



Ağrı Palyasyonunda Radyonüklit Tedavi

Radionuclide Treatment in Pain Palliation

Umut Elboğa¹, Nalan Alan Selçuk²

¹Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

²Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

İleri evre kanserli hastalarda iskelet sistemi en yaygın metastaz bölgesidir. Kemik metastazı olan olgularda ağrı önemli bir sağlık sorunudur. İleri evre kanserli hastalarda kemik metastazına bağlı kemik ağrısını tedavi etmek için kemiğe özgül birikim gösteren radyonüklitler ile tedavi seçilmiş kanserli hasta gruplarında kullanılabilir. Bu derlemede Stronsiyum-89, Samaryum-153 leksidronam, Renyum-186-HEDP, Renyum-188-HEDP, Holmiyum-166 fosfor-32 sodyum fosfat, Lutesyum-177 etilen diamin tetrametilen fosfonik asit gibi β yayıcı radyonüklitler ve α yayıcı Radium-223 kullanarak kemik metastazlarının radyonüklit tedavisi için aday hasta gruplarının özellikleri, radyonüklit tedavilerin nasıl yapıldığı ve sonrasında tedavi yanıtları ile yan etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklit tedavi, kemik metastazları, β yayıcı radyonüklitler, α yayıcı radyonüklit

Abstract

Skeletal system is the most common metastasis site in patients with advanced cancer. Pain is an important health problem in patients with bone metastasis. Bone seeking radionuclides to treat bone pain due to bone metastasis in patients with advanced stage cancer can be used in selected group of cancer patients. In this review, evaluating patients who might be candidates for radionuclide treatment of bone metastases using β -emitting radionuclides such as Strontium-89, Samarium-153 lexicidronam, Rhenium-186-HEDP, Rhenium-188-HEDP, Holmium-166, Phosphor-32 sodium phosphate, Lutetium-177 ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid and α -emitting Radium-223, performing the treatments; and understanding and evaluating the treatment outcome and side effects.

Keywords: Radionuclide therapy, bone metastases, β -emitting radionuclides, α -emitting radionuclide

Giriş

Metastatik kemik hastalığı, ileri evre kanserlerde yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Metastatik kemik hastalığının %80'i meme, prostat ve akciğer kanserleri ile birliktedir (1). Kemik metastazı olan hastalarda ağrı en önemli sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Metastatik hastaların %90'ında kansere bağlı ağrı bildirilmiştir ve bunların çoğunda kemik ağrısı görülmektedir (2,3). Omurga, pelvis ve kaburgalar en sık metastaz bölgeleridir. Kemik metastazlarının %80'den fazlası aksiyel iskelet sisteminde yer alır (4).

Kansere bağlı kemik ağrısının tedavisinde non-steroid analjeziklerden opioidlere dek uzanan geniş analjezik ilaç seçenekleri söz konusudur. Analjezik ilaç tedavisi sıklıkla radyoterapi, cerrahi, kemoterapi, hormon

tedavisi, bifosfonatlar ve radyonüklit tedavi ile kombine edilebilir. Bu derlemede bahsedeceğimiz Stronsiyum-89 (Sr-89), Samaryum-153 (Sm-153), Renyum-186 (Re-186), Renyum-188 (Re-188), Holmiyum-166 (Ho-166) Fosfor-32 (P-32), lutesyum-177 (Lu-177) gibi β ışını yayıcı radyonüklitler ve α yayıcı radyum-223 (Ra-223) ile metastatik kemik ağrısı tedavisinin en önemli avantajları şunlardır: Birden fazla hastalık bölgesine ulaşılabilen, uygulanması kolay, tekrarlanabilirliği ve diğer tedavilerle eşzamanlı olarak entegre edilebilmesi mümkün tedavi seçeneğidir. α ışını yayan radyonüklitlerle yapılan tedavilerde (örneğin Ra-223) ise metastaza bağlı ağrıyı tedavi etmenin yanı sıra aynı zamanda hastanın yaşam süresinin uzadığı da gösterilmiştir (5). Ra-223, β ışını yayıcılardan farklı fiziksel ve klinik özelliklere sahip α ışını

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Umut Elboğa, Gaziantep Üniversitesi, Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

E-posta: umutelboga@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-3650-8258

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

yayıcı bir radyonüklittir. Ra-223 metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserinde (mKDPK), bilinen visseral organ metastazı olmayan hastalarda semptomatik kemik metastazları için endikedir (6). Bu derlemede ağrı palyasyonunda kullanılan eski radyonüklit tedavilerin tedavi sonuçları ve yan etki profillerinin yanısıra yeni uygulanan radyonüklit tedaviler de literatür bilgileri ışığında değerlendirilecektir. Bu derlemede kaynak olarak başta 2018 yılında güncellenen Avrupa Nükleer Tıp Derneği'nin β ışını yayıcılarla kemik metastazlarının radyonüklit tedavisi rehberi olmak üzere 1993-2019 yılları arasında yayınlanmış Sr-89, Sm-153, Re-186, Re-188, Ho-166, P-32, Lu-177 ve Ra-223 ile radyonüklit tedavide özellikle ağrı yanıtı, analjezik ihtiyacı, yan etkiler ve yaşam sürelerinin değerlendirildiği makaleler incelendi.

Etki Mekanizması

Metastatik kemik hastalığı için kullanılan radyonüklitlerle yapılan tedavilerde osteoblastik aktivite artışı gözlenen metastatik tümoral odaklar olması gereklidir. Bu durumda radyonüklitin metastaz odaklarında selektif ve uzamış tutulumu sözkonusu olabilmekte ve etkinlik bu şekilde elde edilmektedir. Radyonüklit tedavilerin tam olarak etki mekanizması açıklanamamakla birlikte öne sürülen bir takım hipotezler mevcuttur. Normal kemik dokusu ile kemik tümörü arasındaki yüzeyde bulunan enflamatuvar hücrelerce üretilen ağrı mediyatörlerinin (örneğin histamin, prostaglandin E, interlökin, lökotrienler veya P maddesi) radyonüklit tedavi sonrası düşüş gösterdiği ileri sürülen hipotezlerden biri, radyasyonun etkisi ile ağrıdan sorumlu olabilecek mekanik faktörlerden periosteal şişmede azalma sağlanabildiği de ileri sürülen hipotezlerden bir diğeridir (7). Kemik metastazları osteoblastların hareketi nedeniyle skleroz veya sklerotik metastazlar olarak gözlenebilir, iskelet sisteminde osteoblastların hareketi fokal olarak artmış metabolik aktivite reaksiyonu yaratır, kemik sintigrafisinde bu durum artmış tutulum olarak tanımlanır. Osteoklastların hareketinin neden olduğu kemik yıkımı alanları osteolitik kemik metastazları olarak gözlenebilir. Miks tarz denilen osteoblastik ve osteolitik metastazın birlikteliği de birçok lezyonda yaygındır (8).

Klinik Endikasyonlar

- Son 8 hafta içerisinde çekilmiş tüm vücut kemik sintigrafisi ile yoğun tutulum gösteren osteoblastik metastaz odaklarının ağrı palyasyonu,

- Tüm vücut kemik sintigrafisinde osteoblastik yanıtı olan ve ağrılı seyreden primer kemik tümörlerinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu endikasyon henüz onaylanmamıştır.

- α ışını yayıcı Ra-223 ile semptomatik kemik metastazı tedavisi ise bilinen metastatik visseral hastalığı olmayan mKDPK hastalarında endikedir. Ra-223, bu endikasyonun hedeflendiği ilk α tedavisidir ve yeni bir tedavi seçeneği sunar. Bu endikasyonda α yayıcıların hem genel sağkalıma hem de iskelete bağlı semptomatik olayın geç ortaya çıkması açısından önemli bir fayda sunduğuna dair prospektif randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiş kanıt mevcuttur (6).

Kontraendikasyonlar

Mutlak kontrendikasyonlar hamilelik ve emzirmedir. Rölatif kontrendikasyon ise azalmış kemik iliği rezervidir. Önceden sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi (eksternal beam radyasyon tedavisi) alan veya kemiğin ileri yaygın metastatik infiltrasyonu ile riskli kemik iliği rezervi olan hastalarda nötropeni ve trombositopeni gibi risklere yönelik klinik risk-fayda değerlendirmesi yapılır ve sonrasında tedavi verilebilir. Bu hastalarda yakın izlem gerekir. Genellikle tüm vücut kemik sintigrafisinde superscan görünümü, kemik iliği tutulumunun önemli bir göstergesidir ve olası yan etkiler nedeniyle bu durumda radyonüklit tedaviler kontrendikedir. Belli sınırlar içinde nispeten düşük kan hücresi sayımları miyelotoksisite riski nedeniyle radyonüklit tedavisi için rölatif kontraendikasyon kabul edilebilir. Bununla birlikte kesin alt sınır literatürde iyi tanımlanmamıştır ve granülosit koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı limiti daha da azaltabilir. Rutin olarak, aşağıdaki değerler uygulanabilir (9,10,11,12).

1. Hemoglobin <9 g/L,
2. Toplam beyaz kan hücre sayısı <3,5×10⁹/L
3. Trombosit sayısı <100×10⁹/L. Yaygın intravasküler koagülasyon (DIC) tedavisinden sonra ciddi trombositopeni riski olabileceğinden, subklinik DIC olan hastaları belirlemek için pıhtılaşma faktörlerine yönelik testler çalışılmalıdır (13).

Kemik iliği tutulumunun varlığı, kan değerlerinin belirtilen sınırlar içinde kalması ve miyelotoksisitenin beklenen eşiği geçmemesi durumunda bir kontrendikasyon oluşturmaz. Kan hücre sayımları, kemik ağrısı palyasyon tedavisi yapılmadan önce stabil olmalıdır. Düşük kan hücresi sayımları nedeniyle tedavinin uygulanmasında herhangi bir şüphe veya gecikme olursa, tedaviden hemen önce kan hücre

sayımlarının tekrarlanması kan tablosunda oluşabilecek hızlı bir bozulmayı öngörmek için gereklidir.

Kötü böbrek fonksiyonu varlığı durumunda kemik ağrısı palyasyon tedavisinde kullanılan β yayıcı radyofarmasötiklerin plazma klirensi azalır ve daha yüksek bir tüm vücut dozu ve daha yüksek miyelotoksikite riski ile karşı karşıya kalınır. Bu nedenle, ciddi şekilde böbrek fonksiyonu azalmış olan hastalarda, yani kreatinin >180 $\mu\text{mol/L}$ ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 mL/dakika ise hasta radyonüklit tedavi programından çıkarılmalıdır. GFR <50 mL/dk ise doz %50 azaltılmalı. Ek olarak nörojenik ağrı, spinal kord basısı, patolojik kırıklar, üçten az bölgeye sınırlı kemik lezyonları, asemptomatik kemik metastazları kontraendikasyonlar arasında yer alır (14).

Yaşam Beklentisi

Palyatif etkinin başlangıcındaki gecikmeyi (birkaç gün ila 4 hafta) göz önünde bulundurarak, radyonüklit tedavinin nispeten uzun bir yaşam beklentisi olan ve metastatik kemik hastalığının erken evrelerindeki hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir. Yaşam beklentisi tercihen 3 aydan daha uzun olmalıdır (12).

Radyonüklit Tedavinin Etkinliği

1. Ağrı Kontrolü

Osteoblastik veya miks paternli (osteoblastik/osteoklastik) kemik metastazlı hastalarda β ışını yayıcı radyonüklitler ile palyatif kemik ağrısı tedavisinin yararlı etkisini destekleyen klinik kanıtlar mevcuttur. Klinik çalışmalarda yayınlanan verilerin gözden geçirilmesi ile hastaların yaklaşık %50-90'ında ağrı cevabının olduğu, hatta %12 ila 33'lük bir hasta grubunda tam ağrı cevabının bile sağlanabileceği gösterilmektedir (9,15-36). Dokuz randomize klinik çalışma, 13 klinik çalışma ve 35 gözlemsel çalışmayı kapsayan sistemik bir metaanalizde çalışmaların çoğu kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarını değerlendiriyor (37). Bu meta analize göre Sm-153, Lu-177 veya Sr-89 ile tek bir radyonüklit tedavi sonrası hastaların %70'inde ağrının azaltılmasının sağlandığına dair kanıtlar mevcut, diğer ağrı tedavileri ile kombinasyon yapılması ise biraz daha etkili; ağrının azalması bu durumda %74 oranında gerçekleşmiştir. Bu metaanalize göre prostat kanseri olan hastalarda ağrı azalması %70, meme kanseri olan hastalarda %79'lardaydı. Bu sonuçlar temel olarak iki farklı meta analiz ile de doğrulanmıştır (38,39). Finlay ve ark. (12) sistematik derlemelerinde β yayıcı radyonüklit tedavilerin etkinliğini şu şekilde belirtiyorlar: Hastaların

%32'sinde (%8-77) tam semptomatik yanıtın gösterildiği, hastaların %44'ünde kısmi yanıtın gösterildiği, %25'inde (%14-52) ise ağrı palyasyonunun sağlanmadığı belirtilmektedir. Radyonüklit tedavi sonrası analjezik kullanımının %71-81 oranında azaldığı anlaşılmaktadır. Radyonüklit tedavinin analjezik etkileri tedavi başlangıcından 4-28 gün sonra gözlenmişti ve tedavi yanıt süresi 15 aya kadar uzayabilmişti. Christensen ve Petersen (40) çalışmalarında kemik metastazlı meme kanseri hastalarında β yayıcı radyonüklit tedavinin etkinliğine dair güvenilir kanıtın mevcut olduğunu bildirmişlerdi. Bu çalışmalar ışığında β ışını yayıcı radyonüklit tedavi, osteoblastik veya karışık paternli (osteoblastik/osteoklastik) ağrılı kemik metastazları olan hastalarda palyatif tedavi olarak önerilebilir. Ek olarak bir α yayıcı radyonüklit olan Ra-223 ile kemik metastazı olan mKDPK hastalarında yapılan ve 4 farklı doz düzeyi uygulanan (5 kBq/kg, 25 kBq/kg, 50 kBq/kg, 100 kBq/kg) bir faz 2 çalışmasında ikinci haftada her dozda analjezik yanıt görülmekle birlikte sadece en yüksek dozda ALP düzeyinde düşüşe eşlik eden anti-tümör etkiler izlenmiştir (41).

2. Yaşam Kalitesi

Birkaç çalışma, ağrılı kemik metastazları için β yayıcı radyonüklit tedaviden sonra yaşam kalitesinin arttığını göstermiştir (32,42,43). Radyonüklit tedavi osteoblastik veya karışık (osteoblastik/osteoklastik) kemik metastazları olan hastalarda yaşam kalitesini artırmak için tavsiye edilebilir.

3. Sağkalım

Sr-89, Sm-153, P-32 veya Lu-177 gibi β yayıcı radyonüklitlerle tedaviden sonra sağkalım yararlarını araştıran hiçbir çalışma yoktur. Bununla birlikte, prostat kanserinde yapılan bir faz 2 çalışmasında, Sr-89'a kemoterapi (doksorubisin) eklendiğinde (27,7 aya karşı 16,8 ay) bir sağkalım yararı görülmüştür (44). Diğer yandan, Ra-223 ile yapılan çalışmalarda mKDPK'li visseral yayılım olmaksızın kemik metastazı olan hastalarda genel sağkalımı 3,6 ay artırdığı, ilk iskelet ilişkili olayın 5,8 ay geciktirdiği gösterilmiş ve ALSYMPCA (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer) çalışmasında ölüm riskinin %30 azaldığı tespit edilmiştir (5,41). Diğer terapotik radyonüklitlerin genel sağkalımı artırdığına dair faz 3 çalışması ile klinik kanıt yoktur.

Yan Etkiler

"Flare" fenomeni ağrı semptomlarında artışı ifade eder. Genellikle tedavinin başlatılmasından 72 saat sonra

ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Hastaların çoğunda hafif ve sınırlıdır, genellikle standart analjeziklere yanıt verir. Genel olarak, "flare" fenomeni iyi bir klinik yanıtla ilişkilidir (12,45,46). Servikodorsal spinal metastazların varlığı, spinal kord kompresyonu riskinin artmasıyla ilişkili olabilir. Bu durumda profilaktik kortikosteroidler düşünülebilir ve tedavi öncesi spinal MRG ve/veya nörolojik konsültasyon önerilir.

Miyelosupresyonun bir sonucu olarak periferik kanda trombosit ve lökosit sayısındaki azalmalar sıklıkla gözlenir. Grade 3 veya 4 toksisitesinin ortaya çıkması, hastanın önceden myelosupresif tedavi alıp almadığına ve kemik iliği rezervine bağlıdır. Hematolojik toksite genellikle 3 ay içinde tamamen iyileşme ile geçici olarak gözlenebilir. Periyodik hematolojik izleme, tedaviden sonra 6. haftaya kadar (Sm-153 ve Lu-177 için) yüksek riskli hastalarda anlamlı miyelosupresyonun önlenmesi için yararlı olabilir. Sr-89 ve P-32 ile tedaviden sonra, uzamış miyelosupresif toksite (12-16 hafta) nedeniyle daha uzun takip gereklidir (47). Kısa etki menzili sayesinde hedef dışı dokulardaki toksisitesi az olan Ra-223'ün, yapılan bir faz 3 çalışmasında karşılaştırmalı gruplarda hematolojik yan etki sıklığı ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı ortaya konulmuştur (5).

Ağrı Palyasyonunda Kullanılan Radyofarmasötikler ve Özellikleri:

Fosfor-32-ortofosfat

P-32 kemik metastazlarının palyatif tedavisinde kullanılan ilk radyoizotoptur (48). Yarı ömrü 14,3 gün, ortalama enerjisi 1,71 MeV'dir ve dokuda maksimum ilerleme mesafesi 8 mm'dir. P32-ortofosfat, oral veya intravenöz olarak tek doz şeklinde 185-444 MBq veya birden fazla doz şeklinde 888 MBq'e kadar uygulanabilir. Uygulanan dozun yaklaşık %85'i kemik matriksinde hidroksiapatit kristallerinde tutulur. Ağrı palyasyonu tipik olarak 14 gün içinde başlar, 2 gün-4 hafta arasında başlayabilir. Etki süresi ortalama 5,1±2,6 aya tekrarlayan dozlarla en uzun gösterilen etki süresi 16,8±9,4 ay olarak bildirilmiştir. Diğer radyofarmasötiklere göre en yüksek toksite oranları P-32'de görüldüğü için günümüzde nadiren ağrı palyasyonunda kullanılır (49).

Stronsiyum-89

Sr-89, bir kalsiyum analogudur. Yarılanma ömrü 50,5 gün olup maksimum β enerjisi 1,49 MeV ola Sr-89'un terapötik dozu 148 MBq (4 mCi) veya 1,48 MBq/kg'dır (40 mCi/kg). İntravenöz uygulandıktan sonra %30-35'i 10-14 güne kadar kemik matriksteki hidroksiapatit

kristallerine bağlanır ve %20'si 3 aya kadar kalır. Geri kalan radyofarmasötik böbreklerle (%80) ve fekal yolla (%20) atılır. Biyolojik yarı ömrü 4-5 gündür (50,51,52). Tedavi yanıtı %60-90 oranında görülür (53). Etkisi 4-28 gün arasında başlar ve ortalama 3-6 ay, maksimum 15 aya kadar sürer. Tedaviye yanıt veren hastalarda tekrarlayan tedavi gerekirse 3 aylık aralıklara uygulanabilir. Ağrının tamamen geçmesi ve miyelosüpresyon etkisi doz ile ilişkili bulunmuştur (47,54). En yaygın yan etkisi hematolojik toksisitedir. Hastaların bir kısmında beyaz küre sayısında %11-65, platelet sayısında %29 azalma olur. Eritrosit sayısında belirgin değişiklik görülmez. Lökopeni ve trombositopeni tedavi sonrası 5-8 haftada oluşur ve 10-16. haftada düzelir (12).

Renyum-186 HEDP ve Renyum-188 HEDP

Re-186, hem β (1,07 MeV) hem de γ (%9 oranında γ (137 keV) ışıması yapar. Dolayısıyla gama kamerada görüntülenmeye uygundur (55). Yarı ömrü 3,8 gündür. Re-186 HEDP (Re186-etidronat) intravenöz olarak uygulandıktan 72 saat sonra %70'i üriner yol ile atılır. Enjeksiyon sonrası ağrı palyasyonu etkisi 1-3 hafta arasında başlar ve 5-12 hafta sürer. Yapılan bir çalışmada 1221 MBq (33 mCi) tedavi dozu uygulanan 20 prostat kanseri hastasında %80 tedavi yanıtı ile sadece orta seviyede ve geçici kemik iliği toksisitesi görülmüştür. Bir başka çalışmada 1110-2590 MBq (30-70 mCi) dozlarında uygulandığında tedaviye yanıt oranı %55-80 bildirilmiştir (56,57).

Re-188'in yarı ömrü 16,9 saattir. Maksimum β enerjisi 212 MeV ve %15 oranında γ ışımasının maksimum enerjisi 155 keV'dir, gama kamerada görüntülenmeye uygundur. Tedavi etkinliği ve yan etkileri Re-186 ile benzerdir (58).

Samaryum-153 EDTMP

Sm-153'ün yarı ömrü 1,9 gündür. Maksimum β enerjisi 0,810 MeV'dir ve %28 oranında oluşturduğu 103 keV'lik γ ışını ile gama kamerada görüntülenebilir. Birlikte en yaygın kullanıldığı bileşik EDTMP'dir. Enjekte edilen radyofarmasötüğün %50-65'i kemikte metastatik lezyon alanlarında kemi-absorbsiyona uğrar ve normal kemik dokusunun 5 katı tutulum olur. Uygulamadan 8 saat sonra üriner yol ile tamamına yakını atılır. Önerilen uygulama dozu 37 MBq/kg'dır. Tedavi sonrası 1 hafta içinde hastaların %60-85'inde ağrı palyasyonu sağlanır. Yaklaşık 2-17 hafta sürer. En yaygın yan etkisi geçici miyelosüpresyondur (45). Ardışık tedavi uygulamada düşük doz uygulamasından sonra trombositopeni ve lenfopeni, yüksek doz sonrasında nötropeni ve

enfeksiyöz komplikasyonlar bildirilmiştir (59). Grade 4 toksisite nadiren bildirilmiştir.

Holmiyum-166

Ho-166, yarı ömrü 1,12 gün, maksimum β ışını enerjisi 1,87 MeV, doku penetrasyonu kemikte 3,8 mm olan bir ajandır. Ayrıca 81 keV γ enerjisi ile gama kamerada görüntülenebilir (60). Ho-166, 1,2-propilen di-amino tetra metil-1-enefosfonik asit gibi fosfonat grubu bileşiklerle bağlanarak kullanılır ve Sm-153 EDTMP'ye benzer şekilde kemiklerde tutulur, vücutta benzer dağılım gösterir (61). Enjeksiyon sonrası serbest kalan kısmı üriner yol ile hızlıca temizlenir. Doku penetrasyon mesafesinin fazla olması nedeniyle Sm-153 EDTMP'ye kıyasla daha yüksek oranda kemik iliği supresyonu yapar. Uygulanan dozun %19-39'u kemiklerde tutulur (62). Bir diğer bileşik Ho-166-1,2-propylene di-amino tetranin (metilen-1-fosfonik asit) avantajı ise neredeyse hiç böbrek, karaciğer ve dalak birikiminin olmamasıdır (63).

Ağrı Palyasyonunda β Yayıcı Yeni Radyonüklit: Lu-177 EDTMP Tedavisi

Lu-177 orta enerjili β -radyasyonu oluşturan radyonüklitlerden olmaya beraber malign tümörlerin selektif yıkımında başarılıdır. Yarılanma ömrü 6,73 gün olan Lu-177'nin orta düzeyli β -enerjisinin yanısıra (497 keV: %78,6; 384 keV: %9,1; 176 keV %12,2) düşük enerjili iki gama emisyonu da (208 keV: %11; 113 keV: %6,6) bulunmaktadır. Bu gama emisyonu aracılığıyla radyonüklit bileşiğin vücuttaki dağılımı sintigrafi ile takip edilebilir. Avantajlı bozunum spektrumu sayesinde Lu-177, hem tedavi hem de tanı amaçlı kullanılabilen radyonüklitlere örnek teşkil etmektedir (64). Lu-177'nin diğer β emisyonu yapan radyonüklitlerden farklı olarak Orta düzey enerji oluşturması düşük yan etki potansiyeli açısından ön plana çıkmaktadır.

Radyonüklitler ile kararlı kompleksler oluşturduğundan fosfonat bazlı bir ajan olan etilen diamin tetrametilen fosfonik asid (EDTMP), ağrılı kemik metastazı olan hastaların internal radyoterapisinde ligand olarak kullanılabilir. EDTMP ile oluşturulan komplekslerin biyodistribüsyon çalışmalarında kemik dokuya yüksek oranda geçebildiği gösterilmiştir. Bunun yanında EDTMP'nin osteoblastik kemik metastazlarına da yüksek afinitesi mevcuttur (65). Lu-177 EDTMP kompleksinin bütün hastalarda izlenen iyi kemik retansiyonunun yanında IV enjeksiyonu takiben 4. saat itibarıyla kemik dışı dokularda aktivite tutulumu

saptanmamış olup radyofarmasötüğün çoğunluğunun renal yolla elimine edildiği ortaya konulmuştur (65).

Yuan ve ark. (66) kemik metastazı olan meme kanseri ve mKDPK olan 16 hasta ile yürüttüğü faz 2 çalışmasında tedavi yanıtı vizüel ağrı skorlaması (VAS), Karnofsky indeksi ve analjezik kullanım skorlaması ile değerlendirilmiş olup hastaların 8'i meme kanseri 8'i ise prostat kanseri olan hastalardan oluşmaktadır. Hastalar, düşük doz grubu ve yüksek doz grubu olarak sekizer kişilik gruplara ayrılmış sırasıyla ortalama 1290 MBq ve 2626,4 MBq dozlarında tedavi almışlardır. Hastalar tedavi sonrası 2., 4., 6., 8. ve 12. haftalarda değerlendirilmiş olup her iki grupta da ağrı yanıtı alınmış ve yaşam kalitesinde artış izlenmiştir. İkinci haftada hastaların %91'inde ağrı yanıtı alınmaya başlanmış ve 6. haftada tüm hastaların %62,5'inde tam ağrı yanıtı gözlenmiştir. Doza göre yapılan değerlendirmede 1290 MBq sabit doz ile tedavi edilen 1. grubun %55'inde; 2626,4 MBq sabit doz ile tedavi edilen 2. grubun %80'inde komplet ağrı yanıtı gözlenmiştir. Analjezik kullanan 5 hastadan dördü 4. hafta itibari ile analjezik kullanmayı bırakmış bir hasta da 2-12 haftalar arasında kullanılan analjezik dozunda düşüş tespit edilmiştir. Altıncı haftanın sonunda her iki grupta da ağrı yanıtı izlenmesine karşın iki grup arasında bazal ağrı skorlarına göre doza bağlı anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Karnofsky skorlarında her iki grupta da olumlu yanıt alınmış ağrı yanıtına paralellik gözlenmiştir. Kemik iliği depresyonu bağlamında 2. hafta itibarıyla hasta gruplarında hemoglobin, platelet ve lökosit sayımlarında düşüş izlenmiş 4-8 haftalar arasında maksimum seviyeye ulaşmış ve 12. haftada tekrardan düzeldiği izlenmiştir. Bununla birlikte kan sayımında her iki doz grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Lu-177-EDTMP tedavisinin kemik metastazı olan meme kanseri ve KDPK hastaları üzerine palyatif etkisi ortaya konulan çalışmada bu etkinin 3 aydan daha fazla sebat ettiği belirtilmiştir. Öte yandan Lu-177 EDTMP'ye ilişkin yapılan klinik ve laboratuvar çalışmaları günümüzde halen yeterli düzeye erişememiştir. Bunun yanı sıra Lu-177 EDTMP, tedavi veren kurumlar tarafından majistral olarak sentezlenmektedir. Dolayısıyla üretim süreci iyi üretim uygulamaları (GMP) sistemi kapsamı dışında gerçekleşmekte olup kalite kontrol ve radyoliz verileri tamamlanmış değildir.

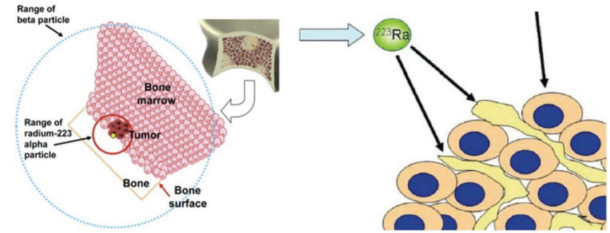
Ağrı Palyasyonunda α Yayıcı Yeni Radyonüklit: Ra-223 Diklorid

Farklı bozunum karakteristiği ile ön plana çıkan Ra-223, kemik metastazı olan KDPK hastalarında aktif kemik

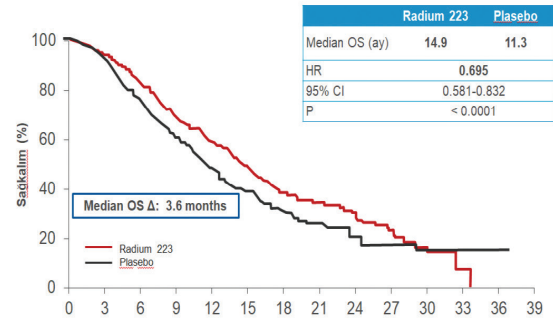
turnover alanlarına α partikül radyasyonu aracılığı ile etki gösteren bir kalsiyum mimetiktir (Şekil 1). Kalsiyum-mimetik özelliği sayesinde kemik mineral dokusu ile kompleks oluşturur ve %25'i kemik metabolizmasına paralel olarak iskelet sisteminde tutulur (67). Ra-223 özellikle osteoblastların mikro çevresinde veya sklerotik metastaz alanlarında yeni oluşturulan kemik stromal alanlarına bağlanarak etki eder. Yarılanma ömrü 11,4 gün ve bir α yayıcı izotop olan Ra-223 ($\alpha= 5850$ keV) oldukça yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde (80 keV/ μ m) hücre DNA'sında çift zincir kırıklarına yol açarak hücre içi apoptozisi başlatmaktadır (68). α partiküllerin doku içerisinde gidebildiği mesafe çok kısa olduğundan (2-10 hücre), Ra-223 uygulaması sonrasında kemik iliği gibi diğer normal organlara önemli bir zarar vermez. Tedavi dozlarında enjekte edilen Ra-223'ün yaklaşık olarak %25'i kemikler tarafından tutulur ve büyük oranda gastrointestinal sistem tarafından atılır. Yirmi dört saat sonrasında enjekte edilen miktarın %1'inden azı kanda bulunmaktadır (67). Yapılan dozimetrik çalışmalarda, terapötik doz (70 kg'lık bir hasta için 50 kBq/kg'dan 6 siklus Ra-223 enjeksiyon) sonrasında en yüksek doza kemik endosteumu (16 Gy) maruz kalırken kemik iliğinin maruz kaldığı doz değeri 1,6 Gy olarak bulunmuştur (69). Ra-223'ün radyobiolojik etkileri esas olarak α partikülleri ile tümör hücresinin DNA'sında çift sarmal kırıklarına yol açarak onarılamayacak hasarlar meydana getirmesidir. Yüksek LET sayesinde, α partikülleri dezenteğrasyon alanında yoğun iyonizasyona yol açıp oksijen konsantrasyonundan bağımsız sitotoksik etki yaratır (70).

Ra-223, bir prospektif, uluslararası, randomize, çift kör ve plasebo grubu ile karşılaştırmalı faz 3 çalışması olan ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarına dayanarak, semptomatik mCRPC ve kemik metastazlı hastalarda kullanılmak üzere 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayını almıştır (5). Bu çalışmada mCRPC'li ve kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinliği ve güvenilirliğinin plasebo grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla toplam 921 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunların 614'üne 4 hafta arayla 50 kBq/kg'dan 6 enjeksiyon şeklinde Ra-223 diklorid, 307'sine de plasebo olarak NaCl verilerek en iyi bakım şartları sağlanmıştır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım, ikincil sonlanım noktası ise ilk semptomatik iskelet olayı gelişimi ve çeşitli biyokimyasal değişikliklerin ortaya çıkması şeklinde belirlenmiştir. Bu çalışmada sadece dozetaksel kullanımı sırasında veya sonrasında progresyon gelişen hastalar dahil edilmiş olup viseral organ metastazı olan hastalar çalışma dışı

bırakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda genel sağkalımın uzadığı gösterilmiştir (14,9 aya karşın 11,3 ay; HR: 0,7, %95 CI) (Şekil 2). Ölüm riskini %30 azaltmıştır. Ayrıca Ra-223 ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iskelet ilişkili olayların gelişme sürelerinin uzadığı gözlenmiştir (15,6 aya karşın 9,8 ay; HR: 0,66, %95 CI) (Şekil 3). Ra-223'ün aynı zamanda kemik metastazlarına bağlı ağrıya palyatif etkisi olduğu gösterilmiştir. İki grup arasında 3. ve 4. derecede komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ra-223'ün görülen en sık yan etkisi anemi, trombositopeni ve ishal olmuştur. ALSYMPCA çalışmasının temel limitasyonu Ra-223 tedavisi öncesinde veya eş zamanlı olarak, hastaların abiraterone ve enzalutamid gibi yeni anti hormonal tedavi ajanları ile tedavi edilmemesidir. Diğer bir tek kollu faz-3b çalışmasında ise hastalara eş zamanlı yeni anti-tümör ilaçlar ve hastaların yaklaşık %60'ına öncesinde dozetaksel tedavisi uygulanmıştır. ALSYMPCA çalışmasındaki benzer aktivite miktarlarında Ra-223 4 hafta aralıklarla 6 enjeksiyon yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları genel sağkalım süresi 16 ay ile ALSYMPCA'ya

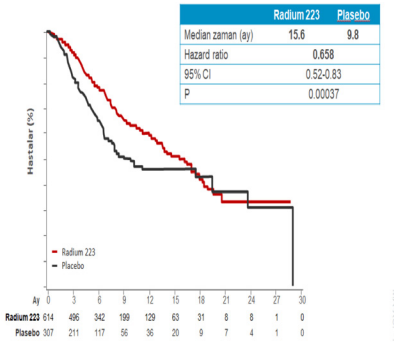


Şekil 1. Radyum-223 periyodik cetvelde kalsiyum ile aynı grupta yer alır ve benzer yapısı ile kemiklerde hidroksi apatit kristallerine bağlanır



Şekil 2. ALSYMPCA-Plaseboya göre Radyum-223'ün genel sağkalım üstünlüğü

ALSYMPCA: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer



Şekil 3. ALSYMPCA-Radyum-223'ün semptomatik iskelet ile ilişkili olaya kadar geçen sürede plaseboya üstünlüğü

ALSYMPCA: Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer

benzer bulunmuştur. Genel sağkalım süresi eş zamanlı anti-androjen tedavisi alan grupta anti-androjen tedavisi almayan gruba göre daha uzun bulunmuştur (71). Önceden dosetaksel kullanmış olan veya olmayan mKDPK ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda Ra-223'ün etkinlik ve güvenliliği ile ilgili diğer bir alt grup analiz çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında Ra-223 tedavisi alan hastalarda genel sağkalım dosetaksel kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede uzamıştır. Ra-223'ün öncesinde dosetaksel kullanımı dikkate alınmaksızın etkili ve iyi tolere edilebilir ajan olduğu gösterilmiştir (72). Aynı çalışmada semptomatik kemik metastazlı mKDPK'li hastalarda, öncesinde dosetaksel kullananlarda Ra-223'ün, iskelet ile ilişkili semptomatik olayların gelişimini uzattığı bildirilmektedir. Literatürde ALSYMPCA alt grubu altında yapılan iki çalışmada Ra-223'ün hem genel sağkalım üzerinde hem de kemoterapiye hassas hastaların yaşam kalitesi üzerine faydalı olduğu gösterilmiştir (71,72,73). Hoskin ve ark. (72) mKDPK'li ve semptomatik kemik metastazlı hastalarda öncesinde dosetaksel kullanımından bağımsız olarak Ra-223'ün genel sağkalımı uzattığını ve iyi tolere edildiğini ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde Nilsson ve ark. (73) Ra-223'ün hastalıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiğini ve yaşam kalitesindeki düşüşün daha yavaşladığını göstermişlerdir. Günümüzde visceral organ metastazlı hastalarda Ra-223 endikasyonu bulunmamaktadır. Benzer sonuçlar kemik metastazlı ve bilinen organ metastazı olmayan radyum öncesinde dosetaksel tedavisi alan hastalarda da bulunmuştur (68). Literatürde dosetaksel tedavisini takiben verilen Ra-223'ün etkinliği ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Sartor ve ark. (74) abiraterone ve enzalutamide ile uygulanan eş zamanlı tedavinin Ra-223

ile birlikte güvenli bir şekilde kombine edilebileceğini göstermişler ve güvenlik profillerini eş zamanlı uygulanan ve uygulanmayan hastalarda benzer bulmuşlardır. Ve yine aynı çalışmada grade 2-4 yan etki görülme olasılığını eş zamanlı uygulanan hastalarda %40, uygulanmayan hastalarda %38 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak, Ra-223 mCRPC için FDA onayı almış 6 ilaçtan biridir. Günümüzde Ra-223 tedavisi visceral organ metastazı olmayan sadece kemik metastazı olan ve bu metastazlara bağlı yoğun kemik ağrı kliniği olan hastalarda sağkalımı artırmak ve ağrıları azaltmak için kullanılmaktadır. Bu sayede hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış görülmektedir. ALSYMPCA çalışmasının sonuçlarından ilham alınarak ilerleyen yıllarda asemptomatik ya da minimal semptomatik hastalar ile yapılacak çalışmalar Ra-223'ün endikasyonlarını genişletecektir. Ra-223 tedavisi 4 hafta ara ile toplam 6 enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Tedavinin toksik etkileri hafif derecededir ve genelde tolere edilebilir. Tedavi sonrasında genellikle önemli radyasyon yayını olmaz ve hastalar rutin günlük yaşamını sürdürebilmektedir.

Kaynaklar

1. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61-66.
2. Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996;335:1124-1132.
3. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69:1-18.
4. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9:509-524.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
6. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM Guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;45:824-845.
7. Krishnamurthy GT, Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. *J Nucl Med* 2000;41:688-691.
8. Edwards GK, Santoro J, Taylor AJR. Use of bone scintigraphy to select patients with multiple myeloma for treatment with strontium-89. *J Nucl Med* 1994;35:1992-1993.
9. 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.

10. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW, Singh A. 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.
11. De Klerk JM, Zonnenberg BA, Blijham GH, et al. Treatment of metastatic bone pain using the bone seeking radiopharmaceutical re-186-HEDP. *Anticancer Res* 1997;17:1773-1377.
12. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
13. Taylor Jr AJ. Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease. *J Nucl Med* 1994;35:2054.
14. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:846-859.
15. Serafini AN, Houston SJ, Resche I, 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;16:1574-1581.
16. Tian JH, Zhang JM, Hou QT, 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;26:2-7.
17. Dolezal J. Systemic radionuclide therapy with samarium-153-EDTMP for painful bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2000;3:161-163.
18. Wang RF, Zhang CL, Zhu SL, Zhu M. A comparative study of samarium-153-ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid with pamidronate disodium in the treatment of patients with painful metastatic bone cancer. *Med Princ Pract* 2003;12:97-101.
19. Sapienza MT, Ono CR, Guimarães MI, Watanabe T, Costa PA, Buchpiguel CA. Retrospective evaluation of bone pain palliation after samarium-153-EDTMP therapy. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004;59:321-328.
20. Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC, et al. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J* 2004;122:208-212.
21. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, et al. Samarium-153-lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;63:940-945.
22. Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer* 2006;43:86-92.
23. Ripamonti C, Fagnoni E, Campa T, Seregini E, Maccauro M, Bombardieri E. Incident pain and analgesic consumption decrease after samarium infusion: a pilot study. *Support Care Cancer* 2007;15:339-342.
24. Olea E, Gil MC, Tomicic M, et al. Nationally produced 153SmEDTMP in the palliative treatment of metastatic bone cancer pain. *Rev Med Chil* 1996;124:805-812.
25. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:846-859.
26. Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Cancer* 1991;27:954-958.
27. Kraeber-Bodéré F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1487-1493.
28. Turner SL, Gruenewald S, Spry N, Gebiski V. Metastron users group. Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer. *Br J Cancer* 2001;84:297-302.
29. Zorga P, Birkenfeld B. Strontium-89 in palliative treatment of painful bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5:369-373.
30. Dafermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, 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.
31. Ashayeri E, Omogbehin A, Sridhar R, Shankar RA. Strontium 89 in the treatment of pain due to diffuse osseous metastases: a university hospital experience. *J Natl Med Assoc* 2002;94:706-711.
32. Baczyk M, Milecki P, Baczyk E, Sowinski J. The effectiveness of strontium 89 in palliative therapy of painful prostate cancer bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil* 2003;5:364-368.
33. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, et al. Strontium (89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *Eur Urol* 2003;44:519-526.
34. Gunawardana DH, Lichtenstein M, Better N, Rosenthal M. Results of strontium-89 therapy in patients with prostate cancer resistant to chemotherapy. *Clin Nucl Med* 2004;29:81-85.
35. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of 188Re-HEDP, 186Re-HEDP, 153Sm-EDTMP and 89Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun* 2007;28:623-630.
36. Zenda S, Nakagami Y, Toshima M, et al. Strontium-89 (Sr-89) chloride in the treatment of various cancer patients with multiple bone metastases. *Int J Clin Oncol* 2014;19:739-743.
37. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012;56:538-543.

38. Roque M, Martinez MJ, Alonso P, Catala E, Garcia JL, Ferrandiz M. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003347.
39. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis - a systemic review. *Radiother Oncol* 2005;75:258-270.
40. Christensen MH, Petersen LJ. Radionuclide treatment of painful bone metastases in patients with breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:164-171.
41. Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:678-686.
42. Porter AT, McEwan 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.
43. Kurosaka S, Satoh T, Chow E, et al. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality of life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med* 2012;26:485-491.
44. 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.
45. Resche I, Chatal JF, Pecking A, et al. A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-1591.
46. Paszkowski AL, Hewitt DJ, Taylor AJR. Disseminated intravascular coagulation in a patient treated with strontium-89 for metastatic carcinoma of the prostate. *Clin Nucl Med* 1999;24:852-854.
47. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985;26:345-348.
48. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, et al. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med* 2000;41:682-687.
49. Cheung A, Driedger AA. Evaluation of radioactive phosphorus in the palliation of metastatic bone lesions from carcinoma of the breast and prostate. *Radiology* 1980;134:209-212.
50. Fuster D, Herranz D, Vidal-Sicart S, et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer patients. *Nucl Med Commun* 2000;21:623-626.
51. Chopra A. ¹⁷⁷Lu-Labeled methylene diphosphonate. 2011 May 24 [Updated 2011 Jun 30]. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004-2013.
52. 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.
53. Fettich J, Padhy A, Nair N, et al. Comparative clinical efficacy and safety of phosphorus-32 and strontium-89 in the palliative treatment of metastatic bone pain: results of an IAEA coordinated research project. *World J Nucl Med* 2003;2:226-231.
54. Mertens WC, Stitt L, Porter AT. Strontium 89 therapy and relief of pain in patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: a dose response relationship? *Am J Clin Oncol* 1993;16:238-242.
55. Han SH, de Klerk JM, Tan S, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (¹⁸⁶Re)-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *J Nucl Med* 2002;43:1150-1156.
56. Sartor O. Overview of samarium sm 153 leixidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6(Suppl 10):S3-S12.
57. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-158.
58. Palmedo H, Guhlke S, Bender H, et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases. *Eur J Nucl Med* 2000;27:123-130.
59. Loeb DM, Hobbs RF, Okoli A, et al. Tandem dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma. *Cancer* 2010;116:5470-5478.
60. Breitz HB, Wendt RE 3rd, Stabin MS, et al. ¹⁶⁶Ho-DOTMP radiation-absorbed dose estimation for skeletal targeted radiotherapy. *J Nucl Med* 2006;47:534-542.
61. Pedraza-López M, Ferro-Flores G, de Murphy CA, et al. Preparation of (¹⁶⁶Dy)/(¹⁶⁶Ho)-EDTMP: a potential in vivo generator system for bone marrow ablation. *Nucl Med Commun* 2004;25:615-621.
62. Agarwal KK, Singla S, Arora G, et al. (¹⁷⁷Lu)-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:79-88.
63. Zolghadri S, Jalilian AR, Naseri Z, et al. Production, quality control and biological evaluation of ¹⁶⁶Ho-PDTMP as a possible bone palliation agent. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16:719-725.
64. Pillai MR, Chakraborty S, Das T, Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of Lu-177 for radionuclide therapy. *Appl Radiat Isot* 2003;59:109-118.
65. Chakraborty S, Das T, Banerjee S, et al. Lu-177 EDTMP: a viable bone pain palliative in skeletal metastasis. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23:202-213.

66. Yuan J, Liu C, Liu X, et al. Efficacy and safety of Lu-177 EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin Nucl Med* 2013;38:88-92.
67. Nilsson S, Larsen RH, Foss SD, et al. First clinical experience with α -emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res* 2005;11:4451-4459.
68. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature* 1977;266:653-655.
69. Lassmann M, Nosske D. Dosimetry of ²²³Ra-chloride: dose to normal organs and tissues. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:207-212.
70. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250-6257.
71. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1306-1316.
72. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1397-1406.
73. Nilsson S, Cisko P, Sartor O, et al. Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride from the phase 3 ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
74. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.