

## Paliativno zdravljenje bolečine zaradi kostnih metastaz z radiofarmaki

Ivana Žagar

Paliativno zdravljenje bolečine zaradi metastaz v kosteh je za klinično onkologijo problem in izziv.

Do 85 % bolnikov z napredovalim rakom prostate, dojke ali pljuč ima metastaze v kosteh. S sodobnim sistemskim zdravljenjem s hormoni in kemoterapijo je doseženo podaljšanje preživetja, ob tem pa se je povečalo število bolnikov, pri katerih je bolečina zaradi zasevanja v skelet najizrazitejši simptom bolezni in ta opredeljuje kakovost življenja.

Ko bolečina postane naizrazitejši simptom bolezni, so v skeletu praviloma že številni zasevki, predvsem v aksialnem skeletu. Bolečina je deloma posledica delovanja citokinov (vključno z interleukinom-1, interleukinom-6, mnogimi interferoni), neuropeptidov in drugih učinkovin, ki vplivajo na aktivnost osteoklastov in osteoblastov, lokalno pa jih izločajo limfociti in fibroblasti v okolici zasevkov. Deloma je bolečina posledica intramedularnega pritiska oziroma raztegotvanja periosta.

Zasevke v kosteh na podlagi tega, kako se prikažejo na rentgenski ali scintigrafski sliki, navadno opisujemo kot osteolitične, osteoplastne ali mešane. *Osteolitične* metastaze se na rentgenogramu prikažejo kot destrukcija kosti oziroma kot radiolucentna sprememba, na scintigramu skeleta z 99m-tehnecijem (99mTc) označenimi difosfonati pa kot izpad kopičenja radiofarmaka. *Osteoplastne* metastaze so na rentgenogramih bolj radiodenzne kot kost, ki jih obdaja, na scintigrafiji skeleta pa jih zaznamo kot žariščna patološka kopičenja v aksialnem skeletu. Zasevki v kosteh večinoma povzročijo sočasno destrukcijo in nastanek nove kostnine, scintigrafski in rentgenografski izvid pa je odraz prevladujočega procesa. (1–5)

Paliativno zdravljenje bolečine v kosteh je multidisciplinarno in se pri bolnikih z lokalizirano, zmerno bolečino v kosteh praviloma začne s konvencionalnimi analgetiki, ki se aplicirajo soglasno z bolečinsko lestvico Svetovne zdravstvene organizacije (SZO).

Ciljano obsevanje zmanjšuje število viabilnih tumorskih celic, zavira aktivnost osteoklastov in vzpodbuja aktivnost osteoblastov. Tako zdravljenje je učinkovito pri bolnikih s posameznimi, jasno omejenimi zasevki v kosteh; uporablja se pri bolnikih z grozečimi ali patološkimi zlomi ali kompresijo hrbtenjače. *Delni odgovor* pri blažitvi bolečine – zmanjšanje odmerka konvencionalnih analgetikov za več kot 50 % začetnega odmerka – se lahko doseže že po 48 urah, *popoln odgovor* – popolna opustitev konvencionalnih protibolečinskih zdravil – pa pri 80 % bolnikov 4–6 tednov po obsevanju, ki ga spremljajo le minimalni toksični sopojavi.

Obsevanje polovice telesa je smiselno pri bolnikih, pri katerih se je sistemsko zdravljenje pokazalo kot neučinkovito ali neprimerno, učinkovitost radioterapije pa omejujejo mielotoksičnost, stranski učinki v prebavilih (pri obsevanju telesa pod prepono) ali poobsevalni pnevmonitis (pri obsevanju nad prepono).

Zdravljenje z bifosfonati (pamidronat), ki zmanjšajo osteoklastno aktivnost in resorpcijo kosti, se je pokazalo kot učinkovito za zmanjševanje zapletov in lajšanje bolečine pri bolnikih z multiplim mielomom in rakom dojke, pri katerih prevladujejo osteoklastne kostne metastaze. Vloga bifosfonatov v zdravljenju bolnikov z na hormonsko terapijo neodzivnim, razsejanim rakom prostate, pri katerem prevladujejo osteoplastni zasevki v kosteh, še ni do podrobnosti opredeljena.

Pri 50–80 % bolnikov z napredovalim rakom, z obsežnim razsojem v skelet, ki ga kljub standardnemu onkološkemu zdravljenju spremlja intenzivna, nejasno lokalizirana ali migrirajoča bolečina na več mestih v kosteh, konvencionalni pristop k lajšanju bolečin ni zadosti učinkovit.

Bolečino zaradi metastaz v kosteh tem bolnikom lahko prehodno za dalj časa zmanjšamo z radiofarmaki, ki se kopičijo v kosteh, najmočneje na mestih nastajanja nove kostnine. Zanimanje za lajšanje metastatske bolečine v kosteh s temi *osteotropnimi radiofarmaki* ni novo – začetki tega zdravljenja segajo v štirideseta leta prejšnjega stoletja, ko so prvič začeli raziskovati možnosti terapije z radioaktivnim fosforom (32-P) in stroncijem (89-Sr). Od zgodnjih devetdesetih let, ko so 89-Sr klorid (89-SrCl<sub>2</sub>) prvič registrirali in odobrili za klinično uporabo, so se radiofarmakološke raziskave usmerjale v odkrivanje drugih â-sevalcev, ki omogočajo zdravljenje z manj stranskimi učinki na krvotvorne celice.

Fizikalne značilnosti radionuklidov in radiofarmakov, ki se lahko uporabljajo za paliativno zdravljenje bolečine v kosteh, so prikazane v tabeli 1. (1–5)

Paliativno zdravljenje bolečine v kosteh z radiofarmaki sloni na njihovem selektivnem privzemu, podaljšanem kopičenju in oddajanju sevanja v obliki delcev â v predelih skeleta, kjer je povečana izmenjava mineralnega dela kosti – na mestih povečane osteoplastne aktivnosti, to je na meji med kostnino in osteoplastnimi zasevki. Nekateri radionuklidi kažejo naravno afiniteto za presnovno aktivno kost. Drugi gradijo stabilne komplekse s kationi, ki se selektivno kopičijo v kosteh (kot so fosfati in difosfonati).

Pomembno je, da se fizikalni razpolovni čas radionuklida, ki ga uporabljamo za ublažitev bolečine, sklada s hitrostjo

**Tabela 1.** Fizikalne značilnosti radionuklidov in radiofarmakov, ki se lahko uporabljajo za paliativno zdravljenje bolečine zaradi zasevkov v kosteh.

Radionuklid	Radiofarmak	Razpolovni čas	Energija $\beta$ -sevanja (MeV) (maksimalna/srednja)	Energija $\gamma$ -sevanja (MeV) (%)	Doseg (mm) v mehkih tkivih (maksimalni/minimalni)
32-P	32-P	14,3 dni	1,71/0,695	-	8/3
89-Sr	89-Sr-Cl <sub>2</sub>	50,5 dneva	1,46/0,583	0,91 (0,01)	7/2,4
186-Re	186-Re-HEDP	3,7 dneva	1,07/0,349	0,137 (9)	5/2,4
188-Re	188-Re-HEDP	16,9 ure	2,12/0,764	155	10/3
153-Sm	153-EDTMP	1,9 dneva	0,81/0,229	0,103 (28)	4/0,6
117m-Sn <sup>4+</sup>	117-DTPA	13,6 dneva	konv. elektroni 0,13 in 0,16	0,159 (86)	konv. elektroni < 0,001

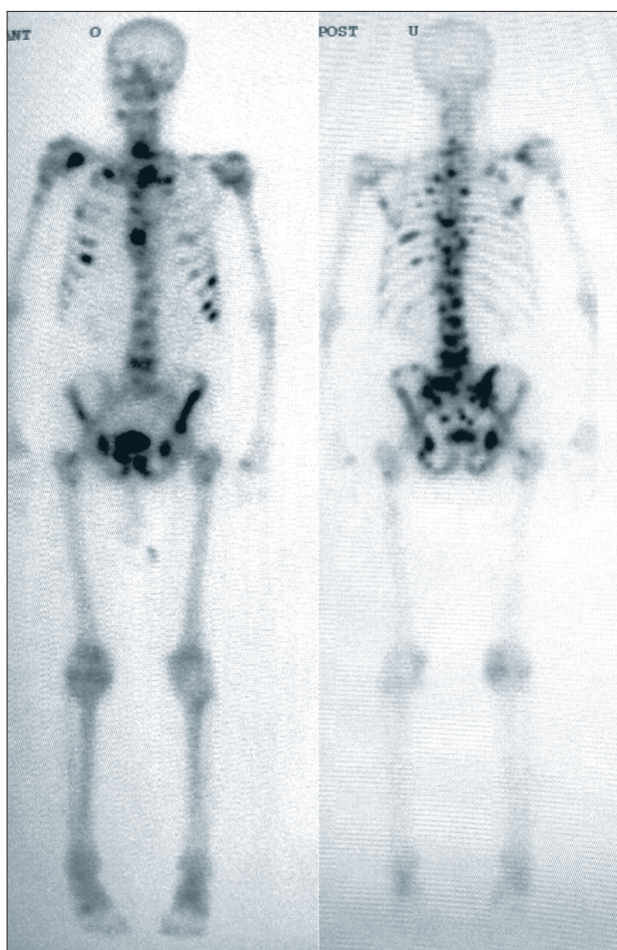
presnovne radiofarmaka in vivo, saj ti skupaj z energijo delcev, ki jih radionuklidi oddajajo v tkivo, opredeljujejo dozo sevanja, ki jo prejmejo kostni zasevki, čas do odgovora na aplicirani radiofarmak in trajanje tega odgovora. Nekoliko daljši razpolovni čas lahko zagotovi višjo začetno absorbirano dozo sevanja v tumorju, ob odgovoru na zdravljenje pa je večje tveganje toksičnih sopojavov. Daljši razpolovni čas lahko predstavlja problem pri varstvu pred sevanjem (zlasti v primeru kontaminacije z radiofarmakom ali nenadne smrti bolnika po aplikaciji radiofarmaka). Razmeroma kratka razpolovna doba zahteva aplikacijo višjega odmerka radiofarmaka, omogoča pa ponavljanje aplikacije radiofarmaka v krajših časovnih intervalih, ki se lahko prilagodijo bolnikovemu stanju. Energija in doseg delcev vplivata tudi na toksične sopojave zdravljenja.

Paliativno zdravljenje bolečine začnemo s postavitvijo *indikacij* za to terapijo in s preizkusom kopičenja, to je s scintigrafijo skeleta. Namesto radionuklidov, ki jih uporabljamo za zdravljenje in jih ne moremo uporabiti za scintigrafijo skeleta (večinoma so namreč  $\beta$ -sevalci), uporabljamo za scintigrafijo skeleta difosfonate, označene s tehnejem 99m (99mTc), ki po intravenski injekciji difundirajo iz žilnega v zunajžilni prostor, kjer pridejo v stik z molekulo hidroksiapatita, na katero se adsorbirajo. Kopičenje radiofarmaka v kosteh 2–4 ure po vbrižgu s tehnejem 99m označenih difosfonatov ustreza regionalni presnovni aktivnosti oziroma ionski izmenjavi, odseva pa predvsem osteoblastno aktivnost. Osteoblastne metastaze scintigrafija zazna kot žariščno, povečano kopičenje na več mestih v aksialnem skeletu (slika 1). Mesta povečanega kopičenja radiofarmaka na scintigramu skeleta primerjamo s »telesno mapo« bolnikove bolečine, s čimer zagotovimo, da mestom najintenzivnejše bolečine res ustrezajo območja žariščnega, patološkega kopičenja označenega difosfonata na scintigramu – osteoblastne metastaze. Scintigrafijo skeleta moramo narediti največ 4–8 tednov pred načrtovano paliacijo bolečine z radiofarmaki. Z njo izločimo druge pogoste vzroke kronične bolečine pri bolnikih z razsejanim rakom – kolaps vretenca, utesnjenost živca, visceralno bolečino – ki se na paliacijo z radiofarmakom ne odzivajo.

Optimalen učinek dosežemo, kadar se mesta najintenzivnejše bolečine popolnoma ujemajo z območji intenzivnega kopičenja označenega difosfonata na scintigramu skeleta, kjer pričakujemo intenziven privzem in podaljšano zadrževanje terapevtskega radiofarmaka. Odgovor na blažitev bolečine je manj predvidljiv pri bolnikih s prevladujočimi osteolitičnimi zasevki, ker je pri njih zaradi manjšega privzema radiofarmaka absorbirana doza sevanja v metastazah nižja. (1–5)

Indikacije in kontraindikacije za paliativno zdravljenje bolečine v kosteh z radiofarmaki so prikazane v tabeli 2.

Bolniki, ki jih zaradi bolečin paliativno zdravimo z radiofarmaki, naj bi imeli pričakovano življenjsko dobo vsaj 2 meseca po aplikaciji terapije.



Slika 1. Scintigram skeleta z 99mTc- dikarboksipropan difosfonatom (99mTc-DPD) pri bolniku z napredovalim rakom prostate – številna patološka kopičenja radiofarmaka v celotnem aksialnem skeletu ustrezajo osteoblastnim zasevkom.

**Tabela 2.** Indikacije in kontraindikacije za paliativno zdravljenje bolečine v kosteh z radiofarmaki.

Indikacije	Kontraindikacije
<p><b>Bolečina, ki je posledica zasevkov</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ponovno nastala bolečina v že obsevanem delu skeleta</li> <li>- na več mestih locirana in/ali migrirajoča bolečina v skeletu</li> <li>- bolečina na več mestih v skeletu, ki zahteva obsevanje najbolj bolečega zasevka</li> <li>- bolečina na več mestih, ki zahteva opiatno analgezijo</li> <li>- (še zmeraj) asimptomatski številni osteoblastni zasevki v skeletu zunaj obsevalnega polja pri bolniku, ki so mu že obsevali najbolj boleči zasevek v skeletu</li> <li>- številni zmerno boleči osteoblastni zasevki v skeletu, ki ne zahtevajo rednega jemanja protibolečinskih zdravil in/ali se odzivajo na neopioidna protibolečinska zdravila</li> </ul>	<p><b>Absolutne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nosečnost, dojenje</li> <li>- znana preobčutljivost za EDTMP ali podobne fosfatne sestavine</li> <li>- predvidena kemoterapija 6 tednov <i>pred</i> in do 6–12 tednov <i>po</i> terapiji z radionuklidi</li> <li>- 0–3 mesece po obsevanju polovice bolnikovega telesa</li> <li>- grozeč patološki zlom brez dodatnega zdravljenja</li> <li>- grozeča kompresija hrbtenjače</li> <li>- DIK</li> <li>- pričakovano preživetje &lt; 2 meseca</li> </ul> <p><b>Relativne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- starost &lt; 18 let</li> <li>- mielosupresija: trombociti &lt; <math>100 \times 10^9/L</math>; levkociti &lt; <math>3 \times 10^9/L</math>, hemoglobin &lt; 90 g/L:</li> <li>- kronična ledvična odpoved: sečnina &gt; 12 mmol/L; kreatinin &gt; 150 mmol/L</li> <li>- akutna ledvična odpoved ali akutno</li> <li>- poslabšanje kronične ledvične odpovedi</li> <li>- urinska inkontinenca</li> <li>- previdnost pri dajanju terapije pri bolnikih, ki imajo očitno zmanjšano rezervo kostnega mozga</li> </ul>

Predpogoj za paliacijo bolečine z radiofarmaki so tudi stabilni izvidi hematoloških in biokemičnih preiskav: pred načrtovanim zdravljenjem mora pri bolniku število levkocitov presegati  $3,0 \times 10^9/L$ , število trombocitov  $100 \times 10^9/L$ , absolutno število nevtrofilcev  $1,5 \times 10^9/L$ , raven hemoglobina pa mora biti več kot 90 g/L.

Kritičen organ pri zdravljenju z osteotropnimi radiofarmaki je kostni mozeg. Pri večini bolnikov se 4–8 tednov po aplikaciji razvije prehodna mielosupresija, ki ji v naslednjih 3 mesecih sledi počasno popolno ali delno okrevanje kostnega mozga. Trombociti so navadno bolj prizadeti kot levkociti, število obeh pa se lahko zniža za 40–70 % vrednosti pred zdravljenjem. Popolnost okrevanja kostnega mozga je odvisna od fizikalnih značilnosti radionuklida in apliciranega odmerka radiofarmaka, predvsem pa od »rezerve« oziroma ohranjenosti kostnega mozga pred zdravljenjem. To je še posebno pomembno pri bolnikih, ki so že prej prejeli kemoterapijo ali bili obsevani, pri čemer so večja ali med seboj prekrivajoča se obsevalna polja zajemala bistven del kostnega mozga. Pri bolnikih, ki so zaradi metastatske bolečine v kosteh večkrat zdravljeni z osteotropnimi radiofarmaki, je mielotoksičnost kumulativna, včasih pa jo je težko ločiti od posledic napredovanja osnovne bolezni.

Sočasna aplikacija citotoksičnih zdravil in radiofarmakov lahko povzroči klinično pomembno mielosupresijo, zato se med aplikacijo radiofarmaka in citotoksično kemoterapijo priporoča 6- do 12-tedenski razmak.

Posebna previdnost je potrebna tudi pri predhodni teleradioterapiji širokega polja, ker lahko vodi k povečani mielotoksičnosti. (6)

Hematopoetsko rezervo za ublažitev bolečine z radiofarmakom lahko ocenimo tudi tako, da bolnikovo

periferno krvno sliko primerjamo z biodistribucijo radiofarmaka na scintigramu skeleta. Difuzno intenzivno kopičenje po celotnem skeletu (tako imenovani »superscan«) ali izrazito povečano kopičenje v proksimalnih diafizah dolgih kosti sta združljiva z obsežno infiltracijo kostnega mozga in sta slab prognostični dejavnik. Klinične izkušnje so pokazale, da s scintigrafijo skeleta tako zanesljivo predvidimo mielotoksičnost načrtovanega zdravljenja. (1–5)

Subklinična diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK) je dobro znan zaplet bolezni pri 10–20 % bolnikov z napredovalim rakom prostate. Ker predstavlja dodatno tveganje za izrazito (lahko tudi usodno) trombocitopenijo, je pri bolnikih z DIK zdravljenje z osteotropnimi radiofarmaki kontraindicirano. Na DIK je treba posumiti, ko je število trombocitov na spodnji meji normalnih vrednosti ali ko zaznamo nepričakovano zmanjšanje števila trombocitov – hitrost te

spremembe je celo pomembnejša kot absolutni padec števila trombocitov.

Radiofarmaki, ki jih uporabljamo za blažitev bolečine v kosteh, se večinoma izločajo skozi ledvice. Oslabljen ledvično delovanje zmanjša in podaljša izločanje večine radiofarmakov, ki se kopičijo v kosteh, kar povzroči povečano absorbirano dozo sevanja na vse telo in potencialno toksičnost. Zmerna ledvična odpoved pri starejših bolnikih z na hormonsko zdravljenje neodzivnim rakom prostate ni kontraindikacija za blažitev bolečine z radiofarmaki, vendar raven sečnine ne sme presegati 12 mmol/L, kreatinina pa 150 mmol/L; hitrost glomerulske filtracije mora biti vsaj 30 mL/minuto. Ker se pri bolnikih z napredovalim rakom (še posebno ko jih zdravimo tudi s kemoterapijo in radioterapijo) izvidi hematoloških in biokemičnih preiskav lahko hitro spremenijo, jih moramo preveriti teden pred načrtovanim zdravljenjem z osteotropnimi radiofarmaki. Zagotoviti je treba tudi primerno izločanje radiofarmaka skozi sečevode in mehur – morebitna obstrukcija (zapora izločanja urina) v višini vezikoureteralnega spoja ali vratu sečnega mehurja se mora primerno odstraniti pred aplikacijo radiofarmaka.

Pri bolnikih, ki jim grozi patološki zlom in kompresija hrbtenjače, je blažitev bolečine z radiofarmaki absolutno kontraindicirana, nujno pa je obsevanje prizadetega območja oziroma kirurško zdravljenje. Ko s temi pristopi dosežemo stabilizacijo bolnika, ni pa bistvenega olajšanja bolečine (ali se bolečina spet pojavi na drugih mestih v skeletu), za njeno ublažitev lahko uporabimo osteotropne radiofarmake.

Bolnik mora dobiti pred aplikacijo podrobna ustna in pisna navodila o zdravljenju z radiofarmaki. Pred pisno privolitvijo mora biti seznanjen s tem, da je aplikacija osteotropnega radiofarmaka namenjena blažitvi bolečine

zaradi metastaz v kosteh in da ne bo pozdravila metastatskega raka. Vedeti je treba, da paliacija z radiofarmaki ni učinkovita pri vseh ter da sta odzivnost bolečine in čas do odgovora na radiofarmak različna – bistveno zmanjšanje bolečine je malo verjetno v prvem tednu, verjetnejše je v drugem, nastopi pa lahko šele 4 tedne po aplikaciji.

Pred aplikacijo osteotropnega radiofarmaka morajo biti bolniki dobro hidrirani in morajo biti obveščeni o možnosti, da se bolečine v 48 urah po aplikaciji lahko stopnjujejo. Prehodno povečanje bolečine (znano kot pojav »flare«) redkeje nastopi do 10 dni po aplikaciji in navadno traja 1–3 dni. Močne bolečine je treba v začetku blažiti s konvencionalnimi analgetiki. Ko začne delovati radiofarmak, se ti postopoma ukinjajo. Bolnike je treba spodbujati, da zmanjšajo vnos konvencionalnih analgetikov, ko se bolečine zmanjšujejo. (6)

Klinični odgovor pri bolniku in hematološki učinek radiofarmaka se mora slediti v 3- do 6-tedenskih intervalih vsaj še 3 mesece po zdravljenju. Število krvnih celic, predvsem trombocitov in nevtrofilcev, je treba preverjati, dokler ne doseže normalnih vrednosti.

Klinični odgovor ocenjujemo na podlagi bolnikovega subjektivnega vtisa o zmanjšanju bolečine v različnih metastatskih lezijah (z vizualno analogno lestvico, pri čemer 0 pomeni stanje brez bolečine, 10 pa prebijajočo bolečino) in podatkov o izboljšanju kakovosti življenja (kakovosti spanca, gibljivosti, samostojnosti v vsakdanjih opravilih, sposobnosti za ponovno aktivno vključitev v življenjsko in delovno okolje). Odgovor pa bolj objektivno ocenimo na podlagi podatkov o zmanjšanju odmerka opioidnih in neopiodnih protibolečinskih zdravil, ki jih je bolnik jemal pred paliacijo z osteotropnimi radiofarmaki (1–5, 6).

Po zdravljenju z osteotropnimi radiofarmaki se nosečnost odsvetuje vsaj še 4 mesece. (6)

Ponovna aplikacija radiofarmaka je možna, če so za to jasne indikacije (ki jih potrdimo s ponovno scintigrafijo skeleta) in če bolnikovo klinično stanje ter njegovi izvidi biokemičnih in hematoloških preiskav to dovoljujejo. Recidivantno bolečino v posamičnem zasevku je smiselno lajšati z radioterapijo, aplikacijo radiofarmaka pa prihraniti za večžariščno simptomatsko metastatsko bolezen. Odzivnost metastatske bolečine v kosteh na ponovno aplikacijo radiofarmaka je lahko slabša kot pri prvem odmerku. (1–5, 6)

Na zmanjšanje bolečine lahko radiofarmaki delujejo dvojno: 1) citoredukcijsko (zmanjša se intramedularni pritisk metastaze) in 2) citocidno na limfocite, ki izločajo bolečino modulirajoče citokine.

Večina dosedanjih kliničnih izkušenj v paliaciji metastatske bolečine v kosteh z osteotropnimi radiofarmaki je pridobljena pri bolnikih z rakom prostate. Za to je več razlogov: 1) ta rak zaseva predvsem v skelet in pri številnih bolnikih so metastaze v skeletu edina manifestacija razsejane bolezni; 2) zasevki pri raku prostate so večinoma osteoblastni. Pri bolnicah z rakom dojk so izkušnje za sedaj

omejene, ker rak dojk pogosteje zaseva visceralno, kostne metastaze pa so tudi osteolitične ali mešanega tipa.

Radiofarmaka, ki ju v klinični praksi (tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani) najpogosteje uporabljamo za paliativno zdravljenje bolečine zaradi kostnih metastaz, sta 89-stroncijev klorid (89-SrCl<sub>2</sub>, metastron<sup>®</sup>) in stabilen kompleks, ki ga 153-samarij (153-Sm) tvori z etilen diamin tetrametilen fosfonatom (153-Sm-EDTMP, 153-Sm lexidronam, quadramet<sup>®</sup>).

Običajna aplicirana aktivnost radiofarmaka, povprečen čas do odgovora, trajanje odgovora na zdravljenje in obdobje, po katerem se aplikacija radiofarmaka lahko ponovi, so prikazani v tabeli 3.

**Tabela 3.** Običajna aplicirana aktivnost radiofarmaka, povprečen čas do odgovora, trajanje odgovora na zdravljenje in obdobje, po katerem se aplikacija radiofarmaka lahko ponovi.

Radiofarmak	Običajna aplicirana aktivnost	Povprečen čas do odgovora na terapijo (dnevi)	Trajanje odgovora na terapijo (tedni)	Obdobje do ponovne aplikacije (mesece)
32-P	444 MBq (frakcionirana)	14	10	> 3
89-SrCl <sub>2</sub>	148 MBq	14–28	12–26	> 3
186-Re-HEDP	1,3 GBq	2–7	8–10	> 2
188-Re-HEDP	1,3–4,4 GBq	2–7	8	še ni opredeljeno
153-Sm-EDTMP	37 MBq/kg	5–19	8	> 2
117-Sn <sup>4+</sup> -DTPA	5,3–6,6 MBq/kg	< 10		še ni opredeljeno

89-SrCl<sub>2</sub>, 186-Re-HEDP in 153-Sm-EDTMP so registrirani za rutinsko klinično uporabo v EU.

Poznavanje značilnosti posameznih radionuklidov in radiofarmakov nam omogoča, da – upoštevajoč čas do odgovora na terapijo, predvideno trajanje odgovora in ohranjenost kostnega mozga – prilagodimo paliativno zdravljenje bolečine v kosteh bolnikovim potrebam in njegovemu stanju: pri bolnikih z začetnimi zasevki v skeletu in daljšim pričakovanim preživetjem (več kot 6 mesecev), z ohranjeno rezervo kostnega mozga, pri katerih se metastatska bolečina še odziva na konvencionalna protibolečinska zdravila, pričakujemo popoln in dolgotrajen odgovor na zdravljenje z 89-Sr kloridom. (1–6)

Za lajšanje bolečine v kosteh pri bolnikih z obsežno metastatsko prizadetostjo skeleta in morebitno zmanjšano rezervo kostnega mozga zaradi same bolezni ali druge že prejete terapije ter pri bolnikih, pri katerih je treba zaradi neodzivnosti bolečine na konvencionalne analgetike hitreje doseči terapevtski odgovor, je primernejše paliativno zdravljenje s 153-Sm označenim osteotropnim radiofarmakom.

89-Sr v obliki stroncijevega klorida (89-SrCl<sub>2</sub>, metastron<sup>®</sup>) apliciramo v žilo kot počasno (1–3 minute) injekcijo skozi periferno vensko kanilo. 89-SrCl<sub>2</sub> difundira iz žilnega v zunajžilni prostor, kjer pride v stik s hidroksiapatitom. Kot presnovni analog kalcija se 89-Sr vgradi v samo molekulo hidroksiapatita. Z ozirom na naravno afiniteto za presnovno aktivno kost je odnos kopičenja v osteoblastnih zasevkih v

primerjavi z normalno kostjo 10 : 1. Približno 80 % aktivnosti 89-Sr, ki se ni nakopičila v kosteh, se izloči skozi ledvice, 20 % pa skozi prebavila. Hitrost izločanja iz telesa je odvisna od ohranjenosti ledvičnega delovanja in metastatske prizadetosti skeleta. Kalcijevi preparati lahko zmanjšajo privzem stroncija v kostnih zasevkih, zato je treba kalcijeve nadomestke popolnoma ukiniti 14 dni pred aplikacijo zdravljenja s 98-Sr-kloridom.

Z ozirom na pretežno izločanje radiofarmaka skozi ledvice, nekaj pa tudi prek blata, moramo bolnike opozoriti na poostreno higieno v prvih dveh dneh po aplikaciji. Tisti, ki imajo urinsko inkontinenco, morajo biti kateterizirani neposredno pred aplikacijo 89-SrCl<sub>2</sub> ter še 5 dni po njej.

Absorbirane doze sevanja 89-SrCl<sub>2</sub> so prikazane v tabeli 4.

**Tabela 4.** Absorbirane doze sevanja za 89-SrCl<sub>2</sub>.

Organ	Absorbirana doza sevanja (mGy/MBq)
površina kosti	17
rdeči kostni mozeg	11,0
spodnja stena mehurja	4,7
stena mehurja	1,3
testisi	0,8
ovarji	0,8
stena maternice	0,8
ledvice	0,8

Klinični odgovor in hematološki učinek 89-Sr opazujemo v 3- do 6-tedenskih intervalih še 3 mesece po zdravljenju.

Bolečinski »flare« 24–48 ur po terapiji je navadno blag in se ga da uspešno nadzorovati z nesteroidnimi protibolečinskimi zdravili. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi, praviloma pričakujemo dober odgovor na terapijo.

Mielosupresija le redko doseže stopnjo 3–4 po merilih SZO. Število trombocitov se zmanjša za 20–40 % števila pred terapijo in je najnižje 6–12 tednov po aplikaciji 89-Sr. Pri bolnikih, pri katerih je mielosupresija izrazitejša, je prej posledica prejete kemoterapije ali insuficience kostnega mozga zaradi progresivne rakave bolezni kot posledica aplikacije 89-Sr<sub>2</sub>.

Dosedanje klinične izkušnje so pokazale, da je bila paliacija kostne metastatske bolečine z 89-SrCl<sub>2</sub> učinkovita pri do 80 % bolnikov, pri 50 % do 65 % pa je bil 12 tednov po aplikaciji 89-Sr odgovor popoln – začasna popolna opustitev protibolečinskih zdravil. Ugotovili so tudi, da aplikacija 89-SrCl<sub>2</sub> lahko prepreči nastanek bolečine v že znanih, klinično asimptomatskih zasevkih v skeletu. Čeprav se tudi pri bolnikih z izrazitim razsojem po celotnem aksialnem skeletu doseže bistveno lajšanje metastatske bolečine, je treba poudariti, da je kakovost odgovora na zdravljenje boljša pri bolnikih z zmerno prizadetostjo skeleta.

Samarij 153 (153-Sm) v obliki 153-Sm-EDTMP (153-Sm lexidronam, quadramet<sup>®</sup>) se aplicira s počasno (enominutno) intravensko injekcijo skozi periferno vensko kanilo, pri čemer je treba paziti, da ne pride do ekstravazacije

raztopine. Radiofarmak potem difundira iz žilnega v zunajžilni prostor, kjer pride v stik z molekulo hidroksiapatita, na katero se hitro adsorbira. Ker bifosfonati (na primer pamidronat) zmanjšujejo privzem 153-Sm-EDTMP v kostnih metastazah, je njihova sočasna aplikacija kontraindicirana. (1–5, 6)

V kosteh se, odvisno od stopnje zasevanja v skelet, že 3 ure po aplikaciji veže 55–95 % aplicirane aktivnosti. Odnos kopičenja v osteoblastnih zasevkih v primerjavi z normalno kostjo je 4 : 1 do 7 : 1. 153-Sm lexidronam se hitro izloča skozi ledvice (ob ohranjeni glomerulski filtraciji se že po 8 urah skozi ledvice izloči več kot 70 % aplicirane aktivnosti). Glede na to in na gamasevanje 153-Sm je treba zbirati urin vsaj 6 ur po aplikaciji, bolnike pa moramo opozoriti na poostreno higieno v prvih dneh po zdravljenju. Tisti, ki imajo urinsko inkontinenco, morajo biti kateterizirani neposredno pred i.v. aplikacijo 153-Sm-EDTMP in ostanejo kateterizirani še 6 ur po njej.

Absorbirane doze sevanja 153-Sm-EDTMP so prikazane v tabeli 5.

**Tabela 5.** Absorbirane doze sevanja za 153-Sm EDTMP.

Organ	Absorbirana doza sevanja (mGy/MBq)
površina kosti	6,8
rdeči kostni mozeg	1,5
spodnja stena mehurja	0,010
stena mehurja	0,10
testisi	0,005
ovarji	0,009
ledvice	0,02

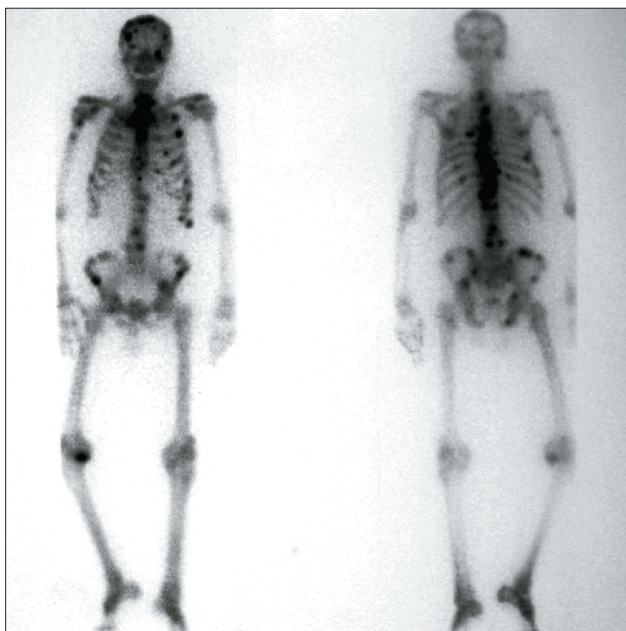
Ker 153-Sm poleg  $\alpha$ -delcev oddaja tudi  $\beta$ -sevanje (energije 103 keV), lahko razporeditev radiofarmaka v skeletu in njegov privzem v zasevkih potrdimo s posnetki vsega telesa, ki jih naredimo 2–4 ure po aplikaciji 153-Sm-EDTMP ali po 24 urah (na teh poznih posnetkih je zaradi hitrega izločanja radiofarmaka skozi ledvice zanesljivejša ocena kopičenja v metastazah v lumbosakralnem delu hrbtenice in medenici). Distribucija terapevtskega odmerka 153-Sm lexidronama 24 ur po aplikaciji je prikazana na sliki 2.

Kliničnemu odgovoru in hematološkemu učinku 153-Sm-EDTMP moramo slediti vsaj še 8 tednov po zdravljenju.

Bolečinski »flare«, ki ga opazimo redko (pri 10–13 % bolnikov), se po svojih značilnostih ne razlikuje od tistega, ki ga opažamo pri bolnikih, zdravljenih s 89-SrCl<sub>2</sub>.

Klinične izkušnje so pokazale, da 153-Sm-HEDMP učinkovito lajša bolečino pri 70–80 % bolnikov z metastazami v kosteh ter da je pri manjših zasevkih učinkovitejši kot pri obsežnejših.

Prehodna mielosupresija je navadno blaga in le redko doseže stopnjo 3–4 po merilih SZO. Število trombocitov se povprečno zmanjša za 25 %, število levkocitov pa za 20 % vrednosti pred zdravljenjem in je najmanjše 4 tedne po aplikaciji. Povprečni čas okrevanja kostnega mozga pa je 3 tedne. Klinične izkušnje kažejo, da na stopnjo mielotoksičnosti 153-Sm-EDTMP bolj kot aplicirana



**Slika 2.** Scintigram telesa 24 ur po aplikaciji  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  pri bolniku z zasevki raka prostate v kosteh.

Radiofarmak je zbran v številnih kostnih zasevkih v celotnem aksialnem skeletu, na več mestih v kalvariji, v orbiti ter v proksimalni tretjini diafize desnega humerusa. Kopičenje v desnem kolenu ustreza stanju po znani stari poškodbi.

aktivnost radiofarmaka vpliva število krvnih celic pred terapijo, predhodna terapija in intenziteta privzema radiofarmaka v metastazah (mielotoksičnost najprej pričakujemo pri bolnikih s številnimi obsežnimi in difuzno razpršenimi zasevki v skeletu). (1–6, 7)

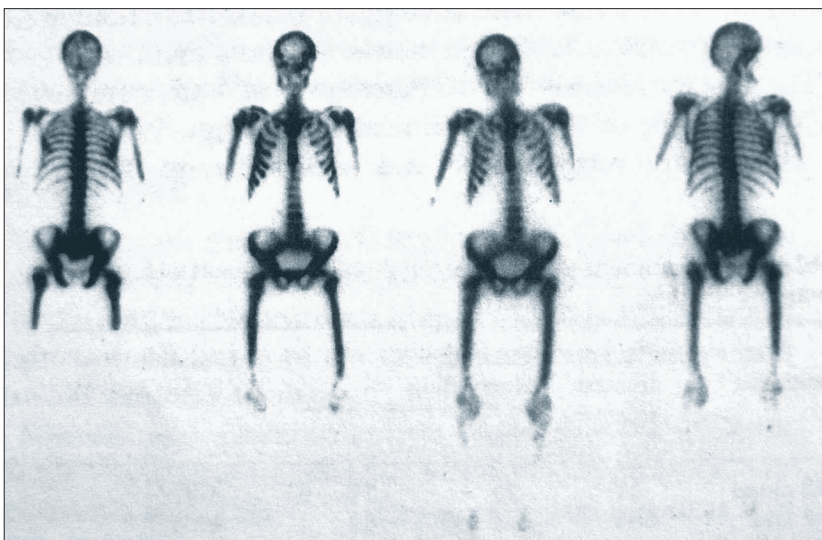
Pri bolnikih, pri katerih je treba zaradi neodzivnosti bolečine na konvencionalne analgetike hitreje doseči terapevtski odgovor, je primerna tudi uporaba renija  $^{186}\text{Re}$  ( $^{186}\text{Re}$ ) v obliki stabilnega difosfonatnega kompleksa s hidroksietiliden difosfonatom ( $^{186}\text{Re-HEDP}$ ,  $^{186}\text{Re}$  etifronat).

Radioaktivni fosfor ( $^{32}\text{P}$ ) v obliki natrijevega fosfata je bil prvi radiofarmak, ki so ga uporabili za blažitev bolečine zaradi kostnih metastaz. Kljub dobri učinkovitosti pa so ga v rutinski klinični uporabi opustili, ker je imel v primerjavi z netumorskim tkivom neugoden odnos privzema v tumorju in je bil izrazito mielotoksičen.

Blažitev metastatske bolečine v kosteh z osteotropnimi radiofarmaki je klinično uveljavljena. Izziv pa je povečanje njene učinkovitosti in zmanjšanje toksičnih pojavov. Klinične raziskave so se usmerile v oceno uspešnosti blažitve bolečine z radionuklidi kot dodatnega zdravljenja ob radio- in kemoterapiji. Pokazale so tudi, da pri bolnikih z začetnimi metastazami raka prostate v skeletu višji odmerek  $^{89}\text{SrCl}_2$

(400 MBq) odlaša nastanek nove bolečine v znanih, klinično nemanifestnih zasevkih, radiografsko pa so le v posameznih primerih ugotovili tudi regres zasevkov. Podaljšanje preživetja bolnikov z rakom prostate, ki so ga ugotavljali po visokih odmerkih  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  (92,5 MBq/kg), so žal dosegli na račun izrazite mielotoksičnosti, ki so jo poskusili ublažiti s sočasno aplikacijo citoprotektivnih zdravil, kot je amfostin. (1, 4, 9, 10)

Dejstvo, da je učinkovitost blažitve metastatske bolečine omejena z mielotoksičnostjo osteotropnih radiofarmakov, je sprožilo zanimanje za sevalce elektronov kratkega dosega. Kositer  $^{117m}\text{Sn}$  ( $^{117m}\text{Sn}^{4+}$ ) ima razpolovni čas 13,6 dneva, oddaja pa monoenergetske konverzijske elektrone, katerih energija (0,15 in 0,13 MeV) in dosež (0,2 in 0,3 mm) sta manjša od energije in dosega elektronov katerega koli od radionuklidov, ki jih uporabljamo za blaženje kostne metastatske bolečine. Energija  $\alpha$ -fotonov, ki jih oddaja  $^{117m}\text{Sn}^{4+}$ , je primerna za oceno razporeditve radiofarmaka s kamero gama. Dietil triamin pentaacetat, označen z  $^{117m}\text{Sn}^{4+}$  ( $^{117m}\text{Sn-DTPA}$ ), je pokazal optimalno stabilnost in vitro ter in vivo. Očistek iz krvi in mehkih tkiv je nekoliko počasnejši kot pri drugih radiofarmakih, ki jih uporabljamo za blažitev kostne metastatske bolečine. Do 77,6 % aktivnosti radiofarmaka se po intravenski injekciji veže v kosteh, 22,4 % pa se izloča skozi ledvice. Maksimalni privzem radiofarmaka v normalnem kostnem tkivu zasledijo 24 ur po aplikaciji, kopičenje v skeletnih zasevkih pa je postopno in je najvišje 3–7 dni po aplikaciji, primerljivo pa je s privzemom s tehnejcem  $^{99m}\text{Tc}$  označenimi difosfonati, kot je vidno na sliki 3. (9, 10)



**Slika 3.** Primerjava kopičenja  $^{117m}\text{Sn-DTPA}$  po zdravljenju (na sliki levo) s kopičenjem  $^{99m}\text{Tc}$ -metilen difosfonata ( $^{99m}\text{Tc-MDP}$ ) na scintigramu skeleta pred zdravljenjem (na sliki desno) pri bolniku z razsejanim rakom prostate in difuzno povečanim privzemom radiofarmaka v celotnem aksialnem skeletu in v dolgih kosteh – »superscan« (prevzeto iz: 10).

Zaradi ugodnih fizikalnih značilnosti  $^{117m}\text{Sn-DTPA}$  ocenjena inicialna absorbirana doza v zasevkih presega tisto, ki jo dosežemo pri zdravljenju z  $^{89}\text{SrCl}_2$ , optimalen odnos kopičenja v kostnini v primerjavi s kostnim mozgom (tabela 6) pa zagotavlja minimalno mielotoksičnost.

**Tabela 6.** Absorbirane doze sevanja v kostnini in v kostnem mozgu za radiofarmake, ki se uporabljajo za blažitev metastatske bolečine v kosteh.

	Absorbirana doza sevanja (mGy/MBq)		
	kostnina	kostni mozeg	kost/kostni mozeg
89-Sr Cl <sub>2</sub>	17	11	1,6
153-Sm-EDTMP	6,8	1,5	4,5
186-Re-HEDMP	1,4	1,3	1,07
117m-Sn <sup>4+</sup> -DTPA	176	26,5	6,6

Dosedanje klinične študije, v katerih so za paliacijo aplicirali 5,3 ali 6,6 MBq/kg bolnikove telesne teže, so pokazale odgovor pri 75 % bolnikov (60–83 %) in popoln odgovor – začasno, popolno opustitev analgetikov – pri 30 %. Povprečen čas do odgovora je bil pri višjem odmerku 5–8 dni, mielotoksičnost (blago zmanjšanje števila levkocitov, brez spremljajoče trombocitopenije) pa so opazili le pri posameznih primerih. (9, 10) 117m-Sn-DTPA utegne biti radiofarmak izbire za lajšanje bolečin zaradi kostnih metastaz z minimalnimi stranskimi učinki.

#### Viri

- Lewington V. J.: Bone-Seeking Radionuclides for Therapy. *J Nucl Med*, 2005; 46(1, Suppl): S38–S47.
- Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR: Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases. *s J Nucl Med*, 2004; 45(8): 1358–1364.
- McEwan AJB: Nuclear medicine in tumor diagnosis and therapy: Palliation of Bone Pain. V: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, Eds: Murray IPC, Ell PJ. Churchill Livingstone 2004. 1083–1099.
- Mertens WC, Filipczak LA, Ben-Josef E, Davis LP, Porter AT: Systemic Bone-Seeking Radionuclides for Palliation of Painful Osseous Metastases: Current Concepts. *CA Cancer J Clin*, 1998; 48(6): 361–372.
- Silberstein EB: Radiopharmaceutical Therapy of Osseous Metastatic Disease. V: *Nuclear Oncology: Diagnosis and Therapy*, Eds: Khalkali I, Maublant J, Goldsmith SJ. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2001: 102–109.
- Guidelines for treatment of refractory metastatic bone pain. European Association of Nuclear Medicine, The EANM Radionuclide Therapy Committee, 2002.
- Maini CL, Bergomi S, Romano L, Sciuto R: 153Sm-EDTMP for bone palliation in skeletal metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004; 31 (Suppl1): S171–S178.
- Berna L, Carrio I, Alonso C, Ferre J, Estorch M, Torres G: Bone pain palliation with strontium-89 in breast cancer patients with bone metastases and refractory bone pain. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1101–1104.
- Srivastava SC: Bone-seeking Therapeutic Radiopharmaceuticals. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 2002; 45: 45–55.
- Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC et al: Tin-117m(4+)-DTPA for palliation of pain from osseous metastases: a pilot study. *J Nucl Med* 1995; 36: 7s25–729.