

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ“ – ВАРНА

КАТЕДРА „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ“  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

**Д-р ЖИВКА ДАНЧЕВА ДИМИТРОВА**

**МЕТАБОЛИТНА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕРАПИЯ СЪС 89-SR (METASTRON) ПРИ  
БОЛЕЗНЕНИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

На дисертационен труд  
за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

03.01.28 – Медицинска радиология и рентгенология  
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)

Варна 2012



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р П. СТОЯНОВ“ – ВАРНА

КАТЕДРА „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ“  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА

**Д-р ЖИВКА ДАНЧЕВА ДИМИТРОВА**

**МЕТАБОЛИТНА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕРАПИЯ СЪС 89-SR (METASTRON) ПРИ  
БОЛЕЗНИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

На дисертационен труд  
за придобиване на образователна и научна степен „доктор“

НАУЧНА СПЕЦИАЛНОСТ:

03.01.28 – Медицинска радиология и рентгенология  
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ

Проф. д-р Анелия Клисарова, дмн

ОФИЦИАЛНИ РЕЦЕНЗЕНТИ

Проф. д-р Димитър Цингилев, дмн

Доц. д-р Тошко Петров, дм

Варна 2012

Дисертационният труд съдържа 128 стандартни страници, 59 таблици и 27 фигури. Цитирани са 182 литературни източници, от които 4 на кирилица и 178 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за официална защита на катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика и лъчелечение при МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Научна специалност:

03.01.28. Медицинска радиология и рентгенология (вкл. използване на радиоактивни изотопи).

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 28.06.2012 г. от 11 часа в аудитория „Владимир Иванов“ на територията на МБАЛ „Св. Марина“, на открито заседание на научното жури.

# СЪДЪРЖАНИЕ

Списък на използваните съкращения.....	4
Въведение .....	5
Цел и задачи .....	7
Материали и методи.....	8
Резултати и дискусия .....	19
• оценка на ефекта от лечението със sr-89 при болни с карцином на простатата и гърдата.....	19
• фактори, които предсказват добър терапевтичен отговор при пациентите: изходен пърформанс статус, тип и разпространение на костните метастази и наличие на висцерални метастази .....	20
• оценка на ефекта от последващите приложения на 89-sr ....	27
• оценка на токсичните ефекти върху хемопоезата и феномена на разпалване на болката (флеър) при пациентите лекувани със sr-89 .....	27
• сравнение на ефекта от лечението от комбинирана терапия на sr-89 с бифосфонати, химиотерапия или лъчелечение с контролните групи, лекувани без стронций.....	30
• сравнение на ефекта на комбинираното лечение 89-sr + бифосфонат и само с бифосфонат.....	30
• сравнение на ефекта на комбинираното лечение 89-sr + химиотерапия и само с химиотерапия .....	33
• сравнение на ефекта на комбинираното лечение 89-sr + лъчелечение и само с лъчелечение .....	37
• оптимизиране на критериите за провеждане на лечението със sr-89 .....	40
Изводи.....	44
Приноси .....	45

## **Списък на използваните съкращения**

**НСПВС** – нестероидни противовъзпалителни средства

**MDP** – Метилен-дифосфонат

**RECIST** – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

**МКБ** – Метастатична костна болест

**ПС** – пърформанс статус

**КТ** – компютърна томография

**ЕАНМ** – Европейска асоциация по нуклеарна медицина

**SNM** – Американска асоциация по нуклеарна медицина

**ХТ** – химиотерапия

**БФ** – бифосфонат

**ЛЛ** – лъчелечение

**СЗО, WHO** – Световна здравна организация

**Hb** – хемоглобин

**Er** – еритроцити

**Sg** – сегментоядрени левкоцити

## ВЪВЕДЕНИЕ

Болката е неприятно сензорно и емоционално усещане, свързано с действителна или потенциална тъканна увреда. Раковата болка е хронична по характер и подобно на немалигнената хронична болка, тя е свързана с ограничение на пърформанс статуса (ПС) и психологичен дистрес. Метастатичната костна болест (МКБ) съпътства прогресията на множество различни злокачествени заболявания, но най-често се наблюдава при карцином на простатата, на гърдата и белия дроб.

Целите при лечението на метастатичната костна болест са: контрол на болката, предотвратяване на скелетно-свързаните събития, подобрение в ПС и удължаване на времето до прогресия. Според съвременните схващания, лечението на болката при повечето пациенти с метастатична костна болест е палиативно. То включва: системна терапия: химиотерапия, хормонотерапия, бифосфонати, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди или опиати и адюванти, и локално лечение: лъчелечение и хирургически манипулации. Съществуват и съпътстващи и алтернативни методи, като радиофармацевтици, билколечение, нефармакологични методи.

Лечението с радиоактивни изотопи е една от най-старите терапевтични методики в нуклеарната медицина. Първият използван радионуклид за лечение на костната ракова болка е 32-Фосфор (32P), а за пръв път през 1942 г. е използван 89-Sr радиофармацевтична терапия за лечение на костни метастази. Костната ракова болка има механична и хуморална компонента. *Metastron* (излъчва  $\beta$ -частици) и има цитотоксичен ефект върху туморните клетки, разположени в обхвата на действието на  $\beta$ -частиците и върху клетките на възпалението, освобождаващи хуморални фактори, които участват в каскадата на болката и активирането на остеокластите, което е основен момент при формирането на костните метастази.

Използването на метаболитна радиофармацевтична терапия за лечение на болезнени костни метастази е било използвано изключително за палиативна терапия. Важно предимство на 89-Sr е възможността да се комбинира с медикаменти, прилагани за контрол на онкологичното заболяване – химиотерапия, лъчелечение, ендокринна и таргетна терапия. От направения анализ на литературата, остава открит въпросът за ползите от комбинираното лечение на 89-Sr с бифосфонат, химио-

терапия или лъчелечение, по отношение на ПС, радиологичния отговор на костните метастази и времето до прогресия. Проведени са само три малки рандомизирани контролирани проучвания. В препоръките на EANM и SNM, като задача за бъдещи проучвания е заложено проучване на ефекта от добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към конвенционалните лечения на МКБ. В момента се обработват резултатите от мултицентрово рандомизирано проучване - TRAPEZE, което изследва ефекта на 1. Docetaxel; 2. Docetaxel+Zoledronic acid; 3. Docetaxel+Strontium-89 и 4. Docetaxel+Zoledronic acid+Strontium-89, при пациенти с карцином на простатата в кастрацията резистентен стадий.

Разнородни са резултатите на изследователите относно ефекта от следващо приложение на  $^{89}\text{Sr}$  и флeър феномена. Страничните ефекти на  $^{89}\text{Sr}$  върху хемопоезата са добре проучени, но не се обръща достатъчно внимание върху влиянието на нискостепенната анемия, която е често явление при пациентите с множествени костни метастази.

Правилният подбор на пациентите, които биха имали най-голяма полза от това лечение, е от основно значение за ефективния контрол на болковия синдром и прогнозата на пациента. Не са обобщени от подробни проучвания факторите, които оказват влияние върху ефекта от прилагането на  $^{89}\text{Sr}$ , каквито са малигненото заболяване, изходния ПС, типа и разпространението на костните метастази, присъствие на висцерални метастази, изходни I или II степен на анемия. Изключително малък е опитът по отношение на остеолитичните метастази.

До сега, независимо от дългата си история, и възможности, радионуклидната терапия на МКБ не е постигнала широко приемане и разпространение сред клиничните онколози. Причината е комплексна и включва неправилно разбиране за висока цена и трудност, ограничени клинични данни за ефективността и предимствата на радиофармацевтичната терапия.

Тези проблеми ни мотивираха да проведем настоящото проучване и да оптимизираме на критериите за подбор на пациентите, които ще имат по-голяма полза от добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  в лечебния им план.



## **ЦЕЛ.**

Оценка на ефекта от лечението със Sr-89 и комбинациите му с химиотерапия, бифосфонати и лъчелечение върху пърформанс статуса, радиологичния отговор и времето до прогресия на костната метастатична болест при болни с карцином на простатата и гърдата и оптимизиране на критериите за подбор на пациентите, подходящи за това лечение.

## **Задачи.**

1. Оценка на ефекта от включването на Sr-89 в комплексната терапия на костната ракова болка при карциномите на простатата и гърдата.
2. Сравняване на ефекта от проведеното лечение със Sr-89 в зависимост от: изходния пърформанс статус ECOG, типа и разпространението на костните метастази, наличие на висцерални метастази.
3. Оценка на ефекта от последващите приложения на Sr-89.
4. Оценка на токсичните ефекти върху хемопоезата и флeър феномена.
5. Сравнение между трите вида комбинирани лечения (добавяне на Sr-89 към бифосфонати, химиотерапия или лъчелечение), с контролните групи пациенти, лекувани без стронций.
6. Оптимизиране на критериите за провеждане на лечението със Sr-89.

# МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.

## Характеристика на пациентите, лекувани със 89-Sr.

В настоящето проучване са включени общо 132 пациенти, лекувани и проследявани в отделението по Нуклеарна медицина при УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна. в периода 2001 – 2010.

От тях, 72 пациенти са лекувани със 89-Sr (Таблица 1). Някои от пациентите проведоха двукратно, трикратно или четирикратно лечението със стронций. Тези пациенти са с различен брой метастази, степен на болката и различна двигателна активност преди и след терапите. Поради тази причина ще бъдат разглеждани като отделни курсове на лечение.

*Таблица 1. Основни характеристика на пациентите лекувани със 89-Sr.*

Характеристика		n	%
Пол	Мъже	40	55,6
	Жени	32	44,4
Възраст	40-78 г. (средна 60.7 г.)		
Брой приложения на 89-Sr	Еднократно	72	100,0
	Двукратно	16	22,2
	Трикратно	3	4,2
	Четирикратно	2	2,8
Диагноза	Карцином на простатата	39	54,2
	Карцином на гърдата	33	45,8

Пациентите с карцином на простатата са в кастрация резистентен стадий, провеждат антиандрогенно или хормонално лечение. Пациентите с карцином на гърдата бяха на ендокринна терапия. При всички се провежда и терапия с бифосфонат.

Около половината от пациентите 39(54%) са проследявани проспективно, а останалите ретроспективно. Данните за ретроспективно разглежданите пациенти са събирани от лекуващите им лекари, от медицинска документация и архивираните образни изследвания.

## Някои характеристики на пациентите, които оказват влияние върху ефекта на 89-Sr.

Обособихме следните характеристики на пациентите, които ще разгледаме по-подробно като фактори, повлияващи ефекта от лечението със 89-Sr. Това са изходния ПС, типа и разпространението на костните лезии и присъствие на висцерални или лимфни метастази. В таблица 2 представихме тези характеристики при пациентите с карцином на простатата и на гърдата.

*Таблица 2. Характеристики на пациентите с карцином на простатата и гърдата, които влияят върху ефекта на 89-Sr.*

Характеристики		Карцином на простатата (n=52)	Карцином на гърдата (n=41)	Общо n(%)
Изходен ПС ECOG	1	6 (11,5)	7 (17,1)	13(14,0)
	2	27 (51,9)	18 (43,9)	45(48,4)
	3 и 4	19 (36,5)	16 (39,0)	35 (37,6)
Вид костни метастази	Остеобластни	39 (75,0%)	10 (24,4)	49 (52,7)
	Остеолитични	-	10 (24,4)	10 (9,7)
	Смесени	13 (25,0%)	21 (51,2)	34 (37,6)
Разпространение на костните метастази	Олигометастази (≤5)	22 (42,3)	4 (9,8)	26 (28,0)
	Множествени (>5)	30 (57,7)	37 (90,2)	67 (72,0)
Наличие на метастази	Висцерални	14 (26,9)	26 (63,4)	40 (43,0)
	Лимфни	1 (1,9)	2 (4,9)	3 (3,2)
Лечение	БФ+89-Sr	27 (51,9)	20 (48,8)	41 (44,1)
	ХТ+89-Sr	19 (36,5)	12 (29,3)	31 (33,3)
	ЛЛ+89-Sr	6 (11,5)	9 (22,0)	15 (16,1)

### Разпределение на пациентите според изходния ПС (ECOG).

Определянето на тези групи пациенти има значение за установяването на ефекта на 89-Sr върху ПС. Кат основен инструмент избрахме най-често използваната скала за обективна оценка на общото

състояние – ECOG. Тя показва степента на интегриране на пациента в социалната и семейната среда, както и необходимостта от асистенция. (Таблица 2)

### ***Разпределение на пациентите според радиографския вид на костните метастази.***

Видът на метастазите (остеобластни, остеолитични или смесени) е един от проследяваните фактори, влияещ върху ефекта от проведеното лечение със 89-Sr. Той бе определян от данните получени при КТ изследване на костните метастази. Разпределението на пациентите според вида на техните метастази е представено общо за всички пациенти и според вида на заболяването. (Таблица 2)

### ***Разпределение на пациентите според степента на разпространение на костните и наличие на висцерални метастази.***

За да оценим ефективността на терапията при пациенти с олиго- и множествени метастази, разделихме пациентите според разпространението на МКБ. Пациенти с олигометастази, приемаме, че са тези с  $\leq 5$  костни лезии, а пациенти с множествени костни метастази – над 5. (Таблица 2). В същата таблица са представени и групите пациенти с висцерални метастази

## **Групи пациенти според приложеното лечение.**

### ***Пациенти, лекувани с комбинация от 89-Sr и бифосфонат, химиотерапия и лъчелечение. (Таблица 2)***

Всички пациенти консултирахме след неуспешен опит за контрол на болката с конвенционални лечебни подходи – бифосфонати, химиотерапия, локално лъчелечение. В повечето случаи в клиничната практика приложението на 89-Sr самостоятелно не може да бъде оценено именно поради тези лечения.

Всички пациенти с установени костни метастази бяха на лечение с бифосфонат, която се провежда през 28 дни. Спазвахме интервал от поне 48 часа след приложението на бифосфоната. Пациентите прекратиха приема на калциеви препарати за 14-дневен период преди лечението. В проучването бяха включени пациенти, които са били

поне 6 месеца на лечение с бифосфонат( Zoledronic acid (Zometa) 4mg., Pamidronate (Aredia) p.o или i.v 60-90mg., Clodronate (Bonefos, Ostac) i.v. 300mg, Ibandronic Acid (Bondronat) 6mg.).

Пациентите, лекувани с химиотерапия подбрахме така, че 89-Sr да е приложен до 2 месеца преди началото на химиотерапевтичното лечение, по време на курсовете, или до 2 месеца след последния курс. Използваните химиотерапевтици повишават радиационното увреждане (радиосенсибилизатори). Такива, при пациентите с простатен карцином бяха, таксани (Docetaxel) и антрациклинови химиотерапевтици (Mitoxantrone), а при карцином на гърдата – Paclitaxel, антрациклиновите (Mitoxantrone, Epirubicine – FEC (Fluoruracil+Epirubicine+Cyclophosphamide), както и платинови производни.

Пациентите, планирани за лъчелечение при карцинома на простатата и на гърдата имат множество костни метастази, като една или няколко са значително по-болезнени. Само двама от пациентите с комбинирано лечение са с  $\leq 5$  костни метастази. Приехме за комбинирано лечение 89-Sr + лъчелечение, когато пациентите са облъчвани в рамките на два месеца преди или след 89-Sr.

**Проследявани показатели за ефекта от лечението с участието на 89-Sr:** 1) динамиката на ПС след лечението-ECOG-PS; 2) радиологичен отговор на костните лезии; 3) време до прогресия на МКБ.

### **Контролни групи пациенти.**

За да установим ефекта от лечението със 89-Sr в комбинация с бифосфонати, химиотерапевтици или лъчелечение бяха проследени три контролни групи пациенти, лекувани само с бифосфонати, с химиотерапия или с лъчелечение. Подборът на пациентите бе направен в зависимост дали костните им метастази са били проследявани и със сцинтиграфия. Пациентите бяха разпитвани и проследявани във времето за ефекта от проведените лечения върху контрола болката и общото им състояние. При тях, подобно на групите с участието на метастрон, бяха оценени 1) ПС след лечението; 2) радиологичен отговор на костните лезии и 3) време до прогресия на МКБ. Резултатите бяха сравнени с тези при пациенти, които са лекувани с комбинация от 89-Sr+бифосфонат, 89-Sr+ химиотерапия и 89-Sr+лъчелечение. Определихме три контролни групи пациенти. (Таблица 3)

*Таблица 3. Характеристики на пациентите, които не са лекувани с метастрон.*

Характеристика		n	%
Пол	Мъже	25	27,8
	Жени	65	72,2
Диагноза	Карцином на простатата	23	25,6
	Карцином на гърдата	67	74,4
Изходен ПС ECOG	1	21	23,3
	2	51	56,7
	3	17	18,9
	4	1	1,1
Вид костни метастази	Остеобластни	33	36,7
	Остеолитични	11	12,2
	Смесени	46	51,1
Разпространение на костните метастази	Олигометастази	33	36,7
	Множествени	57	63,3
Наличие на висцерални метастази		37	41,1
Лечение	Бифосфонат	35	38,9
	Бифосфонат+химиотерапия	30	33,3
	Бифосфонат+Лъчелечение	25	27,8

### **Група пациенти, лекувана само с бифосфонати.**

Групата включва 35 пациенти. От тях 29 са с диагноза карцином на гърдата и 6 с карцином на простатата. Пациентите лекувани с само с бифосфонати, обикновено са с по-ниска по интензитет болка и подобър ПС.

Тези с множествени костни метастази (над 5) са 21 (60%), а тези с олигометастази – ( $\leq 5$ ) са 14(40%). Оценката на промяната в ПС и образни изследвания бяха проведени 6-12 месеца след началото на бифосфонатното лечение. Контролните скинтиграфии са провеждани на всеки 12 месеца от лечението или при клинични данни за прогресия на МКБ. Чрез образните изследвания оценявахме радиологичния отговор на костните лезии. Част от пациентите от всички контролни групи, при неуспех от приложеното лечение бяха лекувани по – късно

със Sr-89. Използваните бифосфонати са същите, както в групата лекувана с комбинация от 89-Sr+БФ.

### **Група пациенти лекувани само с химиотерапия.**

Групата включва 30 пациенти с костни и висцерални (n=21, 70%) или лимфни (n=9, 30%) метастази, които освен с бифосфонати са преминали химиотерапевтично лечение и са провели контролна сцинтиграфия след края на последния курс. Пациентите с карцином на простатата са 7, а тези с карцином на гърдата – 23. Включени бяха пациенти след лечение с химиотерапевтици, за които се смята че повишават радиоационното увреждане (радиосенсибилизатори). Такива, при пациентите с простатен карцином бяха, Dohetaxel, антрациклинови химиотерапевтици (Mitoxantrone), а при карцином на гърдата – paclitaxel, антрациклиновите (Mitoxantrone, Epirubicine във FEC (Fluoruracyl+ Epirubicine+ Cyclophosphamide), както и платинови производни.

### **Група пациенти лекувани само с локално лъчелечение**

Проследихме 25 пациенти, които по повод локализирана болка в една зона са провели палиативно лъчелечение. Оценката при тези пациенти беше поставена по отношение на динамиката в костната сцинтиграфия в комбинация с рентгенографски/томографски или MRT изследвания.

### **Критерии за включване и подготовка на пациентите**

Включването на пациентите в проучването беше съответно препоръките на EANM за лечение на костна ракова болка с радиофармацевтици. (19)

**Индикации.** Според препоръките на EANM(19), провеждане на радиофармацевтично лечение със 89-Sr, Sm-153 и Re-186 е показано за лечение на костна ракова болка, която е следствие на метастатична костна болест с множествена локализация, асоциирани с остеобластен отговор на костната сцинтиграфия.

**Контраиндикации.** Биват абсолютни и относителни.

Абсолютни са бременност и кърмене.

Относителни:

1. Жени в детеродна възраст.
2. Лабораторни показатели:

- Хемоглобин под 90 g/l.
  - Тромбоцити под 100.109 l-1
  - Лейкоцити под 3.5 x 10<sup>9</sup>l-1
3. Бързо влошаване на бъбречната функция: КК <30ml/min.
  4. Радиоактивните изотопи не са показани за лечението на остра или хронична компресия на гръбначния мозък или патологична фрактура.
  5. Използване на полутелесно лъчелечение до 3 месеца преди приложението на 89-Sr.

Всички пациенти бяха провели целотелесна костна скintiграфия в рамките на 8 седмици преди инжектирането със 89-Sr, доказваща наличието на остеобластни метастази, кореспондиращи с болезнените зони. Сцинтиграфиите бяха съпоставяни с физикален преглед на болезнените зони и с радиографски изследвания.

Пълен хематологичен и биохимичен профил в рамките на 7 дни преди лечението със 89-Sr.

Минимален интервал между две инжектирания на 89-Sr приехме период от 12 седмици след първата апликация. Към второ приложение на 89-Sr се пристъпваше само при добър ефект от първата апликация, възвръщане на болката и при адекватен костно-мозъчен резерв.

Преди провеждането й пациентите получиха подробна информация относно процедурата, както вербална, така и в писмена форма. От всеки пациент бе получено писмено информирано съгласие. На пациентите беше обяснено, че:

**Характеристика на 89-Стронций (Metastron (General Electric Healthcare Limited (United Kingdom)).** Излъчва  $\beta$ -частици с максимална енергия 1.463 MeV. Максимален пробег в костите-до 3.5mm.Физичен полуживот -50.6 дни. Metastron е доставя във флакон от 4ml – стерилен воден разтвор на стронциев [89-Sr]хлорид /150MBq(4mCi) за интравенозно приложение. Радиоактивна концентрация – 37MBq(1mCi)/ml., специфична активност – от 2.96 до 6.17 MBq/80-166.7mCi/mg. (за датата на калибрация отбелязана на етикета). Препоръчителната доза е 150 MBq (4mCi) или 2MBq/kg идеална телесна маса, при особено тежки или леки пациенти. Не се прилага при деца. Всеки флакон е индивидуално опакован в оловна защитна опаковка и запечатан в метална кутия.

**Приложение на 89-Sr.** Доставя се като разтвор за готов за употреба при стайна температура. Бавно или болусно приложение през проходим интравенозен път, последвано от струйно промиване с 0.9%



физиологичен разтвор. Специално внимание се обръща да не се допусне екстравазация на приложения радионуклид. Пациентът остава в удобно положение на мястото на инжектиране и след еднократно уриниране в отделението, го напуска.

**Проследяване на пациентите.** Определихме три показателя за ефекта от лечението със Sr-89. Това бяха 1) Наличие на подобрене във ПС, 2) радиологичен отговор на костните метастази и 3) Време до прогресия на метастатичната костна болест. Те бяха оценени след лечението и след това проследени.

### **Усещане за болка и ПС.**

Контролът на болката след приложение на Sr-89 започва от 4 до 28 дни след началото на лечението и продължава до 15 месеци. Ние оценихме ПС между 4-та и 8-та седмица и на третия месец след инжектирането на Sr-89. След третия месец пациентите бяха консултирани в отделението при поява на нова болка или възвръщане на старите. При проследяването бяха провеждани и пълни хематологични тестове. Оценката на ПС правихме при пациенти, след спиране на аналгетичното лечение, ако има такова (вкл. НСПВС, кортикостероиди или опиати). Инструмент за оценка на ПС беше скалата ECOG (WHO performance status (PS)/ Zubrod score).

**0** – Нормална активност, както при отсъствие на заболяване.

**1** – Невъзможност за справяне с тежки физически усилия.

**2** – Повече от половината от деня пациентът е активен. Може да се грижи сам за себе си, но не и да работи.

**3** – Пациентът е на легло или в седнало положение повече от половината от деня. Необходимост от помощ за да се самообслужва.

**4** – Пациентът не може да се грижи за себе си и прекарва целия ден на легло или седнало положение.

### **Оценка на радиологичния отговор на костните метастази след лечението.**

Оценката на сцинтиграфския образ при пациентите лекувани със Sr-89 беше направена 3 месеца след инжектирането на радиофармацевтика. При пациентите лекувани с бифосфонати промяната на сцинтиграфията и КТ или рентгенографията, бяха оценявани от 6 месеца до година след началото на лечението, но спазвахме тримесечния ин-

тервал след прилагането на  $^{89}\text{Sr}$ . При пациентите с химиотерапия оценката бе поставяна след последния химиотерапевтичен курс. При комбиниране със  $^{89}\text{Sr}$ , приложен в края на лечението, бяха провеждани образни изследвания след тримесечен интервал. Влиянието на локалното лъчелечение върху костните метастази бе проследено 3 месеца след приключване на лечението. При комбиниране със  $^{89}\text{Sr}$ , бяха проследени промените 3-5 месеца след приложението му, така че да са минали 3 месеца след лъчелечението. След тези периоди проследяването в отделението ставаше при поява на нова болка.

### **Костни скинтиграфия.**

Целотелесните костни скинтиграфии бяха проведени с  $^{20}\text{mCi}$   $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Methilen-diphosphonate ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP). Използваната апаратура е двуглава гама камера DIACAM, Simens 1995. Размер на матрицата  $256 \times 1024$ . Не беше необходима специална подготовка преди изследването. Пациентите бяха посъветвани да изпият около 1.0l-1.5l вода след инжектирането. Скинтиграфията се провеждаше между втория и третия час от прилагането на радиофармацевтика. Непосредствено преди изследването пациентът изпразва пикочния мехур. Провежда се планарно изследване, като пациентът се скенира в задна и предна проекция при движение на масата със скорост 20cm/min. Пациентите бяха предварително предупреждавани да не се движат по време на изследването.

Информация за провежданите контролни рентгенологични изследвания потърсихме в болничната електронна съхраняваща система (Pacs), документацията на пациентите или болничния архив за ретроспективно разглежданите пациенти.

Спазихме RECIS препоръките за оценка на ефекта от лечението. Добър радиологичен отговор се отчиташе намаление на броя на лезиите и при увеличаване на остеобластната компонента на костните лезии, свързано с намаление на болковия синдром. Информация за радиологичният отговор потърсихме в провежданите рентгенографски или КТ изследвания. Стабилизиране – при отсъствие на промяна в болковия синдром, скинтиграфския образ и рентгенографските/КТ изследвания при проследяването. Прогресия на МКБ отчитаме при поява на нови зони на патологично натрупване и нарастване на остеолитичната компонента на лезиите, свързани с поява на нова болка.

## **Оценка на времето до прогресия на костните метастази.**

Оценката се постави в месеци, като за начален момент се приема месецът на провеждането на лечението със  $^{89}\text{Sr}$  или на конвенционалните лечения в контролните групи, лекувани без радионуклид. Контролната сцинтиграфия бе провеждана 3-4 месеца след инжектирането на радиофармацевтика, а след това при поява на нова болка. Рентгенологичните изследвания бяха провеждани при приключване на лечението (при химиотерапия), три месеца след лъчелечението или ежегодно при пациентите лекувани с бифосфонати ако нямат оплаквания, или бяха назначавани при възникване на такива.

## **Оценка на токсичните ефекти на лечението със $^{89}\text{Sr}$ върху хемопоезата.**

За да определим степента на хематологична токсичност използвахме скалите на СЗО за степените на тромбопенията, неутропенията и анемията. Оценка на ефектите от лечението със  $^{89}\text{Sr}$  върху хемопоезата беше направена на първия (4-6 седмица) и на третия месец след лечението.

### **Степени на тромбопенията според скалата на СЗО.**

I степен – лека – над 149 000 – 75 000  $\text{mm}^3/\text{nl}$

II степен – средна – 50 000 – 74 900  $\text{mm}^3/\text{nl}$

III степен – тежка – 25 000 – 49 900  $\text{mm}^3/\text{nl}$

IV степен под 25 000  $\text{mm}^3/\text{nl}$

### **Степени на неутропенията според скалата на СЗО.**

I степен – лека – 1.000 – 1.500 / ml

II степен – средна 0.500 – 0.1000 / ml

III степен – тежка < 0.500 / ml

### **Степени на анемията по скалата на СЗО.**

I степен – 95 – 109 g/L

II степен – 80 – 94 g/L

III степен – 65 – 80 g/L

IV степен – <65 g/L

## **Статистика**

Статистическият анализ беше проведен с помощта на IBM® SPSS® Statistics v.19.0.0. Таблиците и фигурите бяха изработени чрез Microsoft Office`2010.

За да опишем и анализираме разпределението на измерваните в изследваните популации качествени стойности беше използван описателен анализ на качествени стойности. Количествените променливи бяха изобразявани чрез използване на диаграми. Изобразявани са централните тенденции и стандартни отклонения на променливите.

След анализа на характеристиките на групите пациенти, проведохме тестуване на няколко хипотези. Проверихме до каква степен различни фактори (изходен ПС, тип, разпространение на костните лезии, наличието на висцерални метастази и изходният хемоглобин, влияят върху ефекта от добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към конвенционалното лечение.

За измерване на статистическата значимост на качествени променливи между различните групи пациенти използвахме непараметричен анализ – Хи-квадрат тест (Chi-Square Test). Измерихме статистическата достоверност на промените с времето и направихме качествен анализ и сравнение между случаи и контроли. Параметричен анализ – еднофакторен дисперсионен анализ (One-way ANOVA-Analysis of variance) бе използван за сравняване на средните стойности при определяне на времето до прогресия на различни групи пациенти.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.

### 1. Оценка на ефекта от лечението със 89-Sr (динамика на ПС, радиологичен отговор и времето до прогресия на МКБ) при болни с карцином на простатата и гърдата.

От прегледа на литературата става ясно, че повечето проучвания са при карцином на простатата и тези при карцином на млечната жлеза са твърде ограничени. Ние сравнихме получените резултати при двата карцинома. Не установихме сигнификантна разлика в ефективността на лечението със 89-Sr по отношение на подобряването на ПС между двата карцинома (79% от пациентите с карцином на простатата се подобряват и 71% от пациентите с карцином на гърдата ( $p=0,368$ )). Следователно, при добър подбор на пациентите 89-Sr може да се прилага и при двата карцинома.

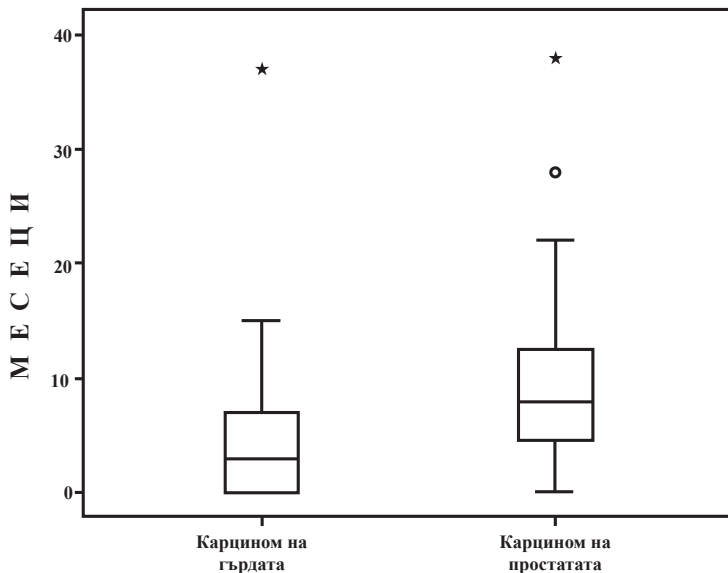
В таблица 4 е представен радиологичният отговор на костните метастази при пациентите с карцином на простатата и на гърдата.

*Таблица 4. Оценка на радиологичния отговор на костните метастази при карцином на простатата и на гърдата след лечение със 89-Sr.*

Радиологичен отговор на костните метастази	Карцином на простатата n(%)	Карцином на гърдата n(%)
Подобрение (n=24)	20 (38.5)	4 (9.8)
Задържане (n=45)	21 (40.4)	25 (61)
Прогресия (n=23)	11 (21.2)	12 (29.3)

Разгледахме резултатите при двата карцинома и установихме статистически значима разлика по отношение на радиологичния отговор ( $p=0,007$ ). При карцинома на простатата лечението със 89-Sr има много по-добър ефект, като при 38.5% от пациентите се отчита подобрение, а при гърдата само при 10%. До 70% от пациентите демонстрират добър радиологичен отговор на костните метастази, или задържане, като резултат на репаративни процеси. Тези данни подкрепят приемането, че лечението със 89-Sr вероятно има тумороциден, който е широко дискутиран в литературата, но недобре проучен.

На фигура 1 графично представихме разпределението на пациентите според времената до прогресия при карциномите на гърдата и на простатата.



*Фигура 1. Средни стойности на времето до прогресия (в месеци) при пациенти с карцином на гърдата и на простатата, след лечение със 89-Sr.*

Средно, периодът до прогресия на МКБ при карцинома на простатата е 9 месеца, а при карцинома на гърдата 5.3 месеци. Отчетената разлика между времето за прогресия костните метастази при двата карцинома не е статистически значима ( $p=0,053$ ). Този резултат показва тенденция за по-добро и дълготрайно повлияване на костните метастази при карцином на простатата.

## **2. Влияние на някои фактори върху ефекта на 89-Sr: изходен ПС, тип и разпространение на костните метастази и наличие на висцерални метастази.**

Подборът на пациентите, според техните характеристики, е от изключително значение за оптимизиране на лечението, сравнихме ефекта от проведеното лечение при случаите лекувани със 89-Sr, като ги разделихме в групи според изходния ПС – ECOG, типа и разпространението на костните метастази и в зависимост от присъствие и на висцерални метастази.

## **2.1 Влияние на изходния ПС върху посттерапевтичното състояние на пациентите лекувани със 89-Sr, радиологичния отговор и времето до прогресия на метастатичната костна болест.**

При двата карцинома се наблюдава близък процент на подобрение на ПС при изходен ECOG 1 – 66.6% за карцинома на простатата и 71.4% при карцинома на гърдата. При ECOG 2 – 26/27 (96,3%) от пациентите с карцином на простатата имат ефект от проведеното лечение. При карцинома на гърдата положителен ефект от лечението получават 12/18 (66,7%) пациенти. При ECOG 3 резултатите са съответно 9/19 (47,4%) ефективност при простатата и 11/16 (68.8%) при гърдата. Достигнахме до извода, че ефектът на метаболитната терапия със 89-Sr е по-добър при пациенти с карцином на простатата и съществува достоверна зависимост между изходния ПС и този след лечението и при двата карцинома – ( $p < 0.001$ ) при карцинома на простатата и ( $p = 0.016$ ) при гърдата.

Резултатите разглеждани в предната глава показват, че има тенденция, но не и статистически значима връзка между разликите в обезболяването при двете малигнени заболявания. Въпреки това, е известно, че двата вида карциноми имат различни биологични характеристики и различни по вид костни метастази

За повишаване на ефективността от лечението, е препоръчително този подход да се промени за сметка на по-ранното им използване. Предимство на по-ранното лечение със 89-Sr, е че тези пациенти могат да бъдат лекувани едновременно с локално лъчелечение и химиотерапия без значими нежелани ефекти. Друго предимство е, че радиофармацевтикът се натрупва и в малките и микрометастатичните зони, които не могат да бъдат диагностицирани чрез повечето образни методики и срещу тях да се предприемат своевременни мерки.

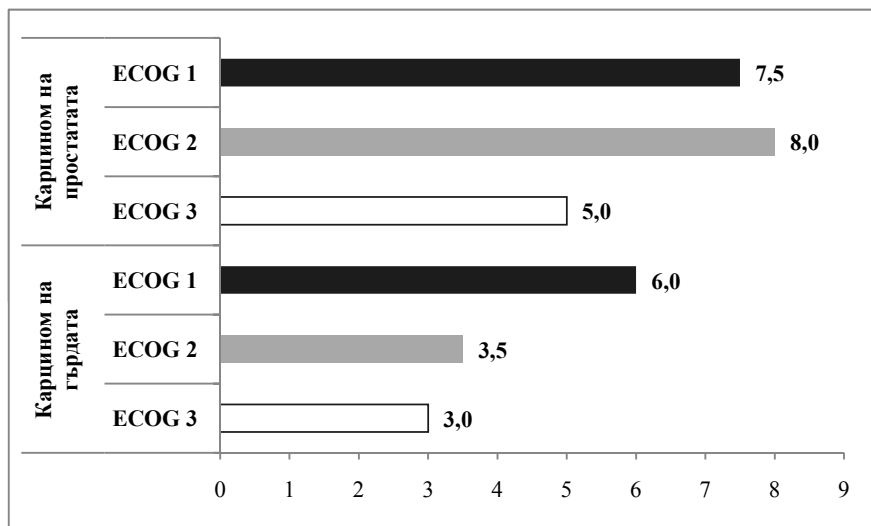
Потърсихме връзка между степента на увреждения ПС преди лечението и радиологичния отговор на костните метастази. Резултатите са представени в таблица 5.

**Таблица 5.** Влияние на изходния ПС върху радиологичния отговор на костните метастази при карцином на простатата след лечение със 89-Sr.

Диагноза	Изходен ECOG	Радиологичен отговор на костните метастази		
		Позитивен	Задържане	Прогресия
Карцином на простатата (n=52)	1 (n=6)	0	4	2
	2 (n=27)	14	11	2
	3 и 4 (n=19)	6	6	7
Карцином на гърдата (n=41)	1 (n=7)	2	5	0
	2 (n=18)	2	8	8
	3 и 4 (n=16)	0	12	4

Резултатът от статистическия анализ показва достоверна зависимост на радиологичния отговор на костните метастази при пациенти с карцином на простатата с по-добър изходен ПС ( $p=0.037$ ), а при карцинома на гърдата наблюдаваме само тенденция  $p=0.058$ .

На фигура 2 представихме графично влиянието на изходния ПС върху средните стойности на времето до прогресия, при двата карцинома.



**Фигура 2.** Влияние на изходния ПС върху средните стойности на времето до прогресия след лечение със 89-Sr, при карциномите на простатата и гърдата.



От фигура 2 се вижда, че при по-добър изходен ПС на пациентите е възможно да се постигне по-продължително време до прогресия. Намерихме статистическа зависимост при карцинома на простатата ( $p=0.022$ ). Установихме, че при по-добрия изходен статус ECOG 1 и 2, средната продължителност на времето до прогресия е, респективно 7,5 и 8 месеца. При пациентите с лош изходен ПС (ECOG 3 и 4), продължителността е 5 месеца. При карцинома на гърдата се наблюдава продължителност на ефекта при пациентите с оценка по ECOG =1 – 6 месеца и плавно намаляване на времето до прогресия при изходен ПС по ECOG =2 и 3, съответно – 3,5 и 3 месеца. Разликата не е статистически значима, но все пак ясно се вижда такава тенденция.

## 2.2 Влияние на вида на костните метастази върху следтерапевтичния ПС, радиологичния отговор и времето до прогресия на костната метастатична болест.

Нашите резултати показаха, че пациентите с остеобластни костни метастази (повечето с карцином на простатата) имат най-голяма полза от радиофармацевтичната терапия със  $^{89}\text{-Sr}$  по отношение на ПС. Сред нашите пациенти, особено тези с карцином на гърдата присъстваха и такива с остеолитични метастази. В таблица 6, представихме как този фактор се проявява отделно при двата карцинома.

**Таблица 6.** Влияние на вида на костните метастази върху ПС след лечение със  $^{89}\text{-Sr}$ , отделно при двата карцинома.

Диагноза	Оценка на промяната на ПС	Вид костни метастази		
		Остеобластни	Смесени	Остеолитични
Карцином на простатата	Ефект	34 (87.2%)	7 (53.8%)	0 (0.0%)
	Отсъствие на ефект	5 (12.8%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)
Карцином на гърдата	Ефект	9 (90.0%)	16 (76.2%)	4 (40.0%)
	Отсъствие на ефект	1 (10.0%)	5 (23.8%)	6 (60.0%)

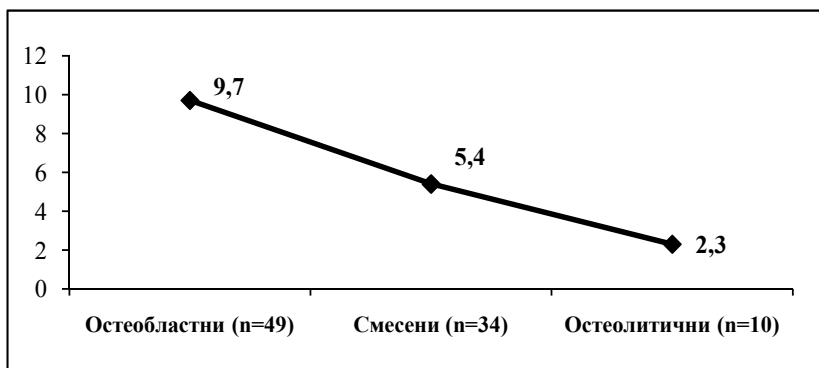
Установихме статистически значима зависимост на ефекта от терапията и вида на костните лезии при двата карцинома, като по-добре се повлияват остеобластните – простатния карцином ( $p=0.011$ ) и карцинома на гърдата ( $p=0.036$ ). Ефект при смесените метастази можем да очак-

ваме при 54%-76% от пациентите. От таблицата се вижда, че наличието на остеолитични метастази не изключва напълно лечението със  $^{89}\text{Sr}$ . Добър ефект се отчита при 4/10 пациентки с карцином на гърдата.

Обяснение за това може да се търси в съпътстващото  $^{89}\text{Sr}$  лечение – две от пациентките са били със съпътстващо лечение с бифосфонат, а другите две с локално лъчелечение в областта на най-болезнената костна метастаза. Установено е, че Metastron се залавя за минерализираната костна повърхност, замествайки калция. За това, обаче са необходими няколко предпоставки – наличие на остеобластен процес в периферията на лезията, който съществува като отговор на костта към остеолизата, и малък размер на лезията, за да може да се осъществи ефективно ефектът на излъчените  $\beta$ -частици. В тази връзка, теоретично ефективността на  $^{89}\text{Sr}$  може да бъде подобрена при остеолитичните и смесените костни метастази като се използва ефекта на съпътстващото лечение – бифосфонати и химиотерапия.

Намерихме връзка и между радиологичния отговор на костните лезии и вида на метастазите – с най-добър ефект при остеобластните метастази  $p=0.004$ . Макар, в предната глава да отчитаме ефект по отношение на обезболяването при смесени метастази, добър радиологичен отговор при тях се отчита едва при 11,8%, а наблюдаваме предимно задържане (64,7% от случаите). Това се обяснява с въздействието на  $^{89}\text{Sr}$  върху лимфоцити отделящи хуморални фактори в костните лезии, които участват в каскадата на болката. Ние отчетохме отсъствие на радиологичен отговор при 60% от пациентите с остеолитични костни метастази. Известно е, че процесите на костно изграждане и остеолиза са винаги застъпени при костните метастази, макар и в различна степен. Ето защо, при малка част от пациентите с остеолитични костни метастази наблюдавахме задържане на прогресията на съществуващите костни лезии.

Теоретично очаквахме при остеобластните костни метастази времето до прогресия да е по-голям. Резултатът от това търсене е представен на фигура 3.



**Фигура 3.** Влияние на вида на костните метастази върху средното време до прогресия на МКБ след лечение със 89-Sr.

Има статистически значима разлика във времето за прогрес между трите вида метастази ( $p=0,002$ ), като най-продължителен е ефектът при остеобластните.

### **2.3 Влияние на разпространението на костните метастази върху следтерапевтичния ПС, радиологичния отговор и времето до прогресия на костната метастатична болест.**

Друг фактор, от който предположихме, че зависи ефекта от лечението със 89-Sr беше степента на разпространение на МКБ. Установихме, че пациентите с олигометастази се повлияват по-добре от радионуклидното лечение и при двата карцинома, като при карцинома на простатата връзката е статистически значима ( $p=0.012$ ). Такава е и тенденцията при карцином на гърдата.

Въпреки получените статистически значими резултати, не можем да пренебрегнем и добрата ефективност на лечението при множествени костни метастази – 67% и при двата карцинома. Това означава, че е трудно точно да бъде предвиден отговорът на пациентите към лечението, имайки предвид само този фактор. Както ние, така и в литературата се установява облекчение на болката и при пациенти и с дифузна метастатична костна болест и регистриран сцинтиграфски суперскан.

Установихме статистически значима връзка между радиологичния отговор на костните метастази и степента на разпространение на МКБ при карцинома на простатата ( $p=0.023$ ). При олигометастази случаите

с позитивен отговор са най-много 59%, а прогресия се установява при проследяването само при 9% от пациентите.

Тъй като  $^{89}\text{Sr}$  като метаболитен агент, с аналогично действие като това на калция, е високо специфичен и проявява тропизъм и към малките зони и на повишено костно образуване и така влияе върху началния етап на формирането на костните метастатични огнища. От друга страна големите метастатични лезии са трудни за третиране, поради ограниченият обсег на действие на  $^{89}\text{Sr}$ .

Сравнихме средните стойности на продължителността на времето до прогресия на костните метастази. Установихме тенденция за по-голяма продължителност на ефекта при пациенти с олигометастази при карцинома на простатата в сравнение с продължителността при множествени костни лезии (11мес. срещу 7.4мес.) При карцинома на гърдата тази връзка е статистически значима  $p=0.003$ . Като при тези пациенти наличието на множество костни лезии е предпоставка за по-кратко време до прогресия.

Тези резултати ни позволяват да заключим, че ранното използване на  $^{89}\text{Sr}$ , успоредно с конвенционалните средства води до ползи по отношение на обезболяването и задържането на МКБ при простатата и сигнификантно увеличава времето до прогресия при гърдата. От тук следва голямото значение за намирането и използването на методики за рано установяване на костните метастази.

## **2.4 Влияние на наличието на висцерални метастази върху следтерапевтичния ПС, радиологичния отговор и времето до прогресия на костната метастатична болест.**

Според препоръките на EANM, наличието на висцерални метастази е само относително противопоказание за лечение с  $^{89}\text{Sr}$ . При двата карцинома статистически повече пациенти имаха подобрене в ПС след лечението, ако нямат висцерални метастази. При карцинома на простатата ефективността на лечението достига 80%. По-голям дял бяха пациентите с позитивен ефект на  $^{89}\text{Sr}$  върху ПС при отсъствие на висцерални метастази (63%, срещу 34% ( $p=0,009$ )). Резултатите са подобни и при двата карцинома, но са статистически значими само при карцином на простатата ( $p=0,007$ ).

При анализиране на всички случаи установихме, че радиологичният отговор на костните метастази е в обратна зависимост от наличи-

ето на висцерални метастази. Когато няма такива, при по-голям дял от пациентите се отчита позитивен радиологичен отговор (38,0%, срещу 10,0% ( $p=0,044$ )).

Наличието на висцерални метастази влияе негативно и върху средното време до прогресия при двата карцинома. При пациентите с карцином на простатата установихме статистически значима зависимост на времето до прогресия на костните метастази от присъствието на висцерални и лимфни метастази (10,7 месеца, срещу 5 месеца) ( $p=0.032$ ). Този резултат се обяснява със степента на агресивност и по-напредналите стадии на малигненото заболяване. От друга страна, с образуването от далечните метастази на фактори стимулиращи туморния растеж и разпространение. Още веднъж, този резултат показва, че по-голяма полза от лечението със  $^{89}\text{Sr}$  ще получим при прилагането му в ранен стадий на заболяването

### **3. Оценка на ефекта от последващите приложения на $^{89}\text{Sr}$ .**

Приложихме два, три или четири курса на лечение при пациенти, които вече са отговорили с подобрение в ПС след първото приложение на  $^{89}\text{Sr}$ . Това бяха 21 дози – 8 приложения при пациенти с карцином на гърдата и 13 при карцином на простатата. Отчетохме близки стойности в ефективността на лечението при еднократна и повече лечебни курсове със  $^{89}\text{Sr}$ . Ние установихме незначително по-добра ефективност по отношение на ПС след лечението при два или повече курса.

Не са намерени статистически значими зависимости по отношение на времето за прогресия на костните метастази. Открихме несигнификантно по-кратко време до прогресия при последващите лечения, което се обяснява с напредването на МКБ с времето. Получихме близки резултати при двата карцинома – при еднократен прием на  $^{89}\text{Sr}$  средният период при гърда е 5,7 месеца, а при повече приеми 3,8 месеца. При карцинома на простатата, съответно 9,2 месеца и 8,2 месеца.

### **4. Оценка на токсичните ефекти върху хемопоезата и феномена на разпалване на болката (флеър) при пациентите лекувани със $^{89}\text{Sr}$ .**

Често пациентите, които са резистентни към други видове анти-туморно лечение, са били лекувани с множество медикаменти, което

често е свързано с намален костно-мозъчен резерв. Изпратените при нас пациенти често са с гранични стойности на хематологичните показатели. Според препоръките на EANM е необходимо да се спазват определени изисквания по отношение на хематологичните показатели, както и те да са се задържали в границите на приемливите (според препоръките) стойности поне три седмици преди лечението с радиофармацевтици. Въпреки това по преценка на лекаря-нуклеарен медик, лечението с радиофармацевтици може да не бъде препоръчано. Необходимо е внимателна оценка на костно-мозъчния резерв, при пациентите за втора доза метаболитна радиофармацевтична терапия.

В таблица 7 представихме промените в хематологичните показатели при нашите пациенти, проследени между 4-та и 6-та седмица след приложението на 89-Sr.

*Таблица 7. Степени на неутропенията, тромбопенията и анемията и относителен дял при пациентите лекувани със 89-Sr.*

Степен на нарушение	Степен на неутропения n(%)	Степен на тромбопения n(%)	Степен на анемия n(%)
Без нарушение	91 (97,8)	85 (91,4)	79 (84,9)
I Степен	1 (1,1)	6 (6,5)	-
II Степен	1 (1,1)	1 (1,1)	12 (12,9)
III Степен	-	1 (1,1)	-

От таблица 7 се вижда, че при 98% от пациентите не се установяват промени в неутрофилите, при 91% в тромбоцитите и при 85% на еритроцитите. Наблюдавахме единичен случай на тромбопения III степен (1% от пациентите), а I и II степен, съответно при 6.5% и 1% от пациентите. Пациентите с неутропения I и II степен бяха двама. Почесто бяха случаите на анемия 12% от пациентите.

При разглеждането на всички случаи, лекувани със 89-Sr се установява най-често II степен на анемия. Тъй като най-силна радиочувствителност имат левкоцитите. Всички пациенти, при които се наблюдава анемия след терапията са имали по-ниски стойности на хемоглобина и преди нея: 12 пациенти с I степен и двама II степен.

Според използваните критерии на EANM за подбор на пациентите за лечение със 89-Sr, се допускат такива със стойност на Hb $\geq$ 90. На таб-

лица 8 са представихме пациентите, разделени на групи според това дали хемоглобина е преди лечението в референтни граници или по-нисък (I и II степен на анемия по СЗО).

*Таблица 8. Връзка между случаите с претерапевтична анемия и ефекта върху ПС след лечението със 89-Sr.*

Степен на анемия преди лечението със 89-Sr	Ефект от лечението върху ECOG	
	Има ефект	Няма ефект
<b>В референтни граници (n=79)</b>	65 (82,3%)	14 (17,7%)
<b>Степен 1 (n=12)</b>	5 (41,7%)	7 (58,3%)
<b>Степен 2 (n=2)</b>	0 (0,0%)	2 (100,0%)

Намерихме зависимост между това дали претерапевтично пациента има анемия и отсъствието на ефект от лечението ( $p < 0.001$ ). Възможни причини коментирани в литературата са, интатурморната хипоксия, водеща до по-голяма резистентност на туморните клетки към радиационно увреждане и етиологични фактори на анемията (П6, П8), които могат да играят роля в реактивността на пациента към болкови стимули. По този начин, факторите водещи до анемия могат да усилят усещането за болка и да намалят радиочувствителността, водещи до по-слаб отговор към лечението. Следователно, да се осигури адекватен отговор към лечението е необходим стриктен контрол на хемограмата и своевременно вземане на мерки за поддържане на стойности на хемоглобина над референтните.

Флеър феноменът се появява 1-2 седмици след провеждане на лечението и може да се задържи няколко дни до 2 седмици, като обикновено отговаря добре на симптоматично лечение с НСПВС. Установихме, че при 17,3% от пациентите с карцином на простатата и при 14,6% от тези с карцином на гърдата се наблюдава флеър феномен. По литературни данни флеър феномен е съобщен при около 15% от пациентите.

Поради противоречивите данни от литературата по отношение на предиктивните възможности на проявата на този феномен по отношение на ефекта на лечението със 89-Sr, потърсихме наличие на връзка между проявата на феномена и ефективността на лечението със 89-Sr по отношение на ПС. (Таблица 9)

Таблица 9. Връзка на флеър с подобрението на ПС.

Диагноза	Флеър феномен	Ефект върху ПС ECOG	
		Има ефект	Няма ефект
Карцином на гърдата	Флеър феномен (n=6)	3 (50,0%)	3(50,0%)
	Не се наблюдава (n=35)	26 (74,3%)	9 (25,7%)
Карцином на простатата	Флеър феномен (n=9)	5 (55,6%)	4(44,44%)
	Не се наблюдава (n=34)	36 (83,7%)	7 (16,3%)

Не намерихме връзка между проявата на флеър феномена след инжектиране на 89-Sr и наличие на положителен ефект върху ПС на пациентите. Въпреки това, наблюдавахме по-добро обезболяване, когато флеър феномен не се наблюдава. При карцинома на гърдата при половината пациенти с флеър феномен се установява облекчение на болковата симптоматика, докато при пациентите без наблюдаван флеър феномен, облекчение намираме при 74% от пациентите. Подобен е и резултатът при карцинома на простатата – 56% срещу 84%. Това може да се обясни с психологичната компонента на хроничната болката.

## 5. Сравнение на ефекта от лечението при комбинирана терапия на 89-Sr с бифосфонати, химиотерапия или лъчелечение с контролните групи, лекувани без стронций.

Ефектът от различните комбинирани лечения с участието на 89-Sr оценихме, като разглеждаме дали се подобряват ПС, радиологичния отговор и продължителността на времето до прогресия на костните метастази, при сравнение с ефекта на конвенционалните лечения, без участието на 89-Sr.

### 5.1 Сравнение на ефекта на комбинираното лечение 89-Sr+БФ и само БФ.

Съпътстващото приложение на остеотропни радиофармацевтици и бифосфонати при пациенти с болезнени костни метастази може да доведе до увеличаване на клиничните ползи. Освен това, при правилен подбор на пациентите е възможен синергичен ефект от комбинираното лечение. В следващите таблици представихме резултатите от влиянието на характеристиките на пациентите, които могат да благоприятстват ефекта на комбинирането на 89-Sr+Бифосфонат върху ПС.



Разделихме пациентите в три групи според началния статус преди съответното лечение и какъв е ефекта на двете лечения върху ПС.

Установихме, че при по-лош изходен ПС, лечението със 89-Sr като добавка към бифосфонат има сигнификантно по-добър ефект (при 61% от пациентите) от този при самостоятелното използване на бифосфонати ( $p=0.05$ ). При ECOG =2 се наблюдава подобна тенденция, като се постига по добър статус след лечението при 70% от пациентите( $p=0.059$ ).

По-добър ефект на комбинираната терапия, пред самостоятелното използване на бифосфонат намерихме само при остеобластните костни метастази ( $p=0.001$ ). При 84% от пациентите с остеобластни лезии постигаме подобрене в ПС. При остеолитичните, по-добър е обезболяващият ефект на бифосфонатите ( $p=0.022$ ). Това се обяснява с отсъствието на тропизъм на 89-Sr към остеолитичните лезии, особено ако са с по-голям размер от пробега на  $\beta$ -частиците в костта – 3-9mm. При смесени костни метастази получаваме ефект при почти половината пациенти (44%), което означава, че при благоприятни други характеристики тези пациенти могат да се възползват от лечението със 89-Sr.

Важен фактор, който влияе на ефекта от лечението със 89-Sr е степента на разпространение на МКБ в костите. Нашите резултати показваха, че при пациентите с олигометастази, ефективността от комбинираното лечение по отношение на подобренето на ПС е отлична (92,3%) и се различава сигнификантно от ефекта на самостоятелното приложение на бифосфонати ( $p=0.002$ ). Такава зависимост, обаче не се установява при множествени метастази. При тях ефектите от двете лечения са близки, 53% при комбинираното и 48% при самостоятелното използване на БФ.

Комбинираното прилагане на 89-Sr и бифосфонат, води до сигнификантно подобрене на ПС при повечето пациенти, в случай че са с изолирани костни метастази (82% ефект, срещу 33% при наличие и на висцерални ( $p=0.003$ ). Приложен към конвенционалното лечение с бифосфонати при наличие на висцерални метастази, 89-Sr не води до усилване на ефекта при повечето пациенти и резултатите са близки с тези при пациентите лекувани само с бифосфонат. В присъствие на висцерални метастази, добавянето на 89-Sr не носи полза по отношение на подобрене в статуса.

Друг аспект на ефекта от лечението със 89-Sr е радиологичния отговор на костните метастази. Изследвахме влиянието на характеристиките на пациента върху радиологичния отговор, като разгледахме

как той се повлиява в зависимост от изходния ПС, вида и разпространението на костните метастази и наличието на висцерални лезии.

Най-много са случаите на задържане на прогресията на костните метастази при по-добър изходен ПС (67%), при тези случаи наблюдаваме и най-малко случаи на прогресия на МКБ в костите (22,2%). Следователно лечението 89-Sr+Бифосфонат има предимство при тази група пациенти, спрямо използването само на бифосфонат ( $p=0.036$ ). Добър е и радиологичният отговор на костните метастази при по-силно нарушен статус ECOG 3 и 4 (67%) и при добри други характеристики, тези пациенти могат да бъдат по-ефективно лекувани с прибавяне на 89-Sr към лечението с бифосфонати.

Разглеждайки пациентите според разпространението на МКБ, установихме, че комбинираното лечение е по-ефективен вариант за повлияване на костните метастази, както при олиго- ( $p=0.004$ ), така и при множествени лезии ( $p=0.030$ ). Като прогресия се отчита само при 15% от пациентите с олигометастази, срещу 57% от пациентите лекувани само с бифосфонат ( $p=0.004$ ). При множествените костни метастази се наблюдава радиологично задържане.

Проследихме и пациенти с налични висцерални метастази при комбинираното лечение и при конвенционалното лечение само с бифосфонат. Установихме, че в присъствие и на висцерални лезии добавянето на 89-Sr към лечението не допринася полза за пациента по отношение на прогресията на костните лезии ( $p=0.122$ ). За разлика от тази група пациенти, тези само с костни метастази имат сигнификантно по-добър радиологичен ефект, ако към лечението с БФ се добави 89-Sr ( $p=0.047$ ). При 73% от пациентите отчетохме позитивен ефект или задържане на прогресията, а ако се използва само бифосфонат – при 40%.

Друг начин за определяне на потенциала на комбинираното лечение със 89-Sr+Бифосфонат беше да установим времето до прогресия на МКБ. Известно е, че един от основните ефекти на бифосфонатите е отлагане във времето до появата на нови костни лезии. Проучихме възможността за удължаване на този период, при комбиниране със 89-Sr. Когато разгледахме общо всички пациенти, не установихме статистически значима разлика при сравняване на времето до прогресия при двете терапии ( $p=0.497$ ). С около месец се удължава средното време при комбинирано приложение на метастрон и бифосфонат.

Не установихме значима зависимост при двете лечения от изходния ПС. Средната продължителност на времето до прогресия при из-

ползване на  $^{89}\text{Sr}+\text{БФ}$  варира от 5,3 месеца до 6,8 месеца.

Намерихме само тенденция за увеличаване на средното време до прогресия до почти 9 месеца, като при използването само на бифосфонати то е 5.5 месеца. ( $p>0.05$ )

Установихме сигнификантна разлика във времето до прогресия при пациентите с олигометастази, когато сме добавили  $^{89}\text{Sr}$  към лечението с бифосфонат (0.039). Средното време до прогресия е над 11 месеца в случай на комбинирано лечение и около 5 месеца при лечение само с бифосфонат. Такава зависимост не установихме при пациентите с множествени костни метастази.

Според нашите резултати, присъствието на висцерални метастази не е свързано с удължаване на времето до прогресия на МКБ.

След разглеждането на пациентите, разделени по групи в зависимост от някои основни характеристики, установихме, че комбинираното лечение може статистически да подобри ПС, в сравнение с използването само на БФ, когато се прилага при пациенти с нарушен изходен ПС ECOG 3, остеобластни метастази, при олигометастази и изолирана костна метастатична болест (отсъствие на висцерални метастази).

По отношение на радиологичния отговор на костните метастази комбинацията от  $^{89}\text{Sr}+\text{БФ}$  има предимство в сравнение само с БФ при по-ниска изходна стойност на ECOG=1, както при олиго-, така и при множествени костни метастази и при отсъствие на висцерално ангажиране.

Ползи за увеличението на времето за прогресия на костните метастази при това комбинирано лечение можем да получим ако подберем пациенти с олигометастази, който се оказва най-мощния предиктивен фактор за успеха на лечението със  $^{89}\text{Sr}+\text{БФ}$ .

## **5.2 Сравнение на ефекта на комбинираното лечение $^{89}\text{Sr}+\text{Химиотерапия}$ и само с $\text{Химиотерапия}$ .**

Разпространена е практиката лечението с радионуклиди да се оставя като последна алтернатива за палиативно лечение на костната ракова болка. Известно е, че химиотерапевтици като таксани, антрациклини и производни на платината притежават, както антитуморно, така и радиосенсибилизиращо действие. Изследването на потенциалните синергични ефекти между  $^{89}\text{Sr}$  и ХТ започва с предположението, че химиотерапията може да усилва антитуморната активност на

радионуклида, като повишава чувствителността на туморните клетки към 89-Sr. Една от целите на нашето проучване беше да изследваме хипотезата, че комбинираното лечение 89-Sr+ХТ има по-добър ефект от самостоятелното прилагане на ХТ върху костните метастази, израз на синергично взаимодействие между двете лечения.

Намерихме статистически значима връзка между вида на лечението и подобрението на ECOG след комбинираното лечение 89-Sr+ХТ ( $p < 0.001$ ). Ефект от комбинираното лечение получават 84% от пациентите, докато обезболяване от различните видове химиотерапия се получава при 30% от пациентите. Разгледахме и ефекта от двата вида лечение отделно при двата карцинома и също намерихме значима връзка, както при карцинома на простатата ( $p = 0.035$ ), така и при гърдата ( $p = 0.001$ ). Комбинираното лечение 89-Sr+ХТ води до по-добър ефект върху ПС, в сравнение със системната антитуморна терапия. Следователно прилагането на химиотерапия подобрява ефективността на терапията със 89-Sr при пациенти с карцином на простатата и на гърдата по отношение на ПС ECOG.

Спряхме се отново върху различните характеристики на пациентите, които биха могли да повлияят върху ефекта от лечението със 89-Sr – изходен ПС, вида и разпространението на костните лезии и наличие на висцерални метастази.

Установихме, че пациентите имат по-добър ПС след комбинацията от лечения при по-добър изходен (ECOG2 –  $p < 0.001$ , ECOG3 –  $p = 0.038$ ).

По-добър ефект на комбинираната терапия, пред самостоятелното използване на химиотерапията, установихме при остеобластни и смесени метастази. (съответно  $p = 0.018$  и  $p = 0.001$ ). При 90% от пациентите от двете групи се постига подобрене в ПС в някаква степен.

Както при олиго- ( $p = 0.002$ ), така и при множествени метастази ( $p = 0.002$ ), намерихме повече пациенти с подобрен ПС, когато лечението се провежда с комбинация от 89-Sr и химиотерапия. При 11/11 (100%) от пациентите на комбинирано лечение и олигометастази постигаме подобряване на ПС. Успехът на комбинираното лечение при множествени метастази е 75%, като обезболяване само от ХТ е била постигната само при 27% от пациентите ( $p = 0.002$ ).

Това е единствената терапевтична комбинация, при която се отчитат позитивни ефекти при пациенти с висцерални метастази. Установяваме подобряване на ПС, както при наличие само на костни, така и при висцерални метастази, като и при двете групи пациенти комбинирано-

то лечение е по-добро от самостоятелното използване на химиотерапия за тази цел (съответно  $p=0.001$  и  $p=0.007$ ).

При сравняването на радиологичните ефекти намерихме следните предимства на добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към ХТ.

Значително повече позитивен радиологичен отговор се установява при пациентите лекувани със  $^{89}\text{Sr}$  на фона на химиотерапия. ( $p<0.001$ ). Само при 13% се установява прогресия на костните метастази, срещу 71% прогресия отчетена при пациентите лекувани само с химиотерапия.

Разгледахме подробно четирите фактора, които оказват влияние върху ефективността на лечението със  $^{89}\text{Sr}$  – изходен ПС, вида и разпространението на костните лезии и наличие на висцерални метастази.

Установихме, че пациентите с по-добър изходен ПС се повлияват по добре от комбинираното лечение по отношение на радиологичния отговор на костните лезии. При пациентите с изходен ECOG =1 се отчита само тенденция ( $p=0.108$ ), дължащо се вероятно на малкия брой пациенти–трима. Анализирайки тези резултати с предходните, става ясно, че за да имаме позитивен ефект на лечението, не само по отношение на ПС, но и по отношение на задържане на костните лезии и е необходимо пациентите да са с изходен ECOG =1 или 2.

При сравняването на радиологичния отговор на костните метастази след химиотерапия установихме статистически значима зависимост при остеобластните и смесените костни метастази (и при двете  $p=0.003$ ). Добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към ХТ при остеолитичните лезии не подобрява радиологичния отговор на костните метастази.

Установихме, че независимо от разпространението на МКБ (и пациентите с олиго-, и при множествени костни метастази), комбинирането на  $^{89}\text{Sr}$ +ХТ дава сигнификантно по-добри резултати, в сравнение с лечението само с ХТ, съответно,  $p=0.019$  и  $p=0.001$ . Отчете се прогресия на костните лезии само при 9,1% (при олигометастази) и при 15% (при множествени метастази) от пациентите с комбинирано лечение, срещу, съответно 63% и 73% при прилагането само на ХТ.

Този фактор при всички други комбинирани лечения има негативно влияние. Тук, обаче установяваме, че комбинацията на  $^{89}\text{Sr}$ +ХТ има превъзходство по отношение на радиологичния отговор на костните метастази и комбинацията е свързана с 13% прогресия в присъствие и 7% прогресия в отсъствие на висцерални метастази ( $p=0.002$ ). Следователно, към пациентите, при които е подходящо това комбини-

рано лечение могат да се прибавят и тези с висцерални метастази и радиосенсибилизираща химиотерапия. Разбира се ползите на  $^{89}\text{Sr}$  са само по отношение на костните лезии. По-добре се повлияват от комбинираното лечение и пациентите с изолирани костни метастази.

Третата важна променлива, която може да характеризира ефективността на комбинираното лечение –  $^{89}\text{Sr}$ +химиотерапия е времето до прогресия на метастатичната костна болест.

Нашите резултати показаха сигнификантно увеличение на времето до прогресия, като при групата с комбинирано лечение е средно с 9,4 месеца, а при групата лекувана само с химиотерапия е 3,6месеца ( $p=0.011$ ).

Разгледахме отново четирите фактора и тяхното влияние върху времето до прогресия при комбинираното лечение  $^{89}\text{Sr}$ +химиотерапия. Комбинираното лечение е свързано с удължаване на средните стойности на времето до прогресия, като при пациентите с изходен ECOG 2, резултатът постига статистическа значимост ( $p=0.002$ ). При останалите пациенти се наблюдава само такава тенденция (ECOG 1 -  $p=0.392$  и ECOG 3- $p=0.130$ ).

Анализирайки факторът разпространение на МКБ, установихме, че при множествени костни метастази комбинираното лечение със  $^{89}\text{Sr}$  и химиотерапия води до сигнификантно увеличение на времето до прогресия от 2,3 на 8 месеца ( $p=0.011$ ). При олигометастази има същата тенденция, но резултатите не са статистически значими.

При отсъствие на висцерални метастази, комбинираното лечение води до удължаване на времето до прогресия от 1.8 на 12 месеца ( $p=0.005$ ). Ако свържем този резултат с данните от предходните резултати, следва, че макар да получаваме подобрене в ПС, позитивен отговор и задържане на костните лезии, продължителността на времето до прогресия в присъствие на висцерални метастази не се различава сигнификантно от това при лечение само с ХТ.

Като обобщение, можем да кажем, че добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към химиотерапията с радиосенсибилизиращи химиотерапевтици, води до значими ползи и в повечето случаи показва синергични клинични ефекти по отношение ПС и радиологичния отговор на костните лезии, когато се прилага при пациенти с остеобластни и смесени костни метастази, както при олиго-, така и при множествени метастази и не зависят от присъствието на висцерални лезии. По-добре се повлиява ПС при комбинация на  $^{89}\text{Sr}$ +химиотерапия при изходен ПС ECOG 2 и 3, а

радиологичния отговор е по-добър при ECOG 2. Синергизъм по отношение на ползите за увеличението на средното време до прогресия на костните метастази при това комбинирано лечение можем да получим, ако подберем пациенти с по-добър изходен ПС ECOG 2, множествени костни метастази и отсъствие на висцерални лезии.

### **5.3 Сравнение на ефекта на комбинираното лечение 89-Sr+лъчелечение и само с лъчелечение.**

Не установихме статистически значима връзка между ефекта от комбинирането на двата подхода върху подобряването на ПС при пациентите ( $p=0.253$ ). Двете лечения имат добър ефект върху обезболяването – подобряване в ПС се установява при 93% от пациентите с комбинирано лечение и при 80% при пациентите само с лъчелечение.

Спряхме се върху различните характеристики на пациентите, които биха могли да повлияят върху ефекта от лечението със 89-Sr – изходен ПС, вида и разпространението на костните лезии и наличие на висцерални метастази.

Влиянието на увреждането на изходния ПС не е свързано с подобряването върху ПС след комбинираното лечение 89-Sr+ЛЛ пред самостоятелното използване на локалното лъчелечение. При групите лекувани със 89-Sr и локално лъчелечение не се откриват статистически значими различия – ECOG 1 – ( $p=0.505$ ), ECOG 2 – ( $p=0,289$ ), ECOG 3 – ( $p=0.267$ ).

Резултатите ни показаха, че двете лечения са ефективни за подобряването на ПС на пациентите, като при множествени метастази добавянето на 89-Sr води до по-добър статус по ECOG при повече пациенти 92%, срещу 79% от пациентите лекувани само с локално лъчелечение. Не се установяват значими различия ( $p>0.05$ ).

Установихме, че независимо от присъствието на висцерални лезии, се установява добър ефект върху ПС. Отсъствието на сигнификантна разлика в ефекта върху ПС при пациентите с изолирани костни и при висцерални метастази, всъщност е от значение, тъй като комбинацията може да се използва и в присъствие на висцерални метастази. Подобряване в ECOG се наблюдава при 100% от пациентите, когато отсъстват висцерални метастази и при 86% ако присъстват.

Вторият показател за ефекта на локалното лъчелечение и 89-Sr, чрез оценка на радиологичния отговор на костните метастази, бе про-

следен 3 месеца след приключване на лъчелечението. При комбиниране със 89-Sr, проследихме промените 3-5 месеца след приложението му, така че да са минали 3 месеца след лъчелечението.

В таблица 10 сме разделили всички пациенти според радиологичния отговор на костните лезии.

**Таблица 10.** Оценка на радиологичния отговор на костните метастази при пациенти лекувани със 89-Sr+ЛЛ и само с ЛЛ.

Лечение	Оценка на радиологичния отговор на костните метастази		
	Позитивен	Задържане	Прогресия
89-Sr+ЛЛ (n=15)	3 (20,0%)	10 (66,7%)	2 (13,3%)
ЛЛ (n=25)	2 (8,0%)	9 (36,0%)	14 (56,0%)

Установява се статистическа връзка между радиологичния отговор на костните метастази след 89-Sr+локално лъчелечение и този само след локално лъчелечение ( $p=0.027$ ). В най-голям процент при пациентите с комбинирано лечение се отчита задържане, а прогресия се отчита само при 13,3%.

Не намерихме доказателство за по-голяма полза на комбинираното лечение върху радиологичния отговор на костните лезии, която да зависи от изходния ПС. Въпреки това, при по-добър изходен ПС ECOG 1 и 2, не наблюдаваме прогресия, когато използваме комбинираното лечение ( $p>0.005$ ). Отсъствието на статистическа значимост, вероятно се дължи на малкия брой пациенти, защото при обединяването пациентите с позитивен отговор и тези с постигнато задържане на костните метастази в една група, намираме статистически по-добър ефект на комбинираното лечение при пациенти с изходен ПС ECOG 2 ( $p=0.034$ ) и силна тенденция при ECOG 3 ( $p=0.058$ ).

Обединихме в една група пациентите с позитивен отговор и тези с постигнато задържане при лечението с комбинираната терапия 89-Sr+Лъчелечение или само с лъчелечение. Единствено статистически зависима полза от това комбинирано лечение намерихме при смесените костни метастази, като при 75% от пациентите се наблюдава задържане или позитивен отговор на костните метастази, докато при пациентите лекувани само с локално лъчелечение, полза по отношение на този показател се установява при 23,1% от пациентите ( $p=0.020$ ). Добър е и по-



зитивният отговор на остеобластните костни метастази, като при 100% от тях се отчита позитивен отговор към лечението или задържане на процеса във времето при комбинираното лечение и 66,7% при прилагане само на лъчелечение, без да се отчита статистическа значимост.

При пациенти с множествени костни метастази можем да постигнем полза от комбинираното лечение с участието на  $^{89}\text{Sr}$  ( $p=0.017$ ). Радиологичният отговор на олигометастазите след лъчелечение е близък до този на комбинираното лечение ( $p=0.252$ ). Полза от комбинираното лечение, спрямо ЛЛ получихме при пациентите, които имат висцерални метастази ( $p=0.048$ ). Поради малкия брой пациенти в отделните групи, обединихме в една група пациентите с позитивен отговор и тези с постигнато задържане при лечението. Установихме статистическа зависимост в групата с постигнато задържане и позитивна динамика в образните изследвания, не само при пациентите с висцерални ( $p=0.048$ ), но и при пациентите само с костни метастази ( $p=0.024$ ). Следователно присъствието на висцерални метастази при тези пациенти е само относително противопоказание и може да бъде приложена комбинирана терапия при благоприятни други условия.

Разглеждайки средните времена на прогресия и влиянието на характеристиките на пациентите не установихме значими ползи от комбинираното лечение  $^{89}\text{Sr}+\text{XT}$  спрямо XT. При пациентите с по-добър изходен PS ECOG 1 и 2 комбинираното лечение  $^{89}\text{Sr}+\text{ЛЛ}$  увеличава, макар и несигнификантно, средната стойност на времето до прогресия на МКБ (за всички  $p>0.005$ ). При ECOG 1 преди лечението пациентите, лекувани с комбинацията са имали средно време до прогресия 10 месеца, срещу 6,7 месеца при локално лъчелечение.

Разделяйки пациентите според вида на костните метастази, също не показва терапевтични ползи от добавянето на  $^{89}\text{Sr}$ .

Комбинираното лечение е свързано с малко по-продължително време до прогресия, особено при олигометастази. И при двете групи болни, обаче не се достига до статистически значим резултат ( $p>0.05$ ).

В присъствие, и при отсъствие на висцерални метастази, при комбинираното лечение  $^{89}\text{Sr}+\text{ЛЛ}$  се наблюдава несигнификантно по-продължително време до прогресия ( $p>0.05$ ). Разбира се, при отсъствие на висцерални метастази периодите са по-продължителни: 10 месеца, срещу 3,4 месеца при комбинирано лечение и присъствие на висцерални метастази. Това вероятно е свързано с по-агресивния стадий на заболяването и стимулирането на образуването на нови костни метастатични огнища.

Можем да обобщим, че добавянето на 89-Sr към локалното лъчелечение, води до статистически значими ползи само по отношение на радиологичния отговор на костните лезии, оценен чрез различни образни изследвания, в случаите когато се прилага при пациенти с пониска по степен болка, смесени, множествени костни метастази и не зависи от присъствието на висцерални лезии. ПС не се променя сигнификантно при комбинация на 89-Sr+лъчелечение при всички групи пациенти. Средното време до прогресия може да бъде увеличено само несигнификантно спрямо самостоятелното използване на локално лъчелечение при пациенти с по-добър статус преди лечението ECOG 1 и 2 и олигометастази.

## **6. Оптимизиране на критериите за провеждане на лечението със 89-Sr.**

В клиничната практика се среща с пациенти с различни характеристики и клинични проблеми. От предшестващите резултати става ясно, че при избрани пациенти можем да получим полза по отношение на подобрението на ПС по ECOG, радиологичния отговор на костните метастази или времето до прогресия на МКБ. Използвайки различни характеристики на пациентите можем да подобрим ефекта на лечението със 89-Sr. В тази, последна, глава на нашето проучване предлагаме как и при кои пациенти да постигнем по-добър и продължителен терапевтичен отговор. Факторите, които изследвахме са изходен ПС по ECOG, вид и разпространение на костните метастази и присъствие на висцерални метастази. Най-честата причина за неуспеха на лечението с радиофармацевтици е неподходящият подбор на пациентите. Подборът на най-подходящите за това лечение пациенти може да се извършва въз основа на проучените от нас фактори. Те могат да послужат за оптимизиране на подбора на пациентите за това лечение.

Получените резултати могат да бъдат обобщени в препоръки за оптимално провеждане на лечението със 89-Sr и обособяване на няколко фактора подобряващи ефекта от лечението със 89-Sr.

### **Изходен ПС**

При пациенти с карцином на простатата статистически по-добри резултати се постигат при по-добър изходен ПС по ECOG 1 и 2. Това се отнася и за трите изследвани показателя – статистически значимо

се подобрява ПС, радиологичния отговор на костните метастази и се удължава времето до прогресия на МКБ.

При пациентите с карцином на гърдата, факторът – добър изходен ПС подобрява статуса след лечението и има позитивен ефект върху радиологичния отговор на костните метастази. Продължителността на времето до прогресия на МКБ, обаче не зависи от изходния ПС.

При всички пациенти, клинични ползи могат да се постигнат при добавяне на 89-Sr към лечението с бифосфонати. При пациентите с изходен ПС ECOG 3, значителен брой пациенти получават подобрение в ПС при комбинация както с бифосфонат, така и по време на химиотерапия с увеличаващ радиочувствителността химиотерапевтик (радиосенсибилизатор). Разбира се по-добър е ефектът от комбинираните лечения при по-добър изходен ПС, като при комбинация със 89-Sr се постигат по-добър радиологичен отговор на костните метастази при тези пациенти. Само при комбинация на 89-Sr с химиотерапия се наблюдава сигнификантно по-продължително време до прогресия.

### **Радиографски вид на костните метастази преди лечението.**

Радиографският вид на костните метастази е от изключително значение за ефективността на лечението със 89-Sr. Това е свързано с фармакокинетиката на радионуклида и е широко дискутирано като категоричен критерий за включване на 89-Sr при тези пациенти. Пациентите с остеобластни костни метастази се повлияват отлично от лечението със 89-Sr, като са получени статистически значими резултати при всички пациенти, както при карцинома на простатата, така и при гърдата.

Пациенти със смесени костни метастази получават по-добър ефект при комбинирано лечение 89-Sr+химиотерапия. Тя обаче не оказва значимо влияние върху времето до прогресия при тези лезии. При пациентите с остеолитични лезии не установяваме полза от добавянето на 89-Sr към лечението с бифосфонат, химиотерапия или лъчелечение. Това се дължи на отсъствието на тропизъм на 89-Sr към тези лезии. За тези пациенти по-подходящи са конвенционалните методи за контрол на болката. Особено добре, остеолитичните метастази се повлияват при използване на бифосфонати и локално лъчелечение.

## **Разпространение на МКБ.**

Разпространението на МКБ е друг фактор, който влияе върху ползите от  $^{89}\text{Sr}$ . Това е системно лечение, което се смята за алтернатива на полутелесното лъчелечение при множествени метастази. От нашето проучване става ясно, че неговият ефект е много по-добър и продължителен при пациенти с олигометастази, в сравнение с пациентите с множествени метастази (над 5). При пациенти с карцином на простатата и  $\leq 5$  костни метастази, се постига подобрене на ПС и по-продължително време до прогресия при по-голям брой пациенти, в сравнение при пациентите с множествените костни метастази.

При пациенти с карцином на гърдата този фактор оказва влияние само за постигане на по-голяма продължителност на времето до прогресия.

При пациентите с олигометастази получаваме подобрене в ПС и по-продължително време до прогресия ако добавим  $^{89}\text{Sr}$  към лечението с бифосфонат. Комбинацията с  $^{89}\text{Sr}$ +бифосфонат допринася ползи по отношение на задържане на МКБ, не само при олиго-, но и при множествени костни метастази. Добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към провежданата химиотерапия може да има позитивен ефект при всички пациенти, включително и тези с множествени костни метастази. По отношение на времето до прогресия, подобрене, сравнено с използването само на химиотерапия, наблюдаваме само при пациенти с множествени метастази. Добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  към локалното лъчелечение може да допринесе за системното лечение при множествени костни метастази, което води до значими ползи получени от нас, по отношение на задържане на броя и характера на костните метастази след лечението, сравнено с повече случаи на прогресия при самостоятелното провеждане на локално лъчелечение. При олигометастази, макар и несигнификантно наблюдаваме и удължаване на времето до прогресия от 9,7 на 13,5 месеца при използването на комбинация от  $^{89}\text{Sr}$  и локално лъчелечение.

## **Съпътстващи висцерални метастази**

При пациенти с карцином на простатата и съпътстващи висцерални метастази, освен костните, добавянето на  $^{89}\text{Sr}$  не води до ползи по отношение и на трите показателя, които измерваме. Напротив, отчитаме статистически значимо подобрене на ECOG, радиологичния отговор на костните метастази и продължителността на времето до

прогресия при отсъствието на висцерални метастази. Същото се отнася и за карцинома на гърдата.

Статистически значима полза, спрямо съответното конвенционално лечение, може да бъде постигната само по отношение на радиологичния отговор на костните метастази при използване на комбинациите  $^{89}\text{Sr}$ +химиотерапия и  $^{89}\text{Sr}$ +локално лъчелечение.

### **Присъствие на анемия.**

Според препоръките на EANM за провеждане на лечение с радиофармацевтици се приема стойност на хемоглобина  $>90$  g/l. Някои от нашите пациенти с напреднал МКБ или съпътстващо друго токсично за хемопоезата лечение, бяха някаква степен на анемия. Повечето от тези пациенти са били насочвани за корекция на анемията до достигане на стойност на хемоглобина над 100 g/l, което въпреки това е I степен на анемия по скалата на СЗО. Само двама от пациентите ни бяха с хемоглобин 94 g/l – II степен анемия.

При изследване на токсичността на лечението със  $^{89}\text{Sr}$ , намерихме връзка между претерапевтично по-ниските стойности на хемоглобина (I и II степен по СЗО) и проява на ефект по отношение на ПС при значително по-малко пациенти. Ето защо ниските стойности на хемоглобина, въпреки препоръките на EANM са фактор, който намалява ефективността на лечението и е необходимо да бъдат коригирани до референтните граници и да се задържат на тези нива. Както е известно, продължителността на периода на полуживот на  $^{89}\text{Sr}$  е около 50 дни, което налага при тези пациенти да се извършва ежеседмично проследяване и корекция през първите два месеца след лечението.

## ИЗВОДИ

1. Метаболитната терапия със Sr – 89 може да бъде използвана в комплексната терапия (бифосфонати, химиотерапия, лъчелечение) на костната ракова болка, както при болни с карцином на простатата, така и на гърдата.
2. При двата карцинома, ефектът от метаболитната терапия със Sr-89 в комплексното лечение на костната ракова болка, достоверно корелира с добър изходен ПС (EGOG), остеобластен тип на костните лезии, олигометастази и отсъствие на висцерални метастази.
3. При двата карцинома, метаболитното лечение със Sr-89 е свързано с леки и обратими токсични ефекти върху хемопоезата, като наличието на начална анемия корелира негативно с подобряване на ПС (ECOG). Няма връзка между флeър феномена и ефекта от лечението.
4. И при двете локализации повторно лечение е подходящо след успех на първата, без сигнификантна промяна в ефекта върху ПС и свободния от прогресия интервал.
5. Добавянето на Sr-89 към лечение с химиотерапия и бифосфонати, достоверно подобрява ПС (ECOG), радиологичния отговор на костните метастази и времето до прогресия.
6. Прибавянето на Sr-89 към локалното лъчелечение няма съществена полза по отношение на подобрението на ПС (ECOG). При избрани пациенти, обаче може да се постигне по-добър ефект върху радиологичния отговор - при по-трудно лечимите смесени костни метастази, множествени метастази и в присъствие на висцерални метастази

## ПРИНОСИ

1. За пръв път в България и в синхрон с Европейското проучване TRAPEZE, се прави комплексна оценка за ролята и мястото на метаболитно лечение със Sr-89 при пациенти с карцином на простатата. В допълнение, се проучва ефектът от комбинирането на Sr-89, бифосфонати, химиотерапия и лъчелечение и при болни с карцином на млечната жлеза.
2. Проучени са подробно основни фактори които биха могли да подобрят ефекта от добавянето на Sr-89 – изходния пърформанс статус, радиографския вид и разпространението на костните метастази, както и присъствието на висцерални метастази.
3. Проучена е връзката между флeър феномена и ефекта от лечението, като не се потвърждава съществуващото в литературата твърдение, че флeър феномена може да предвиди позитивен ефект от лечението.
4. Проследен е ефектът от лечението със Sr-89 след първо и последващи приложения, като се доказва, че ефектът след повторно лечение е близък до този след първото.
5. Като допълнение на проучените до сега радиотоксични ефекти на Metastron върху тромбоцитите и неутрофилите, е изследвано и изходното ниво на хемоглобина и влиянието му върху ефекта от лечението. При претерапевтично по-ниски стойности на хемоглобина, позитивен ефект върху пърформанс статуса се получава при значително по-малък брой пациенти.
6. Проследени са пациенти с комплексно лечение на костната болка. Направени са подробни изследвания на включването на Sr-89 към лечението с бифосфонати, химиотерапия и лъчелечение. Чрез този анализ се определя мястото на Sr-89 в терапевтичния план на пациентите с костни метастази.
7. Добавянето на Sr-89 към лечението с радиосенсибилизиращи химиотерапевтици може да усилва изследваните благоприятни ефекти върху костните метастази.

8. Комбинирането на Sr-89 и локално лъчелечение показва предимство при лечението на пациенти със смесени костни лезии, множествени метастази и наличието на висцерални метастази.
9. Изработени са критерии за оптимален подбор на пациентите, които биха имали полза от включването на Sr-89 към комплексното лечение с бифосфонати, химиотерапия и лъчелечение. Тези критерии подлежат на съгласуване с националните и европейски стандарти. Те ще бъдат изключително полезни за ежедневната практика на всеки клиничен онколог.



## **Публикации в Български медицински списания:**

1. Данчева Ж., Бочев П., Клисарова А., Чаушев Б., Фагфури С. Метаболитна радионуклидна терапия на болката при пациенти с остеообластни костни метастази. „Рентгенология и радиология, XLVI 2007, 154-158.
2. Данчева Ж. ; Метаболитна радиофармацевтична терапия на метастатичната костна болка с  $^{89}\text{SrCl}$  (Метастрон) – обзор и перспектива , сп. „Рентгенология и радиология“ 2009
3. Ж. Данчева, А. Клисарова, К. Йорданов, „Терапевтични ползи от комбинираното лечение Sr-89+Химиотерапия при костна метастатична болест при пациенти с карцином на простатата и млечната жлеза.“(под печат, сп. Онкология)

## **Доклади в Български и международни конгреси**

1. Zh. Dancheva, Zh. Georgieva, A. Klisarova, P. Bochev, Metabolic radiopharmaceutical therapy for painful bone metastases with  $^{89}\text{SrChloride}$  (Metastron): better patient selection. 3th International Conference on Radiopharmaceutical Therapy (ICRT-2009) Cartagena, Columbia 3-7 November.
2. Zh. Dancheva, Zh. Georgieva, A. Klisarova, P. Bochev; Metabolic radionuclide therapy of metastatic bone pain using Sr-89 Chloride – review and perspectives. 3th International Conference on Radiopharmaceutical Therapy (ICRT-2009) Cartagena, Columbia 3-7 November. World Journal of Nuclear Medicine, Vol 8, 4, Oct 2009
3. Ж. Данчева, А. Клисарова, Е. Хаджолян, П. Бочев, Б. Чаушев. Метаболитна радионуклидна терапия на болезнени костни метастази със Стронций-89 (Metastron) и място на хомеопатичната терапия. VIII национална конференция по клинична хомеопатия с международно участие, Албена 2009 г.
4. Ж. Данчева. „Метаболитна радиофармацевтична терапия със Sr-89 (Метастрон) на болезнени костни метастази при пациенти с карцином на простатата и млечна жлеза.“ Варненски дни на нуклеарната медицина, Юни 2010 г.

## БЛАГОДАРНОСТИ

*Изказвам сърдечна признателност и благодарност на:*

- научния ми ръководител **Проф. д-р Анелия Клисарова, дмн** за ценните професионални напътствия, отзивчивостта и все-странната подкрепа по време на разработването на дисертационния труд, както и за цялостното ми професионално развитие и увлечение в науката;
- **Проф. д-р Димитър Цингилев, дмн** за ценните съвети, знания и напътствия във всеки етап от подготовката и оформлението на настоящата работа.
- **Доц. д-р Мирослав Дончев, дм** за проявеното доверие при първите стъпки в разработването на тази работа, професионалната помощ и подкрепа.
- **Доц. д-р Тошко Петров, дм** за полезните съвети и помощта при подготовката и оформлението на дисертационния труд.
- **Доц. д-р Димитър Калев** за ценните съвети, предадените знания в онкологичната наука, както и на екипа му за предоставената възможност да събере контролните групи пациенти в отделението по Медицинска онкология при МБАЛ "Св. Марина" – гр. Варна.
- **д-р Господин Игнатов** за предоставената възможност да събере контролните групи пациенти в СБАЛОЗ „Д-р Марко Антонов Марков“ – гр. Варна.
- колегите ми, **д-р Павел Бочев** и **д-р Борислав Чаушев**, за предадените знания и опит, осъществяването на важна част от практическата работа по настоящия проект и безусловната им приятелска подкрепа.
- **Доц. д-р Клара Докова, дм** за предадените знания и умения по статистическите методи и обработка.
- **екипа на Клиниката по „Нуклеарна медицина, метаболитна терапия и лъчелечение“**, които бяха неизменна част от практическата работа с проследяваните пациенти, както и за спокойната, приятелска атмосфера и разбирането, важни за професионалното, научно и лично ми развитие.
- На близките ми за топлата подкрепа през всички години.



