

전이성 골종양의 고식적 방사선 치료

동아대학교 의과대학 치료방사선과학교실

최 영 민 · 이 형 식 · 허 원 주

= Abstract =

The Palliative Radiotherapy in Bone Metastases

Young Min Choi, M.D., Hyung Sik Lee, M.D. and Won Joo Hur, M.D.

*Department of Radiation Oncology, Dong-A University,
College of Medicine, Pusan, Korea*

To objectively compare the response of the palliative radiotherapy in bone metastatic patients which decreases pain and prevents pathologic fractures, we introduced and applied the RTOG pain and narcotic measure system.

From Oct in 1991 to July in 1993, thirty-two patients with painful bone metastases, 17 of them were solitary lesions and others were multiple lesions, were treated with mainly 6 MV photon otherwise 15 MV photon. Radiation doses to bone metastatic sites ranged about from 2000 to 4600cGy. Responses of radiation therapy were compared with days of pre-RT, RT finish, 3, 6, 9 months after the start of RT and solitary versus multiple lesions and follow up scores according to the RTOG measure system. Survival analysis was done.

Pain and narcotic score of the entire patients were 7.3, 7.8 at the pre-RT period and 2.6, 3.9 at the immediate or 2 weeks after RT, which was 64%, 50% decrement compared with the pre-RT score. Pain scores of 3, 6 and 9 months after the beginning of irradiation were 3.6, 3.7 and 3.3. The best response found in the breast and prostate primaries was 84%, 78% decrement of pain score as compared with pre-RT score (statistically insignificant). Median survival was 5.5 months and mean survival was 5 months.

We conclude that the RTOG pain and narcotic measure system is relatively effective scale in the comparison of before and after palliative irradiation to the painful bone metastatic sites but more detailed parameters will be required in the narcotic scoring system. More aggressive but less or similar toxic radiotherapy is needed in the patients having relatively long life expected time.

Key Words : bone metastases, radiotherapy, pain measure system

서 론

골격계 악성 종양 중 가장 많은 전이성 골종양은 전체 악성 종양 환자의 약 30-70%에서 발생하는 것으로

로¹⁻³⁾ 골조직의 약화와 전이성 골종괴에 의한 골막의 압박으로 병적 골절과 통증이 발생한다. 정상적으로 골조직은 임파계가 없기 때문에 골전이는 주로 혈액을 따라서 발생하며 특히 정맥관으로 전이한다. Batson은 특히 척추를 중심으로한 정맥관이 혈관총(plexus)

을 형성하여 골전이에 중요한 역할을 한다고 보고하였다^{4,5)}. Abram은 원발 부위로는 유방암과 폐암이 가장 흔하다고하였고²⁾ Clain은 척추와 골반이 전이 부위로 가장 빈발하다고 보고하였다⁶⁾.

골파괴성 골전이암(Osteolytic metastases) 환자에서 암세포가 골파괴세포(osteoclast)를 활성화시키는 기전에 관한 많은 가설이 있는데 대부분 humoral factors에 의한 것으로 여겨지고있다⁷⁾. 많은 암세포에서 직접적, 간접적으로 골파괴 자극 인자(osteoclastic stimulatory factor)로 parathyroid hormone, TGF(transforming growth factor)- α , TGF- β , GM-CSF(granulocyte macrophage colony-stimulating factor), Eicosanoids, IL(inte-rleukin)-1, IL-6, TNF(tumor necrosis factor)- α , TNF- β 등이 분비되어 골세포의 기능 변화, 특히 골파괴세포의 활성화가 일어난다⁸⁾.

중양의 골전이에 의하여 발생한 극심한 동통과 병적

골절의 위험으로 환자의 삶의 질은 상당히 저하된다. 이러한 환자들에 대한 치료는 중양 환자의 치료 중 흔히 접하면서도 근치적 치료에 밀려 다소 소홀히되기 쉬우나 비록 병의 진행에 의해 골전이가 발생하였다하더라도 중양의 종류에 따라서는 예상되는 생존 기간이 길다는 것을 인식하면 이의 치료에 대한 중요성을 알 수 있다.

치료 방법으로는 수술적, 약물적, 방사선적 치료법이 있는데 병의 진행을 지연시키거나 중단시키며 후유증 방지와 마약성 약물 의존성을 감소시키며 치료에 대한 환자의 내성을 고려할 때 방사선 치료의 역할은 상당한 비중을 차지하여 왔다. 그러나 방사선 치료 효과 판정에의 객관화와 방사선량, 방사선 치료 기간 등에 관한 뚜렷한 원칙이 없는 바 동아대병원 치료방사선과에서 방사선 치료를 받은 전이성 골종양 환자 32예를 대상으로 RTOG에서 제시한 동통지수(pain score)와 약물지수(narcotic score)를 이용하여 일차적으로 방사선 치료 효과 분석의 객관화를 시도하고자한다(Table 1)⁹⁾.

Table 1. Pain measurement system by RTOG

I. Severity of pain at treatment site	
0 : None	
1 : Mild	
2 : Moderate	
3 : Severe	
II. Frequency of pain at treatment site	
0 : No pain	
1 : Occasional(less than daily)	
2 : Intermittent(at least once a day)	
3 : Constant(most of the time)	
III. Type of pain medication administered	
0 : None	
1 : Analgesic(aspirin, bufferin, anacin, darvon)	
2 : Mild narcotic(one-half grain codeine, percodan, etc.)	
3 : Strong narcotic(one grain or more of codeine, morphine, demerol, etc.)	
IV. Frequency of pain medication administration	
0 : None	
1 : Less than daily	
2 : Once per day	
3 : More frequently than once per day	
V. Pain score=(pain severity)×(pain frequency)	
VI. Narcotic score=(medication type)×(medication frequency)	

대상 및 방법

1. 대 상

91년 10월부터 93년 6월까지 동아대병원에서 전이성 골종양으로 방사선 치료 받은 환자 32예를 대상으로하였다. 전이성 골종양의 진단은 x-ray, CT, MRI, Bone scan 등을 이용하였다. 연령은 27세부터 72세까지 다양하였고 남녀비는 22:10으로 남자가 많았으며(Table 2) 원발 부위로는 폐암과 간암이 가장 많았고 단일성 골전이가 17예 다발성 골전이가 15예였다(Table 3). 다발성 골전이의 경우 통증을 가장 많이 호소하는 부위나 병적 골절이 우려되는 부위에 우선적으로 치료하였다. 방사선 치료 부위로는 흉추와 요추가 가장 많았다(Table 4).

2. 치료 방법

방사선 치료는 6MV photon과 15MV photon으로 하였고 방사선 조사량은 2000cGy부터 4600cGy까지로 주로 하루에 300cGy씩 3000cGy 조사하였고 생존 기간이 1년 이상 기대되는 유방암과 비뇨기계의 경우엔 방사선 치료의 부작용을 염두에두고 하

Table 2. Patients characteristics

characteristics	number
age(mean)	27-72(52)
sex	
male	22
female	10
number of patient	32
solitary	17
multiple	15
Radiation dose	
20 Gy/5 fractions	13
30 Gy/10 fractions	22
40 Gy/20 fractions	8
others	9

Table 3. Primary sites of the bone metastatic lesions

primary site	solitary	multiple	total(%)
lung	2	3	5(15.6)
liver	3	2	5(15.6)
rectum	2	2	4(12.5)
kidney	2	1	3(9.4)
breast	2	1	3(9.4)
unknown primary	2	0	2(6.3)
stomach	0	2	2(6.3)
prostate	0	2	2(6.3)
ureter	1	0	1(3.1)
trachea	1	0	1(3.1)
colon	1	0	1(3.1)
bladder	1	0	1(3.1)
cervix	0	1	1(3.1)
ovary	0	1	1(3.1)
total	17	15	32

루 200cGy씩 4000-4600cGy까지 조사하였다 (Table 2). 방사선 치료의 범위는 골전이 부위에서 일반적인 경계를 두고 치료하였으며 국소적 병변일지라도 가능한 전이골 전체를 치료하였다¹⁰⁾.

3. 치료 효과 판정

치료 효과의 객관화를 위하여 RTOG의 동통지수와 약물지수를 이용하여 원발 부위별과 단일성 골전이와 다발성 골전이 환자의 방사선 치료 전후의 지수를 비교하였고 전체 환자의 생존율을 구하였다. 치료 효과

Table 4. Distributions of bone metastatic sites

site	number	percent
T-spine	12	23
L-spine	11	21
T-L spine	5	10
Knee	5	10
Pelvis	4	8
Shoulder	3	6
Femur	3	6
Humerus	2	4
Hip	2	4
Ankle	2	4
Rib(chest wall)	1	2
C-spine	1	2
C-T spine	1	2

의 판정은 방사선 치료 종료후 2주 이내와 치료 시작 후 3개월, 6개월, 9개월에 하였다.

결 과

방사선 치료 종료후 2주 이내에 실시한 치료 결과 분석에서 전체 환자들에서 치료전에 비하여 동통지수는 64% 약물지수는 50% 감소하였고(Fig. 1) 원발 부위별 비교에서는 비록 환자 수가 2명, 3명으로 통계적 유의성은 구할 수 없었지만 전립선암과 유방암 환자들에서 동통지수의 감소가 각각 84%, 78%로 다른 부위에 비하여 동통지수의 감소가 가장 많았으나 약물지수 비교에선 이 부위들의 방사선 치료후 약물지수가 다른 부위와 비슷하였다. 또한 약물지수 비교는 미확인 원발부위암(unknown primary) 환자들에서 67% 감소하여 가장 좋은 반응을 보였지만 다른 부위들과의 유의한 차이는 없었다.

단일성 병변과 다발성 병변의 비교에서는 동통지수는 각각 55%, 43%, 약물지수는 52%, 49%의 감소가 있었고 두 집단에서 차이는 없었다(Fig. 2·3). RTOG에서는 최소 반응(minimal response, 초기값보다 감소한 경우), 부분 반응(partial response, 4 이하로 감소), 완전 반응(complete response, 0으로 감소), 무반응(no response)로 구분하여 방사선량에 따른 치료 성적을 비교하였으나 본 연구에서는

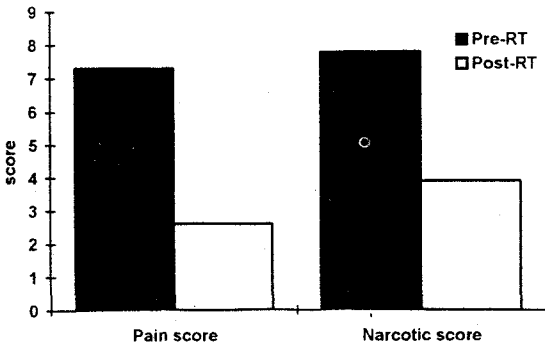


Fig. 1. RT responses were accessed by RTOG pain and narcotic scores in the palliatively irradiated bone metastatic patients.

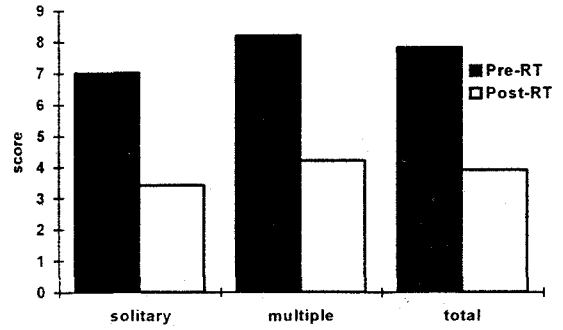


Fig. 3. The comparison between pre-RT and post-RT narcotic scores in solitary vs multiple bone metastatic lesions.

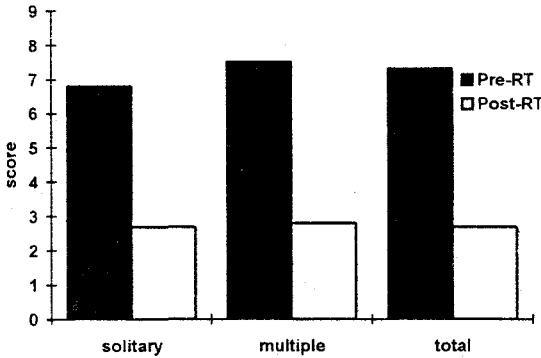


Fig. 2. The comparison between pre-RT and post-RT pain scores in solitary vs multiple bone metastatic lesions.

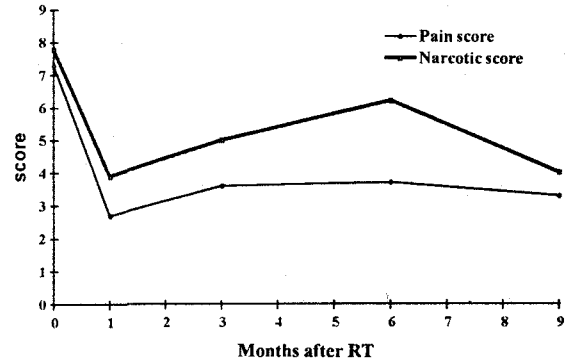


Fig. 4. Changing patterns of pain and narcotic scores according to months after palliative radiotherapy

환자 대상군의 수가 많지않아서 방사선량별 반응의 정도를 RTOG와같이 비교하지는 않았지만 2000- < 3000cGy, 3000- < 4000cGy, 4000cGy ≤ 으로 나누어 비교하였을 때 방사선량에 따른 치료 반응의 차이는 없었다. 또한 방사선량별 비교는 치료 종결시 환자의 반응에 따라 추가 방사선 치료를 한 경우도 있었고 계획된 치료를 다 받지 못한 경우도 있었기 때문에 방사선량에 따른 치료 결과를 통계적으로 분석하기에는 부적합하였다.

치료후 추적 관찰에서 치료 시작부터 3개월, 6개월, 9개월에서의 동통지수가 3.6, 3.7, 3.3 이였고 약물지수는 5, 6.2, 4 로 동통지수는 치료후 비교적 지속적인 감소를 보였으나 약물지수는 3, 6개월에서 다소 증가하였다가 9개월에서 감소하였다(Fig. 4). 이러한 현상은 먼저 약물 사용에 있어서 동통의 정도

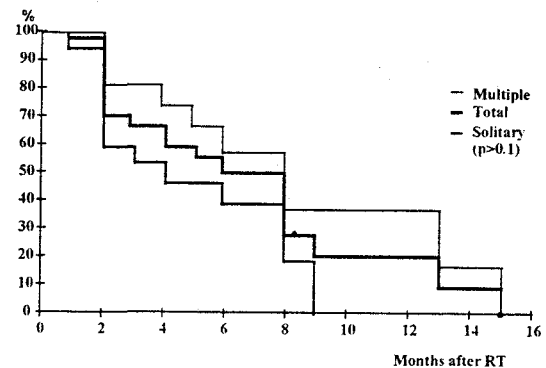


Fig. 5. Survival according to the number of metastatic sites(solitary vs multiple).

에 대한 객관적인 지표없이 약물을 선택함에 있어서 기인한 것으로 생각할 수 있으며 또한 전체 환자들의 평균 생존 기간이 5개월이고 정중앙 생존율이 5.5개월인 것

을 고려할 때 예후가 좋지않은 환자들이 대부분 6개월 이전에 사망하여 6개월 이후에는 비교적 치료에 반응이 좋은 환자들의 구성이 상대적으로 증가하였기 때문이라고 생각된다(Fig. 5). 그리고 단일성 골전이 환자군과 다발성 골전이 환자군의 정중앙 생존율이 3.5개월과 7개월로 다발성 골전이 환자군에서 보다 긴 것으로 나왔지만 통계적 유의성은 없었다($P>0.1$). 동통지수는 방사선 치료 후 감소된 값의 비교적 지속적인 유지가 관찰되었으나 약물지수는 3개월째부터 증가하였음을 고려할 때 전이성 골종양의 치료에 있어 약물지수의 보다 세밀한 빈도 분류가 필요하며 약물 사용에 있어 동통지수에 대한 인식을 가지고 진통제를 투여하여야할 것으로 생각된다.

고 찰

전이성 골종양에 의한 동통의 완화 방법으로 크게 3가지를 들 수 있다. 첫째 동통 민감 섬유(pain sensitive fiber)의 신경말단(nerve ending)에 국소적인 방사선 조사를 통하여 통증을 완화시키는 방법, 둘째 신경 차단(nerve block)으로 척수 혹은 뇌에서 나오는 신경로(nerve tract)나 말초 신경(peripheral nerve)을 일시적, 영구적으로 차단하는 방법, 셋째 약물 치료로 통증 인지력을 저하시키거나 통증 내성을 증가시키는 방법이 있다. 하지만 골전이와 같이 통증이 국한성으로 출현시에는 국소적인 원인을 제거함으로써 통증을 경감하는 국소적 방사선 치료가 가장 합리적인 것으로 생각한다. 또한 Johnson 등은 80명의 골전이 유방암 환자들을 대상으로 호르몬 치료, adrenocorticosteroid, 약물 치료(5-FU), 방사선 치료를 시행하여 분석한 결과 동통 경감 및 소실의 빈도가 방사선 치료에 의하여 73%, adrenocorticosteroid에 46%, 약물 치료에 37%, 호르몬 치료에 30% 였다고 보고하였으며¹¹⁾ 또한 약물 치료의 경우 동통을 완화시키는데 일반적으로 평균 8주이상 소요되고 독성도 강하므로¹²⁾ 전이성 골종양 환자의 치료에 있어서 효과도 조기에 나타나고 비교적 전신적인 영향을 미치지 않는 방사선 치료의 역할이 중요하다고 했다.

전이성 골종양 환자들의 방사선 치료에 있어 방사선량, 치료 방법, 방사선 치료 범위 등에 대하여 많은 연

구들이 있었다. Vargha 등은 119명의 환자들에서 치료 범위(radiation field)에 따라서 500-1400cGy를 1회 방사선 치료하여 동통 경감이 75-94%에 이르렀다고 보고하였으며¹³⁾, 또한 Jensen 등은 84명의 환자를 대상으로 300-750cGy 일회 방사선 치료후 2개월에 85%의 환자들에서 동통 경감이 있었다고 보고하였으며, 일회 방사선 치료가 분할 방사선 치료에 비하여 예상 생존 기간이 4개월 이내인 격심한 동통을 가진 전이성 골종양 환자들에게 사회적, 경제적, 심리적인 잇점을 줄 수 있다고 주장하였다¹⁴⁾. 일회 방사선 치료(400-1500cGy)와 분할 방사선 치료의 비교에서는 치료 반응, 반응의 신속도, 반응 지속 시간 등에 유의한 차이는 없었다고 보고들 하지만 치료 종결 후 같은 부위에 반복 방사선 치료를 받은 환자 수가 분할 방사선 치료를 받은 환자군에 비하여 일회 방사선 치료를 받은 환자군에서 많았다¹⁵⁻¹⁶⁾. 본 연구에서도 치료 내성에 대한 고려와 충분한 방사선량을 조사하기위하여 일회 방사선 치료보다는 분할 방사선 치료를 실시하였다.

치료 방법에 있어 전립선암의 골전이에서처럼 광범위 골전이가 있는 경우, 방사선 치료의 범위가 확장될 수 밖에 없고 국소적 방사선 치료를 여러 부위에 시행하여야하는 불편함을 없애기위하여, 1971년 Fitzpatrick과 Rider가 반신 방사선 치료(hemiskelatal irradiation)를 주장한 이후¹⁷⁾, Salazar 등은 반신 방사선 치료(hemibody irradiation)를 600-800cGy 실시하여 77%의 환자들에서 동통의 부분 소실(partial relief)이 있었고 21%에서는 동통의 완전 소실(complete relief)이 있었으며 lower body나 midbody에 비하여 upper body에서 방사선 치료에 대한 부작용이 많았다고 보고하였다¹⁸⁾. Kuban 등은 반신 방사선 치료가 광범위 골전이가 있는 전립선암 환자들에서 증상 완화에 상당한 효과가 있다고 보고하였다¹⁹⁾. 그리고 치료 효과는 상반신(upper half of the body) 방사선 치료받은 환자들에서 82%가 사망할 때까지 지속하였고 하반신 방사선 치료받은 환자들에서는 67%에서 사망시까지 지속되었으며, 반신 방사선 치료에 대한 환자들의 내성은 상반신 치료에 600-800cGy, 하반신 치료의 경우에는 800cGy 정도였다. Memorial Sloan Kettering Cancer Center에서는 분할(fractionated) 반신 방사선 치료(2500-

3000cGy in 9 to 10 fractions)에서 반복 방사선 치료의 비율이 13%로 일회 방사선 치료(600-800cGy)의 71%에 비하여 낮았고 치료 효과의 지속 기간 또한 평균 8.5개월로 일회 방사선 치료의 2.8개월에 비하여 연장되어서 일회 방사선 치료보다 분할 반신 방사선 치료가 효과적이라고 주장하였다²⁰. 하지만 본 연구에서는 혈액학적, 폐기능 등의 손상을 고려하여 반신 방사선 치료는 실시하지 않았다.

RTOG에서는 다발성 전이암에는 1주에 1500cGy, 2000cGy, 2500cGy, 2주에 3000cGy의 4가지 방법으로 방사선 치료를 하였고 단일 전이암에는 1주에 2000cGy, 2주에 4050cGy의 2가지 방법으로 치료하는 것을 비교하여 분할 치료당 방사선 치료선량에 따른 동통 경감 및 완화에 차이가 없음을 밝혔고 방사선 치료 4주 후에 전체 환자들에서 최소 소실(minimal relief)이 96%, 완전 소실(Complete relief)이 50%이고 완전 소실의 평균 기간이 12주라고 보고하였으며, 방사선량과 통증 경감과의 상관관계가 없으므로 적은 방사선량으로 짧은 기간 치료하여 골재생력의 파괴를 최소화할 것을 추천하였다⁹). 그리고 원발 부위가 유방암과 전립선암인 경우와 초기 동통지수가 낮은 경우에서 예후가 좋다고, 즉 생존 기간이 비교적 길다고 보고하였다. 일부 저자들은 적어도 예상되는 생존 기간이 1년 이상인 환자에서는 만성 방사선 부작용을 고려하여 분할 방사선량을 200cGy로 줄이고 20-25회에 걸쳐 40-50Gy 치료하는 방법을 제시하였다. 또한 비록 국소적 병소일지라도 전이골 전체를 치료하도록 권유하였다¹⁰). 본원에서도 유방암과 전립선암 환자들은 이와같은 방법으로 치료하였다.

국소적 방사선 치료를 하더라도 새로운 골전이 발생에 의한 추가 방사선 치료가 불가피하므로, 계속적인 골전이의 발생에 의한 추가 방사선 치료의 기회를 줄이기 위한 새로운 시도로 방사선 동위원소의 사용이 도입되었다. Ackery 등은 정상 골보다 전이 골세포에 흡수가 5배 가량 많은 방사선 동위원소(radionuclide)인 strontium-89를 전이성 골종양 환자의 통증 치료에 이용하여 방사선 치료와 비교하여보니 통증 경감은 61.0%와 65.9%로 별 차이가 없었지만 새로운 동통 부위 발생율은 상당히 감소시켜서 73.3%에서 새로운 통증 부위의 발생은 없었다고 보고하였고²¹), Porter 등도 방사선 치료와 Strontium-89를 같이 병용하였

을 경우 방사선 치료 단독으로한 경우보다 약물지수의 감소, 새로운 동통 부위의 발생을 감소시킴으로써 삶의 질을 향상시킨다고 보고하였다. 이러한 연구들은 비교적 생존 기간이 긴 유방암과 전립선암 환자들에서 많이 보고되고 있다²²). 그러나 Strontium-89가 Phosphorus-32보다는 적지만 방사선 치료 단독으로 치료했을 때보다 전신적 부작용이 많이 발생할 우려가 있음으로, 치료에 있어 세심한 주의를 요하며 또한 적응증에 제한이 있을 수 있으며, 방사선량과 치료 순서, 시기 등에 아직 확립된 방법이 없으므로 보다 많은 연구가 이루어져야할 것으로 생각 된다.

결 론

동통을 수반한 전이성 골종양 환자에서 고식적인 목적으로서의 방사선 치료는 국소 치료로서 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있으며 이로 인하여 진통제 및 마약성 약물의 사용을 감소시킬 수 있고 이러한 약물 과다로 인한 부작용을 줄일 수 있을 것으로 기대된다. 본원에서는 방사선 치료로 환자의 동통지수와 약물지수가 각각 평균 63%, 50% 감소함을 관찰할 수 있었고 보다 적극적인 치료후 경과 관찰을 통한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 치료 결과 분석에 있어서 RTOG에서 제시한 동통지수와 약물지수의 사용이 추천되며 이의 보다 세부적인 항목 설정이 필요할 것으로 생각된다. 그리고 외부 방사선 조사와 strontium-89와의 복합 치료에 대한 보다 많은 연구 결과가 요구된다.

REFERENCES

1. Silverberg E, Lubera J: Cancer statistics, 1987. *Cancer* 37: 2-20, 1987
2. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N: Metastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 23: 74-85, 1950
3. Galasko CSB: Mechanisms of lytic and blastic metastatic disease of bone. *Clin Orthop* 169: 20-27, 1982
4. Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. *Ann Surg* 112: 138-149, 1940

5. **del Regato JA**: Pathways of metastatic spread of malignant tumors. *Semin Oncol* 4: 33-38, 1977
6. **Clain A**: Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer* 19: 15, 1965
7. **Mundy GR**: Immune system and bone remodeling. *Trends Endocrinol Metab* 1: 307-311, 1990
8. **Ross Garrett**: Bone destruction in cancer. *Semin in Oncol* 20: 4-9, 1993
9. **Tong D, Gillick L, Hendrickson FR**: The palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 50: 893-899, 1982
10. **Carlos A. Perez, Luther W. Brady**: Principles and Practice of RADIATION ONCOLOGY. 2nd edit, 2: 1501-1503, JB Lippincott Company, Philadelphia, 1992
11. **Johnson M, Lipsett J, Donovan A**: Osseous metastases and mammary cancer. *Arch Surg* 101: 578-581, 1970
12. **Torti I.M, Aston D, Lum B.L**: Weekly doxorubicin in endocrine refractory carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1: 377-384, 1983
13. **Vargha Z, Glicksman A, Boland J**: Single dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease. *AJR* 93: 1181-1184, 1969
14. **Jensen N, Roesdahl K**: Single dose radiation therapy in the palliation of metastatic disease. *AJR* 93: 1181-1184, 1969
15. **Yarnold JR**: Role of radiotherapy in the management of bone metastases from breast cancer. *J R Soc Med* 78(Suppl): 23, 1985
16. **Twycross RG**: Analgesics and relief of pain In: Stoll BA, Parbhoo S, eds. *Bone metastases: Monitoring and treatment*. New York: Raven Press, 1983
17. **Fitzpatrick P.J, Rider W.D**: Half body radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1: 197-207, 1976
18. **Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al**: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 58: 29, 1986
19. **Kuban DA, Delbridge T, El-Mahdi AM, Scheilhammer PF**: Half-body irradiation for treatment of widely metastatic adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 141: 572-574, 1989
20. **Zeleftsky MJ, Scher HI, Forman JD, et al**: Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostatic cancer: A comparison of single dose and fractionated regimens. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 17: 6: 1281-1285, 1989
21. **Ackery D, Yardley J**: Radionuclide-targeted therapy for the management of metastatic bone pain. *Semin in oncol* 20: 3: 27-31, 1993
22. **Porter A**: 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* 25: 5: 805-813, 1993