wychwytu znacznika w tych ogniskach. Na tej podstawie lekarz opisujący konstruuje wniosek o regresji, stabilizacji lub progresji choroby w zakresie kośćca. Jest to metoda bardzo łatwa, jednakże obarczona dużym błędem z powodu braku jednoznacznych kryteriów. Przy niezmiennącej się liczbie przerzutów ocena opiera się głównie na subiektywnych odczuciach lekarza opisującego.

Najmniej problemów sprawia stwierdzenie progresji i całkowitej regresji. O progresji jednoznacznie stanowi pojawienie się nowych ognisk w badaniu kontrolnym. Całkowicie pozytywna odpowiedź polegająca na całkowitej normalizacji obrazu kośćca jest spotykana niezmiernie rzadko.

Najwięcej trudności sprawia interpretacja zmian wychwytu znacznika w ogniskach „gorących” przy niezmiennącej się liczbie przerzutów. Nie mając ewidentnych cech regresji w postaci widocznego zmniejszenia wielkości zmiany lub zmniejszenia intensywności wychwytu znacznika w obrębie ognisk przerzutowych ani cech progresji lekarz opisuje stabilizację choroby. Taka tendencja jest zrozumiała i potwierdzona danymi z piśmiennictwa (3).

Opieranie się na wzrokowej ocenie gromadzenia znacznika w „ognisku gorącym” jest często niewystarczające do rozróżnienia pacjentów ze zmniejszeniem lub zwiększeniem wychwytu znacznika. Brak jednoznacznych kryteriów oceny odpowiedzi w tym badaniu powoduje powstanie dużych rozbieżności w interpretacji badań pomiędzy lekarzami opisującymi, a wizualna ocena badania słabo koreluje z odpowiedzią kliniczną (32, 70, 97, 102, 105, 128).

- **Ocena półilościowa obrazu badania scyntygraficznego kośćca**

Pierwsza praca, w której zastosowano model półilościowej oceny zmian zachodzących w ognisku przerzutowym została przeprowadzona w 1981 roku przez Citrina i wsp. Przy zastosowaniu prostej siatki składającej się z 2000 kwadratów autorzy mogli bardzo dokładnie i obiektywnie ocenić rozległość ognisk „gorących” w badaniach wyjściowych i kontrolnych. Zgodność oceny BSK z odpowiedzią była na poziomie 45% (70). W pracy tej nie uwzględniono zmian intensywności wychwytu znacznika w obrębie przerzutów.

W kolejnych latach powstały prace oceniające wychwyt znacznika w zakresie ognisk „gorących” na podstawie wyliczenia przez oprogramowanie komputerowe **ilości zliczeń na element obrazu - cpp** (z ang. *counts per pixel*) (11, 94, 98, 170, 171, 172). W pracach tych uzyskano korelację obrazu badania scyntygraficznego z odpowiedzią kliniczną na poziomie od 50% do 87%. Były to jednak prace obejmujące niewielkie grupy pacjentów: od 10 do 16 osób, tylko jedna praca był przeprowadzona na 28 pacjentach (170). Jednak rozbieżności pomiędzy metodami normalizacji gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych w tych pracach uniemożliwiają postawienie jednoznacznego wniosku.

Normalizacja gromadzenia znacznika w ognisku „gorącym” w analizie półilościowej badania scyntygraficznego

Wartość **cpp** zależy od podanej pacjentowi dożylnie aktywności izotopu, od czasu, jaki upłynął od momentu podania do akwizycji danych i od stanu nawodnienia pacjenta. Sprawia to, że gromadzenie znacznika w obrębie układu kostnego w różnych badaniach scyntygraficznych u jednego pacjenta będzie różne, a tym samym wartości **cpp** w zakresie wybranych ognisk będą się różniły w poszczególnych badaniach.

Aby pokonać ten problem i móc porównać wychwyt znacznika w zakresie danego ogniska przerzutowego w dwóch różnych badaniach scyntygraficznych kośćca należy dokonać normalizacji. Normalizacja polega na porównaniu wychwytu znacznika w ognisku patologicznym do obszaru referencyjnego. Obszarem tym może być kość symetryczna lub inna zdrowa kość.

Większość autorów za region referencyjny przyjmuje kość symetryczną do zmiany przerzutowej (11, 94, 98, 170, 171, 172). Przerzuty kostne najczęściej lokalizują się w obrębie kręgosłupa, bliższych odcinkach kości udowych oraz miednicy. Biorąc pod uwagę, że w tych miejscach bardzo często występują również zmiany zwyrodnieniowe, to porównywanie gromadzenia znacznika do tych miejsc wydaje się być niemiarodajne.

W znanym autorce piśmiennictwie nie jest rozstrzygnięte, jaki sposób normalizacji najwyraźniej uwidacznia różnice wychwyty znacznika w obrębie ogniska przerzutowego. Czy należy porównywać gromadzenie znacznika w obrębie ogniska przerzutowego do strony symetrycznej czy do innej zdrowej kości? Spośród zdrowych kości najbardziej przydatne są trzony kości długich np.: trzon zdrowej kości ramiennej lub kości udowej, gdyż w nich rzadko lokalizują się stany chorobowe. Szerokość kryształu scyntylacyjnego gammakamery wynosi 40 cm. Z tego powodu, często u otyłych pacjentów kończyny górne znajdują się poza polem obrazowania, dlatego najlepiej jest wybrać region referencyjny w trzonie zdrowej kości udowej.

Autorka poniższej pracy zastosowała dwie metody normalizacji: porównanie gromadzenie znacznika w ognisku przerzutowym w stosunku do strony symetrycznej oraz do trzonu kości udowej. Dla każdego ogniska przerzutowego wyliczono znormalizowane wartości **cpp** według wzorów: R_{sym} , **Indeks**_{sym}, R_{zku} oraz **Indeks**_{zku} podanych na stronie 43 w rozdziale *Materiał i Metody*.

Spośród wyliczonych wartości wynika, że R_{zku} oraz **Indeks**_{zku} najkorzystniej korelują z odpowiedzią ogólną (OR), subiektywną oceną bólu pacjenta według skali VAS (I-II) i VDS (I-II) oraz zmianą zużycia leków przeciwbólowych według WHO (I-II). Stwierdzono również istotną korelację z czasem trwania efektu przeciwbólowego ($p < 0,05$).

Oznacza to, iż najwyraźniejsze różnice w kumulacji znacznika w obrębie ogniska przerzutowego przed i po leczeniu uzyskują się stosując normalizację do trzonu zdrowej kości udowej.

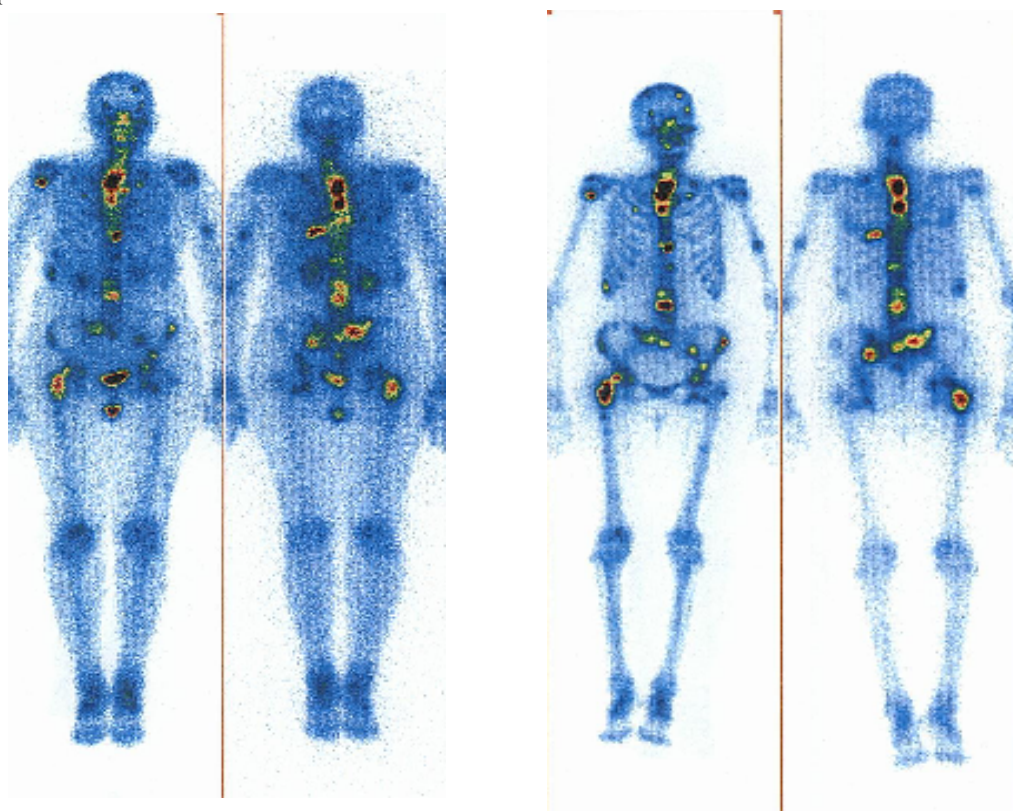
Porównanie oceny jakościowej (wizualnej) do oceny półilościowej badania scyntygraficznego kośćca

Różnica gromadzenia znacznika w obrębie „ognisk gorących” do 20% pomiędzy kolejnymi badaniami scyntygraficznymi u jednego pacjenta jest nie do uchwycenia w ocenie wzrokowej (jakościowej) przez lekarza opisującego badanie (195).

Jak już autorka pisała powyżej, gromadzenie znacznika w układzie kostnym zależy od pewnych czynników. Wychwyt znacznika w kośćcu w różnych badaniach scyntygraficznych u jednego pacjenta może być różny, a tym samym wartości *cpp* w zakresie wybranych ognisk mogą się różnić w poszczególnych badaniach.

Wówczas miarodajna analiza porównawcza takich obrazów scyntygraficznych jest bardzo trudna. Taką problematyczną sytuację przedstawia ryc. 8.

Ryc 8. Badanie scyntygraficzne kośćca pacjentki z rakiem piersi i przerzutami do kości przed leczeniem (po lewej) oraz 7 miesięcy po leczeniu radioizotopowym (po prawej). Widoczna jest znaczna różnica jakości wykonanych badań utrudniająca interpretację odpowiedzi na leczenie.



Na przykładzie przedstawionego powyżej przypadku kontrolne badanie scyntygraficzne (po prawej) zostało w ocenie wizualnej zinterpretowane jako progresja choroby gdyż, ogniska wydają się wykazywać intensywniejszy wychwyt znacznika. Wykonanie pomiarów gromadzenia znacznika w wybranych ogniskach „gorących” wykazało rzeczywiste zmniejszenie gromadzenia znacznika, co było zgodne z odpowiedzią kliniczną, gdyż pacjentka odczuła zmniejszenie dolegliwości bólowych.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleźć można jedną pracę porównującą ocenę wizualną i półilościową badania scyntygraficznego. Jest to praca sprzed 22 lat, obejmująca 28 pacjentów z rakiem prostaty i przerzutami do kości leczonych hormonalnie. Autorzy stwierdzili nieznamiennie większą przydatność oceny półilościowej w ocenie odpowiedzi na leczenie (170). Wadą tej pracy jest to, że kontrolne badania scyntygraficzne były wykonywane w 3 miesiące po leczeniu, co ze względu na możliwość wystąpienia efektu „*bone scan flare phenomenon*” czyni uzyskane wyniki mało wiarygodnymi.

Według wiedzy autorki poza tą jedyną pozycją piśmiennictwa nie ma innych prac porównujących metodę wizualną z metodą półilościową w ocenie badania scyntygraficznego.

Na podstawie wyników uzyskanych w poniższej pracy można stwierdzić, że 30,7% pacjentów zostało niepoprawnie zaszeregowanych na podstawie oceny wizualnej badania scyntygraficznego do grupy z częściową regresją lub progresją choroby, co może skutkować nieprawidłowym zakwalifikowaniem lub zdyskwalifikowaniem pacjenta do dalszego leczenia.

Opieranie się na ocenie wizualnej badania scyntygraficznego zawyża odsetek pacjentów z regresją, podczas gdy ponad 1/3 tych pacjentów wykazuje rzeczywisty wzrost wychwyty znacznika w ogniskach przerzutowych świadczący o progresji choroby. Wskazuje to na istotnie większą dokładność oceny półilościowej badania scyntygraficznego w ocenie przerzutów kostnych po leczeniu.

Ocena zmian wychwyty znacznika w ogniskach patologicznych według wzorów **R_{zku}** oraz **Indeks_{zku}** jest prostym narzędziem obliczeniowym możliwym do zastosowania w każdej pracowni medycyny nuklearnej przez każdego lekarza medycyny nuklearnej. Pozwala to na uzyskanie powtarzalnej i miarodajnej oceny wychwyty znacznika w przerzutach kostnych po leczeniu.

Podsumowanie

- Zastosowanie analizy półilościowej jest dokładniejszą metodą oceny odpowiedzi przerzutów nowotworowych do kości na leczenie w porównaniu do oceny wizualnej (jakościowej).
- Uzyskane w poniższej pracy wyniki oznaczają, że w celu miarodajnej i powtarzalnej oceny zmian intensywności wychwytu znacznika w obrębie przerzutów przed i po leczeniu należy pomiary te odnosić (normalizować) do obszaru referencyjnego w trzonie zdrowej kości udowej.
- Otrzymane wyniki mają również znaczenie poznawcze. W niniejszej pracy stwierdzono, że po leczeniu strontem-89 i samarem-153 EDTMP w 75% ognisk przerzutowych stwierdzono rzeczywisty spadek gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznym po ponad 6 miesiącach od podania radioizotopu. Zmiana gromadzenia znacznika w ogniskach przerzutowych istotnie korelowała z odpowiedzią ogólną. Pacjenci z regresją w obrazie scyntygraficznym ocenioną metodą półilościową mieli lepszą odpowiedź na leczenie, zmniejszyli ilość przyjmowanych leków przeciwbólowych oraz mieli dłuższy czas trwania efektu przeciwbólowego.

W znanych autorce publikacjach są trzy prace oceniające zmiany w badaniach scyntygraficznych po leczeniu strontem-89 lub samarem-153. Wiarygodność wyników tych prac budzi zastrzeżenia.

W jednej z nich kontrolne badania scyntygraficzne były wykonywane już po miesiącu po podaniu radiofarmaceutyku, co ze względu na wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia efektu „*bone scan flare phenomenon*” w tym okresie nie pozwala na wiarygodne potraktowanie tych wyników (128). Pozostałe dwie prace obejmowały małe grupy chorych: 10 i 16 pacjentów (11, 172).

Na podstawie uzyskanych wyników w poniższej pracy można stwierdzić, że zmniejszenie wychwytu znacznika w ognisku „gorącym” świadczy o regresji ognisk przerzutowych po przeprowadzonym leczeniu radioizotopowym.

2.2. Ocena zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych na podstawie zmian intensywności sygnału w badaniach MRI

W poniższej pracy u sześciu pacjentów leczonych strontem-89 wykonano badanie MRI przed i po leczeniu. Badanie obejmowało wykonanie obrazów T1-zależnych w sekwencji FSE przed i po podaniu środka kontrastowego, obrazów T2-zależnych w sekwencji FSE, w sekwencji STIR (*short time inversion recovery*) oraz w sekwencji przesunięcia chemicznego (fazy i przeciw-fazy), w płaszczyznach strzałkowych i czołowych. U wszystkich sześciu pacjentów stwierdzono pozytywną odpowiedź na leczenie radioizotopowe. Mierzono ilość, wielkość ognisk oraz intensywność sygnału w poszczególnych sekwencjach.

Ocena ilości ognisk przerzutowych po leczeniu

W poniższej pracy po leczeniu radioizotopowym nie wykazano zmian w zakresie ilości ognisk przerzutowych. W znanym autorce piśmiennictwie tylko dwie prace oceniały zmianę ilości ognisk przerzutowych po leczeniu (11, 93). Tylko w jednej z nich stwierdzono „cofnięcie się” niektórych przerzutów w obrazie MRI u pacjentów po leczeniu strontem-89 (11). Na tej podstawie autorzy zasugerowali cytotoksyczne działanie radioizotopów. Nie zostało to potwierdzone w żadnych innych badaniach dotyczących leczenia przerzutów nowotworowych do kości radioizotopami lub innymi formami terapii.

W poniższej pracy w wykonanych badaniach scyntygraficznych u 49 pacjentów również nie zaobserwowano „zniknięcia” (całkowitej regresji) jakiegokolwiek ogniska przerzutowego.

Ocena wymiarów ognisk przerzutowych po leczeniu

W przedstawionej pracy po leczeniu radioizotopowym nie wykazano zmian w zakresie wymiarów ognisk przerzutowych. W piśmiennictwie część autorów wykazała zmniejszenie wymiarów ognisk przerzutowych po leczeniu hormonalnym i chemioterapii (11, 90, 91). Jednakże w pracy z największą liczbą pacjentów (41 pacjentek z rakiem piersi) nie stwierdzono zmian wielkości przerzutów (93).

Wobec tak skromnych i niejednoznacznych danych dotyczących zmian ilości oraz wymiarów ognisk przerzutowych po leczeniu trudno jest wyciągnąć jednoznaczny wniosek. Sugeruje to jednak, że zmniejszenie ilości ognisk oraz zmniejszenie ich wymiarów nie powinno być warunkiem regresji choroby.

Ocena intensywności sygnału ognisk przerzutowych po leczeniu

W niniejszej pracy wybrane ogniska przed leczeniem wykazywały cechy typowe dla zmian nowotworowych tzn.:

- niski sygnał w obrazach T1-zależnych,
- silne wzmocnienie po paramagnetycznym środku kontrastowym $^{64}\text{Gd-DTPA}$ w obrazach T1-zależnych,
- mieszany sygnał w obrazach T2-zależnych
- wysoki sygnał w sekwencji STIR,
- różnica sygnału pomiędzy fazą i przeciw-fazą do 20%, przy czym sygnał w przeciw-fazie jest niższy od fazy

W badaniach kontrolnych po leczeniu wszystkie monitorowane ogniska przerzutowe wykazywały zmiany: wzrost sygnału w obrazach T1-zależnych, słabsze wzmocnienie po środku kontrastowym w obrazach T1-zależnych oraz spadek intensywność sygnału w przeciw-fazie w stosunku do fazy powyżej 20%. Wymienione cechy są typowe dla zmian w układzie kostnym o charakterze łagodnym.

Podsumowanie

- Wobec braku jednoznacznych danych w piśmiennictwie oraz braku zmian ilości oraz wymiarów przerzutów po leczeniu w poniższej pracy można pokusić się o stwierdzenie, iż w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie należy opierać się na ocenie intensywności sygnału w badaniu MRI. Zmniejszenie ilości oraz zmniejszenie wymiarów przerzutów nie powinny być warunkiem stwierdzenia regresji.
- Obrazowanie przy użyciu MRI ma również aspekt poznawczy. W większości znanych autorce prac oceniana była odpowiedź przerzutów kostnych na leczenie hormonalne i/lub chemioterapię i/lub radioterapię (90, 91, 92). Jedynie Barysheva i wsp. przeprowadzili ocenę po leczeniu strontem-89 (11). Poniżej przedstawione wyniki wykazują, iż po leczeniu radioizotopami dochodzi do wzrostu sygnału w obrazach T1-zależnych, osłabienia wzmocnienia po środku kontrastowym w obrazach T1-zależnych oraz spadku intensywności sygnału w przeciw-fazie w stosunku do fazy powyżej 20% w obrębie ognisk przerzutowych. Cechy te świadczą o normalizacji sygnału w obrębie ognisk przerzutowych po przeprowadzonym leczeniu, co z kolei jest uznane za objaw regresji (11, 34, 92, 93, 94, 196). Oznacza to, że po leczeniu innych formach terapii systemowej i po radioterapii.
- Z praktycznego punktu widzenia nierozstrzygniętym problemem w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie przy pomocy badania MRI jest dobór sekwencji. W pracach innych autorów wykonywane było obrazowanie w czasie T1-zależnym. Jedna praca udowadnia przydatności badania dynamicznego z paramagnetycznym środkiem kontrastowym (92). Wyniki w oparciu o obrazy T2-zależne czy sekwencję STIR są niejednoznaczne (11, 90). W dostępnym piśmiennictwie autorka nie znalazła pracy zajmującej się oceną techniki przesunięcia chemicznego w ocenie efektów leczenia przerzutów kostnych.

Na podstawie uzyskanych wyników własnych autorka pracy sugeruje protokół badania MRI w celu diagnostyki i/lub monitorowania przerzutów po leczeniu (tabela 28).

Tabela 28. Proponowane przez autorkę pracy obrazowanie przy pomocy MRI w diagnostyce i monitorowaniu po leczeniu przerzutów nowotworowych do kości

Diagnostyka przerzutów kostnych	Monitorowania przerzutów kostnych po leczeniu
• obrazy T1-zależne (FSE) przed i po $^{64}\text{Gd-DTPA}$ • obrazy T2-zależne (FSE) • STIR • technika przesunięcia chemicznego (fazy i przeciw-fazy)	• obrazy T1-zależne (FSE) przed i po $^{64}\text{Gd-DTPA}$ • technika przesunięcia chemicznego (fazy i przeciw-fazy)

Obrazowanie w czasie T1 jest podstawową sekwencją każdego badania MRI. We wszystkich pracach innych autorów dotyczących badań MRI w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie stwierdzono zmiany w zakresie intensywności sygnału w postaci podwyższenia sygnału w obrazach T1-zależnych w przypadku odpowiedzi pozytywnych (11, 90, 91, 92, 93).

Wykonanie badania dynamicznego w obrazach T1-zależnych (z paramagnetycznym środkiem kontrastowym $^{64}\text{Gd-DTPA}$) pozwala ocenić wzmocnienie zmiany świadczące o unaczynieniu. Montemurro i wsp. stwierdzili słabsze wzmocnienie po środku kontrastowym w obrazach T1-zależnych oraz wzór wzmocnienia typowy dla zmian łagodnych po skutecznym leczeniu przerzutów nowotworowych do kości (92).

Obrazy T2-zależne (FSE) służą do rozróżnienia przerzutów sklerotycznych i litycznych. Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic sygnału w obrazach T2-zależnych przed i po leczeniu.

Obrazowanie przy pomocy sekwencji STIR wykazuje wysoką czułość w wykrywaniu ognisk przerzutowych. Natomiast trudno jest przy jej zastosowaniu zmierzyć intensywność sygnału oraz określić granice ognisk przerzutowych, gdyż w sekwencji STIR ognisko przerzutowe, obrzęk wokół zmiany oraz płyn mózgowo-rdzeniowy wykazują taki sam wysoki sygnał. Dlatego obrazy T2-zależne i w sekwencji STIR są pomocne w diagnostyce przerzutów, ale nie wnoszą znaczących informacji w procesie monitorowania po leczeniu.

W znanym autorce piśmiennictwie technika przesunięcia chemicznego służyła wyłącznie do identyfikacji zmian przerzutowych (37, 54, 61). Natomiast nie ma prac oceniających przydatność tej techniki w ocenie odpowiedzi na leczenie. Technika ta dobrze sprawdza się w przypadku oceny rozlanych zmian przerzutowych (61). Rozlane zmiany przerzutowe w przypadku agresywnego zajęcia szpiku kostnego powodują rozlane obniżenie sygnału we wszystkich obrazowanych strukturach kostnych w obrazach T1-zależnych, co bardzo utrudnia postawienie rozpoznania. Natomiast intensywność sygnału w fazie w stosunku do przeciw-fazy ma charakterystyczne proporcje dla zmian łagodnych i zmian patologicznych.

3. Ocena przydatności klinicznej scyntygraficznego badania kośćca w monitorowaniu odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie radioizotopowe

Zgodność odpowiedzi na leczenie radioizotopowe z oceną wizualną badania scyntygraficznego stwierdzono u 67,3% pacjentów. Zgodność pomiędzy odpowiedzią na leczenie a oceną półilościową stwierdzono u 57,1% pacjentów.

Niezgodności pomiędzy odpowiedzią kliniczną na leczenie a wynikami badań obrazowych jest sytuacją problematyczną dość często spotykaną w praktyce klinicznej. Wynika ona najprawdopodobniej z ograniczonej czułości i specyficzności metod diagnostycznych.

Według oceny wizualnej u 30 pacjentów stwierdzono poprawę w obrazie scyntygraficznym, a u 19 – regresję. W ocenie półilościowej spadek gromadzenia znacznika stwierdzono u 25 pacjentów, a wzrost – u 24 pacjentów.

Oznacza to, że 10,2% pacjentów zostało niepoprawnie zakwalifikowanych do grupy chorych z regresją na podstawie oceny wizualnej, podczas gdy rzeczywiście pacjenci ci mieli wzrost wychwytu znacznika w ogniskach przerzutowych po przeprowadzonym leczeniu świadczący o progresji.

4. Znaczenie poznawcze i praktyczne uzyskanych wyników

Znaczenie poznawcze

Wiadomo, że w wyniku leczenia systemowego oraz radioterapii ze źródeł zewnętrznych osteolityczne ogniska przerzutowe w kośćcu ulegają sklerotyzacji, a w ogniskach osteoblastycznych dochodzi do normalizacji sklerotyzacji (105, 38). W dostępnym piśmiennictwie dominują prace oceniające przerzuty po leczeniu hormonalnym, po chemioterapii i radioterapii ze źródeł zewnętrznych (90, 91, 93, 92, 98).

W najnowszym piśmiennictwie można odnaleźć trzy prace oceniające zmiany zachodzące w ognisku przerzutowym po leczeniu radioizotopowym. Jedna praca Collinsa i wsp. dotyczy 50 pacjentów leczonych samarem-153 EDTMP. Autorzy oceniali badania scyntygraficzne metodą wizualną i stwierdzili poprawę u 63% pacjentów. Weryfikacja badaniem scyntygraficznym miała miejsce w 1 miesiąc po podaniu radioizotopu, co ze względu na wystąpienie efektu „*bone scan flare phenomenon*” nie pozwala na wiarygodne potraktowanie tych wyników (128). Pozostałe dwie prace obejmują bardzo małe grupy pacjentów (10 i 16 chorych), w których regresję w obrębie ognisk przerzutowych po leczeniu stwierdzono u 80 i 87% pacjentów w badaniach scyntygraficznych i/lub w badaniach MRI (11, 172).

W poniższej pracy przy pomocy analizy półilościowej badania scyntygraficznego oceniono 109 ognisk przerzutowych i stwierdzono obniżenie kumulacji znacznika w 75% obserwowanych ogniskach przerzutowych. Jest to pośredni dowód postępującej sklerotyzacji. Nawet u pacjentów z progresją w badaniach scyntygraficznych, w których pojawiły się nowe ogniska przerzutowe, ogniska „stare” wykazywały obniżone gromadzenie znacznika.

W poniższej pracy u sześciu pacjentów z rakiem prostaty wykonane zostały badania MRI kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego przed i po leczeniu radioizotopowym. Wszyscy ci pacjenci pozytywnie odpowiedzieli na leczenie. Po leczeniu w zakresie monitorowanych ognisk przerzutowych stwierdzono znaczące podwyższenie sygnału w obrazach T1-zależnych oraz obniżenie względnego wzmocnienia po środku kontrastowym. Stwierdzono również znaczne obniżenie sygnału w przeciw-fazie w stosunku do fazy o ponad 20%. Powyżej wymienione cechy są charakterystyczne dla zmian łagodnych w układzie kostnym.

Powyższe argumenty wskazują, że leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości podobnie jak inne formy leczenia systemowego oraz naświetlania ze źródeł zewnętrznych powodują regresję przerzutów poprzez ich sklerotyzację.

Znaczenie praktyczne

Powyżej przedstawione wyniki pozwalają stwierdzić, iż leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości jest skuteczną i bezpieczną metodą zwalczania bólu. Zmniejszenie dolegliwości bólowych zostało wykazane poprzez subiektywną ocenę bólu dokonaną przez samych pacjentów przy użyciu skali VAS i VDS oraz potwierdzone poprzez obiektywne zmniejszenie ilości przyjmowanych leków przeciwbólowych oceniane skalą WHO.

Odpowiedź na leczenie nie zależy od typu nowotworu pierwotnego. Nie powinno się, więc ograniczać tego leczenia tylko do pacjentów z rakiem prostaty. Efekt przeciwbólowy jest porównywalny u pacjentów z rakiem prostaty, rakiem piersi oraz w innych typach nowotworów pierwotnych.

Stwierdzono również, że odpowiedź przeciwbólowa zależy od wyjściowego stanu sprawności pacjentów oraz od stopnia zajęcia układu kostnego. Im lepszy stan pacjenta oraz mniejsze zajęcie kośćca tym lepsza odpowiedź na leczenie. Oznacza to, że leczenie to przynosi lepsze efekty, jeżeli jest stosowane we wczesnych stadiach choroby nowotworowej.

Za takim postępowaniem przemawia także znamienne mniejsza potrzeba dalszego leczenia przerzutów kostnych po leczeniu radioizotopowym w porównaniu do teleterapii. Wynika to najpewniej z systemowego działania podanych radioizotopów, które gromadzą się we wszystkich ogniskach przerzutowych z mikoprzerzutami włącznie i przez to opóźniają lub hamują rozwój nowych ognisk wtórnych.

W ocenie wizualnej badania scyntygraficznego około 1/3 pacjentów została nieprawidłowo oceniona pod względem regresji lub progresji, co może skutkować niewłaściwym zakwalifikowaniem lub zdyskwalifikowaniem pacjentów do dalszego leczenia. Opieranie się na ocenie wizualnej zawyża odsetek pacjentów z regresją choroby w obrazie scyntygraficznym.

Prezentowane badania wykazały, że w celu oceny zmian zachodzących w kostnych ogniskach przerzutowych po leczeniu należy posługiwać się normalizacją do obszaru referencyjnego w trzonie zdrowej kości udowej.

Zastosowanie oceny półilościowej jest prostym narzędziem obliczeniowym pozwalającym na uzyskanie powtarzalnej, miarodajnej i wiarygodnej oceny zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych w kośćcu po leczeniu.

VII. WNIOSKI

1. Leczenie radioizotopowe jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem przeciwbólowym przerzutów nowotworowych do kości.

1.1. Zadowalający efekt przeciwbólowy stwierdzono u większości leczonych pacjentów.

1.1.1. Odpowiedź na leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości nie zależy od typu nowotworu pierwotnego.

1.1.2. Wyjściowy stan sprawności pacjenta jest czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie: im lepszy stan wyjściowy, tym lepsza odpowiedź.

1.1.3. Stopień zajęcia układu kostnego jest czynnikiem prognostycznym odpowiedzi na leczenie. Pacjenci z mniejszą ilością ognisk przerzutowych mają lepszą odpowiedź na leczenie.

1.2. Efekt przeciwbólowy po leczeniu radioizotopami jest długoczasowy. Średni czas trwania efektu przeciwbólowego jest znamienne dłuższy a odsetek pacjentów wymagających dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości jest znamienne mniejszy w grupie pacjentów leczonych radioizotopami w porównaniu do pacjentów leczonych radioterapią ze źródeł zewnętrznych.

1.3. Leczenie radioizotopami u większości pacjentów wywołuje przemijającą, nieznaczną mielosupresję, niewymagającą leczenia.

2. Po skutecznym leczeniu radioizotopowym w kostnych ogniskach przerzutowych dochodzi do zmniejszenia gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych oraz normalizacji intensywności sygnału w badaniach MRI świadczące o regresji choroby.

3. Półilościowa ocena badania scyntygraficznego wykazuje znamienne większą przydatność w ocenie odpowiedzi na leczenie przerzutów kostnych w porównaniu do oceny wizualnej (jakościowej). Stosowanie oceny półilościowej badania scyntygraficznego jest prostym narzędziem pozwalającym na uzyskanie miarodajnej i powtarzalnej oceny odpowiedzi na leczenie.

VIII. STRESZCZENIE

Pacjenci z przerzutami nowotworowymi do kości stanowią liczną grupę chorych o relatywnie długim okresie przeżycia w trakcie, którego wymagają opieki. Leczenie tych pacjentów jest ważnym problemem klinicznym. Leczenie chorych z przerzutami nowotworowymi do kości oraz niedopuszczenie do ich unieruchomienia jest oczywiste z przyczyn lekarsko-etycznych i ekonomicznych. Najważniejszym celem leczenia przerzutów nowotworowych do kości jest zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Badana grupa obejmowała 97 pacjentów leczonych izotopami promieniotwórczymi strontu-89 i samaru-153 EDTMP z powodu bolesnych i rozsianych przerzutów nowotworowych do kości.

Przedstawiona praca składa się z dwóch części. Pierwsza część to ocena skuteczności leczenia radioizotopowego przerzutów nowotworowych do kości. Na ocenę skuteczności leczenia przerzutów nowotworowych do kości składa się ocena efektu przeciwbólowego, czas trwania odpowiedzi oraz działania niepożądane. Działanie przeciwbólowe oceniono na podstawie subiektywnej oceny bólu dokonywanej przez pacjentów, na podstawie zmiany zużycia leków przeciwbólowych oraz zmiany stanu sprawności pacjentów. Efekt przeciwbólowy określa odsetek pacjentów, u których wystąpiła poprawa po zastosowanym leczeniu.

Druga część, będąca kluczowym zagadnieniem pracy, obejmuje ocenę zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych po przeprowadzonym leczeniu radioizotopowym. Oceny tej dokonano przy pomocy scyntygraficznego badania kości u 49 pacjentów oraz badania jądrowym rezonansem magnetycznym u 6 pacjentów.

Ponadto określono kliniczną przydatność badania scyntygraficznego kości w ocenie przerzutów kostnych na leczenie. Szczególną uwagę skupiono na ocenie badania scyntygraficznego kości. Przeprowadzono porównanie dwóch metod oceny badania scyntygraficznego: powszechnie stosowanej oceny wzrokowej z analizą półilościową.

Wyniki

Efekt przeciwbólowy po leczeniu radioizotopowym stwierdzono u 79,38% pacjentów. Uzyskano istotną korelację odpowiedzi ogólnej (OR) dokonanej przez autorkę badań z parametrami subiektywnej oceny bólu pacjenta: skalą VAS oraz VDS, ze zużyciem leków przeciwbólowych oraz z oceną sprawności pacjenta wg indeksu Karnofskiego. Istotna statystycznie była również korelacja pomiędzy odpowiedzią a czasem trwania efektu przeciwbólowego.

Na podstawie wyników uzyskanych w poniższej pracy stwierdzono większą przydatność oceny półilościowej badania scyntygraficznego w ocenie odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie w porównaniu do oceny wizualnej. Stwierdzono, że 30,7% pacjentów zostało niepoprawnie zaszeregowanych na podstawie oceny wizualnej badania scyntygraficznego do grupy z częściową regresją lub progresją choroby, co może skutkować nieprawidłowym zakwalifikowaniem lub zdyskwalifikowaniem pacjenta do dalszego leczenia.

Porównując dwie metody normalizacji badania scyntygraficznego ustalono, że najwyraźniejsze różnice uzyskano odnosząc wychwyt znacznika w ognisku przerzutowym do wychwytu w obszarze referencyjnym w trzonie zdrowej kości udowej a nie do obszaru w kości symetrycznej.

Na podstawie przeprowadzonych badań MRI w obrębie monitorowanych ognisk przerzutowych stwierdzono zmianę intensywności sygnału po leczeniu radioizotopowym w obrazach T1-zależnych przed i po podaniu środka kontrastującego oraz zmianę sygnału w sekwencji przesunięcia chemicznego.

Wnioski

Na podstawie powyższych wyniki sformułowano dwie grupy wniosków:

1. O charakterze praktycznym:

Leczenie radioizotopowe jest skutecznym i bezpiecznym leczeniem przeciwbólowym przerzutów nowotworowych do kości. Zadowalający oraz długoczasowy efekt przeciwbólowy stwierdzono u większości leczonych pacjentów nie zależnie od typu nowotworu pierwotnego.

Pozytywna odpowiedź na leczenie zależy od wyjściowego stanu sprawności pacjenta oraz od stopnia zajęcia kości, co oznacza, że leczenie to przynosi lepsze rezultaty, jeżeli jest stosowane we wczesnych etapach choroby nowotworowej.

Za takim postępowaniem przemawia także znamienne mniejsza potrzeba dalszego leczenia przerzutów kostnych po leczeniu radioizotopowym w porównaniu do pacjentów leczonych teleterapią. Wynika to najpewniej z systemowego działania podanych radioizotopów, które gromadzą się we wszystkich ogniskach przerzutowych z mikoprzerzutami włącznie i przez to opóźniają lub hamują rozwój nowych ognisk wtórnych.

Ocena odpowiedzi na leczenie przerzutów nowotworowych w kośćcu w badaniu scyntygraficznym powinna się opierać na ocenie półilościowej z normalizacją do obszaru referencyjnego w trzonie zdrowej kości udowej. Zastosowanie tej metody jest prostym narzędziem pozwalającym na uzyskanie powtarzalnej, miarodajnej i wiarygodnej oceny zmian zachodzących w ogniskach przerzutowych w kośćcu po leczeniu.

2. O charakterze poznawczym:

Leczenie radioizotopowe przerzutów nowotworowych do kości podobnie jak inne formy leczenia systemowego oraz naświetlania ze źródeł zewnętrznych powodują regresję przerzutów poprzez ich sklerotyzację.

Po skutecznym leczeniu radioizotopowym w kostnych ogniskach przerzutowych dochodzi do zmniejszenia gromadzenia znacznika w badaniach scyntygraficznych będące pośrednim dowodem postępującej sklerotyzacji przerzutów.

Zostało to potwierdzone w badaniach MRI, które bezpośrednio obrazują sygnał ogniska przerzutowego. W pacjentów z odpowiedzią przeciwbólową po leczeniu radioizotopami w badaniu MRI widoczne były cech normalizacji intensywności sygnału świadczące o regresji choroby. W celu oceny odpowiedzi na leczenie przy pomocy badania MRI najbardziej przydatne jest obrazowanie w czasie T1-zależnym przed i po podaniu paramagnetycznego środka kontrastującego, które pozwala na oceną wzmocnienia będące odpowiednikiem unaczynienia zmiany oraz sekwencje przesunięcia chemicznego fazy i przeciwfazy.

IX. PIŚMIENNICTWO

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce. Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie. Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2005.
2. Clamp A, Danson S, Nguyen H, Cole D, Clemons M. Assessment of therapeutic response in patients with metastatic bone disease. *Lancet Oncol.* 2004;5(10): 607-616.
3. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55: 61-66.
4. Harris J, Morrow M, Norton L. Malignant tumours of the breast. Zawarte w: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997: 1557-1616.
5. Plunkett TA, Smith P, Rubens RD. Risk of complications from bone metastases in breast cancer. implications for management. *Eur J Cancer.* 2000;36(4): 476-482.
6. Pawlicki M. Przerzuty nowotworowe do kości nowe kierunki leczenia. Alfa Medica Press Wydawnictwo, Rok wydania: 2004
7. Biermann WA, Cantor RI, Fellin FM, Jakobowski J, Hopkins L, Newbold RC 3rd. An evaluation of the potential cost reductions resulting from the use of clodronate in the treatment of metastatic carcinoma of the breast to bone. *Bone* 1991;12 Suppl 1: 37-42
8. Richards MA, Braysher S, Gregory WM, Rubens RD. Advanced breast cancer: use of resources and cost implications. *Br J Cancer.* 1993;67(4): 856-860.
9. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE i wsp. Results of randomized 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 Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25: 805-813.
10. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP, Lewington VJ, Mason MD, Reed NS, Russell JM, Yardley J. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994;1: 33-40.
11. Barysheva EV, Selivanov SP, Riannel JE, Isaeva SN, Usynin EA, Velichko SA, Ussov WY. Relationship of uptake of ^{99m}Tc-MIBI in bone metastases to efficiency of strontium-89 therapy in prostate cancer patients. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 1999;2(2): 63-68.
12. Orr FW, Sanchez-Sweatman OH, Kostenuik P, Singh G. Tumor-bone interactions in skeletal metastasis. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;(312): 19-33.
13. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med.* 2001;42(6): 895-906.
14. Savelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med.* 2001;45(1): 27-37.
15. Dominok GW, Knoch HG. Nowotwory i choroby guzopodobne kości. PZWL 1998
16. Robinson LA. Radio-guided surgical biopsy for diagnosis of suspected osseous metastases. *Q J Nucl Med.* 2001;45: 38-46.
17. Masi L, Brandi ML. Physiopathological basis of bone turnover. *Q J Nucl Med.* 2001;45(1): 2-6.
18. Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer* 1997; 80(8 Suppl): 1581-1587.
19. Mundy GR. Bone resorption and turnover in health and disease. *Bone* 1987;8: 9-16.
20. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(3): 775-779.
21. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991;2: 9-10.
22. Janjan NA. Radiation for bone metastases: conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer* 1997;80(8 Suppl): 1628-1645.
23. Front D, Schneck SO, Frankel A, Robinson E. Bone metastases and bone pain in

- breast cancer. Are they closely associated? JAMA. 1979;242(16): 1747-1748.
24. Twycross RG. Management of pain in skeletal metastases. Clin Orthop Relat Res. 1995 Mar;(312): 187-196.
 25. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. Pain. 1997;69: 1-18.
 26. Oster MW, Vizek M, Turgeon LR. Pain of terminal cancer patients. Arch.Intern.Med., 1978;138: 1801-1802.
 27. Ripamonti C, Fulfaro F. Pathogenesis and pharmacological treatment of bone pain in skeletal metastases. Q J Nucl Med. 2001;45(1): 65-77.
 28. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. J Nucl Med. 2004;45(8):1358-1365.
 29. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. Semin Nucl Med. 2005;35(2): 152-158.
 30. Galasko CS. Diagnosis of skeletal metastases and assessment of response to treatment. Clin Orthop Relat Res. 1995;(312): 64-75.
 31. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases. Experimental observations. Clin Radiol. 1967;18(2): 158-162.
 32. Bitran JD, Bekerman C, Desser RK. The predictive value of serial bone scans in assessing response to chemotherapy in advanced breast cancer. Cancer. 1980;45(7): 1562-1568.
 33. Bellamy EA, Nicholas D, Ward M, Coombes RC, Powles TJ, Husband JE. Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bony metastases in patients with carcinoma of the breast. Clin Radiol. 1987;38(4): 351-355.
 34. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2004;22: 2942-2953.
 35. Helms CA, Cann CE, Brunelle FO, Gilula LA, Chafetz N, Genant HK. Detection of bone-marrow metastases using quantitative computed tomography. Radiology 1981;140(3): 745-750.
 36. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. Q J Nucl Med. 2001;45: 53-64.
 37. Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. Radiology 1988;168(3): 679-693.
 38. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. Cancer 1997;80(8 Suppl): 1595-1607.
 39. Muindi J, Coombes RC, Golding S, Powles TJ, Khan O, Husband J. The role of computed tomography in the detection of bone metastases in breast cancer patients. Br J Radiol. 1983;56(664): 233-236.
 40. Algra PR, Bloem JL, Tissing H, Falke TH, Arndt JW, Verboom LJ. Detection of vertebral metastases: comparison between MR imaging and bone scintigraphy. Radiographics. 1991;11(2): 219-232.
 41. Jokisch DW, Patton PW, Inglis BA, Bouchet LG, Rajon DA, Rifkin J, Bolch WE. NMR microscopy of trabecular bone and its role in skeletal dosimetry. Health Phys. 1998;75(6): 584-596.
 42. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. Eur Radiol. 2000;10(2): 224-229.
 43. Althoefer C, Ghanem N, Hoyerle S, Moser E, Langer M. Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in patients with breast cancer. Eur J Radiol. 2001;40(1): 16-23.
 44. Moon WJ, Lee MH, Chung EC. Diffusion-weighted imaging with sensitivity encoding (SENSE) for detecting cranial bone marrow metastases: comparison with T1-weighted images. Korean J Radiol. 2007;8(3): 185-191.
 45. Chadwick DJ, Gillatt DA, Mukerjee A, Penry JB, Gingell JC. Magnetic resonance imaging of spinal metastases. J R Soc Med. 1991;84(4): 196-200.
 46. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, Carrasquillo JA, Horvath K, Hickey AM, Dwyer AJ. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. AJR 1990;155(5): 1043-1048.

47. Traill Z, Richards MA, Moore NR. Magnetic resonance imaging of metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;(312): 76-88.
48. Ghanem N, Althoefer C, Kelly T, Lohrmann C, Winterer J, Schäfer O, Bley TA, Moser E, Langer M. Whole-body MRI in comparison to skeletal scintigraphy in detection of skeletal metastases in patients with solid tumors. *In Vivo.* 2006;20(1): 173-182.
49. Dwyer AJ, Frank JA, Sank VJ, Reinig JW, Hickey AM, Doppman JL. Short-Ti inversion-recovery pulse sequence: analysis and initial experience in cancer imaging. *Radiology.* 1988;168(3): 827-836.
50. Walker R, Kessar P, Blanchard R, Dimasi M, Harper K, DeCarvalho V, Yucel EK, Patriquin L, Eustace S. Turbo STIR magnetic resonance imaging as a whole-body screening tool for metastases in patients with breast carcinoma: preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging.* 2000;11(4): 343-350.
51. Mirowitz SA, Apicella P, Reinus WR, Hammerman AM. MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuousness on T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, and STIR images. *AJR* 1994;162(1): 215-221.
52. Frat A, Ağildere M, Gençoğlu A, Cakir B, Akin O, Akcali Z, Aktaş A. Value of whole-body turbo short tau inversion recovery magnetic resonance imaging with panoramic table for detecting bone metastases: comparison with 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30(1): 151-156.
53. Disler DG, McCauley TR, Ratner LM, Kesack CD, Cooper JA. In-phase and out-of-phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(5): 1439-1447.
54. Zampa V, Cosottini M, Michelassi C, Ortori S, Bruschini L, Bartolozzi C. Value of opposed-phase gradient-echo technique in distinguishing between benign and malignant vertebral lesions. *Eur Radiol.* 2002;12(7): 1811-8.
55. Maeda M, Sakuma H, Maier SE, Takeda K. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in benign and malignant vertebral compression fractures by line scan diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(5): 1203-1209.
56. Doms GC, Fisher MR, Hricak H, Richardson M, Crooks LE, Genant HK. Bone marrow imaging: magnetic resonance studies related to age and sex. *Radiology.* 1985;155(2): 429-432.
57. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, Carey J, Wroblecka JT, Melhem ER, Yucel EK. A comparison of whole-body turboSTIR MR imaging and planar 99mTc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(6): 1655-1661.
58. Sanal SM, Flickinger FW, Caudell MJ, Sherry RM. Detection of bone marrow involvement in breast cancer with magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 1994;12(7): 1415-1421.
59. Uchida N, Sugimura K, Kajitani A, Yoshizako T, Ishida T. MR imaging of vertebral metastases: evaluation of fat saturation imaging. *Eur J Radiol.* 1993;17(2): 91-94.
60. Mehta RC, Marks MP, Hinks RS, Glover GH, Enzmann DR. MR evaluation of vertebral metastases: T1-weighted, short-inversion-time inversion recovery, fast spin-echo, and inversion-recovery fast spin-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(2): 281-288.
61. Zajick DC Jr, Morrison WB, Schweitzer ME, Parellada JA, Carrino JA. Benign and malignant processes: normal values and differentiation with chemical shift MR imaging in vertebral marrow. *Radiology.* 2005;237(2): 590-596.
62. Schweitzer ME, Levine C, Mitchell DG, Gannon FH, Gomella LG. Bull's-eyes and halos: useful MR discriminators of osseous metastases. *Radiology.* 1993;188(1): 249-252.
63. Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, Bruegel M, Gaugerser MF. Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23(1): 123-129.
64. Lecouvet FE, Geukens D, Stainier A, Jamar F, Jamart J, d'Othee BJ, Therasse P, Vande Berg B, Tombal B. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton for detecting bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: diagnostic and

- cost-effectiveness and comparison with current detection strategies. *J Clin Oncol*. 2007;25(22): 3281-3287.
65. Mitterhauser M, Toegel S, Wadsak W, Mien LK, Eidherr H, Kletter K, Viernstein H, Kluger R, Engel A, Dudczak R. Binding studies of [18F]-fluoride and polyphosphonates radiolabelled with [99mTc], [111In], [153Sm] and [188Re] on bone compartments: verification of the pre vivo model? *Bone*. 2005;37(3): 404-412.
 66. Leitha T, Staudenherz A, Scholz U. Three-phase bone scintigraphy of hydroxyapatite ocular implants. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(4): 308-314.
 67. Toegel S, Hoffmann O, Wadsak W, Ettlinger D, Mien Wiesner K, Nguemo J, Viernstein H, Kletter K, Dudczak R, Mitterhauser M. Uptake of bone-seekers is solely associated with mineralisation! A study with 99mTc-MDP, 153Sm-EDTMP and 18F-fluoride on osteoblasts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(4): 491-494.
 68. Pauwels EK, Stokkel MP. Radiopharmaceuticals for bone lesions. Imaging and therapy in clinical practice. *Q J Nucl Med*. 2001;45(1): 18-26.
 69. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic, and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer*. 1984;53(3): 577-582.
 70. Citrin DL, Hougen C, Zweibel W, Schlise S, Pruitt B, Ershler W, Davis TE, Harberg J, Cohen AI. Related Articles, Links The use of serial bone scans in assessing response of bone metastases to systemic treatment. *Cancer* 1981;47(4): 680-685.
 71. Galasko CS, Doyle FH. The response to therapy of skeletal metastases from mammary cancer. Assessment by scintigraphy. *Br J Surg*. 1972;59(2): 85-88.
 72. Even-Sapir E. Imaging of Malignant Bone Involvement by Morphologic, Scintigraphic, and Hybrid Modalities. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46(8): 1356-1367.
 73. Daldrop-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jürgens H, Schober O, Rummeny EJ. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(1): 229-236.
 74. Han LJ, Au-Yong TK, Tong WC, Chu KS, Szeto LT, Wong CP. Comparison of bone single-photon emission tomography and planar imaging in the detection of vertebral metastases in patients with back pain. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(6): 635-638.
 75. Bares R. Skeletal scintigraphy in breast cancer management. *Q J Nucl Med*. 1998;42(1): 43-48.
 76. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991;145(2): 313-318.
 77. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(6): 625-632.
 78. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA*. 1993;269(1): 57-60.
 79. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer*. 2000;88(12 Suppl): 2927-2933.
 80. Cook GJ, Fogelman I. The role of nuclear medicine in monitoring treatment in skeletal malignancy. *Semin Nucl Med*. 2001;31(3): 206-211.
 81. Schirrmeister H, Glatting G, Hetzel J, i wsp. Prospective evaluation of clinical value of planar bone scan, SPECT and ¹⁸F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med*. 2001;42: 1800-1804.
 82. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology*. 1996;199(3): 751-756.
 83. Metser U, Lerman H, Blank A, Lievshitz G, Bokstein F, Even-Sapir E. Malignant involvement of the spine: assessment by 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*.

- 2004;45(2): 279-284.
84. Yeh SD, Imbriaco M, Larson SM, Garza D, Zhang JJ, Kalaigian H, Finn RD, Reddy D, Horowitz SM, Goldsmith SJ, Scher HI. Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by PET-FDG. *Nucl Med Biol.* 1996;23(6): 693-697.
 85. Taira AV, Herfkens RJ, Gambhir SS, Quon A. Detection of bone metastases: assessment of integrated FDG PET/CT imaging. *Radiology* 2007;243(1): 204-211.
 86. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 2006;47(2): 287-297.
 87. Fujii Y, Higashi F, Owada T, Okuno, Mizuno H. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of prostate cancer metastatic to bone. *British Journal Of Urology* 1995;75: 54-58.
 88. Coleman RE. Monitoring of bone metastases. *Eur J Cancer.* 1998;34(2): 252-259.
 89. Reinbold WD, Wannenmacher M, Hodapp N, Adler CP. Osteodensitometry of vertebral metastases after radiotherapy using quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol.* 1989;18(7): 517-521.
 90. Turner JW, Hawes DR, Williams RD. Magnetic resonance imaging for detection of prostate cancer metastatic to bone. *J Urol.* 1993;149(6): 1482-1484.
 91. Ciray I, Lindman H, Aström KG, Bergh J, Ahlström KH. Early response of breast cancer bone metastases to chemotherapy evaluated with MR imaging. *Acta Radiol.* 2001;42(2): 198-206.
 92. Montemurro F, Russo F, Martinicich L, Cirillo S, Gatti M, Regge A & D. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in monitoring bone metastases in breast cancer patients receiving bisphosphonates and endocrine therapy. *Acta Radiol.* 2004;45(1): 71-74.
 93. Brown AL, Middleton G, MacVicar AD, Husband JE. T1-weighted magnetic resonance imaging in breast cancer vertebral metastases: changes on treatment and correlation with response to therapy. *Clin Radiol.* 1998;53(7): 493-501.
 94. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, Ritter J, Kusnierz-Glaz CR, Peters PE, Wuisman P. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 1990;175(3): 791-796.
 95. Chavdarova L, Piperkova E, Tsonevska A, Timcheva K, Dimitrova M. Bone scintigraphy in the monitoring of treatment effect of bisphosphonates in bone metastatic breast cancer. *J BUON.* 2006;11(4): 499-504.
 96. Greenburg EJ, Chu FC, Dwyer AJ, Ziminski EM, Dimich AB, Laughlin JS. Effects of radiation therapy on bone lesions as measured by Ca-47 and Sr-85 local kinetics. *J Nucl Med* 1972;13: 747-751.
 97. Rossleigh MA, Lovegrove FT, Reynolds PM, Byrne MJ, Whitney BP. The assessment of response to therapy of bone metastases in breast cancer. *Aust N Z J Med.* 1984;14(1): 19-22.
 98. Parbhoo SP. Usefulness of current techniques in detecting and monitoring bone metastases from breast cancer. *J R Soc Med.* 1985;78 Suppl 9: 7-10.
 99. Janicek MJ, Hayes DF, Kaplan WD. Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology.* 1994;192(1): 201-204.
 100. Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, Moss DW, Rubens RD, Fogelman I. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med.* 1988;29(8): 1354-1359.
 101. Vogel CL, Schoenfelder J, Shemano I, Hayes DF, Gams RA. Worsening bone scan in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13(5): 1123-1128.
 102. Levenson RM, Sauerbrunn BJ, Bates HR, Newman RD, Eddy JL, Ihde DC. Comparative value of bone scintigraphy and radiography in monitoring tumor response in systemically treated prostatic carcinoma. *Radiology* 1983;146(2): 513-518.

103. Israel O, Goldberg A, Nachtigal A, Militianu D, Bar-Shalom R, Keidar Z, Fogelman. FDG-PET and CT patterns of bone metastases and their relationship to previously administered anti-cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(11): 1280-1284.
104. Shackleton M, Yuen K, Little AF, Schlicht S, McLachlan SA. Reliability of X-rays and bone scans for the assessment of changes in skeletal metastases from breast cancer. *Intern Med J*. 2004;34(11): 615-620.
105. Coombes RC, Dady P, Parsons C, McCready VR, Ford HT, Gazet JC, Powles TJ. Assessment of response of bone metastases to systemic treatment in patients with breast cancer. *Cancer* 1983;52(4): 610-614.
106. Glover DJ, Grabelsky S, Glick JH. Oncological emergencies and special complications. Pod red: Calabresi P., Schein P.S.: *Medical Oncology*. McGraw-Hill, 1993: 1021.
107. Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone pain. *Clin Orthop*. 1995;312: 105-119.
108. Hoskin PJ. Scientific and clinical aspects of radiotherapy in the relief of bone pain. *Cancer Surv*. 1988;7(1): 69-86.
109. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1989;1(2): 67-69.
110. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2: CD001793.
111. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, Asbell SO, Mohiuddin M, Van Ess J. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer*. 1986;58(1): 29-36.
112. Chua ET, Chua EJ, Sethi VK. Half body irradiation for palliation of widespread metastatic bone disease. *Ann Acad Med Singapore*. 1994; 23(2): 204-208.
113. Needham PR, Mithal NP, Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *J R Soc Med*. 1994;87(9): 503-505.
114. Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3): 594-605.
115. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer*. 2004;4: 71.
116. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol*. 2005;75(1): 54-63.
117. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(11): 798-804.
118. Kanis JA, McCloskey EV, Taube T, O'Rourke N. Rationale for the use of bisphosphonates in bone metastases. *Bone* 1991;12: 13-18.
119. Corey E, Brown LG, Quinn JE, Poot M, Roudier MP, Higano CS, Vessella RL. Zoledronic acid exhibits inhibitory effects on osteoblastic and osteolytic metastases of prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(1): 295-306.
120. Luzzani M, Vidili MG, Rissotto R, Nobile MT, Beghe F, Rosso R, Gottlieb A. Disodium clodronate in the treatment of pain due to bone metastases. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1990;10(4): 243-246.
121. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M, Jauhiainen K, Ala-Opas M, Roos L, Seppanen J i wsp. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol*. 1992;24(2): 159-166.
122. Tyrrell CT, Bruning PF, May-Levin F, Rose C, Mauriac L, Soukop M, Ford JM.

- Pamidronate infusions as single-agent therapy for bone metastases: a phase II trial in patients with breast cancer. *Eur J Cancer*. 1995;31A (12): 1976-1980.
123. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, Bonnetterre J, Francini G, Ford JM. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(9): 2552-2559.
 124. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ*. 2003;327 (7413): 469.
 125. Houston SJ, Rubens RD. The systemic treatment of bone metastases. *Clin Orthop Relat Res*. 1995;(312): 95-104.
 126. Soloway MS. Newer methods of hormonal therapy for prostate cancer. *Urology* 1984;24(5 Suppl): 30-38.
 127. Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, Gadd J, Zivanovic MM, Lewington VJ. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1992;4(2): 101-107.
 128. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med*. 1993;34(11): 1839-1844.
 129. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6): 1756-1764.
 130. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO Office of Publication, 1986.
 131. Pecher C. Biological investigations with radioactive calcium and strontium. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1941;46: 86-91.
 132. Pecher C. Biological investigations with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in treatment of metastatic bone cancer. *U Cal Pub Pharmacol* 1942;11: 117-149.
 133. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*. 2007;28(8): 623-630.
 134. Silberstein E, Taylor A Jr. Procedure guideline for bone pain treatment: 1.0. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med*. 1996;37(5):881-884.
 135. 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: 1362-1367.
 136. Pons F, Herranz R, Garcia A. Strontium-89 for palliation of pain bone metastases in patients with prostate and breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med*. 1997;24: 1210.
 137. Kalkner KM, Westlin JE, Strang P. ⁸⁹-Strontium in the management of painful skeletal metastases. *Anticancer Res*. 2000;20: 1109.
 138. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(7): 788-798.
 139. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2005;6(6): 392-400.
 140. Breen SL, Powe JE, Porter AT. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma. *J Nucl Med*. 1992;33(7): 1316-1323.
 141. Han SH, Zonneberg BA. ¹⁸⁶Re- Etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1999;40: 639- 642.
 142. Sciuto R, Tofani A. Short- and long- term effects of ¹⁸⁶Re- 1, 1-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases. *J Nucl*

- Med. 2000;41: 647- 654.
143. Yarbrow JW, Bornstein RS, Mastrangelo MJ. Palliation of pain in bone metastases. *Seminars Oncol.* 1993;20: 2.
 144. Piffanelli A, Dafermou A, Giganti M, Colamussi P, Pizzocaro C, Bestagno M; Italian Association of Nuclear Medicine (AINM). Radionuclide therapy for painful bone metastases. An Italian multicentre observational study. Writing Committee of an Ad Hoc Study Group. *Q J Nucl Med.* 2001;45(1): 100-107.
 145. Bagshaw MA, Kaplan ID, Valdagni R, Cox RS. Radiation treatment of prostate bone metastases and the biological considerations. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1992;324: 255-268.
 146. Davis J, Cook ND, Pither RJ. Biologic Mechanisms of $^{89}\text{SrCl}_2$ incorporation into type I collagen during bone mineralisation. *J. Nucl. Med.* 2000;41: 183.
 147. Laing AC, Ackery DM, Bayly RJ. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostate skeletal malignancy. *Br. J. Radiol.* 1991;64: 816-822.
 148. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med.* 1985;26(4): 345-348.
 149. Serafini AN. Samarium Sm-153 leixidronam for the palliation of bone pain associated with metastases. *Cancer.* 2000;88(12 Suppl): 2934-2939.
 150. Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R, Fogelman I, Houston S, Fauser A, Fischer M, Wilkins D. A dose-controlled study of ^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer.* 1997;33(10): 1583-1591.
 151. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, Quick DP, Grund FM, Ell PJ, Bertrand A, Ahmann FR, Orihuela E, Reid RH, Lerski RA, Collier BD, McKillop JH, Purnell GL, Pecking AP, Thomas FD, Harrison KA. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 leixidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 1998;16(4): 1574-1581.
 152. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol.* 2005;75(3): 258-270.
 153. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, Quick DP, Ell PJ. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 leixidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer.* 2007;109(3): 637-643.
 154. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. 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(10): 1487-1493.
 155. Krishnamurthy G., Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. *J Nucl Med.* 2000;41: 688-691.
 156. Silberstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32 labelled phosphonates. *Semin Oncol.* 1993;20: 10-21.
 157. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, Porter AT, Zivanovic MA. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer.* 1991;27(8): 954-958.
 158. Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Fossa SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(5): 1397-1404.
 159. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, Neymark N, Debois M, Collette L. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol.* 2003;44(5): 519-526.
 160. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. *Australas. Radiol.* 1999;43: 476-479.

161. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene A, Rea S, Bergomi S, Maini CL. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2001;66(2): 101-109.
162. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, Kotler JA, Freeman LM, Olivier P. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63(5): 940-945.
163. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, Wang JM, Luan ZS, Chuan L, He YJ. Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(1): 2-7.
164. Nair N. Relative efficacy of P-32 and Sr-89 in palliation of skeletal metastases. *J. Nucl. Med.* 1999;40: 256-261.
165. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am J Hosp Palliat Care.* 2005;22(6): 457-464.
166. Limouris GS, Shukla SK, Condi-Paphiti A, Gennatas C, Kouvaris I, Vitoratos N, Manetou A, Dardoufas C, Rigas V, Vlahos L. Palliative therapy using rhenium-186-HEDP in painful breast osseous metastases. *Anticancer Res.* 1997;17(3B): 1767-1772.
167. Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva : WHO, 1990.
168. Karnofsky D, Burchenal H: The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. [w] C.M.MacLeod: Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ. Press, 196 (1949).
169. WHO Recommendations for Grading of Acute and Subacute Toxicity. Reporting the Results of Cancer Treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
170. Grob JC, Thiel J, Méthlin G, Wolf P, Bollack C. Quantitative bone scan and bone metastases in prostatic cancer. *Urol Int.* 1985;40(1): 45-47.
171. Drelichman A, Decker DA, Al-Sarraf M, Vaitkevicius VK, Muz J. Computerized bone scan. A potentially useful technique to measure response in prostatic carcinoma. *Cancer* 1984;53(5): 1061-1065.
172. Kloiber R, Molnar CP, Barnes M. Sr-89 therapy for metastatic bone disease: scintigraphic and radiographic follow-up. *Radiology* 1987;163(3): 719-723.
173. Maxfield JR Jr, Maxfield JG, Maxfield WS. The use of radioactive phosphorus and testosterone in metastatic bone lesions from breast and prostate. *South Med J.* 1958;51(3): 320-327.
174. Vermooten V, Maxfield JR Jr, Maxfield JG. The use of radioactive phosphorus in the management of advanced carcinoma of the prostate. *West J Surg Obstet Gynecol.* 1959;67: 245-249.
175. Smart JG. The use of P- 32 in the treatment of sever pain from bone metastases of carcinoma of the prostste. *British Journal of Urology* 1965;37: 139-147.
176. Donati MR, Ellis H. Testosterone potentiated P-32 therapy in prostatic carcinoma. *Cancer* 1966;9: 1088-1090.
177. Laconi A, Failla E, Melfi F. Metabolic endoradiotherapy with P32 in skeletal metastases from breast neoplasms. *Minerva Med* 1976;67: 481-497.
178. Tong EC, Rubenfeld S. The treatment of bone metastases with parathormone followed by radiophosphorus. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1967;99: 422-423.
179. Robinson RG, Preston DF, Baxter KG, Dusing RW, Spicer JA. Clinical experience with strontium-89 in prostatic and breast cancer patients. *Semin Oncol.* 1993;20(3 Suppl 2): 44-48.
180. Robinson RG, Preston DF, Schiefelbein M, Baxter KG. Strontium 89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA.* 1995;274(5): 420-424.
181. Baziotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, Geronicola-Trapali X, Malamitsi J, Proukakis C. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. *Oncology* 1998;55: 377-381.
182. Papatheofanis FJ. Variation in oncologic opinion regarding management of metastatic bone pain with systemic radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 1999;40(9):

1420-1423.

183. Schmeler K, Bastin K. Strontium-89 for symptomatic metastatic prostate cancer to bone: recommendations for hospice patients. *Hosp J.* 1996;11(2): 1-10.
184. Giammarile F, Mognetti T, Blondet C, Desuzinges C, Chauvot P. Bone pain palliation with ⁸⁵Sr therapy. *J Nucl Med.* 1999;40(4): 585-590.
185. Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer.* 1991;27(9): 1084-1086.
186. Sciuto R, Festa A, Rea S, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, Maini CL. Effects of low-dose cisplatin on ⁸⁹Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med.* 2002;43(1): 79-86.
187. Dolezal J. Systemic radionuclide therapy with Samarium-153-EDTMP for painful bone metastases. *Nucl. Med. Rev.* 2000;3: 161-163.
188. Silberstein EB. Systemic radiopharmaceutical therapy of painful osteoblastic metastases. *Semin Radiat Oncol.* 2000;10(3): 240-249.
189. Pollen JJ, Witztum KF. The flare phenomenon on radionuclide bone scan metastatic prostate cancer. *American Journal of Roentgenology* 1984;142: 773-776.
190. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. "Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy". Via Medica 2004.
191. Hayward JL, Carbone PP, Heuson JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer: a project of the Programme on Clinical Oncology of the International Union Against Cancer, Geneva, Switzerland. *Cancer* 1977;39(3): 1289-1294.
192. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland. World Health Organization Offset Publication, 1979
193. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3): 205-216.
194. Stevens SK, Moore SG, Kaplan ID. Early and late bone-marrow changes after irradiation: MR evaluation. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(4): 745-750.
195. Condon BR, Buchanan R, Garvie NW, Ackery DM, Fleming J, Taylor D, Hawkes D, Goddard BA. Assessment of progression of secondary bone lesions following cancer of the breast or prostate using serial radionuclide imaging. *Br J Radiol.* 1981;54(637): 18-23.
196. Saip P, Tenekeci N, Aydinler A, Dincer M, Inanc S, Demir C, Oral EN, Topuz E. Response evaluation of bone metastases in breast cancer: value of magnetic resonance imaging. *Cancer Invest.* 1999;17(8): 575-580.

IX. SPIS TABEL I RYCIN

Spis tabel:

Tabela 1. Częstość występowania przerzutów nowotworowych do kości	6
Tabela 2. Lokalizacja przerzutów w układzie kostnym	6
Tabela 3. Charakter ognisk przerzutowych w różnych nowotworach pierwotnych	7
Tabela 4. Cechy przerzutów kostnych w badaniu MRI w obrazach T1 i T2 zależnych, sekwencji STIR oraz technice przesunięcia chemicznego	12
Tabela 5. Charakterystyka badań obrazowych w diagnostyce przerzutów nowotworowych do kości	17
Tabela 6. Publikacje dotyczące oceny przerzutów kostnych po leczeniu w badaniu MRI	20
Tabela 7. Drabina analgetyczna WHO	26
Tabela 8. Dozymetria promieniowania beta typowej terapeutycznej dawki strontu-89	27
Tabela 9. Charakterystyka poszczególnych radioizotopów terapeutycznych	29
Tabela 10. Efekt przeciwbólowy w leczeniu przerzutów nowotworowych do kości uzyskany przy zastosowaniu poszczególnych radioizotopów	32
Tabela 11. Parametry oceniane w pracach randomizowanych III fazy z użyciem strontu-89	33
Tabela 12. Ocena zużycia leków przeciwbólowych wg WHO	38
Tabela 13. Ocena sprawności pacjenta według Karnofskiego (KPS)	39
Tabela 14. Poszczególne składniki odpowiedzi ogólnej	40
Tabela 15. Posumowanie odpowiedzi ogólnej	40
Tabela 16. Stopnie mielotoksyczności wg WHO	42
Tabela 17. Odpowiedź ogólna po leczeniu radioizotopowym	46
Tabela 18. Korelacja odpowiedzi ogólnej (OR) ze zmianą VAS (I-II), zmianą VDS (I-II), zmianą leków WHO (I-II), zmianą KPS (I-II) oraz czasem trwania efektu przeciwbólowego	49
Tabela 19. Pacjenci, którzy wymagali dalszego leczenia przerzutów nowotworowych do kości	53
Tabela 20. Odsetek (%) pacjentów, u których wystąpiła mielotoksyczność według WHO po leczeniu radioizotopami	54
Tabela 21. Zależności <i>R zku</i> oraz <i>Indekszu</i> z odpowiedzią ogólną (OR), zmianą VAS (I-II), zmianą VDS (I-II), zmianą KPS (I-II), zmianą leków WHO (I-II) oraz z czasem trwania efektu przeciwbólowego	57
Tabela 22. Porównanie oceny półilościowej z oceną wizualną	65
Tabela 23. Tabela podsumowująca: odpowiedź ogólna vs ocena wizualna	66
Tabela 24. Tabela podsumowująca: odpowiedź ogólna (OR) vs ocena półilościowa	66
Tabela 25. Kryteria oceny odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie wg UICC na podstawie badania rtg kości	77
Tabela 26. Kryteria oceny odpowiedzi przerzutów kostnych na leczenie wg WHO na podstawie badania rtg i scyntygraficznego kości	77
Tabela 27. Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przerzutów kostnych wg RECIST	78
Tabela 28. Kryteria odpowiedzi na leczenie przerzutów kostnych proponowane przez Hamaoka	79
Tabela 29. Proponowane przez autorkę pracy obrazowanie przy pomocy MRI w diagnostyce i monitorowaniu po leczeniu przerzutów do kości	89

Spis diagramów:

Diagram 1. Schemat postępowania w diagnostyce przerzutów w kości	9
Diagram 2. Algorytm postępowania w diagnostyce obrazowej przerzutów do kości	19

Spis rycin:

Ryc.1. Obrazy T1-zależne, T2-zależne oraz STIR przedstawiające rozsiiane i rozległe zmiany przerzutowe u pacjenta z rakiem prostaty	13
Ryc.2. Przykładowe scyntygramy kośćca przedstawiające „ogniska gorące”	15
Ryc.3. Badanie scyntygraficzne kośćca przed leczeniem radioizotopowym oraz badanie scyntygraficzne kontrolne	56
Ryc. 4. Obrazy T1-zależne przed i po podaniu środka kontrastującego	60
Ryc 5. U tego samego pacjenta po leczeniu strontem-89 w obrazach T1-zależnych przed i po podaniu środka kontrastującego	60
Ryc. 6. Obrazy w technice przesunięcia chemicznego u pacjenta przed leczeniem	61
Ryc. 7. Obrazy w technice przesunięcia chemicznego u tego samego pacjenta po leczeniu	61
Ryc 8. Badanie scyntygraficzne kośćca pacjentki z rakiem piersi i przerzutami do kości	84

Spis wykresów

Wykres 1. Graficzne przedstawienie odpowiedzi ogólnej na leczenie radioizotopowe	46
Wykres 2. Przyjmowanie leków przeciwbólowych wg WHO przed i po leczeniu radioizotopowym.	47
Wykres 3. Wartości KPS (<i>Karnofsky Performance Status</i>) przed i po leczeniu	47
Wykres 4. Wartości VAS przed (VAS I) i po leczeniu (VAS II)	48
Wykres 5. Wartości VDS przed (VDS I) i po leczeniu (VDS II)	48
Wykres 6. Wykres rozrzutu zmiany VAS (I-II) do odpowiedzi ogólnej	49
Wykres 7. Wykres rozrzutu zmiany VDS (I-II) do odpowiedzi ogólnej	50
Wykres 8. Wykres rozrzutu zmiany leków WHO (I-II) do odpowiedzi ogólnej	50
Wykres 9. Wykres rozrzutu zmiany KPS (I-II) do odpowiedzi ogólnej	51
Wykres 10. Wykres rozrzutu czasu trwania efektu przeciwbólowego do odpowiedzi ogólnej	51
Wykres 11. Wykresy obrazujące zależności odpowiedzi ogólnej (OR), zmiany VAS (I-II), zmiany VDS (I-II), zmiany KPS (I-II), zmiany zużycia leków WHO (I-II) oraz czasu trwania efektu przeciwbólowego do zmian wychwyty znacznika w ogniskach przerzutowych obliczonego według wzoru Indeks zdrowa kość udowa	58
Wykres 12. Wykres „ramka-wąsy” przedstawiający zależność zmiany gromadzenia znacznika w ogniskach po leczeniu w stosunku do oceny wizualnej badania scyntygraficznego	63
Wykres 13. Wykres „ramka-wąsy” przedstawiający zależność zmiany gromadzenia znacznika w ognisku po leczeniu do oceny półilościowej	64