

การใช้สารกัมมันตรังสีในการรักษาความเจ็บปวดจากมะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูก

พญ.วิมล สุขภมรยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

มะเร็งแพร่กระจายมาที่กระดูกพบได้มากถึงประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด โดยเฉพาะอย่างยิ่งแพร่กระจายมาจากมะเร็งเต้านม, มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งปอดมากที่สุด สิ่งที่เป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยเหล่านี้ คือ อาการเจ็บปวด ซึ่งมักจะเป็นการเจ็บปวดที่รุนแรงมาก ก่อให้เกิดความทุกข์ทรมานต่อผู้ป่วยได้มากที่สุด และมักจะมีรอยโรคหลายๆแห่งด้วย เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้ต้องใช้ยาประเภท narcotic analgesic เป็นเวลานาน ทำให้คุณภาพชีวิตไม่ดี หน้าที่ของแพทย์ผู้รักษาจะต้องหาวิธีการบรรเทาความเจ็บปวดให้ได้ผลดีที่สุด เพื่อบรรเทาอาการทุกข์ทรมานของผู้ป่วย

การรักษาด้วยเคมีบำบัดหรือฮอร์โมน อาจจะไม่ช่วยในการลดอาการปวดได้อย่างได้ผลรวดเร็ว และถ้าอาการปวดที่เกิดจากรอยโรคเดียวหรือรอยโรคที่ไม่ใหญ่มากนัก อาจจะสามารถควบคุมได้ด้วยการฉายรังสี รังสีสามารถทำให้ลดอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย โดยให้ปริมาณรังสีขนาด 2000-4000 cGy จะทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า

ร้อยละ 1 แต่สำหรับในกรณีที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ๆ และหลายแห่ง ถ้าจะให้การรักษาด้วยรังสี ร่างกายจะได้รับรังสีในบริเวณกว้าง อาจจะทำให้เกิดผลข้างเคียงของการรักษา มาก เช่นอาการคลื่นไส้, อาเจียน และท้องเสียได้ จนร้ายแรงที่สุดคือมีการกดไขกระดูก ซึ่งพบได้ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมด

จากการศึกษาของกลุ่ม RTOG ที่รักษาผู้ป่วยด้วยการฉายรังสีแบบ half body radiation พบว่าอาการปวดดีขึ้น ร้อยละ 73, คงที่ร้อยละ 20, เลวลงร้อยละ 7 ซึ่งการประเมินการปวดดูจากอาการที่ปวดมากขึ้น, ความถี่ของการปวดรวมกับการต้องใช้ยาระงับอาการปวดมากขึ้นเพียงใด ร้อยละ 40 อาการปวดจะดีขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง และจากการวิจัยนี้พบว่าอาจจะมี การบรรเทาอาการปวดได้อย่างสิ้นเชิง ถึงร้อยละ 25 แต่เนื่องจากการฉายรังสีจะเป็นการรักษาเฉพาะที่ (local) จึงมีผู้พยายามหาการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ในการที่จะเป็น systemic treatment โดยการใช้สารกัมมันตรังสี ซึ่งจะดีในพวกที่เป็น multiple bone metastases และสารกัมมันตรังสีเหล่านี้จะไปสะสมอยู่ในตำแหน่ง bone metastases

เป็นจำนวนเกือบทั้งหมด โดยที่ไม่ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อปกติที่อยู่รอบๆ จึงทำให้เกิดผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้การฉายรังสีแบบ external radiation อย่างมาก

สารเภสัชรังสี (Radiopharmaceuticals)

สารที่ FDA ของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้ใช้ได้แล้วมีหลายตัว ตัวที่สำคัญและใช้มากในสหรัฐคือ P32 และ Sr89 และในปัจจุบันมีสารใหม่ๆ ที่ใช้ได้ดีเพิ่มขึ้นอีกตัวที่สำคัญคือ Rhenium186 และ Samarium153 ในประเทศไทยยังไม่ค่อยจะคุ้นเคยกับการใช้สารเหล่านี้ ทั้งนี้เพราะการใช้ต้องอาศัยประสบการณ์ในการใช้สารกัมมันตรังสี ควรจะหาในสถานที่ที่มีหน่วยเวชศาสตร์นิวเคลียร์เท่านั้น เพื่อป้องกันอันตรายจากการใช้สารกัมมันตรังสี ในประเทศไทยที่ใช้กัน มี 2 ชนิดคือ Strontium 89 ซึ่งต้องสั่งจากต่างประเทศ และ Samarium153

ตารางที่ 1 Bone penetration depth of radionuclides approved for treatment of metastatic bone pain

Radionuclide	Half-life (days)	β -Emission (Avg. MeV)	Penetration (mm)
Phosphorous-32	14.3	0.7	2.7
Strontium-89	50.5	0.58	2.4
Samarium-153	1.9	0.22	0.55

คุณสมบัติของการ decay เช่นเวลาครึ่งอายุ (half-life) และชนิดของรังสีที่ได้ออกมาจากสารกัมมันตรังสี มีความสำคัญมากในการรักษาในเรื่องของระยะเวลาในการที่จะบรรเทาอาการปวดและจะคาดคะเนผลของการฟื้นตัวของไขกระดูก ตัวอย่างเช่น P32 และ Sr89 จะมีช่วงระยะของการทะลุทะลวงไขกระดูกเกือบๆ เท่ากัน คือ 2.2, 2.4 มม. ซึ่งจะมากกว่า samarium ซึ่งจะทะลุทะลวงได้เพียง 0.55 มม. และการที่มีพลังงานที่สูงกว่าก็จะมีควม

ชนิดนี้น่าสนใจมากเพราะสามารถผลิตได้เองในประเทศไทย โดยสำนักงานพลังงานปรมาณูเพื่อสันติแห่งประเทศไทยทำให้ราคาไม่แพง

มะเร็งที่จะได้ประโยชน์มากที่สุดในการใช้สารกัมมันตรังสีนี้คือมะเร็งต่อมลูกหมาก นอกจากนั้นก็มีมะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม ซึ่งทั้ง 3 ชนิดนี้ก็จะเป็นมะเร็งที่มีการแพร่กระจายไปที่กระดูกมากที่สุด

หลักการเบื้องต้นการใช้สารกัมมันตรังสี

สารกัมมันตรังสีที่ใช้จะเป็น bone seeking radiopharmaceutical โดยวิธีการบริหารยาจะเป็นไปในรูปของยาฉีดเข้าเส้น สารที่ฉีดนี้จะไปสะสมเฉพาะที่โดยไปที่เซลล์มะเร็งที่อยู่ในตัวกระดูกและจะทำลายเซลล์มะเร็งในตัว กระดูกที่มีรอยโรคสารเหล่านี้มักจะปล่อยพลังงานในรูปของรังสีเบตาซึ่งจะทำลายเซลล์เฉพาะที่มันไปสะสม โดยไม่มีอำนาจทะลุทะลวงที่จะไปทำลายเซลล์ที่ปกติอื่นๆ ซึ่งเป็นข้อดีของสารเหล่านี้

เป็นพิษต่อไขกระดูกมากกว่าการที่มีครึ่งอายุ (half life) สั้นๆ เช่นของ Sm153 (1.9 วัน) ก็จะเป็นการให้รังสีช่วงสั้นๆ กว่าพวกมีครึ่งอายุยาวกว่า อย่างเช่น P32 (14.3 วัน) หรือ Sr89 (50.5 วัน) ทำให้คาดคะเนถึงปริมาณรังสีทั้งหมดที่จะได้รับได้ คือประมาณ 3.5 เท่าของเวลาครึ่งอายุ เช่น Sm153 ก็จะมีการปล่อยสารรังสีได้ประมาณ 1 สัปดาห์ P32 ก็จะทำให้ถึง 7 สัปดาห์ และ 25 สัปดาห์สำหรับ Sr89

ข้อบ่งชี้และข้อห้าม (indications-Contraindications)

ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 2 ก่อนจะให้การรักษาจะต้องดูผลเลือด CBC รวมทั้ง platelets, WBC ถ้าเกิดมีการทำงานของไตบกพร่องก็จะไม่ให้ด้วย เพราะสารกัมมันตรังสีจะถูกขับออกทางไต

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ของการรักษา

<p><u>Indications</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Bone Scan Positive <p>* Osteoblastic Lesions</p> <ol style="list-style-type: none">2 Bone Pain Due to Cancer3 Multi-focal Disease <p><u>Relative Contraindications</u></p> <ol style="list-style-type: none">1 Predominant Soft-tissue Pain2 Unifocal Bone Lesions3 Osteolytic Lesions <p>* Poor Uptake on Bone Scan</p> <p><u>Absolute Contraindications</u></p> <ol style="list-style-type: none">1 Severe Marrow Suppression2 Severe Renal Dysfunction
--

ข้อควรปฏิบัติในการใช้สารกัมมันตรังสี ก่อนรักษา จะต้องตรวจและให้การวินิจฉัยที่แน่นอนและประเมินผู้ป่วยว่ามีความเหมาะสมในการใช้สารกัมมันตรังสี โดยไม่มีข้อห้ามของการใช้เจาะเลือด, CBC, renal function test

หลังรักษา ตรวจ CBC อย่างน้อย ทุกๆ 2 สัปดาห์

ต่อไปจะกล่าวถึงสารกัมมันตรังสีที่ใช้บ่อยๆ คือ P32, Sr89, Re186 และ Sm153

Phosphorous-32 (P32)

เป็นสารที่ใช้มานานแล้ว สำหรับการรักษา bone pain มีการวิจัยจนถึง phase III และ FDA ของสหรัฐก็ยอมรับให้ใช้ได้ P32 มีครึ่งอายุ 14.3 วัน, การสลายตัวให้รังสีเบตา (B-ray) อย่างเดียว โดยไม่มีรังสีแกมมาเลยรังสีเบตาที่ใช้จะมีพลังงานเฉลี่ย 0.695 Mev โดยมีพลังงานสูงสุด 1.71 Mev พลังงานนี้จะมีการทะลุทะลวงเข้าไปในเนื้อเยื่อได้เพียง 2-3 มม. เท่านั้น โดยสูงสุดไม่เกิน 8 มม. และสารนี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะร้อยละ 5-10 จะถูกขับภายใน 24 ชั่วโมง และจะถูกขับร้อยละ 20 ภายใน 1 สัปดาห์, น้อยกว่าร้อยละ 2 จะถูกขับออกทางลำไส้ และออกมากับอุจจาระในที่สุด ในกระดูก ฟอสฟอรัสจะเป็นสารประกอบในรูปของ hydroxypetite crystal ร่วมกับแคลเซียม วิธีการบริหารยา ให้ P32 ได้หลายวิธีคือ Single หรือ multiple continuous หรือจะให้แบบ intermitten ก็ได้แล้วแต่ความสะดวกและความถนัดของผู้ให้ และขนาดของยามักให้ 370-377 MBq (10-21 mci) โดยแบ่งให้ประมาณ 3-4 สัปดาห์ โดยไม่ควรจะให้เกิน 111 MBq (3 mci) ในแต่ละครั้ง อาการปวดมักจะเริ่มดีขึ้นภายใน 2-4 สัปดาห์, โดยจะมีผลสูงสุดเมื่อ 4-6 สัปดาห์, ผลที่ได้นี้จะอยู่ได้นานประมาณ 1.5-11 เดือน โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 5 เดือน มีบางรายงานอยู่ได้ถึง 36 เดือน แต่ P32 ในปัจจุบันมักจะไม่นิยมใช้เพราะมีการกดไขกระดูกมากถึงร้อยละ 90 และ 1/3 ของผู้ป่วยจะมีผลข้างเคียงในทางคลินิกสูงมากนอกจากนี้ยังก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ แต่ไม่มากนัก การใช้ P32 พบว่าจะประสบความสำเร็จในการลดอาการปวดได้ประมาณร้อยละ 55-100, เฉลี่ยประมาณร้อยละ 80 แต่ใน 2-3 วันแรกที่ทำให้อาจจะมีอาการคล้ายๆปวดมากขึ้นได้ เป็นอยู่ประมาณ 2-4 วัน หลังจากนั้นอาการปวดจะทุเลาดีขึ้นเรื่อยๆ

Strontium-89 (Sr89)

จะอยู่ในรูปของ Sr89 Chloride เป็น bone seeking agent เหมือน P32 แต่ครึ่งอายุจะยาวกว่าคือ 50.5 วัน ให้รังสีเบตา ซึ่งมีพลังงาน 1.46 Mev และมีรังสีแกมมาด้วย แต่พลังงานต่ำเพียง 137 Mev และมีเพียงร้อยละ 0.02 เท่านั้น ซึ่งน้อยมากจึงไม่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย และน้อยมากจนไม่เพียงพอต่อการถ่ายภาพ Sr89 จะถูกขับออกจากหลอดเลือดอย่างรวดเร็วและเข้าไปสะสมอยู่ในเนื้อ กระดูก และถูกขับออกอีกทางไต ตัวมันจะถูกสะสมมากที่สุดในเรื่องกระดูกที่มีมะเร็ง และอยู่ได้นานถึง 3 เดือน การบริหารยาจะให้ขนาด 1.5 MBq/kg (0.04 mg/kg.) ทางหลอดเลือดดำหรือ 140 MBq ซึ่ง เท่ากับ 4 mci single dose ก็ได้ อาการปวดจะเริ่มดีขึ้นภายใน 2 สัปดาห์ โดยมีผลดีที่สุดเมื่อ 6 สัปดาห์และอยู่ได้นานถึง 4-15 เดือน เฉลี่ย 6 เดือน Sr-89 อาจจะทำให้เกิดอาการเหมือนกับปวดมากขึ้นใน 2-3 วันหลังจากให้ยาได้และอยู่ได้นานถึง 2-4 วัน แต่อาการนี้เกิดได้น้อยกว่า P32

ประสิทธิภาพของการลดอาการปวดของ Sr-89 จากรายงานต่างๆพบได้ถึงร้อยละ 51-56, โดยมีค่า absorbed dose ต่อมะเร็งกระดูกที่ 23 cGy/MBq (หรือ 850 rad/mci) โดยมี absorbed dose ต่อไขกระดูก 74 rad/mci เพราะฉะนั้นจะมีการกดไขกระดูกค่อนข้างน้อย และสามารถกลับคืนมาปกติได้ภายใน 12 สัปดาห์ ทำให้อาจจะให้ Sr-89 ซึ่งได้อีกโดยมีระยะห่างประมาณ 3 เดือนในกรณีผู้ป่วยไม่ประสบความสำเร็จในการบรรเทาอาการปวดในการให้ครั้งที่หนึ่ง

Rhenium-186 HEDP (Re186)

เป็น bone seeking agent อีกตัวหนึ่ง แต่ยังคงค่อนข้างใหม่กว่า strontium มีอายุครึ่งชีวิตสั้นเพียง 89 ชั่วโมง (3.7 วัน) ให้รังสีเบตา โดยมีพลังงานสูงสุด 1.08 Mev, ทะลุทะลวงเนื้อเยื่อสูงสุดเพียง 5 มม. และให้รังสีแกมมาเพียงพอที่จะทำ imaging ได้ด้วยเครื่อง gamma camera ทำให้สามารถคำนวณหา absorbed dose ที่มีต่อ bone marrow และ metastasis bone ได้ รวมทั้งสามารถหาตำแหน่งของยาที่สะสมในกระดูกได้ และสามารถประเมินได้ว่าตรงกับตำแหน่งที่ปวดหรือไม่ และครึ่งอายุที่ยาวที่จะเพียงพอในการขนส่งยามายังสถานพยาบาลที่ต้องการโดยไม่จำเป็นที่จะต้องมี cyclotron เอง

Re-186 จะมีการขับออกจากหลอดเลือดอย่างรวดเร็วและจะถูกขับออกทางปัสสาวะ และมีการสะสมในกระดูกประมาณร้อยละ 14 ถูกขับออกทางปัสสาวะถึงร้อยละ 70 การบริหารยามักจะให้ 35 mci จะมี bone marrow dose 75 cGy (2.8 cGy/mci) โดยที่ metastases lesion จะได้ปริมาณรังสี 10,000-14,000 cGy

Re-186 จะมี Tumor/Bone marrow dose ค่อนข้างสูงซึ่งสูงกว่า Strontium ผลต่อการบรรเทาอาการปวดจะเริ่มภายใน 2 สัปดาห์ ร้อยละ 75 จะเห็นผลใน 1 สัปดาห์ เร็วกว่า Strontium หรือ phosphorous และผลต่ออาการปวดจะอยู่ได้นานถึง 5 สัปดาห์ - 12 เดือน และมีอาการของการปวดมากขึ้นใน 2-3 วันหลังให้ยาได้แต่จะดีขึ้นเร็วภายในไม่กี่วัน ปริมาณของรังสีแกมมาต่ำและมีไม่มากนัก จึงไม่สามารถทำ

imaging ได้ Re-186 จะทำให้ เกิดการกดไขกระดูก ไม่มากนักและจะดีขึ้นเอง ภายใน 6-8 สัปดาห์ สามารถให้ซ้ำได้ถ้า dose แรก ไม่ได้ผลสามารถลด อาการปวดได้ประมาณครึ่งหนึ่ง ของผู้ป่วยทั้งหมด

Samarium-153 EDTMP (Sm153)

ต้องเป็น reactor-produced เท่านั้น แต่ในประเทศไทยสามารถผลิตได้เอง ทั้งนี้เวลาครึ่งอายุสั้นมากเพียง 1.9 วัน (46.3 ชั่วโมง) รังสีเบตามี mean และ maximum range 0.8 มม. และ 3 มม. พลังงานของเบตา 640, 710, 810 Kev Sm153 คอนข้างจะอยู่ตัวมากทั้ง in-vitro และ in-vivo มีการสะสมใน metastases bone มาก มีการขับจากหลอดเลือดได้เร็วและหมดภายใน 1 ชั่วโมง โดยมีปริมาณสารรอยละ 40-95 สะสมในกระดูกที่เหลือขับออกทางปัสสาวะ สารนี้ให้รังสีแกมมาด้วย ทำให้สามารถถ่ายภาพ imaging ได้ ซึ่งเป็นผลดีต่อการประเมินการสะสมของสารใน bone metastases ว่าตรงกับตำแหน่งที่ปวดหรือไม่ การบริหารยาจะให้ 0.5 - 1 mCi/kg โดยมี maximum tolerance dose 2.5 mCi/kg รอยละ 70 ของผู้ป่วย จะลดอาการปวดได้ ได้ผลดีภายใน 2 สัปดาห์และอยู่ได้นานกว่า 1-11 เดือน, เฉลี่ย 4 เดือน อาจจะมีอาการ flare reaction ได้ แต่เกิดได้เพียง 2-3 วัน หลังได้และอยู่ไม่เกิน 3-4 วัน อาการกดไขกระดูกเกิดขึ้นทำให้ dose สูงกว่า 2.5 mCi/kg ซึ่งเป็นอาการไม่มากนัก และมักจะดีขึ้นภายใน 6-8 สัปดาห์ โดยมีการลดลงของ platelet และ WBC ไม่มากนัก และส่วนใหญ่จะดีขึ้นภายใน 4 สัปดาห์และสามารถให้ยาต่อไปได้อีก

ใช้ได้ดีในการลดอาการ bone pain ใช้มากไป CA prostate, breast และ multiple myeloma อาการปวดมักจะทุเลาภายใน 1 สัปดาห์ และผลลดอาการปวดจะมากที่สุดประมาณ 3-4 สัปดาห์หลังฉีดและจะอยู่ได้นานถึงประมาณ 4 เดือน อาจจะมีผลข้างเคียงคืออาการกดไขกระดูกแต่ไม่มากนักและมักจะกลับมามากภายใน 8 สัปดาห์ วิธีการฉีดมักจะฉีดทางเส้นเลือดดำและการรักษาเป็นแบบผู้ป่วยนอกได้

มีหลาย randomized controlled studies รายงานผลการใช้สารกัมมันตรังสีในการรักษา bone metastases ในการบรรเทาอาการปวด พบว่าเป็นการรักษาที่ได้ผลดีในการบรรเทาอาการปวด โดยมีผลข้างเคียงไม่สูงเป็นที่ยอมรับได้

รายงานนี้ใหญ่ที่สุดเป็นของ Sartus และคณะ ในปี ค.ศ.2004 ศึกษาการใช้ 153 Samarium-EDTMP เป็นการศึกษาจากหลายๆ สถาบันร่วมกัน โดยใช้ double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยที่มี bone metastases ในผู้ป่วย prostate cancer 152 ราย, randomized 1:2 โดยให้ placebo 51 ราย และในรายที่ได้สารกัมมันตรังสี 101 ราย โดยได้ 1.0 mCi/kg ของ 153Sm และติดตามผู้ป่วย เป็นเวลา 16 สัปดาห์ วัดความรุนแรงของการเจ็บ ปวด 2 ครั้ง โดยผู้ป่วยเอง โดยใช้ validated linear and non-linear พบว่ามีการใช้ยาแก้ปวดลดลง อย่างชัดเจน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo

การใช้สารกัมมันตรังสีร่วมกับเคมีบำบัด

มีที่ใช้ไม่นานมานี้ เป็นการให้สารกัมมันตรังสีร่วมกับเคมีบำบัด ผู้ทดลองใช้ครั้งแรกคือ Tu และคณะ โดยใช้ Sr89 และ doxorubicin

เป็นการศึกษาแบบ randomized กลุ่มที่ใช้ doxorubicin อย่างเดียว อีกกลุ่มใช้ doxorubicin ร่วมกับสารกัมมันตรังสี โดยกล่าวว่ากลุ่มที่ใช้ยา ร่วมกันจะมี survival ยาวกว่ากลุ่มที่ได้ doxorubicin เพียงอย่างเดียว

เคมีบำบัดตัวอื่นๆที่น่าสนใจคือกลุ่มที่ กดไขกระดูก เช่น Taxane, 5-FU-infusion ถ้าใช้ร่วมกับ สารกัมมันตรังสีเหล่านี้ น่าจะมีผลข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาน้อยมาก จะต้องมีการ Clinical trial มากกว่านี้ สารกัมมันตรังสีในปัจจุบัน นิยม 2 ตัวเท่านั้น คือ Sr89 และ Sm153 แต่ในประเทศไทยน่าจะศึกษา Sm153 เป็นหลัก เพราะ

สามารถผลิตได้ในประเทศ ราคาจะถูกกว่า Sr89 อย่างมาก การศึกษาควรจะเป็นความร่วมมือ ระหว่างหน่วยรังสีรักษาและเวชศาสตร์นิวเคลียร์

สรุป

ความเจ็บปวดที่เกิดจากมะเร็งแพร่กระจาย มาที่กระดูก เป็นปัญหาที่สำคัญผู้ป่วยจะต้องได้รับการรักษาอย่างเอาใจใส่เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดี รอยโรคที่กระดูกถ้าเป็นชนิด blastic และเป็นหลายๆ แห่ง การใช้สารกัมมันตรังสีเป็นการรักษาที่น่าสนใจมาก รักษาได้ดี ราคาไม่แพง ผลข้างเคียงน้อย ฉีดยาครั้งเดียวจะมีผลอยู่นานหลายๆ เดือน

เอกสารอ้างอิง

1. Ahonen A, Joensuu H, Hiltunen J, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases. J Nucl Biol Med 1994;38: 123-127.
2. Baxiotis N, Yakoumakis E, Zissimopoulos A, et al. Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer. Oncology 1998;55: 377-381.
3. Blitzer PH, Dosoretz DE, Floody PA, et al. Strontium-89 chloride in the palliation of bone pain from metastatic cancer [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 1995; 14:505-512.
4. Chen S, Xu K, Liu W, et al. Treatment of metastatic bone pain with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate, Med Principles Pract 2001;10:98-101.
5. 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.
6. Defermou A, Colamussi P, Giganti M, et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. Eur J Nucl Med 2001;28: 788-798.
7. Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, et al. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or strontium-89, Clin Oncol 1992;4:101-107.
8. Deng HF, Luo SZ, Tan TZ, et al. The effect of 153-Sm-EDTMP on moderate

- and severe bone cancer pain [abstract]. J Nucl Med 1997;38:251P.
9. Han SH, Zonnenberg BA, Quirijnen JMSP, et al. Efficacy of rhenium-186-etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain [abstract]. Eur J Nuc Med 1997;24:895.
 10. Kasalicky J, Krajska V. The effect of repeated strontium-89chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. Eur J Nucl Med 1998; 25:1362-1367.
 11. Kasalicky J, Krajska V, Broz J, Kopacek R, Nestaval A. The effect of 153Sm-EDTMP on painful bone metastases; comparison with 89 SrCl [abstract]. Eur J Nucl Med 1996:23.
 12. Kucuk NO, Ibis E, Aras G, et al. Palliative analgesic effect of Re-186 HEDP in various cancer patients with bone metastases, Ann Nucl Med 2000;14: 239-245.
 13. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. Br J Radiol 1991;64:816-822.
 14. Lamki LM, Haynie TP, Dexeus F, et al. Strontium-89 (Sr-89) in the palliative therapy of painful bone metastases: a phase II clinical study [abstract]. J Nucl Med 1989;30:836.
 15. Maxon III HR, Schroder LE, Hertzberg VS, et al. Rhenium-186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases results of a double -blind crossover comparison with placebo. J Nucl Med 1991;32:1877-1881.
 16. McEwan AJB, Amyotte G, MacLean GD, et al. Strontium-89 to treat patients with breast cancer metastatic to bone [abstract]. Eur J Nucl Med 1994;21:S44.
 17. Olea E, Riccabona G, Tian J, et al. Efficacy and toxicity of 153Sm EDTMP in the palliative treatment of painful skeleton metastases: results of an IAEA international multicenter study [abstract]. J Nucl Med 2000;51:146P.
 18. Palmedo H, Albers P, Guhlke S, et al. 188Re HEDP in the treatment of bone metastases generating from prostate cancer [abstract]. J Nucl Med 2002;43: 160P.
 19. Porter AT, McEwan AJ, strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. Semin Oncol 1993;20:38-43.
 20. Reddy EK, Robinson RG, Mansfield CM. Strontium-89 for palliation of bone metastases. J Natl Med Assoc 1986;78: 27-32.
 21. Sartor O. Overview of Samarium Sm153 Lexidronam in the Treatment of Painful

Metastatic Bone Disease. Rev Urol 2004;6(Suppl 10):S3-S12.

22. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 iexidronam : a double-blind placebo-controlled clinical trial. J Clin Oncol 1998; 16:1574-1581.
23. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate : a randomised phase II trial. Lancet 2001;357:336-341.

24. Tu SM, Delpassand ES, Jones D, et al. Strontium-89 combined with doxorubicin in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer. Urol Oncol 1996;2:191-197.

25. Windsor PM. Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10-year experience. Clin Oncol 2001;13:219-227.

