

Rev. Soc. Esp. Dolor  
11: 15-20, 2004

## *Samario-153-Lexidronam (EDTMP) en el tratamiento de las metástasis óseas*

F. Torre<sup>1</sup>, C. Gómez-Vega<sup>1</sup>, A. Callejo<sup>1</sup> y J. Genolla<sup>2</sup>

---

Torre F, Gómez-Vega C, Callejo A, Genolla J. Samarium-153-Lexidronam (EDTMP) for the management of bone metastases. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 15-20.

### SUMMARY

Bone metastases are a frequent complication in cancer patients. Bone tissue ranks third, after lung and liver, of all the organs and systems with metastases. Approximately 75 per cent of patients with bone metastases will suffer pain, this being the most frequent cause of pain in cancer patients. Bone pain increases with movement and pressure, restricting patient autonomy and quality of life. The treatment includes several complementary therapeutic regimes: NSAIs, opiates, biphosphonates, radiotherapy, radioisotopes, surgery and invasive techniques.

We present two clinical cases. The first is a woman diagnosed of breast carcinoma and the second, a man with prostate and bladder carcinoma, in both cases with bone metastasis dissemination. The persistence of pain and its difficult management determined in both patients the administration of Samarium-153 Lexidronam (Quadramet). Pain and opiates consumption decreased, despite the progression of the disease. Sm-153 is a radioisotope with emission of beta and gamma radiation. It has a short physical half-life, high affinity for the bone and renal excretion. Pain relief is about 65-80%, with fast and sustained analgesia that lasts 8-12 weeks and minimal side effects. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

**Key words:** Pain. Bone metastases. Samarium-153.

---

<sup>1</sup>Adjunto del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital de Galdakao. Bilbao, Vizcaya.

<sup>2</sup>Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Cruces. Barakaldo. Bilbao, Vizcaya.

Recibido: 19-03-03.

Aceptado: 19-06-03.

### RESUMEN

Las metástasis óseas son una complicación frecuente en pacientes neoplásicos, en este sentido, el tejido óseo ocupa el tercer lugar de todos los órganos y sistemas con metástasis después del pulmón e hígado. Aproximadamente un 75% de los enfermos con metástasis óseas sufrirán dolor, siendo estas la causa más frecuente de dolor en pacientes con cáncer. El dolor óseo aumenta con los movimientos y a la presión, limitando la autonomía del enfermo y su calidad de vida. El tratamiento incluye varios abordajes terapéuticos complementarios entre sí, como AINE, opiáceos, bifosfonatos, radioterapia, radioisótopos, cirugía y técnicas intervencionistas.

Presentamos dos casos clínicos, el primero una mujer diagnosticada de carcinoma de mama y el segundo un hombre con adenocarcinoma de próstata y carcinoma vesical, ambos casos con diseminación metastásica ósea. Ante la persistencia del dolor y la dificultad en su control fueron tratados con Samario-Lexidronam (Sm-153), Quadramet® con resultados satisfactorios. Se consiguió disminuir el dolor, también el descenso en el consumo de opiáceos a pesar de la progresión de la enfermedad. El Sm-153 es un radioisótopo emisor de radiaciones beta y gamma. Presenta una semivida física corta, una alta afinidad por el esqueleto óseo y una eliminación urinaria. El alivio del dolor es del 65-80%, el inicio de la analgesia es rápido y la duración de esta es de 8 a 12 semanas con escasos efectos secundarios. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

**Palabras clave:** Dolor. Metástasis óseas. Samario-153

---

### INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas son una complicación frecuente en pacientes neoplásicos, en este sentido el tejido óseo se encuentra en el tercer lugar de sistemas con

metástasis después del pulmón e hígado (1). Entre el 60-84% de los pacientes neoplásicos desarrollan metástasis óseas (2) y su incidencia oscila en función del tipo de tumor primario: 73% en el cáncer de mama, 68% en los pacientes con cáncer de próstata, 42% en el cáncer de tiroides, 36% en el cáncer de pulmón y 35% en el carcinoma renal (3), siendo mayor la morbilidad en los dos grupos iniciales, como consecuencia de su lenta evolución. En un estudio epidemiológico en las pacientes con cáncer de mama y con metástasis únicamente a nivel óseo, se observó una supervivencia media de dos años y superior a los 5 años en el 20% de los pacientes (4). El cáncer de próstata con afectación ósea tiene una supervivencia media de 17 meses (5).

Aproximadamente un 75% de los enfermos con metástasis óseas sufrirán dolor, siendo estas la causa más frecuente de dolor en pacientes con cáncer. El dolor óseo aumenta con los movimientos y la presión, limitando la autonomía del paciente y la calidad de vida (6). El dolor incidental, asociado a la presencia de metástasis óseas, es difícil de controlar con tratamiento farmacológico y está considerado como un factor pronóstico negativo (7), evitar el dolor con los movimientos en este tipo de pacientes es difícil de conseguir (8).

El tratamiento del dolor secundario a metástasis óseas incluye varios abordajes terapéuticos complementarios entre sí; AINE, opiáceos, bifosfonatos, radioterapia, radioisótopos, cirugía y técnicas intervencionistas. El tratamiento deberá individualizarse en cada paciente, considerando el origen del tumor, grado de afectación ósea y la situación clínica del paciente.

Presentamos dos casos clínicos, el primero es una mujer diagnosticada de carcinoma de mama y el segundo un hombre que presentaba adenocarcinoma de próstata y carcinoma vesical, ambos casos con diseminación metastásica ósea. Ante la dificultad para conseguir un adecuado control del dolor se decidió tratarlos con Samario-Lexidronam (Sm-153), Quadramet®. Este radioisótopo es una terapia analgésica de inicio rápido y sencillez de aplicación, con escasos efectos secundarios. Los resultados en ambos casos clínicos fueron satisfactorios y mantenidos en el tiempo.

## CASO CLÍNICO

### Caso clínico n.º1

Mujer de 42 años que es remitida a la Unidad del Dolor del Hospital de Galdakao procedente del Servicio de Ginecología. Como antecedentes personales

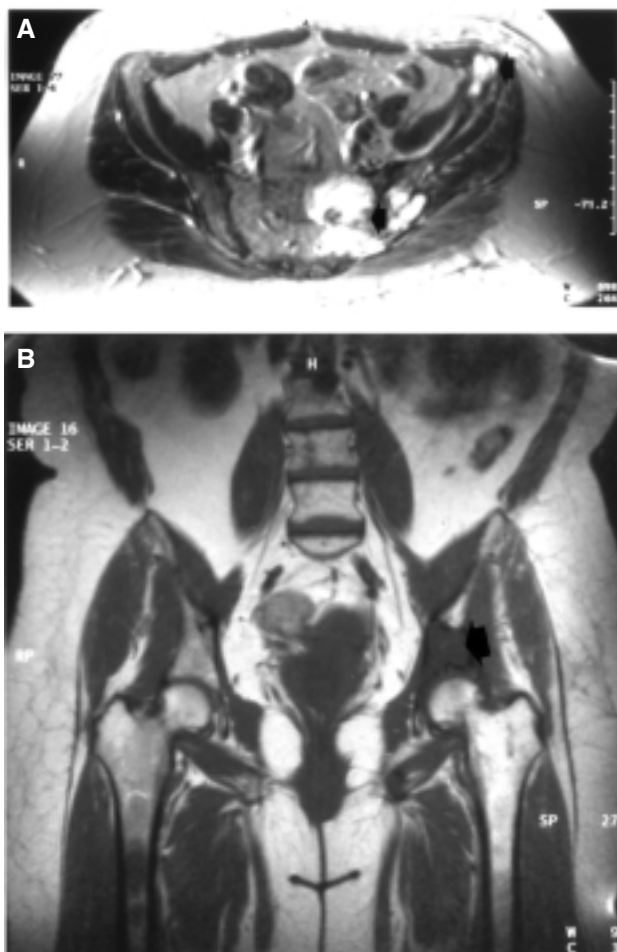
de interés fue apendicectomizada y amigdalectomizada en su juventud, dos partos eutócicos y un legrado por aborto diferido.

Consultó al Servicio de Ginecología en 1999 por nódulo en mama derecha, siendo diagnosticada de carcinoma de tipo ductal infiltrante de diferenciación moderada grado II. Se realizó cuadrantectomía con linfadenectomía axilar derecha y posteriormente fue tratada con quimioterapia. En la gammagrafía de rastreo óseo no se observaron signos de metástasis óseas. Al cabo de un año la paciente presentaba lumbalgia con irradiación a región inguinal izquierda. En la gammagrafía ósea de control se apreciaban metástasis óseas líticas en pala ilíaca izquierda y articulación sacroilíaca del mismo lado. La resonancia nuclear magnética (RNM) confirmó el diagnóstico de metástasis óseas múltiples en hemipelvis izquierda con una gran lesión en hueso ilíaco afectando a la articulación sacroilíaca y por encima del acetábulo con rotura de la cortical y masa de partes blandas; la articulación coxofemoral estaba conservada. Se inició tratamiento con radioterapia y ciclos de quimioterapia.

En el momento de la consulta con la Unidad del Dolor la paciente presentaba dolor continuo de intensidad moderado-severo, con dificultad para conciliar el sueño. Se localizaba en región lumbar y pelvis, irradiándose por región inguinal izquierda. El dolor es de características somáticas, la paciente no refería parestesias o dolores lancinantes por las extremidades. Se acompañaba de una sensación de pérdida de fuerza en la extremidad izquierda. El dolor aumentaba de intensidad con la deambulación, siendo valorado en la escala analógica visual (EVA) de 9/10. En la exploración se apreciaba Lassegue y Bragard negativos, reflejos osteotendinosos presentes y fuerza conservada.

Se inició tratamiento con sulfato de morfina de liberación controlada 15 mg.12 h<sup>-1</sup>, acetil salicilato de lisina 1.800 mg.8 h<sup>-1</sup>, dexametasona 2 mg.8 h<sup>-1</sup>, omeprazol 20 mg.24 h<sup>-1</sup>, profilaxis contra el estreñimiento y metamizol como analgésico de rescate. Al principio del tratamiento se controló el dolor en reposo sin importantes efectos secundarios, pero este persistía con los movimientos. Paulatinamente, a lo largo de tres meses, fue necesario incrementar los opiáceos alcanzando la dosis de 260 mg de sulfato de morfina día, junto con morfina oral de liberación inmediata 20 mg.4 h<sup>-1</sup> para el control del dolor incidental, también se asoció amitriptilina 25 mg.24 h<sup>-1</sup>. La intensidad del dolor según el EVA era de 8/10 con los movimientos, por lo que se solicitó una nueva RNM, donde se apreciaba una progresión de la lesión ósea en articulación

sacroilíaca izquierda con respecto al estudio previo. La lesión desbordaba los márgenes corticales y producía una masa de partes blandas afectando al músculo glúteo medio izquierdo. También se apreciaban múltiples lesiones óseas en vértebras dorsales y lumbares, compatibles con metástasis, sin ocupación del canal o de los forámenes (Fig. 1).



**Fig. 1**—A: Metástasis óseas líticas en hemipelvis izquierda, lesión en hueso ilíaco afectando a la articulación sacroilíaca.

B: Metástasis óseas afectando por encima del acetábulo con rotura de la cortical.

Ante el aumento de las metástasis óseas y la dificultad para controlar el dolor, se decidió enviar a la enferma al Servicio de Medicina Nuclear, para valorar la posibilidad de tratamiento paliativo con samario-153 (Sm-153), (Quadramet®). La enferma presentaba una analítica previa sin alteraciones. Se administraron 95 milicurios (mCi) de Sm-153, por vía endovenosa, en in-

yección única, sin que se presentaran complicaciones. Cuando se instaura este tratamiento se recomienda la hidratación previa para favorecer la excreción urinaria de la fracción de Sm-153 que no se fija al hueso. El tratamiento no requiere hospitalización, pero el enfermo debe permanecer un mínimo de 6 horas en el hospital para la recogida de la orina en unas celdas especiales ya que está contaminada por un radioisótopo.

En la visita sucesiva, la paciente relataba una mejoría importante del dolor al cabo de 24-48 horas y en los días posteriores, tanto en reposo como con la deambulación, con un EVA de 2/10. Progresivamente se fueron disminuyendo los analgésicos, siendo suficiente en la actualidad 10 mg.12 h<sup>-1</sup> de sulfato de morfina y metamizol a demanda. En los controles posteriores se apreció, al cabo de 4 semanas, leucopenia 2.200/mm<sup>3</sup> con fórmula normal y plaquetopenia de 90.000/mm<sup>3</sup>, a las 8 semanas se normalizaron las plaquetas y persistía una leucopenia de 3.300/mm<sup>3</sup> que se normalizó a los 5 meses.

Al cabo de 3 meses se observó un aumento de los niveles del marcador tumoral CA 15,3 = 53,3 U.ml<sup>-1</sup>, y en la ecografía abdominal posterior se apreciaba una imagen en hígado sugestiva de metástasis, en la RNM se observaba una progresión de la enfermedad metastásica ósea, afectando también a la hemipelvis derecha y una discreta disminución de las lesiones de la hemipelvis izquierda, mostrando signos de esclerosis.

En la última visita la enferma estaba siendo sometida a quimioterapia por la progresión del carcinoma de mama, pero el control del dolor era satisfactorio, no habiendo necesitado un aumento en la dosis de opiáceos en 6 meses.

## Caso clínico nº2

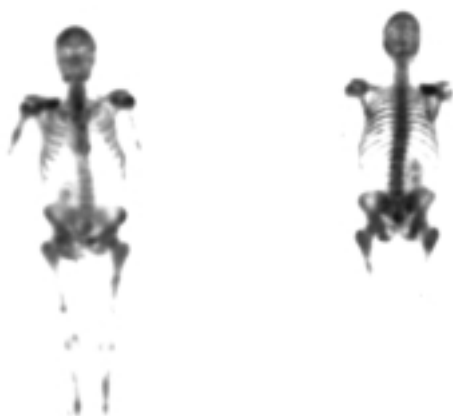
Hombre de 57 años, remitido desde el Servicio de Urgencias por dolor en pelvis. Refería como antecedentes personales: insuficiencia suprarrenal con sospecha de hipoaldosteronismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en tratamiento con broncodilatadores. Tras múltiples resecciones transuretrales por adenocarcinoma vesical, se le practicó una prostatocistectomía más nefrectomía izquierda con derivación tipo Bricker por adenocarcinoma de próstata, carcinoma vesical infiltrante y anulación pielonefrótica izquierda. Posteriormente al cabo de 6 semanas se realizó drenaje mediante punción percutánea de absceso pelviano post-quirúrgico.

Aproximadamente al año de la intervención quirúrgica, el paciente comenzó con elevaciones impor-

tantes del PSA de 858,59 ng.ml<sup>-1</sup>, se instauró bloqueo hormonal con antiandrógenos, que no fueron efectivos. Clínicamente presentaba astenia, anorexia, objetivándose una elevación de la fosfatasa alcalina de 1.404 U.L<sup>-1</sup>, descenso en el hematocrito (28,1%) y hemoglobina (9,3 g.dl<sup>-1</sup>), se inició tratamiento con eritropoyetina más hierro. En la tomografía axial computerizada (TAC) abdomino-pélvica, se observaba afectación linfadenopática retroperitoneal de carácter metastásico, así como metástasis óseas osteoblásticas que afectaban a la columna lumbosacra y estructuras pélvicas. Se efectuó nuevo control al cabo de tres meses con hallazgos similares, llamaba la atención la importante esclerosis existente en todos los cuerpos vertebrales dorsales y primeros lumbares así como en todas las costillas, compatible con metástasis blásticas.

El motivo de consulta a nuestra Unidad del Dolor fue la existencia de dolor en pelvis, la región lumbar, ambas caderas, región inguinal derecha y en la extremidad inferior derecha con sensación de pérdida de fuerza. El dolor era continuo, con intensidad del dolor por el EVA de 8/10, con dificultad para conciliar el sueño, aumentaba con la movilización y asociaba parestesias por ambas extremidades. En la exploración se observó una ligera paresia en la extremidad inferior derecha de grado leve (4/5) en la escala de balance muscular. Se solicitó un gammagrafía ósea hallándose una importante diseminación metastásica en calota, escápula derecha, ambos hombros, húmero, parrilla costal, pelvis, ambos fémures y tibias (Fig. 2).

Se inició el tratamiento con amitriptilina 25 mg.24 h<sup>-1</sup>, sulfato de morfina de liberación controlada 15 mg.12 h<sup>-1</sup>,



**Fig. 2**—Focos de hipercaptación patológica, compatibles con metástasis óseas en: cacota, escápula derecha, ambos hombros, húmeros, parrilla costal pelvis, ambos fémures y ambas tibias.

acetil salicilato de lisisna 1800 mg.8 h<sup>-1</sup>, omeprazol 20 mg.24 h<sup>-1</sup>, lactulosa 10 g.8 h<sup>-1</sup> y metamizol de analgésico de rescate. En la visita sucesiva se apreció un mal control del dolor a pesar del tratamiento analgésico. Se aumentó el sulfato de morfina 30 mg.8 h<sup>-1</sup>, iniciándose pauta con dexametasona y se remitió al Servicio de Medicina Nuclear para valorar tratamiento paliativo con Sm-153 Lexidronam (Quadramet®). El paciente presentaba anemia en la analítica previa al tratamiento. Se administró una dosis paliativa de 80 mCi de Sm-153.

Al cabo de una semana, el dolor de la región lumbar y de la pelvis habían desaparecido en 48 horas, persistiendo en el fémur derecho. El EVA era de 5/10 y había mejorado la deambulación. Se decidió mantener el mismo tratamiento analgésico excepto la dexametasona que se retiró. Transcurridas 4 semanas del Sm-153, el paciente se encontraba asintomático con EVA de 1/10, en la analítica de control se apreciaba leucopenia (3.000/mm<sup>3</sup>) y plaquetopenia (121.000/mm<sup>3</sup>), sin repercusiones clínicas. Los opiáceos y los AINE fueron retirados progresivamente, permaneciendo el paciente con amitriptilina 25 mg.24 h<sup>-1</sup> y metamizol a demanda. La mejoría clínica se mantuvo al cabo de las 8 semanas y la analítica se normalizó.

## DISCUSIÓN

La presencia de metástasis óseas casi siempre predice una progresión de la enfermedad. Además producen una serie de complicaciones que tienen un importante impacto en la calidad de vida del enfermo, así las lesiones osteolíticas producen dolor severo, causan inmovilidad y dificultad para los movimientos. Pueden aparecer fracturas patológicas en un 8-30% de los pacientes, siendo éstas más frecuentes en mieloma múltiple y cáncer de mama, así como compresión medular generando déficit neurológico (9). Un abordaje terapéutico consiste en la utilización de radioisótopos y/o radioterapia externa en la disminución del dolor secundario a las metástasis óseas.

La radioterapia proporciona un tratamiento efectivo sobre todo en metástasis solitarias, siendo el tratamiento de primera línea. La radioterapia probablemente actúa reduciendo el tamaño del tumor y la liberación de mediadores de la inflamación (10). La mayoría de los pacientes alcanzan alivio del dolor, aunque la remisión completa de este se consigue en un 50%. La dosis estándar es de 60 Grays (Gy) fraccionada en 30 sesiones durante 6 semanas. Actualmente se están utilizando dosis menores y fraccionadas en pe-

riodos de tiempo más cortos o como única dosis, apreciando una reducción en el estrés de los pacientes y un aumento en su comodidad, disminuyendo hospitalizaciones y desplazamientos. Una única dosis de 4-8 Gy alcanza rápidamente un nivel de analgesia efectivo y no hay evidencia de que mayores dosis fraccionadas sean superiores a una única dosis (11).

Los radioisótopos son moléculas que se administran por vía endovenosa y producen una radiación dirigida contra las células tumorales. El fósforo-32 ( $P^{32}$ ) se utilizó hace más de 40 años para tratar las metástasis del cáncer de mama y el yodo radioactivo ( $I^{131}$ ) se utiliza en el tratamiento del carcinoma folicular de tiroides. Comparados con la radioterapia externa, son más imprecisos a la hora de alcanzar una determinada dosis de radiación en lugares específicos. Pueden producir mielosupresión, como consecuencia de una captación de radiación en la médula ósea, esta toxicidad será mayor en pacientes con gran afectación metastásica y múltiples ciclos de quimioterapia y radioterapia.

El efecto analgésico se ha explicado por varios mecanismos: las moléculas radioactivas se depositan en las células tumorales las cuales son destruidas por daño en su DNA, la masa tumoral disminuye y se consigue la analgesia. No toda la analgesia se puede atribuir a la reducción de la masa tumoral, ya que se ha observado que la destrucción de linfocitos, responsables de la secreción de una gran variedad de citoquinas, contribuye a dicho efecto (12). Existen varios radioisótopos, todos emiten radiaciones beta que son eficaces desde el punto de vista terapéutico y algunos de ellos también emiten radiaciones gamma que pueden utilizarse con fines radiológicos.

El  $P^{32}$  presenta una captación inespecífica por la médula ósea, como consecuencia de esto tiene una alta toxicidad, limitando su utilización en el tratamiento de la policitemia (13).

El Estroncio ( $Sr^{89}$ ) es más selectivo para las metástasis, sobre todo osteoblásticas, como en el adenocarcinoma de próstata, lo cual disminuye su toxicidad. Dosis de 150 megabequerelios/kilo ( $MBq.kg^{-1}$ ) son efectivas en alcanzar un alivio adecuado del dolor en 15 días de media y con una duración de 6 meses en pacientes afectados de carcinoma de próstata metastásico (14). También se han observado respuestas positivas en metástasis procedentes de tumores de mama o pulmón (13).

El  $Sr^{89}$  tiene una vida media de 50,5 días, su aclaramiento de las metástasis osteoblásticas es diferente al del tejido óseo normal, permanece depositado en el lugar de la metástasis al menos durante 100 días, por lo que su efecto terapéutico se consigue de forma progresiva. Produce mielosupresión, siendo el marcador más

sensible el recuento de plaquetas en sangre periférica. El número de plaquetas disminuye al 75% de los valores basales a las 4 a 6 semanas del tratamiento, para recuperarse de forma progresiva en las siguientes 3 a 6 semanas (15). A pesar del efecto analgésico del  $Sr^{89}$ , están descritos cuadros paradójicos de hiperalgesia, como el denominado "dolor en llamarada" que aparecen en un 10-20% de pacientes. Este incremento del dolor se ha atribuido a un fenómeno de respuesta por parte del tumor o a la administración conjunta de andrógenos. Tiende a desaparecer dentro de las primeras 48 horas y es un factor de pronóstico positivo en la respuesta al tratamiento (12).

El Samario-153 ( $Sm^{153}$ ) es un emisor de radiaciones beta y gamma que permiten la realización de imágenes después del tratamiento. Presenta una semivida física corta de 46,3 horas. Se administra en forma de complejo con el leixidronam, ácido etilendiaminotetrametilen fosfónico (EDTMP), este presenta una alta afinidad por el esqueleto y se deposita en áreas de remodelado óseo, en lesiones osteoblásticas. La dosis recomendada es de  $1 mCi.kg^{-1}$ , el 65% de la dosis administrada se capta en el hueso y el 35% restante se elimina por la orina en unas 6 horas. El alivio del dolor es del 65-80% en cánceres de próstata y mama con remisión elevada o completa en un 20% de los pacientes (16). El inicio de la analgesia es a la semana de la administración y su duración es de 8 a 12 semanas. Su vida media corta permita la realización de tratamientos repetidos al cabo de 8 semanas. Dentro de los efectos secundarios produce una mielosupresión, con un descenso máximo en leucocitos y plaquetas entre la 3ª y 5ª semana después de la administración, recuperando los niveles basales a partir de la 8ª semana (17).

En los casos clínicos presentados se ha obtenido una analgesia muy satisfactoria, el descenso del EVA fue de 6 puntos en ambos casos, descendiendo la intensidad del dolor de severo a leve. Se consiguió en un periodo de tiempo corto y con un tratamiento relativamente sencillo de aplicar. Como ventajas de este, indicamos su rapidez de acción y duración, así como los escasos efectos secundarios, plaquetopenia y leucopenia, con una recuperación al cabo de 8 semanas, y que no nos obligaron a tomar medidas especiales. El asociar el  $Sm-153$  a la terapia analgésica permitió reducir la dosis de opiáceos e incluso retirarlos, además de controlar el dolor con la deambulación, tan difícil de conseguirlo en algunas ocasiones. Concluimos que el  $Sm-153$  (Quadramet®) puede aportar beneficios en el tratamiento del dolor originado por metástasis óseas, siendo un tratamiento más a tener en cuenta por su efecto analgésico y la posibilidad de disminuir el resto de tratamientos, reduciendo los efectos secundarios.

**CORRESPONDENCIA:**

Fernando Torre Mollinedo  
 (Secretaría de Anestesia y Reanimación)  
 Hospital de Galdakao  
 Barrio Labeaga, s/n  
 48960 Galdakao (Bizkaia)  
 Telf.: 944007000  
 e-mail: cudolor@hgda.osakidetza.net

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastasis. *Bone* 1991; (Supl. 1): S9-S10.
2. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastasis: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 509-24.
3. Galasko CSB. The anatomy and pathways of skeletal metastases. Boston: Gilbert HA, Weiss LS, 1981, p. 49-63.
4. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55: 61-6.
5. Clain A. Secondary malignant disease of bone. *Br J Cancer* 1965; 19: 15-29.
6. Saarto T, Janes R, Tenhunen M, Kouri M. Palliative radiotherapy in the treatment of skeletal metastase. *Eur J Pain* 2002; 6: 323-30.
7. Mercadante S, Maddaloni S, Rocella S, Savaggio L. Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. *Pain* 1992; 50: 151-5.
8. Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Treatment outcome in a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991b; 47: 129-34.
9. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69: 1-18.
10. Hoskin PJ. Radiotherapy for bone pain. *Pain* 1995; 63: 137-9.
11. Hoskin PJ, Price P, Easto D, et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1991; 23: 74-8.
12. Silverstein EB. The treatment of painful osseous metastases with phosphorus-32- labeled phosphates. *Semin Oncol* 1993; 20 (Supl. 2): 10-21.
13. Hoskin PG. Using radioisotopes for bone metastases. *Eur J Palliat Care* 1994; 78-82.
14. 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.
15. Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for bone metastases. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 66-74.
16. 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.
17. Serafini AN. Systemic metabolic radiotherapy with samarium-153 EDTMP for the treatment of painful bone metastasis. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 91-9.