

PALIATIVNÍ ANALGETICKÁ TERAPIE KOSTNÍCH METASTÁZ SAMARIEM-153-EDTMP U PACIENTŮ S HORMONÁLNĚ REFRAKTERNÍM KARCINOMEM PROSTATY

PALLIATIVE RADIONUCLIDE THERAPY FOR PAINFUL BONE
METASTASES IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Jiří Doležal

Oddělení nukleární medicíny LF UK a FN,
Hradec Králové

Došlo: 15. 3. 2008.
Přijato: 25. 7. 2008.

Kontaktní adresa

MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.
Oddělení nukleární medicíny FN
Sokolská 408, 500 05 Hradec Králové
e-mail: dolezal@fnhk.cz

Souhrn

Doležal J. Paliativní analgetická terapie kostních metastáz Samariem-153-EDTMP u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty

Cíl:

Prezentovat výsledky paliativní léčby ¹⁵³Samariem-EDTMP u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty a bolestivými kostními metastázami.

Materiál a metoda:

Celkem jsme i.v. aplikovali ¹⁵³Samarium-EDTMP u 38 pacientů s bolestivými kostními metastázami při karcinomu prostaty.

Průměrná aplikovaná aktivita byla 40 MBq/kg hmotnosti pacienta. 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 45 % pacientů, částečný analgetický efekt u 30 % a bez efektu bylo 23 % pacientů. Za 3 měsíce po aplikaci byl významný analgetický efekt u 40 % pacientů, částečný u 30 % pacientů a bez efektu bylo 30 % 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 tři pacienti vykazovali po přechodnou dobu hematologickou toxicitu 3. stupně. Většina pacientů měla toxicitu 1. či 2. stupně.

Závěr:

Analgetický efekt různého stupně po jedné aplikaci ¹⁵³Samaria-EDTMP byl pozorován ještě za tři měsíce u 70 % pacientů.

Klíčová slova:

bolest kostí, metastázy ve skeletu, karcinom prostaty, ¹⁵³Samarium-EDTMP.

Summary**Doležal J. Palliative radionuclide therapy for painful bone metastases in patients with prostate cancer****Aim:**

To present results of the Samarium-153-EDTMP systemic radionuclide treatment in patients with hormone-refractory prostate cancer and painful bone metastases.

Material and methods:

Thirty-eight men (aged 50–83, mean 70 years) with bone disseminated hormone-refractory prostate cancer and bone pain received ¹⁵³Samarium-EDTMP. Mean applied dosage was 40 MBq per kg of patient's body weight. 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 45% and 40% of patients, mild relief in 32% and

30% and no effect in 23% and 30% 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 ¹⁵³Sm-EDTMP treatment. None of the patients showed haematological toxicity grade 4, and only 3 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 ¹⁵³Sm-EDTMP bone pain palliation was observed in 70% of patients for three months. The haematological toxicity after ¹⁵³Sm-EDTMP treatment was mild and transient.

Key words:

bone pain, prostate cancer, bone metastases, ¹⁵³Samarium-EDTMP.

ÚVOD

U části pacientů s karcinomem prostaty (35 až 85%) se i přes veškerou léčbu dříve či později objeví kostní metastázy (1). Kostní bolesti se poté objevují u 75% pacientů s metastázami (2). Bolest snižuje kvalitu pacientova života, mobilitu a má negativní dopad na jeho psychiku (2).

Jednou z možností, jak bolest zmírnit či zcela odstranit, je aplikace ionizujícího záření do místa metastáz. Není zcela jasné, proč kost po ozáření přestává bolet (3, 4). Pravděpodobných je několik vysvětlení:

- a) jsou ovlivněna nervová zakončení, která procházejí vrstvou osteoblastů (4);
- b) dochází k změně pH (4);
- c) je ovlivněna nervová aferentace periostu, která je rozhodující pro registraci bolesti (4);
- d) redukce masy nádoru s následným snížením intraoseálního tlaku a rozpínání endostu (3);

- e) snížená tvorba cytokinů a dalších chemických mediátorů v místech nádorové invaze (3).

Současná medicína disponuje dvěma způsoby aplikace ionizujícího záření do místa metastáz: zevní ozáření – lokální či velkoobjemové (1, 4) anebo systémová intravenózní metabolická aplikace osteotropních terapeutických radiofarmak, jako je ¹⁵³Samarium-EDTMP (1, 5). Toto radiofarmakum emituje beta záření (6) a koncentruje se v oblastech se zvýšenou osteoblastickou aktivitou (7).

¹⁵³Samarium je kombinovaný zářič. Emituje beta záření (71%) a gama záření (29%). Energie beta záření jsou 640 keV (30%), 710 keV (50%), 810 keV (20%). Energie gama záření je 103 keV (7, 8). Terapeutický účinek má beta záření, jehož dosah v kosti je 1,7 mm a v měkkých tkáních 3,1 mm (7). Gama záře-

ní umožňuje scintigraficky zobrazit distribuci ^{153}Sm -EDTMP do kostních metastáz po jeho i.v. aplikaci (7). Fyzikální poločas ^{153}Sm je 46,3 hodin (9), a proto může být podána vysoká aplikovaná aktivita (7). Doporučená aplikovaná aktivita je 37–55 MBq/kg (10).

^{153}Sm je spojeno v poměru 1 : 1 s bifosfonátem, v tomto případě s etylen-diamino-tetrametyl fosfonátem (EDTMP) (7). EDTMP je pyrofosfátový analog, který je podobný bifosfonátům a radiofarmakům pro diagnostické scanování skeletu (7), jako je např. medronát (MDP) označený $^{99\text{mTc}}$. Kolem kostní metastázy existuje vrstva přestavby kosti, v níž jsou osteoblasty a která vychytává sloučeninu s radioaktivním izotopem (4). Komplex ^{153}Sm -EDTMP má afinitu ke kostní tkáni a koncentruje se chemiabsorpce v oblastech zvýšené osteoblastické aktivity, kde je spojován s krystalky hydroxyapatitu (4). Biodistribuce ^{153}Sm -EDTMP a $^{99\text{mTc}}$ -MDP v normálním skeletu a v metastázách je velmi podobná (11), tudíž scany ze scintigrafie skeletu po aplikaci ^{153}Sm -EDTMP jsou podobné scanům skeletu získaným po aplikaci diagnostického $^{99\text{mTc}}$ -MDP (12). ^{153}Sm -EDTMP je velmi rychle vázáno do skeletu (13) s minimální akumulací v měkkých tkáních (14). Záchyt ^{153}Sm -EDTMP ve skeletu závisí na počtu a rozsahu metastáz a pohybuje se mezi 55–75 % aplikované aktivity (7). ^{153}Sm -EDTMP, které není navázáno do skeletu, se vylučuje močí v průběhu 6 hodin (11).

Léčba ^{153}Sm -EDTMP má indikace a kontraindikace. Mezi indikace patří mnohočetné osteoblastické metastázy ve skeletu s těžkými skeletálními bolestmi, které se nedají dostat pod kontrolu analgetiky, a pozitivní celotělová scintigrafie skeletu s $^{99\text{mTc}}$ -MDP. Do kontraindikací patří anémie, $\text{Hb} < 100 \text{ g/l}$, leukopenie, leukocyty $< 4 \times 10^9/\text{l}$ (7), trombocytopenie, trombocyty $< 150 \times 10^9/\text{l}$ (15), renální insuficience (16, 17), nedostatečný interval od předchozí myelotoxické léčby, jako je zevní aktinoterapie či chemoterapie (17), Karnofského index mobility menší než 30 (17), kostní metastázy „negativní“ na kostní scintigrafii s $^{99\text{mTc}}$ -MDP (17), 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 (18), přítomnost míšní komprese (19), léčba neaktivními fosfonáty v minulých 6 týdnech (19).

METODA

Před terapeutickou aplikací ^{153}Sm -EDTMP jsme provedli celotělovou scintigrafii skeletu s $^{99\text{mTc}}$ -MDP na dvouhlavé digitální gamakameře s celotělovým posunem. Zhodnotili jsme rozsah a charakter metastáz. Dále jsme před aplikací vyšetřili krevní obraz. Hodnotili jsme Karnofského index mobility (2, 20), analgetické skóre (WHO stupnice – 1. stupeň neopioidní analgetika, 2. stupeň slabé opioidy, 3. stupeň – silné opioidy) a index bolesti – numerická škála bolesti 0–9 (21).

Pacient byl krátkodobě hospitalizován (2 dny) na lůžkové stanici oddělení nukleární medicíny na jednolůžkovém pokoji se stěnami stíněnými barytem, kde WC je napojeno na vymírací jímky radioaktivních odpadních vod. Po přijetí pacienta na lůžko jsme aplikovali intravenózně ^{153}Sm -EDTMP. Před a po aplikaci byl pacient řádně hydratován. Během 6 hodin se močí vyloučilo ^{153}Sm -EDTMP, které nebylo navázáno do skeletu (11). Dostatečná hydratace snížila radiační zátěž močového měchýře. Druhý den po aplikaci jsme zobrazili biodistribuci ^{153}Sm -EDTMP ve skeletu pomocí celotělové scintigrafie, s využitím scintigrafické detekovatelnosti gama záření emitovaného ^{153}Sm . Pík gama záření v gama kameře jsme nastavili na energii 100 keV a okno 10 %. Kolimátory jsme použili pro nízké energie, paralelní s dobrým rozlišením (LEHR).

Pacient byl ambulantně kontrolován za 1 a 3 měsíce po aplikaci. Vyšetřovali jsme krevní obraz. Hematologická toxicita byla stanovena podle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2,0, March 1998. Dále jsme hodnotili Karnofského index mobility, analgetické skóre (WHO), index bolesti (numerická škála bolesti) a celkový 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 body, bez efektu – bez poklesu či pokles indexu bolesti o 1–2 body). Také jsme opět provedli celotělovou scintigrafii skeletu s $^{99\text{mTc}}$ -MDP a posoudili kostní přestavbovou aktivitu metastáz.

MATERIÁL

Celkem u 38 pacientů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty a bolestivými kost-

ními metastázami jsme provedli intravenózní aplikaci ^{153}Sm -EDTMP. Průměrný věk pacientů byl 70 let (od 50 do 83 let). Průměrná aplikovaná aktivita ^{153}Sm -EDTMP činila 40 MBq na kilogram hmotnosti pacienta. Aplikace ^{153}Sm -EDTMP probíhala v časovém období od 9/1998 do 7/2007.

VÝSLEDKY

Za 1 měsíc po aplikaci ^{153}Sm -EDTMP 13 % pacientů vykazovalo kompletní analgetický efekt, významný analgetický efekt mělo 32 % pacientů, částečný analgetický efekt 32 % pacientů a bez efektu bylo 23 % pacientů. Za 3 měsíce po aplikaci 8 % pacientů vykazovalo kompletní analgetický efekt, významný analgetický efekt mělo 32 % pacientů, částečný 30 % pacientů a bez efektu bylo 30 % pacientů. Průměrná hodnota indexu bolesti před a po léčbě ^{153}Sm -EDTMP 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.

Index bolesti u pacientů s karcinomem prostaty se **za 1 měsíc** změnil následujícím způsobem: **z indexu bolesti 6 bazálně** – jeden pacient měl index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1–9; **z indexu bolesti 7 bazálně** – jeden pacient měl index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1, jeden pacient měl index bolesti 2, jeden pacient měl index bolesti 3, žádný pacient neměl index bolesti 4, jeden pacient měl index bolesti 5, žádný pacient neměl index bolesti 6, 7, 8 a 9; **z indexu bolesti 8 bazálně** – dva pacienti měli index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1, dva pacienti měli index bolesti 2, čtyři pacienti měli index bolesti 3, dva pacienti měli index bolesti 4, pět pacientů mělo index bolesti 5, žádný pacient neměl index bolesti 6, jeden pacient měl index bolesti 7, dva pacienti měli index bolesti 8 a žádný pacient neměl index bolesti 9; **z indexu bolesti 9 bazálně** – dva pacienti měli index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1 a 2, jeden pacient měl index bolesti 3, čtyři pacienti měli index bolesti 4, žádný pacient neměl index bolesti 5, čtyři pacienti měli index bolesti 6, čtyři pacienti měli index 7 a žádný pacient neměl index bolesti 8 a 9.

Index bolesti u pacientů s karcinomem prostaty se **za 3 měsíce** změnil následujícím způsobem: **z indexu bolesti 6 bazálně** – jeden

Tab. 1. Index bolesti podle numerické škály 0–9 před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě ^{153}Sm -EDTMP. Průměrná hodnota $\pm$ SD

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
Index bolesti	8,2 $\pm$ 0,7	4 $\pm$ 2,4	4,5 $\pm$ 2,3

Tab. 2. Rozdělení pacientů podle indexu bolesti (numerická škála 0–9) před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě ^{153}Sm -EDTMP

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
0	–	6	4
1	–	–	–
2	–	3	3
3	–	6	6
4	–	6	3
5	–	6	8
6	1	4	8
7	4	5	1
8	18	2	5
9	15	–	–

pacient měl index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1–9; **z indexu bolesti 7 bazálně** – jeden pacient měl index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1, jeden pacient měl index bolesti 2, žádný pacient neměl index bolesti 3 a 4, dva pacienti měli index bolesti 5, žádný pacient neměl index bolesti 6, 7, 8 a 9; **z indexu bolesti 8 bazálně** – dva pacienti měli index bolesti 0, žádný pacient neměl index bolesti 1, jeden pacient měl index bolesti 2, pět pacientů mělo index bolesti 3, žádný pacient neměl index bolesti 4, čtyři pacienti měli index bolesti 5, tři pacienti měli index bolesti 6, jeden pacient měl index bolesti 7, dva pacienti měli index bolesti 8 a žádný pacient neměl index bolesti 9; **z indexu bolesti 9 bazálně** – žádný pacient neměl index bolesti 0 a 1, jeden pacient měl index bolesti 2 a 3, tři pacienti měli index bolesti 4, dva pacienti měli index bolesti 5, pět pacientů mělo index bolesti 6, žádný pacient neměl index 7, tři pacienti měli index bolesti 8 a žádný pacient neměl index bolesti 9.

Ústup kostních bolestí byl provázen mírným zlepšením mobility pacienta. Tato okolnost je zobrazena v tabulkách 3 a 4 – průměrné hodnoty Karnofského indexu mobility (tab. 3) a v rozdělení pacientů podle Karnofského indexu mobility (tab. 4).

Tab. 3. Karnofského index mobility před léčbou a za 1 a 3 měsíce po i.v. aplikaci ^{153}Sm -EDTMP (průměrná hodnota $\pm$ SD)

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
Karnofského index mobility	60 % $\pm$ 8 %	70 % $\pm$ 14 %	70 % $\pm$ 17 %

Tab. 4. Rozdělení pacientů podle Karnofského indexu mobility před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě ^{153}Sm -EDTMP

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
10 %	–	–	–
20 %	–	–	1
30 %	–	1	1
40 %	1	1	1
50 %	16	3	4
60 %	16	12	11
70 %	4	9	7
80 %	1	7	7
90 %	–	4	5
100 %	–	1	1

Karnofského index mobility pro karcinom prostaty **za 1 měsíc** se změnil následujícím způsobem: **z indexu mobility 40 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 30 %; **z indexu mobility 50 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 40 %, čtyři pacienti měli index mobility 50 %, osm pacientů mělo index mobility 60 %, jeden pacient měl index mobility 70 % a dva pacienti měli index mobility 80 %; **z indexu mobility 60 % bazálně** – tři pacienti měli index mobility 60 %, sedm pacientů mělo index mobility 70 %, čtyři pacienti měli index mobility 80 %, dva pacienti měli index mobility 90 %; **z indexu mobility 70 % bazálně** – dva pacienti měli index mobility 80 %, dva pacienti měli index mobility 90 %; **z indexu mobility 80 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 100 %.

Karnofského index mobility pro karcinom prostaty **za 3 měsíce** se změnil následujícím způsobem: **z indexu mobility 40 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 20 %; **z indexu mobility 50 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 30 %, jeden pacient měl index mobility 40 %, tři pacienti měli index mobility 50 %, osm pacientů mělo index mobility 60 %, jeden pacient měl index mobility 70 % a dva pacienti měli index mobility 80 %;

z indexu mobility 60 % bazálně – jeden pacient měl index mobility 50 %, tři pacienti měli index mobility 60 %, šest pacientů mělo index mobility 70 %, čtyři pacienti měli index mobility 80 %, dva pacienti měli index mobility 90 %; **z indexu mobility 70 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 80 %, tři pacienti měli index mobility 90 %; **z indexu mobility 80 % bazálně** – jeden pacient měl index mobility 100 %.

Ústup kostních bolestí byl provázen také mírným poklesem potřebné dávky analgetik. Tabulka 5 poté ukazuje rozdělení pacientů podle analgetického skóre (stupnice WHO). V tabulce 6 je zobrazeno rozdělení pacientů podle analgetického skóre.

Analgetické skóre u pacientů s karcinomem prostaty **za 1 měsíc** se změnilo následujícím způsobem: **z analgetického skóre 1 bazálně** – dva pacienti měli analgetické skóre 0, pět pacientů mělo analgetické skóre 1 a žádný pacient neměl analgetické skóre 2 a 3; **z analgetického skóre 2 bazálně** – šest pacientů mělo analgetické skóre 0, šest pacientů mělo analgetické skóre 1, deset pacientů mělo analgetické skóre 2 a žádný pacient neměl analgetické skóre 3; **z analgetického skóre 3 bazálně** – žádný pacient neměl analgetické skóre 0 a 1, jeden pacient měl analgetické skóre 2 a osm pacientů mělo analgetické skóre 3.

Analgetické skóre u pacientů s karcinomem prostaty **za 3 měsíce** se změnilo následujícím způsobem: **z analgetického skóre 1 bazálně** – jeden pacient měl analgetické skóre 0, pět pacientů mělo analgetické skóre 1, jeden pacient měl analgetické skóre 2 a žádný pacient neměl analgetické skóre 3; **z analgetického skóre 2 bazálně** – pět pacientů mělo analgetické skóre 0, pět pacientů mělo analgetické skóre 1, jedenáct pacientů mělo analgetické skóre 2 a jeden pacient měl analgetické skóre 3; **z analgetického skóre 3 bazálně** – žádný pacient neměl analgetické skóre 0, 1, a 2 a devět pacientů mělo analgetické skóre 3.

Aplikace ^{153}Sm -EDTMP měla mírnou a přechodnou hematologickou toxicitu, která vrcholila za 1 měsíc po aplikaci. V tabulce číslo 7 je zobrazeno rozdělení pacientů podle stupňů hematologické toxicity. Je patrné, že žádný pacient po léčbě ^{153}Sm -EDTMP neměl 4. stupeň hematologické toxicity dle NCI Common Toxicity Criteria a pouze tři (8 %) pacienti měli 3. stupeň hematologické toxicity po aplikaci ^{153}Sm -EDTMP.

Tab. 5. Analgetické skóre podle stupnice WHO před léčbou a 1 a 3 měsíce po i.v. aplikaci $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (1 – neopioidní analgetika, 2 – slabé opioidy, 3 – silné opioidy) (průměrná hodnota $\pm$ SD)

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
Analgetické skóre	2,1 $\pm$ 0,6	1,5 $\pm$ 1	1,7 $\pm$ 1

Tab. 6. Rozdělení pacientů podle analgetického skóre (stupnice WHO) před léčbou a za 1 a 3 měsíce po léčbě $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ (1 – neopioidní analgetika, 2 – slabé opioidy, 3 – silné opioidy)

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
0	–	8	6
1	7	11	10
2	22	11	12
3	9	8	10

Tab. 7. Rozdělení pacientů podle stupňů hematologické toxicity dle National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 2.0, March 1998 před a 1 a 3 měsíce po léčbě $^{153}\text{Sm-EDTMP}$

	Bazálně	1 měsíc p.a.	3 měsíce p.a.
0	21 (55 %)	3 (8 %)	6 (16 %)
1	17 (45 %)	21 (55 %)	21 (55 %)
2	–	13 (34 %)	8 (21 %)
3	–	1 (3 %)	3 (8 %)
4	–	–	–

Hematologická toxicita u pacientů s karcinomem prostaty se za **1 měsíc** změnila následujícím způsobem: z **hematologické toxicity stupně 0 bazálně** – tři pacienti měli hematologickou toxicitu stupně 0, dvanáct pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 1, pět pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 2 a jeden pacient měl hematologickou toxicitu stupně 3; z **hematologické toxicity stupně 1 bazálně** – žádný pacient neměl hematologickou toxicitu stupně 0, devět pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 1, osm pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 2 a žádný pacient neměl hematologickou toxicitu stupně 3.

Hematologická toxicita u pacientů s karcinomem prostaty se za 3 měsíce se změnila následujícím způsobem: z **hematologické toxicity stupně 0 bazálně** – pět pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 0, dvanáct pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 1, tři pacienti měli hematologickou toxicitu

stupně 2 a jeden pacient měl hematologickou toxicitu stupně 3; z **hematologické toxicity stupně 1 bazálně** – jeden pacient měl hematologickou toxicitu stupně 0, deset pacientů mělo hematologickou toxicitu stupně 1, čtyři pacienti měli hematologickou toxicitu stupně 2 a dva pacienti měli hematologickou toxicitu stupně 3.

DISKUSE

Terapeutická i.v. aplikace $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ představovala v naší studii efektivní způsob zmírnění kostních bolestí u pacientů generalizovaným nádorovým postižením skeletu u hormonálně rezistentního karcinomu prostaty. V naší studii došlo k ústupu bolestí u 70 % pacientů metastatickým postižením skeletu u karcinomu prostaty. To je výsledek, který je podobný údajům v literatuře. Klinické studie po aplikaci 150 MBq ^{89}Sr -chloridu ukazují ústup bolesti až u 80 % pacientů s karcinomem prostaty (22). Kraeber-Bodere et al. (23) popisuje soubor 94 pacientů s karcinomem prostaty, kde po aplikaci ^{89}Sr -chloridu (150 MBq) dochází ke snížení bolesti u 78 % pacientů. Pons et al. (2) aplikoval 148 MBq ^{89}Sr -chloridu u 50 pacientů s karcinomem prostaty a bolestivými kostními metastázami. Dobrá odpověď na léčbu byla u 64 % pacientů, částečná u 25 % pacientů a bez odezvy bylo 11 % pacientů. Kasalický et al. (24) ve své studii popisuje 118 pacientů s bolestivými metastázami ve skeletu, převážně u rakoviny prostaty, prsu a plic, kteří byli léčeni intravenózní aplikací 150 MBq ^{89}Sr -chloridu. Kompletní zlepšení bylo u 7,6 % pacientů, podstatné zlepšení u 47,5 %, mírné zlepšení mělo 40,7 % a bez zlepšení bylo pozorováno 4,2 % pacientů. Fuster et al. (25) provedl aplikaci ^{89}Sr -chloridu o aktivitě 148 MBq u 53 pacientů s karcinomem prostaty s bolestivými kostními metastázami, 17 pacientů dostalo dvě a více dávek. Efekt ^{89}Sr -chloridu byl hodnocen za 3 měsíce po léčbě. Dobrá odpověď byla u 65 %, částečná odpověď byla u 24 % pacientů a bez odpovědi bylo 11 % pacientů. Giannakenas et al. (26) hodnotil efektivitu podání 1302,4 MBq $^{186}\text{Re-HEDP}$ u 25 pacientů (19 pacientů karcinom prostaty, 5 pacientů karcinom prsu a 1 pacient nemalobuněčný karcinom plic) s bolestivými metastázami ve skeletu. U 80 % pacientů (20 z 25) byl efekt významný, mírný byl u 3 pacientů

(12%) a bezvýznamný efekt byl u 2 pacientů. Resche et al. (15) provedl studii, kde 54 pacientů (32 karcinom prostaty, 16 karcinom prsu, 2 karcinom plic, 5 jiný typ karcinomu) dostalo jednu dávku ^{153}Sm -EDTMP o aktivitě 18,5 MBq/kg a 59 pacientů (35 karcinom prostaty, 20 karcinom prsu, 4 jiný typ karcinomu) jednu dávku ^{153}Sm -EDTMP o aktivitě 37 MBq/kg. Všichni pacienti měli bolestivé kostní metastázy. U pacientů v první skupině, kde dostali 18,5 MBq/kg ^{153}Sm -EDTMP, došlo k ústupu bolesti u 55 % pacientů za 4 týdny po aplikaci a ve druhé skupině (37 MBq/kg) došlo k ústupu bolesti u 70 % pacientů za 4 týdny po aplikaci. Jiang et al. (12) provedl aplikaci ^{153}Sm -EDTMP o aktivitě 29,6 MBq/kg hmotnosti pacienta u 40 pacientů s metastázami ve skeletu. Ke zmírnění bolesti a zlepšení kvality života došlo u 82,5 % pacientů. Modoni et al. (27) provedl aplikaci ^{153}Sm -EDTMP u 84 pacientů s bolestivými kostními metastázami (69 karcinom prostaty, 7 karcinom prsu, 8 další typy karcinomu). Dvě dávky dostalo 16 pacientů a 2 pacienti dostali tři dávky, ostatní pacienti dostali po jedné dávce ^{153}Sm -EDTMP. Aplikovaná aktivita ^{153}Sm v této studii byla 37 MBq/kg. Hodnocení odpovědi bylo prováděno za 3 měsíce po aplikaci. Kompletní odpověď byla zaznamenána u 22 pacientů, částečná odpověď u 35 pacientů a bez odpovědi bylo 27 pacientů.

Vedlejším účinkem léčby ^{153}Sm -EDTMP, kdy dochází k ozáření kmenových buněk v kostní dřeni (28), je přechodná myelosuprese. Hematologická toxicita se v naší studii jevila mírná a přechodná, vrcholila za 1 měsíc po aplikaci. Pouze 3 pacienti (8 %) mělo 3. stupeň za 1 měsíc po aplikaci ^{153}Sm -EDTMP a žádný pacient neměl 4. stupeň hematologické toxicity. Tyto výsledky jsou podobné údajům v literatuře. Například Lovera et al. (29) provedl aplikaci 37–74 MBq/kg ^{153}Sm -EDTMP u 20 pacientů s bolestivými kostními metastázami u karcinomu prostaty, prsu a ledvin. Hematologická toxicita byla pozorována v 68 % případů – I. stupeň dle stupnice WHO byl u 21 % pacientů, II. stupeň byl u 37 % pacientů, III. stupeň byl u 11 % pacientů a žádný pacient neměl stupeň IV. Sartor et al. (30) provedl 101 aplikaci 37 MBq/kg ^{153}Sm -EDTMP u pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty. Více než 95 % pacientů v této placebem kontrolované studii mělo 2., či nižší stupeň hematologické toxicity pro leukocyty a trombocyty. Hematologická toxicita 3. stupně byla

zaznamenána u 3 % pacientů pro trombocyty a u 5 % pacientů pro leukocyty. Žádný pacient neměl 4. stupeň hematologické toxicity pro trombocyty a leukocyty. Celkem 11 % pacientů mělo 3. stupeň hematologické toxicity pro pokles hemoglobinu a 1 pacient měl 4. stupeň hematologické toxicity z důvodu anémie. Daftermou et al. (16) provedl hodnocení radionuklidové léčby u pacientů s bolestivými kostními metastázami u karcinomu prostaty (527 aplikací ^{89}Sr -chloridu o aktivitě 148 MBq a 83 aplikací ^{186}Re -HEDP o aktivitě 1295 MBq). Pokles trombocytů a leukocytů v této studii začal od druhého nebo třetího týdne, okolo 4. až 6. týdne kulminoval a v následujících 2 měsících došlo k postupnému zlepšování hodnot leukocytů a trombocytů. 1. stupeň hematologické toxicity dle WHO byl ve většině případů, 2. stupeň byl u 14,8 % pacientů a stupeň > 2. byl v 7,4 % případů u trombocytů.

Zvolená aplikovaná aktivita 40 MBq na kg hmotnosti pacienta ^{153}Sm -EDTMP v naší studii je v doporučeném dávkovém rozmezí 37–55 MBq/kg (10). Pouze v některých studiích (31, 32) byla zvyšována aplikovaná aktivita ^{153}Sm -EDTMP až na 111 MBq/kg. Např. Alberts et al. (31) popisuje studii, kde 28 pacientů obdrželo 28 MBq/kg ^{153}Sm -EDTMP, 35 pacientů obdrželo 56 MBq/kg ^{153}Sm -EDTMP a 19 pacientů obdrželo 111 MBq/kg ^{153}Sm -EDTMP. Ve všech třech dávkových hladinách bylo dosaženo adekvátní kontroly bolesti u 78–95 % pacientů. V této studii nebylo evidentní, že zvyšující se aplikovaná aktivita vede k lepší a delší kontrole bolesti, nádorové odpovědi a přežívání, ale toxicita se zvyšuje. Collins et al. (32) popisuje soubor 52 pacientů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty s metastázami ve skeletu, kteří byli léčeni ^{153}Sm -EDTMP od aktivity 18,5 MBq/kg, která byla zvyšována po 18,5 MBq/kg až na 111 MBq/kg. Toxicita byla výhradně hematologická v nejvyšších dávkových hladinách. Podobnou studii se zvyšující se dávkou ^{153}Sm -EDTMP provedl také Olea et al. (19), který provedl aplikaci ^{153}Sm -EDTMP celkem u 417 pacientů (118 pacientů obdrželo 18,5 MBq/kg, 196 pacientů obdrželo 37 MBq/kg, 103 pacientů obdrželo 55 MBq/kg) s různým primárním nádorem. K ústupu bolesti došlo celkově u 73 % pacientů, přičemž ve skupině 18,5 MBq/kg byla analgetická odpověď u 76,3 % pacientů, ve skupině 37 MBq/kg byla analgetická odpověď u 68,4 % pacientů a ve skupině 55 MBq/kg byla analgetická odpověď u 72,7 % pacientů. Zmírnění bolesti ve

všech třech dávkových hladinách bylo nezávislé na aplikované aktivitě. Ve většině případů byl pozorován přechodný a reverzibilní pokles hladiny trombocytů a leukocytů (hematologická toxicita stupně 1 a 2). Hematologická toxicita stupně 3 a 4 byla nalezena ve všech skupinách, obzvláště u těch pacientů, kteří obdrželi vyšší dávku a popisuje lineární korelaci mezi aplikovanou aktivitou a hematologickou toxicitou.

Otázku závislosti paliativního efektu na stoupající dávce radiofarmaka řešil ve své práci Eary et al. (13), který zkoumal poměr vazby ^{153}Sm -EDTMP mezi kostní nádorovou lézí a normální kostí v závislosti na aplikované aktivitě. Celkem 20 pacientů s hormonálně rezistentním karcinomem prostaty bylo rozděleno do 5 skupin se vzestupnou aplikovanou aktivitou ^{153}Sm -EDTMP (37 MBq/kg, 55,5 MBq/kg, 74 MBq/kg, 92,5 MBq/kg a 111 MBq/kg). Poměr kostní nádorové léze k normální kosti v první skupině byl $4,9 \pm 3,0$, ve druhé $3,1 \pm 2,8$, ve třetí $2,7 \pm 1,9$, ve čtvrté $4,6 \pm 3,6$ a v páté skupině $6,7 \pm 4,1$. Z tohoto vyplývá, že nejlepších hodnot poměru se dosahuje při dávkování 37 MBq/kg a 92,5 a 111 MBq/kg. Jelikož vyšší aplikované aktivity ^{153}Sm -EDTMP zvyšují hematologickou toxicitu, jak bylo uvedeno výše, nejpříjemnější je tak aplikovaná aktivita 37 MBq/kg, která byla také použita v naší studii.

Zajímavou studii provedl Wang et al. (4), který srovnal účinek podání ^{153}Sm -EDTMP a pamidronátu disodného u pacientů s bolestivými kostními metastázami. Celkem 18 pacientů s histopatologicky potvrzenou malignitou a mnohočetnými kostními metastázami bylo randomizováno do dvou skupin po 9 pacientech v každé. Skupina A byla léčena se ^{153}Sm -EDTMP, zatímco skupina B byla léčena pamidronátem disodným. Skóre bolesti u každého pacienta před a po léčbě bylo hodnoceno pomocí „Vizuální analogové škály“. Ve skupině A (^{153}Sm -EDTMP) 2 pacienti (22,2 %) měli mírnou odpověď a 7 pacientů (77,8 %) mělo efektivní analgetickou odpověď, tzn., že ^{153}Sm -EDTMP bylo efektivní u 77,8 % pacientů s bolestivými kostními metastázami. Po ^{153}Sm -EDTMP byla přítomna mírná a reverzibilní myelosuprese s návratem leukocytů a trombocytů do výchozích hodnot po 6 týdnech od podání ^{153}Sm -EDTMP. Ve skupině B (pamidronat disodný) u 4 pacientů (44,4 %) byla léčba bez efektu, v 1 případě (11,1 %) byla analgetická odpověď mírná, ve 3 případech

(33,3 %) byla odpověď efektivní a u 1 pacienta (11,1 %) byla odpověď vynikající, tj., terapeutická efektivita pamidronátu disodného byla u 44,4 % pacientů. Nebyla zaznamenána žádná hematologická toxicita. Závěr z této studie byl, že terapeutická efektivita ^{153}Sm -EDTMP je vyšší než u pamidronátu disodného (pro zmírnění bolesti trvající více než 3 týdny), ale léčba ^{153}Sm -EDTMP vykazuje vyšší hematologickou toxicitu než léčba pamidronátem disodným.

Na závěr diskuze bych rád citoval práci Tu et al. (33), která řeší otázku simultánního podání radionuklidu a chemoterapie. Autoři (33) u 34 pacientů s hormonálně refrakterním karcinomem prostaty aplikovali osteotropní radionuklid ^{89}Sr -chlorid, a poté 6 dávek doxorubicinu v týdenních intervalech. U žádného pacienta nedošlo k selhání krvetvorby v průběhu 6 měsíců od podání ^{89}Sr -chloridu. U 5 (15 %) pacientů se rozvinulo selhání krvetvorby s mediánem 23 měsíců (mezi 6–53) po podání ^{89}Sr -chloridu. Biopsie kostní dřeně provedena u 2 pacientů z těchto 5 zjistila kompletní nahrazení krvetvorby nádorem. 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, celkem 45 % pacientů již bazálně vykazovalo 1. stupeň hematologické toxicity. Dále bych rád v diskusi zmínil otázku simultánního podání radionuklidu a zoledronátu, který je běžnou léčbou hormonálně refrakterního karcinomu prostaty a je používán s cílem snížit riziko kostních komplikací. V naší studii se vyskytlo několik pacientů s předchozí léčbou zoledronátem. Simultánní aplikace radionuklidu nebyla prováděna a pacient dostal ^{153}Sm -EDTMP až za 4 týdny po poslední dávce zoledronátu. Analgetická situace nastala i s léčbou taxány, jež jsou dnes zlatým standardem pro léčbu hormonálně refrakterního karcinomu prostaty. V naší studii nebyla prováděna současná aplikace chemoterapie a radionuklidu.

ZÁVĚR

Analgetický efekt různého stupně po i.v. aplikaci ^{153}Sm -EDTMP jsme pozorovali u 70 % pacientů s karcinomem prostaty ještě za tři měsíce. Hematologická toxicita byla mírná a přechodná.

LITERATURA

1. **Strzondala W, Krajská V.** Ionizující záření v terapii onkologické bolesti. *Remedia* 1995; 1–2: 35–39.
2. **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: 1210–1214.
3. **Giammarile F, Moggetti T, et al.** Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 78–83.
4. **Wang RF, Zhang CL, et al.** A comparative study of samarium-153-EDTMP ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer. *Med Princ Pract* 2003; 12: 97–101.
5. **Silberstein EB.** The Treatment of Painful Osseous Metastases with Phosphorus-32-Labeled Phosphates. *Seminars in Oncology* 1993; 20 (Suppl 2): 10–21.
6. **Cipriani A, Atzei G.** gamma camera imaging of osseous metastatic lesions by strontium-89 bremsstrahlung. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1356–1361.
7. **Serafini AN.** Systemic metabolic radiotherapy with samarium-153 EDTMP for the treatment of painful bone metastasis. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 91–99.
8. **Harbert JC, Eckelman WC, et al.** *Nuclear Medicine – Diagnosis and Therapy.* Stuttgart: Thieme Medical Publishers, Inc., New York, Georg Thieme Verlag 1996.
9. **Holmes RA.** 153Sm-EDTMP: a potential therapy for bone cancer pain. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 41–45.
10. **Han SH, De Klerk MH, et al.** ¹⁸⁶Re-Etidronate – efficacy of palliative radionuclide therapy for painful bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 84–90.
11. **Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J, et al.** Samarium-153-EDTMP in bone metastases. *J Nucl Biol Med* 1994; 38: 123–127.
12. **Jiang CY, Zhu BL, et al.** The value of Sm-153-EDTMP for treatment of metastatic bone pain and improving quality of life. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1994; 16: 118–121.
13. **Eary JF, Collins C, Stabin M, et al.** Samarium-153 EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *J Nucl Med* 1993; 34: 1031–1036.
14. **Singh A, Holmes RA, Farhangi M, et al.** Human pharmacokinetics of Samarium-153-EDTMP in metastatic cancer. *J Nucl Med* 1989; 30: 1814–1818.
15. **Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al.** A dose-controlled study of 153Sm-Ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1583–1591.
16. **Dafermou A, Colamussi P, et al.** A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 788–797.
17. **Piffanelli A, Dafermou A, et al.** Radionuclide therapy for painful bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 100–105.
18. **Han SH, de Klerk JMH, et al.** The Placorhen Study: A double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Radionuclide Study with ¹⁸⁶Re-etidronate in Hormone-Resistant Prostate cancer patients with painful Bone Metastases. *J Nucl Med* 2002; 43: 1150–1156.

19. **Olea E, Pan Z, et al.** Efficacy and Toxicity of Sm-153 EDTMP in the Palliative Treatment of Painful Bone Metastases. *World J Nucl Med* 2002; 1: 21–27.
20. **Droste C, von Planta M.** *Memorix – vademekum lékaře*. Praha: Scientia medica 1992; 210.
21. **Mareš J.** Psychologické přístupy ke zjišťování dětské bolesti. *Čs Pediat* 1994; 49: 235–238.
22. **Ackery D, Yardley J.** Radionuclide-targeded therapy for the management of metastatic bone pain. *Semin Oncol* 1993; 20: 551.
23. **Kraeber-Bodere F, Campion L, et al.** Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involment. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1487–1493.
24. **Kasalický J, Krajská V.** The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1362–1367.
25. **Fuster D, Vidal-Sicart S, et al.** Usefulness of Strontium-89 Chloride in Pain Palliation of Patients with Prostate Cancer and Active Bone Metastases. *Eur J Nucl Med* 2003; 30 (Suppl 2): S339.
26. **Giannakenas C, Apostolopoulos DJ, et al.** Preliminary Result of the Use of Re-186-HEDPfor Palliation of Pain in Patients with Metastatic Bone Disease. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 83–88.
27. **Modoni S, Varraso A, et al.** Palliative Therapy with 153Sm-EDTMP: Two Years of Experience. *Eur J Nucl Med* 2003; 30 (Suppl 2): S339.
28. **Brenner W, Kampen W, Kampen A, et al.** Skeletal uptake and soft-tissue retention of ¹⁸⁶Re-HEDP and ¹⁵³Sm-EDTMP in patients with metastatic bone disease. *J Nucl Med* 2001; 42: 230–236.
29. **Lovera C, Massardo T, Galleguillos MC, et al.** Analgesic response and secondary effects in patients with osteoblastic metastases, treated with Samarium 153 ethylenediaminetetramethylenephosphate. *Rev Med Chil* 1998; 126: 963–971.
30. **Sartor O., Reid RH, et al.** Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 940–945.
31. **Alberts AS, Smit BJ, Louw WK, et al.** Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity os samarium-153-EDTMP in metastatic cancer to bone. *Radiother Oncol* 1997; 43: 175–179.
32. **Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al.** Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839–1844.
33. **Tu SM, Kim J, Pagliaro LC, Vakar-Lopez F, Wong FC, et al.** Therapy tolerance in selected patients with androgen-independent prostate cancer following strontium-89 combined with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7904–7910.