

# Рентгенология и радиология

## ROENTGENOLOGIA RADIOLOGIA

### ОНКОЛОГИЯ

- М. Гарчева, И. Костадинова, Т. Седлочев, Й. Палашев

*Възможностите на планарната и хибридната (SPECT/CT) нуклеарномедицински техники за предоперативно локализиране на сентинелните лимфни възли при карцином на млечната жлеза*

- В. Първанова, Л. Чавдарова, Е. Пиперкова, Д. Кацаров

*Перкутанно лъчелечение и метаболитна терапия при костно метастазиране*

- Св. Динева, И. Костадинова, В. Хаджидеков

*Ролята на 18F-FDG PET/CT при диагностично уточняване на вторична костна дисеминация*

1'13

**СЪДЪРЖАНИЕ**

**CONTENTS**

**Редакционни**

- 5 -

**Editorial**

**Онкология**

М. Гарчева, И. Костадинова, Т. Седлоев, Й. Палашев – Възможностите на планарната и хибридната (SPECT/CT) нуклеарномедицински техники за предоперативно локализиране на сентинелните лимфни възли при карцином на млечната жлеза

В. Първанова, Л. Чавдарова, Е. Пиперкова, Д. Кацаров – Перкутанско лъчелечение и метаболитна терапия при костно метастазиране

Св. Динева, И. Костадинова, В. Хаджидеков – Ролята на 18F-FDG PET/CT при диагностично уточняване на вторична костна гисеминация

**Обзори**

К. Цветанков, Г. Хаджидеков, И. Плачков, М. Янкова – Методи на образна диагностика при дегенеративни лейомиоми на матката

Е. Гагов – Мултидекторна компютъртомографски генерирана виртуална бронхоскопия

**Оригинални статии**

И. Въжаров – Определяне на анатомичните граници на чернодробните сегменти чрез интраоперативна ехография

П. Помаков, А. Ризов, Ир. Станчева – Дискусационни въпроси при образната диагностика на заболяванията на дебелото черво

**Случаи от практиката**

Д. Иванова, Б. Балев – Невроенокринен тумор на панкреаса – случайна находка при контролна КТ по повод карцином на яйчник

Г. Кирова, А. Раству – Интракраниални липоми

Г. Георгиева-Козарова, Л. Пенев – Идиопатична лумбална епидурална липоматоза – редка причина за лумбална спинална стеноза

**Страници на специализирана**

К. Цветанков, Г. Хаджидеков, И. Плачков – Сакрококциглен хордом

Р. Вучкова, Д. Златарева – Специфични магнитнорезонансни находки при прогресивна супрануклеарна парализа

**Нови книги**

- 5 -

**CONTENTS**

**Oncology**

M. Garcheva, I. Kostadinova, T. Sedloev, J. Palashev – Comparison of SPECT/CT and planar scintigraphy in the preoperative localization of sentinel lymph nodes in breast cancer

V. Parvanova, L. Chavdarova, E. Piperkova, D. Kazarov – Radiation and metabolic therapy in bone metastases

S. Dineva, I. Kostadinova, V. Hadjidekov – Role of 18F-FDG PET/CT in diagnostic evaluation of secondary bone dissemination

**Reviews**

K. Tzvetankov, G. Hadjidekov, I. Plachkov, M. Yaneva – Radiological appearances of degenerative uterine leiomyomas

E. Gagov – MDCT virtual bronchoscopy

**Original articles**

I. Vazharov – Defining the anatomical borders of the hepatic segments by intraoperative ultrasound examination

P. Pomakov, A. Rizov, I. Stancheva – Image diagnostic of colonic diseases – controversial questions

**Case reports**

D. Ivanova, B. Balev – Pancreatic neuroendocrine tumor – incidental finding during a follow-up CT for primary ovarian carcinoma

G. Kirova, A. Rastgu – Intracranial lipomas

G. Georgieva-Kozarova, L. Penev – Idiopathic spinal epidural lipomatosis – a rare cause for lumbar spinal stenosis

**Trainee's pages**

K. Tzvetankov, G. Hadjidekov, I. Plachkov – Sacrococcygeal chordoma

R. Vuchkova, D. Zlatareva – Specific magnetic resonance imaging findings in patient with progressive supranuclear palsy

**New books**

**Forthcoming scientific events**

**Указания за авторите**

- 71 -

**Instructions to authors**

**АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:**

Д-р Веселина Първанова  
Клиника по лъчелечение  
1756 София  
ул. Пловдивско поле 6  
GSM: 0887397048

## Перкутанско лъчелечение и метаболитна терапия при костно метастазиране

**В. Първанова<sup>1</sup>, Л. Чавдарова<sup>2</sup>, Е. Пиперкова<sup>2</sup>, Д. Кацаров<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по лъчелечение и <sup>2</sup>Клиника по нуклеарна медицина, СБАЛО-ЕАД – София

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:**

Vesselina Parvanova, MD  
Clinic of Radiotherapy  
SBALO-EAD  
6, Plovdivsko pole Str.  
1756 Sofia, Bulgaria  
Mobile: +359 887397048

## Radiation and metabolic therapy in bone metastases

**V. Parvanova<sup>1</sup>, L. Chavdarova<sup>2</sup>, E. Piperkova<sup>2</sup>, D. Kazarov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinic of Radiotherapy and <sup>2</sup>Clinic of Nuclear Medicine, SBALO-EAD – Sofia

**Резюме.** Лечението на болката при костно метастазиране включва прилагане на аналгетици, стероиди, противотуморни лекарства, бифосфонати и радионуклиди (метаболитна терапия), а като локални методи се използват перкутансното лъчелечение в съчетание при селектирани болни с хирургично лечение. Лъчелечението има специфична ефикасност при редуциране на болката на 70-80% от болните с костно метастазиране и при 50-70% с компресия на гръбначния мозък. Обезболяващият локален ефект е съществен, постига се бързо, евтино, а при използване на радионуклиди лечението има системен характер и обезболяването е средно при 45-80%, с пълен контрол при 10-30% от болните. Подобрява се подвижността на болните, качеството на живот и се редуцира зависимостта от наркотични и ненаркотични аналгетици. Независимо от съществуващите алгоритми, остават редица нерешени проблеми относно последователността на методите за системно и локално лечение, оптимизирането на радионуклидната терапия, комбинирането с бифосфонати, денозумаб и цисплатина, коментира се повлияването на общата преживяемост и отлагане усложненията от костно метастазиране.

**Ключови думи:** ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ. МЕТАБОЛИТНА ТЕРАПИЯ. КОСТНО МЕТАСТАЗИРАНЕ

**Abstract.** Pain palliation in bone metastatic disease includes application of analgetics, steroids, dedicated antitumor drugs, bisphosphonates and radionuclides (metabolic therapy), and as local methods - radiotherapy coupled in selected cases with surgery. Radiotherapy has a specific efficacy in reducing pain in 70-80% of patients with bone metastases and in 50-70% of those with spinal cord compression. The analgesic local effect is essential, it is cheap and achieved quickly but bone marrow toxicity may limit the number of sites that can be treated. Radionuclide therapy irradiates all the painful sites with a single treatment. The use of radionuclides has a systemic character achieving near excellent pain relief in 45-80% of patients and a complete response in 10-30%. Patients' mobility and quality of life get improved and their dependence of non-narcotic and narcotic drugs reduces. Regardless of existing algorithms there are still a lot of unsolved problems about the sequence of methods for local and systemic treatment, optimization of radionuclide therapy, combination of bisphosphonates, denosumab and cisplatin, overall survival and the delay of bone metastatic complications stay under discussion.

**Key words:** RADIOTHERAPY. METABOLIC THERAPY. BONE METASTASES

### Въведение

Две трети от болните с метастазирано онкологично заболяване изпитват хронична болка, като тази, обусловена от костни метастази, е най-честата причина за рязко улошаване качеството на живот [1,2]. Костната система е третамай-честа локализация на метастатичен процес при злокачествените новообразувания след белите и черния дроб, предимно при карциноми на млечната и простатната жлеза и по-рядко при бъбречния карцином, щитовидната жлеза и мултиплени-

миелом [3]. Независимо от съществуващите алгоритми за лечение на болката и във водещи онкологични центрове за активно лечение на рака, палиативни грижи и хосписи според заключенията на ESMO 2012 г. [4] от 10 до 55% от болните все още получават неадекватно лечение. Поради високата заболяемост от карцином на млечната жлеза при жените и еквивалентно високата от простатен карцином при мъжете диагностицата и лечението на костното метастазиране представляват съществен социален проблем. 65-70% от болните с авансирал карцином на млечната жлеза и простатата развиват костни метастази, като се обсъжда съчетаването на лъчелечението, метаболитната терапия с лекарствено лечение за подобряване на лечебните резултати [5,6]. При близо 90% от болните, които умират от карцином на млечната жлеза, се установяват костни метастази, които са втората по честота причина за далечно метастазиране. Преживяемостта на болните е средно 2 г. от първото диагностициране на костните лезии, което определя огромното предизвикателство за онкологичната наука и практика за осигуряване на високо качество на живот на болните [7].

### Симптоми и патогенеза

Биологично обяснена болката, като водещ симптом, е свързана с освобождаване от туморните клетки на цитокини и химически медиатори, които въздействат върху интеросалните нервни окончания и перисоста. Механичната болка е съпроводена със загуба на подвижност, устойчивост и сила, по-често при остеолитичните лезии на поразената кост. Понякога се среща и при остеобластни метастази, предизвикващи костни загуби и промени в интегритета на костните структури. Болката е нощна, усилва се при движение и с напредване на метастатичния процес чма по-често механичен характер. Насътванието на патологични фрактури се установява при 8% от болните с костни метастази, като най-често те се установяват при рак на млечната жлеза в 53%, следват болните с карцином на бъбреца – 11%, на белите дробове – 8%, на щитовидната жлеза – 5%, при лимфоми – 5% и при 3% от метастазириалия в костите простатен карцином [2].

При 5 до 10% от болните метастатичният процес е съпроводен с хиперкалциемия, главно при карцином на млечната жлеза, мултиплън миелом и нефреконклетъчен белодробен карцином. Освобождаваните от туморните лезии субстанции, подобни на паратхормона, предизвикват локално паракринно въздействие и системен ендокринен ефект, което определя общата слабост и обездвижването при тези пациенти [8].

Друг важен симптом е компресията на гръбначния мозък, като ранното му откриване и навременното лечение са съществени поради рязкото влошаване качеството на живот на болния от настъпващите имобилизация, инконтиренция, тромбоемболични усложнения, декубитуси и гр. [2].

Най-честото костно метастазиране се установява в добре васкуларизираните части на аксиалния скелет, ребрата и проксималните части на дългите кости. Механизмите на метастазиране включват: ангиогенетични фактори, отделяни от клоногенни клетки на първичния тумор, които чрез циркулацията осигуряват растежа на метастатични лезии и на други места; адхезия на туморни клетки в екстрацелуларния матрикс и инвазия, осъществявана чрез протеолитични ензими, които позволяват на туморните клетки да преминават през екстрацелуларната бариера и да пролиферираят, стимулирани от растежни фактори. Остеолитичният процес се предизвиква от туморо-свързани фактори, които стимулират остеокластичната костна резорбция чрез туморни цитокини и директно изместване на здравите тъкани от туморните клетки [9].

При карциномите на млечната и простатната жлеза костният метастатичен процес по-често е множествен, докато при бъбречния карцином, щитовидния и мултиплън миелом началните костни лезии са единични.

### Основни лечебни методи и цели

Правилното лечебно поведение изисква тимов подход при определяне на лечебното поведение от хирург, лъчетерапевт, нуклеарен медик и химиотерапевт при диагностично асистиране на рентгенолог и хистопатолог за постигане на обезболяване; запазване и възстановяване на функцията; стабилизиране на скелета и осъществяване на локален туморен контрол (частичен или пълен), отстраняване на туморните клетки от нормалните структури и редуциране на химическите медиатори, причиняващи локален и системен ефект.

Най-често отстраняването на болката е свързано с прилагане на медикаментозно или радионуклидно лечение, съчетано с перкутанно лъчелечение, а при заплашващи фрактури се изисква хирургично лечение по прецизни индикации в зависимост от локализацията на лезията, очаквана преживяемост повече от 3 месеца, неврологична симптоматика и прием на високи дози наркотични аналгетици [2].

### Перкутанско лъчелечение при костно метастазиране

За първи път през 1930 г. E. T. Leddy съобщава за успешно обезболяване чрез рентгеново лъчение на прешлен, ангажиран от костна метастаза при болна с рак на млечната жлеза. Перкутанното лъчелечение е основен локален метод за постигане на дълготрайно обезболяване, лесно приложим и евтин. Индикациите на лъчелечението са обезболяване и потискане на туморния растеж. Супресията на туморната пролиферация е от съществено значение при настъпили патологични фрактури, след хирургична стабилизация, както и при настъпила епидурална компресия от метастатичния процес на гръбначния мозък, коренчетата и нервните окончания. Обезболяването настъпва по време и непосредствено след лъчелечението, особено при лъчечувствителни тумори като лимфомна компресия на миелона. Когато болковият синдром по време на лъчелечението е неврологично обусловен от туморната регресия, се очаква бърз терапевтичен отговор [1,10]. Перкутанното лъчелечение е показано при локализирани симптомни метастатични костни лезии – при няколко или всички, ако заболяването е показало изключителна чувствителност към системното или хормоналното лечение (герминативноклетъчни тумори, лимфоми) или ако метастазите са операбилни. Не бива перкутанното лъчелечение да се прилага безразборно поради предизвикване на значителна фиброза на костния мозък, която би осутила приложението на системно лечение. При добро лечебно планиране перкутанното лъчелечение дефинитивно повлиява костните метастатични лезии, особено по отношение на механичното укрепване на засегнатата кост, като при повече от 80% от болните с ограничен брой метастатични лезии лечението е ефективно [1,2,10]. Високи дози лъчелечение се прилагат, когато противотуморното лечение е неефективно и при асимптомни лезии на болни, при които се очаква продължителен контрол над заболяването. При заплашваща фрактура на дългите кости се налага прецизна оценка на необходимата от предшестваща профилактична хирургична стабилизация преди перкутанното лъчелечение. Често индуцираната хиперемия в периферията на тумора отслабва прилежащата кост и повишава риска от фрактури.

American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 2011 г. [2] анализира рандомизираните проучвания и посочи еквивалентни резултати от АЛ при следните схеми на фракциониране: 10x3 Gy, 6x4 Gy, 5x4 Gy и единична фракция от 8 Gy. Независимо че при фракционираните режими се налага едва при 8% от болните повторно обльчване в

сравнение с 20% след единично обльчване от 8 Gy, последният подход се предпочита при болни с изразен болков синдром и е удобен за болногледачите. Единичното фракциониране все по-често се предпочита независимо от по-честата необходимост от повторно обльчване. По-протрахиранныте режими се прилагат при добре селектирани болни с по-добра прогноза.

Нов лечебен подход е стереотактичното АЛ, при което се прилагат високи -аблативни дози, обикновено в единични фракции от 10-16 Gy или хипофракционирано (3x9 Gy или 5x6-8 Gy) в тумора, избягвайки максимално съседните нормални тъкани като гръбначния мозък при обльчване на метастази в прешлените [12].

Клиничният мишенен обем включва всички променени тъкани, доловими от прегледа и установени от диагностичните методи. Препоръчва се метастатичните лезии да се обльчват с тясна осигурителна зона, така съобразена, че при настъпили в съседство нови лезии да се избегне свръхдозиране и лъчеви усложнения. Правило при назначаване на лъчелечение на метастатично засегнати прешлени е осигурително да се включва по един прешлен в здраво поради честата необходимост от обльчване в съседство или на същото място при рецидибираща болка [1,2]. Последователността на лечебните методи при множествени безсимптомни метастази изисква първо приложение на системно и хормонално лечение, а при неповлияване – приложение на радионуклидна терапия и перкутанско лъчелечение на костни метастази с по-голям размер.

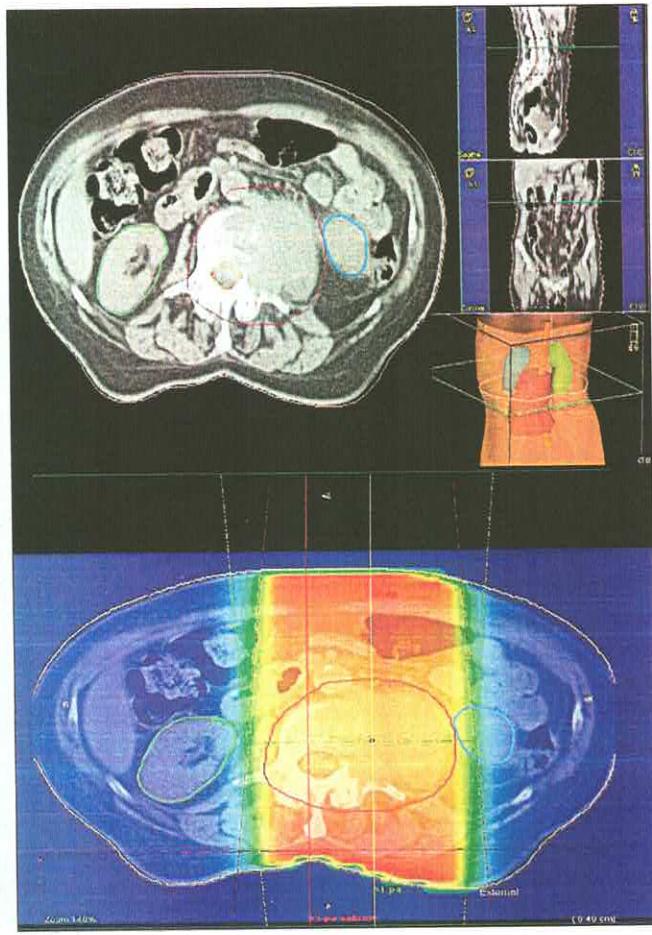
**Според препоръките на ESMO 2012 г. при костни метастази** [4], базирани на доказателства, при всички болни с болезнени костни метастази се препоръчва перкутанско лъчелечение с единична доза от 8 Gy (I,A). По-високи дози се предписват при селектирани групи болни с костни метастази (II,B). При болни с неврологичен дефицит от костно метастазиране се предписват дози 20 Gy 8 фракции (II,B). Стереотактично лъчелечение се използва при подбрана група болни в клинични проучвания (V,D).

### Перкутанско лъчелечение при компресия на гръбначния мозък от костно метастазиране

Обльчването при компресия на гръбначния мозък изисква спешност според Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. 2005 [13]. Болката е симptom при 95% от болните и обикновено предшества диагнозата на костното метастазиране дни до месеци. Тя обикновено е в гърба или врата, радикулерна или същетана. Проявата на неврологичен

дефицит е свързана с по-лоша прогноза, така че ранната клинико-радиологична диагноза и навременна терапия са от значение за палиативния ефект при компресия [10].

Стероидните препарати се включват незабавно при поставяне на диагнозата (обикновено Dexamethasone в дози 16 mg/дневно до 36–96 mg/дневно в болус от 10–100 mg, i.v. за период от 2 седмици; няма данни за по-добър ефект от дози над 16 mg/дневно [4]. Пълно обезболяване се постига при 50–58% от случаите до изчезване на болката при 30–35%, като оптималните схеми при две проучвания във фаза III сочат използването на хипофракционирани схеми като изборен метод, докато по-протрахиранныте 10x3 Gy се прилагат при селектирани болни с по-дълга очаквана преживяемост [2,14].



**Фиг. 1.** Перкутанско лъчелечение при компресионен синдром на ниво L2, 3, 4 при новооткрит метастатичен белодробен карцином

Хирургично лечение се предлага при внимателно селектирани болни с едно ниво на компресия и неврологичен дефицит, като другите индикации остават: необходимост от стабилизация при смачкване на прешленното тяло и заплашващо притискане на медулата или нервните окончания; компресия, настъпила след перкутанско лъче-

ление; необходимост от хистологично верифициране на костни метастази с НПО [15].

При метастатично засягане на гръбначния стълб, перкутанско лъчелечение е първа линия на лечение след имобилизация поради застрашаваща тежка инвалидизация, която настъпва бързо при прогресия или неповлияване от системното лечение [14].

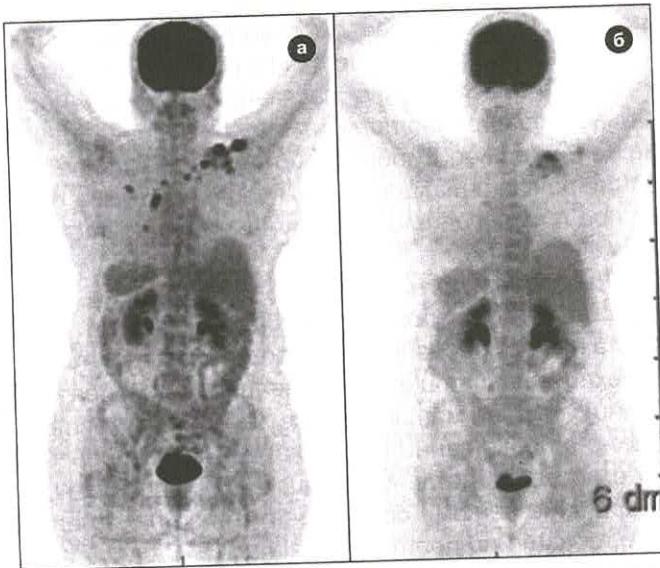
**Препоръките на ESMO 2012 г. [4] при компресионен синдром включват:** Ранната диагноза на компресионния синдром е от значение за успеха на палиативното лечение (I,A). Повечето болни с костни метастази се лекуват самостоятелно с перкутанско лъчелечение или с хирургично и последващо лъчелечение (II,B). Хипофракциониранныте режими са изборен метод на лечение (I,A), докато по-протрахиранныте 10x3 Gy се прилагат при селектирани болни с по-дълга очаквана преживяемост (III,B). Dexamethasone се преписва при всички болни (II,A) в умерени дози (III,B).

#### Приложение на бифосфонати и генозумаб

M. H. Wong et al. [16] правят анализ на 34 рандомизирани проучвания за употреба на бифосфонатите (р.о. или i.v.) или генозумаб (s.c.) срещу плацебо, които регуцират риска от фрактури или компресия средно с 28% и отлагат времето до усложнения от костното метастазиране. В 6 от 12 проучвания при метастазиран карцином в костите бифосфонатите регуцират болката, но приложени в адювантен план при неметастазиран карцином на млечната жлеза, не показват регуциране на локалните рецидиви, висцералните метастази и не подобряват общата преживяемост. Бъбречната токсичност и остеонекроза при прилагане на бифосфонати са редки, но остават нерешен проблем, както и общото време на приложение.

Чрез перкутанско лъчелечение настъпва обезболяване при 80-90% от болните от 10 до 14 дни от лечението. При 70% болката намалява до 14-ия ден, а в 90% до 3-ия месец. При 55 до 70% от болните, които се обезболяват по време на лечението, болката в лечебния обем не рецидишира [1,2]. Метастатичните лезии отговарят на лъчелечението различно, както има разлики в лъчечувствителността на отделните хистологични видове на първичните тумори [1]. Терапевтичният отговор е свързан със загуба на костен матрикс, чието възстановяване е особено трудно при лимфични лезии. Това обяснява трудното повлияване на костните метастази при болни с рак на белия дроб и бъбреца [1].

**Препоръките на ESMO 2012 г. [4] са:** Бифосфонатите са част от терапевтичните режими



**Фиг. 2.** Пациентка с костно метастазиран рак на млечната жлеза преди и след комплексно лечение с FEC+Bondronat: (а) Огнища на хиперфиксация на 18FDG-PET/CT в костите на десния раменен пояс, медиастина и белия дроб вляво на задна проекция; (б) Почти пълен терапевтичен ефект на контролния PET/CT скен

на болни със/без болкови метастази в костите (II,B) (фиг. 2). Превантивното измерване на костната плътност е наложително преди прилагане на бифосфонати (III,A). Денозумаб е алтернатива на лечението с бифосфонати със/без болково метастазиране в костите, като предимството му е в субкутанното прилагане и не зависи от бъбречната функция (I,A). Ролята на денозумаб в отлагане на костните усложнения се нуждае от бъдещи проучвания (III,B).

#### Метаболитна терапия при костно метастазиране

Метаболитна терапия (радионуклиидно лечение) се прилага при доказани чрез костна сцинтиграфия множество остеобластни, а според някои автори и със смесена активност костни лезии, при установен съхранен костно-мозъчен резерв ( $\text{Leuco} > 2,4$  и  $\text{Plt} > 60000$ ). Метаболитната терапия регуцира болката при 45-80% от болните, като се наблюдава пълен контрол при 10-30% от болните с по-продължителен обезболяващ ефект и създаване на по-добро качество на живот [6]. Използват се основно  $\beta$ -лъчители, отдаващи своята енергия на разстояние само 3-11 mm чрез свързване единствено с остеобластно активните костни метастази без засягане на здравите костни структури. В течение на десетилетия е натрупан опит с редица радиофармацевтици, най-използвани сред които са  $^{32}\text{P}$ -Orthophosphate, а по-късно  $^{89}\text{Sr}$ -Chloride,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP,  $^{188}\text{Re}$ -HEDP (табл. 1),  $^{117}\text{m}$ -Sn-DTPA и в последно време  $\text{Ra-223}$  Chloride – а-лъчител с още по-малък пробег на локалното радиоактивно въздействие.

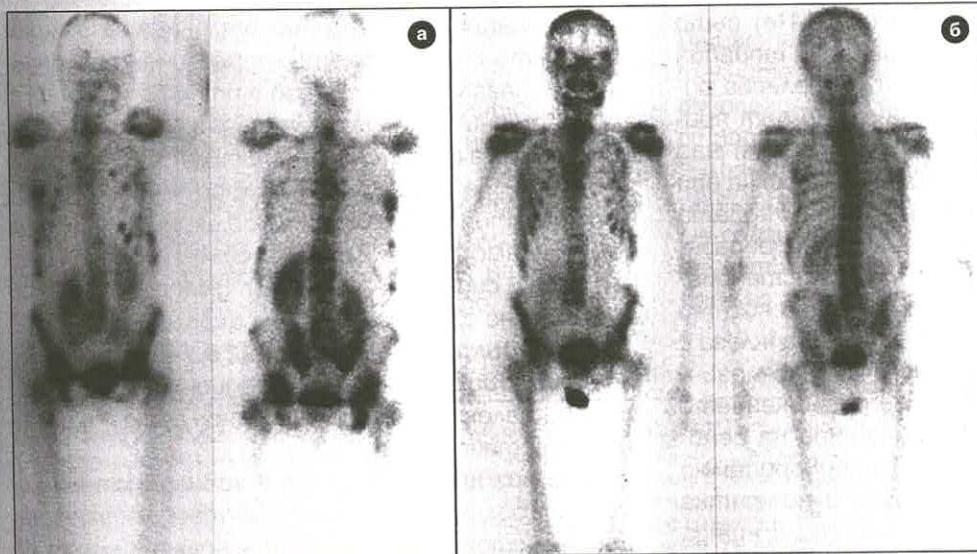
**Таблица 1.** Радиофармацевтици за метаболитна терапия на костната болка от метастазиране в скелета при рак на простата и млечната жлеза

Радиофармацевтици	T <sub>1/2</sub> (дни)	макс енергия (MeV)	$\beta/\gamma$ фотони (%)	Доза (mCi)	Терапевтичен отговор
$^{32}\text{P}$ -orthophosphate	14,30	1,71	не	3 - 20 mCi	средно 78,6%
$^{89}\text{Sr}$ -chloride (Metasron)	50,5	1,46	не	4 mCi	средно 73%
$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP (Quadrimed)	1,95	0,8	103	18,5-37 MBq/kg	68 - 90%
$^{186}\text{Re}$ -HEDP	3,8	1,07	137	35-80 mCi	го 90%

Абсолютни контраиндикации за метаболитна терапия са заплашваща гръбначно-мозъчна компресия при метастази в прешлени, нестабилни фрактури, бъбречна и чернодробна недостатъчност. При едновременно провеждане на бифосфонатна терапия се препоръчва интервал от поне 48 часа между двете апликации. Според M. Lam et al. [17] при простатен карцином едновременното приложение на бифосфонати и  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP е възможно, без да се компрометира включването му в костния метаболизъм, но се наблюдава сумиране на токсичността.

Радиоактивният фосфор ( $^{32}\text{P}$ ) се използва в лечението на костно-метастазирал карцином на млечната жлеза и простатата от 1939 и 1941 година от колективите на JH Lawrence, JM Kenny и LA Erf (P.J.Erf), а у нас от 1958 г., като сред предимствата му е възможността не само за парентерално (i.v.), но и перорално приложение (D. Chakarova et al., 2000) с много добър терапевтичен ефект и дълготраен контрол на болката при много ниска цена на този радиофармацевтик (фиг.3). По клинични наблюдения е достиган контрол на болката и преживяемост с костни метастази над 5 години. Неговата употреба в последните десетилетия за съжаление значително се ограничи поради по-високата му енергия – максимална 1,76 MeV, и фиксация не само към хидроксиапатита на костта, но и към различни фосфат-съдържащи вътреклетъчни компоненти на ДНК и РНК, определяща обратима миелосупресия.

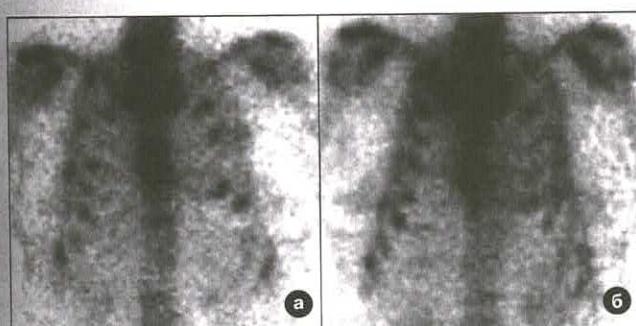
Аналогът на калция,  $^{89}\text{Sr}$  Chloride е приложен за първи път от Pecher през 1942 година. Той се задържа в зоните на остеобластна активност и костообразуване в скелета около 10 пъти по-силно в сравнение с фиксацията в здравата кост и води до по-продължителен терапевтичен ефект



**Фиг. 3.** Демонстрира почти пълен терапевтичен ефект от метаболитната терапия при сравняване на изходна и целотелесна костна сцинтиграфии: (а) На изходния костен скен се установяват множествени огнища на патологична хиперфиксация в скелета с изразена костно-метастатична болест при пациентка с рак на млечната жлеза; (б) Отслабване до пълно отсъствие на патологично включване на  $99m\text{Tc-MDP}$  на контролния костен скен след включването на метаболитна терапия

и контрол на болката (фиг. 4). Прилага се интравенозно и облекчава костната болка от 55 до 78% за период до 14 месеца, като около 6% са докладвани случаи на налична, но не и тежка костномозъчна супресия [18].  $89\text{-Sr Chloride}$  се препоръчва при пациенти с умерен болков синдром и минимална очаквана преживяемост от поне няколко месеца. Възможен е т.нр. flare феномен в първите дни след лечението в средно 10% от случаите (с по-малка честота може да се наблюдава и при други радионукили), характеризиращ се с временно засилване на болката, поддържащо се на симптоматично облекчаване с аналгетици, което се свързва с добър отговор на терапията [3]. Според E.B.

и контрол на болката (фиг. 4). Прилага се интравенозно и облекчава костната болка от 55 до 78% за период до 14 месеца, като около 6% са докладвани случаи на налична, но не и тежка костномозъчна супресия [18].  $89\text{-Sr Chloride}$  се препоръчва при пациенти с умерен болков синдром и минимална очаквана преживяемост от поне няколко месеца. Възможен е т.нр. flare феномен в първите дни след лечението в средно 10% от случаите (с по-малка честота може да се наблюдава и при други радионукили), характеризиращ се с временно засилване на болката, поддържащо се на симптоматично облекчаване с аналгетици, което се свързва с добър отговор на терапията [3]. Според E.B. пъти по-изразена абсорбция в костните лезии в сравнение с нормалната кост и благодарение на бързия бъбречен клирънс е налице ниска експозиция на екстравасалните структури. Специфичната кинетика най-вероятно определя и наличния по-дълготраен положителен ефект в сравнение с  $89\text{-Sr Chloride}$  [3]. Симптоматичният палиативен ефект е бърз, дозово зависим, обикновено в рамките на 1 седмица, а често и до 48 часа след интравенозната апликация. От една страна наличната у-компонентна възможност на тези радиофармацевтици е преимущество, позволяващо диагностично изобразяване на действителното разпределение на аплицираната доза в костните лезии, но от друга страна има повишаване на лъчевото натоварване на персонала и близките на пациентите, което налага по-специален режим на обслужване. От голямо клинично значение е и възможността за титриране на дозата съгласно телесното тегло, като се наблюдава реверзибилна нискостепенна миелотоксичност поради по-ниската енергия на бета-лъчението (Вж. табл.1), както и тенденция за повишаване на общата преживяемост при пациенти с карцином на млечната жлеза и в комбинация с бифосфонати при хормонално-рефрактерен простатен карцином [17]. При този радионукил е докладван гори успешен ефект от терапия при пациент на хемодиализа при съответно намаление на аплицираната доза и без установена допълнителна токсичност, едно иначе принципно противопоказание за приложението на този терапевтичен метод.



**Фиг. 4.** Почти пълен терапевтичен ефект от метаболитната терапия с  $89\text{-Sr Chloride}$  (Metastron) при пациентка с рак на млечната жлеза, и с метастатично ангажирани кости над диафрагмата: (а) Множествени огнища на патологична хиперфиксация на  $99m\text{Tc-MDP}$  в ребрата, гръдената кост, дясната ключица и по-изразени в дясната раменна става; (б) На контролния костен скен в хода на дългосрочното действие на метаболитната радиофармацевтическа визуализация само на нивото на дясната ключица, първо, второ, шесто и осмо ребра със силно снижене до липсващо патологично огнище включване на радиомаркера в предходно визуализираните костни метастази

Silberstein [3] за  $89\text{-Sr}$  е установена и потенциална възможност за намаляване появата на нови костни лезии.

Придобилият в последните години пошироката употреба радиофармацевтически в развитите страни  $153\text{-Sm-EDTMP}$  за първи път е приложен през 1990 г. от колектив на J.F. Eary, а през 1997 г. получава рутинно клинично приложение в ескалиращи дози от Reche с публикувани много добри резултати от купиране на болковия синдром при над 70% от болните. Той има 17

Изотопите на рения (186-Re и 188-Re) също намират приложение в палиативната терапия на костните метастази, макар и не толкова рутинно. H.R. Maxon и колектив за първи път прилагат <sup>186</sup>Re-HEDP през 1991 г. и докладват над 68% купиране на костнометастатична болка при пациенти с рак на простатната жлеза. И двата изотопа имат малък, но достатъчен за изобразяване процент на  $\gamma$ -емисия (9-10%), при установена до 92% успешна болкова палиация при костни метастази у пациенти с рак на млечната жлеза с по-бърз клиничен ефект и по-бързо костно-мозъчно възстановяване в сравнение с приложението на <sup>89</sup>Sr. Това предполага използването на рениевите изотопи при пациенти с предварително вече компрометиран костен мозък и по-кратка очаквана продължителност на живота с нужда от максимално бързо обезболяване [20].

<sup>117</sup>m-Sn има много къс пробег в меките тъкани (0,2-0,3 mm), което вероятно обяснява ниската наблюдавана честота на миелосупресия. <sup>117</sup>m-Sn-DTPA няма директен афинитет към хидроксиапатита на костта, което прави механизъмът на фиксация уникален в сравнение с останалите използвани за терапия радионуклиди. Установена е болкова палиация около 75%, със значително по-бързо настъпващ симптоматичен ефект в сравнение с повечето останали радионуклиди. Повече в зависимост от икономически фактори, проучването на този радиофармацевтически в последните години значително изостана, което предполага и рядката му практическа употреба [20].

C. Parker et al. [21] докладват подобряване на общата преживяемост при болни с хормонално-рефрактерен метастазиран простатен карцином в проспективно проучване на 922 болни с Ra-223 chloride (Alpharadin) фаза III (ALSYMPCA) поради възстановяваната директна тумороцидност. Засега няма друг медикамент, който освен да минимализира симптомите и да отлага усложненията от костно метастазиране, да дава принос към общата преживяемост при хормонално-рефрактерен метастазиран простатен карцином. Страниците действия са гадене и проблеми в перисталтиката без хематотоксичност. Счита се, че този радионуклид очертаava нов стандарт при авансирала простатен карцином.

Основно предимство на системната радионуклидна терапия е възможността да се лекуват едновременно, с една апликация, всички метастатични костни лезии, като селективната абсорбция и отгадената енергия от лъчението се съчетават с поносима хематотоксичност. В зависимост от възстановяването на костния мозък – област, в която все още липсват достатъчно данни от рандомизирани проучвания, е възможно повтаряне на терапията след изчерп-

ване терапетичния ефект от първата апликация, както и прилагането на различен радионуклид. Прилагането на метаболитната терапия в амбулаторни условия съответно на национални разпоредби е допълнително преимущество както за болния, така и за разходите по лечението [22]. При селектирани болни метаболитната терапия цели не само премахване или облекчаване на болката, но и системен противотуморен ефект при съчетаване с бифосфонати и цисплатина [6].

**Препоръките на ESMO 2012 г. [4] при костно метастазиране** включват радионуклидна терапия при селектирани болни с множествени костни метастази (II,C).

Така правилната оценка в зависимост от нивото на болката от костно метастазиране, общото състояние, очакваната преживяемост на болния, възможностите за друго лекарствено лечение поставят необходимостта от екипно обсъждане за последователността или едновременното провеждане на бифосфонати, перкутанно лъчелечение и метаболитна терапия. Предимството на перкутантното лъчелечение е в обезболяващия локален ефект при отделни и изразени по размер лезии и при компресионен синдром, обезболяването при множествени лезии е в посока на радионуклидна терапия, а поддържащ ефект на обезболяването се постига с бифосфонати и денозумаб, както и в отлагането на усложненията от костното метастазиране. Очакват се продължителни резултати от повлияване на общата преживяемост при хормонално-рефрактерен метастазиран простатен карцином с Ra-223 chloride.

Според I. Roqué et al. [20] има нови доказателства, че прилагането на метаболитна терапия с приложението на <sup>(89)</sup>Sr, доведоха зависимото приложение на <sup>(153)</sup>Sm и <sup>(188)</sup>Re, както и на тези радионуклиди срещу плацебо сочат, че метаболитната терапия може да доведе до пълна редукция на болката за 1 до 6 месеца и повече, без да се повишава срещу плацебо приемът на аналгетици, като се установяват често реверзилна лекопения и тромбоцитопения. Резултатите от проведените проучвания за цена/ефективност на метода показват спестявания от 6725 \$ на болен годишно в сравнение с използването на опиоидни аналгетици. <sup>89</sup>Sr Chloride, приложен адюванично на перкутантното лъчелечение, не регулира възстановяването на болката. Препоръката е болните, показани за перкутанно лъчелечение, да започват своевременно, преди да се нуждаят от високи дози опиати. Оценката на ефекта от различните режими на фракциониране е трудна поради хетерогенните групи болни, както и поради приема на обезболяващи препарати.

## Заключение

При палиативните методи на лечение на костно метастатичната болест непрекъснато се търси балансът между степента на очаквания лечебен ефект за повлияване на болестните симптоми и евентуалната токсичност на избрания метод. Важно е да се индивидуализира диагностичният алгоритъм на контрол на успеха и странничните ефекти от лечението. Костното

метастазиране е свързано с един от най-мъчителните и продължителни болкови синдроми в онкологията, водещ до тежка инвалидизация и страдание на болния. Не бива да се проявява никакъв, а екипно да се взема най-правилното решение при едно от най-благородните начинания в онкологията – обезболяването, подобряването на качеството на живот и по-широкото социализиране на засегнатите.

## Книгопис

1. М. Янева. Палиативна лъчева терапия и качество на живот на болни с онкологични заболявания. Докт. дисертация 2006 г.
2. Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 965–976.
3. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nuc Med*. 2005;35:152-158.
4. Ripamonti C, D. Santini, E. Maranzano et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012, 23 (Supp. 7):139–154.
5. Сергиева С., Г. Кирова, В. Николова, А. Цоневска, В. Първанова, А. Дудов, Д. Тодоров. Диагностичен алгоритъм и радиотерапевтични подходи при костна дисеминация на някои онкологични заболявания. *Рентг & Радиол* 2003;4: 266-281.
6. Chiacchio S, S. Mazzarri, A. Lorenzoni et al. Radionuclide therapy and integrated protocols for bone metastases. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug;55(4):431-47.
7. Гаврилов И., В. Тенев, В. Първанова, Е. Кръстева. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза, 154–189 стр. В: Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания, Пог. рег. на И. Черноземски, Стр. Карапов, Згр. Валерианова, "АВИС-24", София, 2009.
8. Harris K, K. Li, C. Flynn et al. Worst, average or current pain in the brief pain inventory: which should be used to calculate the response to palliative radiotherapy in patients with bone metastases? *Clin Oncol* 2007; 19: 523–527.
9. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases:a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 10: 1423–1436.
10. Holt T, P. Hoskin, E. Maranzano et al. Malignant epidural spinal cord compression: the role of external beam radiotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012; 6: 103–108.
11. Първанова В., А. Маринова, Р. Габровски, Т. Хаджиева. Национални стандарти за лъчелечение на карцинома на млечната жлеза, 1-27 стр., 2002, Несебър. Типа консулт 2005 г.
12. Saghately A, D. Larson, E. Chang. Stereotactic Body radiosurgery for spinal metastases: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 652–665.
13. Loblaw D., J. Perry, A. Chambers et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2028–2037.
14. Maranzano E, F. Trippa, M. Casale et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol* 2009; 93: 174–179.
15. Patchell R., P. Tibbs, W. Regine et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 643–648.
16. Wong M., M. Stockler, N. Pavlakis. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012, 2:CD003474.
17. Lam M, A. Dahmane, W. Stevens et al. Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(4):756-765.
18. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med*. 2001;42:895-906.
19. Skalli S, M. Desruet, J. Bourre et al. Optimal treatment of painful bone metastases with Samarium EDTMP in a haemodialysis patient: effectiveness and safety of internal radiotherapy. *Nephrol Dial Transplant* (2009): 1-3.
20. Roqué I, M. Figuls, M. Zapata-Martinez et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7): CD003347.
21. Parker C, D. Heinrich, J. O'Sullivan et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). European Multidisciplinary Cancer Conference. Stockholm, Sweden. September 23-27, 2011. Abstract LBA1.
22. Първанова В., Н. Гешева, Е. Петкова. Основни принципи на лъчелечението. 91-125. В Медицинска онкология, Пог. рег. на К. Тимчева, Ел. Кръстева, В. Цекова. Paradox, София 2012.
23. Chakarova A, E.Petkova, S.Sergieva, E.Piperkova, M.Dimitrova. Bone pain palliation with P-32 therapy. *Hell J Nucl Med*. 2000; 3 (1):55-56.
24. Пиперкова Е. Палиативна нуклеарна медицина за контрол на симптомите при онкологично болни в терминален стадий. *Онкологос*. 2002; 3-4: 36-39.
25. 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. *Journal of BUON*. 2006;11(4): 499-504.
26. Ell PJ, Gambhir SS. (Eds) Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment. Vol.1.Churchill Livingstone. 2004.
27. Pecher C. Biological investigations with radioactive calcium and strontium: preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of the metastatic bone cancer. University of California Press (London Cambridge Press)1942; vol 2:117-149.
28. Leddy ET. Roentgen treatment of metastasis to the vertebrae and bones of the pelvis from carcinoma of the breast. *Am J Roentgenol Radiation Therapy*.1930;24:657-672.
29. Ketting AR. 153Sm-EDTMP and 186Re-HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals. *Nuc Med Biol*. 1987;14:223-232.
30. Early JF, Collins C, Appelbaum FR, et al. Sm-153-EDTMP treatment of the hormone refractory prostate carcinomas. *J Nucl Med*. 1990.; 31(abstr):755.
31. Resche I, Chatal J-F, Pecking A, et al. A dose control study of 153Sm-ethylendiaminetetraacetyl diethylenetriaminepentaacetic acid (EDTMP) in treatment in patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-1591.
32. Maxon HR, Schiroder LE, Hertzberg VS, et al. Rhenium-186(Sn)-HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of the double blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med*.1991; 32:1877-1881.