

Radyonüklid Palyatif Ağrı Tedavisi

Dr. Murathan ŞAHİN, Dr. Tanık BAŞOĞLU, Dr. İrem BERNAY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Kanser hastalarında ağrının dindirilmesi klinisyen için son derece önemlidir. Şiddetli ağrılara yol açan metastaz lokalizasyonlarından en sık görüleni islelet sistemidir. Konvansiyonel tedavi yöntemleri (kemoterapi, radyoterapi, analjezikler, hormon tedavisi) genellikle erken dönemde ağrının kontrolünde yeterlidir. İleri dönem kanser hastalarında, bu metodlar yetersiz kalabilmekte olduğundan yeni tedavi yöntemlerine gerek vardır. Kemikte tutulan radyofarmasötikler bu tedavi yöntemlerine eklenebilecek yeni bir seçenek olup, yaygın kemik metastazı olan hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Radyonüklid tedavi ağrının azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve yeni ağrı odaklarının gelişiminin azaltılmasında etkili bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Radyonüklidler, ağrı palyasyonu, kemik metastazları

✓ Radionuclide Pain Palliation

Pain relief in patients with bone metastases is of paramount importance for the clinician. Bone metastases are very frequent causes of intractable pain in cancer patients. Conventional therapeutic methods (chemotherapy, external radiation, analgesics, hormonal therapy) are usually effective to control bone pain in the early period. Since these methods may be insufficient in patients with advanced cancer disease, new therapeutic methods are still warranted. Bone seeking radiopharmaceuticals have provided a new option to these management strategies and have been proven to be effective in patients with widespread bone metastases. Radionuclide therapy is an effective method in the reduction of bone pain, in the enhancement of life quality and in preventing the development of new painful metastatic sites.

Key words: Radionuclides, pain palliation, bone metastases

Kemik metastazının semptomları yaygındır ve hastaların yaşam kalitesinde belirgin bir azalmaya yol açar. Bu semptomlar ağrı, hiperkalsemi bulguları, patolojik fraktür sekeli, nörolojik defisitler ve hareket yeteneğinin azalmasıdır⁽¹⁾. Bu semptomların en sık görüleni ağrı olup, ilerlemiş kanser olgularının %70'inde görülmektedir⁽²⁾. Ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde temel olarak analjezikler, hormonlar, kemoterapi ajanları, bölgesel ya da geniş alan radyoterapi ve girişimsel anestezi yöntemleri kullanılmaktadır. Ağrı tedavisinde sistemik radyonüklid tedavi ise ilk olarak 1941 yılında bildirilmesine rağmen, bu tip tedavinin potan-

siyeli ancak 1980'li yıllarda değerlendirilmeye başlanmıştır. Stronsiyum-89 (Sr-89), fosfor-32 ortofosfat (P-32), renyum-186 hidroksietiliden difosfonat (Re-186 HEDP) ve samaryum-153 etilendiamintetrametilen fosfanat (Sm-153 EDTMP) palyatif ağrı tedavisinde kullanılan radyofarmasötiklerdir.

Kemik metastazları meme, prostat ve akciğer kanserli hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte hemen hemen tüm kanserler kemiğe metastaz yapabilir. Kemik metastazlı hasta popülasyonunun %15-20'sini serviks uteri, böbrek, mesane, tiroid ve gastrointestinal sistem kanserleri oluşturmaktadır. Kemik metastazının

gelişmesi genellikle kan yoluyla metastatik hücrelerin kemiğe ulaşması ile başlar. Bunun sonucu olarak kemik iliğinde bu hücrelerin tutulması, tümör hücrelerinin ekstrasvazyonu, kemiğe invazyon, kemik destrüksiyonu ve kemikte yeniden yapılanma oluşur (2). Kemiğe direkt invazyon özellikle pelvik ve orofarengeal kanserlerde görülür. Meme ve akciğer kanserleri de primer tümörlere bitişik kemik yapılarına invaze olabilirler. Metastaz yaygın olarak sırasıyla vertebra cisimleri, pelvis, kostalar, sternum, kafa, femur, humerus ve skapula'da görülür. Kemik metastazları genellikle multipl olarak izlenir. Ağrı ortaya çıktığında hastalarda genel olarak çok sayıda metastatik odak oluşmuştur.

Kemik metastazlarında ağrı oluşum mekanizmaları 4 grupta incelenebilir: 1- Osteolizis sonucu ortaya çıkan prostaglandinler, kininler, substance P veya histaminin sinir uçlarını uyarması, 2- Periostun gerilmesi ve intramedüller basınç artışı, 3- Patolojik kırıklar 4- Lokal invazyon⁽³⁾. Ağrıya ek olarak yaşam kalitesinin azalması nedeniyle depresyon, anksiyete ve korku semptomları ortaya çıkabilir. Ağrı tedavisinde seçilecek yöntem, ağrı mekanizmalarının her birini kontrol edebilmeli ve hastanın psikolojik semptomlarını ortadan kaldırmalıdır.

RADYONÜKLİD TEDAVİ

Radyonüklid ağrı tedavisi amacıyla kullanılan Fosfor-32 1934 yılında, Stronsiyum-89 ise 1937 yılında tanımlanmış olup her iki ajan da tanımlanmalarını takiben 5 yıl içerisinde klinik çalışmalarda palyatif ağrı tedavisi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır⁽²⁾. 1980'li yıllarda Sm-153 EDTMP ve Re-186 HEDP gibi yeni radyoaktif bileşiklerin alternatif tedavi aracı olarak sunulması ile bu konuda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Radyonüklid ağrı tedavisinde temel prensip, radyoaktif maddenin tümörde yeterli klinik etki

oluşturacak kadar yüksek miktarda, organlarda (genellikle en fazla yan etkinin görüldüğü kemik iliğinde) belirgin yan etki oluşturmayacak kadar düşük dozda tutulmasıdır. Metastatik odakta absorbe edilen radyasyon dozu tümörde tutulan aktivitenin bir fonksiyonu olup, radyofarmasötüğün tümörde konsantrasyonu ve retansiyon süresi, beta partikül enerjisi ve yarı ömrü gibi parametreler tarafından belirlenir. Radyonüklid tedavi ile ağrının kontrol altına alınmasını sağlayan temel mekanizma tümörün radyasyon nekrozu yolu ile kitlesinin küçültülmesi sonucu periost gerginliğinin azalmasıdır. Aynı zamanda ağrı mediatörlerini salgılayan hücrelerin de tahrip olmasının, özellikle erken dönemde ağrının azalmasında rolü olabileceği bildirilmektedir.

Fosfor-32

Fosfor-32, beta partikülü yayarak parçalanarak, maksimum beta partikül enerjisi 1.71 megaelektron volt (MeV) olan bir radyoizotopdur. Fiziksel yarı ömrü 14.3 gündür. Palyatif tedavi amacıyla ortofosfat bileşiği olarak kullanılmaktadır. Ekskresyon başlıca böbrekler üzerinden olmakla birlikte çok az miktarda fekal atılım da mevcuttur. Myeloproliferatif hastalıklarda P-32'nin tutulumu 1939 yılından itibaren bildirilmeye başlanmıştır. Fakat polistemia rubra vera dışındaki hematolojik hastalıklarda efektif yanıt alınmamıştır. Friedell ve Storaasli palyatif ağrı tedavisini ilk olarak kemik metastazı bulunan meme kanserli 12 hastada uygulamış ve %83 yanıt almıştır⁽⁴⁾. P-32'nin kullanımı literatürde değişiklik göstermektedir. Tek dozda 3 mCi (111 MBq) veya bölünmüş dozlarda 8-20 mCi (296-740 MBq)'nin 7-40 gün içerisinde verilmesi gibi değişik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. İlave olarak parathormon ve testosteron'un kullanımı ile tedavi etkinliğinin artırılacağı bildirilmiştir^(5,6). Ancak

yapılan diğer çalışmalar P-32 ile yapılan bu kombinasyonların klinik olarak bir avantaj getirmediğini göstermiştir⁽⁷⁾. P-32 ile yapılan palyatif ağrı tedavisinde hastaların %70-90'ında, enjeksiyondan sonraki 5-14 gün içerisinde başlayan ve ortalama 2-4 ay kadar süren (6 aya kadar uzayabilen) yanıt oluşmaktadır.

Yan etkiler primer olarak myelosüpresyona bağlıdır. En sık görülen yan etki pansitopeni olmakla birlikte seyrek olarak ateş, bulantı ve gastroenterit görülebilir. Yan etkiler enjeksiyondan sonraki 4-8 hafta içerisinde görülmekte olup, iyileşme 2-3 ay içerisinde oluşmaktadır⁽⁸⁾.

Stronsyum-89

Beta partikülü yayarak parçalanarak bir izotop olup, maksimum beta partikül enerjisi 1.46 MeV'dur. Stronsyum-89 parçalanırken gama foton yayımı göstermemesine rağmen, bir diğer izotop olan Sr-85 514 kiloelektron volt (keV) gama fotonu yaymakta olup bi-odistrübisyon ve dozimetri çalışmalarında kullanılmaktadır. Fiziksel yarı ömrü 50.5 gündür. Ekskresyon başlıca böbrekler üzerinden olmaktadır. Fizyolojik tutulumu kalsiyum'a benzer şekildedir. Sr-89 retansiyonu metastazın yaygınlığı ile doğru orantılı, renal plasma klirens hızı ile ters orantılı olarak değişmektedir^(9,10).

4 mCi (148 MBq)'lik standart doz uygulandığında, her bir metastatik odağın aldığı doz 1000-5000 cGy arasında değişmektedir⁽¹¹⁾. Kemik iliği, metastatik odakların yaklaşık 1/10'u kadar radyasyon almaktadır. Yanıt radyofarmasötüğün enjeksiyonundan sonraki 2 hafta içerisinde görülmekte olup 3-6 ay kadar sürmektedir. Eğer ilk doz sonrası yanıt elde edilmişse gerektiğinde yeniden uygulanabilir. Toksikite myelosüpresyona bağlıdır ve genellikle trombositopeni görülür. Myelosüpresyon olduğu bildirilen hastaların ancak

%2'sinde trombosit sayısı 50.000'in altına düşmüştür.

Robinson ve ark. 1480-2035 kBq/kg (40-50 µCi/kg) dozunda Sr-89 ile radyonüklid ağrı tedavisi yaptıkları 622 hastada %81 oranında yanıt oluştuğunu ve hiç bir hastada belirgin myelotoksikite oluşmadığını göstermişlerdir⁽¹²⁾. Porter ve Mc ewan tarafından bildirilen 114 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 3. ayda Prostatik spesifik antijen düzeylerinde belirgin azalma olduğu tesbit edilmiş olup, bu Sr-89'un tümorisidal etkisinin de olabileceğini göstermektedir⁽¹³⁾. Quilty ve ark. Sr-89 ile lokal (148 hasta) ve geniş alan (157 hasta) radyoterapiyi karşılaştırmışlar ve analjezik etki bakımından belirgin bir fark bulmamışlardır. Sr-89 ile tedavi edilenlerde yeni ağrı odaklarının oluşumu daha az ve geç görülürken, trombositopeni daha fazla izlenmiş, ancak 1 hastada aktif müdahale gerekmiştir⁽¹⁴⁾.

Samaryum-153

Beta partikülü yayarak parçalanarak, maksimum beta partikül enerjisi 0.81 MeV olan bir radyoizotoptur. Parçalanma esnasında 103 keV gama ışını da yaydığından konvansiyonel gama kameralar ile görüntülenebilir. Fiziksel yarı ömrü 1.95 gündür. Palyatif tedavi amacıyla etilendiamintetrametilen fosfanat bileşiği olarak kullanılmaktadır. Verilen maddenin büyük bir kısmı 3 saat içerisinde iskelette lokalize olurken yaklaşık %2'si yumuşak dokuda kalır. Ekskresyon başlıca böbrekler üzerinde olup, ilk 8 saatte %50-60'ı atılır. Vücutta dağılımı Teknesyum-99m metilen difosfonat (Tc-99m MDP)'a benzer şekildedir⁽¹⁵⁾. Turner ve ark. tarafından 35 hasta üzerinde yapılan ve 740MBq (20 mCi) radyoaktif maddenin enjekte edildiği ilk klinik çalışmada, ağrısız dönemin 4-34 hafta sürdüğü ve belirgin enfeksiyon ya da kanama bulguları oluşmaksızın orta derecede he-

matolojik toksisite geliştiği bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Aynı grup tarafından yapılan bir diğer çalışma, hastaların %61'inde yanıt oluştuğunu ve ortalama 8 hafta yanıtın devam ettiğini göstermiştir⁽¹⁷⁾. Doz artırılarak yapılan çalışmalarda yanıt oluşan hasta sayısı ve yanıt süresinde belirgin bir değişiklik olmazken, hematolojik toksisitede artış olduğu gözlenmiştir⁽¹⁸⁾.

Renyum-186

Beta partikülü yayarak parçalanana, maksimum beta partikül enerjisi 1.07 MeV olan bir radyoizotoptur. Parçalanma esnasında düşük düzeyde, 137 keV gama ışını da yaydığından konvansiyonel gama kameralar ile görüntülenebilir. Fiziksel yarı ömrü 90.64 saattir. Palyatif tedavi amacıyla hidroksietiliden difosfonat bileşiği olarak kullanılmaktadır. Re-186 HEDP'nin törapötik ajan olarak kullanılabilmesi, ilk olarak 1979 yılında bildirilmiştir⁽¹⁹⁾. Kemikte tutulumu hızlı olup Tc-99m MDP' ye benzer şekildedir. Kemik metastazlı hastalarda, enjeksiyondan 3 saat sonra, verilen dozun %21-38'i iskelette bulunmuştur⁽²⁰⁾. Radyofarmasötik hızlı üriner ekskresyon göstermekte olup, verilen dozun %70'i ilk 6 saatte idrarla atılmaktadır. Maxon ve arkadaşları, 20 hastalık bir grupta tek doz 1221 MBq (33mCi) Re-186-HEDP kullandılar ve hastaların %80'inde 2 hafta içerisinde başlayıp, 7-8 hafta süren ağrıya düzelmeye başladıklarını gösterdiler⁽²¹⁾. Ellibir hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada yanıt hastaların %77'sinde elde edildi. Orta derecede reversible trombositopeni major toksisite olarak tesbit edildi⁽²²⁾.

Kalay-117m(4+) dietilen triamin pentaasetik asit (Sn-117m[4+] DTPA)

Sn-117m'in yarı ömrü 13.6 gündür ve 159 keV gama ışını yaymaktadır. Parçalanması düşük enerji konversiyon elektronları

yayarak olur. Sn-117m(4+) DTPA, yüksek kemik tutulumu gösterir. Konversiyon elektronlarının kısa mesafe yol alabilmesi nedeniyle kemik iliği toksisitesinin az olacağı, bu nedenle ağrı tedavisinin yanı sıra primer kemik tümörleri ve romatoid artirit tedavisinde de kullanılabilmesi düşünülmektedir⁽²³⁾.

Klinik Kullanım

İlerlemiş metastatik kanserli hastalarda palyatif tedavinin rolü hastanın yaşam kalitesini artırmak ve terminal dönem boyunca hasta ve ailesine yardımcı olmaktır. Radyoaktif ağrı tedavisi düşünüldüğünde yapılacak olan ilk klinik muayene ağırlı bölgelerin tesbiti, ağrı düzeyinin belirlenmesi, analjezik gereksinimi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesini içermelidir. Trombosit sayısının 60.000/mm³ (100.000'den az olması rölatif kontrendikasyon), lökosit sayısının 2.500/mm³'ün altında olması, dissemine intravasküler koagülasyon, yaygın yumuşak doku metastazı, patolojik fraktür ya da spinal kord kompresyonu bulgularının olması radyonüklid tedavi için kontrendikasyonları oluşturur⁽¹³⁾.

Birkaç kemik metastazı olması, multipl alanda ağrı tanımlanması, non-narkotik analjeziklere yanıt alınmaması ve 3 aydan daha uzun yaşam süresi beklentisinin olması radyonüklid tedavi uygulamak için yeterli kriterlerdir. Çok ağırlı, tek metastatik odak radyonüklid tedavi için sadece rölatif kontrendikasyondur. Bunun için uygun yaklaşım eksternal radyoterapidir. Radyonüklid tedavi eksternal radyoterapi ile birlikte ya da daha az yaygınlıkta hastalığı olanların palyatif tedavisinde de kullanılabilir^(13,14). Eksternal radyoterapi sonrası baskılanmış odaklarda oluşabilecek ağrı, yeniden radyoterapi uygulaması ya da analjezik kullanımında artışa yol açabilir. Bu nedenle radyoterapi ile aynı anda radyonüklid tedavinin de uygulanması ortaya çıkabilecek yeni ağrı odaklarının

oluşumunu önleyecektir. Radyonüklid tedavi myelosüpresyona neden olabileceğinden myelotoksik kemoterapi ile aynı anda uygulanmamalıdır.

Ağrının iyileşmesi radyonüklidin verilmesinden 7-14 gün sonra görülür. Ağrısız dönem P-32 ortofosfat için ortalama 2-4 ay, Sr-89 için 3-6 ay, Re-186 HEDP ve Sm-153 EDTMP için 1-4 ay sürmektedir. Hastaların %5-10'unda ilk 24-48 saat içerisinde başlayan ve yaklaşık 2 gün süren ağrıda artma izlenebilir. Radyonüklid tedavi, özellikle ilk dozda yanıt alınabilmişse gerektiğinde tekrarlanabilir. Tekrar uygulama ağrı rekürrensi oluştuğunda mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır. Robinson ve arkadaşları profilaktik olarak her 3 ayda bir tedavinin tekrarlanmasını önermektedir⁽²⁴⁾. Radyonüklid tedavi ağrılı kemik metastazlarında basit, tekrarlanabilir ve çok etkili bir palyatif tedavi şeklidir.

PALYATİF AĞRI TEDAVİSİNDE KULLANILAN DİĞER YÖNTEMLER

Analjezikler

Analjezikler, ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan ana yöntemlerden biridir. Analjezik tedavisinde ilk seçenek narkotik olmayan analjezikler ve steroid dışı antiinflamatuar ilaçlardır. Gerekirse zayıf opioidler ve kuvvetli opioidler ya da bunların kombinasyonu kullanılabilir. Bu yöntem ile doz artırılarak ya da ilaç değiştirilerek bir çok hastada kalıcı ağrısız yaşam sağlanabildiği gösterilmiştir⁽¹³⁾.

Radyoterapi

Soliter veya multipl metastazı olan hastalarda etkili olan bölgesel radyoterapi, patolojik fraktür riski veya spinal cord basısı olan hastaların tedavisinde de primer ya da adjuvant tedavi olarak kullanılabilir. Bölgesel

radyoterapinin hastaların %80-100'ünde başarılı olduğu ve ağrının azaldığı gösterilmiştir. Ağrıda tam düzelme ise, yapılan çalışmalarda %30 ile %60 arasında bulunmuştur⁽²⁵⁾.

Multipl odakta ağrısı olan hastalarda, üst ya da alt yarım vücut veya ardışık yarım vücut ışınlanması şeklinde uygulanabilir. Yapılan uygulamalarda ağrıda parsiyel düzelme hastaların %55-100'ünde, tam düzelme %5-50'sinde bildirilmiştir^(13,26). Radyoterapiyi takiben ağrının düzelmesi 48 saat içerisinde görülmekle birlikte, nadiren bu süre 2 haftaya kadar uzayabilmektedir. Yanıtın süresi değişken olmakla birlikte bir çok hasta en az 4 hafta süren rahat bir yaşam olanağına kavuşmakta olup, hastaların %39-48'inde bu süre 24 haftaya kadar uzamaktadır⁽²⁾. Bölgesel uygulamalarda yan etkiler minimal iken, geniş alan uygulamalarda ortaya çıkan yan etkiler pansitopeni, gastrointestinal semptomlar ve pnomonitisi içermektedir. Bu yan etkilerin hastaların %2-32'sinde olduğu bildirilmiştir⁽²⁷⁾.

Hormon Tedavisi

Prostat ve meme kanserinin neden olduğu ağrılı kemik metastazlarının palyatif tedavisinde hormon kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaçla, tamoxifen, aminoglutethimide ve kastrasyon metastatik meme kanserinde kullanılacak araçlardır. Yanıt genel olarak östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda görülmektedir. Prostat kanserli hastalarda kastrasyon, östrojenler, antiandrojenler ve total androjen blokajı ile palyatif ağrı tedavisi yapılmaktadır. Hormon tedavisi ile hastaların yaklaşık %50'sinde ortalama 12 ay süren yanıt elde edilmektedir. Fakat ağrılı rölaps görülebilmektedir^(2,28).

Kemoterapi

Tek ya da kombine kemoterapötik ilaç tedavisi kemiğe metastaz yapan kanserlerde

ağrı tedavisinde etkili olarak kullanılmaktadır. Yanıt, %20-80 oranında elde edilmekte olup 2 hafta içinde oluşmaktadır ve bir-kaç ay sürmektedir. Toksikite, kullanılan kemoterapötik ilaç kombinasyonuna göre değişmekte olup en çok bulantı, kusma ve kemik iliği süpresyonu görülmüştür⁽²⁹⁾.

Ağrılı kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri ile hastaların tümünde istenen düzeyde yanıt alınmamaktadır. Bu yöntemlerin belirgin yan etkileri olması kullanımlarını kısıtlamaktadır. Radyonüklid palyatif ağrı tedavisi, özellikle son zamanlarda geliştirilen yeni radyofarmasötikler ile bir çok ağrı odağı olan kemik metastazlı hastaların ağrı şikayetlerinin ortadan kaldırılması ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkili yeni bir palyatif tedavi şeklidir.

Geliş tarihi : 02.04.1998

Yayına kabul tarihi : 22.05.1998

Yazışma adresi:

Dr. Murathan ŞAHİN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Paterson AHG. Bone metastases in breast cancer, prostate cancer and myeloma. *Bone (Supp 1)* 1987; 8: 17-22.
2. McEwan AJ. Palliation of bone pain. In Murray IPC and Ell PJ(ed.) *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Vol. 2. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994; 877-892.
3. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases, pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-524.
4. Friedell HL, Storaasli JP. The use of radioactive phosphorus in the treatment of carcinoma of the breast with widespread metastases to bone. *Am J Radiol* 1950; 64: 559-575.
5. Corwin SH, Malament M, Small M, et al. Experiences with P-32 in advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 1970; 104: 745-748.
6. Tong ECK, Rubinfeld S. The treatment of bone metastases with parathormone followed by radiophosphorus. *Am J Radiol* 1967; 99: 422-434.
7. Silberstein EB, Elgazzar AH, Kapilivsky A. Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 17-27.
8. Montebello JF, Hartson Eaton M. The palliation of osseous metastasis with external beam and hemibody irradiation: a historical perspective. *Cancer Invest* 1989;7:139-160.
9. 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.
10. Blake GM, Wood JF, Wood PJ, et al. Sr-89 therapy: Strontium plasma clirens in disseminated prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1989;15:49-54.
11. Breen SL, Powe JE, Porter AT. Dose estimation of Strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 1316-1323.
12. Robinson RG, Preston DF. Strontium-89 therapy for the palliation of pain due to osseous metastases. *JAMA* 1995; 274: 420-424.
13. McEwan AJB. Unsealed Source therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 165-182.
14. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ, et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33-40.
15. Singh A, Holmes RA, Farhangi M, et al. Human pharmacokinetics of Sm 153 EDTMP in metastatic cancer. *J Nucl Med* 1989; 30: 1814-1818.
16. Turner JH, Claringbold PG, Hetherington EL, et al. A phase I study of Samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate therapy for disseminated skeletal metastases. *J Clin Oncol* 1989;7:1926-1931.
17. Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of multifocal skeletal metastases with

- single and repeated dose Samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1084-1086.
18. Collins C, Eary JF, Donaldson G, et al. Samarium-153 EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839-1844.
 19. Mathieu L, Chevalier P, Galy G, et al. Preparation of 186-Rhenium labelled HEDP and its possible use in the treatment of osseous neoplasms. *Int J Appl Radiat Isot* 1979; 30: 725-727.
 20. de Clerk JMH, van Dijk A, van het Schip AD, et al. Pharmacokinetics of Rhenium-186 after administration of Rhenium-186-HEDP to patients with bone metastases. *J Nucl Med* 1992; 33: 646-651.
 21. Maxon HR, Schroder LE, Thomas SR, et al. Re-186 HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone resistant prostate cancer. *Radiology* 1990; 176: 155-159.
 22. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Rhenium 186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 33-40.
 23. Williams JE. New research developments increase therapeutic options for thyroid cancer and bone pain palliation. *J Nucl Med* 1997; 38: 19N-20N.
 24. Robinson RG, Preston DF, Spicer JA, et al. Radionuclide therapy of intractable bone pain: emphasis on Strontium-89. *Semin Nucl Med* 1992; 22: 28-32.
 25. Bates T. A review of lokal radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 217-221.
 26. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final radiation therapy oncology group report. *Cancer* 1986; 58: 29-36.
 27. Quasim MM. Half body irradiation in metastatic carcinomas. *Clin Radiol* 1981; 32: 214-219.
 28. Smith JA. New methods of endocrine management of prostate cancer. *J Urol* 1987; 137: 1-10.
 29. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-524.

