

# Radyonüklid ağrı palyasyonunun kantitatif değerlendirmesi: Olgu sunumu

## Quantitative assessment of radionuclide pain palliation: case report

Serdar Savaş GÜL,<sup>1</sup> Özlem SÖNMEZ,<sup>2</sup> Emel KOÇYİĞİT DEVECİ,<sup>1</sup>  
Huri Tilla İLÇE,<sup>1</sup> Jalan ŞERBETÇİĞİL ERGÖNENÇ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Bölümü, Sakarya;

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Sakarya;

<sup>3</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bölümü, Sakarya

Bu çalışmada, Samaryum-153 ile ağrı palyasyon tedavisi uygulanan hastanın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, tüm vücut kemik sintigrafisinin rolü araştırıldı. Akciğer ve rektum kanserleri tanısıyla takip edilen, kemoterapi ve radyoterapi alan 73 yaşındaki erkek hastanın, şiddetli bel ve bacak ağrısı şikayeti vardı. Yapılan tüm vücut kemik sintigrafisinde, L1. vertebra transvers prosesinde, L2. vertebra korpusunda, sakrumda ve sol femur proksimalinde; iskelet sistemi kemiklerine metastaz ile uyumlu heterojen osteoblastik artmış aktivite tutulumları izlendi. Altıncı ayda yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi ile başlangıç sintigrafisi karşılaştırıldığında; L1. ve L2. vertebra metastaz alanının aktivitesinde %40.6 oranında azalış izlenmekle birlikte, sakrum metastaz alanının aktivitesinde ise %18.4 oranında artış dikkati çekti. Başlangıç aşamasında yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi çalışmasına ilave olarak kontrol sintigrafisinin, radyonüklid ağrı palyasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmede yardımcı olacağı düşünüldü.

**Anahtar sözcükler:** Ağrı palyasyon tedavisi; samaryum-153, tüm vücut kemik sintigrafisi.

In this study, the role of whole body bone scintigraphy has been investigated on patient applied pain palliation therapy along with Samarium-153 in term of responding to treatment. A 73-year-old male patient diagnosed with lung and rectal cancers and taking chemotherapy and radiotherapy complained about his severe back and leg pain. On whole body bone scintigraphy, increased heterogeneous osteoblastic activity position compatible with bone of skeletal system with metastases is seen on L1 lumbar spine vertebral process, L2 lumbar spine corpus vertebrae, sacrum and left proximal femur. When sixth month and initial scan compared, 40.6% decrease in L1 and L2 vertebral metastases along with 18.4% increase in sacrum metastases activity have been seen. In addition to whole body bone scan scintigraphy applied initially, control scintigraphy was thought to help to evaluate the effectiveness of radionuclide pain palliation therapy.

**Key words:** Pain palliation therapy; samarium-153; whole body scintigraphy.

Ağrı, kanser hastalarında en sık görülen belirti olarak karşımıza çıkmakta ve yaşamın son dönemlerinde görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Yaşam kalitesi ve bütünlüğünü olumsuz etkileyerek hasta ve hasta yakınları için büyük bir korku kaynağı olabilmektedir. 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

çekerek.<sup>[1]</sup> Ancak doğru yaklaşımların uygulanması neticesinde kansere bağlı ağrı %85-95 oranında etkili şekilde tedavi edilebilmektedir. Diğer %5-15 hastaya ise uygun cerrahi teknikler uygulanarak ağrı palyasyonu sağlanabilmektedir.<sup>[2]</sup> Patofizyolojik süreci incelendiğinde, ağrı, başlangıç aşamasında hastayı erken tıbbi yardım aramak için ikna edici olarak hizmet vermekteyken, metastatik ke-

İletişim (Correspondence): Dr. Serdar Savaş GÜL. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Bölümü, Sakarya, Turkey  
Tel: +90 - 264 - 295 54 54 e-posta (e-mail): sakaryanukleertip@mynet.com

mik hastalığı olan hastaların hayatlarının terminal döneminde bezdirici bir duruma gelmektedir. Metastatik kemik ağrısı lokal doku hasarı ile başlayan nosiseptif somatik bir ağrıdır. Stres nosiseptif ağrı için güçlü bir uyarıcıdır. Ağrı hastalar için kontrol edilemez olduğunda, acı ve umutsuzluğa yol açarak stres oluşturur ve hastanın performansını düşürür. Etkili bir ağrı yönetimi stratejisi ile bu döngü kırılmalıdır.<sup>[3]</sup>

Kanser ağrısı etkin yöntemler uygulandığında %90 oranında tedavi edilebilmesine karşın pratik uygulamada başarısız olunmaktadır. 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.<sup>[4]</sup>

Kemik, meme, prostat, akciğer, tiroit ve böbrek kanserleri gibi solid tümörü 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.<sup>[5]</sup> Kemik metastazlarının en sık belirtisi kemik ağrısıdır, ancak patolojik kırık, spinal kord kompresyonu, radikülopati ve kauda equina sendromu dahil çeşitli komplikasyonlar oluşabilir. Nadir olarak sitopeniye yol açan yaygın kemik iliği infiltrasyonu görülebilir. Hiperkalsemi nadirdir.<sup>[6]</sup> Tedavi şeklinin ve prognozunu 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.

Kemik metastazı olan kanserli hastalarda kemik ağrı palyasyon tedavisi için beta parçacığı yayan Samaryum-153 etilendiamintetrametilenfosfonat (Sm-153 EDTMP, Sm-153 Leksidronam) radyonüklidi kanser merkezlerinde kullanılmaktadır.<sup>[7]</sup> 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. Eksternal radyoterapi ile yanıt alınmayan, multipl ağırlı kemik metastazlarında, kemik sintigrafisinde birden fazla alanda tutulum mevcutsa, narkotik olmayan analjeziklere direnç mevcutsa ve üç aydan uzun sağ kalım bekleniyorsa uygulanır. Osteoblastik, yaygın, kırık riski ve spinal kord basısı riski olmayan hastalarda yapılmalıdır. Gebelik, emzirme, akut spinal kord basısı, tek metastatik lezyon, son dönem böbrek yetmezliği, uzun kemiklerde %50'den fazla etkilenen kemiği tutan metastaz, kırık riski, disemine intravasküler koagülasyon varlığında kontraendikedir. Hematolojik olarak toksisite riski mevcuttur.<sup>[8,9]</sup>

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.<sup>[10]</sup> Özellikle osteoblastik metastatik kemik kanserlerinde kullanılır. Lokalizasyonları değerlendirmek için teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretli fosfonatlar (örneğin: metilendifosfonat, MDP) (tüm vücut kemik sintigrafisi) kullanılır. Sm-153'ün kan klirensi hızlı olup, non-osseoz dokularda minimal birikimi söz konusudur.<sup>[11]</sup> 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.<sup>[12]</sup>

Metastatik kemik hastalığı bulunan onkoloji hastalarında, ağrıya yol açan mekanizmalar çok sayıdadır. Hastanın ağrıya toleransının değişkenliği tedavinin başarısını değerlendirmede güçlükler oluşturmaktadır.

Bu çalışmamızda, bir olgu üzerinden Sm-153

**Tablo 1**

Tedavi öncesi ve sonraki haftalara ait biyokimyasal parametreler

	Üre	Kreatinin	AST	ALT	WBC	RBC	HGB	HCT	PLT
Bazal	68.8	1.2	16	8	6.0	4.7	13.0	40.2	163.0
1. Hafta	51.4	0.9	17	11	5.9	4.7	13.2	40.9	180.0
2. Hafta					4.9	4.7	13.1	40.8	157.0
3. Hafta					4.2	4.7	13.3	41.4	90.9
4. Hafta	44.9	0.8	15	10	6.0	4.6	13.3	40.8	67.4

AST: Aspartat; ALT: Alanin aminotransferaz; WBC: Beyaz kan hücresi; RBC: Kırmızı kan hücresi; HGB: Hemoglobin; HCT: Hematokrit; PLT: Trombosit.

EDTMP ile ağrı palyasyon tedavisi uygulanan hastalarımızın tedaviye cevabının değerlendirilmesinde, Tc-99m MDP ile tüm vücut kemik sintigrafisinin rolü araştırıldı.

### OLGU SUNUMU

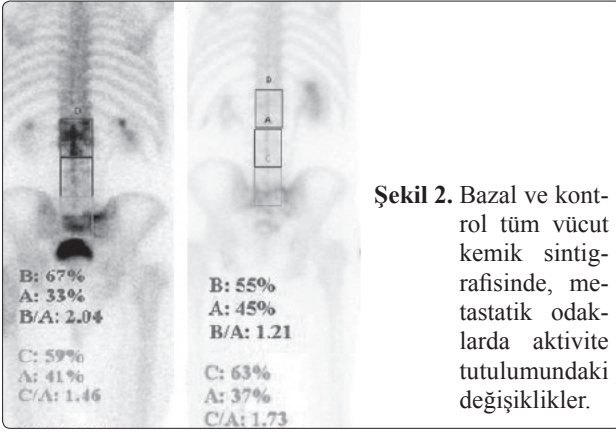
Yetmiş üç yaşında erkek hastaya, beş yıl önce rektum kanseri nedeniyle cerrahi ameliyat yapıldı. Üç yıl sonra akciğer kanseri tanısı aldı. Aralıklı olarak altı kür kemoterapi ve 25 seans radyoterapi uygulandı. Şiddetli bel ve bacak ağrısı şikayeti mevcuttu. Fizik muayenesinde nöropatik ağrı olarak kabul edilmedi (Vizüel analog skoru: 8, 'Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs' (LANSS) ağrı skoru: 2).<sup>[13]</sup> Opioidler başta olmak üzere analjezik tedavisinden fayda görmedi.

Yapılan Tc-99m MDP ile tüm vücut kemik sintigrafisinde, L1. vertebra transvers prosesinde, L2.

vertebra korpusunda, sakrumda ve sol femur proksimalinde olmak üzere iskelet sistemi kemiklerine metastaz ile uyumlu heterojen osteoblastik artmış aktivite tutulumları izlendi. Radyonüklid ile ağrı palyasyon tedavisi açısından incelendi. Klinik olarak değerlendirilen, hemogram parametreleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastaya, 37 MBq/kg dozda Samaryum-153 EDTMP ile ağrı palyasyon tedavisi uygulandı. Başlangıç tüm vücut kemik sintigrafisi ile aynı lokalizasyonlarda artmış radyoaktif madde tutulumları izlendi. Uygulama günü hastanemizde gözlem altında tutuldu. Dört hafta boyunca biyokimyasal parametreleri takip edildi (Tablo 1). Tedavi sonrası üçüncü haftadan itibaren trombosit sayısında geçici bir azalma izlenmekle birlikte; tıbbi müdahale gerektirebilecek herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Tedaviden sonraki ikinci aydaki görsel analog skoru dört



**Şekil 1.** Sm-153 EDTMP uygulaması ve ayrıca bazal ve kontrol tüm vücut kemik sintigrafisi görüntüleri.



**Şekil 2.** Bazal ve kontrol tüm vücut kemik sintigrafisinde, metastatik odaklarda aktivite tutulumundaki değişiklikler.

olarak saptanan hastanın sonraki kontrollerinde ağrı şikayetlerinde değişiklik gözlemlendi.

Hastamızın altıncı ayda yapılan kontrol tüm vücut kemik sintigrafisinde, sakrumda tanımlanan lezyonun intensitesinde artış, diğer bulguların intensitesinde azalış olduğu görüldü (Şekil 1). İskelet sistemi üzerinde ilgi alanları oluşturuldu. Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde de kullanılan lumbal vertebra bölgesindeki sağlam kemik alanındaki aktivite yoğunluğu esas alınarak, iskelet sistemi metastaz bölgelerindeki aktivite miktarı belirlendi. Altıncı ayda yapılan tüm vücut kemik sintigrafisi ile başlangıç sintigrafisi karşılaştırıldığında; L1. ve L2. vertebra metastaz alanının aktivitesinde %40.6 oranında azalış (regresyon) izlenmekle birlikte, sakrum metastaz alanının aktivitesinde ise %18.4 oranında artış (progresyon) olduğu dikkati çekti (Şekil 2).

## TARTIŞMA

Radyonüklid tedavi, 50 yıldır ileri evre ve uzak metastazlı 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 metastazlı 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.<sup>[14]</sup>

Metastatik veya ileri dönem kanser hastalarının

%90'ından fazlasında kanser ile ilişkili ağrı şikayeti ve bu hastaların yarısından fazlasında kemik ağrısı olacaktır. Kemik metastazlı hareketlilikte ve yaşam kalitesinde dramatik azalma ile ilişkili klinik komplikasyonlara neden olabilir. Günümüzde kemik metastazlı olan ve geçmeyen ağrılardan yakan hastaların sayısı giderek artmaktadır. Ağrılı kemik metastazlı 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.<sup>[15]</sup> Ağrılı kemik metastazlarının tedavisi, sadece ağrıyı azaltmak olmamalı, aynı zamanda hayat kalitesini artırmalı ve morbidite, olası patolojik kırık ve spinal kord kompresyonu sonuçlarını azaltmalıdır. Ağrılı kemik metastazlarının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması sonucunda, maksimal analjezi ve minimal yan etkileri olan, hedefe yönelik tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir.<sup>[16,17]</sup>

Fosfor-32, stronsiyum-89 ve Sm-153 birden fazla bölgede kemik metastazlı varlığında kullanılan radyonüklidlerdir. Sm-153 bu kategoride üçüncü nesil ajan olarak bilinmektedir. İleriye yönelik randomize klinik çalışmalar hormon refrakter hastalığı ve ağrılı kemik metastazlı 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.<sup>[18]</sup> İskelet sistemi komplikasyonlarını önlemek için zoledronik asit ile birlikte kullanılabilir. Sm-153 EDTMP'nin iskelet sisteminde tutulumunu etkilemediğinden, kombine tedavi uygulanabilir ve güvenlidir.<sup>[19]</sup> 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.<sup>[20]</sup> Tek doz Sm-153 EDTMP uygulamasının *in vivo* ve *ex vivo* trombosit fonksiyonu anlamlı olarak etkilemediği bulunmuştur.<sup>[21]</sup> Ayrıca Sm-153, işaretli

monoklonal antikorlar ile kombine edilip tümörlerin yumuşak doku invazyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır.<sup>[22]</sup>

Özellikle hormon dirençli prostat kanseri ya da meme kanseri nedeniyle osteoblastik metastazı bulunan hastalarda ağrı tedavisi için literatürde stronsiyum-89 ve Sm-153 uygulaması sonrası cevap oranı %55 ve %83 arasında bildirilmiştir. Sm-153 EDTMP metastatik kemik ağrısı palyasyonu için değerli bir yöntemdir.<sup>[23,24]</sup> Sm-153 tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; genel yanıt oranları %73 ve tam yanıt oranı %12.4 olarak bulunmuştur. Karnofsky performans skoru ve mobilite skorunda iyileşme ile birlikte analjezik tüketiminde azalma saptanmıştır. Majör toksisite geçici miyelosupresyon olup, ciddi yan etkiler rapor edilmemiştir.<sup>[25]</sup> Sm-153 EDTMP ağırlı kemik rekürrensleri için tercih edilen bir tedavi haline gelmiştir.<sup>[26]</sup>

Sm-153 EDTMP ve Tc-99m MDP'nin lezyonlu ve lezyonsuz kemikte biyodistribüsyonu çok benzerdir. Sm-153 görsel kemik lezyonlarının saptanmasında Teknesyum ajanları duyarlıdır. Sm-153 ve Tc-99m MDP'nin tüm vücut tutulumu ve lezyon / normal kemik oranları, bir dereceye kadar benzer olduğundan tedavi için hasta seçiminde ve takibinde Tc-99m MDP ile tüm vücut kemik sintigrafisi kullanılır.<sup>[27,28]</sup>

Bu çalışmamızda literatür bilgileri ile uyumlu olarak bazal Tc-99m MDP tüm vücut kemik sintigrafisi görüntülerindeki metastatik odakların, Sm-153 EDTMP uygulaması sonrası elde edilen görüntülerdeki odaklar ile uyumlu olduğu görüldü. Tedavi uygulaması sonrası trombosit sayılarında geçici olarak azalma izlendi, ancak tıbbi müdahale gerektirecek herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadı. Hastamızdaki ağrı skoru değişiklikleri metastaz odaklarındaki intensite değişiklikleri ile ilişkili bulundu.

Bazal ve kontrol tüm vücut kemik sintigrafisi sonrası ağrı palyasyon tedavisinin kantitatif değerlendirmesi ile ilgili olarak literatürde çalışmaya rastlanılmadı. Ağrı palyasyon tedavisinin uygulanıp uygulanmayacağına bazal tüm vücut kemik sintigrafisi ile karar verilmektedir. Hastamızda kontrol tüm vücut kemik sintigrafisi ile tedavinin

başarısı değerlendirildi. Konu hakkında daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

Sonuç olarak, bazal tüm vücut kemik sintigrafisi çalışmasına ilave olarak kontrol sintigrafisinin, radyonüklid ağrı palyasyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmede yardımcı olacağı düşünüldü.

## KAYNAKLAR

1. 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):729-35.
2. 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. [\[CrossRef\]](#)
3. 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(4):688-91.
4. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353(9165):1695-700. [\[CrossRef\]](#)
5. 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. [\[CrossRef\]](#)
6. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab. *Clin Interv Aging* 2012;7:363-72. [\[CrossRef\]](#)
7. Bayouth JE, Macey DJ, Kasi LP, Fossella FV. Dosimetry and toxicity of samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases. *J Nucl Med* 1994;35(1):63-9.
8. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Carrasquillo J, Divgi CR, Slovin S, Kelly WK, et al. Phase I study of samarium-153 lexitronam with docetaxel in castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2436-42. [\[CrossRef\]](#)
9. Yıldız I, Bavbek S. Kanser hastalarında kemik sorunları. *Klinik Gelişim* 2011;24(3):23-4.
10. Güney Y, Yılmaz S, Özel Türkçü U, Kurtman C. Diagnosis and treatment of metastatic bone disease. *Acta Oncologica Turcica* 2008;41(1-3):1-6.
11. Singh A, Holmes RA, Farhangi M, Volkert WA, Williams A, Stringham LM, et al. Human pharmacokinetics of samarium-153 EDTMP in metastatic cancer. *J Nucl Med* 1989;30(11):1814-8.
12. Sartor O, Reid RH, Bushnell DL, Quick DP, Ell PJ.

- Safety and efficacy of repeat administration of samarium Sm-153 leixidronam to patients with metastatic bone pain. *Cancer* 2007;109(3):637-43. [\[CrossRef\]](#)
13. Marsh-Richard DM, Hatzis ES, Mathias CW, Venditti N, Dougherty DM. Adaptive Visual Analog Scales (AVAS): a modifiable software program for the creation, administration, and scoring of visual analog scales. *Behav Res Methods* 2009;41(1):99-106. [\[CrossRef\]](#)
  14. Bączyk M. Radioisotope therapy of bone metastases. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2011;14(2):96-104. [\[CrossRef\]](#)
  15. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med*. 2001;42(6):895-906.
  16. Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14(4):373-405.
  17. Smith HS, Barkin RL. Painful Boney Metastases. *Am J Ther* 2013 Jan 23. [\[CrossRef\]](#)
  18. Sartor O. Overview of samarium sm 153 leixidronam in the treatment of painful metastatic bone disease. *Rev Urol* 2004;6:3-S12.
  19. 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. [\[CrossRef\]](#)
  20. Heron DE, Brufsky A, Beriwal S, Kurman M. Myelotoxicity of samarium Sm 153 leixidronam in patients receiving prior treatment with chemotherapy or radiotherapy. *Ann Oncol* 2008;19(9):1639-43. [\[CrossRef\]](#)
  21. Weiss K, Palumbo B, Palumbo I, Palumbo R, Granegger S, Hiltunen J, Sinzinger H. Platelet function after single [153Sm]EDTMP therapy in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50(4):330-3.
  22. Boniface GR, Izzard ME, Walker KZ, McKay DR, Sorby PJ, Turner JH, et al. Labeling of monoclonal antibodies with samarium-153 for combined radioimmunoscinigraphy and radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 1989;30(5):683-91.
  23. 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(6):321-8. [\[CrossRef\]](#)
  24. Hillegonds DJ, Franklin S, Shelton DK, Vijayakumar S, Vijayakumar V. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *J Natl Med Assoc* 2007;99(7):785-94.
  25. Tripathi M, Singhal T, Chandrasekhar N, Kumar P, Bal C, Jhulka PK, et al. Samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphonate therapy for bone pain palliation in skeletal metastases. *Indian J Cancer* 2006;43(2):86-92. [\[CrossRef\]](#)
  26. Sinzinger H, Weiss K, Hiltunen J. Background, reasons and benefits using the vienna protocol for the treatment of painful bone recurrences with 153Samarium-EDTMP. *Anticancer Res* 2009;29(8):3393-5.
  27. Eary JF, Collins C, Stabin M, Vernon C, Petersdorf S, Baker M, et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *J Nucl Med* 1993;34(7):1031-6.
  28. Etchebehere EC, Pereira Neto CA, Lima MC, Santos Ade O, Ramos CD, Silva CM, et al. Treatment of bone pain secondary to metastases using samarium-153-EDTMP. *Sao Paulo Med J* 2004;122(5):208-12.