

Léčba bolesti ionizujícím zářením u pacientů s karcinomem prsu a kostními metastázami

Jiří Doležal¹, Milan Vošmik², Jiří Petera², Jaroslav Vižďa¹

¹Oddělení nukleární medicíny, FN Hradec Králové

²Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

Článek seznamuje se současnými postupy pro ovlivnění bolestivých kostních metastáz u karcinomu prsu. Autoři se v rámci této problematiky zaměřují především na léčebné využití ionizujícího záření. To je aplikováno většinou technikou zevní radioterapie nebo systémovou intravenózní aplikací osteotropních terapeutických radiofarmak, která se váží do lemu zvýšené osteoblastické aktivity okolo metastáz. Cílem těchto postupů je redukce bolesti, snížení potřeby analgetické medikace a zlepšení kvality života.

Klíčová slova: bolest, kostní metastázy, karcinom prsu, ionizující záření.

The bone pain palliation irradiation in patients with disseminated breast cancer

The aim of this article is to present possibilities of treatment for painful bone metastases in patients with disseminated breast cancer. One possibility of reducing or relieving bone metastases pain is to administer the radiotherapy at the site of metastases. The current medicine uses two ways of radiotherapy administration at the site of metastases: external-beam irradiation or intravenous administration of bone-seeking therapeutic radiopharmaceuticals. The purpose of the pain treatment is the pain reduction and improvement of quality of life.

Key words: pain, bone metastases, breast cancer, irradiation.

Onkologie 2010; 4(3): 172–176

Úvod

U části pacientů s karcinomem prsu se i přes veškerou léčbu dříve či později objevují kostní metastázy. Přesné údaje o prevalenci kostních metastáz jsou předmětem debat a tyto údaje jsou odvozovány z epidemiologických dat o výskytu jednotlivých malignit a pravděpodobnosti jejich kostního metastazování. Karcinom prsu patří mezi nejčastěji metastazující nádory do skeletu. Kostní metastázy se u karcinomu prsu objevují přibližně v 60–80% případů (1). Tento typ postižení působí až nesnesitelné bolesti a vede k vzniku patologických fraktur s následnou imobilitou nemocných. I při méně rozsáhlém postižení je již významně ovlivněna kvalita života pacientek.

Bolesti v souvislosti s kostními metastázami mívají obvykle typický průběh. Jde o bolest pomalu se rozvíjející, poměrně dobře lokalizovanou, zpočátku provokovanou tělesnou zátěží a určitými pohyby. Později se bolest objevuje i v klidu, často jde o noční bolesti, a nemocní si stěžují na nedostatek spánku, neboť nemohou ležet v klidu. Neléčená bolest může takto narůst až do nesnesitelné intenzity (2). Výjimkou v tomto smyslu mohou být bolesti náhle vzniklé například v souvislosti s patologickou frakturou.

Léčba nádorové bolesti

Léčba bolesti u pacientů s kostními metastázami u karcinomu prsu se dá rozdělit na léč-

bu kauzální, která využívá možnosti protinádorové léčby, a léčbu symptomatickou, která ovlivňuje vnímání bolesti na úrovni senzorické, vedení bolestivého podnětu i jeho zpracování v centrálním nervovém systému. K léčbě kauzální řadíme chirurgické výkony, radioterapii, systémovou onkologickou léčbu (chemoterapii, hormonální terapii, imunoterapii, biologickou léčbu), ale i léčbu bisfosfonáty. Do léčby symptomatické řadíme jak farmakologickou analgetickou léčbu, tak nefarmakologické postupy, jako jsou neuroablativní výkony, stabilizující operace, protetika, akupunktura, psychoterapie apod.

Systémová kauzální léčba

Do této kategorie patří systémová protinádorová léčba – chemoterapie, hormonoterapie a biologická léčba. Cytostatická, biologická i hormonální léčba ovlivňuje aktivitu nádorového bujení systémově, tedy včetně dceřinných ložisek ve skeletu. V poslední dekádě se k výše uvedeným postupům zařadila léčba bisfosfonáty. Molekuly z této skupiny, jako deriváty pyrofosfátu, inhibují činnost osteoklastů a snižují kostní resorpci. U pacientů s generalizací do skeletu po podávání bisfosfonátů bylo prokázáno snížení rizika kostních komplikací, včetně patologických fraktur, a snížení bolesti (3). V naší literatuře využití bisfosfonátů v léčbě kostních metastáz karcinomu prsu podrobněji zpracoval například Chovanec, a kol. (4).

Léčba nádorové bolesti ionizujícím zářením

Jednou z dalších možností, jak bolest zmírnit či zcela odstranit, je aplikace ionizujícího záření do místa metastáz (5): zevní ozáření – lokální či velkoobjemové a/nebo systémová intravenózní metabolická aplikace osteotropních terapeutických radiofarmak. Charakteristickým účinkem záření je na fyzikálně-chemické úrovni ionizace molekul, ať již přímá, nebo zprostředkovaná vznikajícími radikály. Kritickou buněčnou strukturou pro ionizační poškození je především DNA, ale také buněčné membrány a enzymatické systémy. Souhrn takto způsobených změn může vést k okamžité nebo postupné smrti buňky, či k jejímu dočasnému „ochromení“, jehož reparace může být různě dokonalá. Efekt ionizačního záření v případě metastatického postižení skeletu je dán především vyřazením vlastních nádorových buněk a populace osteoklastů, zodpovědných za zvýšenou resorpci kostní tkáně, z funkce (6). Není zcela jasné, proč kost po ozáření přestává bolet. Pravděpodobných je několik vysvětlení:

- a) jsou ovlivněna nervová zakončení, která procházejí vrstvou osteoblastů,
- b) dochází ke změně pH,
- c) je ovlivněna nervová aferentace periostu, která je rozhodující pro registraci bolesti,
- d) redukce masy nádoru s následným snížením intraoseálního tlaku a rozpínání endostu,

- e) snížená tvorba cytokinů a dalších chemických mediátorů v místech nádorové invaze (2, 7).

Paliativní analgetická zevní radioterapie

Paliativní radioterapie kostních metastáz u karcinomu prsu je aplikována ze dvou hlavních důvodů: (a) utlumit bolesti způsobené kostní metastázou – analgetické paliativní ozáření, (b) předejít vzniku patologické fraktury při osteolytickém poškození nosné kosti bez ohledu na vnímání bolesti. Úlevu od bolesti po paliativní analgetické zevní radioterapii popisuje 60–80 % pacientů s metastatickým poškozením skeletu, úplné vymizení bolesti je zaznamenáno u 15–40 % pacientů (8). Předmětem řady diskuzí je ovšem volba optimálního frakcionačního režimu. Pro paliativní analgetickou zevní radioterapii kostních metastáz u karcinomu prsu je v současnosti využívána celá řada frakcionačních schémat – od normofrakcionačních přes režimy kontrahované až po jednorázové ozáření.

Porovnáním efektu některých frakcionačních režimů se zabývala v posledních 30 letech řada studií, včetně randomizovaných studií fáze III. Nebyly však zaznamenány statisticky významné rozdíly z hlediska odpovědi ve smyslu úlevy od bolesti u kostních metastáz při porovnání režimů „dlouhých“ proti „krátkým“. Nizozemská randomizovaná studie (9), jejíž výsledky byly publikovány v roce 1999, porovnávala efektivitu režimu jednorázového ozáření 8 Gy proti režimu 24 Gy v 6 frakcích u 1 171 pacientů s kostními metastázami. V obou skupinách bylo srovnatelné zastoupení jednotlivých primárních diagnóz (režim jednorázového ozáření – karcinom prsu 40 %, režim 24 Gy v 6 frakcích – karcinom prsu 38 %). Nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v subjektivní úlevě, dokonce ani rozdíl v času do progresu subjektivních obtíží. V podskupině s metastatickým karcinomem prsu byl zaznamenán různý stupeň úlevy bolesti po ozáření kostních metastáz u 78 % pacientů po jednorázovém ozáření (úplná úleva 49 % pacientů) a u 75 % pacientů (úplná úleva 39 % pacientů) v režimu 24 Gy v 6 frakcích. Signifikantní rozdíl nebyl ani v době trvání odpovědi.

Studie RTOG 97–14 randomizovala 949 pacientů, indikovaných k paliativní analgetické radioterapii kostních metastáz pro karcinom prsu nebo karcinom prostaty, k jednorázovému ozáření 8 Gy nebo k ozáření 30 Gy v 10 frakcích. Kompletní a částečná úleva od bolesti byla v režimech ozáření srovnatelná (jednorázo-

vé ozáření 8 Gy – kompletní odpověď 15 %, částečná odpověď 50 %; ozáření 30 Gy v 10 frakcích – kompletní odpověď 18 %, částečná odpověď 48 %) (10).

Ani metaanalýza, která zahrnovala celkem 16 randomizovaných studií porovnávající paliativní analgetické jednorázové ozáření s frakcionovaným ozářením kostních metastáz u karcinomu prsu, neprokázala statisticky významný rozdíl v odpovědi na léčbu, tj. v ústupu bolesti. V ramenech s jednorázovým ozářením však bylo 2,5× častěji indikováno paliativní analgetické reozáření kostních metastáz (11).

Randomizovaná studie německých autorů hodnotila kromě úlevy od bolesti po paliativním analgetickým ozáření kostních metastáz u karcinomu prsu také rekalcifikaci poškozeného skeletu. V tomto parametru byl naopak výhodnější frakcionovaný režim (30 Gy v 10 frakcích) proti režimu jednorázového ozáření (vzestup kostní denzity na 173 % při frakcionovaném režimu versus 120 % po jednorázovém ozáření, $p < 0,0001$) (12).

Přestože některé práce mohou při lokalizovaném metastatickém poškození skeletu u karcinomu prsu svádet k indikacím jednorázového ozáření, nelze tento postup doporučit paušálně. Hlavním kritériem hodnocení v těchto studiích byla subjektivní úleva od bolesti a v tomto smyslu jsou režimy jistě srovnatelné. Nižší riziko nutnosti reozáření a vyšší stabilitu poškozeného skeletu naopak přisuzujeme paliativní frakcionované radioterapii lokalizovaných kostních metastáz (například v dávce 30 Gy v 10 frakcích).

Z klinického hlediska je důležitá informace, že po aplikaci paliativní analgetické radioterapie pro kostní metastázy u karcinomu prsu někdy dojde ke krátkodobému přechodnému zhoršení bolestí, která si vyžádá navýšení analgetik. Tento efekt je častěji pozorován po použití kratších režimů a zejména jednorázového ozáření (13).

Pokud je poškození skeletu metastázami mnohočetné, je velice obtížné zacílit analgetickou radioterapii. V minulosti byly vyvinuty techniky velkoobjemového ozáření na oblast poškozeného skeletu, včetně tzv. hemibody irradiation (polotělové ozáření). Tyto techniky jsou spojeny se značnou akutní toxicitou (myelosuprese, nevolnosti, zvracení, průjem atd.). Je často nutná podpůrná léčba, která je využívána při chemoterapii. V terapii rozsáhlých kostních bolestí velkoobjemová radioterapie byla nahrazena intravenózní aplikací osteotropních terapeutických radiofarmak s lepší tolerancí a delší dobou účinku (14).

Systémová aplikace osteotropních radiofarmak

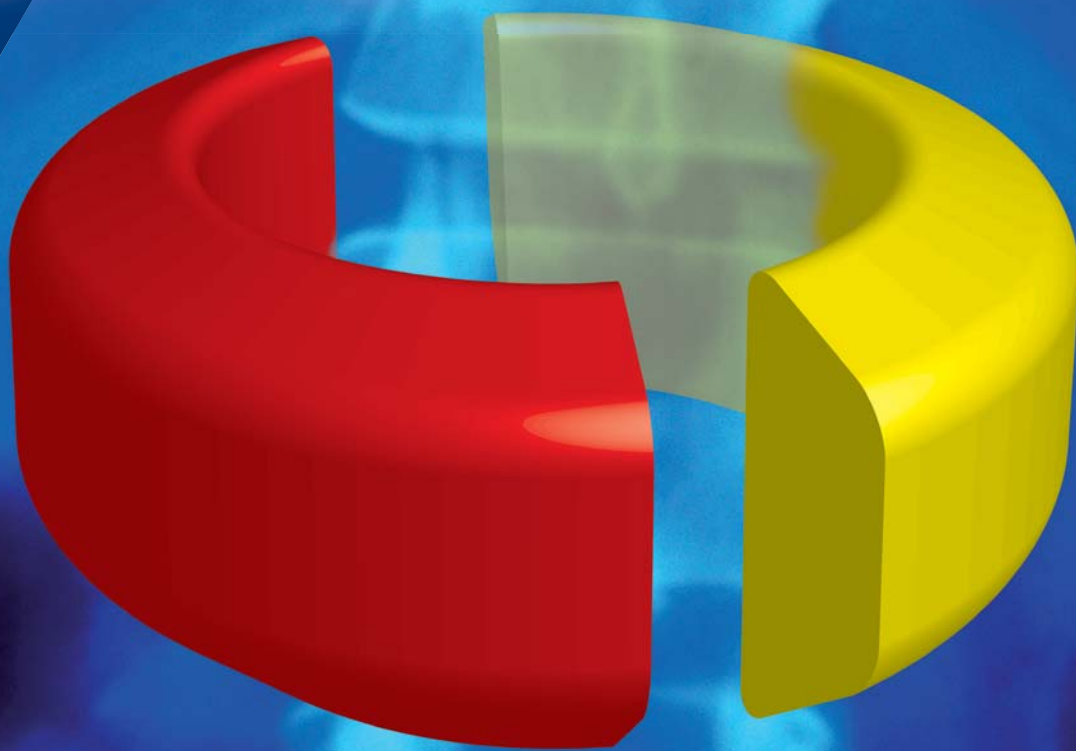
Systémová osteotropní terapeutická radiofarmaka emitují β nebo $\beta + \gamma$ záření a koncentrují se v místech zvýšené osteoblastické aktivity. Lem zvýšené aktivity osteoblastů je okolo kostních metastáz u karcinomu prsu. Systémová aplikace terapeutických radiofarmak prakticky nahradila velkoobjemovou zevní radioterapii v indikacích mnohočetných bolestivých metastáz. Analgetická odpověď u osteotropních terapeutických radiofarmak je srovnatelná se zevní radioterapií, vedlejší účinky jsou minimální (15). V České republice jsou v současné době dostupná tato terapeutická systémová radiofarmaka – ^{89}Sr chlorid, ^{186}Re HEDP a ^{153}Sm EDTMP. K ústupu bolesti různého stupně dochází přibližně u 75 % pacientů a doba trvání účinku se pohybuje mezi 2–6 měsíci. Nežádoucím účinkem této léčby je mírná, přechodná hematologická toxicita (1.–2. stupeň), která dosahuje maxima za 1 měsíc po intravenózní aplikaci radiofarmaka a poté během dvou měsíců odeznívá.

Ve stadiu preklinických výzkumů, dozimetrických studií nebo klinických zkoušek jsou další radiofarmaka, jako je ^{166}Ho -DOTMP, ^{177}Lu -EDTMP, ^{177}Lu -zoledronát, ^{33}P -ortofosfát, ^{175}Yb -aminofosfát, ^{47}Sc -zoledronát, ^{186}Re -MAMA-BP, ^{186}Re -MAMA-HBP, ^{212}Bi -DOTMP, ^{211}At -ABPB a Radium 223 (^{223}Ra) s cílem zvýšit dávku záření v kostních metastázách a zároveň snížit ozáření kostní dřeni a tím i hematologickou toxicitu (16, 17, 18). Všechna tato radiofarmaka emitují β záření s výjimkou ^{212}Bi , ^{211}At a ^{223}Ra , což jsou alfa zářiče a koncentrují se v lemu zvýšené aktivity osteoblastů, který je okolo kostních metastáz u karcinomu prsu.

Kontroverzní otázkou zůstává možnost simultánního podání osteotropního terapeutického radiofarmaka a bisfosfonátů v léčbě bolestivých kostních metastáz, neboť většina terapeutických radionuklidů je vázána na bisfosfonátový nosič, který propůjčuje radiofarmaku osteotropní vlastnosti. Olea et al. (19) ve své práci uvádí, že léčba neaktivními bisfosfonáty by měla být ukončena alespoň 6 týdnů před podáním ^{153}Sm -EDTMP, Han et al. (20) uvádí tento interval v délce 3 týdnů. Bisfosfonáty se vážají na stejné místech jako nosiče radioizotopů nebo radioizotopy samotné. Poněkud opačnou zkušenost udělal Marcus et al. (21) ve své práci, kde zkoumal vliv předchozího podání bisfosfonátu, konkrétně pamidronátu disodného, na následný záchyt ^{153}Sm -EDTMP. Autoři porovnávali záchyt ^{153}Sm -EDTMP ve skeletu před a jeden

Pamitor®

kyselina pamidronová



K léčbě onemocnění způsobených zvýšenou aktivitou osteoklastů jako jsou:

- hyperkalcemie vyvolaná nádorem
- osteolytické kostní metastázy
- mnohočetný myelom
- kostní forma Pagetovy choroby



Lidé a nápady pro pokrok v péči o zdraví

TORREX CHIESI CZ s.r.o.

Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 - Nusle

tel.: 261 221 745, fax: 261 221 767, e-mail: torrex.cz@torrex-chiesi.com, www.torrex.cz

Zkrácená informace o přípravku: PAMITOR® 15 mg/ml inf. enc. sol., 1x2ml nebo 16ml. Dřítel registrčního rozhodnutí: Torex Chiesi CZ, s.r.o.. Na křetění 33, Praha 4. Složení: Acidum panidonicum 12,6 mg (odpovídá Dinatrii panidonas 15 mg) v 1 ml koncentráto pro přípravo infuzního roztoku.

Indikace: Nemocnění vyvolané nadměrnou osteoklastickou aktivitou osteostek: hyperkalcemie vyvolaná nádorem, osteolytické kostní metastázy, mnohočetný myelom. Kostní forma Pagetovy choroby. Přípravek je určen pro dospělé a mladší osoby. Kontraindikace: Precitlivlost na účinnou látku

Dávkování: Osteolytické kostní metastázy, mnohočetný myelom: doporučená dávka je 90 mg každé 4 týdny v jednorázové infúzi. U chemoterapie aplikované ve 3ydených intervalech je možné podávat dávku 90 mg v těchto intervalech. Hyperkalcemie vyvolaná nádorem: dávka závisí na počátečních hladinách sérového kalcia pacientů. Při hladině do 3 mmol/l dávka 15-30 mg, 3-3,5 mmol/l 30-60 mg, 3-5,4 mmol/l 60-90 mg, více než 4 mmol/l 90 mg. Celková dávka se podává buď formou jednorázové infuze nebo v opakovaných infúzích během 2-4 po sobě následujících dnů. Max. dávková léčebná kúra je 90 mg pro početání opakovaného cyklu. Významný pokles serového kalcia je obvykle pozorován za 24-48 hod. po aplikaci a normalizace do 3-7 dní. Pokud během této doby nedojde k normalizaci hladin Ca, lze podat další dávku. Léčbu lze opakovat, kdykoliv se znovu objeví hyperkalcemie. Pagetova choroba: celková dávka pro léčebný cyklus je 180-210 mg. Podává se v 6 aplikacích po 30 mg. Krátký týdně nebo 2 aplikace po 60 mg. Normalizace do 3-7 dnů. Při zhoršení klinického obrazu nebo bočním ukazatelům je třeba kuru opakovat, nejdříve však za 6 měsíců.

Ukončení léčby: Po ukončení léčby se doporučuje monitorovat hladiny serových elektrolytů, kalcia a fosfátu. Použitelnost: 36 měsíců. Úchování: Žádte vlastní podmínky uchování. Z mikroobehledného hlediska je třeba přípravku spotřebovat ihned po nabití. Úchování: Žádte vlastni podmínky uchování. Se seznamte s úplnou informací o přípravku.

až čtyři dny po infuzi pamidronátu disodného u třech pacientů s metastázami karcinomu prsu v kostech. U dvou z těchto tří pacientů kontinuálně srovnával záchyt ^{153}Sm -EDTMP přibližně za 1, 2, 3 a 4 týdny po infuzi. Zde nebyl žádný rozdíl v záchytu ^{153}Sm -EDTMP v kostech před ani v žádném čase po infuzi pamidronátu disodného. Infuze neinterferovala se záchytem ^{153}Sm -EDTMP v kostech. Další práci hodnotící současnou aplikaci bisfosfonátu, konkrétně zoledronátu a $^{89}\text{SrCl}_2$, publikoval Storto (22). Celkem se ve studii nacházelo 49 pacientů (23 karcinom prsu, 26 karcinom prostaty), kteří byli rozděleni do tří skupin. Skupina A obsahovala 25 pacientů (karcinom prsu 12, karcinom prostaty 13), kteří byli dlouhodobě léčeni zoledronátem, po 6 měsíční pauze v podávání zoledronátu obdrželi 150 MBq $^{89}\text{SrCl}_2$. Skupina B zahrnovala 13 pacientů (karcinom prsu 6, karcinom prostaty 7), kterým byl aplikován pouze $^{89}\text{SrCl}_2$ bez předchozího podávání zoledronátu. V poslední skupině C se nacházelo 11 pacientů (karcinom prsu 5, karcinom prostaty 6), kteří dlouhodobě dostávali zoledronát i v průběhu studie. Ústup bolesti ve skupině A byl významně vyšší než ve skupině B a C. Ve skupině A 17 pacientů mělo významný ústup bolesti, 7 mělo částečný ústup bolesti a 1 pacient byl bez efektu. Ve skupině B 2 pacienti měli významný ústup bolesti, 9 mělo částečný ústup bolesti a 2 pacienti byli bez efektu. Ve skupině C měl 1 pacient významný ústup bolesti, 7 mělo částečný ústup bolesti a 3 pacienti byli bez efektu. Liang et al. (23) hodnotil efektivitu současného podání ^{188}Re -HEDP a pamidronátu u pacientů s karcinomem prsu a bolestivými kostními metastázami. Autoři hodnotili celkem 48 pacientů, které rozdělili do tří skupin – skupina A – 15 pacientů dostala pouze ^{188}Re -HEDP, skupina B – 15 pacientů dostala pouze pamidronát a skupina C – 18 pacientů obdržela ^{188}Re -HEDP a pamidronát. Ústup bolesti různého stupně autoři pozorovali u 73,3 % pacientů ve skupině A, u 80 % pacientů ve skupině B a u 100 % pacientů ve skupině C. Závěr studie zněl, že simultánní léčba ^{188}Re -HEDP a pamidronátem poskytuje lepší kontrolu bolesti u pacientů s karcinomem prsu a bolestivými kostními metastázami. Na základě výše popsaných studií je patrné, že není nutné přerušovat léčbu bisfosfonáty před podáním

osteotropního terapeutického radiofarmaka, což je i model, který je v současné době užíván na našem pracovišti.

Závěr

Metody paliativního zevního ozáření i aplikace osteotropních radiofarmak jsou nedílnou součástí komplexní léčby karcinomu prsu s metastatickým postižením skeletu. Redukce bolestí způsobených kostními metastázami, snížení rizika patologických fraktur i snížení potřeby analgetické medikace se významně podílí na zlepšení kvality života pacientek.

Literatura

1. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative Radiotherapy in the Treatment of Skeletal Metastases. *Eur J of Pain* 2002; 6(5): 323–330.
2. Vorlíček J, Adam Z, et al. Paliativní medicína. Grada Publishing, Praha 1998: 27–65, 201–221.
3. Lipton A. Treatment of bone metastases and bone pain with bisphosphonates. *Support Cancer Ther.* 2007; 4(2): 92–100.
4. Chovanec J, Dostálová Z, Navrátilová J. Bisfosfonáty v terapii kostních metastáz karcinomu prsu. *Praktická gynekologie* 2007; 11(2): 77–80.
5. Agarawal JP, Swangsilpa T, van der Linden Y, Rades D, Jeremic B, Hoskin PJ. The Role of External Beam Radiotherapy in the Management of Bone Metastases. *Clin Oncol* 2006; 18: 747–760.
6. Strzondala W, Krajská V. Ionizující záření v terapii onkologické bolesti. *Remedia* 1995; 1–2(5): 35–39.
7. Giammarile F, Moggetti T, Resche I. Bone Pain Palliation with Strontium-89 in Cancer Patients with Bone Metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 78–83.
8. Hartsell WF, Yajnik S. Palliation of bone metastase. In: Perez CA, Brandy LW, eds: Principles and practice of radiation oncology, Lippincott, Philadelphia 2008, pp. 1986–1999.
9. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggensraad RG, Hoogenhout J, Wárlám-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999; 52(2): 101–109.
10. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(11): 798–804.
11. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11): 1423–1436.
12. Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. *Strahlenther Onkol.* 1999; 175(10): 500–508.
13. Loblaw DA, Wu JS, Kirkbride P, Panzarella T, Aslanidis J, Warde P. Pain flare in patients with bone metastases after

palliative radiotherapy – a nested randomized control trial. *Support Care Cancer* 2007; 15(4): 451–455.

14. Lin A, Ray ME. Targeted and Systemic Radiotherapy in the Treatment of Bone Metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 669–675.
15. Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP, Zonnenberg BA. Bone Seeking Radiopharmaceuticals for Palliation of Pain in Cancer Patients with Osseous Metastases. *Anticancer Agents Med Chem* 2007; 7: 381–397.
16. Ogawa K, Mukai T, Arano Y, Otaka A, Ueda M, Uehara T, Magata Y, Hashimoto K, Saji H. Rhenium-186-Monoamine-monoamidedithiol-Conjugated Bisphosphonate Derivates for Bone Pain Palliation. *Nucl Med Biol* 2006; 33: 513–520.
17. Hillegonds DJ, Franklin S, Shelton DK, Vijayakumar S, Vijayakumar V. The Management of Painful Bone Metastases with an Emphasis on Radionuclide Therapy. *J Natl Med Assoc* 2007; 99(7): 785–794.
18. Majkowska A, Neves M, Antunes I, Bilewicz X. Complexes of Low Energy Beta Emitters ^{47}Sc and ^{177}Lu with Zoledronic Acid for Bone Pain Therapy. *Appl Radiat Isot* 2009; 67(1): 11–13.
19. Olea E, Pan Z, Parma EP, Pusuwan P, Riccardona G, Tian JH, Obaldo J, Padhy AK. Efficacy and Toxicity of Sm-153 EDTMP in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *World J Nucl Med* 2002; 1(1): 21–27.
20. Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, Kruitwagen CL, Blijham GH, van Rijk PP, Zonnenberg BA. The Placorhen Study: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Radionuclide Study with ^{186}Re -Etidronate in Hormone-Resistant Prostate Cancer Patients with Painful Bone Metastases. *J Nucl Med* 2002; 43(9): 1150–1156.
21. Marcus CS, Saeed S, Mlikotic A, Mishkin F, Pham HL, Javellana T, Diestelhorst S, Minami C. Lack of Effect of a Bisphosphonate (Pamidronate Disodium) Infusion on Subsequent Skeletal Uptake of Sm-153 EDTMP. *Clin Nucl Med* 2002; 27(6): 427–430.
22. Storto G, Klain M, Paone G, Liuzzi R, Molino L, Marinelli A, Soricelli A, Pace L, Salvatore M. Combined Therapy of Sr-89 and Zoledronic Acid in Patients with Painful Bone Metastases. *Bone* 2006; 39: 35–41.
23. Liang JG, Jiang NY, Du JQ, Lu XP, Liu XG, Chen SX. Clinical Value of Mombined Therapy with ^{188}Re -HEDP and Pamidronate in Breast Cancer with Bone Metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27(3): 180–182.

Článek vznikl s podporou Výzkumného
záměru Ministerstva zdravotnictví
České republiky MZO 00179906.

MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.

Oddělení nukleární medicíny
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
dolezal@fnhk.cz