

# Paliativní analgetická terapie kostních metastáz <sup>186</sup>Rheniem-HEDP

Jiří Doležal

Oddělení nukleární medicíny, Fakultní nemocnice, Hradec Králové a Univerzita Karlova Praha, Lékařská fakulta v Hradci Králové

**Cíl:** prezentovat výsledky paliativní analgetické léčby mnohočetných bolestivých kostních metastáz pomocí <sup>186</sup>Rhenia-HEDP u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty nebo karcinomem prsu.

**Materiál a metoda:** celkem bylo jednorázově i. v. aplikováno <sup>186</sup>Rhenium-HEDP u 34 pacientů s bolestivými kostními metastázami (věk 38–82 let, průměr 69 let; 18 hormonálně rezistentní karcinom prostaty, 16 karcinom prsu). Aplikovaná aktivita radiofarmaka činila 1 426 MBq. Za 1 a 3 měsíce po aplikaci byl hodnocen Karnofského index mobility, skóre bolesti (numerická škála bolesti), analgetické skóre (WHO) a hodnoty krevního obrazu.

**Výsledky:** Za 1 měsíc po aplikaci byl významný analgetický efekt u 44 %, částečný analgetický efekt u 21 % a bez efektu bylo 35 % pacientů. Za 3 měsíce po aplikaci byl významný analgetický efekt u 30 %, částečný u 29 % a bez efektu bylo 41 % pacientů. Ústup kostních bolestí byl provázen zlepšením mobility pacienta a poklesem potřebné dávky analgetik. Hematologická toxicita se jevila jako mírná a přechodná. Žádný pacient neměl hematologickou toxicitu 4. stupně (NCI CTC) a pouze čtyři pacienti vykazovali po přechodnou dobu hematologickou toxicitu 3. stupně. Většina pacientů měla toxicitu 1. či 2. stupně. Žádný pacient neměl krvácivé či infekční komplikace.

**Závěr:** Analgetický efekt různého stupně po jedné aplikaci <sup>186</sup>Rhenium-HEDP byl pozorován ještě za tři měsíce u 59 % pacientů.

**Klíčová slova:** bolest kostí, metastázy ve skeletu, karcinom prostaty, karcinom prsu, <sup>186</sup>Rhenium-HEDP.

## Palliative radionuclide therapy for painful bone metastases by means of <sup>186</sup>Rhenium-HEDP

**Aim:** to present results of the <sup>186</sup>Rhenium-HEDP systemic radionuclide treatment in patients with hormone-refractory prostate cancer or breast cancer and painful bone metastases.

**Material and method:** Thirty-four patients (aged 38–82, mean 69 years; 18 hormone-refractory prostate cancer, 16 breast cancer) with multiple bone metastases and bone pain received <sup>186</sup>Rhenium-HEDP. Applied dosage was 1 426 MBq. Karnofsky performance status, pain score (Numerical Rating Scale), analgesic score (WHO) and blood count were evaluated before and 1 and 3 months after the treatment.

**Results:** Significant pain relief was observed in 44 % and 30 % of patients, mild relief in 21 % and 29 % and no effect in 35 % and 41 % of patients one and three months after administration, respectively. The pain palliation was accompanied by an improvement in mobility and a decrease in necessary dosage of analgetics. Mild and transient bone marrow suppression was observed as a side effect of <sup>186</sup>Rhenium-HEDP treatment. None of the patients showed haematological toxicity grade 4, and only 4 patients showed grade 3 (NCI CTC). The majority of patients had haematological toxicity grade 1 or 2. No patient had bleeding or infections complications.

**Conclusion:** After administration of <sup>186</sup>Rhenium-HEDP bone pain palliation was observed in 59 % of patients for three months. The haematological toxicity after <sup>186</sup>Rhenium-HEDP treatment was mild and transient.

**Key words:** bone pain, prostate cancer, breast cancer- bone metastases, <sup>186</sup>Rhenium-HEDP.

Onkologie 2011; 5(1): 34–39

## Úvod

Cílem práce je seznámit s analýzou efektivity a hematologické toxicity paliativní analgetické léčby bolestivých kostních metastáz pomocí <sup>186</sup>Re-HEDP u pacientů s karcinomem prsu a hormonálně rezistentním karcinomem prostaty.

U části pacientů s maligním nádorovým onemocněním se i přes veškerou léčbu dříve či později objeví kostní metastázy. Mezi nejčastěji metastazující nádory do skeletu patří karcinom prsu a prostaty. U karcinomu prsu se metastázy ve skeletu objevují v 60–80 % případů a u karcinomu prostaty v 35–85 % případů (1, 2). Kostní metastázy významně zvyšují morbiditu, působí bolesti, vedou k patologickým frakturám a imobilitě nemocného (3). 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 (4). Bolest značně snižuje kvalitu pacientova života, mobilitu (5) a má negativní dopad na jeho psychiku (6). Léčba bolesti opioidními analgetiky může být efektivní u těchto pacientů, ale je spojena s vedlejšími účinky, jako jsou například zácpa, ztráta chuti a nespavost (7).

Jednou z možností, jak bolest zmírnit či zcela odstranit, je aplikace ionizujícího záření do místa

metastáz. Současná medicína má dva způsoby, a to zevní ozáření – lokální či velkoobjemové a nebo systémovou intravenózní metabolickou aplikaci osteotropních terapeutických radiofarmak, jako je <sup>153</sup>Samarium-EDTMP, <sup>89</sup>Stroncium-chlorid, <sup>186</sup>Rhenium-HEDP a <sup>188</sup>Rhenium-HEDP. Velkoobjemová zevní analgetická radioterapie mnohočetných kostních metastáz je spojena se značnou akutní toxicitou (myelosuprese, nevolnosti, zvracení, průjemy atd.) a byla nahrazena intravenózní aplikací osteotropních terapeutických radiofarmak s lepší tolerancí a delší dobou účinku (8).

Charakteristickým účinkem ionizujícího záření je na fyzikálně-chemické úrovni ionizace molekul, ať již přímá, nebo zprostředkovaná vzni-

kajícími 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 poškození skeletu je dán především vyřazením vlastních nádorových buněk a populace osteoklastů, zodpovědných za zvýšenou resorpci kostní tkáně, z funkce (1). 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 rozpínáním endostu,
- e) snížená tvorba cytokinů a dalších chemických mediátorů v místech nádorové invaze (4, 9).

<sup>186</sup>Rhenium je kombinovaný zářič. Emituje beta záření o energii 1,07 MeV a malou složku gama záření (9%) o energii 137 keV (10). Terapeutický účinek má beta záření, jehož maximální dosah je 5 mm (4), průměrný dosah v kosti je 0,64 mm (11). Gama záření umožňuje provést dozimetrické studie a scintigrafické zobrazení. Fyzikální poločas <sup>186</sup>Re je 3,8 dne. Doporučená aplikovaná aktivita je 1 295–2 405 MBq (7, 12).

<sup>186</sup>Rhenium není primárně osteotropní prvek a tuto vlastnost získává spojením s bisfosfonátem, v tomto případě s 1,1- hydroxy-etylidin difosfonátem (HEDP). Komplex <sup>186</sup>Re-HEDP se selektivně váže na nově vznikající krystaly hydroxyapatitu v lemu zvýšené osteoblastické aktivity v okolí kostních metastáz u karcinomu prsu a prostaty. Radiofarmakum tudíž není vhodné pro analgetickou léčbu osteolytických metastáz, kde chybí v okolí kostní metastázy lemu zvýšené osteoblastické aktivity.

Scintigramy skeletu s <sup>186</sup>Re-HEDP jsou identické se scintigrafií skeletu s <sup>99m</sup>Tc-HDP (hydroxydifosfonát) a ukazují stejné množství a lokalizaci metastáz (7). Za 24 hodin po injekci <sup>186</sup>Re-HEDP kostní záchyt dosahuje 21,8 % ± 9 % a močí je vyloučeno 65,3 % ± 12,8 % (13). Odhadovaná absorbovaná radiační dávka u <sup>186</sup>Rhenia-HEDP je v kosti 0,9 mGy/MBq, v kostní dřeni 0,76 mGy/MBq, v močovém měchýři 0,5 mGy/MBq a v nádoru 11,1 mGy/MBq (14).

Léčba <sup>186</sup>Re-HEDP má indikace a kontraindikace. Mezi indikace patří mnohočetné osteoblas-

tické metastázy ve skeletu s těžkými skeletálními bolestmi, které se nedaří dostat pod kontrolu analgetiky a přítomnost osteoblastických metastáz na celotělové scintigrafii skeletu s <sup>99m</sup>Tc-MDP (metylén-difosfonát) či <sup>99m</sup>Tc-HDP. Mezi kontraindikace patří anémie, Hb < 100 g/l, leukopenie, leukocyty < 4 × 10<sup>9</sup>/l, trombocytopenie, trombocyty < 150 × 10<sup>9</sup>/l, renální insuficience, současně probíhající chemoterapie či radioterapie, Karnofského index mobility menší než 40, inkontinence pacienta je relativní kontraindikace (nenavázané osteotropní radiofarmakum je vylučováno močí a může dojít ke kontaminaci pacienta či ošetřujícího personálu), předpokládaná délka života méně než 3 měsíce.

Metoda

Před terapeutickou jednorázovou aplikací <sup>186</sup>Re-HEDP byla provedena celotělová scintigrafie skeletu s <sup>99m</sup>Tc-MDP. Byl zhodnocen rozsah a charakter metastáz (osteoblastické či osteolytické). Dále proběhlo vyšetření krevního obrazu a určení Karnofského indexu mobility (15), analgetického skóre (stupnice WHO – 1. stupeň – neopioidní analgetika, 2. stupeň – slabé opioidy, 3. stupeň – silné opioidy) (16) a indexu bolesti – numerická desetistupňová škála bolesti – stupeň 0–9 (0 – žádná bolest, 9 – maximální bolest), která je u dospělých považována za nej přesnější (17, 18).

Jako osteotropní terapeutické radiofarmakum bylo použito <sup>186</sup>Re-HEDP (Re-Bone®), jež bylo vyráběno firmou Mallinckrodt Medical B.V., Le Petten v Nizozemí. <sup>186</sup>Re-HEDP bylo jednorázově intravenózně aplikováno v aktivitě 1 426 MBq bez ohledu na tělesnou hmotnost nemocného. Před a po aplikaci byl pacient per os hydratován. Za 4–24 hodin po i.v. aplikaci následovalo scintigrafické zobrazení biodistribuce radiofarmaka ve skeletu, využívající scintigrafické detekovatelnosti gama záření emitovaného <sup>186</sup>Re k ověření vazby do lemu zvýšené osteoblastické aktivity v okolí kostních metastáz. Pacienti byli ambulantně kontrolováni za 1 a 3 měsíce po aplikaci. U všech se vyšetřoval krevní obraz. Hematologická toxicita po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP se určila podle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0 (19). Dále byl hodnocen Karnofského index mobility (15), analgetické skóre (16), index bolesti – desetistupňová numerická škála stupeň 0–9 (17, 18) a analgetický efekt (kompletní efekt – pacient zcela bez bolesti, významný efekt – pokles indexu bolesti alespoň o 5 bodů, částečný efekt – pokles indexu bolesti alespoň o 3 nebo 4 body, bez efektu – index bolesti bez poklesu či pokles indexu bolesti o 1–2 body).

Materiál

Celkem u 34 pacientů (18 hormonálně rezistentní karcinom prostaty, 16 karcinom prsu) s bolestivými mnohočetnými kostními metastázami byla provedena jednorázová intravenózní aplikace <sup>186</sup>Re-HEDP. Průměrný věk pacientů byl 69 let (od 38 do 82 let). Aplikovaná aktivita u všech nemocných činila 1426 MBq <sup>186</sup>Re-HEDP. Aplikace probíhala v časovém období od 9/2004 do 2/2010.

Výsledky

Za 1 měsíc po aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP 21 % vykazovalo kompletní analgetický efekt, významný analgetický efekt mělo 23 %, částečný analgetický efekt 21 % a bez efektu bylo 35 % pacientů. Za 3 měsíce po aplikaci 6 % vykazovalo kompletní analgetický efekt, významný analgetický efekt mělo 24 %, částečný 29 % a bez efektu bylo 41 % pacientů. Průměrná hodnota indexu bolesti před a po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP a směrodatná odchylka je uvedena v tabulce 1. Tabulka 2 poté ukazuje rozdělení pacientů podle indexu bolesti (numerická škála bolesti 0–9) před a po léčbě.

Ústup kostních bolestí po aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP byl provázen mírným zlepšením mobility pacienta. Tato okolnost je zobrazena v níže uvedené tabulce průměrných hodnot Karnofského indexu mobility (tabulka 3) a v tabulce číslo 4, kde je zobrazeno rozdělení pacientů podle Karnofského indexu mobility.

Ústup kostních bolestí po aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP byl provázen také mírným poklesem potřebné dávky analgetik. Tato skutečnost je patrná

Tabulka 1. Index bolesti podle numerické škály 0–9 před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP. Průměrná hodnota a SD

|               | bazálně   | 1 měsíc p. a. | 3 měsíce p. a. |
|---------------|-----------|---------------|----------------|
| Index bolesti | 7,7 ± 0,7 | 3,4 ± 2,4     | 4,0 ± 2,1      |

Tabulka 2. Rozdělení pacientů podle indexu bolesti (numerická škála 0–9) před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP

|   | bazálně | 1 měsíc p. a. | 3 měsíce p. a. |
|---|---------|---------------|----------------|
| 0 | –       | 7             | 2              |
| 1 | –       | 1             | 3              |
| 2 | –       | 6             | 4              |
| 3 | –       | 3             | 5              |
| 4 | –       | 4             | 6              |
| 5 | –       | 4             | 3              |
| 6 | –       | 5             | 5              |
| 7 | 15      | 4             | 6              |
| 8 | 13      | –             | –              |
| 9 | 6       | –             | –              |

v tabulce 5, která ukazuje průměrné hodnoty analgetického skóre (stupnice WHO). V následující tabulce 6 je zobrazeno rozdělení pacientů podle analgetického skóre.

Aplikace <sup>186</sup>Rhenia-HEDP měla mírnou a přechodnou hematologickou toxicitu, která vrcholila za 1 měsíc po aplikaci a poté postupně odeznívala. V tabulce 7 je zobrazeno rozdělení pacientů podle stupňů hematologické toxicity. Je patrné, že žádný pacient po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP neměl 4. stupeň hematologické toxicity dle NCI Common Toxicity Criteria a pouze čtyři (12%) pacienti měli 3. stupeň hematologické toxicity po aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP. Většina pacientů měla hematologickou toxicitu 1. či 2. stupně. Žádný pacient ve sledovaném období neměl infekční či krvácivé komplikace.

Diskuze

Na začátku diskuze bych rád porovnal zjištěné výsledky s literaturou a ostatními terapeutickými radiofarmaky. Terapeutická i.v. <sup>186</sup>Re-HEDP aplikace představovala efektivní způsob zmírnění bolesti u pacientů s generalizovaným nádorovým postižením skeletu. Za 1 měsíc po aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP byl analgetický efekt různého stupně pozorován u 65 % pacientů, za tři měsíce po aplikaci analgetický efekt různého stupně přetrvával ještě u 59 % pacientů. Modoni, et al. (20) provedl aplikaci <sup>153</sup>Samaria-EDTMP u 84 pacientů s bolestivými kostními metastázami (69 karcinomů prostaty, 7 karcinomů prsu, 8 dalších typy karcinomů). Aplikovaná aktivita <sup>153</sup>Sm-EDTMP v této studii byla 37 MBq/kg. Hodnocení odpovědi bylo prováděno za 3 měsíce po aplikaci. Kompletní odpověď byla zaznamenána u 22 pacientů (26 %), částečná odpověď u 35 pacientů (42 %) a bez odpovědi bylo 27 pacientů (32 %). Ripamonti, et al. (21) aplikoval 37 MBq/kg <sup>153</sup>Sm-EDTMP u 13 pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty a bolestivými kostními metastázami. Celkem u 77 % pacientů byl pozorován ústup bolesti různého stupně. Giannakenas, et al. (22) hodnotil efektivitu podání 1 302,4 MBq <sup>186</sup>Re-HEDP u 25 pacientů (19 karcinom prostaty, 5 karcinom prsu a 1 nemalobuněčný karcinom plic) s bolestivým metastázami ve skeletu. U 80 % pacientů (20 z 25) byl efekt významný, mírný u 3 pacientů (12 %) a žádný efekt nebyl pozorován u 2 pacientů. Sciuto, et al. (23) provedli studii 50 pacientů s mnohočetnými bolestivými kostními metastázami z karcinomu prsu: 25 pacientů dostalo i.v. 148 MBq <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> (skupina A) a 25 pacientů dostalo i.v. 1 406 MBq <sup>186</sup>Re-HEDP (skupina B). Ústup bolesti nastal u 88 % pacientů v celém

Tabulka 3. Karnofského index mobility před léčbou a za 1 a 3 měsíce po i.v. aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP. Průměrná hodnota a SD

|                            | bazálně     | 1 měsíc p.a. | 3 měsíce p.a. |
|----------------------------|-------------|--------------|---------------|
| Karnofského index mobility | 50 % ± 10 % | 60 % ± 10 %  | 60 % ± 10     |

Tabulka 4. Rozdělení pacientů podle Karnofského indexu mobility před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP

|       | bazálně | 1 měsíc p.a. | 3 měsíce p.a. |
|-------|---------|--------------|---------------|
| 10 %  | –       | –            | –             |
| 20 %  | –       | –            | –             |
| 30 %  | –       | –            | 1             |
| 40 %  | 4       | 3            | 5             |
| 50 %  | 21      | 12           | 9             |
| 60 %  | 9       | 3            | 4             |
| 70 %  | –       | 10           | 13            |
| 80 %  | –       | 6            | 2             |
| 90 %  | –       | –            | –             |
| 100 % | –       | –            | –             |

Tabulka 5. Analgetické skóre podle stupnice WHO před léčbou a 1 a 3 měsíce po i.v. aplikaci <sup>186</sup>Re-HEDP (1 – neopioidní analgetika, 2 – slabé opioidy, 3 – silné opioidy) Průměrná hodnota + SD

|                   | bazálně   | 1 měsíc p.a. | 3 měsíce p.a. |
|-------------------|-----------|--------------|---------------|
| Analgetické skóre | 2,5 ± 0,5 | 1,4 ± 1,2    | 1,7 ± 1,0     |

souboru 50 pacientů, přičemž došlo ve skupině A k ústupu bolesti u 84 % pacientů (kompletní odpověď na léčbu 32 %, částečná 36 %, minimální odpověď 16 %, bez odpovědi 16 %) léčených <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> a ve skupině B došlo k ústupu bolesti u 92 % pacientů (kompletní odpověď na léčbu 32 %, částečná 48 %, minimální odpověď 12 %, bez odpovědi 8 %) léčených <sup>186</sup>Re-HEDP.

Všichni pacienti s karcinomem prsu nebo prostaty v naší studii dostali v minulosti chemoterapii a/nebo hormonální léčbu před aplikací <sup>186</sup>Re-HEDP, ale odpověď na podání <sup>186</sup>Re-HEDP nebyla v závislosti na této předchozí chemoterapii a/nebo hormonální léčbě. Podobnou zkušenost udělal i Han, et al. (24), který hodnotil 24 pacientů s karcinomem prsu po podání 1 295 MBq až 2 960 MBq <sup>186</sup>Re-HEDP. V této studii všichni pacienti obdrželi chemoterapii a/nebo hormonální léčbu před léčbou <sup>186</sup>Re-HEDP, ale odpověď neměla vztah k předchozí chemoterapii a/nebo hormonální léčbě. V této studii 58 % pacientů vykázalo odpověď v paliativní léčbě bolesti kostí u metastáz karcinomu prsu. Další zajímavou práci na toto téma publikoval Heron, et al. (25), který hodnotil vliv předchozí radioterapie a/nebo chemoterapie pro metastatické postižení na hematologickou toxicitu po aplikaci <sup>153</sup>Sm-EDTMP. Autoři u 58 pacientů provedli celkem 100 aplikací <sup>153</sup>Sm-EDTMP, převážně o aktivitě 37 MBq/kg, pouze několik pacientů dostalo

Tabulka 6. Rozdělení pacientů podle analgetického skóre (stupnice WHO) před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP (1 – neopioidní analgetika, 2 – slabé opioidy, 3 – silné opioidy)

|   | bazálně | 1 měsíc p.a. | 3 měsíce p.a. |
|---|---------|--------------|---------------|
| 0 | –       | 11           | 5             |
| 1 | –       | 6            | 10            |
| 2 | 17      | 8            | 8             |
| 3 | 17      | 9            | 11            |

Tabulka 7. Rozdělení pacientů podle stupňů hematologické toxicity dle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0, před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě <sup>186</sup>Re-HEDP

|   | bazálně | 1 měsíc p.a. | 3 měsíce p.a. |
|---|---------|--------------|---------------|
| 0 | 15      | 3            | 7             |
| 1 | 14      | 18           | 18            |
| 2 | 2       | 6            | 6             |
| 3 | –       | 4            | –             |
| 4 | –       | –            | –             |

18,5 MBq/kg. Ústup bolesti různého stupně byl patrný u 77 % pacientů. Předchozí radioterapie a/nebo chemoterapie nevedla ke zvýšení hematologické toxicity po jednorázové, ani opakované aplikaci <sup>153</sup>Sm-EDTMP. Pouze v 6 % případů se objevila leukopenie 3. stupně a v 1 % případů trombocytopenie 4. stupně. Dále bych rád v diskuzi zmínil otázku simultánního podání osteotropního terapeutického

radiofarmaka a chemoterapie taxány, jež jsou dnes zlatým standardem pro léčbu hormonálně refrakterního karcinomu prostaty a jsou používány s cílem snížit riziko kostních komplikací. V naší studii se vyskytlo několik pacientů s předchozí léčbou taxány. Simultánní aplikace radionuklidu a chemoterapie taxány nebyla prováděna a pacient dostal  $^{186}\text{Re}$ -HEDP až s časovým odstupem po poslední dávce taxánu. Pohled na tuto problematiku současného podání chemoterapie a osteotropního terapeutického radiofarmaka nabízí práce Tu, et al. (26), kteří aplikovali u 34 pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty osteotropní radionuklid  $^{89}\text{SrCl}_2$  a poté 6 dávek doxorubicinu v týdenních intervalech. U žádného pacienta nedošlo k selhání krvetvorby v průběhu 6 měsíců od podání  $^{89}\text{SrCl}_2$ . U 5 (15 %) pacientů se rozvinulo selhání krvetvorby s mediánem 23 měsíců (6–53) po podání  $^{89}\text{Sr}$ -chloridu. Biopsie kostní dřeně provedena u 2 pacientů z těchto 5 zjistila kompletní nahrazení krvetvorby nádorem. Další podobnou práci publikoval Ricci, et al. (27), kde hodnotil efekt kombinovaného podání chemoterapie a  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Celkem autoři hodnotili 45 pacientů – 15 pacientů dostalo pouze  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP o aktivitě 37 MBq/kg (skupina A), 14 pacientů mělo aplikováno  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP o aktivitě 37 MBq/kg a mezi 3. a 5. měsícem po aplikaci radiofarmaka dostali chemoterapii – estramustin nebo mitoxantron + prednison (skupina B) a 16 pacientů obdrželo  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP o aktivitě 37 MBq/kg a do jednoho měsíce po aplikaci radiofarmaka podstoupili chemoterapii – estramustin nebo mitoxantron + prednison (skupina C). Ústup bolesti různého stupně autoři pozorovali po aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP u 32 z 45 pacientů (71 %). Nejlepší výsledky byly zaznamenány ve skupině C, kde ústup bolesti byl patrný u 87,5 % pacientů, ve skupině B u 64,3 % pacientů a ve skupině A, tj. podání pouze  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, ústup nastal pouze u 53,3 % pacientů. Hematologická toxicita po podání  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP se jevila mírná – ve skupině A – 1 pacient měl hematologickou toxicitu 2. stupně pro leukocyty, 1 pacient 2. stupně pro trombocyty a 2 pacienti 3. stupně pro trombocyty, ve skupině B – 1 pacient měl hematologickou toxicitu 2. stupně pro hemoglobin a 1 pacient 2. stupně pro trombocyty, ve skupině C – 1 pacient měl hematologickou toxicitu 2. stupně pro trombocyty a 3 pacienti 3. stupně pro trombocyty. Hematologická toxicita pozorovaná po chemoterapii byla podobná ve skupině B a C a žádný pacient neměl hematologickou toxicitu 3. nebo 4. stupně. Suttman, et al. (28) hodnotili efektivitu kombinovaného podání  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP

a docetaxelu u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty a mnohočetnými bolestivými metastázami ve skeletu. Celkem 12 pacientů dostalo jednu aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP a poté 6 dávek docetaxelu ( $35 \text{ mg/m}^2$ ) jednou za týden. Jeden rok po léčbě přežilo 48,6 % pacientů, medián přežití činil 11,5 měsíce, sérová hladina PSA byla redukována o více než 50 % a významný pokles bolesti nastal u 58 % pacientů. Hematologická toxicita byla mírná, pouze jeden pacient zemřel na neutropenickou sepsi. V naší studii se ale jednalo o paliativní analgetické podání radionuklidu u pacientů s vyčerpanými ostatními možnostmi léčby, nedostatečnou kontrolou bolesti a malou biologickou rezervou, část pacientů již bazálně vykazovala 1. stupeň hematologické toxicity a dva dokonce 2. stupeň pro hemoglobin.

Vedlejším účinkem léčby  $^{186}\text{Re}$ -HEDP, kdy dochází k ozáření kmenových buněk v kostní dřeni, je přechodná myelosuprese, která v naší studii vrcholila za 1 měsíc po aplikaci  $^{186}\text{Re}$ -HEDP a do 3 měsíců po aplikaci se hodnoty krevního obrazu začaly zlepšovat. Pouze 4 pacienti po aplikaci  $^{186}\text{Re}$ -HEDP měli 3. stupeň hematologické toxicity, ale dva pacienti měli již vstupní (bazální) hematologickou toxicitu 2. stupně, konkrétně hodnota hemoglobinu byla v jednom případě 98 g/l a v druhém případě 95 g/l. Většina pacientů měla 1. nebo 2. stupeň hematologické toxicity. U žádného pacienta po léčbě  $^{186}\text{Re}$ -HEDP nebyly v průběhu 3 měsíců pozorovány infekční či krvácivé komplikace. Tato pozorování jsou podobná s údaji v literatuře. Studii na hodnocení hematologické toxicity po aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP provedli Liu, et al. (29). Autoři aplikovali  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP o aktivitě 29,6–37,0 MBq/kg u 206 pacientů (karcinom plic 72, karcinom prsu 46, karcinom prostaty 38, další nádory 50). Hematologická toxicita byla pozorována u 114 pacientů z uvedených 206 (55,3 %) – 1. stupeň 69 (33,5 %) pacientů, 2. stupeň 32 (15,5 %), 3. stupeň 11 (5,3 %) a 4. stupeň 2 (1 %) pacienti. Olivier, et al. (30) provedli studii u pacientů s karcinomem prostaty na posouzení myelotoxicity po aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP o aktivitě 37 MBq/kg. Hodnoty krevního obrazu byly monitorovány po dobu 8 týdnů. Jednu aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP mělo 43 pacientů, dvě aplikace dostali 4 pacienti a tři aplikace měli dva pacienti, celkem 57 aplikací  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Hematologická toxicita byla hodnocena podle NCI CTC. Hematologická toxicita stupně 0–2 byla pro hemoglobin po aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP u všech pacientů. Celkem 29 aplikací vedlo ke vzniku hematologické toxicity stupně 0–2 pro trombocyty, 21 aplikací vedlo ke vzniku

hematologické toxicity stupně 3 pro trombocyty a 7 aplikací mělo za následek hematologickou toxicitu stupně 4 pro trombocyty. Celkem 35 aplikací  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP mělo za následek hematologickou toxicitu stupně 0–2 pro leukocyty, 21 aplikací vedlo ke vzniku hematologické toxicity stupně 3 pro leukocyty a jedna aplikace ke vzniku hematologické toxicity stupně 4 pro leukocyty. Modoni, et al. (20) provedl aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP u 84 pacientů s bolestivými kostními metastázami (69 karcinomů prostaty, 7 karcinomů prsu, 8 další typy karcinomů). Dvě dávky dostalo šestnáct pacientů a dva pacienti dostali tři dávky, ostatní pacienti dostali po jedné dávce  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Aplikovaná aktivita  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP v této studii byla 37 MBq/kg. Hematologická toxicita byla hodnocena podle kritérií WHO. Celkem 30 pacientů vykazovalo hematologickou toxicitu pro leukocyty (18 – 1. stupeň, 10 – 2. stupeň a 2 – 3. stupeň), s průměrným poklesem hladiny leukocytů o 27,9 %. Celkem 42 pacientů mělo hematologickou toxicitu pro trombocyty (28 – 1. stupeň, 10 – 2. stupeň a 2 – 3. stupeň), s průměrným poklesem hladiny o 40 %. Hodnoty leukocytů a trombocytů se vrátily na výchozí hodnoty během 8 týdnů.

Zvolená aplikovaná aktivita 1 426 MBq  $^{186}\text{Re}$ -HEDP na pacienta v naší studii je v doporučeném dávkovém rozmezí – viz kapitola Úvod. V literatuře je několik studií, které zkoumají efektivitu dávkově eskalovaného podání osteotropního terapeutického radiofarmaka a jeho vliv na hematologickou toxicitu. Tennvall, et al. (31) zkoumal efektivitu a toxicitu po podání dvojnásobné aplikované aktivity (2 590 MBq)  $^{186}\text{Re}$ -HEDP než je obvyklé u 15 pacientů s diseminovaným karcinomem prostaty a kostní bolestí. Ústup bolesti autoři pozorovali u 11 ze 14 hodnocených pacientů (79 %) a 4 z nich byli kompletně bez bolesti. Dva pacienti přerušili léčbu morfinem. Průměrná doba trvání analgetického efektu činila 6 týdnů (interval 4 – 10 týdnů). Pacienti měli přechodnou, nízkou hematologickou toxicitu, která nepřekročila 2. stupeň.

V další části diskuze je zmíněna zkušenost autorů Sartor, et al. (32) s opakovanou aplikací  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Autoři hodnotili 57 pacientů (49 karcinom prostaty, 5 karcinom prsu, 3 další tumory), kteří dostali tři aplikace  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Aplikovaná aktivita činila 37 MBq/kg. Medián intervalu mezi první a druhou aplikací činil 140 dnů (od 56 do 595) a mezi dalšími aplikacemi 78 dnů (od 55 do 574). Trombocytopenie 3. stupně nastala u 11 %, 12 % a 17 % pacientů po první, druhé a třetí aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Leukopenie 3. stupně se objevila u méně než 7 % pacientů nezávisle na tom, zda

se jednalo o první, druhou či třetí aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Ústup bolesti byl pozorován u 70 %, 63 % a 80 % pacientů po první, druhé a třetí aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Velmi zajímavou studií hodnotící hematologickou toxicitu po opakované aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ve vysokých dávkách, tj. analýzu bezpečnosti, publikovali Higano, et al. (33). Autoři opakovaně aplikovali  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP u 18 pacientů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty. Pacienti byli rozděleni do tří skupin – skupina A – 6 pacientů (74 MBq/kg, interval mezi aplikacemi 12 týdnů, 6 pacientů – 3 aplikace, 3 pacienti – 4 aplikace), – skupina B – 6 pacientů (92,5 MBq/kg, interval mezi aplikacemi 12 týdnů, 6 pacientů – 1 aplikace, 4 pacienti – 2 aplikace, 3 pacienti – 3 aplikace a 1 pacient – 4 aplikace) a skupina C (74 MBq/kg, interval mezi aplikacemi 16 týdnů, 6 pacientů – 1 aplikace, 6 pacientů 2 aplikace a 5 pacientů 3 aplikace). Ve skupině A se neutropenie 3. stupně objevila u 2 pacientů po 1. aplikaci, u 1 pacienta po 2. aplikaci, u 3 pacientů po 3. aplikaci a u 1 pacienta po 4. aplikaci. Žádný pacient neměl neutropenii 4. stupně. Trombocytopenie 3. stupně ve skupině A nastala pouze u 1 pacienta, a to po 3. aplikaci. Ve skupině B se neutropenie 3. stupně objevila u 2 pacientů po 1. aplikaci, u 1 pacienta po 2. a 3. aplikaci a žádný pacient neměl neutropenii 3. stupně po 4. aplikaci. Trombocytopenie 3. stupně se objevila pouze u 2 pacientů po 1. aplikaci. Žádný pacient neměl trombocytopenii 3. stupně po 2.–4. aplikaci. Ve skupině C se neutropenie 3. stupně objevila u 3 pacientů po 1. aplikaci a u 2 pacientů po 2. a 3. aplikaci. Žádný pacient neměl trombocytopenii 3. stupně po 1.–3. aplikaci.

Léčba bolestivých kostních metastáz terapeutickým radiofarmakem  $^{186}\text{Re}$ -HEDP v žádném případě není konkurencí farmakoterapie bolesti. Opiátová analgetika působí na opiátové receptory v míše, zatímco ionizující záření působí přímo v místě metastázy několika mechanismy, které byly popsány výše. Přibližně u 80–90 % pacientů s nádorovým onemocněním je možné dostat bolest pod kontrolu farmakoterapií (4). U zbývajících 10–20 % pacientů lze doplnit léčbu bolesti aplikací ionizujícího záření. V podstatě u každého pacienta je možné farmakoterapií, tj. analgetiky, utlumit bolest, třeba i parenterálním podáváním opiátů dávkovačem nebo do epidurálního katétru, ale to vyžaduje hospitalizaci pacienta, přerušování kontaktu s rodinou a kompletní ošetrovatelskou péči na nemocničním lůžku. Cílem i.v. aplikace osteotropního terapeutického radiofarmaka, jako je  $^{186}\text{Re}$ -HEDP, je utlumit či zcela odstranit bolest, ale současně umožnit pacientovi, pokud je to možno, aby byl

samostatný, měl zlepšenou kvalitu života a mohl normálně působit v rodině a společnosti.

Léčba  $^{186}\text{Re}$ -HEDP byla pacienty v naší studii velmi dobře snášena. Z vedlejších účinků se objevilo pouze přechodné vzplanutí bolestí (flare response) u 1 pacienta po aplikaci  $^{186}\text{Re}$ -HEDP. Žádné další vedlejší účinky v naší studii, jako například nauzea, zvracení, nechutenství, slabost, závratě, kožní exantém, zvýšená teplota, nebyly pozorovány. Podobné údaje jsou i v literatuře. Opačnou skutečnost ve své studii zaznamenal Modoni, et al. (20), který provedl aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP u 84 pacientů s bolestivými kostními metastázami (69 karcinomů prostaty, 7 karcinomů prsu, 8 další typy karcinomů). Dvě dávky dostalo šestnáct pacientů a dva pacienti dostali tři dávky, ostatní pacienti dostali po jedné dávce  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Aplikovaná aktivita  $^{153}\text{Sm}$  v této studii byla 37 MBq/kg. „Flare“ reakce byla přítomna u 35 pacientů a chyběla u 49 pacientů.

Na závěr diskuze bych rád zmínil otázku simultánního podání radionuklidu a bifosfonátu, který je běžnou léčbou hormonálně refrakterního karcinomu prostaty a karcinomu prsu a je používán s cílem snížit riziko kostních komplikací. V naší studii se vyskytlo několik pacientů s probíhající léčbou bifosfonátem. Simultánní aplikace radionuklidu nebyla prováděna a pacient dostal  $^{186}\text{Re}$ -HEDP až za 4 týdny po poslední dávce bifosfonátu. Situace okolo podávání neaktivních bisfosfonátů u pacientů s mnohočetnými kostními metastázami před či během aplikace  $^{186}\text{Re}$ -HEDP či jiného osteotropního terapeutického radionuklidu je stále poněkud nevyjasněná. Olea, et al. (34) ve své práci uvádí, že léčba neaktivními bifosfonáty by měla být ukončena alespoň 6 týdnů před podáním  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, Han, et al. (12) uvádí tento interval v délce 3 týdnů. Vorlíček, et al. (4) ve své knize konstatuje, že před podáním radioizotopů by nemocní měli mít ukončenou léčbu bifosfonáty, které se váží v kostech. Bifosfonáty se váží na stejných místech jako nosiče radioizotopů nebo radioizotopy samotné. Poněkud opačnou zkušenost udělal Marcus, et al. (35) ve své práci, kde zkoumal vliv předchozího podání bifosfonátu na následný záchyt  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Marcus, et al. srovnával záchyt  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP ve skeletu před a jeden 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  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP přibližně za 1, 2, 3 a 4 týdny po infuzi. Zde nebyl žádný rozdíl v záchytu  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP v kostech před ani v žádném čase po infuzi pamidronátu disodného. Infuze neinterferovala

s záchytem  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP v kostech. Lam, et al. (36) prováděli simultánní aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP a zoledronátu u 20 pacientů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty. Pacienti dostali  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP o aktivitě 18,5 MBq/kg v 1. a 3. týdnu a 37 MBq/kg v 15. týdnu. Od 3. týdne jednou za čtyři týdny až do 23. týdne pacienti také obdrželi 15minutovou infuzi zoledronátu, a to vždy dva dny před aplikací  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Efekt zoledronátu na kostní záchyt  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP byl měřen nepřímo podle množství radioaktivity vyloučené do moči v 1., 3. a 15. týdnu. Pacienti sbírali moč po 48 hodin po každé aplikaci  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP. Závěr práce zněl, že simultánní léčba zoledronátem neměla vliv na stupeň (intenzitu) akumulace  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP a tudíž současná léčba je možná. Další práci hodnotící současnou aplikaci zoledronátu a  $^{89}\text{SrCl}_2$  publikoval Storto (37). 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 6měsíční 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 1 pacient měl významný ústup bolesti, 7 mělo částečný ústup bolesti a 3 pacienti byli bez efektu. Liang, et al. (38) hodnotil efektivitu současného podání  $^{188}\text{Re}$ -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  $^{188}\text{Re}$ -HEDP, skupina B – 15 pacientů dostala pouze pamidronát a skupina C – 18 pacientů obdržela  $^{188}\text{Re}$ -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  $^{188}\text{Re}$ -HEDP a pamidronátem poskytuje lepší kontrolu bolesti u nemocných s karcinomem prsu a bolestivými kostními metastázami.

## Závěr

Jednorázová i. v. aplikace osteotropního terapeutického radiofarmaka  $^{186}\text{Re}$ -HEDP představuje efektivní způsob paliativní analgetické léčby bolestivých kostních metastáz u karcinomu prsu a hormonálně rezistentního karcinomu prostaty. Nežádoucí účinek indukovaný touto léčbou je hematologická toxicita, která je mírná a přechodná.

## Literatura

- Strzondala W, Kráská V. Ionizující záření v terapii onkologické bolesti. *Remedia* 1995; 1–2(5): 35–39.
- Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II Trial Evaluating the Palliative Benefit of Second-Line Zoledronic Acid in Breast Cancer Patients with Either a Skeletal-Related Event or Progressive Bone Metastases Despite First-Line Bisphosphonate Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24(30): 4895–4900.
- Klener P, et al. Vnitřní lékařství. Galén Praha 1999: 49–54.
- Vorlíček J, Adam Z, et al. Paliativní medicína. Grada Publishing, Praha 1998; 27–65: 201–221.
- Serafini AN. Therapy of Metastatic Bone Pain. *J Nucl Med* 2001; 42(6): 895–906.
- Pons F, Herranz R, Gracia A, et al. Strontium-89 for Palliation of Pain from Bone Metastases in Patients with Prostate and Breast Cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(10): 1210–1214.
- Han SH, De Klerk MH, Zonnenberg BA, et al.  $^{186}\text{Re}$ -Etidronate – Efficacy of Palliative Radionuclide Therapy for Painful Bone Metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 84–90.
- Lin A, Ray ME. Targeted and Systemic Radiotherapy in the Treatment of Bone Metastases. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 669–675.
- 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.
- Liepe K, Runge R, Kotzerke J. Systemic Radionuclide Therapy in Pain Palliation. *Am J Hosp Palliat Med* 2005; 22(6): 457–464.
- Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, et al. Considerations in the Selection of Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain from Metastatic Osseous Lesions. *J Nucl Med* 2000; 41(4): 682–687.
- Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al. The Placorhen Study: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Radionuclide Study with  $^{186}\text{Re}$ -Etidronate in Hormone-Resistant Prostate Cancer Patients with Painful Bone Metastases. *J Nucl Med* 2002; 43(9): 1150–1156.
- Brenner W, Kampen W, Kampen A, et al. Skeletal Uptake and Soft-Tissue Retention of  $^{186}\text{Re}$ -HEDP and  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP in Patients with Metastatic Bone Disease. *J Nucl Med* 2001; 42: 230–236.
- McEwan AJ. Use of Radionuclides for the Palliation of Bone Metastases. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10(2): 103–114.
- Droste C, von Planta M. Memorix – vademekum lékaře. Scientia medica. Praha 1992: 210.
- <http://who.int/cancer/palliative/painladder/en>.
- Mareš J. Psychologické přístupy ke zjišťování dětské bolesti. *Čs. Pediat* 1994; 49(4): 235–238.
- Krebs EE, Carey TS, Weinberger M. Accurate of the Pain Numeric Rating Scale as a Screening Test in Primary Care. *J Gen Internal Med* 2007; 22(10): 1453–1458.
- [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf).
- Modoni S, Varraso A, Urbano N, et al. Palliative Therapy with  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP: Two Years of Experience. *Eur J Nucl Med* 2003; 30(Suppl 2): S339.
- Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, et al. Incident Pain and Analgesic Consumption Decrease after Samarium Infusion: a Pilot Study. *Support Care Cancer* 2007; 15: 339–342.
- Giannakaris C, Kalofonos HP, Apostolopoulos DJ, et al. Preliminary Result of the Use of Re-186-HEDP for Palliation of Pain in Patients with Metastatic Bone Disease. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(1): 83–88.
- Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic Bone Pain Palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2001; 66: 101–109.
- Han SH, Zonnenberg BA, de Klerk JM, et al.  $^{186}\text{Re}$ -Etidronate in Breast Cancer Patients with Metastatic Bone Pain. *J Nucl Med* 1999; 40(4): 639–642.
- Heron DE, Brufsky A, Beriwal S, et al. Myelotoxicity of Samarium Sm 153 Lexidronam in Patients Receiving Prior Treatment with Chemotherapy or Radiotherapy. *Annals of Oncology* 2008; 19: 1639–1643.
- Tu SM, Kim J, Pagliaro LC, et al. Therapy Tolerance in Selected Patients with Androgen-Independent Prostate Cancer Following Strontium-89 Combined with Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7904–7910.
- Ricci S, Boni G, Pastina I, et al. Clinical Benefit of Bone-Targeted Radiometabolic Therapy with  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP Combined with Chemotherapy in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1023–1030.
- Suttman H, Grgic A, Lehmann J, et al. Combining  $^{153}\text{Sm}$ -Lexidronam and Docetaxel for the Treatment of Patients with Hormone-Refractory Prostate Cancer: First Experience. *Cancer Biother Radiopharm* 2008; 23(5): 609–618.
- Liu H, Zhan H, Sun D, et al. Analysis of Multiple Factors Related to Hematologic Toxicity Following  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP Therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22(4): 515–520.
- Olivier P, Kipper FX, Beckendorf V, et al. Hematological Toxicity of Quadramet® in Patients with Hormone Refractory Prostate Cancer: a 2-years Clinical Experience. *Eur J Nucl Med* 2003; 30(Suppl 2): S339.
- Tennvall J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. Palliative Radiation with a Radiolabeled Diphosphonate (Rhenium-186 Etidronate) in Patients with Hormone-Refractory Disseminated Prostate Carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 188–193.
- Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and Efficacy of Repeat Administration of Samarium Sm-153 Lexidronam to Patients with Metastatic Bone Pain Cancer 2007; 109(3): 637–643.
- Higano CS, Quick DP, Bushnell D, et al. Safety Analysis of Repeated High Doses of Samarium-153 Lexidronam in Men with Hormone-Naïve Prostate Cancer Metastatic to Bone. *Clinical Genitourinary Cancer* 2008; 6(1): 40–45.
- Olea E, Pan Z, Parma EP, et al. Efficacy and Toxicity of Sm-153 EDTMP in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *World J Nucl Med* 2002; 1(1): 21–27.
- Marcus CS, Saeed S, Mlikotic A, et al. Lack of Effect of a Biphosphonate (Pamidronate Disodium) Infusion on Subsequent Skeletal Uptake of Sm-153 EDTMP. *Clin Nucl Med* 2002; 27(6): 427–430.
- Lam MG, Dahmane A, Stevens WHM, et al. Combined Use of Zoledronic Acid and  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP in Hormone-refractory Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 756–765.
- Storto G, Klain M, Paone G, et al. Combined Therapy of Sr-89 and Zoledronic Acid in Patients with Painful Bone Metastases. *Bone* 2006; 39: 35–41.
- Liang JG, Jiang NY, Du JQ, et al. Clinical Value of Combined Therapy with 188Re-HEDP and Pamidronate in Breast Cancer with Bone Metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27(3): 180–182.

**MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.**

Oddělení nukleární medicíny, FN  
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové  
[dolezal@fnhk.cz](mailto:dolezal@fnhk.cz)