

Kemik Metastazı Bulunan Hastalara Multidisipliner Yaklaşım

Multidisciplinary Approach to Patients with Bone Metastasis

Gülhan Güler Avcı¹, Zekiye Hasbek²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalı,
Tokat

²Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Nükleer Tıp
Anabilim Dalı, Sivas

Yazışma Adresi:

**Yrd. Doç. Dr. Gülhan Güler
Avcı**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Radyasyon
Onkolojisi Anabilim Dalı,
Tokat

Tel: 03562129500

E-mail:

drgulhanguler@hotmail.com

Özet

İskelet sistemi en sık şiddetli ağrılara yol açan metastaz lokalizasyon bölgesidir. İleri dönem kanser hastalarında, kemoterapi, analjezikler, hormon tedavisi gibi tedavi yöntemleri yetersiz kalabilmektedir. Kemik ağrılarının palyasyonunda radyoterapi etkin bir tedavidir. Kemik metastazlarında radyoterapinin amacı; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, morbiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Kemikte tutulan Sr-89 Strontiumchloride, Sm-153 Samariumlexidronam ve Re-186 Rheniumetidronate gibi radyofarmasötiklerde ağrı palyasyonundayeni bir tedavi seçeneği olup, yaygın kemik metastazı olan hastalarda etkinliği gösterilmiştir. Radyonüklid tedavi ağrının azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve yeni ağrı odaklanılın gelişiminin azaltılmasında etkili bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Kemik metastazı, Radyoterapi, Radyonüklid tedavi.

Abstract

Bone metastases are very frequent causes of intractable pain in cancer patients. Since therapeutic methods that chemotherapy, analgesics, hormonal therapy may be insufficient in patients with advanced cancer disease.

Radiotherapy in the palliation of bone pain is an effective treatment. Purpose of radiotherapy in bone metastases; reducing pain, preventing pathological fractures, improving function and improving quality of life while reducing morbidity. Bone seeking radiopharmaceuticals that Sr-89 Strontiumchloride, Sm-153 Samariumlexidronam and Re-186 Rheniumetidronate 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.

Keywords: Bone metastasis, Radiotherapy, Radyonuclide therapy,

Giriş

İskelet sistemi; meme, prostat, akciğer, tiroit ve böbrek kanserleri gibi solid organ kanseri olan hastalarda metastaz için ortak bölgedir. İleri evre prostat kanserli hastaların %70 ve

prostat kanserinden ölen hastaların %90'ından fazlasında iskelet sistemine ait metastazlar mevcuttur (1). Kemik metastazlarının en sık belirtisi kemik ağrısıdır, ancak patolojik kırık, spinalkord kompresyonu, radikülopati ve kaudaequina sendromu dahil çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. Nadir olarak sitopeniye yol açan yaygın kemik iliği infiltrasyonu görülebilir. Hiperkalsemi nadirdir (2). Tedavi şeklinin ve prognozun doğru olarak belirlenmesi açısından ağrının tipinin açığa çıkarılması ve ağrının primer hastalığa mı bağlı, yoksa tedaviye ikincil olarak mı geliştiğinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Kansere bağlı gelişen ağrı, öncelikli olarak kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi gibi antitümör tedavilerden hatta bazı olgularda cerrahiden fayda görebilir.

Kanser tanısı konulan hastaların %79.9-84.4'ü ağrı şikayeti ile gelirler ve bu hastaların %57.9-64.0'ü ise şiddetli derecede ağrı çekerler (3). Ancak doğru yaklaşımların uygulanması neticesinde kansere bağlı ağrı %85-95 oranında etkili şekilde tedavi edilebilmektedir. Diğer %5-15 oranındaki hastaya ise uygun cerrahi teknikler uygulanarak ağrı palyasyonu sağlanabilmektedir (4). Ağrılı kemik metastazları evre 3-4 kanser hastalarının %70'den fazlasında karşılaşılan ve morbiditeler nedeniyle hastanın yaşam kalitesini azaltan önemli bir sağlık problemi (5). Metastatik veya ileri dönem

kanser hastalarının %90'ından fazlasında kanser ile ilişkili ağrı şikayeti ve bu hastaların yarısından fazlasında kemik ağrısı olacaktır. Kemik metastazı hareketlilikte ve yaşam kalitesinde dramatik azalma ile ilişkili klinik komplikasyonlara neden olabilir. Günümüzde kemik metastazı olan ve geçmeyen ağrılardan yakınan hastaların sayısı giderek artmaktadır. Ağrılı kemik metastazları için tedavi stratejileri şunlardır: sistemik analjezikler, intratekal analjezikler, steroidler, radyasyon (eksternal radyasyon, radyofarmasötikler), ablatif teknikler (radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyon), bifosfonatlar, kemoterapötik ajanlar, hormonal tedaviler, girişimsel teknikler (örneğin, kifoplasti), lokal cerrahi ve anestezi (6). Ağrılı kemik metastazlarının tedavisi, sadece ağrıyı azaltmak olmamalı, aynı zamanda hayat kalitesini artırmalı ve morbidite, olası patolojik kırık ve spinalkord kompresyonu sonuçlarını azaltmalıdır.

Kanserli hastalarda ağrının şiddeti ve sıklığı; kanserin yeri, evresi, metastaz yeri, hastanın yaşı gibi birçok etkene bağlıdır. Etkin kanser ağrısı tedavisi için öncelikle her hastanın ağrısının, kanser tipinin, eşlik eden medikal problemlerinin ve psikososyal durumunun kapsamlı olarak değerlendirmesinin yapılması ve daha sonra tedavinin planlanması gerekmektedir (7). Santral etkili analjezikler, hormonal tedaviler, bifosfonatlar ve antitümör tedavileri oldukça etkin yöntemler olmakla birlikte yan etki

profiline sahiptir (8). Eksternal radyoterapi olguların %75-90'ında birkaç gün içinde başlayan ve 12-15 hafta süren ağrı palyasyonu sağlamakta, ancak yaygın iskelet sistemi metastazı olan olgularda lokal eksternal radyoterapi semptomların kontrolünde yetersiz kalmaktadır (9). Bu gibi durumlarda sistemik radyonüklid tedavi, tüm metastatik kemik odaklarında ağrı palyasyonu sağlama imkanı ile diğer geleneksel tedavi yöntemlerine alternatif olarak ön plana çıkmaktadır. Metastatik kemik ağrısının tedavisinde radyofarmasötikler intravenöz yolla hastaya verilir. Amaç metastatik tutulumla bağlı olarak kemik dokusundan yayılımı artan ağrı mediatörlerini azaltmaktır. Bu radyofarmasötikler kemik sintigrafisinde kullanılan teknesyum-99m metilendifosfonat (Tc-99m-MDP) gibi osteoblastik aktivitenin arttığı kemik dokusunda akümüle olur ve osteoblastlara yüksek radyasyon dozu vererek ağrı mediatörlerinin yayılımını azaltır. Bu tedavi tümör boyutlarını azaltmaz ancak ağrıyı azaltarak hastanın yaşam kalitesini yükseltir. Kemik metastazlarında sistemik radyonüklid tedavi yöntemlerinin en önemli avantajları; Etkilenen tüm kemik alanlarının eş zamanlı tedavisinin mümkün olması, kullanılan ajanların tümör spesifitesinin yüksek olması nedeniyle çevre doku, organ ve sistemlerin diğer tedavi yöntemlerine oranla daha az zarar görmesidir.

Radyonüklid Ağrı Palyasyon Tedavisi:

Radyonüklid tedavi, 50 yıldır ileri evre ve uzak metastazı bulunan kanserli hastaların sistemik tedavisinin ayrılmaz bir parçası olmuştur. Kemikte hasarlı bölgede spesifik radyoizotopların (beta ya da alfa yayıcılar) selektif konsantrasyonu ile tedavide kullanılmaktadır. Özellikle osteoblastik ve mikst tip kemik metastazı olan hastaların tedavisinde klinisyenlere önemli bir katkı sağlar. Bu tedavi seçeneği maksimal klinik etki ve minimal hastanın rahatsızlığını ve toksisiteyi birleştirerek palyatif tedavisi için temel kriterleri karşılamaktadırlar (10). Radyoizotoplar kemik metastazlarının tedavisinde diğer lokal ve sistemik tedavilere nazaran daha selektif ve daha etkilidir. Bu grubun prototipi iyi diferansiye tiroit kanserinde kullanılan İyot- 131'dir. Stronsiyum-89 ise kemik metastazlarında en yaygın olarak kullanılan radyoizotoptur. Özellikle osteoblastik lezyonlarda etkilidir. Etkilenen tüm kemiklerdeki osteoblastik metastazların aynı anda tedavisi, osteoblastik metastazların olduğu dokuya seçicilik göstermesi, kısa hastanede kalış süresi, ayaktan tedavi imkanı vermesi ve daha az hastane başvurusu gerektirmesi, tekrarlanabilirlik, kombinasyon tedavisi olanağı sağlaması gibi üstünlükleri vardır. Kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılacak radyofarmasötik ajanda olması gereken özellikler şunlardır: Normal kemik

dokuya oranla metastatik odakta yüksek akümülyasyon oranına sahip olmalı, Yumuşak doku ve normal kemik dokudan hızlı klire edilmeli, Fiziksel yarı ömrü biyolojik yarı ömrüne eşit veya daha fazla olmalı, β radyasyonu: $0.8 \text{ MeV} < E_{\text{max}} < 2.0 \text{ MeV}$ aralığında olmalı, Biyodağılımı Tc-99m MDP ile yapılan kemik sintigrafisiyle önceden belirlenebilmeli, Üretim ve transport aşaması zor olmamalıdır (11).

Ağrılı kemik metastazlarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve klinik kullanımda bulunan radyofarmasötik ajanlar; Sr-89 Strontiumchloride, Sm-153 Samariumlexidronam (EDTMP) ve Re-186 Rheniumetidronate (HEDP)'dir (12). Radyofarmasötiğinmetastatik odakta yeterli düzeyde absorbe edilmesini belirleyen faktörler; ajanın tümör sahasındaki konsantrasyon oranı, retansiyon süresi ve β partikülü enerjisidir (13). Sm-153 bu kategoride üçüncü nesil ajan olarak bilinmektedir. İleriye yönelik randomize klinik çalışmalar hormon refrakter hastalığı ve ağrılı kemik metastazları olan hastalarda Sm-153 EDTMP kullanımını desteklemektedir. Ağrı kesici ve analjezik tüketiminde azalma, tedavi edilen hastaların çoğunda beklenebilir. Yan etkiler geçicidir ve nispeten hafif trombosit ve nötrofil baskılanması ile sınırlıdır. Kemik iliği rezervi yeterli olan hastalarda tekrarlanan dozlar uygulanabilir (18). İskelet sistemi komplikasyonlarını önlemek için zoledronik

asit ile birlikte kullanılabilir. Sm-153 EDTMP'nin iskelet sisteminde tutulumunu etkilemediğinden, kombine tedavi uygulanabilir ve güvenlidir (14). Radyoterapi veya kemoterapi tedavisinden önce miyelotoksisite oranlarını etkilememektedir. Sm-153 EDTMP ile çoklu tedavi uygulamalarının miyelotoksisite şiddeti üzerine hiçbir etkisi saptanmamıştır ve metastatik kemik hastalığı olan hastalarda çeşitli tedavi modaliteleri ile birlikte güvenle kullanılabilir (15). Sm-153 EDTMP (0.5-2.5 mCi/kg) tek uygulama ile birden fazla tutulmuş bölgeyi hedefleyebilir. Yan etkileri minimaldir, trombositopeni ve nötropeni görülebilir. Sm-153 EDTMP radyoterapi, bifosfanatlar veya kemoterapi ile kombine edilebilir ve sinerjik etki ile palyasyon artırılabilir. Özellikle osteoblastik metastatik kemik kanserlerinde kullanılır. Sm-153'ün kan klirensi hızlı olup, non-osseoz dokularda minimal birikimi söz konusudur (16). İskelet metastazlarına bağlı kemik ağrı tedavisi için, bazal hematolojik kriterlerin uygulama için yeterli olması koşuluyla, Sm-153 tekrarlanan dozlarda etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir (17).

Radyonüklid tedavi yapılabilmesi için metastatik odaktaki osteoblastik artmış aktivitenin varlığı uygulamadan önceki 8 hafta içerisinde Tc-99m-MDP kemik sintigrafisi ile kanıtlanmış olmalıdır.

Radyografik olarak saptanan osteosklerotik lezyonlarda her zaman osteoblastik aktivite artışı gözlenemeyebilmektedir. Tedavi öncesi hastanın hematolojik ve biyokimyasal profili kontrol edilmelidir. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), tedavi sonrası ağır trombositopeni için bir risk faktörü olabilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi testler ile subklinik DİK olasılığı araştırılmalıdır. Sr-89 Strontiumchloride, Sm-153 Samariumlexidronam ve Re-186 Rheniumetidronate tedavisi lokal-eksternal radyoterapi ile güvenle kombine edilebilir. Ancak bu tedavilerden sonraki 3 ay içinde uygulanacak geniş alan eksternal radyoterapi kemik iliği supresyonu riskini arttıracığından rölatif kontrendikedir (18). Uzun etkili myelosupresif kemoterapötik ajanlar uygulamadan 4 hafta önce kesilmeli ve sonraki 6-12 hafta süresince kullanılmamalıdır. Radyonüklidlerin kemik metastazlarındaki tutulumu ve ağrı palyasyonundaki etkinliğini azaltabileceğinden bifosfonat kullanımı ile sistemik radyonüklid tedavi arasındaki sürenin en az 48 saat olması önerilmektedir (19). Radyonüklid ağrı palyasyon tedavisinin palyatif bir tedavi olduğu ve metastatik kemik lezyonlarını tedavi etmeyeceği, olguların %60-80'inin yarar gördüğü, ilk 72 saatte ağrılarda geçici artış olabileceği (painflare) ve en az 6 ay boyunca gebelikten korunması gerektiği; tedavi uygulanacak hastaya yazılı ve sözlü olarak

açıklanmalıdır. Hastalarda kemik ağrısının genellikle 2. haftadan itibaren azalmaya başlayacağı, bazı olgularda bu sürenin enjeksiyon sonrası 28. güne kadar uzayabileceği belirtilmeli ve bu dönemde doktoru tarafından reçete edilen analjezik ilaçları alması gerektiği konusunda uyarılmalıdır.

Kemik metastazlarında sistemik radyonüklid tedavi, Sr-89 Strontiumchloride, Sm-153 Samariumlexidronam ve Re-186 Rheniumetidronate solüsyonlarının intravenöz enjeksiyonu ile gerçekleştirilmektedir. Tek yüksek doz ya da ardışık düşük doz tedavi seçenekleri mevcut olup hangisinin daha etkin olduğu konusunda henüz görüş birliğine varılmamıştır. Radyofarmasötiklerin üriner ekskresyonundan kaynaklanan aktivite bulaşını kontrol altında tutmak ve β fotonu yayan radyonüklidlerde çevredeki bireylerin radyasyon riskini azaltmak amacı ile tedavinin ilk 24 saatinde hastaların bu amaca uygun izolasyonu bulunan tedavi odasında yatırılarak takibinin uygun olacağı bildirilmektedir. Yineleyen ağrılarda, olgunun kemik iliği rezervi uygunsa 12 haftalık intervaller ile tedavinin tekrar uygulanması mümkündür. Ancak 2. ve bunu izleyen tedavilerde elde edilen ağrı palyasyonunun ilk uygulamadan daha az olacağı bildirilmektedir (20).

Radyofarmasötiğin üriner ekskresyonu, özellikle tedaviden sonraki ilk 2 gün

üzerinde dikkatle durulması gereken bir konudur. Hasta idrar bulaşından sakınması konusunda uyarılmalı, idrar inkontinansı olan olgular 3-4 gün süreyle kateterize edilmeli ve biriken idrar sık sık değiştirilmelidir. Olguların %50'den azında ilk 72 saatte kemik ağrılarında geçici artış olabilmektedir. Tedavi sonrası 4-6 hafta süre ile geçici kemik iliği supresyonu görülebilmekte ve düzelme süresi kemik iliği rezervine bağlı olarak değişebilmektedir. Özellikle yüksek riskli olgularda tedavi sonrası 6. haftaya kadar haftada 1 kez hematolojik inceleme yapılarak kemik iliği supresyonu açısından olgunun kontrol altında tutulması önerilmektedir.

Kemik Metastazında Radyoterapi Uygulaması:

Radyoterapi, kısa sürede oluşturduğu ağrı palyasyonu ve bunun çoğu zaman uzun süreli olması, bifosfonat kullanımıyla birlikte iyileşmeye yardımcı olması ve minimal toksik etki oluşturması nedeniyle metastatik kemik tümörlerinin tedavisinde ilk tercih edilen palyatif yöntemdir. Eksternal radyoterapi tedavinin başlangıcından en geç 48 saat sonra ağrı azalma sağlar. Eğer hastalık lokalize ise lezyona yüksek doz verilebileceğinden radyoterapi en etkin tedavidir. Multipl metastazlarda öncelik; ağırlık taşıyan,

patolojikfraktürtehlikesibulunanveçokağrıve renkemeklerolmalıdır(21).Radyoterapinin etki mekanizması kanser hücrelerinde dejenerasyon ve nekroz oluşturmaktır. Proliferatiffibröz doku gelişir, kollajenfibrilleroluşur, kanlanma artar. Osteoblastik aktivite, kemik trabekülasyonunu çoğaltır. Kalsifikasyon ve mineralizasyon meydana gelir. Osteoklastikinhibisyon görülür. Rekalsifikasyon 3-4 hafta, remodelizasyon 6 ay sonra gelişebilir (22).

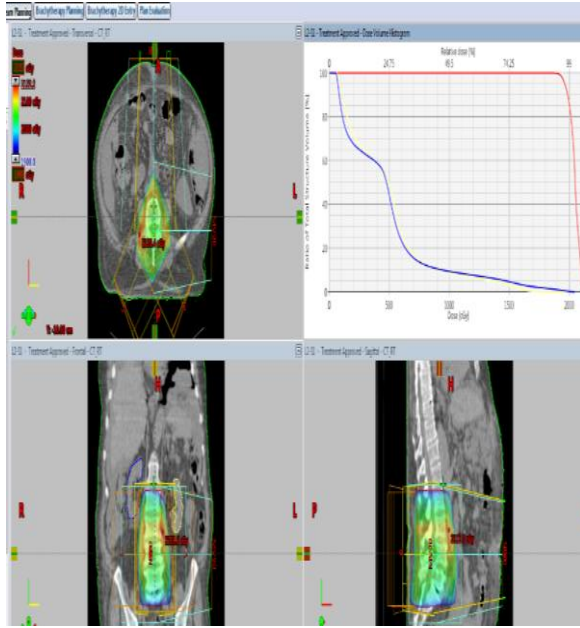
Kemik metastazlarında radyoterapinin amacı; ağrıyı azaltmak, patolojik fraktür gelişmesini önlemek, morbiditeyi azaltırken fonksiyonu iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Kemik metastazına bağlı patolojik kırık geliştiğinde öncelikle cerrahi yapıp sonrasında radyoterapi verilir. Eğer henüz kırık yoksa veya kırık riski yüksekse yine cerrahi yapılır. Litik lezyon 2.5 cm'den büyükse veya kortikal kemik harabiyeti %50'den fazlaysa kırık riskinin yüksek olduğunu gösterir. Yaşam beklentisi altı haftadan uzunsa, hasta işlemi tolere edebilecekse, radyoterapiye rağmen ağrı devam ediyorsa cerrahi uygulanır (23).

Yapılan geniş serili prospektif randomize çalışmalarda uygulanan farklı doz fraksiyon şemalarında ağrının palyasyonu, radyolojik cevap ve yan etkiler yönünden benzer sonuçlar elde edilmiştir (24). Martin ve

arkadaşları, 10x3 Gy ve 4x5 Gy uyguladıkları 2 gruptan oluşan toplam 270 olguluk serilerinde ağrının palyasyonu ve süresinin fark göstermediğini bildirmişlerdir (25). Price ve arkadaşlarının çalışmasında (26) tek fraksiyonda uygulanan 4 Gy ve 8 Gy radyasyon dozu ağrı palyasyonu açısından kıyaslanmıştır. Ağrılı kemik metastazı olan 270 olgu, 8 Gy/1 fraksiyon ve 4 Gy/1 fraksiyon randomize edilip ağrı palyasyonu açısından değerlendirildiğinde 8 Gy RT uygulanan olgularda yanıt %69 iken; 4 Gy RT uygulananlarda %44'e düşmüş ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (26).

Tek fraksiyon RT uygulanan olgularda tekrar radyoterapi gereksinimiolabilir. Bununla birlikte çoklu fraksiyon şeması ile tedavi edilen hastalarda daha fazla analjezik tüketimi olmaktadır. Uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda multiplfraksiyon şemasından daha fazla yarar sağlamaktadır (23). Radyoterapi local olarak uygulandığında 2-3 cm'lik emniyet sınırı ile alınır. Kemoterapi planı olan hastalarda kemikiliği rezervini korumak için mümkün olduğunca küçük alan ışın sahasına dahil edilmelidir. Aşağıda şekil-1'de lomber vertebralarda kemik metastazı olan bir olgunun radyoterapi planı, alanları ve doz-volüm histogramı verilmiştir.

Şekil 1: Kemik metastazlı bir olgunun radyoterapi planı.



Sonuç olarak metastatik kemik ağrılarının palyasyonunda radyoterapi mutlaka uygulanmalıdır. Metastazın yer ve yaygınlığı ile ilgili olmak üzere, hayat beklentisi 6 haftadan uzun ise cerrahi müdahale ve hemen tüm olgularda radyoterapi gerekebilir. Tek doz radyoterapi yada çoklu fraksiyon radyoterapi seçimi yapılırken hastanın genel durumu, yaşı, tedaviye uygunluğu, ışınlanacak volüm göz önüne alınmalıdır ve en uygun şema seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Coleman R, Brown J, Terpos E, Lipton A, Smith MR, Cook R, et al.

Bone markers and their prognostic value in metastatic bone disease: clinical evidence and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(7):629-39.

2. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer-role of denosumab. *Clin Interv Aging.* 2012;7:363-372.
3. Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, Montella M, Borgia P, Casella C, et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol.* 2009;20(4):729-735.
4. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20(8):1420-33.
5. Ömür Ö, Kapulu C, Uğur Ö. Kas iskelet sistemi hastalıklarında nükleer tıp yöntemleri. *TOTBİD Dergisi.* 2007;6:1-29.
6. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med.* 2001;42(6):895-906.

7. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353(9165):1695-700.
8. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm EDTMP in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer*. 1997;33:1583-1591.
9. Taylor AJ. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. *J Nucl Med*. 1994;35:2054.
10. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases. Final results of the study by Radiation Oncology Group. *Cancer*. 1982;50:893-899. McEwan AJ, Porter AT, Venner PM, et al. An evaluation of the safety and efficacy of treatment with strontium-89 in patients who have previously received wide field radiotherapy. *Antibod Immunoconj Radiopharm*. 1990;3:91-98.
11. Baczyk M. Radioisotope therapy of bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2011;14(2):96-104.
12. McEwan AJB. Unsealed source therapy of painful bone metastases: an update. *Semin Nucl Med*. 1996;27:165-182.
13. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, et al. Samarium-153-EDTMP: Pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med*. 1992;33:1451-1458.
14. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42(6):895–906. Lewington VJ. Cancertherapy using bone-seeking isotopes. *Phys Med Biol*. 1996;41:2027–2042.
15. Guerra Liberal FDC, Tavares AAS, Joao Manuel RS. Tavares N. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: a perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Appl Radiat Isot*. 2016;110:87–99.
16. Lam MG, Dahmane A, Stevens WH, van Rijk PP, de Klerk JM, Zonnenberg BA. Combined use of zoledronic acid and ¹⁵³Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(4):756-65.
17. Joensuu T, Joensuu G, Kairemo K, Kiljunen T, Riener M, Aaltonen A, et al. Multimodal Primary Treatment of Metastatic Prostate Cancer with

- Androgen Deprivation and Radiation. *Anticancer Res.* 2016;36(12):6439-6447.
18. Gul SS, Sonmez O, Deveci EK, Ilce HT, Ergonenc JS. Quantitative assessment of radionuclide pain palliation: case report. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2013;28(2):75-80.
 19. Heron DE, Brufsky A, Beriwal S, Kurman M. Myelotoxicity of samariumSm 153 lexidronam in patients receiving prior treatment with chemotherapy or radiotherapy. *Ann Oncol.* 2008;19(9):1639-1643.
 20. Porter AT, Mc Ewan AJ, Powe JE, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25:805-813.
 21. EANM Procedure Guidelines for Treatment of Refractory Metastatic Bone Pain. *Eur J Nucl Med.* 2003;30:7-11.
 22. McEwan AJB. Palliation of bone pain. In: Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, vol 1. Elsevier Limited, Philadelphia. 2004, pp 407-422.
 23. Blitzer P H. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer.* 1985;55:1468-1472.
 24. Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet.* 2000;355:1428-1429.
 25. Güney Y, Yılmaz S, Özel Türkcü Ü, Kurtman C. Kemik metastazlarında tanı ve tedavi. *Acta Oncologica Turcica.* 2008;41:1-6.
 26. Chisholm G D, Rana A, Howard G C W. Management options for painful carcinoma of the prostate. *Seminars in Oncology.* 1993;20:34-37.
 27. Martin MM, Thomas DF. Treatment of metastatic cancer of bone. In: De Vita V T, Helman S, Rosenberg SA, Eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1993:2225-22.
 28. Price P, Hoskin PJ, Easton D. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiotherapy and Oncology.* 1992;23:74-78.

