

Review Article

# 암의 다발성 뼈 전이의 방사성동위원소 치료

최 상 규

단국대학교 의과대학 방사선종양학교실

## The Radiopharmaceutical Therapy for Multiple Bone Metastases of Cancer

Sang Gyu Choi, M.D.

Department of Radiation Oncology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Multiple bone metastases are common manifestation of many malignant tumors such as lung cancer, breast cancer, prostate cancer and renal cell carcinoma. Bone metastasis is secondary cancer in the bone, and it can lead to bone pain, fracture, and instability of the weight bearing bones, all of which may profoundly reduce physical activity and life quality. Treatment for bone metastasis is determined by multiple factors including pathology, performance status, involved site, and neurologic status. Treatment strategies for bone metastasis are analgesics, surgery, chemotherapy and radiotherapy. External beam radiotherapy has traditionally been an effective palliative treatment for localized painful bone metastasis. However, in some cases such as multiple bone metastases, especially osteoblastic bone metastasis originated from breast or prostate cancer, the radiopharmaceutical therapy using <sup>89</sup>Sr, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>153</sup>Sm and <sup>117m</sup>Sn are also useful treatment option because of administrative simplicity (injection), few side effects, low risk of radiation exposure and high response rate. This article offers a concise explanation of the radiopharmaceutical therapy for multiple bone metastases.

**Key Words:** Neoplasm metastasis, Radiopharmaceuticals, Radiation oncology

### 서 론

암의 뼈 전이는 진행된 악성종양 환자들이 드물지 않게 경험하며 보고에 의하면 폐암과 갑상선암은 병의 진행과정 중 40%가 뼈 전이를 일으키며 유방암과 전립선암은 70%가 뼈 전이를 일으킨다(1). 임상적으로 아무 증상이 없는 경우도 있으나 결국 전이 병변의 진행으로 통증, 병적 골절, 그리고 침범의 부위에 따라 척수신경

압박 등 여러 가지 합병증을 동반하며 특히 뼈 전이로 인한 통증은 암환자가 경험하는 가장 흔한 통증의 원인으로 결국 암환자의 전신 수행능력을 떨어뜨리고 삶의 질을 낮추게 된다(2-4). 암의 3대 표준요법 중 하나인 방사선 치료는 암 치료에서 단독 혹은 타치료와 병용하여 근치적 혹은 보조적 요법, 그리고 증세 완화 목적 치료 등으로 이용되고 있는데 특히 국소적인 뼈 전이에 효과적인 치료로 ① 통증 완화, ② 마약성 진통제 사용 억제, ③ 척수 신경 압박 완화, ④ 삶의 질 증가를 목적으

Received October 27, 2014, Revised November 14, 2014, Accepted November 18, 2014

Correspondence to: Sang Gyu Choi

Department of Radiation Oncology, Dankook University College of Medicine, 359 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea

Tel: +82-41-550-3866, Fax: +82-41-550-6955, E-mail: am2ran@gmail.com

The present research was conducted by the research fund of Dankook University in 2014.

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 한다(5). 다발성 뼈 전이의 경우 국소 방사선 치료를 침범 부위 별로 시행하거나 광역조사 방사선 치료를 하기도 하지만 특히 골 형성 전이를 자주 보이는 유방암과 전립선암의 경우 골 조직에 친화적이며 짧은 유효거리를 가진  $\beta$ -선과  $\gamma$ -선의 방사선을 내는 방사성동위원소를 이용하여 빠르고 효과적인 통증 경감효과를 보이고 있다. 이에 본고에서는 암의 다발성 뼈 전이에서 외부 방사선 치료와 방사성동위원소를 이용한 치료에 대해 알아보려고 한다.

## 본 론

### 1. 병태생리

뼈는 정상적으로 파골세포(osteoclast)와 골모세포(osteoblast)의 지속적인 상호작용으로 리모델링을 진행하는데 인터루킨-1 (IL-1)이 파골세포를 활성화하면서 뼈의 재흡수가 발생하고 동시에 transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), insulin-like growth factor II (IGF-II) 등의 성장인자가 분비되어 골모세포가 증식하고 분화하여 재흡수된 부위에서 새로운 뼈의 생성이 발생하며 결국 뼈의 강도와 원형이 유지된다(6-8). 뼈 전이는 암세포가 원발 부위에서 떨어져 나와 서로 모여서 혈류를 따라 뼈의 원위부 모세혈관의 내피세포에 부착하여 결과적으로 뼈의 골수에 정착하여 증식하게 되어 발생한다. 또한 뼈 기질에서 분비되는 다양한 사이토카인과 성장인자들이 암세포의 성장을 촉진하는데 이러한 과정을 거쳐 암세포가 뼈 기질에 정착하면 다양한 성장인자들을 분비하여 주로 파골세포를 자극하여 정상적인 리모델링을 방해하게 되며 결국 뼈의 과도한 뼈 흡수가 발생한다(8,9). 암의 뼈 전이는 크게 골 용해성 전이와 골 형성 전이로 분류되는데 골 용해성 전이(osteolytic metastasis)는 정상 뼈 조직의 파괴가 뚜렷하게 나타나며 암세포에서 분비하는(Parathyroid hormone-related protein, PTHrP), IL-6 등에 의해 파골세포가 활성화되어 발생하는 것으로 생각되며 골형성 전이(osteoblastic metastasis)는 암세포들이 분비하는 TGF- $\beta$ 와 같은 인자들이 골모세포의 활성도를 증가시켜 골 형성이 촉진되어 발생하며 이는 골의 재흡수를 촉진시키는 것으로 알려져 있는데 골의 재흡수 부위와 골의 침착부위가 달라 골의 강도가 감소하게 되고 병적 골절이나 척추 압박골절 등의 위험성이 높아진다(2,8,9).

### 2. 뼈 전이와 통증

암의 뼈 전이로 인하여 발생하는 통증의 기전은 잘 밝혀져 있지 않으나, ① 파골세포의 활동성과 관련되어 발생하는 낮은 pH (4.0~5.0)가 감각 신경을 직접 자극하여 통증 발생, ② 암세포에서 유도되는 다양한 면역세포(prostaglandin, TNF- $\alpha$ , interleukin-1, interleukin-6)들이 통증에 대한 감각신경의 역치를 낮추거나 직접 자극하여 통증을 유발, ③ 말초와 중추 신경계의 암성 통증에 대한 역치의 변화, ④ 기계적 자극에 대한 구조적인 불안정성, ⑤ 뼈 전이 자체에 의한 골 용해(osteolysis), ⑥ 암세포가 직접 신경을 침범하거나 손상시켜서 통증 유발 등이 가능한 기전으로 제시되고 있다(3,10-13). 암성 통증은 대개 천천히 진행하며 통증부위가 명확하고 밤에 심해지는 특성을 보이며 침범 부위에 따라 체위변동에 의한 통증이 다르게 나타난다(14).

### 3. 뼈 전이로 인한 통증의 외부 방사선 치료

1) **통증 완화 기전:** 방사선 치료 시 뼈 전이로 인한 통증감소의 기전은 직접적으로 암세포를 사멸시키는 것이 주된 원인이지만 아직 명확히 밝혀져 있지는 않은데 일부 보고에 의하면 방사선 치료가 ① 파골세포의 활성화와 골의 재흡수를 억제하며, ② 암세포의 숫자를 줄여서 종양 부피를 감소시키고, ③ 뼈에서 종양을 제거하여 뼈 형성 반응을 통한 손상된 뼈 조직을 복구하여 진통 효과를 일으키는 것으로 생각되고 있다(15-18). 그러나 급속한 치료 반응과 방사선량-반응관계의 부재와 같은 측면에서 종양의 부피감소만이 통증 완화의 주된 기전이라고 보기는 어렵다(15).

2) **외부 방사선 치료(External Beam Radiotherapy):** 고식적 목적의 외부 방사선 치료(External Beam Radiotherapy)는 일반적으로 부작용이 적고 짧은 치료 기간으로 효과적인 통증 조절이 가능한 비수술적 요법으로 주로 국소적인 뼈 전이로 인한 통증의 경우에 시행하는 표준치료이다. 외부 방사선 치료로 인한 통증의 감소 효과는 50~90%를 보이며 10~50%에서 통증이 완전히 사라지며 80%는 뼈의 재생(reossification)이 일어나고 부작용은 대개 경하며 일시적이다. 방사선 치료의 적절한 선량이나 기간에 대해서 아직 논란이 있으나 8 Gy/1 fx, 20 Gy/5 fx, 30 Gy/10 fx 등이 가장 흔한 치료 방법이다(19,20). 단선량 방사선 치료에 대한 초기의 무작위 연구에서 Jeremic 등(21) 단선량 치료군을 4 Gy, 6 Gy 그리고 8 Gy 세 군으로 나누어 비교하였고 Hoskin 등(22)은 4 Gy와 8

Gy 두 군으로 비교하였는데 두 연구 모두 8 Gy 군이 4 Gy 군에 비해 높은 통증완화를 보였다고 보고하여 적절한 통증완화에 필요한 방사선량의 역치선량이 존재함을 시사하고 있다. 단선량과 다분할 방사선 치료를 비교한 비교적 최근의 대단위 무작위 전향적 연구에서 Dutch 연구(23)는 1,181명의 유방암, 폐암 그리고 전립선암 환자들을 대상으로 8 Gy를 1회 조사한 군과 24 Gy를 6회에 걸쳐 조사한 두 군을 비교하였는데 두 군간에 통증완화의 전체반응이나 완전반응률에서 차이가 없었으나 병적골절률과 재치료율은 8 Gy 군에서 더 높게 나타났으며 유방암과 전립선암 환자에서 폐암이나 다른 부위의 암에 비해 완전반응률이 높았음(44% and 41% vs. 21% and 16%)을 보고하였고, RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 97-14 연구(24) 유방암과 전립선암 환자들을 대상으로 8 Gy를 1회 조사한 군과 30 Gy를 10회에 걸쳐 조사한 두 군을 비교하였는데 Dutch연구와 마찬가지로 통증완화의 완전반응률이나 부분반응률이 차이가 없었으며 두 군간에 병적 골절률이나 재치료율도 차이가 없었다. 이후 많은 무작위 전향적 연구들을 통해 ① 8 Gy 단선량 조사와 다분할치료 비교 시 통증감소는 차이가 없었고, ② 재치료율은 치료기간이 짧은 경우에 2~3배 높았으며, ③ 방사선량-반응 사이에 상관관계가 없었다(25-30). 따라서 기대 여명이 짧고, 다발성 전이가 있어 전신 상태가 불량한 경우는 8 Gy 단선량 방사선 치료가 적절하고 전이가 뼈에만 국한되어 있고 전신 상태가 양호하면서 기대 여명이 긴 환자의 경우 다분할 방사선 치료(30 Gy/10 fx)이 권장된다.

3) 다발성 뼈 전이의 광역조사면 외부 방사선 치료: 광역조사면(Wide field radiotherapy) 방사선 치료는 국소 방사

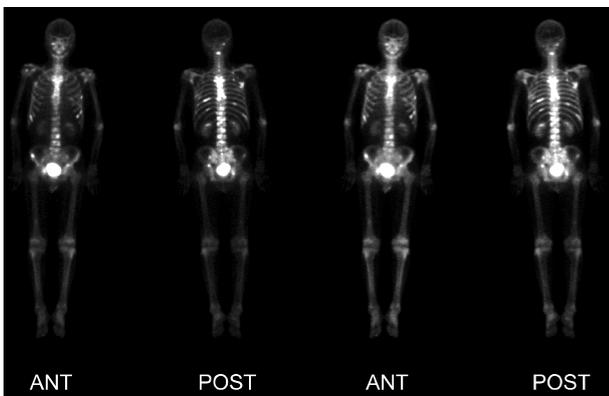


Figure 1. Anterior and posterior bone scanning using <sup>99m</sup>Tc-MDP images of a patient with prostatic cancer. Bone scan revealed increased tracer uptake in spines, ribs, and pelvic bones.

선 치료와 달리 단일조사면 내에 다발성 전이 병변을 모두 포함하는 치료로 상반신 혹은 하반신을 그 대상으로 한다. 단선량 광역조사면 방사선 치료에 대한 후향적 혹은 전향적 연구들은 방사선 치료 종료 후 24~48 시간 내에 70~80%의 통증 완화율을 보고하고 있다(31-33). 부작용은 대개 경미하여 경한 골수기능 저하를 보이며 하반신 치료의 경우 오심이나 구토와 같은 위장관 증상을, 상반신 치료에서는 경한 폐 독성을 보일 수 있는데 이런 부작용을 최소화하기 위해 각각 8 Gy 1회, 6 Gy 1회 치료가 권장된다(31-33). 단선량 조사의 경우 나타나는 부작용을 줄이기 위해 다분할 조사를 실시할 수 있는데 29명의 환자를 대상으로 다분할 광역조사면 방사선 치료에 대한 무작위 전향적 연구에 의하면 단선량 조사와 다분할 광역조사면 방사선 치료(30 Gy/10 fx)를 비교하였을 때 1년 통증 경감율과 재치료율이 후자에서 우월하였음을 보고하였고(34) 499명의 환자를 대상으로 국소방사선 치료군(30 Gy/10 fx)과 국소 방사선 치료와 단선량 광역조사면 치료를 병용한 군을 비교한 RTOG 8206 연구에서는 후자가 전이 진행을 늦추고, 재치료율이나 반응유지기간도 유의하게 낮추었음을 보고하여(35) 환자 상태나 전이의 범위에 따라 적절한 선택이 필요하다(Figure 1,2).

#### 4. 방사성동위원소 치료

다발성 골 전이 시 전이 부위마다 국소적 방사선 치



Figure 2. T1 weighted spine MRI image in patient with prostatic cancer. Numerous bone metastasis revealed in spine with multiple level.

료를 시행하거나 광역조사면 방사선 치료를 시행하기도 하지만 부작용이나 치료기간 등으로 인한 문제가 있어 방사성동위원소 치료를 고려할 수 있는데 방사성동위원소 치료는 약 70년 전부터 시행되어 P<sup>32</sup>는 1936년부터, Sr<sup>89</sup>는 1941년부터 사용되었는데 P<sup>32</sup>의 경우 심각한 골수 부작용 등으로 현재는 거의 사용되지 않고 있다(36-39). 현재 주로 사용되는 동위원소는 <sup>89</sup>Sr, <sup>153</sup>Sm, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re 등이며 이들 핵종은 β-선이나 감마선을 방출하여 전이 병변의 통증을 완화시킨다(Table 1).

방사성동위원소의 치료는 전이 병변의 침범 정도, 반감기, 전이 병변의 크기, 골수 기능의 상태, 동위원소의 비용 등을 고려하여 전신 수행능력이 좋고, 전이 개수가 많지 않으며 이전의 약물치료나 외부 방사선 치료에 통증 완화 반응이 작은 경우 <sup>89</sup>Sr이 권장되며 전이 병변이 광범위하고 골수기능이 좋지 않으면 <sup>186</sup>Re이나 <sup>153</sup>Sm가 적합하다(40). 주 적응증은 특히 유방암이나 전립선암의 골형성 다발성 전이가 주 대상이며 골 용해성 전이의 경우 방사성동위원소의 섭취와 정체가 낮아 전이

병변에서 효과적인 방사선량을 유지하기 어려워 반응이 좋지 않다(41). 적절한 치료 효과를 얻기 위해서는 다음의 조건을 충족하는 것이 요구되는데 ① 임상적인 통증의 위치가 뼈 스캔 병변의 위치와 일치해야 하며, ② 치료 전 혈액학적으로 헤모글로빈 >90 g/L, 백혈구 >4×10<sup>9</sup>/L 그리고 혈소판 >100×10<sup>9</sup>/L일 것, ③ 신장 기능이 urea <12 mmol/L, creatinine <200 mmol/L일 것 등이다. 따라서 골수기능 저하, 신장 기능 저하, 임신 등은 절대적 혹은 상대적 금기이며, 골절이나 척수압박 증후군 등 또한 수술이나 응급 외부 방사선 치료가 우선 필요한 상태로 방사성동위원소 치료가 고려대상이 아니다(Table 2).

1) <sup>89</sup>Sr: Sr은 칼슘과 같은 2가 양이온으로 정맥 주사 후 뼈의 hyaroxyapatite와 결합하는데 <sup>89</sup>Sr은 뼈 전이에 FDA에서 처음 인정한 치료제로 <sup>89</sup>Sr은 칼슘 유사체로 체내에 흡수되면 골 조직에 쉽게 분포하며 골수보다 거의 10배 정도 높게 전이 병변에 흡수되며 주로 신장을 통해 체외로 배설된다(41). <sup>89</sup>Sr은 γ-선을 거의 내지 않

Table 1. Comparison of Radiopharmaceutical Agent for Multiple Bone Metastasis.

Isotope	Half-life	Soft-tissue range	β-energy (Max)	γ--emission	β-energy (Mean)	Response time	Response duration
<sup>89</sup> Sr	50.5 d	2.4 mm (Max 7 mm)	1.49 (100%) MeV	N	0.58 MeV	21 d	20 w
<sup>186</sup> Re	3.7 d	2.4 mm	1.07 MeV	Y	0.349 MeV	7 d	8 w
<sup>188</sup> Re	0.7 d	3 mm (Max 10.4 mm)	2.12 MeV	Y	0.76 MeV	7 d	8 w
<sup>153</sup> Sm	1.95 d	0.6 mm (Max 3.4 mm)	0.81 MeV	Y	0.23 MeV	2~7 d	8 w
<sup>117m</sup> Sn	13.6 d	0.3 mm	No	Y	No	7 d	4 w
<sup>177</sup> Lu	6.7 d	-	0.497 MeV	Y	-	-	-
<sup>175</sup> Yb	4.18 d	-	0.47 MeV	Y	-	-	-
<sup>170</sup> Tm	128.6 d	5 mm	0.968 MeV	Y	-	-	-

Table 2. Checklist before Therapy and Contraindication.

Checklist/Indication	Contraindication
Severe pain despite analgesics	Pregnancy or breast feeding
Recent positive bone scintigraphy within 8 weeks	Acute or chronic renal failure
Positive correlation between osteoblastic lesions and painful sites	Spinal cord compression : surgery or external RT recommend
No chemotherapy or external XRT in the past 4~12 weeks	Severe B.M suppression
Life expectancy more than 12 weeks	Refusal of patient
Hematologic criteria	Extensive extraosseous metastasis
Hemoglobin >90 g/L	Poor performance status (ECOG PS) 3, 4
WBC >4×10 <sup>9</sup> /L	
Platelet >100×10 <sup>9</sup> /L	
Renal function criteria	
Urea <12 mmol/L	
Creatinine <200 mmol/L	

XRT: external beam radiation therapy, WBC: white blood cell, RT: radiation therapy, ECOG PS: The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

기 때문에 감마 카메라 영상을 얻을 수가 없으며 충분한 반감기를 가진  $\beta$ -선만을 방출하여 효과적으로 뼈 전이의 통증을 완화하는데 전이 병변에서의 반감기는 50.5일로 정상 뼈 조직에서의 14일에 비해 매우 길며 유효 투과 범위는 조직에서 7 mm, 뼈에서 3~4 mm 정도이다(42,43).

일반적인 치료 용량은 4 mCi (148~150 MBq) 또는 0.04 mCi/kg이며 선량-반응 사이에 직접적인 상관 관계가 있는지 아직 불명확하나(39,42,44) 일부 후향적 보고들은 투여량이 높을수록 반응률이 높았다고 보고하여 향후보다 많은 전향적 연구가 필요하다고 생각된다(45). 치료에 대한 반응은 57~92%로 보고마다 다양하며 일반적으로 70% 전후에서 통증 완화를 보이는 것으로 보고되고 있으나 Finlay 등의 연구에 의하면 14~52% (중양값 25%)는 치료에 반응이 없었음을 보고한바 있다(2). 치료에 대한 반응은 대개 치료 시작 2주 내에 시작되고 6주경에 최고의 반응을 보이며 4개월에서 15개월까지 반응 유지기간을 보인다고 알려져 있다.

$^{89}\text{Sr}$ 에 대한 제3상 전향적 무작위연구에서 Sciuto 등(46)은 호르몬 불응성 전립선암의 뼈 전이 환자를 대상으로  $^{89}\text{Sr}$  plus cisplatin와  $^{89}\text{Sr}$  plus placebo를 비교하였는데 통증 경감률은 시스플라틴 군에서 91%, 위약 군에서 63%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였으며 통증 경감 유지 기간도 시스플라틴 군에서(120일 vs. 60일) 유의하게 길었으나 두 군간에 생존기간을 차이가 없었음을 보고하였고, Porter와 McEwan(47)은 역시 전립선암의 뼈 전이 환자를 대상으로 시행한 무작위 이중맹검 연구에서  $^{89}\text{Sr}$  400 MBq plus 국소 방사선 치료와 국소 방사선 치료 plus placebo를 비교하였는데  $^{89}\text{Sr}$ 투여 군에서 통증 소실률이 40%, 국소 방사선 치료 군이 23%로 나타났고 진통제 복용 중단율은 전자 17%, 후자의 2%를 보였다고 보고하였으며, 203명의 전립선암 뼈 전이 환자를 대상으로 한 Oosterhof 등(48)의 연구에서는  $^{89}\text{Sr}$  150 MBq과 방사선 치료 두 군을 비교하였는데 두 군간에 통증 완화율의 차이는 없었고 중앙 생존기간은 통계학적인 의미는 없었으나  $^{89}\text{Sr}$  군이 11개월, 방사선 치료 군이 7개월로 나타났다.

$^{89}\text{Sr}$  사용에 의한 부작용은 미미하며 회복이 가능하다. 약 10~15%의 환자에서는 일시적으로 통증이 증가하는데 약제 투여 후 72시간 내에 발생하며 통상적인 진통제로 제어가 충분히 가능한데 이를 Flare phenomenon이라고 일컫는데 이러한 현상이 나타나는 경우 임상적으로 통증 완화 효과가 좋은 것으로 알려져 있다(3). 가

장 혼한 부작용은 골수기능 억제인데 보고에 의하면 대상 환자의 절반 이상에서 백혈구와 혈소판의 11~65%가 감소하며 8~12주 정도면 정상으로 회복되는 것으로 알려져 있고 G3 - G4 독성의 심각한 부작용은 매우 드물며 일부 연구에 의하면 외부 방사선 치료와 비교하여 혈액학적 부작용은 비슷한 것으로 나타났다(49).

2)  $^{186}\text{Re}$ :  $^{186}\text{Re}$ 은 망가니즈(Mn), 테크네튬(Tc)과 함께 주기율표에서 7족(7B족)에 속하는 은백색의 금속으로 주로  $\beta$ -선을 방출하며 연부조직 침투범위는 1.1 mm이며(최대 4.5 mm), 9% 정도에서  $\gamma$ -선을 내기 때문에 감마카메라 영상을 얻을 수 있으며 반감기는 3.7일로  $^{89}\text{Sr}$ 에 비해 짧다(2).  $^{186}\text{Re}$ 은 bisphosphonate hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP)와 결합하여 사용하는데 이 결합체는 가수분해 반응에 의하여 형성된 hydroxide bridges형태로 hydroxyapatite crystal에 결합하는 것으로 알려져 있다.  $^{186}\text{Re}$ -HEDP는 혈장에서 41시간의 반감기를 거쳐 24시간 이내에 소변으로 배설된다(49). 연구에 의하면 약제 투여 후 통증 완화는 1~3주 후에 나타나고 5~12개월 동안 지속되며 일시적으로 통증이 악화되는 flare phenomenon은 10% 정도이다(2,50).

일반적인 치료용량은 1295 MBq (35 mCi)이며  $^{186}\text{Re}$ -HEDP에 대한 무작위연구에서 위약군에 비해 높은 통증 경감률(중양값; 27% vs. 13%)을 보인 것으로 나타났고 일반적으로 통증 반응률은 80% 내외로  $^{186}\text{Re}$ -HEDP의 최대 허용선량은 2960 MBq로 선량과 통증 경감률의 직접적인 상관관계는 없는 것으로 알려져 있다(51-53). 일부 5,000 MBq 전후의 고선량치료를 위한 연구는 대상 환자의 20~29%에서 PSA (prostate specific antigen) 감소가 관찰되고 5.6개월의 반응유지기간을 보인 반면 선량이 높을수록 혈소판감소 등 골수기능 억제가 높았음을 보고하였다(54) 주된 부작용은 혈소판 감소 및 백혈구 감소이며 임상적으로 문제가 되는 경우는 드물다.

3)  $^{188}\text{Re}$ :  $^{188}\text{Re}$ 은 Re에서 유도된 또 다른 동위원소로 반감기는 전신에서 12시간, 뼈 전이 병변에서 16시간으로  $^{186}\text{Re}$ 보다 짧다. 선량 반응 연구에서 최대 견딜 수 있는 선량은 3.3 GBq이며 방사선 동위원소 중 최고 에너지(최대 2.12 MeV)의  $\beta$ -선을 방출하기 때문에 뼈에서 10.4 mm의 가장 높은 투과 범위를 가진다(2,55). 약제 투여 후 환자의 60~77%에서 통증 완화를 보이며 이중 통증 소실률은 16~25%로 보고되고 있는데 Palmedo 등은 64명의 전립선암 환자를 대상으로  $^{188}\text{Re}$ -HEDP 70~90 mCi를 한차례 투여한 군과 8주 간격으로 두 차례 투여한 군을 비교하였는데 반복투여 군이 일회 투여 군에 비해 통증

경감률이 높았으며(92% vs. 60%), 통증 경감 유지기간도 반복투여 군에서 더 길게 나타났고(5.7 개월 vs. 2.6 개월) PSA 감소율이나 중앙 생존 기간도 의미 있게 반복투여 군에서 높았으며 특히 처음 투여에서 무반응이었던 일부 환자의 경우 재투여 시 효과적으로 통증 경감 반응을 보여 금기가 없는 경우 반복치료도 충분히 고려할 수 있다고 생각된다(56). 가장 흔한 부작용은 혈소판 감소와 백혈구 감소이며 3개월 내에 대부분 정상으로 회복되며 임상적으로 심각한 경우는 드물다.

**4)  $^{153}\text{Sm}$ :**  $^{153}\text{Sm}$ 은 원자로서  $^{152}\text{Sm}$ 과 중성자를 충돌시켜 얻어지는데 뼈에 대한 친화성이 없어 EDTMP (ethylenediamine-tetramethylene phosphonic acid)에 표지하여 이용하며 투여 후 특히 골형성이 빠른 뼈 부위에 집적되기 때문에 뼈 전이 부위는 정상 뼈 조직에 비해 5배 높은  $^{153}\text{Sm}$ 이 집적되어 암 세포에 지속적인 방사선 피폭을 하게 된다. 정맥투여 5시간 후면 투여량의 1% 미만이 혈류에 남게 되며 6시간 후면 신장을 통해 배출된다.  $^{153}\text{Sm}$ 은 물리적 반감기가 1.9일이며 0.23 MeV의  $\beta$ -선을 방출하여 연부조직 투과범위는 0.55 mm로 매우 짧다(57). 일부는 103 KeV의  $\gamma$ -선을 방출하여 감마 카메라 영상을 얻을 수 있다(58).  $^{153}\text{Sm}$ 은 반감기가 짧아서 취급이 용이하고, 분할치료가 가능하며, 낮은 조직 투과력 때문에 골수에 미치는 방사선독성이 적고 연부조직이나 간에 축적되지 않는다는 장점을 가진다. 권장되는 치료 선량은 1.0 mCi/kg (37 MBq/kg)를 1분에 걸쳐서 정맥 주사하며 약제 투여 후 48시간에서 7일 이내에 통증 경감이 시작되며 치료에 대한 통증 완화율은 30~85%로 다양하다(59,60). 선량-반응에 대한 일부 무작위 연구에 의하면 37 MBq/kg의 고선량 치료군이 18.5 MBq/kg의 저선량이나 플라시보군에 비해 통증 경감률이나 생존율, PSA 감소율에서 의미 있게 좋은 결과를 보였다(61). 흔한 부작용은 혈소판 감소와 백혈구 감소이며 약제 투여 3~4주 후에 43~60%의 감소율을 보였고 투여 8주에 정상화되는 것으로 보고되고 있다(61). 필요 시 적어도 첫 투여 6~8주 후에 반복 투여가 가능한데 연구에 의하면 반복투여군이 단일투여군에 비해 통증 경감이나 생존율이 높았으나 60%에서 수혈이 필요할 정도의 골수기능 저하를 보였고(62) 일부 연구에서는 상반된 결과를 보여 재치료 시보다 적절한 환자를 선택하는 것이 필요하다고 생각된다.

**5)  $^{117\text{m}}\text{Sn-Pentetate}$ :**  $^{117\text{m}}\text{Sn-Pentetate}$ 은 아직 실험적인 약제로 임상적인 유용성은 아직 불명확한데 물리적 반감기는 13.6일이며 핵이성체 전이(isometric transition)를 일

으켜서 156 KeV  $\gamma$ -선을 방출하고 전이전자(conversion electron)를 생성하여 치료 효과를 내는데 연부조직에서 0.2~0.3 mm의 아주 짧은 투과범위를 가지기 때문에 골수 부작용이 적다는 것이 특징이다(63). 골 조직에 집적되는 기전은 hydroxyapatite와 가수분해 반응을 하거나 산화주석(stannous oxide)이 뼈에 침전하여 발생하는 것으로 추정된다. 일반적으로 444 MBq (12 mCi/70 kg) 이상의 용량이 사용되는데 연구에 의하면 용량-반응 사이의 직접적인 상관관계는 없으며 다른 약제보다 통증 경감반응이 빨리 나타나서 약제 투여 후 1주 내에 통증이 경감한다는 보고가 있고 통증 경감률은 75% 정도로 보고되고 있다(64).

**6)  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$ :**  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  (ethylenediaminetetramethylenephosphonic acid)는 6.73일의 반감기를 가진 원소로  $\beta$ -선(Max 497 KeV)과  $\gamma$ -선을 방출하며 임상적인 유용성은 아직 충분히 밝혀지지 않았다(65).

**7)  $^{175}\text{Yb-TTHMP}$ :**  $^{175}\text{Yb-TTHMP}$  (aminehexamethylenephosphonic acid)는 반감기가 4.18일로 임상적인 유용성은 아직 불분명하며 주로  $\beta$ -선을 방출하고(Max 470 KeV) 동물 실험에서 투여량의 70%가 골 조직에 집적하는 것으로 나타났다(66).

**8)  $^{170}\text{Tm-EDTMP}$ :**  $^{170}\text{Tm}$ 의 반감기는 128.6일로  $\beta$ -선을 방출하면서  $^{170}\text{Yb}$ 로 안정화되는데 이때 방출되는  $\beta$ -선은 최대 0.968 MeV의 에너지를 가지며 약 3%에서 감마선도 방출하여 골 스캔에서 영상을 얻을 수가 있다. 연부조직 침투 범위는  $^{89}\text{Sr}$ 보다 짧은 5 mm이며 골 친화력이 없어서 복합체형태인  $^{170}\text{Tm-EDTMP}$ 로 사용할 수 있으나 아직 실험적인 약제이다(67).

**9) 약제 투여 안전 관리:** 방사성동위원소는 방사능을 가진 물질을 인체에 직접 투여하는 치료로 원하지 않는 방사선 피폭이 발생할 수 있어서 늘 세심한 주의가 필요하다. 따라서 다음과 같은 과정이 필요한데 먼저 시술 전 누출가능성이 없는 안전한 말초정맥혈관을 확보하고, 용량이 계산된 방사성동위원소 약제를 1~2분에 걸쳐 천천히 정맥에 주입 후 10~20 ml의 생리 식염수를 투여하거나 경구로 500 ml의 수분을 섭취하게 한다.  $\gamma$ -선을 거의 방출하지 않거나 전혀 방출하지 않는  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{177\text{m}}\text{Sn}$ 의 경우에는 체내에서  $\beta$ -선의 유효 거리가 짧아 의료진이나 가족에게 방사선 피폭을 일으키지 않으며 외래에서 투여가 가능하나  $\gamma$ -선을 방출하는 약제는 용량에 따라 주위사람들에게 피폭을 일으킬 수 있어 납차폐 등이 필요할 수 있다. 약제 투여 후 4~6시간 동안 주사반응이나 급성 부작용 등이 있는지 관찰한다.

약제에 따라 다르기는 하나 대개 환자의 10% 정도에서 일시적으로 통증이 증가하는 Flare Phenomenon을 투여 72시간 내에 경험하게 되나 일시적이고 가역적인 경우가 대부분이다. 투여된 방사성동위원소 대부분은 신장을 거쳐 체외로 배출되기 때문에 소변처리에 대한 교육이 필요하며 시술로 인한 방사성 폐기물은 분쇄되지 않게 정확히 수거하여 보관한 후 법규에 따라 안전하게 폐기처리 하여야 한다.

치료 종료 후 방사선 피폭을 최소화하기 위해 다음과 같은 사항을 주의해야 한다. ① 성생활은 약제 투여 7일 동안 피할 것, ② 치료 후 적어도 6~12개월 동안 임신을 피할 것, ③ 요실금이 있는 경우 도뇨관을 삽입할 것(<sup>89</sup>Sr은 4일, <sup>153</sup>Sm은 24시간), ④ 배뇨 처리를 정확히 할 것 등이다. 가장 흔한 부작용인 혈소판 감소와 백혈구 감소에 대한 추적 관찰을 위해 처음 6주 동안은 매 1주마다 일반혈액검사를 하여 부작용의 정도를 확인하는 것이 권장되며 골수 기능 억제제는 대개 3개월 이내에 치료 전 수준으로 회복되는 것을 볼 수가 있으나 재치료가 필요한 경우 첫 투여 후 적어도 3개월의 간격을 두고 시행해야 한다.

## 결 론

다발성 뼈 전이로 인한 통증의 치료는 삶의 질이나 전신 수행 능력을 개선하는데 매우 중요하다. 주로 유방암과 전립선암의 골형성 뼈 전이 환자를 대상으로 다양한 방사성동위원소가 임상적으로 실제 치료에 사용되고 있으며 단독 요법과 항암화학요법과의 병용치료 등 다양한 연구에서 효과가 있다는 것이 보고되고 있다. 현재 사용되고 있는 방사성동위원소들은 대부분 베타선과 감마선을 방출하여 전이 병변에 주로 집적되고 유효 거리가 짧아 안정성이 매우 높으며 주된 부작용은 골수기능 억제이나 심각한 부작용은 매우 드물다. 치료 전 환자의 전이 상태와 기대 여명, 그리고 골수기능과 신장 기능을 적절히 평가하고 방사성동위원소의 반감기와 유효 거리, 그리고 경제적 비용 등을 고려하여 적절한 약제를 선택하고 투여하여야 할 것이다.

## 요 약

암의 다발성 뼈 전이는 폐암, 유방암, 전립선암, 신장암 등 다양한 암에서 흔히 관찰된다. 뼈 전이는 뼈에 발생한 이차적인 암으로 통증, 골절, 그리고 체중을 지지

하는 뼈의 불안정성을 유발할 수 있어 신체활동과 삶의 질을 저하시킨다. 뼈 전이 치료 시 병리조직소견, 환자의 전신 상태, 침범 부위, 그리고 환자의 신경학적 소견 등 다양한 요인을 고려하여 진통제, 수술, 항암화학요법 그리고 방사선 치료 등을 시행하게 된다. 외부 방사선 치료는 전통적으로 국소 뼈 전이로 인한 통증의 치료에 이용되어왔지만 특히 유방암이나 전립선암의 다발성 골형성 뼈 전이의 경우 <sup>89</sup>Sr, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>153</sup>Sm and <sup>117m</sup>Sn 등의 방사성동위원소를 이용한 치료가 시행되고 있는데, 약제 투여의 간편함, 낮은 부작용, 방사능 피폭위험에서의 안전성, 높은 치료 반응 등 다양한 장점을 가진 치료로 임상에서의 유용성이 점차 증가되고 있다.

**중심단어:** 다발성 뼈 전이, 방사선 치료, 방사성동위원소 치료

## REFERENCES

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
2. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6:392-400.
3. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
4. Coleman RE, Rubens RD. Bone metastases and breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1985;12:251-70.
5. Takahashi T, Nishimura K, Yamano T, Gika M. Role of palliative radiotherapy for bone metastasis. *J Palliat Care Med* 2014;4:171.
6. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45(8 Pt 2):1353-8.
7. 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.
8. Guise TA, Mundy GR. Cancer and bone. *Endocr Rev* 1998;19:18-54.
9. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655-64.
10. Honore PI, Rogers SD, Schwei MJ, Salak-Johnson JL, Luger NM, Sabino MC, 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.
11. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*

- 1992;38:397-421.
12. Mantyh PW, Clohisy DR, Koltzenburg M, Hunt SP. Molecular mechanisms of cancer pain. *Nat Rev Cancer* 2002;2:201-9.
  13. Sabino MA, Mantyh PW. Pathophysiology of bone cancer pain. *J Support Oncol* 2005;3:15-24.
  14. Buga S, Sarria JE. The management of pain in metastatic bone disease. *Cancer Control* 2012;19:154-66.
  15. Hoskin PJ, Stratford MR, Folkes LK, Regan J, Yarnold JR. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet* 2000;355:1428-9.
  16. Lin A, Ray ME. Targeted and systemic radiotherapy in the treatment of bone metastasis. *Cancer Metastases Rev* 2006;25:669-75.
  17. Smith HS. Radiation-induced analgesia in painful osseous metastases. In : Proceedings at the Capital District Pain Conference. Albany, NY, October 2005.
  18. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
  19. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-76.
  20. Feyer PC, Steingraeber M. Radiotherapy of bone metastasis in breast cancer patients - current approaches. *Breast Care (Basel)* 2012;7:108-12.
  21. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milicic B, Milisavljevic S, Nikolic N, et al. A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:161-7.
  22. Hoskin PJ, Price P, Easton D, Regan J, Austin D, Palmer S, et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992;23:74-8.
  23. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-9.
  24. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
  25. The Bone Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Bone Pain Trial Working Party. Radiother Oncol* 1999;52:111-21.
  26. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, et al. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75:54-63.
  27. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, et al. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-84.
  28. Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. *Radiother Oncol* 2008;89:150-5.
  29. Amouzegar-Hashemi F, Behrouzi H, Kazemian A, Zarpak B, Haddad P. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a randomized clinical trial in Iranian patients. *Curr Oncol* 2008;15:151.
  30. van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, Wiggenraad RG, Kievit J, de Haes H, et al. Single-versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:222-9.
  31. Salazar OM, Rubin P, Keller B, Scarantino C. Systemic (half-body) radiation therapy: response and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:937-50.
  32. Salazar OM, Sandhu T, da Motta NW, Perez Escutia MA, Lanzós-Gonzales E, Mouelle-Sone A, et al. Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized Phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:765-75.
  33. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR, Komaki R, Poulter C, Newall J, et al. Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. Final Radiation Therapy Oncology Group report. *Cancer* 1986;58:29-36.
  34. Zelefsky MJ, Scher HI, Forman JD, Linares LA, Curley T, Fuks Z. Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and fractionated regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1281-5.
  35. Poulter CA, Cosmatos D, Rubin P, Urtasun R, Cooper JS, Kuske RR, et al. A report of RTOG 8206: a phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseous metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:207-14.
  36. Glaser MG, Howard N, Waterfall N. Carcinoma of the prostate: the treatment of bone metastases by radiophosphorus. *Clin Radiol* 1981;32:695-7.
  37. Taymor ML, McArthur JW, Ingersoll FM. The effect of interstitial cell stimulating hormone upon the uptake of P32 in the rat prostate. *Surg Forum* 1953;(38th Congress):317-21.
  38. Schmidt CG, Firusian N. 89-Sr for the treatment of incurable pain in patient with neoplastic osseous infiltrations. *Int J Clin*

- Pharmacol 1974;7:199-205.
39. Silberstein EB, Williams C. Strontium-89 therapy for the pain of osseous metastases. *J Nucl Med* 1985;26:345-8.
  40. Lass P. Radionuclide treatment of bone metastases - current concepts and trends. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2001;4:1-3.
  41. Horvat AG, Kovač V, Strojani P. Radiotherapy in palliative treatment of painful bone metastases. *Radiol Oncol* 2009;43:213-24.
  42. Blake GM, Zivanovic MA, Blaquiére RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM. Strontium-89 therapy: measurement of absorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med* 1988;29:549-57.
  43. Blake GM, Zivanovic MA, McEwan AJ, Ackery DM. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med* 1986;12:447-54.
  44. Laing AH1, Ackery DM, Bayly RJ, Buchanan RB, Lewington VJ, McEwan AJ, et al. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy. *Br J Radiol* 1991;64:816-22.
  45. 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.
  46. Sciuto R, Festa A, Rea S, Pasqualoni R, Bergomi S, Petrilli G, et al. Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial. *J Nucl Med* 2002;43:79-86.
  47. Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol* 1993;20(3 Suppl 2):38-43.
  48. Oosterhof GO, Roberts JT, de Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, von der Maase H, 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;44:519-26.
  49. Henk G. van der Poel. Radionuclide treatment in metastasized prostate cancer. *EAU-EBU Update Series 5* 2007;113-25.
  50. Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:152-8.
  51. de Klerk JM, Zonnenberg BA, van het Schip AD, van Dijk A, Han SH, Quirijnen JM, et al. Dose escalation study of rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1114-20.
  52. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, Quirijnen JM, Blijham GH, et al. Phase I study of rhenium-186-HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer. *J Nucl Med* 1996;37:244-9.
  53. Han SH, Zonneberg BA, de Klerk JM, Quirijnen JM, van het Schip AD, van Dijk A, et al. 186Re-etidronate in breast cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med* 1999;40:639-42.
  54. O'Sullivan JM, Norman AR, McCready VR, Flux G, Buffa FM, Johnson B, et al. A phase 2 study of high-activity 186Re-HEDP with autologous peripheral blood stem cell transplant in progressive hormone-refractory prostate cancer metastatic to bone. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1055-61.
  55. Liepe K, Kropp J, Runge R, Kotzerke J. Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human prostate cancer skeletal metastases. *Br J Cancer* 2003;89:625-9.
  56. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhardt M, Ezziddin S, 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.
  57. Goeckeler WF, Troutner DE, Volkert WA, Edwards B, Simon J, Wilson D. 153Sm radiotherapeutic bone agents. *Int J Rad Appl Instrum B* 1986;13:479-82.
  58. Paes FM, Ernani V, Hosein P, Serafini AN. Radiopharmaceuticals: when and how to use them to treat metastatic bone pain. *J Support Oncol* 2011;9:197-205.
  59. Holmes RA. [153Sm]EDTMP: a potential therapy for bone cancer pain. *Semin Nucl Med* 1992;22:41-5.
  60. Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: A phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993;34:1839-44.
  61. Resche I, Chatal JF, Pecking A, Ell P, Duchesne G, Rubens R, et al. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-91.
  62. Turner JH, Claringbold PG, Hetherington EL, Sorby P, Martindale AA. A phase I study of samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate therapy for disseminated skeletal metastases. *J Clin Oncol* 1989;7:1926-31.
  63. Lewington VJ. Bone-seeking radionuclides for therapy. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:38S-47S.
  64. Srivastava SC, Atkins HL, Krishnamurthy GT, Zanzi I, Silberstein EB, Meinken G, 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.
  65. Liu, C; Brašić JR, Liu X, Li H, Xiang X, Luo Z, et al. Timing and optimized acquisition parameters for the whole-body imaging of <sup>177</sup>Lu-EDTMP toward performing bone palliation treatment. *Nucl Med Commun* 2012;33:90-6.
  66. Safarzadeh L. (175)Yb-TTHMP as a good candidate for bone pain palliation and substitute of other radiopharmaceuticals. *Indian J Nucl Med* 2014;29:135-9.
  67. Das T, Chakraborty S, Sarma HD, Tandon P, Banerjee S, Venkatesh M, et al. <sup>177</sup>Tm-EDTMP: a potential cost effective alternative to <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> for bone pain palliation. *Nucl Med Biol* 2009;36:561-8.