

А. Д. Рыжков, Р. И. Габуня, Л. Е. Ротобельская, А. С. Крылов, М. О. Гончаров
**СИСТЕМНАЯ РАДИОТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА
 ХЛОРИДОМ СТРОНЦИЯ-89 ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ ОПУХОЛЕЙ
 РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ**

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Проанализирована анальгезирующая эффективность системной радиотерапии хлоридом стронция-89 у 80 больных с болевым синдромом при метастатическом поражении костей. Определена зависимость эффекта системной радиотерапии от интенсивности болевого синдрома и от количества метастатических очагов в скелете. Установлено противоопухолевое действие системной радиотерапии при метастазах в костях различных опухолей. Сделано заключение о том, что системная радиотерапия хлоридом стронция-89 является дополнительным средством лечения болевого синдрома при метастазах в костях различных опухолей. Результаты лечения больных обуславливают необходимость применения системной радиотерапии на возможно более ранних сроках возникновения болей, что обеспечивает более стойкий и продолжительный эффект.

Ключевые слова: хлорид стронция-89, радиотерапия, метастазы в костях.

Метастатическое поражение костей является грозным осложнением опухолевого процесса, способствующим развитию болевого синдрома — наиболее частого и трудно поддающегося лечению. Болевой синдром, нарастающий по мере прогрессирования процесса, резко снижает качество жизни пациентов, способствует развитию тревоги, депрессии и приводит к стойкой инвалидности [2; 5; 12; 18]. Рак предстательной железы и рак молочной железы характеризуются особенной предрасположенностью к развитию метастазов в костях [3]. Метастазы в костях встречаются достаточно часто и при таких злокачественных опухолях, как рак легкого, почки, желудка, и при других злокачественных новообразованиях [2; 5; 6; 9].

В предотвращении боли ведущую роль играет медикаментозная терапия. Однако и она не дает стопроцентный результат. Кроме того, существуют побочные эффекты, ограничения по длительности применения и индивидуальная чувствительность или невосприимчивость к лекарственным препаратам [2].

Развитие специфической противоопухолевой лекарственной терапии (прежде всего при раке молочной железы, гормоночувствительной форме рака предстательной железы) позволило добиться увеличения продолжительности жизни таких больных [1; 10], однако при метастазах других опухолей (рак почки, гормонорезистентная форма рака предстательной железы) успехи не столь выражены. Кроме того, терапия не всегда сопровождается значительным улучшением состояния больного.

Проблема борьбы с метастазами в костях и их клиническими проявлениями заставляет искать дополнительные возможности терапии. Методы лечения болевого синдрома с помощью системной радионуклидной терапии дают основание считать их перспективными при метастатических поражениях костей [4; 6—8; 13; 15; 17]. Однако системная радиотерапия применяется в основном при метастазах рака молочной железы и рака предстательной железы. При метастазах других опухолей ее эффективность изучена мало [11; 14; 16; 19]. Это обуславливает необходимость дальнейшего исследования возможностей радиотерапии в преодолении болевого синдрома у больных с метастазами злокачественных опухолей в костях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Системная радиотерапия хлоридом стронция-89 проведена 80 больным с метастазами в костях из опухолей различных локализаций — 43 мужчинам в возрасте от 17 до 78 лет ($53,5 \pm 15,6$ года) и 37 женщинам в возрасте от 15 до 82 лет ($54,6 \pm 14,1$ года). На момент начала лечения 30 больным было проведено хирургическое лечение по поводу первичной опухоли, а в 50 случаях первичная опухоль была удалена. У 22 пациентов имелись метастазы не только в костях, но и в других органах (печень, легкие и др.), еще у 8 больных были поражены регионарные лимфатические узлы. Во всех случаях диагноз злокачественной опухоли был верифицирован после патологоанатомического исследования материалов пункционной биопсии или послеоперационного материала.

В табл. 1 приведен перечень локализаций злокачественных новообразований, составивших материал исследования.

Таблица 1

Нозологические формы опухолей у обследованных больных

Нозологическая форма	Число случаев	
	абс.	%
Рак почки	17	21,25
Рак желудка	7	8,75
Рак яичников	3	3,75
Рак тела матки	3	3,75
Меланома	2	2,5
Рак легкого	16	20,0
Остеосаркома	4	5,0
Рак толстой кишки	3	3,75
Рак мочевого пузыря	3	3,75
Прочие ^a	22	27,5

^a Саркома Юинга — 2, лейомиосаркома — 1, рак щитовидной железы — 1, карциноид брюшной полости — 1, рак подчелюстной железы — 1, рак носоглотки — 1, феохромоцитома — 1, хемодектома — 1, параганглиома — 1, рабдомиосаркома — 1, рак ротоглотки — 1, метастазы в кости из невыявленного первичного очага — 10.

Наличие и количество метастазов в костях определяли по результатам остеосцинтиграфии с обязательным подтверждением при рентгенологическом исследовании (в основном планарной рентгенографии, в ряде случаев — компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии), при которых определяли вариант метастатического поражения. В 21 случае метастазы имели внекостный компонент.

Поскольку системную радиотерапию у некоторых больных проводили одновременно с различными видами специфического лечения (33 случая) или в близкие сроки, все наблюдения были разделены на 2 группы: с использованием хлорида стронция-89 в монорежиме и в сочетании с другими видами противоопухолевого лечения (табл. 2). Сочетанным считали любой из перечисленных видов лечения (одного или двух) в сроки от 1 мес до введения хлорида стронция-89 до 3 мес после курса системной радиотерапии.

Анальгезирующий (обезболивающий) эффект от системной радиотерапии оценивали обобщенно: полным эффектом (ПЭ) считали купирование болей на срок не менее 3 мес, частичным эффектом (ЧЭ) — любое значимое уменьшение выраженности болей на тот же срок.

Все больные проходили обследование и лечение на базе РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1997 г. При об-

ращении больных в лабораторию радиоизотопной диагностики РОНЦ выясняли жалобы, оценивали субъективное состояние. При осмотре пациента устанавливали локализацию болей, характер и тяжесть болевых приступов, двигательную активность, возможность самообслуживания. Интенсивность болей определяли по общепринятой методике с помощью визуальной аналоговой шкалы (шкалы вербальных оценок): 0 баллов — отсутствие болей, 1 балл — слабые боли, 2 балла — умеренные, 3 балла — сильные, 4 балла — очень сильные. Уточняли эффективность применяемых анальгетиков. Учитывая миелотоксичность хлорида стронция-89, до его введения и после (через 2 нед после инъекции и спустя 3 и 6 мес) проводили общий анализ крови для контроля содержания лейкоцитов и тромбоцитов.

Затем всем пациентам с метастазами в костях в обязательном порядке осуществляли комплексное рентгено-радионуклидное обследование костной системы до назначения системной радиотерапии хлоридом стронция-89, включавшее остеосцинтиграфию по стандартной методике и рентгенографию (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Каждые 3 мес проводили контрольное обследование, при котором фиксировали изменения рентгенорадионуклидной картины костных поражений.

Для лечения использовали радиофармпрепарат хлорид стронция-89 отечественного производства активностью 148 МБк в 4,0 мл раствора во флаконе. Стронций-89 (⁸⁹Sr) распадается с бета-эмиссией до иттрия-89 с периодом полураспада 50,6 дня. Средняя энергия бета-частиц (Еср.) 1,46 МэВ. Один флакон является стандартной дозой для одной инъекции. Радиофармпрепарат вводили однократно, не чаще 1 раза в 3 мес. Инъекции производили внутривенно медленно.

Дозиметрия при применении хлорида стронция-89 сложна. Прямые измерения *in vivo* его активности в метастатических депозитах невозможны из-за отсутствия гамма-составляющей. Используя сцинтиграфию с ⁸⁵Sr и компьютерную томографию, установили общую поглощенную дозу от 6 до 61 сГр/МБк [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка эффективности системной радиотерапии в лечении болевого синдрома дала следующие результаты: частичный или полный обезболивающий эффект зафиксирован в 48 из 80 (60%) случаев, при метастазах в костях с внекостным компонентом — в 7 из 21 случая (33%) и только в одном случае — с полным купированием болей. Анальгезирующая эффективность хлорида стронция-89 представлена в табл. 3 и 4.

Объективно анальгезирующий эффект от системной радиотерапии при разной выраженности болевого синдрома отличался в монорежиме применения хлорида стронция-89 и в режиме его одновременного применения с другими видами лечения метастазов в костях (соче-

Таблица 2

Распределение наблюдений по характеру лечения и варианту метастатического поражения костей

Рентгенографический вариант поражения	Общее число наблюдений		Хлорид стронция-89 в монорежиме		Сочетанное лечение (хлорид стронция-89 + другие виды лечения ^a)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пластический	23	28,75	15	31,9	8	24,2
Смешанный	11	13,75	6	12,8	5	15,2
Литический	46	57,5	26	55,3	20	60,6
Всего	80	100	47	100	33	100

^a Химиотерапия (11 больных), комбинация двух различных видов лечения — 11 (химиолучевое лечение — 6, иммунотерапия/бисфосфонаты — 2, гормонотерапия/бисфосфонаты — 2, лучевая терапия/бисфосфонаты — 1), бисфосфонаты (6), лучевое лечение (3), гормонотерапия (2).

танный режим). Учитывая небольшое число наблюдений в выборках по каждой из балльных оценок болевого синдрома, мы объединили больных в 2 группы: 1) с нетерпимыми и сильными болями и 2) с умеренными и слабыми болями — и сравнили их между собой.

Результаты применения хлорида стронция-89 свидетельствуют о его эффективности преимущественно при умеренно или слабо выраженном болевом синдроме, вызванном метастатическим поражением костей. Анальгезия при сильных болях отмечена менее чем в 50% случаев, и в основном за счет частичного снижения интенсивности болей. Показатели обезболивания при умеренных или слабых болях были значительно лучше (75,7% против 47,8%, $p < 0,01$). Учитывая, что, как правило, болевой синдром нарастает постепенно, можно сделать вывод о предпочтительном применении системной радиотерапии на более ранних сроках возникновения болей.

В целом, как и ожидалось, сочетанное лечение обеспечило более высокие показатели обезболивания, чем

системная радиотерапия хлоридом стронция-89 в монорежиме ($p < 0,05$). Применение системной радиотерапии в монорежиме при сильных и очень сильных болях малоэффективно — отсутствие обезболивающего эффекта отмечено в 60% случаев. В то же время результаты временного облегчения сильных и очень сильных болей при сочетанном режиме применения системной радиотерапии несколько лучше, хотя критерий достоверности выходит за общепринятые рамки (66,7% против 40,6% в монорежиме, $p < 0,08$). Значимая эффективность анальгезии при монорежимной системной радиотерапии наблюдается только при умеренно или слабо выраженном болевом синдроме (73,3% случаев), и в данном случае различий при монорежимной системной радиотерапии и радиотерапии в сочетании с другими видами лечения (77,7% случаев) не наблюдается.

Несомненно, что вклад системной радиотерапии в лечение больных с костными метастазами в целом не очень значителен, особенно при сильных и очень сильных бо-

Таблица 3

Анальгезирующий эффект при применении системной радиотерапии хлоридом стронция-89

Интенсивность болевого синдрома, баллы	Анальгезирующий эффект, число больных		
	общее	ПЭ	ЧЭ
Нетерпимые или сильные боли (4 или 3)	47	3 (6,4%)	20 (42,6%)
		23 (47,8%)	
Умеренные или слабые боли (2 или 1)	33	11 (33,3%)	14 (42,4%)
		25 (75,5%)	
Всего	80	14 (17,5%) ^a	34 (42,5%) ^a
		48 (60%)	

^a $p < 0,01$.

Таблица 4

Анальгезирующий эффект при применении системной радиотерапии хлоридом стронция-89 в различных режимах

Интенсивность боле- вого синдрома, баллы	Анальгезизирующий эффект, число больных					
	в монорежиме			в сочетании с другими видами лечения ^а		
	общее	ПЭ	ЧЭ	общее	ПЭ	ЧЭ
Нетерпимые или силь- ные боли (4 или 3)	32	2	11	15	1	9
		13 (40,6%)			10 (66,7%)	
Умеренные или слабые боли (2 или 1)	15	4	7	18	3	11
		11 (73,3%)			14 (77,7%)	
Всего	47	6 (12,8%)	18 (38,3%)	33	4 (12,1%)	20 (60,6%)
		24 (51,1%) ^б			24 (72,7%) ^б	

^а Химиотерапия — 11 больных, комбинация двух различных видов лечения — 11 больных (химиолучевое лечение — 6, иммунотерапия/бисфосфонаты — 2, гормонотерапия/бисфосфонаты — 2, лучевая терапия/бисфосфонаты — 1), бисфосфонаты (6), лучевое лечение (3), гормонотерапия (2).

^б $p < 0,05$.

лях. Однако следует учитывать, что системная радиотерапия в изолированном виде проводилась в тех случаях, когда любое другое противоопухолевое лечение было по тем или иным причинам невозможным.

Благодаря возможности визуализации всех метастатических очагов с помощью остеосцинтиграфии и последующей рентгенографии установлена зависимость достижения анальгезирующего эффекта от системной радиотерапии при различных вариантах метастатического поражения (табл. 5).

Результаты свидетельствуют, что в монорежиме системная радиотерапия эффективна в основном при литическом варианте поражения (для сравнения с пластическим вариантом $p < 0,05$). Напротив, в сочетанном режиме существенных различий по облегчению боли при разных вариантах метастазов не определяется. По данным обобщения всех наблюдений при пластическом варианте метастазов показатель анальгезии составил 47,8%, при смешанных метастазах — 54,8%, при литическом поражении — 67,4%.

Таблица 5

Анальгезирующий эффект хлорида стронция-89 в зависимости от варианта метастазов в костях и режима системной радиотерапии

Рентгенографический вариант поражения	Анальгезирующий эффект, число больных					
	в монорежиме			в сочетании с другими видами лечения ^а		
	общее	ПЭ	ЧЭ	общее	ПЭ	ЧЭ
Пластический	15	1	3	8	—	7
		4 (26,7%) ^б			7 (87,5%)	
Смешанный	6	1	2	5	1	2
		3 (50%)			3 (60%)	
Литический	26	4	13	20	3	11
		17 (65,4%) ^б			14 (70%)	

^а Химиотерапия — 11 больных, комбинация двух различных видов лечения — 11 больных (химиолучевое лечение — 6, иммунотерапия/бисфосфонаты — 2, гормонотерапия/бисфосфонаты — 2, лучевая терапия/бисфосфонаты — 1), бисфосфонаты (6), лучевое лечение (3), гормонотерапия (2).

^б $p < 0,05$.

Мы проанализировали объективные изменения рентгенорадионуклидной картины поражения скелета в процессе системной радиотерапии, что позволило с помощью рентгенографии определить частоту репарации костной ткани в зонах метастатического поражения (табл. 6). Это позволило установить противоопухолевое воздействие системной радиотерапии хлоридом стронция-89 при метастазах в костях.

Частичная репарация метастазов по данным рентгенологического обследования зафиксирована у 8 больных. В 14 случаях отмечена стабилизация. У абсолютного большинства пациентов отмечено прогрессирование метастатического процесса в костях. Системная радиотерапия в монорежиме дает противоопухолевый эффект лишь в единичных случаях. Несколько чаще он отмечался при сочетании с другими методами лечения (с учетом достижения стабилизации превысил 40%). Однако у большинства больных превалировало прогрессирование. Это связано с трудностями лечения метастазов в костях таких опухолей, так как многие из них малочувствительны к химиотерапии, а радикальное лучевое лечение не всегда возможно. Несмотря на преобладание прогрессирования метастатического процесса в костях, в большинстве случаев системная радиотерапия обеспечила снижение интенсивности болей у больных данной категории не менее чем на 3 мес, что дает новые возможности в лечении болевого синдрома у пациентов с метастатическим поражением костей.

Клинический пример

На рисунке приведен пример результата лечения больной раком левой почки с метастазами в костях. Больная была направлена в поликлинику РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН районным онкологом по поводу опухоли левой почки с жалобами на постоянные умеренные боли в спине, животе, левой подвздошной области. При обследовании выявлены множественные метастазы в костях. Была направлена в лабораторию радиоизотопной диагностики для паллиативной радио-

терапии. Через 5 дней после первого введения хлорида стронция-89 отмечала снижение интенсивности болей в костях, сохранявшееся в течение 3 мес. Одновременно назначена интерферонотерапия. Через 3 мес проведен второй курс системной радиотерапии. Боли полностью купировались и не возобновлялись на протяжении 5 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анальгезирующий эффект от системной радиотерапии хлоридом стронция-89 при метастазах в костях различных злокачественных опухолей зависит от интенсивности болевого синдрома. В целом эффективность обезболивания составила 60%. Наилучший эффект достижим при средней и слабой интенсивности болей (75,7%), что обуславливает необходимость применения системной радиотерапии на возможно более ранних сроках возникновения болей.

Результаты временного купирования при применении системной радиотерапии в монорежиме при литическом варианте поражения оказались выше, чем при смешанных и пластических метастазах. Наличие внескостного компонента снижает эффект обезболивания от системной радиотерапии.

Системная радиотерапия дает слабый противоопухолевый эффект. Доказанная репарация по данным рентгенологического обследования составила 4,3% при применении хлорида стронция-89 в монорежиме и 12,8% при сочетании с другими видами противоопухолевого лечения.

Системная радиотерапия способна оказывать обезболивающее действие даже при прогрессировании метастатического процесса в костях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ввозный Э. К., Добровольская Н. Ю., Хмелевский Е. В. Лучевое и лекарственное лечение метастазов в кости рака молочной железы / В сб.: Возможности современной лучевой диагностики в медицине. — М., 1995. — С. 240—241.
2. Исакова М. Е., Павлова З. В., Лактионов А. П. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. — М.: Медицина, 1994. — 280 с.

Таблица 6

Противоопухолевый эффект системной радиотерапии хлоридом стронция-89 при метастатическом поражении скелета

Вид лечения	Данные рентгенорадионуклидного мониторинга					
	репарация		стабилизация		прогрессия	
	всего больных	% от общего числа	всего больных	% от общего числа	всего больных	% от общего числа
Хлорид стронция-89 в монорежиме (47 больных)	2	4,3	6	12,8	39	82,9
Сочетанное лечение: хлорид стронция-89 + другие виды лечения ^a (33 больных)	6	18,2	8	24,2	19	57,6

^aХимиотерапия — 11 больных, комбинация двух различных видов лечения — 11 больных (химиолучевое лечение — 6, иммунотерапия/бисфосфонаты — 2, гормонотерапия/бисфосфонаты — 2, лучевая терапия/бисфосфонаты — 1), бисфосфонаты (6), лучевое лечение (3), гормонотерапия (2).

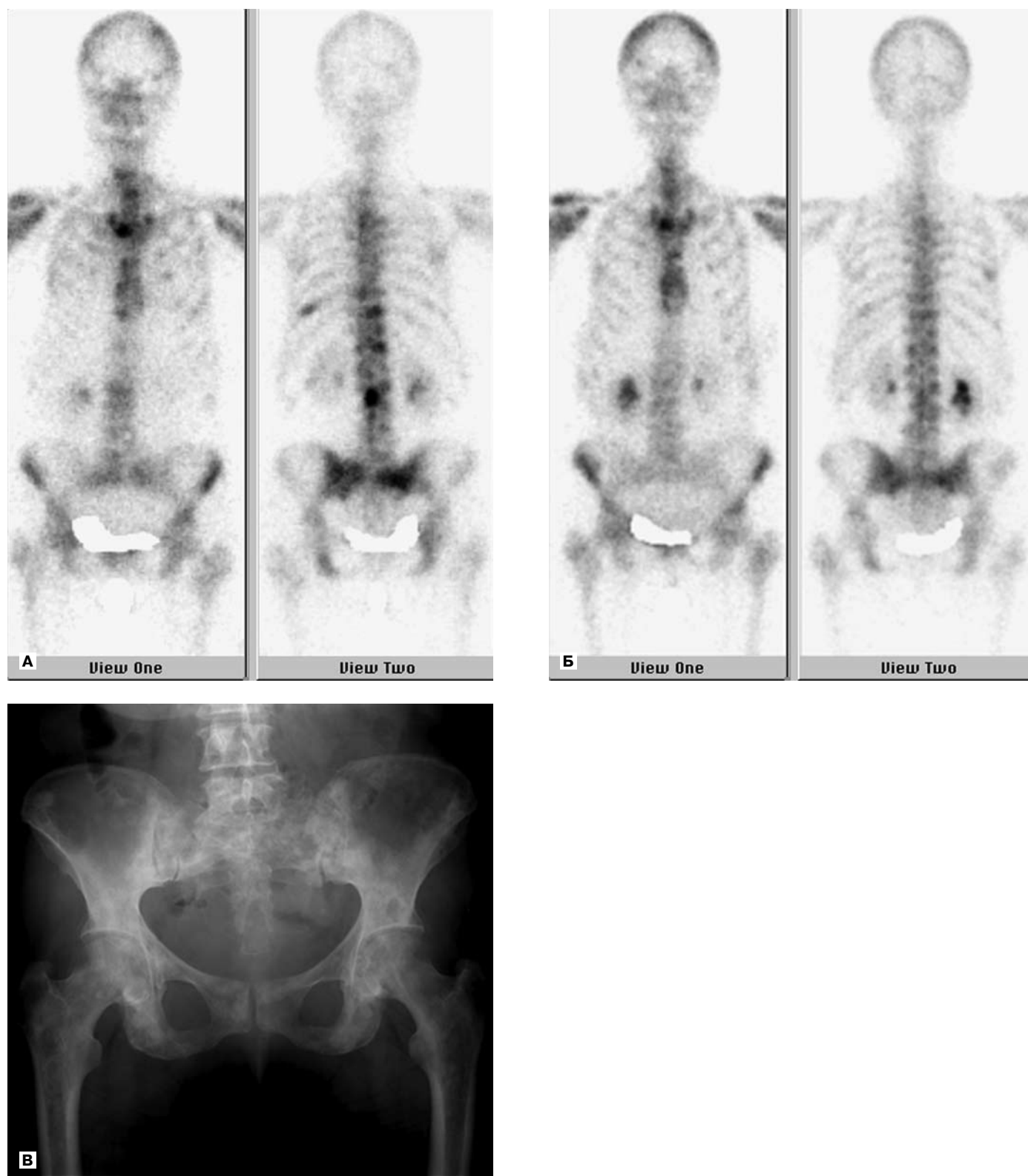


Рисунок. Результаты применения хлорида стронция-89 у больной раком почки с метастазами в костях.

А. Остеосцинтиграммы до лечения. Отмечаются множественные очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в позвоночнике, костях таза, отдельных ребрах, грудине. **Б.** При контрольной остеосцинтиграфии после 2 курсов радиотерапии хлоридом стронция-89 определяется уменьшение накопления радиофармпрепарата в ранее определявшихся очагах поражения (положительная динамика). **В.** При контрольной рентгенографии костей таза отмечается уплотнение костной структуры в очагах поражения, соответствующее метастазам в стадии репарации.

3. Конгратьева А. П. Современные подходы к лечению метастазов в кости // Совр. онкол. — М.: Медиа медика, 2000. — С. 123—125.

4. Короткова Л. И., Сухов В. Ю., Шутко А. Н. и др. Применение «Метастроны» в лечении больных с костными метастазами. Пособие для врачей. — С.-Пб., 1997. — 67 с.

5. Модников О. П., Новиков Г. А., Родионов В. В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей / Новиков Г. А., Чиссов В. И., Модников О. П. (ред.). Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. — М., 2004. — Т. 1. — С. 493—541.

6. Модников О. П., Родионов В. В., Деньгина Н. В. и др. Системная лучевая терапия костных метастазов // Мед. радиол. и радиационная безопасность. — 2002. — Т. 47, № 3. — С. 38—44.

7. Ben-Josef E., Filipzack L., Davis L., Porter A. T. Repeated administration of strontium-89 for palliation of painful osseous metastases // American Society of Oncology (ASCO) Conference Denver, May 1997. — N 204.

8. Blake G. M., Zivanovic M. A., Blaquiery R. M. et al. Strontium-89 therapy: Measurement of absorbed dose to skeletal metastases // J. Nucl. Med. — 1988. — Vol. 29, N 4. — P. 549—557.

9. Coleman R. E. Skeletal complications of malignancy // Cancer. — 1997. — N 80. — P. 1588—1594.

10. De Luca L., Marsilio P., Rosa Bian A. et al. La scintigrafia ossea in pazienti mastectomizzate sottoposte o no a chemioterapia // Minerva Mtd. — 1983. — Vol. 74, N 41. — P. 2459—2464.

11. Edwards G. K., Santoro J., Taylor A. Jr. Use of bone scintigraphy to select patients with multiple myeloma for treatment with strontium-89 // J. of Nucl. Med. — 1994. — Vol. 35, N 12. — P. 1992—1993.

12. Enrique O., Zhongyun P., Parma E. P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases // W. J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 1, N 1. — P. 21—27.

13. Fuster D., Herranz S., Vidal-Sicart S. et al. Usefulness of strontium-89 for bone pain palliation in metastatic breast cancer // Nucl. Med. Com. — 2000. — Vol. 21. — P. 623 626.

14. Guerrieri P., Modoni S., Parisi S. et al. Bone formation markers and pain palliation in bone metastases treated with strontium-89. // Am. J. Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials. — 1994. — Vol. 17, N 1. — P. 77—79.

15. Nielsen O. S., Bentzen S. M., Sandberg E. et al. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases // Radiother. Oncol. — 1998. — Vol. 47. — P. 233—240.

16. Robinson R. G., Spicer J. A., Preston D. F. Treatment of metastatic bone pain with strontium-89 // J. Nucl. Med. Biol. — 1987. — Vol. 14, N 3. — P. 219—222.

17. Turner J. H. Treatment of painful skeletal metastases // Alasbimn. J. Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine. — 2002. — Vol. 17.

18. Yoden E., Murakami M., Kuroda Y. et al. Clinical results and prognostic factors of radiotherapy for bone metastases from breast cancer // Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. — 1999. — Vol. 59, N 1. — P. 27—33.

19. Vishne T. H., Ron I. G. Strontium-89 analgesia for rare thymic carcinoid tumor with bone metastases // Am. J. of Clin. Oncol. Cancer Clin. Trials. — 1998. — Vol. 21, N 6. — P. 602—604.

Поступила 05.11.2007

A. D. Ryzhkov, R. I. Gabynia, L. E. Rotobelskaya, A. S. Krylov, M. O. Goncharov
**SYSTEMIC RADIOTHERAPY WITH STRONTIUM-89 CHLORIDE IN PATIENTS
 WITH PAINFUL BONE METASTASES FROM VARIOUS CANCER SITES**
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, Moscow

We analyzed analgesic efficacy of systemic radiotherapy with strontium-89 chloride in 80 patients with painful bone metastases. Efficacy of systemic radiotherapy depended upon severity of pain and number of bone metastatic lesions. Antitumor effect of systemic radiotherapy was assessed in patients with bone metastases from different cancer sites. The conclusion was made that systemic radiotherapy with strontium-89 chloride was a useful palliation treatment for painful bone metastases from different tumor sites. Administration of systemic radiotherapy as early as possible after pain occurrence results in a more stable and durable response.

Key words: strontium-89 chloride, radiotherapy, bone metastases.