

Radioisotop pada Pengobatan Metastase Tulang

Abdul Malik¹, Dewi Rahmawati^{1,2}, Rolan Rusli^{1,3, *}

¹Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”

Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

² Kelompok Bidang Ilmu Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman,
Samarinda, Indonesia

³ Kelompok Bidang Ilmu Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman,
Samarinda, Indonesia

*Corresponding Author: rolan@farmasi.unmul.ac.id

Abstract

Cancer is deadly disease that can spread until to bones known as bone metastases. Cancer therapy is expensive treatment that needed know in its handling, one of them is radiopharmaceutical. Radiopharmaceutical using as cancer therapy has high risk until need detail guideline in it using. The literature search that use radiopharmaceutical as bone metastases therapy carry out with critical appraisal technique on search engine i.e google scholar, pubmed, and science direct. The search result gets 3 utilization radiopharmaceuticals in Indonesia i.e strontium, rhenium, samarium. Radiopharmaceutical using as bone metastases therapy shows success, but still has some side effects

Keywords: Radiopharmaceutical, Bone metastase, Clinical test

Abstrak

Kanker merupakan penyakit mematikan yang dapat menyebar hingga ke tulang yang dikenal metastase tulang. Pengobatan kanker merupakan pengobatan yang mahal sehingga diperlukan terapi yang tepat dalam penanganannya, salah satunya radiofarmaka. Penggunaan radiofarmaka sebagai terapi kanker memiliki resiko yang tinggi sehingga perlu panduan yang detail dalam penggunaannya. Penelusuran literatur penggunaan radiofarmaka sebagai terapi metastase tulang dilakukan dengan teknik critical appraisal pada mesin pencari google scholar, pubmed, dan science direct. Hasil pencarian diperoleh 3 penggunaan radiofarmaka di Indonesia, yaitu stronsium, renium, samarium. Penggunaan radiofarmaka sebagai pengobatan metastase tulang menunjukkan keberhasilan, namun tetap memiliki beberapa efek samping.

Kata Kunci: Radiofarmaka, Metastase tulang, Uji Klinik

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.431>

■ Pendahuluan

Metastase tulang merupakan penyakit kanker yang sudah menyebar ke organ tulang hingga menyebabkan nyeri. Beberapa jenis kanker seperti kanker prostat telah menyebabkan metastase tulang [1]. Tulang adalah organ tertinggi urutan ke tiga yang menjadi lokasi metastase setelah organ paru paru dan hati. Untuk jumlah prevalensi rata-rata yang terkena metastase tulang yang berasal dari kanker payudara 65-75%, kanker prostat 65-75%, kanker tiroid 60%, 30-40% kanker paru-paru, 20-25% merupakan karsinoma pada organ ginjal, dan melanoma maligna sebesar 14-45% [2].

Metastase tulang merupakan penyakit yang mempengaruhi *quality of life* pasien. Gejala umum pada penyakit ini adalah nyeri yang luar biasa pada tulang [2]. Patofisiologi penyakit ini akibat hilangnya keseimbangan dalam sel, migrasi sel, angiogenesis dan hilangnya respon tubuh dalam membelah secara normal. Kasus metastase tulang mengakibatkan gangguan mobilitas, fraktur patologis, kompresi sumsum tulang belakang, aplasia sumsum tulang hingga hiperkalsemia [3].

Hiperkalsemia adalah komplikasi metabolik umum pada penyakit tulang. Kondisi ini sering terjadi pada kanker paru paru-payudara, dan ginjal hingga terjadi osteolisis pada tulang. Penyakit kanker akan mengeluarkan PTHrP (*Paratiroid Hormone Related Protein*) yang mengakibatkan kadar kalsium darah akan meningkat. Berbagai gejala muncul seperti sembelit, poliuria, polidipsia dan kelelahan hingga tahap akhir menyebabkan aritmia jantung dan gagal ginjal. Rasa nyeri yang luar biasa dan mempengaruhi tulang sehingga diperlukan terapi metastase tulang [3].

Terapi pengobatan penyakit kanker dan metastase tulang merupakan yang cukup mahal [4]. Namun radioterapi menjadi terapi primer untuk nyeri metastase tulang hingga kombinasi terutama kondisi sediaan oral yang tidak bisa ditingkatkan dosisnya karena menyebabkan *overdosis* tetapi pada dosis tersebut menyebabkan rasa sakit [5]. Selain itu, Radioterapi di Indonesia sebagai terapi kanker masih belum banyak dan terbatas. Di Indonesia tahun 2013 terdapat 29 pusat radioterapi yang terdiri 23 RS milik pemerintah dan 6 RS swasta di Provinsi Kalimantan Timur pusat radioterapi hanya 1 yang terdapat di RSUD AWS Abdul Wahab Sjahranie dengan total jumlah alat radiasi sebesar 41 [6, 7].

Dari beberapa latar belakang diperlukan pembahasan mengenai radioterapi sistemik. Radioterapi sistemik yaitu radiofarmaka merupakan isotop yang bisa digunakan sebagai penanganan nyeri dan penanganan metastase tulang yang dapat ditoleransi dengan baik berbeda dengan kemoterapi yang harus mempertimbangkan toksisitas hematologi. Pancaran gelombang yang memberikan khasiat dan dapat diberikan pada rawat inap ataupun rawat jalan [5].

Artikel ini merupakan Review tentang pengobatan radioterapi dari berbagai penelitian klinik dan *randomize clinical trial* pada pasien yang mengalami metastase tulang dengan teknik *critical appraisal*. Radioisotop yang digunakan di Indonesia antara lain Strontium-89, Samarium-153 dan Rhenium-186 [5, 8-11]. Senyawa radiofarmaka memiliki karakteristik yang berbeda namun memberikan efek yang mampu menangani nyeri pada metastase tulang.

■ Penggunaan Radioisotop

Beberapa penggunaan radioisotop di Indonesia. Pengujian klinik di RS Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmas dengan menggunakan 10 sukarelawan sakit dengan kondisi metastase tulang. Radioisotop dengan energi maksimum 640,710 dan 810 KeV dengan waktu paruh fisis 46,3 jam. Radiofarmaka ini merupakan radioisotop yang mampu menurunkan intensitas nyeri [8][10]. Hasil pengujian membuktikan pemberian radioterapi sekali dalam waktu dua sampai tiga bulan mampu memberikan penurunan rasa sakit pada pasien dan hasil kamera gamma akumulasi radioisotop maksimum di organ tulang. Hal ini membuktikan bahwa radioisotop samarium memberikan hasil yang terlokalisasi pada tulang [12]

Penggunaan radioisotop samarium yang dilihat dari rekam medik pasien dengan terapi Sm-153-EDTMP di Pelayanan Kedokteran Nuklir RSU Dr. Sardjito, Yogyakarta. Hasil rekam medis data pasien metastase tulang yang mendapatkan pengobatan paling kurang 8 minggu setelah mendapatkan terapi ini dan dilakukan kontrol setiap 2 minggu. 18 pasien metastase tulang dievaluasi rekam medik dan terdapat 16 pasien mengalami pengurangan nyeri 3 hari setelah suntikan dan bahkan ada pasien yang bisa berjalan namun dengan gerakan yang terbatas [9].

Mekanisme radioisotop memancarkan sinar foton yang melekat pada sel. Selama waktu paruh menyebabkan kematian tumor atau sel kanker dalam tulang dan sel mengeluarkan sitokin dekat permukaan absorbtif di daerah tulang yang mengalami metastase. Setiap jenis radiofarmaka memiliki perbedaan dari waktu paruh, energi emisi, jarak efektif yang ditempuh. Namun secara klinis mampu menghancurkan sel dan normalnya radioisotop akan terakumulasi pada mitokondria. Pada sel yang mengalami metastase tidak normal maka akan memiliki mitokondria yang lebih banyak sehingga radioisotop akan terakumulasi pada sel yang tidak normal. Radiasi melibatkan mediator nyeri seperti histamin, prostaglandin, leukotrien dan substansi P dari induksi radiasi

mengakibatkan terjadinya pengurangan pembengkakan periosteal [13, 14]

■ Penggunaan Radioisotop Stronsium

Radioisotop stronsium digunakan sebagai terapi metastase tulang beberapa penggunaan stronsium dari jurnal klinis dan pengujian RCT. Pasien dengan metastase tulang dari kanker prostat dengan dosis 4 mCi, *doxorubicin* dan *Zoledronic Acid* menunjukkan Sr-89 dengan PFS (*Progression Free Survival*) lebih lama dibandingkan tanpa Sr-89. PFS merupakan bentuk penilaian kelangsungan hidup selama dan setelah pengobatan suatu penyakit seperti kanker ketika pasien dengan penyakit tersebut namun kondisi tidak bertambah parah [15]. Stronsium dengan dosis yang lebih besar 5 MCi memberikan efek penurunan nyeri pada 42 pasien [16]. Selain itu terdapat penelitian menggunakan 35 pasien dengan kanker prostat yang membandingkan antara Stronsium-89 dibandingkan penggunaan terapi FEM. Regimen FEM berisi 5-fluorourasil (750 mg/m^2), epirubisin (40 mg/m^2) dan mitomycin-c (0.1 mg/kg). Hasilnya tidak adanya perbedaan yang signifikan antara strontium dengan terapi FEM [17]. Pengobatan metastase tulang dengan 13 pasien metastase tulang dengan dosis 2.0 MBq/kg memberikan nyeri berkurang pada 1 bulan dan *Visual Analogue Scale* (VAS) selama 2 bulan. VAS merupakan skala linear untuk memberi penilaian nyeri pada pasien [18]. Uji klinis juga dilakukan pada 29 pasien dengan kriteria adenokarsinoma progresif metastasis tulang yang gagal terapi konvensional hormonal dan menggunakan terapi selama 8 minggu menunjukkan hasil penurunan PSA (Protein Spesifik Antigen) selama 32 minggu dengan menggunakan terapi Sr-89 dengan penggunaan terapi tambahan seperti *doxorubicin*, oral *ketoconazol*, *paclitaxel* dan oral *estramustin* [19]. Penggunaan radioterapi dengan menggunakan 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok diobati dengan Sr-89 dan *Zoledronic acid* (ZA), penggunaan tunggal Sr-89 dan ZA. Penggunaan kombinasi ini secara signifikan memperpanjang

waktu pertama kali SRE (*Skeletal Related Event*). SRE ini merupakan kejadian nyeri yang parah hingga mengurangi kualitas hidup pasien. Penggunaan kombinasi ini mampu mencegah agar waktu SRE lebih lama untuk terjadi. [20].

■ Penggunaan Radioisotop Rений

Radioisotop renium merupakan isotop yang digunakan pada terapi metastase tulang. Renium digunakan tunggal ataupun kombinasi. Radioisotop 186-Rений etidronate dengan kondisi pasien metastase tulang dari kanker prostat terjadi penurunan intensitas nyeri sebesar 96% dibandingkan kelompok plasebo 80% [21]. Radioisotop dengan kondisi pasien CRPC (*Castration Resistant Prostate Cancer*) dengan kombinasi doclitaxel dan prednison 5 mg. Hasil menunjukkan tidak terjadi efek perbaikan yang spesifik. Terapi dengan tambahan renium menurunkan PSA sebesar 56,5% dan penggunaan doclitaxel dan prednison sebesar 61,9% [22]. Pasien yang mendapatkan 188-Re-HEDP mengalami pengurangan nyeri sebesar 69% dan peningkatan kualitas hidup 68% dari 56 pasien yang mengalami metastase tulang blastik dari pasien kanker prostat dan payudara. Penilaian kualitas hidup dengan menilai pengobatan sebelum dan setelah terapi dengan menggunakan EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group Core quistionnaire*). Setiap kuisioner harus memenuhi kode etik medis [23]. Penggunaan 186-Re etidronate dan diukur selama 8 minggu pada pasien kanker payudara dan prostat yang mengalami metastase tulang menunjukkan penurunan nyeri sebesar 33% dengan ambang batas radiasi 2,10 Gy [24].

■ Penggunaan Radioisotop Samarium

Radioisotop samarium digunakan sebagai penanganan penyakit *bone metastases*. Pasien metastase tulang yang yang mendapatkan Samarium 153 EDTMP (*Ethylene Diamine Tetramethylene phosphonate*) dan PROSTVAC

(PSA-TRICOM) merupakan vaksin kanker. Kombinasi pengobatan ini meningkatkan PSA >30% dibandingkan penggunaan Sm-153-EDTMP <30%. Vaksin kanker imunoterapi yang dirancang untuk menginduksi aktivasi sel T spesifik terhadap PSA. Penggunaan radioterapi dan vaksin mampu memberikan efek sinergis pada penurunan PSA [25]. Dua dosis berbeda digunakan pada Samarium 0,5 mCi/kg dan 1,0 mCi/kg. Tingkat dosis 1,0 mCi/kg menunjukkan hasil lebih baik dibandingkan dosis yang lebih rendah [26]. Pasien CRPC metastase tulang menggunakan kombinasi docetaxel 20 mg dan samarium-153-EDTMP menunjukkan nilai PSA antara 77-82% dengan tingkat respon nyeri 49-85% [27].

■ Efek Samping Penggunaan Radioisotop

Ditemukan beberapa efek samping yang dilaporkan dari samarium, renium, dan strontium. Pada samarium beberapa efek samping yang dilaporkan terdapat 2 pasien dari 18 pasien yang mengeluh pusing setelah 24 jam suntikan Sm-153 EDTMP, namun dengan analgesik dapat teratasi [9]. Efek samping yang paling umum efek samping seperti infeksi, vaskular. Tidak ada pasien yang mengalami sindrom mielodisplastik atau keganasan hematologi ketika radioterapi yang dikombinasikan dengan ADT [15]. Dilaporkan satu pasien memiliki toksisitas trombosit pada tingkat 3 [18].

Efek samping renium yang paling terlihat adalah kelelahan dan nyeri muskuloskeletal dilaporkan tetapi pada kelompok standar yaitu 88% dan 68% [22]. Mayoritas pasien tidak menunjukkan efek samping hematologis. Ketika toksisitas hematologis terjadi, ini ringan dan sementara. Hanya sedikit pasien mengalami trombositopenia derajat III atau leukopenia. Hematologis derajat IV toksisitas tidak terjadi [23]. Selain itu, terjadi penurunan nilai hematologi setelah pemberian 186-Re etidronate menunjukkan penurunan sementara jumlah trombosit menjadi kurang dari 100.000/mL pada 5 pasien [24].

Efek samping samarium ada berbagai laporan yang telah dilaporkan. Efek samping kombinasi Sm-153-EDTMP dan PSA-TRICOM dibandingkan dengan Sm-153-EDTMP tidak terlihat toksisitas tambahan. Mayoritas efek samping disebabkan Sm-153-EDTMP berupa toksisitas hematologi [25]. Satu-satunya efek samping yang signifikan adalah myelosupresi sementara pada 4-6 minggu dan pemulihan dalam 8 minggu. Kurang dari 10% pasien memiliki catatan toksisitas sumsum tulang *National Cancer Institute Common Toxicity Grade III/IV* [26]. Kombinasi docetaxel dan samarium-153-EDTMP dapat ditoleransi dengan baik, tidak ada neutropenia dan demam. Efek samping kombinasi ini tidak ada hubungan atas peningkatan tingkat kerusakan sumsum tulang [27].

Radioisotop memiliki mekanisme yang mampu menghancurkan sel bahkan pada sel normal sekalipun [6]. Sel kanker menyebar melalui darah dan getah bening dapat rusak apabila menggunakan radioisotop. Salah satu gejala umum yaitu toksisitas hematologi terjadi. Efek samping ringan lainnya seperti pusing, mual, muntah bisa terjadi akibat kerusakan pada sel yang merupakan gejala dari sindrom mielodiploistik. Efek samping harus dikurangi dengan menggunakan radiofarmaka yang tepat. Persyaratan radioisotop yang optimal agar bisa digunakan sebagai metastase tulang diantaranya serapannya selektif dan terlokalisasi pada organ yang mengalami metastase, klirens di daerah nonskeletal dan ekskresi cepat ke dalam urin atau feses, distribusi biologis yang dapat diperkirakan dengan penggunaan *bone scan*, proses produksi sederhana, stabilitas radiokimia yang baik, ketersediaan klinis, efektivitas biaya, toksisitas rendah, sedikit efek samping, keamanan radiasi untuk pasien dan staf kedokteran nuklir, efek terapi yang terbukti secara klinis dari pengurangan penggunaan analgesik ataupun pereda nyeri tulang dan manfaatnya bagi kelangsungan hidup pasien [28]

■ Kesimpulan

Radioisotop seperti samarium, strontium dan renium dapat digunakan pada pengobatan metastase tulang, namun penggunaan terapi ini masih memiliki beberapa efek samping diantaranya toksisitas hematologi, mual, muntah, pusing.

■ Daftar Pustaka

- [1] Widikusumo, A. 2016. Radiasi Paliatif Sebagai Tatalaksana Nyeri Pada Metastasis Tulang: Suatu Laporan Kasus Pada Kanker Payudara. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*, 1(3), 229.
- [2] Mahyudin, F., Edward, M., Basuki, M. H., & Satria, R. A. 2018. Quality of Life Comparison in Metastatic Bone Disease Patient Before and After Surgery in Dr. Soetomo General Hospital. *(JOINTS) Journal Orthopaedi and Traumatology Surabaya*, 7(2), 132-138.
- [3] Macedo, F., Ladeira, K., Pinho, F., Saraiva, N., Bonito, N., Pinto, L., & Gonçalves, F. 2017. Bone metastases: an overview. *Oncology reviews*, 11(1).
- [4] Pratiwi, T.F., 2012. Kualitas hidup penderita kanker. *Developmental and Clinical Psychology*, 1(1).
- [5] Supriana, N., Kodrat, H. and Gondhowiardjo, S.A., 2010. Radiasi Paliatif pada Nyeri Kanker. *Radioterapi & Onkologi Indonesia Vol 1*(2).
- [6] Fitriatuzzakiyyah, N., Sinuraya, R.K. and Puspitasari, I.M., 2017. Terapi Kanker dengan Radiasi: Konsep Dasar Radioterapi dan Perkembangannya di Indonesia. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 6(4), pp.311-320
- [7] Mazna, A.P., 2020. Hubungan Tingkat Pengetahuan dengan Tingkat Kepatuhan Radioterapi pada Pasien Kanker di Instalasi Radioterapi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Medical and Health Science Journal*, 4(1), pp.1-5.
- [8] Gunawan, A.H., Muthalib, A., Bagiawati, S., Sovilawati, E., Lestiawati, S.A. and Abidin, A., 2014. Evaluasi Biologis Radiofarmaka 186Reedtmp Sebagai Alternatif Bone Pain Palliative Agent. *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka*, 7(2).
- [9] Poedjomartono, B., 2009. Bone Pain Palliative Therapy: The Role of Samarium (Sm)-153 in Bone Metastatic Tumor. *Indonesian Journal of Cancer*, 3(2).

- [10] Supriana, N., Kodrat, H. and Gondhowiardjo, S.A., 2010. Radiasi Paliatif pada Nyeri Kanker. *Radioterapi & Onkologi Indonesia Vol 1*(2).
- [11] Kresnadi, E., 2012. Pengelolaan Nyeri Kanker. *Jurnal Kedokteran*, 1(1).
- [12] Musdja, M.Y., Tamat, S.R., Mutalib, A., Dj, S. and Bagaiwati, S., 2005. Pembuatan Radiofarmaka ¹⁵³Sm-EDTMP untuk Pengobatan Kanker Tulang Metastasis. *Jurnal Sains dan Teknologi Nuklir Indonesia (Indonesian Journal of Nuclear Science and Technology)*, 3(1), p.13.
- [13] Lewington, V.J., 2005. Bone Seeking radionuclides for therapy. *Journal of nuclear medicine*, 46(1 suppl), pp. 38S-47S.
- [14] Soenarjo, S., 2015. Mekanisme lokalisasi sediaan radiofarmaka pada organ target. *Jurnal Radioisotop dan Radiofarmaka*, 17(1).
- [15] Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, Pagliaro LC, Araujo JC, Aparicio A, Corn PG, Tannir NM, Wong FC, Fisch MJ, Logothetis CJ, Tu SM. 2015. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. *Cancer*. 121(1):69-76. doi: 10.1002/cncr.28971. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25155428; PMCID: PMC4270821.
- [16] Windsor PM. Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10-year experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13(3):219-27. doi: 10.1053/clon.2001.9257. PMID: 11527299.
- [17] Nilsson S, Strang P, Ginman C, Zimmermann R, Edgren M, Nordström B, Ryberg M, Kälkner KM, Westlin JE. 2005. Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study. *J Pain Symptom Manage*.(4):352-7. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.008. PMID: 15857738.
- [18] Kurosaka S, Satoh T, Chow E, Asano Y, Tabata K, Kimura M, Tsumura H, Matsumoto K, Ishiyama H, Inoue Y, Hayakawa K, Baba S. 2012. EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 quality of life scores in patients with painful bone metastases of prostate cancer treated with strontium-89 radionuclide therapy. *Ann Nucl Med*. 26(6):485-91. doi: 10.1007/s12149-012-0598-z. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22477263.
- [19] Amato RJ, Hernandez-McClain J, Henary H. 2008. Bone-targeted therapy: phase II study of strontium-89 in combination with alternating weekly chemohormonal therapies for patients with advanced androgen-independent prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. (6):532-8.
- [20] Wang, Y., Tao, H., Yu, X., Wang, Z. and Wang, M., 2013. Clinical Significance of Zoledronic Acid and Strontium-89 in Patients With Asymptomatic Bone Metastases from Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, 14(3), pp.254-260.
- [21] Han, S.H., de Klerk, J.M., Tan, S., van het Schip, A.D., Derksen, B.H., van Dijk, A., Kruitwagen, C.L., Blijham, G.H., van Rijk, P.P. and Zonnenberg, B.A., 2002. The placorhen study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with ¹⁸⁶Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(9), pp.1150-1156.
- [22] Van Dodewaard-de Jong, J.M., de Klerk, J.M., Bloemendal, H.J., Oprea-Lager, D.E., Hoekstra, O.S., van den Berg, H.P., Los, M., Beeker, A., Jonker, M.A., O'Sullivan, J.M. and Verheul, H.M., 2017. A randomised, phase II study of repeated rhenium-188-HEDP combined with docetaxel and prednisone versus docetaxel and prednisone alone in castration-resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone; the Taxium II trial. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44(8), pp.1319-1327.
- [23] Lange, R., Overbeek, F., de Klerk, J.M., Pasker-de Jong, P.C., van den Berk, A.M., Ter Heine, R., Rodenburg, C.J., Kooistra, A., Hendrikse, N.H. and Bloemendal, H.J., 2016. Treatment of painful bone metastases in prostate and breast cancer patients with the therapeutic radiopharmaceutical rhenium-188-HEDP. Clinical benefit in a real-world study. *Nuklearmedizin*, 55(5), pp.188-195.
- [24] Israel, O., Keidar, Z., Rubinov, R., Iosilevski, G., Frenkel, A., Kuten, A., Betman, L., Kolodny, G.M., Yarnitsky, D. and Front, D., 2000. Quantitative bone single-photon emission computed tomography for prediction of pain relief in metastatic bone disease treated with rhenium-186 etidronate. *Journal of clinical oncology*, 18(14), pp.2747-2754.
- [25] Serafini, A.N., 2000. Samarium Sm-153 lexidronam for the palliation of bone pain associated with metastases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(S12), pp.2934-2939.

- [26] Fizazi, K., Beuzeboc, P., Lumbroso, J., Haddad, V., Massard, C., Gross-Goupil, M., Di Palma, M., Escudier, B., Theodore, C., Lortol, Y. and Tournay, E., 2009. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(15), pp.2429-2435.
- [27] Heery, C.R., Madan, R.A., Stein, M.N., Stadler, W.M., Di Paola, R.S., Rauckhorst, M., Steinberg, S.M., Marté, J.L., Chen, C.C., Grenga, I. and Donahue, R.N., 2016. Samarium-153-EDTMP (Quadramet®) with or without vaccine in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized Phase 2 trial. *Oncotarget*, 7(42), p.69014.
- [28] Choi, J.Y. 2018. Treatment of bone metastasis with bone-targeting radiopharmaceuticals. *Nuclear medicine and molecular imaging*, 52(3), pp.200-207.