



Ağrı Palyasyonunda Radyonüklid Yöntemler

Radionuclide Methods for Pain Palliation

✉ Mine Araz, ✉ Pınar Akkuş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kemikler, en sık metastaz alanlarından biridir. Kemik metastazı ciddi ağrı, spinal kord basısı, patolojik kırık, malign hiperkalsemi gibi komplikasyonlara neden olarak hayat kalitesini ve yaşam beklentisini düşürür. Bu nedenlerle kemik metastazına doğru yaklaşım önemlidir. Radyonüklid tedavi, terapötik dozlarda sistemik yolla hedef dokulara seçici olarak verilebilmesi, genel olarak sınırlı toksisite ve uzun dönem yan etkilerinin az olması ile karakterizedir. Kemiğe spesifik radyofarmasötiklerle yapılan ağrı palyasyon tedavisi başta prostat kanseri olmak üzere kemik metastazlarında güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. β ışını yayan radyonüklidlerin sağkalıma katkısı tartışmalı olsa da kemoterapi veya radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyonu hasta sağkalımına katkı sağlayabilir. Alfa tedavi ajanı olan Ra-223 ise metastatik prostat kanserinde ağrı palyasyonu ve sağkalım etkinliği gösterilmiş bir radyofarmasötiktir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı palyasyonu, radyonüklid tedavi, kemik metastazları

Abstract

Bone is a common metastatic site of cancer. Bone metastasis reduces life expectancy and results in serious symptoms and complications such as bone pain, pathological fractures, spinal cord compression, and malignant hypercalcemia. Therefore, appropriate approach to bone metastases is important. Radionuclide therapy is characterized by the reasonably selective delivery of therapeutic doses of radiation systemically to target tissues, with generally limited toxicity and few long-term side effects. Radionuclide therapy using bone-specific radiopharmaceuticals is a safe and effective therapy for bone pain palliation in metastatic bone disease, mainly prostate cancer. Although the additive value of β -emitting radionuclides on survival is debatable, the combination of radionuclide therapy with other therapies such as chemotherapy or external radiation therapy may improve patient survival. 223-Ra, which is an alpha-emitting agent, is a radiopharmaceutical with proven efficacy in pain palliation and survival in metastatic prostate carcinoma.

Keywords: Pain palliation, radionuclide therapy, bone metastases

Giriş

Kemikler, en sık görülen metastaz alanlarından biridir. Başta meme ve prostat kanseri olmak üzere tiroid, böbrek ve akciğer kanserinde kemik metastazı insidansı yüksektir. Kemik metastazı ciddi ağrı, spinal kord basısı, patolojik kırık, malign hiperkalsemi gibi komplikasyonlara neden olarak hayat kalitesini ve

yaşam beklentisini düşürür. Bu nedenlerle kemik metastazına doğru yaklaşım önemlidir (1).

Kemik metastazları tipik olarak osteolitik, osteoplastik veya mikst tip olarak sınıflandırılır. Artmış osteolitik aktivite varsa fokal kemik yıkımına neden olur ve radyografide osteolitik görünüm meydana gelir. Osteoplastik metastazlar daha çok multipl miyelom, malign melanom, akciğer, tiroid, meme, böbrek ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 666 73 13 **E-posta:** minesoylu@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gastrointestinal kanserlerde görülür. Artmış osteoblastik aktivite varlığında ise metastazlar radyografide osteosklerotik görünümde olur. Osteosklerotik metastazlar ise prostat, akciğer ve meme kanserinde görülür. Bazı kanserlerde ise bu iki kemik metastazı birlikte izlenebilir. Diğer tedavi seçeneklerinde metastazın tipi seçimi etkilemez; ancak radyonüklid yöntemler istisnadır (2).

Kemik metastazlarında ilaçlar (analjezikler, kemoterapi, bifosfonatlar), eksternal radyoterapi, cerrahi ve radyonüklid tedavi seçenekleri vardır. Multipl kemik metastazlarında uygun radyofarmasötik ile sistemik palyatif tedavi etkili bir tedavi seçeneğidir (3).

Radyonüklid tedavi, terapötik dozlarda sistemik yolla hedef dokulara seçici olarak verilebilmesi, genel olarak sınırlı toksisite ve uzun dönem yan etkilerinin az olması ile karakterizedir. Başarılı radyonüklid tedavinin temeli, radyofarmasötiklerin tümör bölgesinde yüksek konsantrasyonda ve yeterli miktarda tutulmasına dayanır (4). Tedavide blastik kemik metastazları hedeflenerek uzun etkili palyasyon amaçlanır ve gerektiğinde tekrarlanabilir. Ağrı palyasyonu amacıyla kullanılabilen bazı radyofarmasötikler: fosfor-32 (³²P), stronsiyum-89 (⁸⁹Sr), samaryum-153 (¹⁵³Sm), holmiyum-166 (¹⁶⁶Ho), lutesyum-177 (¹⁷⁷Lu), renyum-186 (¹⁸⁶Re), renyum-188 (¹⁸⁸Re) ve radyum-223 (²²³Ra)'dur. Bu ajanlar β bozunumu yaparak etki ederler ve sağkalıma katkıdan çok ağrı palyasyonunu hedeflerler. Sadece ²²³Ra α partikülleri yayar. Kısa yayılım mesafesi ve yüksek enerjisi ile yüksek sitotoksik etkisi vardır ve çevre sağlıklı dokunun radyasyona maruziyeti çok azdır. Bu nedenlerle ağrı palyasyonuna ek olarak tedavi edici etki de sağlanabilir.

Genel olarak, radyonüklid tedavinin diğer yöntemlere göre bazı avantajları vardır. Multipl metastaz nedeniyle gelişen diffüz kemik ağrısında faydalıdır. Ayrıca diğer tedavilerden fayda görmemiş veya aşırı analjezik ilaç kullanımından çekinilen hastalarda uygun bir yöntemdir (5). Ağrı palyasyonunda kullanılan radyofarmasötikler sadece osteoblastik metastaz alanlarında birikirler, bu nedenle osteolitik metastazlarda kullanımı uygun değildir. Patolojik kırık riski olan hastalarda radyonüklid tedaviden önce eksternal radyoterapi gibi lokal tedaviler düşünülmelidir. Ağrı palyasyonu amacıyla radyonüklid tedavi için yönlendirilen hastaların büyük çoğunluğunu önceden kemoterapi veya radyoterapi görmüş, gelişen çeşitli yan etkiler nedeniyle radyoterapiyi tolere edemeyecek hastalar oluşturmaktadır. Özellikle hematolojik rezervi kısıtlı hastalarda radyonüklid tedavilerin de kullanımı riskli ve başarı şansı nispeten düşük olduğundan, radyonüklid tedavilerin ağrı

palyasyonu için son basamakta kullanılması yerine, daha erken dönemlerde diğer küratif tedaviler ile kombine olarak güvenle kullanılabilmesi bildirilmiş olup, tedavi başarısının da böylelikle artırılabilmesi öne sürülmüştür (6).

Tedaviye Uygun Hasta Seçimi Kriterleri (7)

1. Osteoblastik metastaz varlığı son 8 hafta içinde çekilmiş kemik sintigrafisi ile doğrulanmalıdır.
2. Osteoblastik metastaz alanları ile ağrı bölgelerinin örtüştüğünden emin olunmalıdır.
3. Hastanın analjezikler ile giderilemeyen şiddetli ağrısının olduğundan emin olunmalıdır veya yan etkiler nedeniyle analjezik uygun şekilde kullanılamıyorsa da radyonüklid tedavi adayı olarak değerlendirilebilir.
4. Radyofarmasötiklerin atılım yolu üriner sistem olduğu için böbrek fonksiyonları normal olmalıdır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <50 mL/dk ise doz yarı yarıya azaltılmalı, GFR <30 mL/dk ise tedavi verilmemelidir.
5. Kemik iliği fonksiyonları normal olmalıdır. Hemoglobin >9 mg/dL, beyaz kan hücreleri >3500, Platelet >100,000 olmalı.
6. Tedavinin etkisi geç dönemde başladığı için hastanın yaşam beklentisi 3 aydan fazla olmalıdır.
7. Radyoterapi ile lokal kontrol sağlanamayacağından emin olunmalıdır.
8. Son 4-12 hafta içinde kemoterapi ve/veya geniş alana radyoterapi öyküsü bulunmamalıdır.

Tedavi Kontrendikasyonları (7)

1. Kemik sintigrafisinde "superscan" görünümüne neden olan diffüz kemik metastazı varlığı, kemik iliği rezervinin düşüklüğüne işaret eder ve tedaviye kontrendikasyon oluşturur.
2. Nörojenik ağrı, patolojik kırık veya spinal kord basısı durumunda tedavi uygulanmaz.
3. Gebelik ve emzirme kesin kontrendikasyonlardır ve tedavi sonrası 6 ay gebelik önerilmez. Ayrıca tedavi öncesi emzirmenin kesilmiş olması gerekir.

Tedavi Uygulaması

Hastalar tedavi öncesinde kan tetkiki ve kemik sintigrafisi ile değerlendirilmeli ve ona göre tedavi planı yapılmalıdır. Üreme çağındaki tüm kadınlarda gebelik testi yapılmalıdır. Bunun dışında tedavi öncesi herhangi bir hasta hazırlığı gerekmez. Aydınlatılmış onam imzalatıldıktan sonra, hastalara intravenöz yol

ile yavaş infüzyon şeklinde uygulama yapılır. Kullanılan tedavi ajanına göre değişiklik göstermekle beraber, genel olarak radyonüklid ağrı palyasyon tedavileri için enjeksiyona sekonder gelişebilecek nadir yan etkiler dolayısıyla 4-6 saat gözlem sonrası taburculuk yeterlidir. Yine uygun radyofarmasötikler için geçerli olmak üzere, tedavi sonrası tüm vücut tarama yapılması, hastalığın yaygınlığının değerlendirilmesi ve eğer tekrarlayan doz gerekirse dozimetri çalışması için fayda sağlamaktadır. Tedavi sonrası gerekli radyasyon güvenliği önlemleri hastaya ve yakınlarına anlatılmalıdır (7).

Tedavinin Etkinliği

Tedavi sonrası analjezik etki ilk bir hafta başlamayabilir. Bazı hastalarda tedaviden hemen sonra geçici olarak ağrı şikayetinde artma olabilir. Buna flare (alevlenme) etkisi adı verilir. Tedavi sonrası gözlenen flare etkisi tedaviye iyi yanıt ile ilişkilendirilmiştir (7).

Analjezik etkinin başlama zamanı ve etki süresi kullanılan radyofarmasötüğün yarı ömrüne ve enerjisine göre değişir. Ağrı sübjektif bir semptom olduğundan, ağrı tedavisine yanıtın objektif değerlendirilmesi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Kişiler arasında ağrı eşiği değişiklik göstermekte olup, ağrıyı geçiren tedavi dozu için yapılan genellemeler kolaylıkla tekrarlanabilir olmamaktadır. Bu nedenle ağrının şiddetinin objektif olarak ölçümü için semikantitatif skalalar, hastagünlükleri, vizüel analog skala gibi yöntemler denenmiştir. Tedavi etkinliği ölçütü olarak genellikle ağrı şikayetlerinde azalma, yaşam kalitesinde artış, hasta hareketinin düzelmesi ve analjezik ihtiyacında azalma kabul edilir. Tedaviden fayda görülmesi durumunda hastanın kan değerleri uygunsa tekrarlayan tedaviler uygulanabilir. İki tedavi arasında geçen süre Sm-153 etilen diamine tetra metilene fosfonat (EDTMP) için minimum 8 hafta, Re-186 hidroksi etilen difosfonat (HEDP) için 6-8 hafta, Sr-89 diklorid için ise 12 hafta olmalıdır (8,9).

Patolojik fraktür dışında tedaviye istenen yanıtın alınamayabileceği durumlar hala tam olarak aydınlatılmış değildir. Radyonüklid tedavi ile tümör belirteçlerinde azalma veya tam kan sayımında sitopeni gelişmesi gibi parametrelerin hiçbirinin tedavi yanıtı ile korelasyonu gösterilememiştir. Ampirik olarak önerilen dozlardan daha yüksek dozlar uygulandığında da tedavi yanıt oralarında bir artış gözlenmemiştir. Ancak tümör yükü fazla olan hastalarda tedaviye yanıt ihtimali daha düşük olduğundan radyofarmasötiklerin uygulanmasında ampirik yaklaşımdan çok dozimetrik hesaplamalar ile hasta bazında tedavi planı çizilmesi gerektiğini savunan yayınlar mevcuttur (10).

Tedavinin Yan Etkileri

Ağrı palyasyon tedavisinde kullanılan radyofarmasötiklerin hepsi temel olarak üriner ekskresyona uğrar. ⁸⁹Sr ve ³²P ayrıca kısmen feçesle de atılır. Eğer hasta iyi hidrate edilmişse ve defekasyonu düzenliyse bu organların hiçbirinde klinik olarak anlamlı sonuçlara sebep olabilecek radyasyon hasarı gelişmemektedir. Ancak kemik iliği, biyolojik olarak önemli oranda radyasyon dozundan etkilenir ve tedavi sonrası kemik iliği fonksiyonlarında baskılanma görülebilir. Genellikle en fazla grade 2 toksisite görülür. Daha önce kemik iliğine toksik kemoterapi ilaçlarının kullanımı durumunda ise bazı hastalarda miyelosüpresyon geri dönüşümsüz olabilir. Metastazların yaygınlığı ve kullanılan radyofarmasötüğün beta enerjisi ile ilişkili olarak görülme olasılığı artar (11).

Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Radyofarmasötikler ve Özellikleri

Fosfor-32-ortofosfat

³²P kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan ilk radyoizotoptur (12). Nükleer reaktörde üretilir. Yarı ömrü 14,3 gün, ortalama enerjisi 1,71 MeV'dir ve dokuda maksimum ilerleme mesafesi 8 mm'dir.

³²P-ortofosfat, oral veya intravenöz olarak tek doz şeklinde 185-444 MBq veya birden fazla doz şeklinde 888 MBq'e kadar uygulanabilir. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i kemik matriksinde hidroksiapatit kristallerinde tutulur. Meme ve prostat kanserli hastalarda kemik tutulumunu artırması için androjenlerle beraber verilebilir (13-15).

Prostat kanserinde ağrı palyasyonuna yanıt oranı %59-93, meme kanserinde ise %52-94 bildirilmiştir. Ancak doz ile tedavi yanıtı arasında kesin bir ilişki saptanamamıştır. Ağrı palyasyonu tipik olarak 14 gün içinde başlar, 2 gün-4 hafta arasında başlayabilir. Etki süresi ortalama 5,1±2,6 aya tekrarlayan dozlarla en uzun gösterilen etki süresi 16,8±9,4 ay olarak bildirilmiştir (15).

³²P-ortofosfat tedavisinde dikkat edilmesi gereken en önemli konu hematolojik toksisitedir. Doza bağlı pansitopeni 4-5 hafta civarında meydana gelir ve 6-7 hafta civarında düzelmesi beklenir. Grade 4 lökopeni ve trombositopeni nadir görülür. Eşlik eden polisitemi veralı bir hastada ³²P-ortofosfat tedavisi sonrası gelişen akut lösemi bildirilmiştir (16).

Diğer radyofarmasötiklere göre en yüksek toksisite oranları ³²P'de görüldüğü için günümüzde nadiren ağrı palyasyonunda kullanılır.

Stronsiyum-89

⁸⁹Sr, kalsiyum analogudur ve kemiklerde özellikle de yüksek osteoblastik aktivite olan alanlarda lokalize olur. Terapotik dozu 148 MBq (4 mCi) veya 1,48 MBq/kg'dır (40 µCi/kg). İntravenöz uygulandıktan sonra %30-35'i 10-14 güne kadar kemik matrikstekki hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve %20'si 3 aya kadar kalır. Geri kalan radyofarmasötik böbreklerle (%80) ve fekal yolla (%20) atılır. Biyolojik yarı ömrü 4-5 gündür (17).

Tedavi yanıtı %60-90 oranında görülür (18). Etkisi 4-28 gün arasında başlar ve ortalama 3-6 ay, maksimum 15 aya kadar sürer. Tedaviye yanıt veren hastalarda tekrarlayan tedavi gerekirse 3 aylık aralıklara uygulanabilir. ³²P gibi ⁸⁹Sr'de de ilk 1-5 gün ağrıda şiddetlenme (flare fenomeni) görülebilir ve iyi tedavi yanıtı ile ilişkilendirilmektedir. Ağrının tamamen geçmesi ve miyelosüpresyon etkisi doz ile ilişkili bulunmuştur (19,20). En yaygın yan etkisi hematolojik toksisitedir. Hastaların bir kısmında beyaz küre sayısında %11-65, platelet sayısında %29 azalma olur. Eritrosit sayısında belirgin değişiklik görülmez (21). Lökopeni ve trombositopeni tedavi sonrası 5-8 haftada oluşur ve 10-16. haftada düzelir.

Hasta sağkalımının uzaması tartışmalı bir konudur ancak ⁸⁹Sr-dikloridin sağkalıma katkısı olabileceğini söyleyen bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmaların birinde tedavi sonrası tümör belirteç düzeyleri azalan hastaların azalmayanlara oranla iki kat fazla yaşadığı gösterilmiştir (22). Prostat kanserinde ⁸⁹Sr ile doksorubisine karşı sadece ⁸⁹Sr, ⁸⁹Sr'ye karşı plasebo değerlendirilmiş ve ortalama sağkalımın uzadığı bildirilmiştir (23,24). Ancak bu verileri destekleyen iyi tasarlanmış bir faz 3 çalışma bulunmamaktadır.

⁸⁹Sr ile diğer palyasyon radyofarmasötiklerini karşılaştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda genel olarak ⁸⁹Sr'un diğer ajanlardan etki veya yan etki olarak belirgin farkı olmadığı belirtilmiştir (25-28).

Renyum-186-HEDP ve Renyum-188-HEDP

¹⁸⁶Re, hem β hem de %9 oranında γ ışınması yapar, maksimum β enerjisi 1,07 MeV ve maksimum γ enerjisi 137 keV'dir. Bu özelliği ile gama kamerada görüntülenmeye uygundur (29). Yarı ömrü 3,8 gündür. Nükleer reaktörde veya siklotronda üretilebilir.

¹⁸⁶Re HEDP (¹⁸⁶Re-etidronat) intravenöz olarak uygulandıktan 72 saat sonra %70'i üriner yol ile atılır. Enjeksiyon sonrası ağrı palyasyonu etkisi 1-3 hafta arasında başlar ve 5-12 hafta sürer.

Yapılan bir çalışmada 1221 MBq (33 mCi) tedavi dozu uygulanan 20 prostat kanseri hastasında %80 tedavi yanıtı

ile sadece orta seviyede ve geçici kemik iliği toksisitesi görülmüştür. Bir başka çalışmada 1110-2590 MBq (30-70 mCi) dozlarında uygulandığında tedaviye yanıt oranı %55-80 bildirilmiştir (30,31). Kemoterapi (dosetaksel) ile kombine ¹⁸⁶Re-HEDP tedavisinde hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği ve sadece düşük düzeyde geçici trombositopeni görüldüğü saptanmıştır. Sadece dosetaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında kombine tedavinin sağkalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (32).

¹⁸⁸Re'nin yarı ömrü 16,9 saattir. Maksimum β enerjisi 212 MeV ve %15 oranında γ ışınmasının maksimum enerjisi 155 keV'dir, gama kamerada görüntülemeye uygundur. Jenaratörde üretildiği için elde edilmesi daha kolaydır (33). Kimyasal olarak teknesyuma çok benzer ve Tc-99m ile bağlı bileşiklere bağlanma eğilimindedir. Tedavi etkinliği ve yan etkileri ¹⁸⁶Re ile benzerdir. Bir çalışmada hastaların %64'ünde ağrı palyasyonu yaptığı ve etkisinin ortalama 7,5 hafta sürdüğü ve maksimum tolere edilebilen dozun 3,3 GBq olduğu bildirilmiştir (34).

Samaryum-153 EDTMP

¹⁵³Sm, β bozunması yapar, yarı ömrü 1,9 gündür. Maksimum β enerjisi 0,810 MeV'dir ve %28 oranında oluşturduğu 103 keV'lik γ ışını ile gama kamerada görüntülenebilir. Farklı bifosfanat türevleri ile stabil ve yüksek bağlanma özelliğinde kompleksler oluşturabilir. En yaygın kullanılan bileşik EDTMP'dir. ¹⁵³Sm, kemik döngüsünün artmış olduğu alanlara yüksek afinite ile bağlanır. Enjekte edilen radyofarmasötüğün %50-65'i kemikte metastatik lezyon alanlarında kemi-absorbsiyona uğrar ve normal kemik dokusunun 5 katı tutulum olur. Uygulamadan 8 saat sonra üriner yol ile tamamına yakını atılır. Önerilen uygulama dozu 37 MBq/kg'dır. Tedavi sonrası 1 hafta içinde hastaların %60-85'inde ağrı palyasyonu sağlanır. Yaklaşık 2-17 hafta sürer. En yaygın yan etkisi geçici miyelosüpresyondur (35). Ardışık tedavi uygulamada düşük doz uygulamasından sonra trombositopeni ve lenfopeni, yüksek doz sonrasında nötropeni ve enfeksiyöz komplikasyonlar bildirilmiştir (36). Sm-153 EDTMP (Quadramet, ¹⁵³Sm-Lexidronam) diğer ajanlara göre daha kısa yarı ömrü ile daha düşük oranda kemik iliği toksisitesine neden olur. Grade 4 toksisite nadiren bildirilmiştir.

Bir çalışmada Sm-153 EDTMP'nin düşük doz kemoterapi ilaçları ile kombine verildiğinde tek başına Sm-153 verilenlere oranla daha iyi ağrı palyasyonu sağlandığı ve yan etki olarak belirgin fark oluşmadığı gözlenmiştir (37). Bir faz II çalışmada ise kastrasyon dirençli prostat kanseri hastalarında dosetaksel ile

kombine kullanıldığında artmış kemik iliği toksisitesi gözlenmeden hastaların %77'sinde ağrı palyasyonu sağlandığı bildirilmiştir (38).

Birçok faz II/III çalışmada meme kanseri, akciğer kanseri, osteosarkom, prostat kanseri gibi değişik kanser tiplerinde Sm-153 EDTMP'nin ağrı palyasyonunda önemli ölçüde etkin olduğu gösterilmiştir (35,39,40). Sağkalıma katkısı hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Lutesyum-177

¹⁷⁷Lu, maksimum β enerjisi 0,49 MeV, γ ışını enerjisi 113 keV (%6,4) ve 208 keV (%10,4), yarı ömrü 6,7 gün ve doku penetrasyonu 1,8 mm olan bir radyonüklid (41). Reaktörde üretilir, ancak uzun yarı ömrü sayesinde tek merkezden başka merkezlere dağıtmaya uygundur. Diğer β yayan ajanlara göre doku penetrasyon mesafesi daha kısa olduğu için çevre sağlıklı dokunun radyasyon maruziyeti daha az olur. Günümüzde nöroendokrin tümörlerin ve prostat kanserinin tedavisinde peptid reseptör tedavisi ajanı olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bunlara ek olarak EDTMP ile bağlanarak kemik metastazlarının ağrı palyasyonu tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Diğer ajanlar gibi kemikte hidroksiapatit kristallerinde kemi-absorbsiyon ile tutulur.

Bir faz II klinik çalışmada L-177 EDTMP'nin tedaviye yanıt oranı %86, medyan yanıt zamanı 8 gün ve etki süresi 3 ay olarak bildirilmiştir (42).

Holmiyum-166

¹⁶⁶Ho, yarı ömrü 1,12 gün, maksimum β ışını enerjisi 1,87 MeV, doku penetrasyonu kemikte 3,8 mm olan bir ajandır. Ayrıca 81 keV enerjisi ile gama kamerada görüntülenebilir (43). Nötron bombardımanı ile üretilebilir; ancak uzun yarı ömürlü Ho-166m bileşiği de karışacağı için yüksek radyasyon maruziyetine neden olur. ¹⁶⁶Dy-¹⁶⁶Ho jeneratörü ile kontaminant madde olmadan %99 saflıkla Ho-166 üretilebilir. Ho-166, 1,2-propilen di-amino tetra metil-1-enefosfonik asit gibi fosfonat grubu bileşiklerle bağlanarak kullanılır ve Sm-153 EDTMP'ye benzer şekilde kemiklerde tutulur, vücutta benzer dağılım gösterir (44). Enjeksiyon sonrası serbest kalan kısmı üriner yol ile hızlıca temizlenir. Doku penetrasyon mesafesinin fazla olması nedeniyle Sm-153 EDTMP'ye kıyasla daha yüksek oranda kemik iliği supresyonu yapar. Uygulanan dozun %19-39'u kemiklerde tutulur (42). Bir diğer bileşik ¹⁶⁶Ho-1,2-propylene di-amino tetranin (metilen-1-fosfonik asit) avantajı ise neredeyse hiç böbrek, karaciğer ve dalak birikiminin olmamasıdır (45).

Radyum-223

²²³Ra, kalsiyum analogu bir izotoptur ve artmış kemik döngüsü olan, osteoblastik aktivite alanlarında hidroksiapatit kristallerine bağlanarak tutulur. 11,4 gün yarı ömrü vardır ve toplamda 4 farklı enerjide alfa partikülü oluşturarak bozunur. Alfa partikülü sayesinde dokuda kısa mesafe (<100 μ m) kat eder, kemik iliğinde toksisiteye neden olmadan kemik lezyonlarında yeterli radyasyon etkisini oluşturabilir. Yüksek enerjili alfa partikülü ile DNA'da çift sarmal kırığına neden olarak hücre ölümü sağlar. Bu nedenlerle kemik metastazlarının tedavisinde ²²³Ra iyi bir tercihtir.

Intravenöz enjeksiyon sonrası kandan hızla temizlenir, 24 saat sonunda %1'den azı plazmada kalır. Biyolojik atılım yolu esas olarak gastrointestinal sistemdir. Üriner atılımı %5'ten azdır.

Alfa partikülü yaydığı için kemik yüzeyinde tutulmasına rağmen kemik iliği hücrelerini ve atılımı sırasında gastrointestinal sistem epitel hücrelerini minimal etkiler. Diğer β ışını yayan ağrı palyasyon radyonüklidlerine oranla daha az hematotoksikite yapar. Hematotoksik kemoterapilerle kombine edilmesi durumunda hematolojik yan etki riski artabilir. Geçici miyelosüpresyonun yaklaşık 8 haftada düzelmesi beklenir. Nötrofil sayısındaki düşme trombositten daha belirgin olur. Gastrointestinal sistemden atıldığı için diğer sık görülen yan etkileri geçici diyare, bulantı ve kusmadır.

Önerilen doz 50 kBq/kg'dir ve 8 hafta aralarla tekrarlayan dozlarda uygulanabilir (46).

²²³Ra'nın ilk kullanım alanı kemik metastazı olan kastrasyon dirençli prostat kanseridir. Prostat kanserinde kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylıdır. Bu hastalarda sağkalımı artırdığı ve iskelet ilişkili olayları azalttığı gösterilmiştir.

Pre-klinik ve ilk faz I çalışmalarının iyi sonuçları neticesinde 64 kastrasyona dirençli prostat kanser hastası ile randomize, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada hastalar 4 hafta arayla 4 doz 50 kBq/kg ²²³Ra ile tedavi edilmiş ve ²²³Ra alan grupta median sağkalım 65,3 hafta iken plasebo grubunda 46,4 hafta bulunmuştur. Çalışmada sadece minimal hematotoksikite (grade 2 nötropeni) gözlemlendiği bildirilmiştir (47).

Daha sonra çok merkezli faz 3 çalışmasında kemik metastazı olan kastrasyona dirençli 921 semptomatik hasta dahil edilmiştir. Hastalar 2:1 randomize edilip en uygun standart tedavi (hormon tedavisi, bifosfonat, radyoterapi) + 6 doz ²²³Ra veya standart tedavi + plasebo almıştır. Toplam sağkalım plasebo kolunda 11,2 ay

iken ^{223}Ra kolunda 14 ay olarak bildirilmiştir (48). Bu çalışmanın sonuçlarından sonra prostat kanserinde Ra-223 kullanımı dünya genelinde düzenleyici komiteler tarafından kabul görmüştür. Ancak uygulanacak doz ve uygulama sıklığı gibi bazı konularda ortak bir karar henüz mevcut değildir.

^{223}Ra -diklorid tedavisi sonrası ağrı palyasyonu etkisi %71 oranındadır ve 2 hafta sonra başlar, yaklaşık 50 gün sürer (49). ^{223}Ra -diklorid (xofigo), ağrı palyasyonu için kullanılan radyofarmasötikler içinde sağkalıma katkısı kanıtlanan tek ajandır (50).

Tedavi Sonrası Radyasyon Güvenliği ile İlgili Öneriler

Tedavi sonrası en az 6 ay süreyle gebelik önerilmez. Emzirme tamamen kesilmelidir. İnkontinans durumunda tedavi öncesinde mesane kateterizasyonu pratik olacaktır. Ortak kullanılan tuvalet-banyoların temizliği ile tedavi sonrasında hastanın kıyafetlerinin ayrı yıkanmasına 1 hafta süreyle dikkat edilmesi önerilmektedir (7).

Tedavi Sonrası İzlem

Radyonüklid ağrı palyasyon tedavisi sonrası izlem, nükleer tıp hekimi ile hastayı refere eden klinisyen tarafından birlikte yürütülmelidir. Tedavi öncesi hastanın uygunluğunun kararlaştırılmasında kurulan iş birliği, tedavi sonrası takipte de devam ettirilmelidir. Hastanın primer tümörü ile ilişkili semptomatik ve/veya küratif tedaviler klinisyeni tarafından yürütülürken, radyonüklid tedaviye spesifik komplikasyonlar ile ilgili olarak klinisyen aydınlatılmalı ve izlemde uyanık olması sağlanmalıdır. Tedavi etkinliği sağlanan hastada tekrarlayan tedavilerin gerekliliği de hastanın sağkalım beklentisi, önceki tedaviden alınan yanıt ve hematolojik parametreler göz önünde bulundurularak ortak değerlendirilmelidir (10).

Sonuç ve Gelecekte Beklentiler

Kemiğe spesifik radyofarmasötiklerle yapılan ağrı palyasyon tedavisi başta prostat kanseri olmak üzere kemik metastazlarında güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. β ışını yayan radyonüklidlerin sağkalıma katkısı tartışmalı olsa da kemoterapi veya radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombinasyonu hasta sağkalımına katkı sağlayabilir. Bu konuda iyi tasarlanmış faz III çalışmalara ihtiyaç vardır.

Alfa tedavi ajanı olan ^{223}Ra ise metastatik prostat kanserinde ağrı palyasyonu ve sağkalım avantajı sağlayan etkinliği gösterilmiş bir radyofarmasötiktir. Diğer kanser tiplerinin kemik metastazlarında etkinliğini gösterecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Randall RL. Metastatic Bone Disease-An Integrated Approach to Patient Care. New York: Springer; 2016.
2. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, et al. management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment. Anticancer Res 2016;36:2631-2637.
3. Maini CL, Sciuto R, Romano L, et al. Radionuclide therapy with bone seeking radionuclides in palliation of painful bone metastases. J. Exp Clin Cancer Res 2003;22(Suppl 4):71-74.
4. Unak P. Targeted Tumor Radiotherapy. Braz. arch. biol. technol. 2002;45:97-110.
5. Chiacchio S, Mazzarri S, Lorenzoni A, et al. Radionuclide therapy and integrated protocols for bone metastases. Q J Nucl Med Mol Imaging 2011;55:431-447.
6. Gkialas I, Iordanidou L, Galanakis I, et al. The use of radioisotopes for palliation of metastatic bone pain. J BUON 2008;13:177-183.
7. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2018;45:846-859.
8. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, et al. Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 lexidronam to patients with metastatic bone pain. Cancer 2007;109:637-643.
9. Fuster D, Herranz R, Alcover J, et al. Treatment of metastatic bone pain with repeated doses of strontium-89 in patients with prostate neoplasm. Rev Esp Med Nucl 2000;19:270-274.
10. Silberstein EB. Palliation of Bone Pain from Osteoblastic Metastases. In: Eary JF, Brenner W, editors. Nuclear Medicine Therapy, New York: Informa Healthcare; 2007. p. 77-102.
11. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, et al. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Drug Des Devel Ther 2015;9:5291-5299.
12. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, et al. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. J Nucl Med 2000;41:682-687.
13. MAXFIELD JR Jr, MAXFIELD JG, MAXFIELD WS. The use of radioactive phosphorus and testosterone in metastatic bone lesions from breast and prostate. South Med J 1958;51:320-327.
14. Miller AD. Radiophosphorus (P32) treatment in carcinoma of the breast and prostate: report of 39 cases. J Am Osteopath Assoc. 1974;74:217-222.
15. Cheung A, Driedger AA. Evaluation of radioactive phosphorus in the palliation of metastatic bone lesions from carcinoma of the breast and prostate. Radiology 1980;134:209-212.
16. Silberstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32-labeled phosphates. Semin Oncol 1993;20(suppl 2):10-21.

17. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al. Sr-89 therapy: Strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12:447-454.
18. Fettich J, Padhy A, Nair N, et al. Comparative clinical efficacy and safety of phosphorus-32 and strontium-89 in the palliative treatment of metastatic bone pain: results of an IAEA coordinated research project. *World J Nucl Med* 2003;2:226-231.
19. Mertens WC, Stitt L, Porter AT. Strontium 89 therapy and relief of pain in patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: a dose response relationship? *Am J Clin Oncol* 1993;16:238-242.
20. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985;26:345-348.
21. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
22. Zyskowski A, Lamb D, Morum P, et al. Strontium-89 treatment for prostate cancer bone metastases: Does a prostate-specific antigen response predict for improved survival?. *Australas Radiol* 2001;45:39-42.
23. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-341.
24. Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, et al. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1988;14:349-351.
25. Nair N. Relative efficacy of 32P and 89Sr in palliation in skeletal metastases. *J Nucl Med* 1999;40:256-261.
26. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101-109.
27. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. *Australas Radiol* 1999;43:476-479.
28. Liepe K, Franke WG, Kropp J, et al. Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases. *Nuklearmedizin* 2000;39:146-151.
29. Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43:1150-1156.
30. Sartor O. Overview of samarium sm 153 lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6 (Suppl 10):S3-S12.
31. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-158.
32. van Dodewaard-de Jong JM, de Klerk JMH, Bloemendal HJ, et al. A phase I study of combined docetaxel and repeated high activity 186Re-HEDP in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone (the TAXIUM trial), *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1990-1998.
33. Bé MM, Chisté V, Dulieu C, et al. Table of Radionuclides. *Bur Int. Des Poids Mes* 2008;1-6.
34. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, 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.
35. 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.
36. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer*. 2010;116:5470-5478.
37. Ricci S, Boni G, Pastina I, et al. Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with ¹⁵³Sm-EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1023-1030.
38. Fizazi K, Beuzebec P, Lombroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2429-2435.
39. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1574-1581.
40. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, 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.
41. Dash A, Pillai MRA, Knapp Jr. FF. Production of ¹⁷⁷Lu for targeted radio-nuclide therapy: available options. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49: 85-107.
42. Agarwal KK, Singla S, Arora G, et al. (¹⁷⁷)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:79-88.
43. Breitz HB, Wendt RE 3rd, Stabin MS, et al. ¹⁶⁶Ho-DOTMP radiation-absorbed dose estimation for skeletal targeted radiotherapy. *J Nucl Med* 2006;47:534-542.

44. Pedraza-López M, Ferro-Flores G, de Murphy CA, et al. Preparation of (166)Dy/(166)Ho-EDTMP: a potential in vivo generator system for bone marrow ablation. *Nucl Med Commun* 2004;25:615-621.
45. Zolghadri S, Jalilian AR, Naseri Z, et al. Production, quality control and biological evaluation of 166Ho-PDTMP as a possible bone palliation agent. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:719-725.
46. Bayer HealthCare. Xofigo (radium Ra 223 dichloride) Injection, for intravenous use: highlights of prescribing information. 2013.
47. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study, *Lancet Oncol.* 2007;8:587-594.
48. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer, *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
49. El-Amm J, Freeman A, Patel N, et al. Bone-targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: evolving paradigms. *Prostate Cancer* 2013;2013:2106686.
50. Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11:20-26.