

Expertos Invitados

NUEVA QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA

Peter M. Anderson

Columnista Experto de SIIC

Associate Professor and Consultant, Pediatric Hematology/Oncology and Blood and Marrow Transplantation.
Mayo Clinic, Rochester

Institución:

Mayo Foundation. Rochester MN; Jacksonville FL; Scottsdale, AZ, EE.UU.

¿Qué es el samario?

La terapia oncológica dirigida específicamente al cáncer en el esqueleto implica aumentar la efectividad de la intervención contra las células cancerosas sin afectar el tejido normal adyacente. Aunque la quimioterapia y la radioterapia son modalidades de tratamiento comunes y eficaces para las neoplasias esqueléticas,¹ los radioisótopos con afinidad por el hueso ofrecen una nueva oportunidad de proporcionar beneficios adicionales al apuntar específicamente a las lesiones del esqueleto y/o formadoras de hueso (por ejemplo metástasis osteoblásticas en el esqueleto, neoplasias en la médula y osteosarcomas osteoblásticos).

Las lesiones del esqueleto, de las metástasis osteoblásticas y las osteoblásticas del osteosarcoma normalmente tienen mediana, moderadamente ávida y muy alta captación de fosfonatos con afinidad por el hueso. Tanto el ^{99m}Tc-MDP (el trazador radiactivo usado para las exploraciones óseas rutinarias mediante gammagrafías) como el ¹⁵³Sm-EDTMP (un radioisótopo emisor de radiación beta y gamma que permite la toma de imágenes y la dosimetría) se dirigen específicamente al esqueleto, las metástasis osteoblásticas y los osteosarcomas, con altos índices de acoplamiento/avidez tumor (hueso)/sangre y tumor (hueso)/músculo.²⁻⁵ La gammagrafía ósea es altamente predictiva de la dosis de captación y de radiación que puede ser entregada usando samario (figura 1).

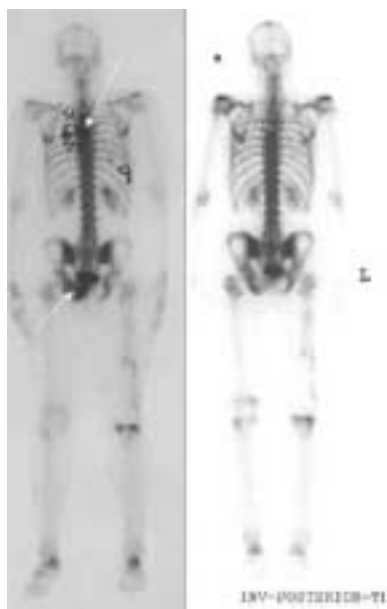


Figura 1. Ejemplo de captación intensa del radioisótopo con afinidad ósea ¹⁵³Sm-EDTMP en el esqueleto y el tumor formador de hueso (osteosarcoma).

Observe que hay captación en todo el esqueleto, ligeramente más acentuada en una metástasis en la columna dorsal, pero principalmente en una metástasis en la pelvis. Esta imagen demuestra que el samario se liga fuertemente y la radiactividad es fácilmente detectada mediante cámara gamma estándar para gammagrafía ósea.

En el osteosarcoma canino se demostró inicialmente alto índice terapéutico de la radiación emitida por ¹⁵³Sm-EDTMP en lesiones cancerosas formadoras de hueso.⁶ Muchos de los perros en esta serie tenían respuestas clínicas durables con dosis estándar de ¹⁵³Sm-EDTMP. Estudios posteriores en Oslo también demostraron la eficacia clínica de ¹⁵³Sm-EDTMP en el osteosarcoma canino.⁷ En ensayos clínicos fase I/II⁸⁻¹⁵ así como en

ensayos clínicos aleatorizados¹⁶ se detalló la focalización terapéutica de las metástasis esqueléticas osteoblásticas por ¹⁵³Sm-EDTMP. La radioterapia dirigida al osteosarcoma humano usando ¹⁵³Sm-EDTMP mostró por primera vez ser prometedora al paliar en forma extremadamente impresionante un osteosarcoma recurrente, recidivado, que involucraba la columna dorsal con hemiparesia asociada en un hombre de 35 años.¹⁷ El dolor en el sitio de recurrencia L1 mejoró marcadamente; el déficit neurológico (paresia) se resolvió por meses después de la administración del radioisótopo con afinidad ósea. El ¹⁵³Sm-EDTMP (samarium ¹⁵³Sm lexidronam) fue aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) para el tratamiento de las metástasis óseas en 1997.

Se han estudiado la captación, localización y retención de ¹⁵³Sm-EDTMP en el hueso y lesiones formadoras de hueso.^{2,3,18-23} Luego de su administración, se observa rápida depuración del samario en sangre y tejidos no óseos.³ El ¹⁵³Sm-EDTMP permanece fuertemente ligado luego de la captación esquelética, con una vida media de eliminación del hueso (30 días) que excede por lejos la vida media física del radioisótopo (47 horas).²² Después de la administración intravenosa de ¹⁵³Sm-EDTMP, más del 90% de la dosis inyectada se elimina de la sangre dentro de las 2 horas.⁴ El samario que no se deposita en sitios óseos o lesiones osteoblásticas se elimina por la orina casi totalmente dentro de las 6 horas. El hueso normal puede tener una meseta de captación en las superficies corticales; las lesiones esqueléticas osteoblásticas tienen de 3 a 7 veces mayor captación. No hemos visto un límite superior de depósito en hueso con altas dosis de ¹⁵³Sm-EDTMP.

Se ha observado efectividad clínica contra metástasis esqueléticas con dosis estándar de ¹⁵³Sm-EDTMP.^{16,24} Sin embargo, los efectos tóxicos que limitan la dosis de samario son la leucopenia (baja producción de glóbulos blancos por la médula) y la trombocitopenia (baja producción de plaquetas por la médula). Estos efectos secundarios ocurren porque la médula es un "espectador inocente" del depósito del radioisótopo en el esqueleto, lo cual no sorprende si uno recuerda que este patrón es como el "cuadro esquelético" visto en una imagen de gammagrafía ósea plana típica. Sin embargo, en el caso de cáncer que comprometa la médula (por ejemplo mieloma, linfoma o leucemia) la afinidad esquelética de ¹⁵³Sm-EDTMP puede proporcionar una forma nueva y relativamente segura de conseguir altas cantidades de radiación terapéutica en la médula pero no en otros órganos.

Altas dosis de samario pueden ser muy efectivas, pero necesitan la infusión de células madre 2 semanas más tarde

A pesar de que el bajo recuento hemático debido a la radiación esquelética generalizada por el samario es un problema potencialmente serio, hay una solución relativamente sencilla que permite administrar hasta 30 veces más samario y emitir una dosis de radiación mucho más alta al esqueleto. Esto es posible con la infusión de células progenitoras hemáticas periféricas ("células madre hemáticas") para rescatar la médula dos semanas después de una dosis alta de samario. Se ha demostrado que se evitan graves problemas a largo plazo por bajos recuentos de sangre.

En la Clínica Mayo hemos demostrado que es posible aplicar dosis altas de samario seguidas por "rescate" con células madre con seguridad y mínima internación (1-2 días). Las células madre, por supuesto, se deben infundir después de la declinación física del samario. La dosis máxima tolerada en nuestra experiencia en la Clínica Mayo de Rochester (30 mCi/kg) se relacionó con calcemia baja y durante la infusión del samario, así como con consideraciones prácticas del manejo y la administración de gran cantidad de radiación terapéutica (1 500 - 3 000 mCi/paciente).

Las estrategias para aumentar la eficacia de altas dosis de samario para el cáncer esquelético están muy relacionadas con el modelo de cuidado multidisciplinario de la Clínica Mayo (tabla 1), e incluyen:

- quimioterapia (por ejemplo melfalán) en las neoplasias hematológicas que involucran la médula
- uso de radiación antes o después del samario (por ejemplo, en osteosarcomas, carcinomas y otros cánceres con metástasis óseas)
- eliminación de la enfermedad no ósea con otras estrategias locales (por ejemplo, embolización, cirugía, ablación con radiofrecuencia o "RFA")
- enfoque paso a paso de la evaluación de enfermedad activa con los mejores métodos de exploración disponibles, incluyendo la gammagrafía ósea y PET para determinar la extensión del compromiso óseo tratable con samario vs. el metabolismo activo del tumor
- eliminación quirúrgica de la enfermedad de los tejidos blandos que no es probable que responda al samario (por ejemplo, metástasis pulmonares), antes de la terapia con samario
- radiosensibilización con gemcitabina

TABLA 1 Disciplinas involucradas en el cuidado coordinado, especializado, multidisciplinario para la evaluación y el tratamiento de malignidades que involucran el esqueleto o la médula ósea en la Clínica Mayo.

Disciplina	Actividad y experiencia
Medicina nuclear	Gammagrafía ósea - predicción de la captación de samario PET - determinación de la actividad metabólica del tumor Administración del radioisótopo samario – tratamiento Dosimetría - documentar seguridad
Oncología pediátrica, Oncología, Hematología	Consulta y coordinación del cuidado médico Quimioterapia Facilitamiento del cultivo de células madre (en Clínica Mayo o centro de referencia)
Oncología Ortopédica	Consultas Cirugías de hueso y tejidos blandos Coordinación de esfuerzos quirúrgicos (cirugía plástica, cirugía vascular, neurocirugía)
Radiaciones oncológicas	Consultas Radioterapia externa incluyendo técnicas especiales
Radiología	Estudios diagnósticos (tomografía y resonancia) Biopsias dirigidas por tomografía y ultrasonido Ablación de metástasis con radiofrecuencia
Asistentes sociales	Asistencia con logística y recursos

Se eligió gemcitabina porque no sólo tiene amplio espectro de actividad antineoplásica, sino también es un radiosensibilizador potente. Los resultados preliminares de nuestro estudio actual con altas dosis de samario seguido por gemcitabina y rescate con células madre en el osteosarcoma están dando información acerca de los principios y la logística del uso de esta nueva estrategia enfocada a las neoplasias esqueléticas. Los cánceres esqueléticos que hemos tratado con este enfoque en la Clínica Mayo abarcan leucemias mielógenas agudas, discrasias de células plasmáticas, metástasis osteoblásticas óseas y osteosarcomas. Actualmente estamos realizando una experiencia en cerca de 100 pacientes (que proveyeron su consentimiento informado) usando samario en altas dosis con apoyo de células madre hematopoyéticas.

Leucemia mielógena aguda (LMA)

Los regímenes preparatorios estándar de trasplante de sangre y médula ósea que usan quimioterapia con irradiación total del cuerpo (ITC) a partir de una fuente externa estándar han demostrado ser levemente superiores a los regímenes con quimioterapia solamente (por ejemplo, busulfán/ciclofosfamida). Aunque la adición de ITC a los regímenes de quimioterapia completamente mieloablativos (es decir drogas quimioterápicas en dosis capaces de destruir la totalidad de la médula ósea de los recipientes y la función inmune, como por ejemplo busulfán + ciclofosfamida + ITC) puede disminuir las recaídas, el aumento de los efectos secundarios tales como los daños pulmonares permanentes hacen que no mejore la supervivencia total. Puesto que nuestros estudios de dosimetría indican que 19-30 mCi/kg de ¹⁵³Sm-EDTMP pueden proporcionar aproximadamente 3 000 - 4 000 cGy al esqueleto con una cantidad minúscula de radiación a los pulmones, hemos utilizado ¹⁵³Sm-EDTMP en individuos de alto riesgo con LMA y contraindicación relativa de ITC. Se dan a continuación algunos detalles acerca de cómo fue realizado esto en dos casos ilustrativos. Un paciente con compromiso de la médula y el sistema nervioso central por LMA recibió samario el día -14 seguido por la dosis estándar de busulfán (1 mg/kg/dosis cada 6 horas x 16 dosis los días -9 a -6) y ciclofosfamida (50 mg/kg/dosis los días -5 a -2). La toxicidad fue similar a la del régimen estándar de quimioterapia de busulfán/ciclofosfamida para este trasplante alogénico entre hermanos compatibles. Aunque hubo citopenia precoz debido al efecto del samario, la especificidad de la radiación por el hueso se demostró porque el paciente pudo mantener la nutrición enteral durante el régimen preparatorio y las primeras semanas postrasplante. Aunque se logró la remisión con 100% de aceptación del injerto, la recaída del sistema nervioso central y subsecuentemente de la médula ocurrió en los meses 5 y 7, respectivamente. Un segundo paciente, de 15 años, con sarcoma de Ewing y leucemia secundaria de alto riesgo permanece en remisión a los 2 años, después de un régimen de preparación con samario y trasplante autólogo. Las células madre autólogas estaban disponibles en este caso porque fueron cultivadas poco después del diagnóstico de sarcoma de Ewing de alto riesgo. La citogenética en este caso de leucemia secundaria era de muy alto riesgo (monosomía 7). El paciente recibió quimioterapia de inducción y logró la remisión antes de la terapia de altas dosis. El régimen preparatorio era de 30 mCi/kg ¹⁵³Sm- EDTMP (día -14) y melfalán (140 mg/m² el día -2). El paciente continuó en forma ambulatoria después de la infusión de células madre hemáticas y tuvo pocos efectos colaterales, excepto por citopenias temporarias. Pudo reasumir sus actividades normales luego de semanas del trasplante basado en samario. Este adolescente en la actualidad tiene una gran calidad de vida.

Discrasias de células plasmáticas

Se vio una respuesta clínica gratificante en un hombre con síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel) luego de altas dosis de samario y melfalán seguidas de infusión de células progenitoras hemáticas autólogas. El estudio actual de altas dosis de samario y melfalán para el mieloma múltiple en la Clínica Mayo está casi completado (A. Dispenzieri, comunicación personal; otros investigadores del grupo son la Dra. Martha Lacy y el Dr. Morie Gertz.). Este estudio utiliza una dosis de prueba para definir la dosis terapéutica que administrará cerca de 3 000 cGy a la médula. La dosis requerida para alcanzar esto es generalmente de 20-24 mCi/kg.

Metástasis óseas osteoblásticas

Hemos tratado a pacientes con metástasis óseas de adenocarcinoma, cáncer de mama, condrosarcoma y paraganglioma. Una paciente con paraganglioma y metástasis ósea ilustra la utilidad y la logística del samario en altas dosis como parte de una "estrategia apuntada al cáncer" paliativa y agresiva. En esta paciente la gammagrafía ósea mostró captación ávida en 3 de 4 lesiones. Las células madre autólogas fueron cultivadas usando movilización G-CSF, en Montana. Se realizó radioterapia externa a las lesiones de la columna (4 000 cGy). Se usaron altas dosis de samario (30 mCi/kg) en la Clínica Mayo, seguidas por rescate con células madre autólogas 14 días más tarde en el hospital de derivación en Montana. La paciente permaneció ambulatoria. Recibió una transfusión de glóbulos rojos y dos de plaquetas. La recuperación hematopoyética no tuvo problemas. El dolor anunció el empeoramiento de una lesión paraespinal no osteoblástica. Se realizó ablación por radiofrecuencia (calentamiento preciso del tumor para matar a las células malignas). Este paciente continúa con buena salud, 2 años después de la terapia dirigida a las metástasis osteoblásticas del hueso con samario y ablación con radiofrecuencia de la lesión no osteoblástica restante.

Osteosarcoma

La gammagrafía ósea es la prueba más útil para determinar si un osteosarcoma tendrá retención favorable de $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Puesto que estos tumores y las metástasis óseas forman hueso activamente, a algunos osteosarcomas se les puede entregar muy altas de radiación. Hemos aplicado dosis estimadas de 3 900 - 22 000 cGy a lesiones de osteosarcoma en pacientes con imágenes favorables. Aunque todos los pacientes con dolor óseo al momento del tratamiento han tenido alivio muy significativo o completo después del samario en altas dosis, es común la reactivación temporaria (*flare*) del dolor durante 1 día. Los resultados no son durables en la mayoría de los pacientes; son habituales las recaídas en el sitio de captación ósea tomográfica y/o en sitios distantes, particularmente los pulmones.

Las potenciales razones de este patrón de fracaso incluyen la heterogeneidad de la captación (es decir, la neoformación de hueso ocurre solamente en algunas partes del tumor), la corta longitud de la trayectoria de la radiactividad emitida por el samario (≈ 1 mm) y que el osteosarcoma no se considera un tumor particularmente radiosensible. Puesto que los osteosarcomas tratados con radiación y quimioterapia tuvieron mejores resultados de lo esperado en dos estudios recientes, también es posible que nuestra serie estuviera sesgada al estar compuesta por pacientes resistentes, refractarios, con osteosarcoma con pocas probabilidades de responder a cualquier terapia, incluyendo la radiación. Debido a ello, hemos comenzado a usar gemcitabina como radiosensibilizador 1 día después de que el samario está irreversiblemente unido al hueso.

Aunque muchas células se radiosensibilizarán, sólo aquellas muy cercanas al hueso tendrán un efecto radiobiológico aumentado. Como en informes anteriores, el esquema de administración de gemcitabina fue muy importante. Dosis bajas de gemcitabina (200 mg/m²/dosis/día por 5 días) se asociaron con mucositis grado 3 (n = 1), un efecto secundario no visto con samario solo o con una sola dosis de gemcitabina (1 500 mg/m²) dada 1 día después del samarium (n = 10). Nos sentimos alentados por las gammagrafías óseas, que mejoraron más rápidamente con la combinación de samario + gemcitabina comparada con samario solo (figura 2).

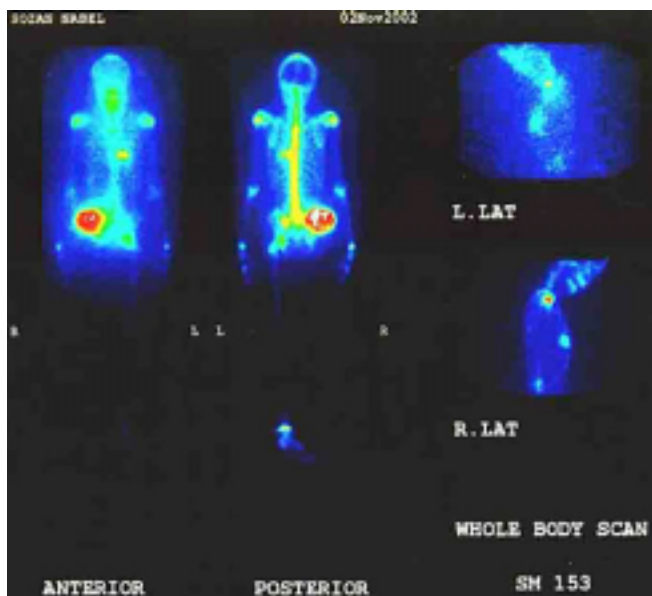


Figura 2. Gammagrafía ósea antes y después de la administración de samario. La captación del marcador está muy disminuida después de altas dosis de samario + gemcitabina. La gemcitabina empleada 1 día después del samario aumentó la eficacia del radioisótopo sin incrementos en la toxicidad.

La logística de nuestro ensayo clínico se diagrama a continuación.

- Documentación de una o más lesiones osteoblásticas (observables en la gammagrafía ósea)
- Cultivo y criopreservación de células madre; meta: $> 5 \times 10^6$ CD34+/kg; mínimo: 2×10^6 CD34+/kg
- Consideración de radioterapia local externa al componente de tejido blando de las lesiones identificadas
- Estudios de reestadificación antes del tratamiento con samario



BIBLIOGRAFIA

1. Owen, J.B., L.R. Coia, and G.E. Hanks, Recent patterns of growth in radiation therapy facilities in the United States: a patterns of care study report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 24(5): p. 983-6.
2. Goeckeler, W.F., et al., ¹⁵³Sm radiotherapeutic bone agents. *Int J Rad Appl Instrum B*, 1986. 13(4): p. 479-82.
3. Goeckeler, W.F., et al., Skeletal localization of samarium-153 chelates: potential therapeutic bone agents. *J Nucl Med*, 1987. 28(4): p. 495-504.
4. Singh, A., et al., Human pharmacokinetics of samarium-153 EDTMP in metastatic cancer. *J Nucl Med*, 1989. 30(11): p. 1814-8.
5. Laznicek, M., et al., Comparison of biological characteristics of EDTMP complexes with ^{99m}Tc, ¹¹¹In and ¹⁵³Sm in rats. *Appl Radiat Isot*, 1994. 45(9): p. 949-53.
6. Lattimer, J.C., et al., Clinical and clinicopathologic response of canine bone tumor patients to treatment with samarium-153-EDTMP. *J Nucl Med*, 1990. 31(8): p. 1316-25.
7. Aas, M., et al., Internal radionuclide therapy of primary osteosarcoma in dogs, using ¹⁵³Sm-ethylene-diamino-tetramethylene-phosphonate (EDTMP). *Clin Cancer Res*, 1999. 5(10 Suppl): p. 3148s-3152s.
8. Turner, J.H., et al., Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med*, 1989. 15(12): p. 784-95.
9. Turner, J.H., et al., A phase I study of samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate therapy for disseminated skeletal metastases. *J Clin Oncol*, 1989. 7(12): p. 1926-31.
10. Turner, J.H. and P.G. Claringbold, A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer*, 1991. 27(9): p. 1084-6.
11. Sandeman, T.F., R.S. Budd, and J.J. Martin, Samarium-153-labelled EDTMP for bone metastases from cancer of the prostate. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 1992. 4(3): p. 160-4.
12. Holmes, R.A., [¹⁵³Sm]EDTMP: a potential therapy for bone cancer pain. *Semin Nucl Med*, 1992. 22(1): p. 41-5.
13. Collins, C., et al., Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med*, 1993. 34(11): p. 1839-44.
14. Bayouth, J.E., et al., Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J Nucl Med*, 1994. 35(1): p. 63-9.
15. Tian, J.H., 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(1): p. 2-7.
16. Serafini, A.N., 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(4): p. 1574-81.
17. Bruland, O.S., et al., Targeted radiotherapy of osteosarcoma using ¹⁵³Sm-EDTMP. A new promising approach. *Acta Oncol*, 1996. 35(3): p. 381-4.
18. Ketring, A.R., ¹⁵³Sm-EDTMP and ¹⁸⁶Re-HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals. *Int J Rad Appl Instrum B*, 1987. 14(3): p. 223-32.

19. Heggie, J.C., Radiation absorbed dose calculations for samarium-153-EDTMP localized in bone. *J Nucl Med*, 1991. 32(5): p. 840-4.
20. Eary, J.F., et al., Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *J Nucl Med*, 1993. 34(7): p. 1031-6.
21. Heggie, J.C., Samarium-153-EDTMP dosimetry. *J Nucl Med*, 1994. 35(1): p. 191-2.
22. Louw, W.K., et al., Evaluation of samarium-153 and holmium-166-EDTMP in the normal baboon model. *Nucl Med Biol*, 1996. 23(8): p. 935-40.
23. van Rensburg, A.J., A.S. Alberts, and W.K. Louw, Quantifying the radiation dosage to individual skeletal lesions treated with samarium-153-EDTMP. *J Nucl Med*, 1998. 39(12): p. 2110-5.
24. Resche, I., et al., A dose-controlled study of ¹⁵³Sm- ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer*, 1997. 33(10): p. 1583-91.
25. Franzius, C., et al., High-activity samarium-153-EDTMP therapy in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin*, 1999. 38(8): p. 337-40.
26. Franzius, C., et al., High-activity samarium-153-EDTMP therapy followed by autologous peripheral blood stem cell support in unresectable osteosarcoma. *Nuklearmedizin*, 2001. 40(6): p. 215-20.
27. Anderson, P.M., et al., High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol*, 2002. 20(1): p. 189-96.
28. McGinn, C.J., D.S. Shewach, and T.S. Lawrence, Radiosensitizing nucleosides. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(17): p. 1193-203.
29. Mason, K.A., et al., Maximizing therapeutic gain with gemcitabine and fractionated radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999. 44(5): p. 1125-35.
30. Seong, J., S.H. Kim, and C.O. Suh, Enhancement of tumor radioresponse by combined chemotherapy in murine hepatocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001. 16(8): p. 883-9.
31. Eisbruch, A., et al., Radiation concurrent with gemcitabine for locally advanced head and neck cancer: a phase I trial and intracellular drug incorporation study. *J Clin Oncol*, 2001. 19(3): p. 792-9.
32. Pattaranutaporn, P., et al., Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage IIIB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2001. 81(3): p. 404-7.
33. McGinn, C.J. and T.S. Lawrence, Recent advances in the use of radiosensitizing nucleosides. *Semin Radiat Oncol*, 2001. 11(4): p. 270-80.
34. Cividalli, A., et al., Combined use of gemcitabine and radiation in mice. *Anticancer Res*, 2001. 21(1A): p. 307-12.
35. Hogan, W.J., et al., Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2001. 28(3): p. 305-9.
36. Kamada, T., et al., Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 2002. 20(22): p. 4466-71.
37. Machak, G.N., et al., Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high- grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc*, 2003. 78(2): p. 147-55.
38. O'Rourke, T.J., et al., Phase I clinical trial of gemcitabine given as an intravenous bolus on 5 consecutive days. *Eur J Cancer*, 1994. 3: p. 417-8.
39. Abbruzzese, J.L., Phase I studies with the novel nucleoside analog gemcitabine. *Semin Oncol*, 1996. 23(5 Suppl 10): p. 25-31.

ACTUALIDAD EN LOS CONOCIMIENTOS SOBRE EL CÁNCER

Franco Muggia

Columnista Experto de SIIC

Profesor Asociado en Biología Celular, Embriología Molecular, Cardiogénesis, Expresión y Regulación génica. Universidad de Jaén, Departamento de Biología Experimental, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud

Institución:

Universidad de Jaén, Departamento de Biología Experimental, Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud, Jaén, España

Al hacer un repaso de los avances más recientes en oncología, el **doctor Franco Muggia** señaló a SIIC que «**El desafío para el oncólogo es probar e integrar la vanguardia terapéutica con el manejo de un paciente específico**».

El especialista, Director del Programa de Investigaciones acerca del Cáncer Mamario y Presidente del Simposio de la Fundación de Quimioterapia XXI, destacó en una entrevista con SIIC varios hitos en la evolución de los conocimientos oncológicos, entre ellos la importancia de los estudios biológicos moleculares.

Durante la realización del reciente simposio *Innovative Cancer Therapy for Tomorrow*, organizado anualmente por la Chemotherapy Foundation, en Nueva York, EE.UU., en opinión del **doctor Muggia** los temas más importantes fueron los referidos a los promisorios resultados en el cáncer colorrectal y gástrico avanzados, así como novedosas posibilidades de diagnóstico temprano en el cáncer ovárico y de tratamiento en el mieloma múltiple.

SIIC: Doctor Muggia, ¿de qué modo ha cambiado el concepto del cáncer como enfermedad desde el advenimiento de la biología molecular?

Dr. Franco Muggia: Realmente ha ocurrido un cambio, de modo gradual y continuo.

Por ejemplo, el primer hallazgo en nuestros conocimientos acerca de la biología del cáncer, logrado a través de los estudios de laboratorio, provino del descubrimiento del receptor estrogénico por parte de Elwood Jensen hacia fines de la década del 60. El estudio del oncogén erbB2, que comenzó en 1985, llevó a Dennis Slamon a buscar la supresión del crecimiento del cáncer mamario en los tumores que sobreexpresaban el

oncogén mediante anticuerpos dirigidos contra este receptor del factor de crecimiento. Más recientemente, la historia del mesilato del imatinib (Gleevec) muestra claramente las implicaciones terapéuticas del aprovechamiento de los hallazgos biológicos moleculares.

SIIC: ¿Cuáles ejercen el mayor impacto? FM: Eso depende de nuestra definición de «terapia dirigida». El tamoxifeno fue una de las primeras terapias dirigidas, y ha ejercido enorme impacto global desde 1975 en términos de vidas salvadas. Si uno se limita a los blancos no-hormonales, Gleevec muestra el más impresionante, aunque limitado, récord.

SIIC: ¿Está perdiendo la quimioterapia su papel preponderante en el tratamiento del cáncer? FM: Como oncólogo, yo utilizaré cualquier tratamiento que haya demostrado ser efectivo, tanto dirigido como empírico. De hecho, la quimioterapia puede ser realmente dirigida: por ejemplo, los inhibidores de la topoisomerasa I parecen ejercer su efecto antitumoral estrictamente a través de este blanco, lo que parece importante para distinguir la incapacidad para tolerar su inhibición a través de tumores malignos, en contraposición de los tumores benignos o los tejidos normales. Si usted me pregunta qué deberían intentar y en qué convendría que invirtieran las empresas desarrolladoras de drogas, le respondería que en los nuevos blancos; sin embargo, esto no es universal respecto de la exclusión de blancos exitosos conocidos.

SIIC: ¿Puede usted resumir los principales adelantos logrados en cuanto al tratamiento del cáncer ovárico? FM: El punto central radica en determinar cuán importante es continuar enfocando el tema sobre la quimioterapia exitosa. Los compuestos de platino son indiscutiblemente más eficaces que cualquier otra droga. La introducción de varios acompañantes adecuados para los compuestos de platino, con un índice terapéutico mejorado por encima del de drogas más antiguas, ha sido de gran utilidad, como muestra la duplicación de la tasa mediana de supervivencia en comparación con la de 20 años atrás. Sin embargo, deben darse largos pasos adicionales en la detección temprana, y en llevar el porcentaje de pacientes en estadios III y IV con curas literales a partir de la quimioterapia inicial a más allá del 20% a 40% (dependiendo de la cantidad de neoplasia que pudo haber sido originalmente extirpada). Estos porcentajes son aún demasiado bajos, lo que lleva a que muchos pacientes permanezcan virtualmente en tratamiento con quimioterapia de por vida.

SIIC: ¿Podemos hablar de una nueva frontera en cuanto al tratamiento del cáncer? FM: Mi visión acerca de esto es que la nueva frontera ha estado llegando desde que yo me entrené como oncólogo en la última parte de la década del '60. He sido testigo de cómo hemos refinado muchos conceptos acerca de la quimioterapia, y de las nuevas y excitantes drogas creadas en función de determinados blancos, las que pueden ahora incursionar contra tumores sólidos difíciles en pacientes adultos. Sin embargo, las mejoras han ocurrido gradualmente, a menudo con la contribución de los adelantos en el diagnóstico radiológico, los cuidados quirúrgicos, las tecnologías de radiación y el cuidado médico. El desafío para el oncólogo es probar e integrar la vanguardia terapéutica con el manejo de un paciente específico. Yo creo que se abrirá una nueva frontera en cuanto a los diagnósticos, tanto a nivel molecular en la clasificación de los tumores como en la identificación temprana de la transformación maligna, a través de medios simples (análisis de sangre o de otros no- invasivos).

SIIC: ¿Cuáles fueron los temas más destacados del simposio? FM: Por citar sólo unos pocos ejemplos, para el público estadounidense, el impacto del oxaliplatino + 5-fluoruracilo en el cáncer colorrectal avanzado fue muy impresionante en este escenario marcadamente refractario. Yo aún continúo impresionado por los resultados logrados en el cáncer gástrico avanzado mediante la quimioterapia neoadyuvante. En el cáncer ovárico, la perspectiva de un diagnóstico temprano logrado a través de proteonómicos muy sensibles fue sumamente excitante, por lo que será seguida muy de cerca. Además, los recientes estudios fase III indican nuevamente que los derivados del platino, administrados por vía intraperitoneal, pueden producir resultados superiores. Las nuevas drogas como el inhibidor del proteasoma, la talidomida y los nuevos derivados, prometen mejores resultados en el mieloma múltiple.

SIIC: ¿Cuál es su opinión acerca de los progresos que se están logrando en los países latinoamericanos en cuanto a la lucha contra el cáncer? FM: Las comunicaciones rápidas están mejorando nuestra capacidad para el veloz intercambio y la aplicación tangible de cualquier adelanto, donde quiera que éste ocurra. Yo he quedado impresionado por los recursos y las habilidades médicas de mis colegas latinoamericanos. Soy consciente de que existen algunas dificultades para obtener las drogas tanto por sus costos como por los procesos de aprobación. Algunos de estos problemas también son aplicables a nosotros. Sin embargo, un problema que incide menos en nuestro caso es la confianza en la fabricación fiable, y yo pienso que éste es un aval en favor de nuestros procedimientos regulados por la FDA (Food and Drug Administration), aunque éstos son a menudo objeto de críticas por parte del público desinformado.

SIIC: ¿Cuáles serán los temas principales a tratar en el próximo simposio de noviembre de 2003? FM: Esta es la pregunta más difícil de todas. Siempre me asombro del paso firme del progreso, que se alimenta desde aristas inesperadas. Nosotros planeamos revisar el tratamiento adyuvante del cáncer mamario sobre la base de recientes estudios fase III, que proporcionan sólido sustento para las mejoras mediante la administración dosis-densa de drogas. Planeamos reconocer las contribuciones históricas de Fisher y Bonadonna en este campo, y la realización de las ideas adelantadas por Norton, entre otros.

El próximo Simposio, cuya sede será, como en anteriores ediciones, la ciudad de Nueva York, permitirá una vez más la puesta al día en los avances más importantes de la oncología mundial.

TRATAMIENTO DEL DOLOR POR METASTASIS OSEAS CON RADIOFARMACOS



Dr. Knut Liepe
Columnista Experto de SIIC
Especialista en Medicina Nuclear.

Institución:
Departamento de Medicina Nuclear, University Hospital Dresden,
Dresden, Alemania

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es una enfermedad maligna frecuente en hombres de más de 50 años. Los estudios por autopsia han demostrado que entre el 65% y el 85% de los pacientes con cáncer prostático en estadios avanzados tienen metástasis óseas [1]. El dolor por metástasis óseas es un problema serio para la calidad de vida y requiere un tratamiento eficaz. La radioterapia con rayo externo es adecuada para el tratamiento de metástasis óseas únicas bien definidas.

Aunque la radiación de medio cuerpo puede ser útil en pacientes con recurrencias difusas o rápidas del dolor, esta terapia se acompaña de efectos colaterales serios. La terapia sistémica con radionúclidos emisores beta parece ser una mejor estrategia para la eliminación o alivio del dolor por metástasis múltiples. Entre los radiofármacos utilizados para el tratamiento paliativo de las metástasis óseas se incluyen $^{89}\text{SrCl}_3$, $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$, ^{131}I -BDP3, ^{90}Y , ^{186}Re -HEDP y ^{153}Sm -EDTMP [2-7]. Más recientemente se ha informado que el $^{85}\text{SrCl}_3$, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA, ^{188}Re -HEDP y el ^{188}Re -DMSA son eficaces para aliviar el dolor [8-11].

Actualmente, el ^{89}Sr y el ^{186}Re -HEDP son los radiofármacos más utilizados en Europa con este propósito. El ^{89}Sr , un análogo del calcio, es un emisor beta puro con una energía máxima de 1.49 MeV y una vida media física de 50.5 días. El estroncio reemplaza al calcio en la matriz inorgánica del hueso y se acumula en forma proporcional a la formación de hueso. El ^{186}Re es un emisor beta con una energía máxima de 1.07 MeV y una emisión gamma de 137 keV. Su vida media física es de 89.3 horas. El renio es complejo con hidroxietilideno difosfonato (HEDP), el cual se localiza en el hueso por la formación de puentes en la hidroxiapatita. Por su parte, el ^{188}Re -HEDP es un radionúclido nuevo en el área terapéutica, con una vida media física de 16.9 horas, una energía beta máxima de 2.1 MeV y un 15% de componente gamma de 155 keV. Por ser un productor del generador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, tiene una relación costo-beneficio favorable y es una herramienta conveniente para el uso clínico. La corta vida media del ^{188}Re -HEDP permite aplicar dosis de mayor actividad que la utilizada con radionúclidos de mayor vida media [9].

MÉTODOS

En este estudio se evaluó la influencia del ^{89}Sr , ^{186}Re -HEDP y ^{188}Re -HEDP sobre el alivio del dolor (medido con escala visual analógica [EVA] de 5 segmentos: 0% = sin dolor, 25% = dolor leve, 50% = moderado, 75% = grave, 100% = insoportable), la reducción de la dosis de analgésicos, y los cambios en la calidad de vida (índice de desempeño de Karnofsky [IK]). Antes del tratamiento y a las 4, 8 y 12 semanas postratamiento se realizaron entrevistas con un cuestionario estándar. En los pacientes tratados con ^{188}Re -HEDP la entrevista se realizó también en las semanas 1, 2, 3, 5, 6, 7 y 10 postratamiento. Se consideró que el alivio del dolor era significativo cuando la reducción del índice de dolor era de al menos un 25% sin variación o reducción en el uso de analgésicos.

Entre las semanas 6 y 12 se tomaron semanalmente muestras de sangre para evaluar mediante estudios hematológicos el deterioro de la función de la médula ósea. Los criterios de inclusión en el estudio fueron una imagen positiva por $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP que mostrara al menos 3 metástasis, dolor óseo refractario a toda otra terapia analgésica y función suficiente de la médula ósea con recuento plaquetario de al menos $105/\mu\text{l}$, recuento leucocitario igual o mayor a $3.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ y hemoglobina de al menos 6.0 mmol/l. La quimioterapia y el tratamiento con bisfosfonatos fueron interrumpidos 6 semanas antes de la inyección del radiofármaco. No se incluyeron en el estudio pacientes con dolor por fracturas óseas patológicas, compresión de la médula espinal, columna vertebral inestable, tumores de tejidos blandos que comprimieran los nervios, o cuya expectativa de vida no superara los 4 meses. Se trataron en total 49 pacientes de entre 45 y 87 años (media 61 años) con metástasis óseas diseminadas a partir de un cáncer prostático. Se utilizó ^{188}Re -HEDP ($3\,034 \pm 402$ MBq) en 24 casos, ^{186}Re -HEDP ($1\,366 \pm 156$ MBq) en 12 casos y ^{89}Sr (151 ± 18 MBq) en 13 casos. Para la terapia con ^{186}Re -HEDP y ^{188}Re -HEDP los pacientes fueron hospitalizados por 2 días debido a las normas sobre protección radiactiva vigentes en Alemania. La terapia con ^{89}Sr se realizó en consultorios externos. Los participantes fueron sometidos a imagenología con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP dentro de las 5 semanas previas al estudio y también a las 3 semanas postratamiento para evaluar posibles reducciones en la masa de las metástasis óseas. En cumplimiento con la declaración de Helsinki, todos los pacientes fueron exhaustivamente

informados acerca del estudio y los posibles efectos secundarios, y proveyeron consentimiento escrito. El comité local de ética aprobó el estudio. El ^{188}Re -HEDP fue obtenido a partir de un generador $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ -HEDP basado en alúmina, tal como fue descrito previamente [12]. El ^{89}Sr y el ^{186}Re -HEDP son radiofármacos disponibles comercialmente. La significación de la mejoría en el IK y en la trombocitopenia y la leucopenia fue calculada con una prueba t apareada con un valor alfa de 0.01.

RESULTADOS

En total, 39 de los 49 pacientes (80%) informaron alivio del dolor. Tal alivio se registró en 20 (83%) de los pacientes tratados con ^{188}Re -HEDP, 9 (75%) de los tratados con ^{186}Re -HEDP y 10 (77%) de los tratados con ^{89}Sr . Ninguno de los enfermos con alivio del dolor requirió un aumento en la dosis de analgésicos. Ocho pacientes (16%) pudieron abandonar por completo el uso de analgésicos y se hallaban libres de dolor (4 tratados con ^{188}Re -HEDP, 2 con ^{186}Re -HEDP y 2 con ^{89}Sr). En promedio, los síntomas dolorosos medidos por EVA pasaron del 50% al 25% al cabo de 12 semanas de tratamiento.

Tabla 1. Comparación del efecto terapéutico en lo que respecta a calidad de vida.

Tratamiento	Índice de Kamofsky antes del tratamiento	Índice de Kamofsky a las 12 semanas postratamiento
^{188}Re -HEDP (n = 24)	$\bar{x}_n = 73 \pm 9\%$	$\bar{x}_n = 85 \pm 11\%$
^{186}Re -HEDP (n = 12)	$\bar{x}_n = 71 \pm 12\%$	$\bar{x}_n = 79 \pm 12\%$
^{89}Sr (n = 13)	$\bar{x}_n = 65 \pm 10\%$	$\bar{x}_n = 74 \pm 10\%$

Como se muestra en la tabla 1, al cabo de 12 semanas el IK se incrementó un 12% luego de la terapia con ^{188}Re -HEDP, un 8% luego del ^{186}Re -HEDP y un 9% luego del ^{89}Sr . Sin embargo, la diferencia sólo fue significativa para la terapia con ^{188}Re -HEDP. En cuanto a la toxicidad hematológica, la trombocitopenia limitó la dosis aplicada. El hemograma reveló una recuperación lenta, pero no siempre completa, al cabo de 12 semanas en todos los pacientes. Ningún participante tuvo una reducción del recuento leucocitario por debajo de $3.0 \times 10^3/\mu\text{l}$. Sólo 5 enfermos sufrieron una reducción del recuento plaquetario por debajo de $105/\mu\text{l}$ (trombocitopenia grado 1 o grado 2 según la OMS [13]). Tal grado de reducción se registró en 3 pacientes tratados con ^{89}Sr , uno tratado con ^{188}Re -HEDP (figura 1) y uno tratado con ^{186}Re -HEDP.

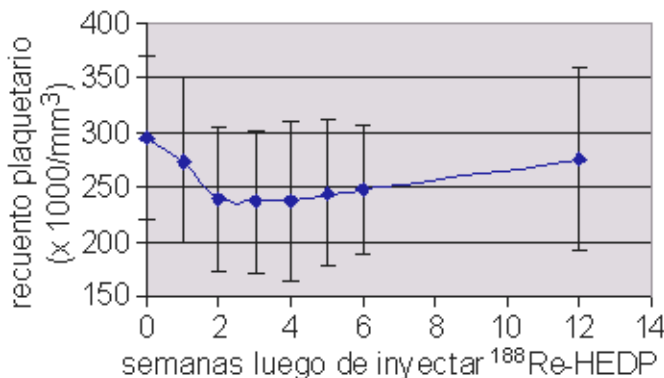


Figura 1. Deterioro de la médula ósea por la terapia con ^{188}Re -HEDP por alrededor de 6 semanas, expresado como declinación del recuento plaquetario en muestras seriadas de sangre.

El nadir del recuento plaquetario se registró a las 2.9 ± 0.7 semanas del tratamiento con ^{188}Re -HEDP, a las 3.6 ± 1.0 semanas de la terapia con ^{186}Re -HEDP y a las 4.4 ± 1.0 semanas del tratamiento con ^{89}Sr (tabla 2).

Tabla 2. Evolución del recuento plaquetario con el tratamiento (GPl/l = 10/ μ l).

Tratamiento	Recuento pretratamiento $\bar{x}_n \pm \delta$	Recuento a las 12 semanas postratamiento $\bar{x}_n \pm \delta$	Reducción máxima $\bar{x}_n \pm \delta$	Reducción máxima en un caso individual
^{188}Re -HEDP	284 \pm 84 GPl/l	248 \pm 62 GPl/l	205 \pm 62 GPl/l	86 GPl/l
^{186}Re -HEDP	232 \pm 109 GPl/l	181 \pm 81 GPl/l	140 \pm 77 GPl/l	94 GPl/l
^{89}Sr	152 \pm 48 GPl/l	115 \pm 61 GPl/l	106 \pm 67 GPl/l	72 GPl/l

Las diferencias máximas entre los recuentos plaquetarios antes y después de la terapia no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.021$ y $p = 0.094$). Las imágenes óseas con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP no mostraron reducciones obvias de las metástasis óseas al cabo de 12 semanas de tratamiento en comparación con las imágenes obtenidas antes de la terapia. Sin embargo, un paciente tratado con ^{186}Re -HEDP tuvo una disminución en el número de metástasis un año después del tratamiento (figuras 2 y 3). El paciente relató un alivio significativo del dolor e interrumpió el consumo de analgésicos 5 semanas después del tratamiento. El IK aumentó de 63% a 75% en 12 semanas. Durante un seguimiento de aproximadamente 2 años el paciente se hallaba libre de dolor.

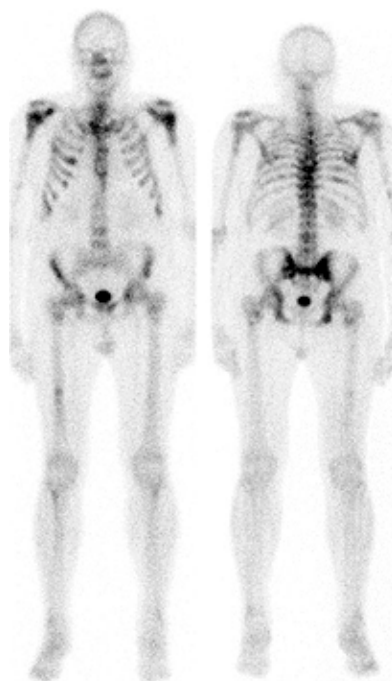


Figura 2. Imagen de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ de un hombre de 59 años con cáncer prostático, 5 semanas antes de iniciarse el tratamiento con ^{186}Re -HEDP (metástasis óseas múltiples en costillas, esternón, columna vertebral, pelvis, hombros y fémures).

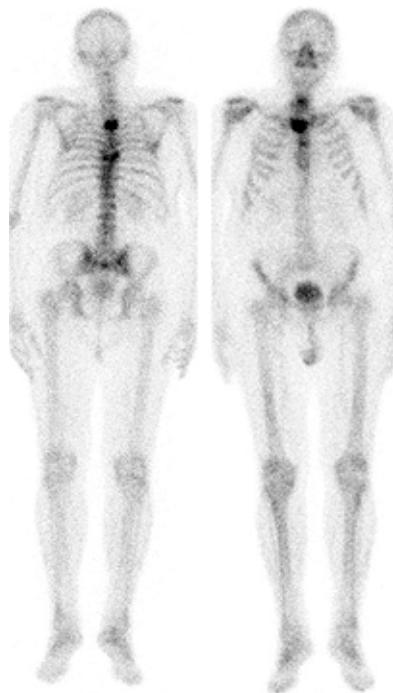


Figura 3. Imagen de ^{99m}Tc del mismo paciente un año después de la terapia con ^{186}Re -HEDP (reducción del número de metástasis óseas en costillas, columna, pelvis, hombros y fémures e incremento en el esternón).

DISCUSIÓN

Existen muchos informes acerca de los efectos terapéuticos de distintos radiofármacos sobre el hueso, con alivio del dolor en el 70% al 85% de los casos [7,10,14-18]. Los informes son escasos sólo en el caso del ^{188}Re -HEDP. Nuestros datos muestran que el ^{188}Re -HEDP, el ^{186}Re -HEDP y el ^{89}Sr tienen una tasa de respuesta comparable que promedia el 80%. Se ha descrito un alivio total del dolor en el 18% al 26% de los pacientes tratados con ^{186}Re -HEDP o ^{89}Sr [18,19]. En este estudio se observó una tasa levemente inferior de ausencia de dolor (16%). Por ser un producto de generador, existe buena disponibilidad de ^{188}Re -HEDP, lo cual permite la marcación in situ de manera similar a lo que ocurre con el generador de ^{99m}Tc . En un estudio con dosis incrementales de ^{188}Re -HEDP [10] se observó una tasa de respuesta del 60% con dosis de entre 1 300 y 4 000 MBq y del 66% con una dosis de 3 300 MBq, pero el número de pacientes por grupo de tratamiento era reducido. En 24 enfermos bajo tratamiento con ^{188}Re -HEDP nosotros observamos una tasa de respuesta mayor (83%). En cuanto al IK, sólo los pacientes tratados con ^{188}Re -HEDP tuvieron un aumento estadísticamente significativo de este índice. La trombocitopenia constituyó el efecto tóxico limitante, mientras que la leucopenia tuvo un papel menor [19]. No se observaron efectos secundarios graves relacionados con la toxicidad de la médula ósea, ningún paciente tuvo una disminución de plaquetas a menos de 50000/ μl , y sólo uno tuvo menos de 75000/ μl . Se ha descrito una declinación reversible en el recuento plaquetario total, con un nadir típicamente entre la cuarta y la sexta semana [19]. En nuestro estudio el nadir se registró entre la segunda y la sexta semana, con una nadir más temprano para el ^{188}Re -HEDP (con una vida media más breve) y un nadir más tardío para el ^{89}Sr (con una vida media más prolongada). Esta diferencia tampoco tuvo significación estadística ($p = 0.083$ a 0.142). En la literatura se han descrito solamente casos individuales de reducción de las metástasis óseas luego del tratamiento con radionúclidos [15,20]. En nuestro estudio un paciente tratado con ^{186}Re -HEDP tuvo una disminución de metástasis óseas en las imágenes postratamiento obtenidas al cabo de 1 año. La razón de esta reducción puede ser un efecto sinérgico entre las terapias con hormona y con radionúclido. No obstante, estos son sólo casos individuales y el objetivo básico del tratamiento es paliativo.

CONCLUSIÓN

Todos los radiofármacos evaluados fueron eficaces para aliviar el dolor, sin inducir efectos colaterales serios. El IK luego de la terapia con ^{188}Re -HEDP fue estadísticamente superior al alcanzado con los otros radiofármacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Koslowski JM, Ellis WJ and Grayhack JT: Advanced prostatic carcinoma- early versus late endocrine therapy, Clin North Am 1991; 18:509-524 2.
2. Pecher P. Biological investigation with radioactive calcium and strontium. Preliminary report on the use of radioactive strontium in the treatment of metastatic bone cancer, University of California Publications in Pharmacology 1942; 2:117-149 3.
3. Friedell HL, Storaassil JP: The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastasis

- in bone, *AJR* 1950; 64:559-575 4.
4. Eisenhut M, Fritz P, Kimmig B, Wingen F, Krempen B: Iodine-131-labeled diphosphonate for the palliative treatment of bone metastases, *Appl Radiat Isot* 1986; 37:741-747 5.
 5. Kutzner J, Hahn K, Grimm W, Brod K, Rösler HP: Treatment of bone metastases of the prostate with yttrium isotope, In Limouris G, Shukla SK (ed.) *Radionuclides for prostatic gland*. Rome 1991: 171-183 6.
 6. Maxon HR, Schroder L, Thomas SR: Re-186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone-resistant prostate cancer, *Radiology* 1990; 176:155-159 7.
 7. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush N, Petersdorf S, Livingston RB, Gordon EE, Chapman CR, Appelbaum FR: Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma, *J Nucl Med* 1993; 34:1839-1844 8.
 8. Giammarile F, Moggetti T, Blondet C, Desuzinges C, Chauvot P. Bone pain palliation with 85Sr therapy, *J Nucl Med* 1999; 40:585-590 9.
 9. Atkins HL, Mausner LF, Srivastava SC, Meiken GE, Cabahug CJ, D' Alessandro T: Tin- 117m(+4)-DTPA für palliation of pain from osseous metastases: a pilot study, *J Nucl Med* 1995; 36:725-729 10.
 10. Palmado H, Guhlke S, Bender H, Sartor J, Schoeneich G, Risse J, Grünwald F, F.F. [Russ] Knapp Jr, Boersack HJ: Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases, *Eur J Nucl Med* 2000; 27:123-130 11.
 11. Blower PJ, Lam AS, O'Doherty MJ, Kettle AG, Coakley AJ, Knapp FF Jr.. Pentavalent rhenium-188 dimercaptosuccinic acid for targeted radiotherapy synthesis and preliminary animal and human studies, *Eur J Nucl Med* 1998 Jun; 25(6): 613-21.
 12. Callahan AP, Rice D, Knapp FF jr. Rhenium-188 for therapeutic application from an alumina based tungsten-188/Re-188 radionuclide generator, *Am Commun Nucl Med* 20: 3- 6; 1989 13.
 13. World Health Organization. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment*; Geneve, Switzerland: World Health Organization; 1979: Offset publication 48 14.
 14. Laing A.H., Ackery D., Bayly J., McEwan A. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy, *Brit. J Radiol* 1991; 64:816-822 15.
 15. Robinson R., Blake G., Preston D., McEwan A., Spicer J., Martin N., Wegst A., Ackery D. Strontium-89 Treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone, *Radiographics* 1989; 9:271-281 16.
 16. Maxon H, Schroder L, Hertzberg V, Thomas S, Englaro E. Rhenium-186 HEDP for treatment of painful metastases: Results of a double blind crossover comparison with placebo *J Nucl Med* 1991; 32:1877-1881 17.
 17. Palmado H, Bender H, Schomberg A, Grünwald F, Schöneich G, Zamorra P, Reichmann K, Dierke-Dzierzon C, Mallmann P, Biersack HJ. Schmerztherapie mit Rhenium-186 HEDP bei multiplen Knochenmetastasen. *Nuklearmedizin* 1996; 35:63-67 18.
 18. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:788-798 19.
 19. de Klerk J, Zonnenberg B, Schip A, Dijk A, Han S: Dose escalation study of Rhenium- 186 HEDP in patients with metastatic prostate cancer, *Eur J Nucl Med* 1994; 21:1113- 1110 20.
 20. Mertens WC, Porter AT, Reid RH, Powe JE. Strontium-89 and low dose infusion cisplatin for patients with hormone refractory prostate carcinoma metastatic to bone: a preliminary report. *J Nucl Med* 1992; 33:1437-1443
-