

## 뼈전이의 방사성동위원소 통증치료

경북대학교 의과대학 핵의학교실  
안 병 철

### Radiopharmaceuticals for the Therapy of Metastatic Bone Pain

Byeong-Cheol Ahn, M.D., PhD.

*Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Medical School and Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea*

Bone metastasis is a common sequelae of solid malignant tumors such as prostate, breast, lung, and renal cancers, which can lead to various complications, including fractures, hypercalcemia, and bone pain, as well as reduced performance status and quality of life. It occurs as a result of a complex pathophysiologic process between host and tumor cells leading to cellular invasion, migration adhesion, and stimulation of osteoclastic and osteoblastic activity. Several sequelae occur as a result of osseous metastases and resulting bone pain can lead to significant debilitation. A multidisciplinary approach is usually required not only to address the etiology of the pain and its complicating factors but also to treat the patient appropriately. Pharmaceutical therapy of bone pain, includes non-steroidal analgesics, opiates, steroids, hormones, bisphosphonates, and chemotherapy. While external beam radiation therapy remains the mainstay of pain palliation of a solitary lesions, bone seeking radiopharmaceuticals have entered the therapeutic armamentarium for the treatment of multiple painful osseous lesions.  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{SrCl}$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ,  $^{186}\text{Re}/^{186}\text{Re-HEDP}$ , and  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  can be used to treat painful osseous metastases. These various radiopharmaceuticals have shown good efficacy in relieving bone pain secondary to bone metastasis. This systemic form of metabolic radiotherapy is simple to administer and complements other treatment options. This has been associated with improved mobility in many patients, reduced dependence on narcotic and non-narcotic analgesics, improved performance status and quality of life, and, in some studies, improved survival. All of these agents, although comprising different physical and chemical characteristics, offer certain advantages in that they are simple to administer, are well tolerated by the patient if used appropriately, and can be used alone or in combination with the other forms of treatment. This article illustrates the salient features of these radiopharmaceuticals, including the usual therapeutic dose, method of administration, and indications for use and also describe about the pre-management checklists, and indication/contraindication and follow-up protocol. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(2):82-89)

**Key Words** : cancer, osseous metastasis, bone pain, pain control, bone-seeking radiopharmaceuticals, metabolic radiotherapy

### 뼈전이의 방사성동위원소 통증치료

뼈전이는 진행된 악성종양에서 흔히 발견되며, 통증이나, 척수압박, 병적골절 등을 일으켜, 환자의 활동성과 운동능력을 떨어뜨리며, 수면의 시작이나 지속을 제한하는 등 삶의 질을 심각하게 손상시킨다.<sup>1,2)</sup> 전립선암과 유방암의 70%, 폐

암, 방광암, 갑상선암의 30%에서 뼈전이가 발생한다고 알려져 있으며, 폐암, 유방암, 갑상선암이 발생빈도가 많은 악성종양이므로 악성종양의 뼈전이 빈도가 상당하며 이에 대한 임상적 고려도 중요한 의미를 가진다.<sup>1)</sup>

정상 뼈조직은 뼈의 기계적인 기능을 유지하기 위하여 파골세포(osteoclast) 및 골아세포(osteoblast)에 의해 지속적인 재형성이 일어난다. 파골세포들은 뼈조직의 흡수를 일으키며, 골아세포들이 흡수된 부분을 새로운 뼈조직으로 대체시키는데, 이 과정에 부갑상선호르몬과 파골세포 자극 cytokine과 성장인자들이 영향을 미치게 된다.<sup>3,4)</sup> 뼈전이 병소는 골용해성 자극을 증가시키고, 종양에서 유래한 인자들이 파골세포 매개성 골흡수를 촉진시키며, 골기질에서 분비된 성장인자들이 종양의 성장을 자극하고 2차적인 cytokine

• Received: 2006. 4. 12. • Accepted: 2006. 4. 17.  
• Address for reprints: Byeong-Cheol Ahn, M.D., PhD., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, #50, Samduck 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea  
Tel: 82-53-420-5583, Fax: 82-53-422-0864  
E-mail: abc2000@knu.ac.kr  
\* 본 연구는 산업자원부 지방기술혁신사업(RT104-03-02) 지원으로 수행되었음

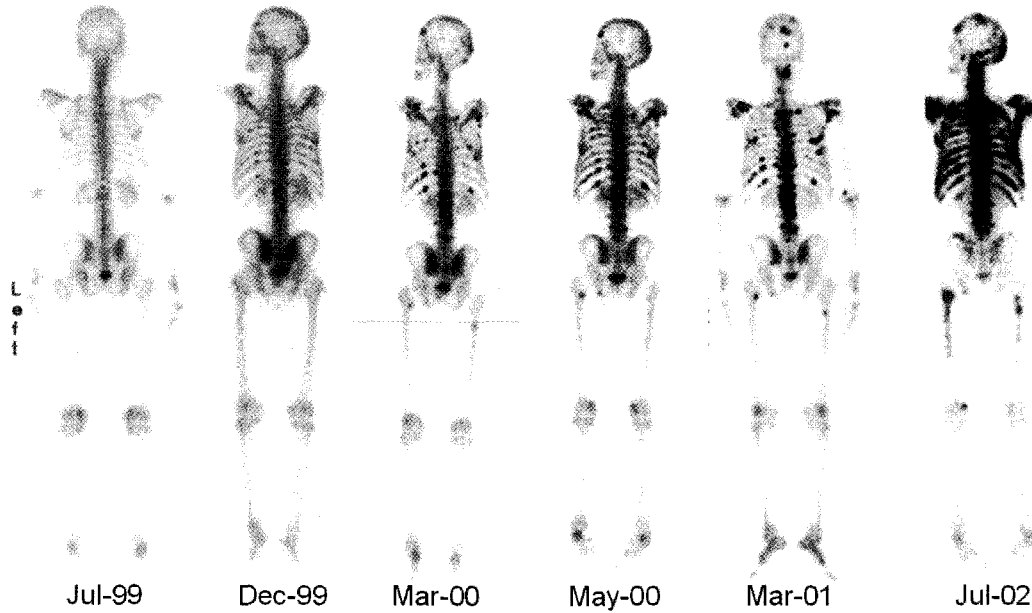


Fig 1. Bone scintigraphic findings (superscan) in patient with prostatic cancer. Numbers of osseous metastatic lesions at axial skeleton are gradually increased.

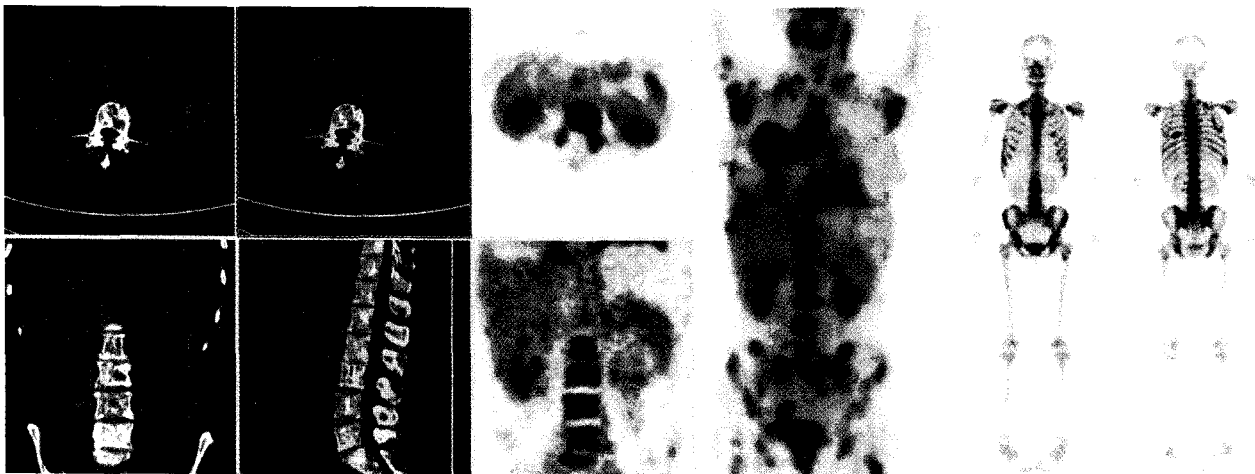


Fig 2. FDG PET/CT and bone scan findings of breast cancer patient with multiple osseous metastases. FDG PET/CT revealed multiple hypermetabolic lesions in skeletal system, right breast, right axillary lymph nodes. Bone scan also revealed increased tracer uptake in ribs, spines, and pelvic bones.

의 분비를 자극한다. 이로 인하여 골감소증(osteopenia)이나 골절의 가능성이 높아지게 된다.<sup>2)</sup>

뼈전이는 골용해성(골 파괴병변을 보이며 유방암에서 흔히 관찰됨)이나 골생산성(골 경화성 소견을 보이며 전립선암에서 흔히 관찰됨) 병변으로 관찰될 수 있으나, 뼈의 흡수와 생산이 동시에 일어나는 혼합형 뼈 병변을 발생시키는 경우가 가장 많다.<sup>1,5)</sup>

악성종양에서 발생하는 뼈통증의 원인은 잘 밝혀져 있지 않으나, 뼈전이에서 통증이 발생하는 몇가지 기전이 제시되

고 있다. 먼저 종양의 뼈전이에 의한 골용해(osteolysis)가 통증을 일으킬 수 있고 이는 파골세포의 활동성과 연관이 있다고 생각되며, bisphosphonate제제가 통증을 감소시키는 것이 그 증거로 인용된다.<sup>2)</sup> 종양에서 분비되는 인자들이 감각신경을 통증에 예민하게 만들거나, 감각신경을 직접적으로 자극하여 통증을 일으킬 가능성도 제시되고 있다. 뿐만 아니라 종양세포의 내부 및 외부의 낮은 pH도 통증을 일으킬 수 있으며, 종양이 신경을 둘러싸거나 손상시켜 발생하는 신경병성 통증(neuropathic pain)도 뼈전이에 의한 통증원인으로

알려져 있다.<sup>6-8)</sup>

뼈전이에 의한 통증의 양상은 크게 3가지로 대별할 수 있다. 먼저 병의 진행으로 심해지는 지속적인 심부 통증이나, 움직임과 함께 발생하는 운동통(allodynia), 운동과 상관없는 심한 자발통이다.<sup>9)</sup> 전이에 의한 뼈통증은 주로 둔통 혹은 aching pain으로 나타나며 운동시 호전되는 양상을 보인다. 뼈전이를 가진 환자에서 운동시 뼈통증이 악화될 경우는 짧은 시간 내에 병적골절의 가능성이 높다. 뼈전이 통증은 다양한 강도의 간헐적 통증으로 시작하여, 간헐적으로 악화되는 지속적 통증으로 진행하고, 최종적으로 만성통증으로 변하게 된다. 또한 정상인에서는 통증을 일으키지 않은 기침이나 부드러운 사지 운동도 통증으로 인지되는 운동통(allodynia)이 발생되기도 한다.<sup>2)</sup>

악성종양의 뼈전이로 인한 통증의 치료는 진통제 및 bisphosphonate 투여, 신경차단 요법, 외부방사선 치료, 고주파치료(radiofrequency ablation), 수술요법, 항암요법, 호르몬 치료, 동위원소 치료 등 다각적인 치료법이 동시에 적용되고 있다.<sup>1,2,10)</sup> 단일요법 치료보다 복합치료를 하는 이유 가운데 하나로, 일반적으로 어느 한 가지 방법 단독으로 뼈전이에 의한 통증을 장기간 지속적으로 무통증 상태를 유지하기 거의 불가능하여 전신적 혹은 국소적 처치를 혼합하여 사용하게 된다.<sup>10)</sup> 진통제가 통증을 수반한 뼈전이 환자에서 가장 먼저 사용되는 치료법이며, 국제보건기구(WHO)의 권고에 따른 통증의 강도에 따라 3단계로 나누어 약제를 사용하게 된다.<sup>11)</sup> Aspirin, ibuprofen, naproxen 등의 비스테로이드성 소염진통제가 가장 먼저 사용되고, 이 약제들로 통증조절이 적절히 되지 않으며 codeine, hydrocodone 같은 약한 성능의 마약성 진통제를 투여하고, 매우 심한 지속적인 통증을 진행한 경우는 morphine, hydromorphone, fentanyl 같은 강한 마약성 진통제를 쓸 수밖에 없게 된다. 이러한 약제의 사용은 오심/구토, 변비, 진정, 의식 저하, 약물중독 등의 부작용을 일으킨다.<sup>1)</sup>

Bisphosphonate는 뼈의 무기질에 결합하여 파골세포에 매개되는 뼈의 흡수를 저해하고, 골아세포의 분화를 자극하여 뼈의 재생과 형성을 증진시킴으로 전이로 인한 뼈의 통증을 감소시킨다. 또한 뼈 합병증을 감소시키며, 뼈전이 병소의 진행을 늦추고, 새로운 뼈전이 병소의 발생을 줄이는 것으로 알려져 있다.<sup>2,12-14)</sup>

외부 방사선치료는 국소 부위 혹은 넓은 부위를 다양한 용량으로 분할하여 방사선량을 투여할 수 있으며 60~90%의 환자에서 효과가 있는 것으로 보고되고 있으며 그 효과는 4 Gy 정도의 투여량에서도 통증 완화가 발생되며, 방사선치료 시작 48시간 후 정도에서도 효과가 나타날 수 있을 정도

로 그 효과가 빠르다.<sup>15-21)</sup> 외부 방사선 치료는 병변부위에 최고의 방사선량을 투여할 수 있는 국소적 뼈전이 병소에 가장 효과적이며 다발성 뼈전이 병소가 있는 경우는 골수억제 등의 부작용으로 인하여 투여 방사선량이 제한되어 치료효과가 감소될 수 있다. 방사선치료시 뼈통증 감소기전은 정확히 밝혀져 있지 않으나, 방사선에 의한 종양세포수의 감소가 종양의 부피를 감소시키고, 이로 인하여 뼈형성 반응을 통한 손상 뼈조직의 정상화가 일부 역할을 하며, 방사선에 의한 파골세포 억제에 진통효과를 일으키는 것으로 생각되고 있다.<sup>22)</sup> 과거에 외부방사선 치료를 시행한 부위에서 통증이 재발한 경우, 첫 방사선 치료시 투여된 용량이 낮았던 경우(subradical dose)는 재치료 시에도 효과를 나타낼 수 있으나, 대부분의 경우 정상조직의 부작용 발생 가능성으로 외부 방사선치료의 재적용이 금기시 된다. 이러한 경우 방사성동위원소를 이용한 치료가 적절한 통증 치료법이 될 수 있다.<sup>10)</sup>

유방암과 전립선암의 경우는 호르몬 요법으로 통증을 감소시킬 수 있다. 유방암의 경우 tamoxifen이나 aminoglutethimide로 뼈전이에 의한 뼈통증을 50% 정도에서 감소시킬 수 있다고 알려져 있으며, 전립선암에 의한 뼈전이 통증은 estrogen, antiandrogen 투여 혹은 orchiectomy 시행시 24시간 내에도 급격한 통증감소가 나타날 수 있다. 그러나 호르몬 요법은 시간경과에 따라 저항성이 발생하여 대부분 뼈통증이 재발하게 된다.<sup>23)</sup>

항암제 투여는 종양의 크기를 감소시킴으로 인하여 뼈전이에 의한 통증을 가진 환자의 20~80%에서 통증 경감효과를 나타낸다. 통증감소효과는 2주 경에 나타나서 수개월간 지속되는 경향을 가진다. 항암제에 의한 골수저하 부작용이 발생되며, 많은 환자에서 항암제 내성이 발생되어 뼈통증이 재발되게 된다.<sup>10)</sup>

외부 방사선치료, 고주파치료와 수술적 요법은 대부분 뼈전이가 국소적인 경우에만 시행된다. 통증을 수반한 다발성의 뼈전이의 경우 뼈섭취가 높은 치료용 방사성동위원소를 이용한 치료가 새로운 처치법으로 떠오르고 있다.

## 방사성동위원소 치료법

사용되는 방사성동위원소로는 <sup>32</sup>P(phosphorus), <sup>89</sup>Sr(strontium), <sup>153</sup>Sm(samarium), <sup>186</sup>Re(rhenium), <sup>188</sup>Re, <sup>177</sup>Lu(lutetium)이 사용될 수 있으며, <sup>32</sup>P가 악성종양의 뼈전이 치료에 처음으로 시도되었으나, 골수억제 부작용으로 인하여 현재는 임상에서 거의 사용되지 않고 있다.<sup>1)</sup> 현재는 <sup>89</sup>Sr, <sup>153</sup>Sm, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re이 주로 사용되고 있는데, 이들 핵종은 악성세포에 대한

Table 1. Comparison of the Properties of Some Radioisotopes

Isotope	Compound	Half-life (d)	$\beta$ -energy (MeV) (Max/Mean)	$\gamma$ -energy (MeV) (%)	Soft tissue range (mm) (Max/Mean)
<sup>32</sup> P	-	14.3	1.71/0.695	-	8/3
<sup>89</sup> Sr	Sr/Cl	50.5	1.46/0.58	0.91(0.01)	2.4
<sup>186</sup> Re	HEDP	3.7	1.07/0.349	0.137(9)	2.4
<sup>188</sup> Re	HEDP	0.7	2.12	-	3
<sup>153</sup> Sm	EDTMP	1.9	0.81/0.23	0.103(28)	0.6
<sup>177</sup> Lu	EDTMP	6.7	0.497	0.208(11)	-
<sup>177m</sup> Sn*	DTPA	13.6	-	-	2.3/0.2

HEDP: hydroethylene diphosphate, EDTMP: ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid, DTPA: diethylenetriaminepentaacetic acid. \* emit conversion electrons.

사멸 효과를 가질 만큼 긴 시간 동안  $\beta$ -선을 방출한다. <sup>89</sup>Sr는 순수  $\beta$ -선만을 방출하므로 감마카메라 영상을 얻을 수 없으나, 그 외 대부분 핵종은 동시에  $\gamma$ -선을 방출하므로 투여한 동위원소 분포를 영상화 할 수 있다. <sup>89</sup>Sr의 경우는 방사성동위원소 자체가 뼈에 집적되는 성향을 가져 다른 화합물에 표지가 필요 없으나, 그 외 핵종은 재형성이 되는 뼈에 축적을 일으키기 위하여 인산화합물에 표지하여 치료에 이용하게 된다. 뼈전이에 사용되는 방사성동위원소의 특징은 Table 1 과 같다.

### <sup>89</sup>Sr

Sr은 원자번호가 38번으로 원소의 주기율표상 Ca 바로 아래에 위치한다. 주기율표상 위치로 보아 예상되는 바와 같이 <sup>89</sup>Sr은 체내로 투여될 경우, Ca과 유사하게 뼈의 무기질 내로 쉽게 분포하게 된다. 투여된 <sup>89</sup>Sr의 50% 이상이 뼈조직에 축적되게 되는데, 정상뼈에 비해 뼈전이 병소에 10배 가량 더 많이 축적되며, 뼈에 축적되지 않은 핵종의 체외 배설은 주로 신장(80%)을 통해 이루어지며, 그 외는 위장관(20%)으로 배출된다.<sup>24,25)</sup>

<sup>89</sup>Sr의 일반적인 치료 용량은 148 MBq(4 mCi)이며, 투여된 <sup>89</sup>Sr의 용량과 통증 경감효과 사이의 상관성 여부는 보고자에 따라 상이하여, 통증경감 효과가 사용된 <sup>89</sup>Sr의 양과 관련 없다는 보고도 있으며, 사용량이 증가될수록 통증의 완전 소실빈도가 높다는 보고도 있다.<sup>26,27)</sup> 이러한 상반된 보고들은 대상 환자의 차이, 통증완화의 정의 차이 등에 의해 발생할 수 있으며, 또한 투여된 <sup>89</sup>Sr양과 뼈전이 병소에 축적되는 <sup>89</sup>Sr 양 차이 등에 의해 발생될 수 있다. 통증이 완전히 소실이 평균적으로 32%(8~77%)에서 보고되고 있으며, 통증 경감환자까지 포함하면 76%환자가 통증 <sup>89</sup>Sr 치료에 반응하는 것으로 보고 되고 있으나, 25% 환자는(14~52%) <sup>89</sup>Sr에 반응이 없다고 보고 되고 있다. 통증경감 효과는 4일에서 28일

사이에 나타난다고 알려져 있으며, 평균 6개월 정도 효과가 지속되며, 최대 14~15개월까지 그 효과가 나타난다.<sup>1,2)</sup> 가장 좋은 대상 환자군으로는 뼈전이 병소가 광범위하지 않고, 골형성 전이병소를 가진 경우, 일상생활을 잘 수행할 수 있는 육체적 상태의 환자들이다. 첫 번째 <sup>89</sup>Sr에 통증경감 효과를 나타낸 환자는 2번째 치료에도 통증경감 효과가 나타나나, 첫 번째 치료에 비해서 그 정도도 낮고 지속기간도 짧다고 알려져 있다.<sup>28,29)</sup>

<sup>89</sup>Sr 사용에 의한 부작용은 회복이 가능하며, 심각하지 않은 편이다. 15%의 환자에서는 일시적으로 통증이 증가되는데 이는 약제 투여 후 1-5일에 주로 발생되고 4일 정도 유지되기도 한다. 이러한 현상을 flare phenomenon 이라고 일컬으며, 시간이 경과하면 저절로 호전되며, 진통제를 사용하면 잘 조절되며, 이러한 현상이 나타내는 환자는 장기적으로 통증경감 효과가 높은 경향을 가진다고 알려져 있다.<sup>1,2,26)</sup> 가장 흔한 부작용으로 혈액학적 이상소견이 나타나는데, 적혈구 수는 감소되지 않는 경우가 많은 데 비하여, 백혈구 수 감소는 12~80%의 환자에서 11~65%정도 감소되고, 혈소판 수 감소는 29~80%에서 발생되며 혈소판 수는 평균 29% 정도 감소된다. 혈구수의 감소는 특별한 처치 없이 대체로 회복된다.<sup>1,2)</sup>

<sup>89</sup>Sr 치료 후 전립선암에서는 prostate specific antigen (PSA)이 감소된다는 보고가 있으며, alkaline phosphatase (ALP)의 감소가 나타나고, 뼈스캔에서 열소의 강도가 감소되는데, 이러한 변화는 <sup>89</sup>Sr치료가 종양사멸효과가 있음을 나타낸다고 볼 수 있다.<sup>29)</sup> 뿐만 아니라, 반대되는 보고가 많지만, <sup>89</sup>Sr 사용 시 생존기간 증가가 있다는 보고도 있다.<sup>30)</sup> <sup>89</sup>Sr 치료시 radiosensitizer인 cisplatin을 동시에 사용한 경우는 <sup>89</sup>Sr을 단독으로 투여한 경우에 비하여 통증감소 효과 빈도가 높고, 지속기간도 더 길다고 보고 되고 있으며, 질병진행을 늦추고, 생존기간 연장효과도 있다고 보고 되고 있어, 항암제의 동시 사용시 치료효과가 더 높다고 생각되고 있다.<sup>31)</sup> 방사성동위원소와 항암제의 동시 사용은 골수억제 부

작용이 더욱 심하게 나타나게 되어 방사성동위원소 사용량이 더욱 제한 받게 된다.<sup>1)</sup> 그러나, 환자 자신의 말초혈액 줄기세포를 채취하여 배양하여 치료 후 재 주입하는 방법을 함께 사용하게 되며 방사성동위원소 사용량을 늘려 통증완화 목적뿐만 아니라 완치적인 치료 목적으로 시도될 수 있다.<sup>32)</sup>

<sup>89</sup>Sr 외에 <sup>153</sup>Sm, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re 등이 뼈전이 치료에 사용되고 있으며, 그 통증감소 효과와 부작용 정도에는 대체로 별 차이가 없다고 보고 되고 있으며, 치료 핵종의 선택은 사용의 편리성, 비용, 임상경험 등에 따라 결정된다.<sup>33-36)</sup>

### <sup>153</sup>Sm-EDTMP

Sm은 원자번호가 62이며, ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid(EDTMP)에 표지하여 이용하게 된다. 이는 뼈조직에 선택적으로 축적되며, 특히 골흡수와 재형성이 빠른 뼈부위에 더욱 선택적으로 집적된다.<sup>37)</sup> 이로 인하여 뼈전이 부위는 정상 뼈조직에 비하여 5배 이상 <sup>153</sup>Sm이 집적되어 암세포의 방사선 피폭량을 높이게 된다. 혈액내의 <sup>153</sup>Sm 소실율은 반감기가 5.5분 정도로 높아, 투여 후 1시간이 되면 투여량의 1% 미만이 혈액내에 남아 있게 된다. 체외 제거는 주로 신장을 통해 일어나며 6시간 이내에 종결된다.<sup>1)</sup> <sup>153</sup>Sm EDTMP의 일반적인 용량은 체중 1 Kg당 37 MBq (1 mCi/Kg)이며, 주된 부작용은 골수 억제로 투여 3~4주 정도 후에 발생되며, 97%의 환자는 평균 5주 정도 이내에 저절로 회복되게 되나, 매우 높은 용량을 투여한 때는 수혈이 필요할 수도 있다.<sup>2,38)</sup> 12~20% 환자는 일시적인 통증의 악화를 경험하게 되며(flare phenomenon), 70~95%의 환자에서 통증경감이 발생하며, 많은 용량을 투여한 경우 더 높은 효과를 나타낸다고 보고된바 있다. 통증의 완화는 주로 5~10일 경에 나타나기 시작하나, 일부의 환자에서는 4개월 후에 치료효과가 나타나기도 한다.<sup>1,2)</sup> <sup>153</sup>Sm-EDTMP의 재투여는 통증경감효과 기간을 연장시키며, 생존기간을 연장시킨다고 보고된 바 있다.<sup>39)</sup> 전립선암 환자의 경우 PSA의 혈중농도가 낮아지기도 한다. 대체적으로 <sup>153</sup>Sm-EDTMP는 <sup>89</sup>Sr와 유사한 통증경감 효과와 부작용을 나타낸다고 보고되고 있다.<sup>1)</sup> <sup>153</sup>Sm-EDTMP는 사용이 편리하며,  $\gamma$ -선을 동시에 방출하여 영상을 통하여 방사성의약품의 분포를 확인할 수 있다는 장점이 있어, 미국에서 뼈전이 통증 치료용 방사성의약품으로 가장 많이 이용된다.<sup>2)</sup>

### <sup>186</sup>Re-HEDP

Re은 원자번호가 75번이며, hydroethylene diphosphate

(HEDP)에 표지하여 이용하게 된다. HEDP는 가수분해 반응에 의해 hydroxide bridge를 형성하게 되어, 뼈의 hydroxyapatite crystal에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 이는 파골세포에 의해 영향을 받는다. 뼈조직에 선택적으로 축적되며, 특히 뼈흡수와 재형성이 빠른 부위에 더욱 선택적으로 집적된다.<sup>1,2,10)</sup> <sup>186</sup>Re-HEDP는 혈액 중에서 혈장단백과 결합하고, 41시간의 반감기로 서서히 제거된다. 통증 경감효과는 1~3주에 나타나기 시작하며, 5~12개월 지속된다.<sup>1)</sup> 통증의 일시적 악화는 6.5% 정도에서 발생되며, 최고 42% 까지 보고 되고 있으며, 치료 5일 후에 시작되어, 2~10일 정도 유지된다.<sup>41,42)</sup> 주된 부작용으로는 혈소판 및 백혈구 감소이며, 이는 4 주 정도 만에 회복되게 되며 임상적으로 의미를 가지는 경우는 드물다.<sup>1,2,10)</sup>

### <sup>188</sup>Re-HEDP

W-188/Re-188 발생기의 개발로 <sup>188</sup>Re을 쉽게 사용할 수 있게 됨으로 인하여, <sup>188</sup>Re HEDP를 이용한 뼈전이 통증치료가 임상적인 관심을 얻게 되었다.<sup>1)</sup> 유효반감기는 뼈에서는 16시간, 골수에서는 11시간, 전신에서는 12시간이며, 투여량의 40%가량이 8시간에 소변으로 배출된다.<sup>43)</sup> 혈소판 및 백혈구 감소증이 주된 부작용이며, 통증의 감소효과는 78~87%에서, 통증의 소실은 25%에서 나타난다고 알려져 있다. 투여량이 많을수록 혈소판 감소가 크게 나타나는 반면 치료 효과는 높게 나타난다. 통증의 감소는 1주 후에 나타나기 시작하여 3개월간 지속될 수 있다.<sup>1)</sup> <sup>188</sup>Re-HEDP를 한차례 투여한 것 보다 8주 간격으로 두차례 투여한 경우 통증경감효과와 생존률 등에서 더욱 양호한 예후를 나타냈다는 보고가 있다.<sup>44)</sup>

### <sup>117m</sup>Sn-Pentetate

<sup>117m</sup>Sn은 핵이성체 전이(isomeric transition)을 일으키며, 156keV의  $\gamma$ -선을 방출하며 전이전자(conversion electron)를 방출하게 되며, 전이 전자가 치료효과를 나타낸다. <sup>117m</sup>Sn-Pentetate는 현재까지는 상용적으로 사용되기 보다는 실험적으로 사용되는 수준에 머무르고 있으며, 뼈에 집적되는 기전으로는 산화주석이 뼈표면에 침착되거나, hydroxyapatite에 가수분해 반응 등이 거론되고 있다. 444 MBq (12 mCi) 이상의 용량이 사용되며, 통증 완화효과는 1주일 이내에 나타난다는 보고가 있다.<sup>45)</sup>

Table 2. Common Indications and Contraindications for Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain

Indications	Contraindications
Multiple osseous metastases Skeletal metastasis involving more than 1 site that are positive on bone scintigraphy	Pregnancy, breast feeding Acute and chronic renal failure GFR < 30 ml/min Acute spinal cord compression Hemoglobin < 9 mg/ml WBC count < 3500/ml Neutrophil count < 1500/ml Platelet count < 60,000/ml

GFR : glomerular filtration rate.

Table 3. Checklists before Administration of Radiopharmaceutical

General	Laboratory
Positive bone scan (within 8 week) abnormal uptake corresponding to pain sites Estimated life expectancy > 3months (especially for agents with long half life) Refractory bone pain despite analgesics No chemotherapy, external beam radiation or treatment with bisphosphonate during 6 week before with agent(especially <sup>153</sup> Sm)	Hemoglobin > 9 mg/ml WBC count > 3500/ml neutrophil count > 1500/ml Platelet count > 60,000/ml Urea < 12 mmol/L

Table 4. Safety Precautions to be Taken by Patients Receiving Radiotherapy and Their Carers

Hospital staff	Patient
Wear protective shoe covers, gloves, and apron Work quickly but efficiently to reduce exposure Maintain the greatest distance possible consistent with care of the patient Observe rules for handling of blood and urine Leave soiled items (eg, gloves) in the patients' area for disposal Wash hands after leaving the patient	Use a flushable toilet rather than a urinal Flush toilet twice to reduce environmental contamination Wipe any spilled urine with a tissue and flush it away Wash hands after using the toilet Wash soiled clothes or linen immediately and separately Wash away spilled blood from cuts

## 환자 선택

뼈전이에 의한 방사성동위원소 통증 치료가 필요한 원인 악성종양으로는 유방암과 전립선암이 가장 많다. 동위원소 치료 전에 치료의 부작용을 일으킬 수 있는 전신질환 여부를 확인하여야 하며, 말초혈액검사를 미리 시행하여 백혈구 및 혈소판 수 측정하여야 한다. 또한 치료용 방사성의약품 투여 전에 통증부위가 뼈스캔에서 확인되어야 한다.

## 방사선안전관리

실제로 뼈전이 환자의 방사성동위원소 치료를 위해서는 치료에 사용하고자 하는 핵종을 원자력안전기술원에 신고하여 허가를 얻어야 한다. 기술의 시행은 개봉 방사성 핵종을 이용에 정통한 핵의학과 의사가 시행하는 것이 가장 적절하다. 먼저 혈관에 누출가능성이 없는 안전한 정맥 주사경로를 확보한 다음, 정맥주사 경로를 통하여 준비된 방사성의약품을 1~2분에 걸쳐 천천히 주입한 후 생리적 식염수 10~20ml 정도 더 투여하여 완전히 체내로 주입되게 한다. 투여

된 방사성의약품의 종류와 방사능량은 환자 기록지에 기술하여야 한다. 투여한  $\beta$ -선은 체내에서 이동거리가 짧아 환자의 몸 밖으로 방출되지 않아 의료진과 가족에게 방사선피폭을 거의 일으키지 않는다. 순수  $\beta$ -선을 방출하는 방사성의약품을 사용하거나 적은 양의  $\gamma$ -선을 방출하는 핵종을 사용할 때는 외래에서 투여가 가능하다.  $\gamma$ -선을 방출하는 방사성의약품을 높은 용량으로 사용할 때는 주위 사람들에게 방사선피폭을 일으킬 수 있어 납유리 등을 이용한 차폐가 필요할 수 있다. 순수  $\beta$ -선만 방출하는 경우에도 제동 X-선 (bremsstrahlung X-ray) 발생으로 인하여 불필요한 피폭이 발생될 수 있으므로 주의가 필요하다. 투여된 방사성동위원소의 체외 배설은 주로 신장을 통해 소변을 배출되므로 환자에게 적절한 소변 처리법의 교육이 필요하다. 또한 기술시 발생된 방사성 폐기물들은 정확히 수거하여 보관한 후 일정 기간이 경과한 후 방사선안전보고서에 작성된 대로 적절하게 폐기 처리하여야 한다. 방사성동위원소를 투여 받은 환자가 사망한 경우 사체 처리인원의 피폭에 대하여서는 발표가 없으나, <sup>89</sup>Sr을 투여 받은 환자를 부검한 부검의의 피폭은 거의 없다고 알려져 있다.<sup>46)</sup>

## 환자의 추적관찰

환자의 추적관찰은 환자의 원발 악성질환을 치료하는 임상가가 시행하는 것이 일반적이다. 말초혈액의 혈구수의 관찰은 적어도 6주간 매주 시행되어야 하며, 혈구수가 감소된 후 정상으로 회복될 때까지는 지속적으로 시행되어야 한다. 혈구수가 치료 시행 전 정도로 회복되지 않는 경우도 있으며, 일반적으로 재 치료는 3개월 이내에 시행하지 않는다. 혈액 및 소변내 뼈흡수 및 뼈형성 표지자의 측정을 통하여 방사성 동위원소 치료의 효과를 평가할 수 있다고 알려져 있다.<sup>47)</sup> 혈청 procollagen type I C-terminal peptide 는 방사성 동위원소 치료효과가 높은 환자에서 더 높게 증가된다고 보고되었으며, 소변내 pyridium collagen crosslinks pyridinoline 과 deoxypyridinoline으로 방사성동위원소 치료효과를 평가한 보고도 있다.<sup>48)</sup>

## 결론

전이성 뼈종양에서 뼈통증 해결을 위한 방사성동위원소 치료가 단독으로 혹은 항암제 등과 동반치료시 효과가 있다는 것이 여러 연구에서 증명되고 있으며, 점차적으로 임상적인 관심이 증가되고 있다. 주된 부작용은 골수 억제이며, 이로 인하여 투여할 수 있는 최대 방사능량이 정해지게 된다. 사용되는 방사성동위원소들은 비슷한 통증경감 효과와 부작용을 가지고 있어, 비용이나 준비의 편리성에 의해 방사성동위원소를 선택하는 경향이다. 뼈스캔상 섭취가 관찰되는 다발성 뼈전이 병변이 좋은 대상으로 예측되고 있으나, 아직 어떤 범주의 환자에서 치료 효과가 가장 높은지, 어떠한 방사성동위원소의 이용이 비용-효과 측면에서 최선인지에 대한 명확한 자료가 부족한 상태이므로, 향후 뼈전이에 대한 방사성의약품 치료에 대한 연구가 필요한 상태이다.

## References

1. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet oncol* 2005;6:392-400.
2. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
3. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol* 1995;5(suppl 1):1-10.
4. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1353-8
5. Lipton A, Costa L, Ali SM, Demers LM. Bone markers in the

- management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2001;27:181-5.
6. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience* 2000;98:585-98.
7. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992;38:397-421.
8. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer* 2002;2:201-9.
9. Urch C. The pathophysiology of cancer-induced bone pain: current understanding. *Palliat Med* 2004;18:267-74.
10. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42:895-906.
11. World Health Organization. *Cancer Pain Relief and Palliative Care: Report of a WHO Expert Committee*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990.
12. LoRusso P. Analysis of skeletal-related events in breast cancer and response to therapy. *Semin Oncol* 2001;28(4 suppl 11):22-27.
13. McCloskey EV, MacLennan I, Drayson M, Chapman C, Dunn J, Kanis JA. Effect of clodronate on morbidity and mortality in myelomatosis. *Br J Haematol* 1998;100:317-25.
14. Powles TS, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219-24.
15. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urol Clin North Am* 1999;26:391-402.
16. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985;55:1468-72.
17. Epstein M, Stewart BH, Antunez AR, et al. Half and total body irradiation for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1979;122:330-2.
18. Hoskin PJ. Radiotherapy in the management of bone pain. *Clin Orthop* 1995;312:105-19.
19. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, et al. Single dose half body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 1986;58:29-36.
20. Steenland E, Lee J, van Houwelingen H, et al. The effect of single fraction compared to multiple fractions in painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiat Oncol* 1999;52:101-9.
21. Hoskin PJ, Ford HT, Harmer CL. Hemibody irradiation for metastatic bone pain in two histologically distinct groups of patients. *Clin Pathol* 1991;1:67-9.
22. Hoskin PJ, Stratford MRL, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000;355:1428-9.
23. Tannock I. Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 1985;3:1013-21.
24. Robinson RG, Blake GM, Preston DF, et al. Strontium-89: treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *Radiographics* 1989;9:271-81.
25. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, et al. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12:447-54.
26. Laing AH, Ackery DM, Bayly RJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991;64:816-22.
27. 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;16:238-42.
28. Kasalicky J, Krajska V. The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1362-7.
  29. Dafermou 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;28:788-98.
  30. Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, et al. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1988;14: 349-51.
  31. Tu S, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-41.
  32. O'Sullivan JM, McCready VR, Flux G, et al. High activity Rhenium-186 HEDP with autologous peripheral blood stem cell rescue: a phase I study in progressive hormone refractory prostate cancer metastatic to bone. *Br J Cancer* 2002;86:1715-20.
  33. Dickie GJ, Macfarlane D. Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma. *Australas Radiol* 1999;43:476-9.
  34. Nair N. Relative efficacy of <sup>32</sup>P and <sup>89</sup>Sr in palliation in skeletal metastases. *J Nucl Med* 1999;40:256-61.
  35. Sciuto R, Festa A, Pasqualoni R, et al. Metastatic bone pain palliation with 89-Sr and 186-Re-HEDP in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:101-9.
  36. Liepe K, Franke WG, Kropp J, et al. Comparison of rhenium-188, rhenium-186-HEDP and strontium-89 in palliation of painful bone metastases. *Nuklearmedizin* 2000; 39:146-51.
  37. Eary JF, Collins C, Stabin M, et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation. *J Nucl Med* 1993;34:1031-6.
  38. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002;20:189-96.
  39. Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer* 1991;27:1084-6.
  40. 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;16:1574-81.
  41. 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;28:788-98.
  42. Han SH, Zonneberg BA, de Klerk JM, et al. <sup>186</sup>Re -etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1999;40:639-42.
  43. Liepe K, Hliscs R, Kropp J, et al. Dosimetry of <sup>188</sup>Rehydroxyethylidene diphosphonate in human prostate cancer skeletal metastases. *J Nucl Med* 2003;44:953-60.
  44. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. Repeated bone targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high- energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003;21:2869-75.
  45. Srivastava SC, Atkins HL, Krishnamurthy GT, et al. Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic diethylenetriaminepentaacetic acid: a phase I/II clinical study. *Clin Cancer Res* 1998;4:61-8.
  46. Schraml FV, Parr LF, Ghurani S, Silverman ED. Autopsy of a cadaver containing strontium-89-chloride. *J Nucl Med* 1997;38:380-2.
  47. Papatheofanis FJ. Quantitation of biochemical markers of bone resorption following strontium-89 chloride therapy for metastatic prostate carcinoma. *J Nucl Med* 1997;38:1175-9.
  48. Papatheofanis FJ. Serum PICP as a bone formation marker in 89Sr and external beam radiotherapy of prostatic bony metastasis. *Br J Radiol* 1997;70:594-8.