



Praca poglądowa/Review paper

Użyteczność metod radioizotopowych w leczeniu przerzutów nowotworowych do układu kostnego – przegląd metod

The utility of radioisotope methods in bone metastasis treatment – the review

Zając R¹, Radzińska P¹, Pietrzak AK²,
Wiecheć K³, Żurawski J⁴, Cholewiński W⁵

¹Licencjat Elektroradiologii, student kierunku Elektroradiologia (studia II stopnia)
Wydziału Nauk o Zdrowiu przy Uniwersytecie im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

³Sluchacz stacjonarnych studiów III stopnia, Katedra i Zakład Psychologii Klinicznej,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁴Zakład Immunobiochemii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

⁵Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Leczenie dolegliwości bólowych będących konsekwencją przerzutów nowotworowych w układzie kostnym stanowi ważny problem kliniczny z uwagi na istotne obniżenie jakości życia chorego onkologicznego. Towarzyszące zaawansowanej chorobie nowotworowej zmiany przerzutowe oprócz bólu, są także przyczyną złamań patologicznych oraz upośledzenia funkcji ruchowych pacjenta, a nieleczone mogą być przyczyną krytycznych dla życia chorego powikłań. Zastosowanie leczenia radioizotopowego jako jednej z form terapii paliatywnej, jest ważnym i efektywnym sposobem zapobiegania komplikacjom zdrowotnym związanym z rozwojem przerzutów do układu szkieletowego.

Abstract

Palliative therapy in patients' suffering from metastatic bone lesions is an important clinical problem due to a significant reduction in the quality of life of oncological patients. The metastatic bone lesions, apart from pain, are also the cause of pathological fractures and impairments of the patient's motor functions and, when untreated, may lead to critical life-threatening complications. The palliative therapy using radioisotopes seems to be an important and effective method to prevent the critical health complications caused by skeletal tumors.

Adres do korespondencji

Agata Karolina Pietrzak

Zakład Medycyny Nuklearnej,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 533 678 105

e-mail: agata.pietrzakk@gmail.com

Wykaz skrótów używanych w tekście (w kolejności pojawiania się w treści)

r. – rok; tys. – tysiąc; r.ż. – rok życia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RTG – rentgenografia konwencjonalna; TK – tomografia komputerowa; MRI – magnetyczny rezonans jądrowy; PET/CT – pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową; SPECT/CT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu połączona z tomografią komputerową; $T_{1/2}$ – okres półrozpadu, czas połowicznego rozpadu; ALARA - tak mało, jak to rozsądnie możliwe (z ang. as low as reasonably achievable); Max – maksymalny; E – energia; KeV – kiloelektronowolty; MeV – megaelektronowolty; FDA – Agencja Żywności i Leków

Słowa kluczowe: onkologia, przerzuty do kości, terapia izotopowa, radiofarmaceutyki

Keywords: bone metastases, oncology, radioisotope therapy, radiopharmaceuticals

Wstęp

Jedną z najczęstszych przyczyn zgonów w krajach wysokorozwiniętych, oprócz chorób układu krążenia, są nowotwory złośliwe. W Polsce w 2012r. zaobserwowano ponad 150tys. nowych zachorowań (a ponad 14mln na świecie), z czego 77tys. wśród mężczyzn i 75tys. u kobiet. W grupie najczęstszych nowotworów złośliwych występujących w Polsce wyróżniamy: rak płuca, jelita grubego, sutka oraz gruczołu krokowego.

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu, chorzy wymagają wdrożenia leczenia związanych z nim powikłań. Wśród nich, najczęstszym są przerzuty nowotworowe do układu kostnego [1,2]. Mogą one przyjmować postać pojedynczych guzów lub mnogich zmian i występują zwykle u osób po 40 r.ż. [3]. Do najczęściej monitorowanych przerzutów do układu kostnego należą zmiany towarzyszące nowotworowi złośliwemu sutka i gruczołu krokowego [1-6]. Obserwowany rozsiew zlokalizowany jest zwykle w szkieletcie osiowym lub kościach długich (kość ramienna, kość udowa), nie należy jednak wykluczać prawdopodobieństwa innego umiejscowienia guza (np. mostek, kości miednicy i inne) [1,5]. Poniżej przedstawiono częstość występowania przerzutów nowotworowych do układu kostnego w zależności od rozpoznania (Tabela 1.) [7,8].

Tabela 1. Częstość występowania przerzutów do kości w wybranych chorobach onkologicznych na świecie

Typ nowotworu	Częstość występowania przerzutów szkieletowych (% wszystkich rozpoznań)
Rak sutka	65-75
Rak gruczołu krokowego	65-75
Rak płuca	30-40
Rak nerki	20-25
Rak pęcherza moczowego	30-40
Rak tarczycy	60
Czerniak złośliwy	15-45

Spośród dostępnych metod leczenia chorych z rozpoznaniem rozsiewu nowotworowego do kości wyróżnić można terapię miejscową (chirurgia, radioterapia), farmakologiczną (opiodowe i nieopiodowe leki przeciwbólowe) oraz systemową (chemioterapia, hormonoterapia, użycie bisfosfonianów, radioterapia izotopowa) [1,6,9-11]. Celem terapii jest całkowite lub częściowe zniesienie dolegliwości, w tym bólu spowodowanego obecnością zmian w układzie kostnym [9]. Dostępne źródła piśmiennicze opisują wykorzystanie izotopów promieniotwórczych jako potencjalnie skuteczną metodę w leczeniu bolesnych przerzutów do kości i alternatywę dla powszechnie stosowanych w praktyce klinicznej metod terapeutycznych.

Cel

Celem pracy było przedstawienie terapii radioizotopowej jako skutecznej metody leczenia paliatywnego przerzutów do układu kostnego.

Metoda

W niniejszej pracy dokonano przeglądu i charakterystyki metod terapii paliatywnej u chorych z zaawansowanym nowotworem w oparciu o dostępną bazę piśmienniczą ze szczególnym uwzględnieniem rosnącej roli terapii radioizotopowej w leczeniu bólu towarzyszącego obecności przerzutów nowotworowych do układu kostnego.

Wyniki

• Diagnostyka przerzutów nowotworowych do układu kostnego

Metoda obrazowa, służąca ocenie układu kostnego, powinna cechować się wysoką czułością oraz swoistością w wykrywaniu zmiany przerzutowej, a także możliwie jak najkrótszym czasem trwania procedury skanowania (silne dolegliwości bólowe ograniczają możliwość zachowania niezmienną pozycji w trakcie długotrwałej akwizycji). Dobór techniki zależy od wskazań klinicznych, a także indywidualnych predyspozycji pacjenta onkologicznego. W zależności od zastosowanej metody obrazowej, ocena zmiany przerzutowej opiera się na wyłącznym określeniu charakterystyki morfologicznej lub rozszerzeniu jej o analizę metaboliczną guza (Tabela 2.) [2,4-6].

Tabela 2. Przegląd metod diagnostyki obrazowej wykorzystywanej w ocenie przerzutów do kośćca

Metoda	Zakres obrazowania	Czułość [%]	Swoistość [%]	Ograniczenia
RTG	kości	50		narażenie radiacyjne
TK	kości, tkanki miękkie	74	56	narażenie radiacyjne
MRI	kości, tkanki miękkie	95	90	stymulatory, metalowe elementy itp.
Scyntygrafia planarna	kości	78	48	zjawisko "flare"
PET/CT	kości, tkanki miękkie	100	97	zjawisko "flare", narażenie radiacyjne

Podstawową metodą diagnostyczną wykorzystywaną w ocenie szkieletu jest rentgenografia klasyczna, rozpoczynająca zwykle proces diagnostyczny z uwagi na szeroką dostępność oraz stosunkowo niski koszt (w porównaniu z wyspecjalizowanymi procedurami obrazowania). Jednakże w ocenie przyczyny choroby wykazuje ona zbyt niską czułość (44-50%), a także ograniczoną rozdzielczość przestrzenną w porównaniu z TK i MR lub technikami scyntygraficznymi [2,4]. Wśród metod radiologicznych, istotną rolę w ocenie układu kostnego pełni TK (bez lub z użyciem środka cieniującego), za pomocą której wykrycie zmiany w obrębie kości ze względnie wysoką czułością i swoistością (odpowiednio: 74%, 56%) możliwe jest dzięki zastosowaniu dedykowanych algorytmów rekonstrukcji danych obrazowych (m.in. tzw. „okna kostnego”) [2,4,5]. W ewaluacji guzów ograniczonych do szpiku kostnego metodę z wyboru stanowi badanie MRI, które pozwala stwierdzić obecność zmiany przed pojawieniem się widocznych zniszczeń okostnej [2,4-6].

Badaniem uznanym za „złoty standard” w obrazowaniu przerzutów szkieletowych jest planarna scyntygrafia

kości [12]. Zaletą techniki jest możliwość jednoczesnej oceny morfologii i aktywności osteoblastycznej w obrębie szkieletu w trakcie jednej akwizycji [5]. Ograniczenie metody stanowi przede wszystkim jej niska specyficzność w różnicowaniu zmian złośliwych i łagodnych (np. chrząstniak śródkostny, urazy, osteoporoza, zapalenia a zmiana przerzutowa), co jest najczęstszą przyczyną wyników fałszywie dodatnich [5]. W konsekwencji niezbędna może okazać się weryfikacja radiologiczna z użyciem dodatkowych technik obrazowania. Uzupełnienie planarnej scyntygrafii kości może stanowić badanie SPECT/CT, które łączy cechy obrazowania morfologicznego i metabolicznego [2,5].

Za jedną z najdokładniejszych technik obrazowania zmian przerzutowych w szkielecie uważa się badanie PET/CT [2] z użyciem radioizotopów: ^{18}F -fluorku sodu (^{18}F -NaF) oraz ^{18}F -fluorodeoksyglukozy (^{18}F -FDG) [4,13]. Czułość metody PET/CT zależy od rodzaju użytego radiofarmaceutyku oraz utkania histologicznego guza. Wahania te są konsekwencją różnic w sposobie utylizacji nośnika biologicznego w obszarze przerzutów osteosklerotycznych, które cechują się zmniejszoną aktywnością metaboliczną w stosunku do zmian osteoblastycznych [5,6,12]. Głównym ograniczeniem metod izotopowych jest tzw. efekt flary (ang. *scan flare phenomenon*). Zjawisko to polega na czasowej kumulacji radioizotopu w guzie przerzutowym, wywołanej wzbudzeniem namnażania osteoblastów w wyniku zastosowanego leczenia (głównie hormonoterapii) w pierwszych dniach od jego rozpoczęcia. Efekt flary ogranicza możliwość precyzyjnej oceny skuteczności terapii [4].

• Terapia radioizotopowa

Początki terapii radioizotopowej sięgają lat 40. XX wieku. W leczeniu przerzutów do kości wykorzystywano początkowo izotop fosforu-32 (^{32}P). Dziś, z uwagi na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiej mielosupresji (uszkodzenia szpiku kostnego), metoda ta stosowana jest niezwykle rzadko [11,14]. Obecnie do najczęściej stosowanych należą emitery cząstek α i β^- o stosunkowo krótkim zasięgu cząstek i niskiej wartości $T_{1/2}$: stront (^{89}Sr), samar (^{153}Sm), ren (^{186}Re), czy rad (^{223}Ra) [10,11,14-16].

Radionuklidy wykorzystywane w terapii izotopowej różnią się własnościami fizycznymi, takimi jak: $T_{1/2}$, typ, energia i zasięg emitowanych cząstek, a także stopień powinowactwa biochemicznego względem tkanki (Tabela 3.) [10,11,15,17,18]. Do znajdujących najszersze zastosowanie należą emitery β^- , czyli cząstki powstającego wskutek rozpadu jądra atomowego, któremu towarzyszy emisja strumienia elektronów (promieniowania β^-). Do mniej rozpowszechnionych należą emitery elektronów Augera lub cząstek α (wyjątek stanowi m.in: ^{223}Ra) [10,15]. W licznych przypadkach, rozpadowi β towarzyszy emisja promieniowania γ , którego energia, o ile mieści się w zakresie (oknie) energetycznym wykrywanym przez detektory aparatury scyntygraficznej, może być wykorzystana w badaniu scyntygrafii kości [1,11]. Optymalny $T_{1/2}$ radionuklidu użytego w terapii powinien być wystarczająco długi, aby móc precyzyjnie aplikować zalecaną aktywność terapeutyczną w miejscu guza przerzutowego, a także na tyle krótki, aby nie powodował nadmiernego narażenia radiacyjnego chorego oraz jego otoczenia (zgodnie z zasadą ALARA) [11,15].

Tabela 3. Charakterystyka wybranych radionuklidów wykorzystywanych w terapii izotopowej

Radionuklid	$T_{1/2}$ [dni]	Max. E γ [keV]	Max. E β [MeV]	Max. E α [MeV]	Max. zasięg [mm]
^{32}P	14,30	-	1,71	-	8,00
^{89}Sr	50,50	910,00	1,46	-	8,00
^{153}Sm	1,90	103,00	0,81	-	3,40
^{186}Re	3,80	137,00	1,07	-	4,50
^{223}Ra	11,40	-	-	5,64	<0,1

• **Kwalifikacja do leczenia**

Do paliatywnej terapii radioizotopowej kwalifikują się wyłącznie chorzy z mnogimi zmianami w układzie kostnym (bez względu na lokalizację ogniska pierwotnego). Najczęściej są to chorzy z rozpoznaniem rozsianego raka sutka lub prostaty [5,6,11,16]. Z uwagi na opóźnienie efektu terapeutycznego (1-2 tygodnie), leczenie powinno się stosować u chorych ze względnie długim przewidywanym czasem przeżycia (powyżej trzech miesięcy) [16,17]. Przed przystąpieniem do leczenia należy zapoznać się z wynikami morfologii krwi (hemoglobina, całkowita liczba leukocytów i płytek krwi) oraz parametrami wydolności nerek (mocznik, kreatynina) z uwagi na ryzyko mielotoksyczności [10,15-17].

• **Wskazania i przeciwwskazania**

Przeciwwskazaniem bezwzględny do wdrożenia terapii izotopowej, ze względu na narażenie na promieniowanie jonizujące, jest ciąża [1,16,17]. Tabela 4. przedstawia charakterystykę wskazań i przeciwwskazań do terapii radioizotopowej [12,16,17,19].

Tabela 4. Wskazania i przeciwwskazania do przeprowadzenia terapii radioizotopowej przerzutów do kości

Wskazania	Przeciwwskazania
<ul style="list-style-type: none">• mnogie, osteoblastyczne przerzuty do kości potwierdzone wynikiem planarnej scyntygrafii kośćca;• dolegliwości bólowe spowodowane obecnością przerzutów;• czas przeżycia minimum trzy miesiące;• prawidłowy poziom parametrów morfologicznych;	<ul style="list-style-type: none">• ciąża i karmienie piersią;• radioterapia ze źródeł zewnętrznych obejmująca połowę ciała w okresie poprzedzających sześciu tygodni;• równolegle prowadzona chemioterapia uszkadzająca szpik kostny;• znacznie zmniejszona rezerwa szpikowa;• niewydolność nerek;

• **Przewidywane efekty terapeutyczne**

Radioizotopowe leczenie przerzutów do kości prowadzi do całkowitego lub częściowego ograniczenia dolegliwości bólowych. Charakteryzuje się wybiórczym wychwytem radiofarmaceutyku w części mineralnej tkanki kostnej, wykorzystując zjawisko emisji promieniowania wysokoenergetycznego o krótkim zasięgu (maksymalnie rzędu kilku milimetrów) w celu napromienienia wtórnych zmian nowotworowych [11,12]. Autorzy wskazują na znaczącą skuteczność użycia β -emiterów w zniesieniu silnych dolegliwości bólowych, nie wykazano natomiast istotnego wpływu terapii na wydłużenie czasu przeżycia [1,10,12,15].

Wdrożenie terapii izotopowej w postępowanie kliniczne wiąże się z występowaniem powikłań (głównie ze strony szpiku kostnego), które obejmują najczęściej przemijającą leukopenię oraz małopłytkowość, pojawiające się zwykle po 3 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia [6,10]. Natomiast po upływie 3 do 6 tygodni - w przypadku ^{153}Sm oraz ^{186}Re - wykazano samoistny powrót do wartości wyjściowych trombocytów oraz białych krwinek. Po zastosowaniu ^{89}Sr , normalizacja parametrów morfologicznych następuje zwykle w ciągu 6. miesięcy po zakończeniu terapii [1,11,12,15,16], a istotna mielotoksyczność występuje rzadko i może odzwierciedlać zaawansowane stadium choroby nowotworowej. Dodatkowo, u około 10% chorych odnotowuje się przejściowe nasilenie dolegliwości bólowych w ciągu kilku pierwszych dni od iniekcji radiofarmaceutyku [6,16]. W rezultacie, na początku leczenia pacjent może wymagać zastosowania łagodnych nieopioidowych leków przeciwbólowych. Efekt terapeutyczny utrzymuje się zwykle od 4 do 6 miesięcy (w razie konieczności leczenie należy powtórzyć), dzięki czemu możliwe jest ograniczenie lub całkowite zakończenie farmakoterapii.

• Zastosowanie ^{223}Ra w leczeniu przerzutów do kości

Stosunkowo nowym postępowaniem jest włączenie α -emitera ^{223}Ra (FDA, 2013r.) do leczenia radioizotopowego przerzutów do kości. Przeprowadzone próby kliniczne, w tym najliczniejsza Alfaradin w objawowym raku stercza (ang. *Alpharadin Symptomatic Prostate Cancer*, ALSYMPCA), wykazały nie tylko istotne działanie przeciwbólowe ^{223}Ra , ale również wpływ na wydłużenie przeżycia chorych [10,11,14,15]. Zasięg cząstek α jest znacznie krótszy (rzędu μm) niż promieniowania β (kilka mm), co zapewnia większą (w porównaniu z β) ochronę tkanek zdrowych, a także minimalizację ryzyka wystąpienia działań niepożądanych [11,15,20]. Obecnie, leczenie z użyciem ^{223}Ra obejmuje chorych z rozpoznaniem opornego na kastrację rozsialego raka gruczołu krokowego (bez obecności przerzutów trzewnych) [10,12,14,18].

Dyskusja

Chorzy w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej wymagają często wdrożenia postępowania paliatywnego [11,21]. Ma ono istotny wpływ przede wszystkim na poprawę jakości życia, samopoczucia oraz sprawności fizycznej chorych. Terapia paliatywna nie prowadzi do wyleczenia, służy jednak częściowemu lub całkowitemu zniesieniu dolegliwości, które w znacznym stopniu obniżają kondycję psychofizyczną pacjentów [1,3,12,22]. Zaawansowanej chorobie nowotworowej często towarzyszą przerzuty, w tym do kości, które są przyczyną silnych dolegliwości bólowych oraz zmian kostnych wywołanych rozwojem guza, jak np. złamania patologiczne (niegojące się lub trudne do wyleczenia, skutkujące obniżoną sprawnością fizyczną, trudnościami w poruszaniu się). Wzrostowi masy zmiany przerzutowej towarzyszyć może także ucisk lub kompresja rdzenia kręgowego, skutkujące licznymi komplikacjami neurologicznymi (np. drętwienie lub niedowład kończyn). Rozsiew do układu kostnego wywołuje także zaburzenia metaboliczne, takie jak hiperkalcemia (stan podwyższonego stężenia wapnia we krwi), czy niedokrwistość (całkowita masa krwinek czerwonych oraz stężenie hemoglobiny poniżej poziomu normy) [1,3,5,8,20]. Te schorzenia towarzyszące wpływają w sposób znaczący na obniżenie jakości życia chorego, ale także powodują często skrócenie czasu przeżycia. Wykazano, że najczęstszą przyczyną zgonu chorych z przerzutami szkieletowymi są związane z nimi powikłania prowadzące do upośledzenia zdolności ruchowych i schorzeń układu krążenia [6]. Ból jest najczęstszym następstwem rozsiewu nowotworu złośliwego (stanowiąc nierzadko jeden z pierwszych objawów), stąd jego całkowite lub częściowe zniesienie jest nadrzędnym celem terapii paliatywnej w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej [3,10,16]. Wykorzystywane w praktyce klinicznej metody leczenia bólu różnią się rodzajem użytego środka (lek, promieniowanie jonizujące, izotop promieniotwórczy), czy metodą dostarczania go do organizmu (dożylny, doustny lub inne). Doboru terapii dokonuje się zgodnie z indywidualnymi potrzebami chorego i wskazaniami klinicznymi, uwzględniającymi liczbę i lokalizację zmian w układzie kostnym [1].

Według autorów [11,14,15,22], terapia radioizotopowa stanowi alternatywną i skuteczną metodę leczenia chorych z rozpoznaniem wtórnego, rozsianego nowotworu zlokalizowanego w układzie kostnym. Nie wymaga ona dodatkowego przygotowania i specjalistycznego sprzętu oraz wielokrotnych, czasochłonnych wizyt w jednostce ochrony zdrowia [16]. Po pomyślnym zastosowaniu leczenia izotopowego pacjenci często są w stanie ograniczyć lub całkowicie zaprzestać przyjmowania dodatkowych środków przeciwbólowych, w tym opioidowych, które długotrwale stosowane mogą wywołać liczne działania niepożądane (np. uzależnienie). Leczenie nie należy do inwazyjnych, a powikłania zwykle ograniczają się do szpiku kostnego i w większości nie są groźne dla zdrowia. Terapia dolegliwości bólowych, pomimo że w większości nie ma wpływu na wydłużenie przeżycia, prowadzi do zwolnienia tempa progresji choroby [6,10]. Efekty terapeutyczne stosowania ^{223}Ra w terapii przerzutów szkieletowych doprowadziły do zwiększonego zainteresowania lekarzy onkologów wykorzystaniem α -emiterów, co może stać się w przyszłości przyczyną wprowadzenia w praktykę kliniczną nowych radiofarmaceutyków o podobnej charakterystyce.

Wnioski

Technika radioizotopowego leczenia dolegliwości bólowych wywołanych obecnością przerzutu

nowotworowego do układu kostnego może stanowić alternatywę oraz uzupełnienie dostępnych metod leczenia paliatywnego.

Konflikt interesu/ Conflict of interest

Nie występuje / None

Finansowanie/ Financial support

Nie występuje / None

Etyka/ Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo / References

- [1] Smith HS, Mohsin I. Painful Boney Metastases. *The Korean J Pain* 2013;26:223-41.
- [2] Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:741-47.
- [3] Krzeszinski JY, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastases. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:360-73.
- [4] Menezes ME, Das SK, Minn I, Emdad L, Wang XY, Sarkar D, et al. Detecting Tumor Metastases: The Road to Therapy Starts Here. *Adv Cancer Res* 2016;132:1-44.
- [5] O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 2015;7:202-11.
- [6] Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncol Rev* 2017;11:321.
- [7] Łukaszewski B, Nazar J, Goch M. Diagnostic methods for detection of bone metastases. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017; 21: 98–103.
- [8] Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML, Cannata-Andia J, Chappard D, El Maghraoui A, et al. Cancer-associated bone disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis Int* 2013;24:2929-53.
- [9] Gdowski AS, Ranjan A, Vishwanatha JK. Current concepts in bone metastasis, contemporary therapeutic strategies and ongoing clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2017;36:108.
- [10] El-Amm J, Freeman A, Patel N, Aragon-Ching JB. Bone-Targeted Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Evolving Paradigms. *Prostate Cancer* 2013;2013:210686.
- [11] Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer letters* 2012;323:135-46.
- [12] Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, Jadvar H. Bone-Targeted Imaging and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57(Suppl 3):19S-24S.
- [13] Cook GJR, Azad G, Padhani AR. Bone imaging in prostate cancer: the evolving roles of nuclear medicine and radiology. *Clin Transl Imaging* 2016;4:439-47.
- [14] Muralidharan A, Smith MT. Pathobiology and management of prostate cancer-induced bone pain: recent insights and future treatments. *Inflammopharmacology* 2013;21:339-63.
- [15] El-Amm J, Aragon-Ching JB. Targeting Bone Metastases in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2016;10(Suppl 1):11-19.

Spis rycin i tabel

- **Tabela 1.** Częstość występowania przerzutów do kości w wybranych chorobach onkologicznych na świecie (Źródła: Łukaszewski B, Nazar J, Goch M. Diagnostic methods for detection of bone metastases. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017; 21(2): 98–103. Rizzoli R, Body JJ, Brandi ML. Cancer-associated bone disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 24(12):2929-2953)
- **Tabela 2.** Przegląd metod diagnostyki obrazowej wykorzystywanej w ocenie przerzutów do kośćca (Źródła: Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(44):741-747; Menezes ME, Das SK, Minn I, et al. Detecting Tumor Metastases: The Road to Therapy Starts Here. *Advances in cancer research*. 2016;132:1-44; O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. *World Journal of Radiology*. 2015;7(8):202-211; Macedo F, Ladeira K, Pinho F, et al. Bone Metastases: An Overview. *Oncology Reviews*. 2017;11(1):321)
- **Tabela 3.** Charakterystyka wybranych radionuklidów wykorzystywanych w terapii izotopowej (Źródła: El-Amm J, Freeman A, Patel N, Aragon-Ching JB. Bone-Targeted Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Evolving Paradigms. *Prostate Cancer*. 2013;2013:210686; Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer letters*. 2012;323(2):135-146)
- **Tabela 4.** Wskazania i przeciwwskazania do przeprowadzenia terapii radioizotopowej przerzutów do kości (Źródła: Iagaru AH, Mittra E, Colletti PM, Jadvar H. Bone-Targeted Imaging and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(Suppl 3):19S-24s; Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018;45(5):846-859)