

Κεφάλαιο 66

Ραδιοϊσοτοπική συστηματική θεραπεία του πόνου από οστικές μεταστάσεις

Χ. Γιαννοπούλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι οστικές μεταστάσεις αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα των ασθενών με καρκίνο του προστάτη, του μαστού, του πνεύμονα, του νεφρού και του θυρεοειδούς. Αν και το 65% περίπου των ασθενών που έχουν οστικές μεταστάσεις υποφέρουν από πόνο, επώδυνες οστικές μεταστάσεις παρατηρούνται συχνότερα στον καρκίνο του προστάτη και του μαστού¹. Στον καρκίνο του προστάτη οι οστικές μεταστάσεις είναι κυρίως οστεοβλαστικές ενώ στον καρκίνο του μαστού είναι συνήθως μικτές (οστεοβλαστικές και οστεολυτικές). Σαν οστεοβλαστική ορίζουμε μια περιοχή με εστιακά αυξημένη οστική μεταβολική δραστηριότητα, όπως εμφανίζεται στο σπινθηρογράφημα οστών με μεθυλενοδιφωσφονικό νάτριο επισημασμένο με τεχνητίο-99m (^{99m}Tc-MDP).

Οι οστικές μεταστάσεις είναι συνήθως πολυεστιακές και συνήθως εντοπίζονται στη σπονδυλική στήλη, τα οστά της λεκάνης, τις πλευρές, τα ισχία, τα βραχίονια και το κρανίο. Τόσο ο πόνος, όσο και η υπερασβεστιαϊμία και τα κατάγματα, που οφείλονται στις οστικές μεταστάσεις, επιβαρύνουν την γενική κατάσταση των ασθενών και χειροτερεύουν την ποιότητα της ζωής τους.

Η ύπαρξη των οστικών μεταστάσεων, η κατανομή τους, η έκτασή τους και η πιθανότητα να προκαλέσουν παθολογικά κατάγματα ή συμπίεση του νωτιαίου

σωλήνα, επιβεβαιώνεται με το σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc-MDP και σε μικρότερο βαθμό με ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΑΠΟ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Ο φυσιολογικός οστίτης ιστός βρίσκεται σε μια δυναμική ισορροπία, που καθορίζεται από τη δράση των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών και ρυθμίζεται τόσο ορμονικά, όσο και με τη δράση αυξητικών παραγόντων. Ο κύκλος ανακατασκευής (remodeling) του οστού περιλαμβάνει αρχικά την ενεργοποίηση των προ-οστεοκλαστών με τη βοήθεια κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων και τη μετατροπή τους σε οστεοκλάστες, οι οποίοι εν συνεχεία απορροφούν μεταλλικά στοιχεία και γερασμένο οστό. Εν συνεχεία η διαδικασία αναστρέφεται και οι οστεοβλάστες αναλαμβάνουν τη σύνθεση θεμέλιας ουσίας και δύο πρωτεϊνών, της οστεοκαλσίνης και της οστεονεκτίνης.

Στην περίπτωση των οστικών μεταστάσεων η δυναμική αυτή ισορροπία εκτρέπεται προς την κατεύθυνση της καταστροφής του οστίτη ιστού. Σχηματίζεται ένας φαύλος κύκλος μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και του οστού, στον οποίο εμπλέκονται τέσσερις παράγοντες: οι οστεοβλάστες, οι οστεοκλάστες, τα καρκινικά κύτταρα και η θεμέλια οργανική ουσία. Οι οστεοβλάστες παράγουν αυξητικούς παράγοντες όπως

τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα (insulin like growth factor) και τον μεταμορφωτικό αυξητικό παράγοντα (transforming growth factor), οι οποίοι απελευθερώνονται από τους οστεοκλάστες και αποθηκεύονται στη θεμέλια ουσία του οστού². Οι παράγοντες αυτοί δρουν στα καρκινικά κύτταρα και ευνοούν την ανάπτυξη των μεταστάσεων³. Ακόμη και σε καρκίνους που προκαλούν οστεοβλαστικές κυρίως μεταστάσεις, όπως ο καρκίνος του προστάτη, τα καρκινικά κύτταρα εκκρίνουν οστεολυτικούς παράγοντες όπως την σχετιζόμενη με την παραθορμόνη πρωτεΐνη (parathyroid hormone related protein) που διεγείρουν την απορρόφηση του οστού. Η κατάσταση περιπλέκεται ακόμη περισσότερο διότι η παραγωγή και η λειτουργικότητα των οστεοκλαστών ρυθμίζεται από τους οστεοβλάστες μέσω του συστήματος RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B-Ligant)⁴.

Στο πολύπλοκο αυτό φαινόμενο αυτό συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες όπως οι καδθερίνες (cadherins), ιντεγκρίνες, ανοσοσφαιρίνες, σελεκτίνες και το CD44, που ευνοούν την ελάττωση της κυτταρικής προσκόλλησης (cellular adhesion), και κατά συνέπεια διευκολύνουν την εισβολή καρκινικών κυττάρων στον οστίτη ιστό⁵.

Ο πόνος είναι μια διαδικασία που εξαρτάται από την επίδραση βιοχημικών, φυσιολογικών και ψυχολογικών παραγόντων. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση του πόνου στον καρκίνο, που εν τούτοις δεν μπορούν να εξηγήσουν γιατί το 20-25% των ασθενών με εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις είναι ασυμπτωματικοί, ενώ περιορισμένες μεταστάσεις μπορεί να είναι πολύ επώδυνες.

Στην εμφάνιση του πόνου φαίνεται ότι συμμετέχουν τόσο η εισβολή των καρκινικών κυττάρων στο οστό αυτή καθαυτή, η οστεόλυση και ο ρυθμός αύξησης των οστικών βλαβών, όσο και η διάταση του περιοστέου, τα παθολογικά κατάγματα και η περινευρική διήθηση. Η ευαισθητοποίηση του νευρικού συστήματος από παράγοντες που εκκρίνονται από τους όγκους και από μόρια που εκκρίνονται κατά την ανακατασκευή του οστού (bone remodeling), επιτείνουν την αίσθηση του πόνου μέσω απελευθέρωσης της ουσίας P και προκαλούν φαινόμενα αλλωδυνίας ή υπεραίσθησias.¹⁶

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ ΑΠΟ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Η επιλογή της θεραπείας του πόνου από οστικές μεταστάσεις εξαρτάται από την έκτασή τους: Για τις εντοπισμένες οστικές μεταστάσεις προτιμάται η ακτινοθεραπεία, η χρήση ραδιοσυχνότητας¹⁷ και η χειρουργική θεραπεία, ενώ για τη διάχυτη οστική μεταστατική νόσο κατάλληλη θεραπεία είναι η χημειοθεραπεία, η ορμονική θεραπεία και η Ραδιοϊσοτοπική Συστηματική Θεραπεία (ΡΣΘ).

Σε κάθε περίπτωση, η αρχική θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση αναλγητικών και διφωσφονικών. Δυστυχώς καμία θεραπεία δεν ανακουφίζει τον ασθενή από τα συμπτώματά του για μεγάλο χρονικό διάστημα και συχνά συνδυάζονται συστηματικές με τοπικές θεραπείες.

Αναλγητικά

Η χορήγηση αναλγητικών αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για τον πόνο στον καρκίνο. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας συνιστά την τακτική των τριών σταδίων: Η αγωγή αρχίζει με χορήγηση

μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, όπως η ασπιρίνη, η ιβουπροφένη και η ναπροξένη, για την ανακούφιση του ήπιου πόνου. Αν ο πόνος συνεχίζεται, στο δεύτερο στάδιο προστίθεται ένα ασθενές οπιούχο, όπως η κωδεΐνη ή η υδροκωδόνη. Σε περίπτωση επιμένου πόνου, κατά το τρίτο στάδιο χορηγούνται υψηλότερες δόσεις οπιούχων όπως μορφίνης, υδρομορφίνης, ή φαιντανίλης.

Η δράση των οπιούχων αναλγητικών μπορεί να ενισχυθεί από τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή φαινοθειαζίνες⁸. Η χρησιμότητα των αναλγητικών περιορίζεται από τις παρενέργειές τους όπως τη δυσκοιλιότητα, την έκπτωση της φυσικής ή πνευματικής κατάστασης των ασθενών και την εξάρτηση από αυτά.

Ακτινοθεραπεία

Η ανακουφιστική ακτινοθεραπεία γίνεται είτε με τοπική ακτινοβολία, είτε με ακτινοβολία ευρέως πεδίου. Στις εντοπισμένες οστικές μεταστάσεις τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας είναι πολύ υψηλά – το 60%-90% των ασθενών ανταποκρίνονται⁹ ενώ ο πόνος υφίσταται σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα (48 ώρες)

Στην περίπτωση της πολυεστιακής μεταστατικής νόσου έχει εφαρμοσθεί η μέθοδος της «ακτινοβολίας του μισού σώματος». Χορηγούνται 6-7 Gy σε μία συνεδρία στο άνω ή το κάτω ήμισυ του σώματος και μια δεύτερη δόση 6-8 Gy στο υπόλοιπο μισό 4-6 εβδομάδες αργότερα¹⁰. Στη θεραπεία αυτή ανταποκρίνεται με μερική ύφεση του πόνου το 60-70% των ασθενών και με πλήρη ύφεση του πόνου το 20% αυτών. Παρά την γρήγορη ανταπόκριση, η θεραπεία αυτή δεν στερείται παρενεργειών, οι οποίες ανάλογα με το πεδίο ακτινοβολίας μπορεί

να είναι πνευμονίτις και αλωπεκία, ναυτία, έμετος και διάρροια με σοβαρότερη όλων την μυελοτοξικότητα¹¹.

Διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά είναι φάρμακα που εμποδίζουν την απορρόφηση (resorption) του οστού, συνδεόμενα με το μεταλλικό στοιχείο του οστού και αναστέλλοντας τη δράση των οστεοκλαστών, με συνέπεια τη μείωση του πόνου, την ελάττωση της πιθανότητας παθολογικών καταγμάτων και τον έλεγχο της υπεροσβεστιαμίας. Τα διφωσφονικά δεν έχουν άμεση επίδραση στην ανάπτυξη του όγκου.

Σε τυχαίοποιημένη μελέτη 380 ασθενών με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις, η ομάδα που έλαβε παμιδρονάτη είχε καλύτερα αποτελέσματα από την ομάδα που έλαβε placebo όσον αφορά στο χρόνο ανάπτυξης σκελετικών επιπλοκών, τον οστικό πόνο και τη γενική κατάσταση του ασθενούς (performance status) ($p > 0,05$). Συγκεκριμένα ο δείκτης πόνου και αναλγητικών ήταν σημαντικά χειρότερος στην ομάδα placebo από την ομάδα με διφωσφονικά (παμιδρονάτη) $p < 0,001$ ¹².

Το ζολεδρονικό οξύ είναι 100 με 850 φορές πιο ισχυρό από την παμιδρονάτη. Σε μελέτη φάσης I, εφάπαξ μηνιαίες χορηγήσεις ζολεδρονικού οξέως απεδείχθη πως είναι ασφαλείς, καλά ανεκτές και προκαλούν δόσοεξαρτώμενη ελάττωση των δεικτών οστικής απορρόφησης στα ούρα¹³. Τα διφωσφονικά είναι αποτελεσματικά και για την αντιμετώπιση και του πολλαπλού μυελώματος¹⁴.

Συστηματική Ραδιοϊσοτοπική Θεραπεία του πόνου

Πολλά ραδιοφάρμακα, τα οποία χορηγούνται ενδοφλεβίως συγκεντρώνονται

στις οστικές μεταστάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του οστικού πόνου από πολλαπλές μεταστάσεις. Τα ραδιοφάρμακα αυτά έχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ τους, γιατί το καθένα από αυτά έχει διαφορετικά φυσικά χαρακτηριστικά της εκπεμπόμενης ενέργειας (β ακτινοβολία, ηλεκτρόνια εσωτερικής μετατροπής, ηλεκτρόνια Auger) και διαφορετικό μηχανισμό

πρόσληψης από τον οστίτη ιστό: Οι χηλικές ενώσεις (^{153}Sm EDTMP, ^{186}Re HEDP, ^{188}Re -(Sn)HEDP, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ DTPA) προσροφώνται στην επιφάνεια του δοκιδωτού οστίτη ιστού (trabecular surface), ενώ ο ^{32}P και το ^{89}Sr κατανέμονται ομοιογενέστερα στον οστίτη ιστό (πίνακας 1). Ανάλογα διαφέρουν τόσο η αποτελεσματικότητά τους όσο και οι παρενέργειές τους.

Πίνακας 1. Φυσικά χαρακτηριστικά ραδιονουκλιδίων για ραδιοϊσοτοπική συστηματική θεραπεία μεταστατικού οστικού πόνου

Ραδιοϊσότοπο	Ενώση	Χρόνος Ημιζωής	Μέγιστη ενέργεια σωματιδίου (MeV)	Ενέργεια γ-ακτίνας (KeV)	Μέγιστη διεισδυτικότητα σε μαλακούς ιστούς	Μέση διεισδυτικότητα σε μαλακούς ιστούς	Μέση διεισδυτικότητα στα οστά
^{32}P	Ορθοφ/κός- ^{32}P	14,3 ημ	1.7(β)	-	8,5mm	(2mm)	1,7
^{89}Sr	$^{89}\text{SrCl}_2$	50,5 ημ	1.46(β)	-	8,0mm	(2.4mm)	1,4
^{153}Sm	^{153}Sm -EDTMP	1,9 ημ	0,81(β)	103	4,0mm	(0,6mm)	0,32
^{186}Re	^{186}Re -HEDP	3,7 ημ	1.07(β)	137	5,0mm	(1.1mm)	0, 64
^{188}Re	^{188}Re -HEDP	16,9 ωρ	2.1(β)	155	10,0mm	(3mm)	-
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	$^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA	13,6 ημ	0,13* 0,16*	158	<1μm	<1μm	0,15

*=ηλεκτρόνια εσωτερικής μετατροπή

Η συστηματική ραδιοϊσοτοπική θεραπεία (ΡΣΘ) του πόνου είναι κατάλληλη για την αντιμετώπιση του πόνου από οστεοβλαστικού και μικτού τύπου (οστεοβλαστικές και οστεολυτικές) πολλαπλές οστικές μεταστάσεις.

Φωσφόρος-32 (^{32}P)

Ο Φωσφόρος-32 (^{32}P) είναι το πρώτο ραδιοφάρμακο που αρχικά χρησιμοποιήθηκε πριν από 50 χρόνια για τη θεραπεία του μεταστατικού οστικού πόνου, ενώ εξακολουθεί να χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της πολυερυθραιμίας και πολυκυτταραιμίας.

Ο ^{32}P έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 14.3 ημερών, και διασπάται εκπέμποντας σωματίδια β, ενεργείας 1.71 MeV και

0,695 MeV, με μέγιστο μήκος διαδρομής στους ιστούς 3mm και 8mm αντίστοιχα.

Με τη μορφή του ορθοφωσφορικού ιόντος ο ^{32}P ενσωματώνεται στο μόριο του υδροξυαπατίτη που απαντάται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στις οστικές μεταστάσεις. Η σχέση πρόσληψης του παθολογικού προς τον φυσιολογικού οστίτη ιστό είναι περίπου 3:1. Για να αυξηθεί ο λόγος αυτός, και κατά συνέπεια η πρόσληψη ^{32}P στις οστικές μεταστάσεις έχει προταθεί η χορήγηση κυρίως ανδρογόνων αλλά και παραθορμόνης¹⁵.

Ο πιθανός μηχανισμός δράσης του ^{32}P συνίσταται στην καταστροφή του DNA και συνεπακόλουθο κυτταρικό θάνατο και άλλες σοβαρές βλάβες στα κύτταρα

που παράγουν ουσίες που επιδεινώνουν τον πόνο (κυτοκίνες).

Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1950-1986 από τον Silberstein και συν¹⁶ προκύπτει ότι το ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία με ³²P κυμαίνεται από 58%-100%, με μέση τιμή 84% στον καρκίνο του μαστού και 77% στον καρκίνο του προστάτη.

Παρά το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο λίγες σχετικές αναφορές¹⁷ η μυελοτοξική δράση του ³²P, είναι μάλλον ο λόγος για τον οποίο η χρήση του έχει περιοριστεί πολύ τα τελευταία χρόνια.

Στρόντιο-89 (⁸⁹Sr)

Το स्टρόντιο-89 (⁸⁹Sr) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για την ανακούφιση του πόνου από οστικές μεταστάσεις, με καλά αποτελέσματα, κατά τα τελευταία 30 χρόνια.

Το ⁸⁹Sr, που χορηγείται σαν χλωριούχο άλας (⁸⁹SrCl), έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 50,5 ημερών και διασπάται εκπέμποντας σωματίδια β ενεργείας 1,46 MeV, με μέγιστο μήκος διαδρομής στους ιστούς 8mm. Το ⁸⁹Sr είναι χημικά παρόμοιο με το ασβέστιο και καθηλώνεται κατ' εξοχή σε περιοχές αυξημένης παραγωγής νέου οστού, όπως στις οστεοβλαστικού τύπου οστικές μεταστάσεις. Μετά την ενδοφλέβια χορήγησή του, το ⁸⁹Sr απομακρύνεται γρήγορα από τον ενδαγγειακό χώρο και καθηλώνεται στον οστίτη ιστό. Το 70% περίπου της χορηγηθείσας δόσης καθηλώνεται στα οστά, ενώ το υπόλοιπο 30% απομακρύνεται από τους νεφρούς και το γαστρεντερικό σύστημα. Η σχέση πρόσληψης παθολογικού προς τον φυσιολογικού οστίτη ιστό είναι 2-25:1¹⁸

Ο χρόνος παραμονής του ⁸⁹Sr στα οστά είναι ανάλογος της οστεοβλαστικής

δραστηριότητας κάθε περιοχής. Συγκεκριμένα, η κατακράτηση ⁸⁹Sr στα οστά, 90 ημέρες μετά τη χορήγησή του, κυμαίνεται από 88%- σε ασθενείς με πολλαπλές μεταστάσεις- μέχρι 11%, σε ασθενείς με ελάχιστες μεταστάσεις¹⁹. Ανάλογα διαφέρει και ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του ⁸⁹Sr : στο φυσιολογικό οστό είναι 14 ημέρες, ενώ στις οστικές μεταστάσεις μπορεί να ξεπεράσει τις 50 ημέρες²⁰.

Η ενεργότητα (δόση) ⁸⁹SrCl που χορηγείται είναι 150MBq (4mCi).

Η ανακουφιστική δράση του ⁸⁹Sr αρχίζει να γίνεται αισθητή μέσα σε 10-20 ημέρες από την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και διαρκεί για 4-12 μήνες²¹. Η παροδική επίταση του πόνου - φαινόμενο «flare», που μπορεί να παρατηρηθεί κατά τις πρώτες 2-3 ημέρες μετά τη θεραπεία, έχει θεωρηθεί ένδειξη επιτυχίας της θεραπείας, χωρίς αυτό να επιβεβαιώνεται σε πολλές μελέτες.

Η χορήγηση ⁸⁹SrCl συνοδεύεται από μυελοτοξικότητα που συνήθως εμφανίζεται στις επόμενες 4-6 εβδομάδες. Η αποκατάσταση είναι βραδεία και εξαρτάται τόσο από την εφεδρεία του μυελού των οστών, όσο και από την έκταση των μεταστάσεων. Κατά συνέπεια η επαναχορήγηση ⁸⁹SrCl είναι μεν θεωρητικά δυνατή μετά από 90 ημέρες, μπορεί όμως να οδηγήσει σε επίταση της μυελοτοξικότητας.

Ασθενείς με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις, και τουλάχιστον τρίμηνο προσδόκιμο επιβίωσης είναι κατάλληλοι για θεραπεία με ⁸⁹Sr, ενώ είναι γενικά παραδεκτό πως δεν ωφελεί ασθενείς σε πολύ προχωρημένο στάδιο της νόσου

Σε πολυκεντρική Καναδική μελέτη με 126 ασθενείς, στον ένα βραχίονα χορηγήθηκε ΡΣΘ με ⁸⁹Sr συμπληρωματικά

στην ακτινοθεραπεία (ΑΘ) και στον άλλο ΑΘ και placebo. Οι ασθενείς που έλαβαν και ^{89}Sr παρουσίασαν καλύτερο έλεγχο του πόνου από τους ασθενείς με μόνη ΑΘ (40% έναντι 23%) και λιγότεροι είχαν ανάγκη αναλγητικών (2.4% έναντι 17,1%). Επίσης, σε ασθενείς που έλαβαν ΡΣΘ εμφανίστηκαν λιγότερες νέες εστίες πόνου (0,59 έναντι 1,21, $p < 0,005$) και η ΑΘ χρειάστηκε να επαναληφθεί μετά από μακρότερο χρονικό διάστημα²².

Στην αντίστοιχη μελέτη στη Βρετανία, 284 ασθενείς με επώδυνες οστικές μεταστάσεις αντιμετωπίστηκαν είτε με ΑΘ είτε με ΡΣΘ. Φάνηκε πως και οι δύο μέθοδοι ήταν το ίδιο αποτελεσματικές για τον έλεγχο του πόνου. Ασθενείς που έλαβαν ^{89}Sr ανέπτυξαν λιγότερες νέες επώδυνες εστίες ($p < 0,05$) και λιγότεροι από αυτούς χρειάστηκαν επιπλέον ΑΘ ($p < 0,01$). Τέλος οι ασθενείς που έλαβαν ΡΣΘ εμφάνισαν λιγότερη τοξικότητα από το γαστρεντερικό σύστημα αλλά περισσότερη από το αιμοποιητικό σύστημα σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με ΑΘ.²³

Σε άλλη μελέτη 103 ασθενών με οστικές μεταστάσεις από καρκίνο του προστάτη, δόθηκε ^{89}Sr συμπληρωματικά προς την ΧΜΘ. Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε αύξηση της διάμεσης επιβίωσης έναντι αυτών που έλαβαν μόνο ΧΜΘ (27 έναντι 16,8 μηνών, $p = 0,0014$)²⁴. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώνονται από πρόσφατη μελέτη φάσεως ΙΙΙ²⁵, ενώ νεώτερες μελέτες αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ^{89}Sr και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού^{26,27}.

Σαμάριο-153 (^{153}Sm)

Το Σαμάριο-153 είναι ένα ραδιοουκλίδιο που παράγεται στον πυρηνικό αντιδραστήρα. Το σύμπλεγμά του με το

εθυλενο-διαμινο-τετραμεθυλενο-φωσφονικό (EDTMP) σχηματίζει τη χημική ένωση $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Το ^{153}Sm έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 46.3 ωρών και διασπάται εκπέμποντας τόσο σωματίδια β όσο και φωτόνια (ακτίνες γ). Οι μέγιστες ενέργειες των β σωματιδίων είναι 810 KeV (20%), 710 KeV (50%) και 640 KeV (29%), με μέσο μήκος διαδρομής στους ιστούς 0,6mm. Η ενέργεια των φωτονίων είναι 103 KeV. Τα φωτόνια που παράγονται κατά τη διάσπαση του ^{153}Sm , δίνουν τη δυνατότητα απεικόνισης των οστών στη γ-κάμερα.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγησή του, το $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ καθλώνεται τάχιστα στο σκελετό (με το μηχανισμό της χημειο-προσρόφησης στα μόρια υδροξυαπατίτη) και κυρίως στις περιοχές με έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Λιγότερο από 1% του ραδιοφαρμάκου παραμένει στην κυκλοφορία μετά από 5 ώρες, στο διάστημα αυτό το 65% του $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ έχει καθηλωθεί στα οστά και το υπόλοιπο έχει αποβληθεί από τα ούρα. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μέσα σε 6 ώρες έχει ολοκληρωθεί η αποβολή του από τα ούρα. Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ο χρόνος αυτός παρατείνεται ανάλογα.²⁸

Εφόσον το $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ανήκει στην κατηγορία των διφωσφονικών, η κατανομή του στο σκελετό είναι ανάλογη αυτής των ραδιοφαρμάκων που χρησιμοποιούνται για το σπινθηρογράφημα οστών, όπως το Tc-99m-MDP. Η σχέση πρόσληψης παθολογικού προς τον φυσιολογικού οστίτη ιστό είναι περίπου 4:1²⁹.

Η θεραπευτική δόση του $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ είναι 37MBq/kg (1mCi/kg), που είναι και η μέγιστη ανεκτή εφάπαξ δόση. Υπάρ-

χουν πρόδρομα καλά αποτελέσματα από τη χορήγηση επανειλημμένων δόσεων^{30, 31}. Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις φαίνεται πως είναι ασφαλείς, εφόσον ο ασθενής έχει αποκαταστήσει στο φυσιολογικό την αιματολογική εικόνα του και προσφέρουν στους ασθενείς τη δυνατότητα παρατεταμένης ανακούφισης από τον πόνο.

Η καθήλωση του ¹⁵³Sm-EDTMP στα οστά και η αποβολή του από τα ούρα έχει σαν αποτέλεσμα την κατεξοχήν ακτινοβόληση του μυελού των οστών και της ουροδόχου κύστης. Η χορήγηση ¹⁵³Sm-EDTMP συνοδεύεται από ήπια και παροδική καταστολή του μυελού των οστών. Παρατηρείται ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων κατά 40%-50% που κορυφώνεται κατά την 4^η εβδομάδα μετά τη χορήγηση και αρχίζει να αποδράμει κατά την 5^η-8^η εβδομάδα. Λιγότεροι από το 10% των ασθενών στις μεγάλες σειρές εμφάνισαν μυελοτοξικότητα 3^{ου} ή 4^{ου} βαθμού^{32, 33}. Ο βαθμός μυελοτοξικότητας εξαρτάται και από την έκταση των μεταστάσεων.

Σε όλες τις μελέτες το 6%-10% περίπου των ασθενών εμφανίζει επίταση του πόνου-φαινόμενο «flare»-, κατά τις πρώτες 48 ώρες μετά τη θεραπεία.

Μετά τις πρώτες μελέτες φάσεως III που περιελάμβαναν ασθενείς με διάφορες νεοπλασίες και στις οποίες τεκμηριώθηκε η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η βέλτιστη δόση του ¹⁵³Sm-EDTMP, δημοσιεύτηκαν μελέτες που καταδεικνύουν την κλινική αξία της θεραπείας αυτής τόσο σε ασθενείς με ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία καρκίνο του προστάτη³⁴, όσο και με καρκίνο του μαστού²⁶. Η μέση ανταπόκριση ασθενών

με καρκίνο του μαστού είναι 80% και με καρκίνο του προστάτη 56%-74%.

Ρήνιο (¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re)

Ρήνιο-186

Το Ρήνιο-186 (¹⁸⁶Re) είναι ένα ραδιονουκλίδιο που παράγεται μετά από ακτινοβόληση εμπλουτισμένου ¹⁸⁵Re και είναι στοιχείο χημικά συγγενικό με το τεχνητό 99m (^{99m}Tc). Το σύμπλεγμά του με το υδροξυεθυλενο-διφωσφονικό (HEDP) σχηματίζει τη χημική ένωση ¹⁸⁶Re-HEDP. Το ¹⁸⁶Re έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 3,7 ημερών και διασπάται εκπέμποντας τόσο σωματίδια β όσο και φωτόνια (ακτίνες γ). Η μέγιστη ενέργεια των β σωματιδίων είναι 1.07 MeV, η μέση ενέργειά τους 0,349 MeV, με μέσο μήκος διαδρομής στους ιστούς 1.1mm. Η ενέργεια των φωτονίων είναι 137 KeV, και καθιστά το ¹⁸⁶Re κατάλληλο και για απεικόνιση των οστών στη γ-κάμερα³⁵.

Μετά από την ενδοφλέβια χορήγησή του το ¹⁸⁶Re- HEDP ως διφωσφονικό, καθλώνεται τάχιστα στο σκελετό (με το μηχανισμό της χημειο-προσρόφησης στα μόρια υδροξυαπατίτη), κυρίως στις περιοχές με έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Ο χρόνος ημιζωής του στην κυκλοφορία είναι περίπου 40 ώρες, κατά συνέπεια η χορήγησή του μπορεί να επαναληφθεί μετά από 200 ώρες (περίπου 9 ημέρες)³⁶. Το 69%±15% αποβάλλεται από τα ούρα, εκ των οποίων το 71% κατά το πρώτο 24ωρο μετά από τη χορήγησή του.

Η συνήθης θεραπευτική δόση του ¹⁸⁶Re- HEDP είναι 1295 MBq (35mCi), ενώ η μέγιστη ανεκτή εφάπαξ δόση είναι περίπου 2960MBq (80mCi) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού³⁷.

Ο διάμεσος λόγος πρόσληψης¹⁸⁶Re-HEDP του όγκου προς τον μυελό των

οστών είναι 20:1, πράγμα που εξηγεί την ασφάλεια χορήγησης του σε ασθενείς με περιορισμένες εφεδρείες του μυελού των οστών.¹³⁸ Η αιματολογική του τοξικότητα περιορίζεται σε αναστρέψιμη θρομβοπενία και λευκοπενία. Το ναδίρ στις μετρήσεις των αιμοπεταλίων συμβαίνει την 4^η εβδομάδα, ενώ των λευκών αιμοσφαιρίων κατά την 5^η εβδομάδα μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Η αιματολογική εικόνα αποκαθίσταται συνήθως την 8^η εβδομάδα.³⁷

Η συνήθης θεραπευτική δόση είναι ασφαλής και για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και του μαστού που έχουν προηγουμένως λάβει ¹⁸⁶Re- HEDP και κατά συνέπεια οι χορηγήσεις ¹⁸⁶Re-HEDP μπορούν να επαναλαμβάνονται. Έχει αναφερθεί επίταση του πόνου - φαινόμενο «flare»- που διαρκεί 1-2 ημέρες, κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τη θεραπεία³⁹.

Από τις δημοσιευμένες περίπου 30 εργασίες που αξιολογούν την κλινική αξία του ¹⁸⁶Re-HEDP για την αντιμετώπιση επώδυνων οστικών μεταστάσεων, η συνολική ανταπόκριση των ασθενών είναι 73% (50-92%), με κάπως υψηλότερα ποσοστά στον καρκίνο του μαστού 77% (59-92%) και 50%-87% στον καρκίνο του προστάτη³⁵. Οι μελέτες με τους περισσότερους ασθενείς ήταν αυτές του Palmedo και συνεργάτες⁴⁰ του Sciuto και συνεργάτες²⁶ και του Han και συνεργάτες⁴¹.

Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις του ¹⁸⁶Re-HEDP έγιναν σε πολλές μελέτες με σκοπό την παράταση της διάρκειας της αναλγητικής δράσης του. Παρατηρήθηκε πως ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ανταποκρίνονται πολύ καλά και στις επαναλήψεις, με διάρκεια ανταπόκρισης ακόμη και αρκετούς μήνες.

Σε μελέτη 50 ασθενών με καρκίνο του μαστού, οι 25 έλαβαν στρόντιο και οι 25 Ρήνιο, βρέθηκε πως το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 84% και 92% για το ⁸⁹Sr και το ¹⁸⁶Re-HEDP αντίστοιχα ²⁶, ενώ σε άλλη μελέτη 44 ασθενών που έλαβαν ⁸⁹Sr, ¹⁸⁶Re-HEDP και ¹⁸⁸Re-HEDP τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 80%, 77% και 81%, αντίστοιχα που παριστούν μη σημαντικές διαφορές. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα των Dafermou et al σε μεγάλη πολυκεντρική μελέτη³⁹.

Ρήνιο-188

Το Ρήνιο-188 (¹⁸⁸Re) είναι ισότοπο του ρηνίου που έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για ανακουφιστική θεραπεία του πόνου από οστικές μεταστάσεις. Μπορεί να παραχθεί από γεννήτρια βολφραμίου/ρηνίου (¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re) και εν συνεχεία να συνδεθεί με HEDP. Το ¹⁸⁸Re-(Sn)HEDP είναι κατά συνέπεια φθινό και εύκολα διαθέσιμο και έχει βιοκατανομή και δοσिमетρία ανάλογη με αυτή του ¹⁸⁶Re-HEDP. Το ¹⁸⁶Re διασπάται εκπέμποντας σωματίδια β μέγιστης ενέργειας 2.1 MeV, ο δε χρόνος ημιζωής του είναι 17 ώρες.

Αρχικές μελέτες έχουν δείξει πως η χορήγηση ¹⁸⁸Re-HEDP είναι ασφαλής και το ποσοστό των ασθενών που ανακουφίζονται από τον πόνο φθάνει το 70%-77%^{42,43}

Σε πρόσφατη μελέτη των Palmedo και συν η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ¹⁸⁸Re-HEDP σε 66 ασθενείς με προχωρημένο ανθεκτικό σε ορμονικούς χειρισμούς, καρκίνο του προστάτη είχε σαν αποτέλεσμα τόσο την ανακούφιση από τον πόνο όσο και την αύξηση της ελεύθερης-προόδου της νόσου και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.¹⁴⁴ Το ¹⁸⁸Re-HEDP έχει χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από

καρκίνο του πνεύμονα με καλά αποτελέσματα⁴⁵

Κασσίτερος-117m (^{117m} Sn)

Ο κασσίτερος-117m (^{117m} Sn) είναι ένα ραδιονουκλίδιο που παράγεται μετά από ακτινοβολήση εμπλουτισμένου ^{117m} Sn. Το σύμπλεγμά του με το διεθυλενοτριαμινο-πενταοξικό οξύ (DTPA) σχηματίζει τη χηλική ένωση ^{117m} Sn DTPA. Ο ^{117m} Sn έχει φυσικό χρόνο ημιζωής 13.6 ημερών και διασπάται με ισομερή μετατροπή (isomeric transition) εκπέμποντας μια ακτίνα γ ενέργειας 158 KeV, που υφίσταται εσωτερική μετατροπή.

Τα ηλεκτρόνια εσωτερικής μετατροπής είναι αυτά που προκαλούν τη θεραπευτική δράση του ραδιοφαρμάκου. Το μέσο μήκος διαδρομής των ηλεκτρονίων αυτών στους ιστούς είναι 0,2-0,3 mm., γεγονός που καθιστά το ραδιοφάρμακο αυτό ελάχιστα μυελοτοξικό. Ο ^{117m} Sn είναι κατάλληλος και για απεικόνιση των οστών στη γ-κάμερα.

Ο βιολογικός χρόνος ημιζωής του ^{117m} Sn DTPA έχει υπολογισθεί στον άνθρωπο σε 1.45 ημέρες και το ποσοστό καθήλωσης στα οστά είναι το 77,6% της χορηγηθείσας δόσης.

Η μέγιστη καθήλωση στα οστά παρατηρείται στο πρώτο 24ωρο αλλά οι οστικές μεταστάσεις συνεχίζουν να προσλαμβάνουν το ρ/φ κατά τις επόμενες 3-7 ημέρες⁴⁶.

Σε κλινικές μελέτες φάσης I με δόση 66-573 MBq ^{117m} Sn DTPA, παρατηρήθηκαν καλά αποτελέσματα και 9 από τους 10 ασθενείς δεν εμφάνισαν σημαντική μυελοτοξικότητα⁴⁷. Σε άλλη σειρά 47 ασθενών παρατηρήθηκε ανταπόκριση στο 75% αυτών σε χρονικό διάστημα μικρότερο από 1 εβδομάδα, με πλήρη ανακούφιση από τον πόνο στο 30%, που συ-

νοδεύονταν από ελάχιστη μυελοτοξικότητα⁴⁸.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ- ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η ορθή επιλογή των ασθενών για ΡΣΘ αποτελεί ίσως τον πλέον σημαντικό παράγοντα επιτυχίας της θεραπείας.

Ένδειξη για ραδιοϊσοτοπική συστηματική θεραπεία του πόνου από οστικές μεταστάσεις αποτελεί η ύπαρξη οστικού πόνου που οφείλεται σε πολλαπλές οστικές μεταστάσεις που συνοδεύονται από οστεοβλαστικού τύπου ευρήματα στο σπινθηρογράφημα οστών με Tc99m-MDP. Ασθενείς με καρκίνο του προστάτη (εικόνα 1), του μαστού (εικόνα 2) και σε μικρότερο ποσοστό με καρκίνο του πνεύμονα, συνήθως πληρούν τα παραπάνω αρχικά κριτήρια επιλογής. Για να προχωρήσουμε όμως στην ΡΣΘ είναι απαραίτητο να εξετασθεί κατά πόσον πληρούνται και ειδικότερες προϋποθέσεις (πίνακας 2) όπως αναφέρονται στην επόμενη παράγραφο.

Προετοιμασία ασθενών-Προϋποθέσεις ΡΣΘ

Πριν από τη λήψη της τελικής απόφασης για ΡΣΘ πρέπει να γίνεται ένα σπινθηρογράφημα οστών με Tc99m-MDP με σκοπό τόσο την ανάδειξη του οστεοβλαστικού χαρακτήρα των οστικών μεταστάσεων, όσο και την χαρτογράφηση των μεταστατικών εστιών του ασθενούς, ούτως ώστε να διερευνηθεί κατά πόσον οι εστίες του πόνου συμπίπτουν με την κατανομή των οστικών μεταστάσεων. Ασθενείς με πόνο που οφείλεται σε συμπτωστικά κατάγματα σπονδύλων, με σπλαχνικό πόνο, ή σε μικρότερο βαθμό ασθενείς με οστεολυτικού τύπου μεταστάσεις, δεν πρόκειται να ωφεληθούν από την ΡΣΘ. Εάν υπάρχει κίνδυνος συ-

μπιεστικών καταγμάτων των σπονδύλων ή παθολογικών καταγμάτων, η ραδιοϊσοτοπική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται μαζί με άλλους τύπους θεραπείας.

Πίνακας 2. Ενδείξεις, προϋποθέσεις, αντενδείξεις και προφυλάξεις κατά την ΡΣΘ (από 50,51 με τροποποιήσεις)

Ενδείξεις Ραδιοϊσοτοπικής Συστηματικής Θεραπείας οστικού πόνου

Θεραπεία πόνου από οστικές μεταστάσεις ανθεκτικού στα αναλγητικά

Μεταστάσεις οστεοβλαστικού τύπου

Θετικό σπινθηρογράφημα οστών

Σύμπτωση εστιών πόνου με «θερμές» εστίες σπινθηρογραφήματος

Προϋποθέσεις

Αιματολογική εικόνα

Αιμοσφαιρίνη >90g/L

Ολικά λευκά >3 X 10⁹/L

Αιμοπετάλια >100 X 10⁹/L

Νεφρική λειτουργία

Ουρία < 12 mmol/L

Κρεατινίνη <200 mmol/L

Σπειραματική διήθηση >30 mL/min

Απόλυτες αντενδείξεις

Εγκυμοσύνη

Θηλασμός

Οξεία, ή οξεία επί χρονίας νεφρική ανεπάρκεια

Προφυλάξεις

Ακράτεια ούρων – καθετηριασμός κύστης

Κυστεουρητηρική απόφραξη, ή απόφραξη στο επίπεδο της ουροδόχου κύστης- συνιστάται τοποθέτηση stent , ή καθετηριασμός της κύστης

Καλή ενυδάτωση ασθενούς, συχνή ούρηση 4-6 ώρες μετά τη χορήγηση

Σπινθηρογραφική εικόνα διάχυτα αυξημένης πρόσληψης Tc^{99m}-MDP σε όλα τα οστά (superscan), ή διάχυτα αυξημένης πρόσληψης στα μακρά οστά, ως επί διηθήσεως του μυελού των οστών αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες για την επιτυχία της θεραπείας.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας είναι επιβεβλημένος ο πλήρης αιματολογικός έλεγχος που πρέπει να γίνεται ενωρίτερα από μια εβδομάδα προ της έναρξης της ΡΣΘ : Αιμοσφαιρίνη < 90g/L, ολικός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων < 3.5X10⁹/L, απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων < 1.5 X10⁹/L, αιμοπετάλια <60 X10⁹/L, ρυθμός σπειραματικής διήθησης <30mL/min, δεν αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις ενάρξεως της ΡΣΘ, αλλά προδιαθέτουν προς φλεγμονές και αιμορραγίες και πρέπει να συνεκτιμηθούν με την υπόλοιπη εικόνα του ασθενούς. Απόλυτη αντένδειξη μπορεί να θεωρηθεί η απότομη πτώση των λευκών ή των αιμοπεταλίων χωρίς σημεία αποκατάστασης, κατά τις προηγούμενες, της θεραπείας, εβδομάδες.

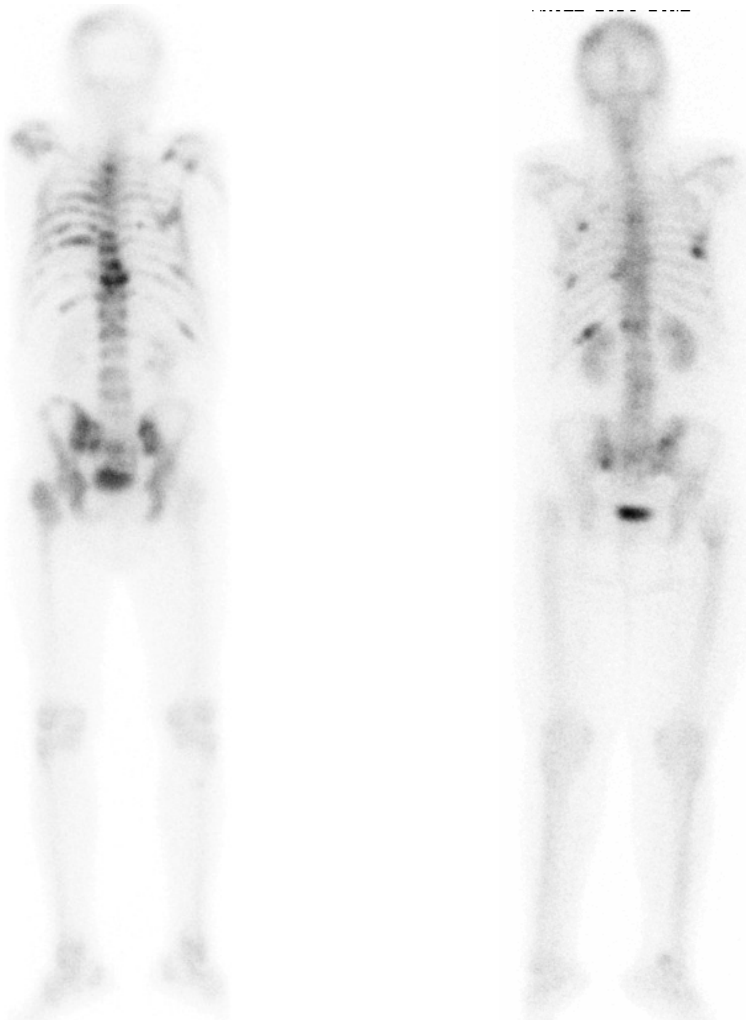
Οι ασθενείς καλό θα είναι να μην έχουν λάβει μυελοτοξική χημειοθεραπεία, όπως νιτροζουρία, για 4-6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της ΡΣΘ και ούτε πρέπει να λάβουν για 6-12 εβδομάδες μετά.

Η ΡΣΘ μπορεί να συνδυαστεί με ασφάλεια με τοπική ακτινοθεραπεία . Εντούτοις η εξωτερική ακτινοβολία του μισού σώματος 2-3 μήνες πριν από την ΡΣΘ αποτελεί σχετική αντένδειξη ΡΣΘ λόγω αυξημένου κινδύνου μυελοτοξικότητας.

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), που παρατηρείται στο 10-20% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη, μπορεί να αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για σοβαρή θρομβοπενία μετά τη ΡΣΘ. Συνιστάται να γίνει έλεγχος πήξεως για να αποκαλυφθούν ασθενείς με υποκλινική ΔΕΠ. Πρόσφατη θεραπεία με διφωσφονικά μπορεί να ελαττώσει την πρόσληψη του Sr/Sm/Re

και κατά συνέπεια να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα της αναλγητικής

δράσης της ΡΣΘ.



Εικόνα 1. Άνδρας 56 ετών με ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία καρκίνο του προστάτη. Σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc MDP που αποκαλύπτει πολλαπλές οστικές μεταστάσεις οστεοβλαστικού τύπου.

Συνιστάται διακοπή λήψης διφωσφονικών για 48 ώρες πριν από την έναρξη της ΡΣΘ. Η ΡΣΘ δεν είναι κατάλληλη για ασθενείς με προσδόκιμο επιβίωσης μικρότερο από 4 εβδομάδες.

Εικόνα 2. Γυναίκα 75 ετών με καρκίνο του μαστού. Σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc

MDP που αποκαλύπτει πολλαπλές οστικές μεταστάσεις οστεοβλαστικού κυρίως τύπου.

Η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις έναρξης ΡΣΘ.

Ενημέρωση ασθενών

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πως το 60%-80% όσων υποβάλλονται σε ΡΣΘ ωφελούνται από αυτήν. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν πως η θεραπεία έχει ανακουφιστικό χαρακτήρα,

πως ο πόνος πιθανόν να επιταθεί παροδικά συνήθως την τρίτη ημέρα μετά την χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και η επίταση αυτή πιθανόν να διαρκέσει 2-5 ημέρες. Πρέπει να γνωρίζει πως τα αποτελέσματα της θεραπείας αρχίζουν να είναι αισθητά από την 2^η μέχρι την 4^η εβδομάδα μετά από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου. Οι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την συνήθη αναλγητική θεραπεία τους μέχρι να παρατηρήσουν ελάττωση του πόνου και να συμβουλευτούν τον θεράποντα ιατρό τους για τον τρόπο μείωσης της.

Τρόπος χορήγησης ΡΣΘ - Οδηγίες ακτινοπροστασίας

Πίνακας 3. Δόσεις, Συνήθης χρόνος ανταπόκρισης, Χρόνος επαναχορήγησης ραδιοφαρμάκων για ραδιοϊσοτοπική συστηματική θεραπεία μεταστατικού οστικού πόνου.

Ραδιοφάρμακο	Συνήθης δόση	Χρόνος ανταπόκρισης	Διάρκεια ανταπόκρισης	Επαναχορήγηση
Ορθοφ/κός ³² P	185-370 MBq iv	14 ημ	10 εβδ	>3 μήνες
⁸⁹ SrCl ₂	150 MBq	14-28 ημ	12-26 εβδ	>3 μήνες
¹⁵³ Sm-EDTPM	37 MBq/kg	2-7 ημ	8 εβδ	>2 μήνες
¹⁸⁶ Re-HEDP	1,3 GBq	2-7 ημ	8-10 εβδ	>2 μήνες
¹⁸⁸ Re-HEDP	1,3-4,4 GBq	2-7 ημ	8 εβδ	-
^{117m} Sn-DTPA	2-10 MBq/kg	5-19 ημ	12-16 εβδ	>2 μήνες

Αν ο ασθενής νοσηλεύεται, το προσωπικό της κλινικής πρέπει να ενημερώνεται για τις απαραίτητες προφυλάξεις. Επειδή το ραδιοφάρμακο αποβάλλεται από τα ούρα, κυρίως κατά τις πρώτες 2 ημέρες μετά από τη χορήγησή του, ασθενείς με ακράτεια ούρων πρέπει να καθετηριάζονται πριν από τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου και ο καθετήρας πρέπει να παραμείνει στην ουροδόχο κύστη για τουλάχιστον 3-4 ημέρες.

Παρακολούθηση

Η παρακολούθηση της αιματολογικής εικόνας είναι χρήσιμη άπαξ εβδομαδιαίως κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του ραδιοφαρμάκου,

Τα ραδιοφάρμακα της ΡΣΘ χορηγούνται ενδοφλεβίως. Η χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί στα βραχύβια ραδιοφάρμακα κυρίως (¹⁵³Sm-EDTMP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁸⁸Re-HEDP) εφόσον διαπιστωθεί ικανοποιητική εφεδρεία του μυελού των οστών (πίνακας 3). Το ποσοστό ανταπόκρισης της επαναληπτικής θεραπείας είναι 50%.

Μετά τη χορήγηση των ραδιοφαρμάκων της ΡΣΘ δεν απαιτείται νοσηλεία. Οι υπεύθυνοι ακτινοπροστασίας του τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής χορηγούν στον ασθενή γραπτές οδηγίες που έχουν σκοπό την ελάττωση της άσκοπης έκθεσης σε ακτινοβολία των μελών της οικογένειάς τους και του κοινού.

κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για μυελοτοξικότητα. Παροδική πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να παρατηρηθεί κατά την 4^η -8^η εβδομάδα που συνήθως αποκαθίστανται μέσα στο επόμενο τρίμηνο.

Συμπεράσματα

Η συστηματική ραδιοϊσοτοπική θεραπεία του πόνου από οστικές μεταστάσεις είναι μια αποτελεσματική σχετικά με το κόστος της και ασφαλής θεραπεία, που μειώνει τη νοσηρότητα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ΡΣΘ δεν απαιτεί νοσηλεία και οι προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν είναι εύκολα κατανοητές και εφαρμόσιμες. Εί-

να η ενδεδειγμένη θεραπεία για ασθενείς με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις οστεοβλαστικού κυρίως τύπου, και μπορεί να επαναληφθεί με ασφάλεια σε ασθενείς με ικανοποιητική λειτουργικότητα του μυελού των οστών. Τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι υψηλά και η θεραπεία καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Η συστηματική ραδιοϊσοτοπική θεραπεία του πόνου από οστικές μεταστάσεις μπορεί να εφαρμοσθεί μόνη, ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες και υπάρχουν ενδείξεις ότι επιβραδύνει την πρόοδο της νόσου. Η δυνατότητα εξατομίκευσης των δόσεων θα μεγιστοποιήσει τα ποσοστά ανταπόκρισης ενώ συγχρόνως θα συμβάλλει στη μείωση της τοξικότητας της θεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *Eur J Nucl Med.* 1993; 20:66-74.
- Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrati MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *J Biol Chem.* 1986 25;261 (27):12665-74.
- Chirgwin JM, Guise TA. Molecular mechanisms of tumor-bone interactions in osteolytic metastases. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2000;10:159-78.
- Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 ;22:549-553
- Behrens J, Frixen U, Schipper J, Weidner M, Birchmeier W. Cell adhesion in invasion and metastasis. *Semin Cell Biol.* 1992; 3:169-178.
- Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer.* 2002 3:201-9.
- Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau et al Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004 ;22:300-306.
- World Health Organization Cancer pain relief and palliative care :report of a WHO Expert committee Geneva Switzerland :World Health Organization 1990
- Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone pain. *Clin Orthop.* 1995 ;312:105-119.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen et al The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999; 52:101-109.
- Kuban DA, Delbridge T, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Half-body irradiation for treatment of widely metastatic adenocarcinoma of the prostate. *J Urol.* 1989; 141:572-5574.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney et al Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 335:1785-91.
- Berenson JR, Vescio RA, Rosen LS, et al A phase I dose-ranging trial of monthly infusions of zoledronic acid for the treatment of osteolytic bone metastases. *Clin Cancer Res.* 2001 ;7:478-485.
- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002; 20:3719-3736.
- Silberstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32-labeled phosphates. *Semin Oncol.* 1993 ;20(3 Suppl 2):10-21.
- Silberstein EB, Elgazzar AH, Kapilivsky A. Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for

- the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med.* 1992 ;22:17-27
17. Burnet NG, Williams G, Howard N. Phosphorus-32 for intractable bony pain from carcinoma of the prostate. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1990; 2:220-223.
 18. Ben-Josef E, Lucas DR, Vasan S, Porter AT. Selective accumulation of strontium-89 in metastatic deposits in bone: radio-histological correlation. *Nucl Med Commun.* 1995; 16:457-463.
 19. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med.* 1986; 12:447-454.
 20. Porter AT. Strontium-89 (Metastron) in the treatment of prostate cancer metastatic to bone. *Eur Urol.* 1994;26 Suppl 1:20-5.
 21. Giammarile F, Mognetti T, Resche I. Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases. *Q J Nucl Med.* 2001; 45:78-83.
 22. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, et al Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 25:805-813
 23. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, Dearnaley DP et al A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1994; 31:33-40.
 24. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, Delpasand et al Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet.* 2001; 357(9253):336-341.
 25. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. : *Eur Urol.* 2003 ;44:519-526
 26. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, Semprebene et al Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 66:101-109.
 27. Ron IG, Stav O, Vishne T, Evan-Sapir et al The correlation between palliation of bone pain by intravenous strontium-89 and external beam radiation to linked field in patients with osteoblastic bone metastases. *Am J Clin Oncol.* 2004 ;27:500-504.
 28. Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, Fossella FV. Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J Nucl Med.* 1994; 35:63-69.
 29. Singh A, Holmes RA, Farhangi M, Volkert WA, et al Human pharmacokinetics of samarium-153 EDTMP in metastatic cancer *J Nucl Med.* 1989 ;30:1814-1818.
 30. Sartor O, Bushnell D, Reid R et al Repeated administration of Sm-153 leixidronam in the treatment of painful bone metastases *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:1036
 31. Alberts AS, Smit BJ, Louw WK, van Rensburg AJ, et al Dose response relationship and multiple dose efficacy and toxicity of samarium-153-EDTMP in metastatic cancer to bone. *Radiother Oncol.* 1997; 43:17517-9.
 32. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, Oyang QH, et al Multicentre trial on the efficacy and toxicity of single-dose samarium-153-ethylene diamine tetramethylene phosphonate as a palliative treatment for painful skeletal metastases in China. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26:2-7.
 33. Olea E Riccabona G, Tian j et al Efficacy and toxicity of 153-Sm –EDTMP in the palliative treatment of painful skeleton metastasis : results of a IAEA international multicenter study *J Nucl Med* 200;41 Supp; 146P
 34. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, et al Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 2004 May;63(5):940-945.
 35. Lam MG, de Klerk JM, van Rijk PP. 186Re-

- HEDP for metastatic bone pain in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 Suppl 1:S162-70.
36. de Klerk JM, van Dijk A, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Rijk PP. Pharmacokinetics of rhenium-186 after administration of rhenium-186-HEDP to patients with bone metastases. *J Nucl Med*. 1992; 33:646-651.
 37. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, et al Phase 1 study of rhenium-186-HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer. *J Nucl Med*. 1996; 37:244-249.
 38. Maxon HR, Deutsch EA, Thomas SR, Libson K, Lukes Re-186(Sn) HEDP for treatment of multiple metastatic foci in bone: human biodistribution and dosimetric studies. *Radiology*. 1988; 166:501-507.
 39. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med*. 2001; 28:788-98.
 40. Palmedo H, Bender H, Dierke-Dzierzon C Pain palliation with rhenium-186 HEDP in breast cancer patients with disseminated bone metastases. *Clin Nucl Med*. 1999 ;24:643-8.
 41. Han SH, de Klerk JM, Tan S 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. *Placebo Controlled Rhenium Study J Nucl Med* 2002; 43:1423-1428
 42. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, Sartor J, et al Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27:123-130.
 43. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005; 131:60-6.
 44. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt et al Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2869-2875.
 45. Wang RF, Zhang CL, Zhu SL, Zhu M A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer. *Med Princ Pract*. 2003;12:97-101
 46. Krishnamurthy GT, Swailem FM, Srivastava SC, Atkins Tin-117m (4+) DTPA: pharmacokinetics and imaging characteristics in patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med*. 1997; 38:230-7.
 47. Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, Meinken GE, Biodistribution of Sn-117m(4+)DTPA for palliative therapy of painful osseous metastases. *Radiology*. 1993 ;186(1):279-283.
 48. Srivastava SC, Atkins HL, Krishnamurthy GT, Zanzi I, S. Treatment of metastatic bone pain with tin-117m Stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study. *Clin Cancer Res*. 1998 ;4:61-68.
 49. EANM Procedure Guidelines for treatment of refractory metastatic bone Pain *Eur J Nucl Med* 2003;30BP7-BP11
 50. Society of Nuclear Medicine Procedure Guidelines for Palliative Treatment of Painful Bone Metastases version 3 Jan 25 2003