



## بررسی توزیع شعاعی دز و دز تجمعی رادیوداروهای مورد استفاده در تسکین درد متاستاز استخوان

حسن رنجبر\*<sup>۱</sup>، علی بهرامی‌سامانی<sup>۱</sup>، داوود بیکی<sup>۲</sup>، محمد قنادی مراغه<sup>۱</sup>

۱. پژوهشکده‌ی سوخت هسته‌ای، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران، صندوق پستی: ۸۴۸۶-۱۳۶۵، تهران - ایران

۲. مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، صندوق پستی: ۱۳۱۳۵-۱۴۱۱۷، تهران - ایران

**چکیده:** سرطانی که در اندامی مانند پروستات یا سینه شروع شده و سپس در استخوان‌ها پخش می‌شود، منجر به متاستاز استخوان می‌شود و درمان آن از بزرگ‌ترین چالش‌های پیش روی علوم پزشکی هسته‌ای است. استفاده از رادیوداروها، امید به درمان یا دست کم تسکین درد متاستاز استخوان را افزایش داده است. هدف از این پژوهش مقایسه‌ی توزیع شعاعی دز و دز تجمعی رادیونوکلیدهای ساماریم-۱۵۳، هولمیم-۱۶۶ و لوتسیم-۱۷۷ و هم‌چنین بررسی عوارض جانبی (دز دریافتی توسط مغز استخوان) ناشی از ذرات پرانرژی بر بافت‌های غیرهدف بود. با استفاده از کد MCNPX مدلی برای محاسبه‌ی دز جذبی در فانتوم استخوان طراحی شد. نتایج نشان داد که بیش‌ترین دز جذبی حاصل از ذرات بتا مربوط به هولمیم-۱۶۶ و کم‌ترین آن مربوط به لوتسیم-۱۷۷ است. هم‌چنین تابش‌های گامای ساماریم-۱۵۳ بیش‌ترین دز جذبی در استخوان و محیط اطراف آن را ایجاد می‌کنند. بنابراین هولمیم-۱۶۶ برای درمان تومورهای حجیم و لوتسیم-۱۷۷ برای تومورهای کوچک‌تر مناسب‌تر خواهند بود. ساماریم-۱۵۳ به خاطر دارا بودن پرتو با انرژی متوسط، برای بیش‌تر تومورها از نظر اندازه مناسب خواهد بود.

**کلیدواژه‌ها:** دز شعاعی، متاستاز استخوان، رادیودارو، کد MCNPX

## Investigation of radial dose distribution and cumulative dose of radiopharmaceuticals used for pain palliation of bone metastases

H. Ranjbar\*<sup>1</sup>, A. Bahrami-Samani<sup>1</sup>, D. Beiki<sup>2</sup>, M. Ghannadi-Maragheh<sup>1</sup>

1. Nuclear Fuel Cycle Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, AEOI, P.O.Box: 11365-8486, Tehran - Iran

2. Research Institute for Nuclear Medicine, Tehran University of Medical Sciences, P.O.Box: 14117-13135, Tehran - Iran

**Abstract:** A cancer that begins in an organ, such as breast or prostate, and then spreads to the bone, results in metastatic bone. The treatment of the bone metastases is one of the most important challenges of nuclear medicine. Using radiopharmaceuticals has increased the hope for the cure or at least palliation of the bone metastases. The aim of this work is the comparison of the radial dose distribution and cumulative dose due to <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu and <sup>166</sup>Ho. Also, the side effects due to the energetic emitted particles of this radionuclide were evaluated. By the use of MCNPX computer code, a model was designed to calculate the absorbed dose in the bone phantom. The results showed that the maximum and minimum absorbed dose due to beta particles belong to <sup>166</sup>Ho and <sup>177</sup>Lu, respectively. The absorbed dose related to the <sup>153</sup>Sm gamma radiation is more than other radionuclides. Therefore, <sup>166</sup>Ho can be suitably used for treatment of the massive tumors and <sup>177</sup>Lu can be more useful for small tumors. <sup>153</sup>Sm is more reliable for tumors of different sizes because of its medium energy radiation.

**Keywords:** Radial dose, Bone metastases, Radio pharmaceuticals, MCNPX code



## ۱. مقدمه

مقدارهای کافی و با فعالیت ویژه‌ی مناسب در رآکتورهای تحقیقاتی با شار متوسط، تولید کرد [۸].

رادیونوکلید هولمیم-۱۶۶ با نیم-عمر ۲۶٫۸ ساعت ذرات بتا با بیشینه و میانگین انرژی به ترتیب، ۱۸۵۵ و ۶۹۴ keV (۴۸٫۲٪) گسیل می‌کند. این رادیونوکلید علاوه بر ذرات بتا، پرتوهای گاما نیز با انرژی ۸۰٫۶۸ keV (۶٫۶٪) گسیل می‌کند. این تابش گاما، برای سوسونگاری<sup>(۱)</sup> نحوه‌ی توزیع رادیودارو و مطالعه‌های دزیمتری و مطالعه‌های پیشرفت درمان مناسب است. ذرات بتای پُرانرژی هولمیم-۱۶۶ برای درمان تومورهای حجیم به کار می‌رود [۹، ۱۰، ۱۱].

لوتسیم-۱۷۷ با نیم-عمر ۶٫۷۱ روز ذرات بتا با بیشینه و میانگین انرژی به ترتیب، ۴۹۸ (۷۹٫۳٪) و ۱۴۹ keV با برد متوسط ۲ میلی‌متر در بافت نرم و هم‌چنین پرتوهای گاما با انرژی ۲۰۸ keV (۱۱٪) و ۱۱۱ keV (۶٫۳٪) گسیل می‌کند [۱۲، ۱۳، ۱۴].

اتیلن دی آمین تترامتیلن فسفونیک اسید (EDTMP) یکی از پرکاربردترین لیگاندهای استخوان‌خواه است که با سه رادیونوکلید  $^{153}\text{Lu}$ ،  $^{177}\text{Lu}$  و  $^{166}\text{Ho}$  ترکیب‌های پایدار تشکیل می‌دهد. آزمایش‌های بالینی، اثربخشی رادیوداروهای  $^{153}\text{Lu-EDTMP}$ ،  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  و  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  در تسکین درد و درمان متاستازهای استخوانی را مورد تأیید قرار داده است [۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷].

یکی از مهم‌ترین عوارض ناشی از سرطان‌هایی چون پروستات، سینه، کلیه، کبد و... متاستاز استخوان است که در بسیاری از بیماران با تومورهای بدخیم رخ می‌دهد [۱]. تقریباً ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان سینه و ۸۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان پروستات تحت تأثیر عوارض متاستاز استخوان قرار می‌گیرند که حدود نیمی از آن‌ها درد استخوان را تجربه می‌کنند [۲]. برای این بیماران استفاده از رادیوداروهای استخوان‌خواه جهت درمان متاستازهای پراکنده‌ی استخوانی می‌تواند بسیار مفید باشد [۳]. برای این منظور درمان با استفاده از رادیونوکلیدهای  $^{186}\text{Re}$ ،  $^{32}\text{P}$ ،  $^{166}\text{Ho}$  و  $^{177}\text{Lu}$ ،  $^{153}\text{Sm}$  به عنوان درمان کمکی برای تسکین دردهای استخوان توصیه می‌شود. این بتاگسیل‌ها را می‌توان در مقدارهای مورد نیاز از طریق واکنش (n,  $\gamma$ ) تولید کرد [۴، ۵، ۶، ۷].

ساماریوم-۱۵۳ یکی از پرکاربردترین رادیونوکلیدهایی است که به دلیل ویژگی‌های مطلوب، در تهیه‌ی رادیوداروها مورد استفاده قرار می‌گیرد. از ویژگی‌های مطلوب ساماریوم-۱۵۳ می‌توان به نیم-عمر مناسب (حدود ۲ روز) و انرژی نسبتاً پایین ذرات بتای آن که منجر به پرتوگیری کم تر بافت‌های غیرهدف می‌شود، اشاره کرد (جدول ۱). بنابراین می‌توان مقدارهای بالاتری از فعالیت پرتوزایی را برای رسیدن به دز بهینه به بدن تزریق کرد. هم‌چنین ساماریوم-۱۵۳ را می‌توان به راحتی در

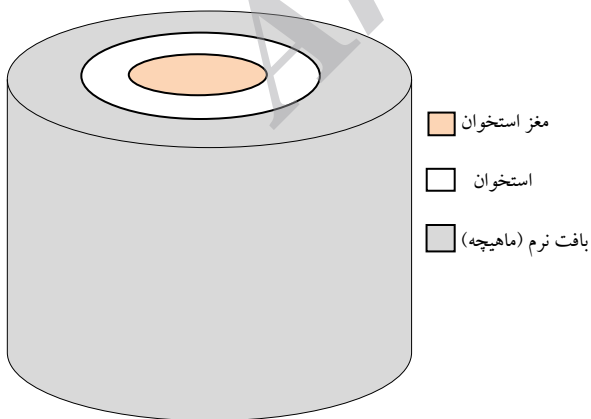
جدول ۱. ویژگی‌های رادیونوکلیدهای  $^{153}\text{Lu}$ ،  $^{177}\text{Lu}$  و  $^{166}\text{Ho}$ 

رادیونوکلید	نیم-عمر (روز)	انرژی (keV) ذرات بتا		درصد فراوانی	انرژی پرتو گاما (keV)	درصد فراوانی
		بیشینه	متوسط			
ساماریوم-۱۵۳	۱٫۹	۶۳۵	۲۰۰	(۳۱٫۱)	۱۰۳	(۲۹٫۳)
		۷۰۵	۲۲۵	(۴۹٫۶)	۶۹٫۷	(۴٫۷)
		۸۰۸	۲۶۵	(۱۸٫۵)	۴۷	(۱۱٫۵)
هولمیم-۱۶۶	۱٫۱	۱۷۷۴	۶۵۱	(۵۰٫۵)	۱۳۸۰	(۱)
		۱۸۵۵	۶۹۴	(۴۸٫۲)	۵۵٫۵	(۶٫۶)
		۱۷۷	۴۷٫۷	(۱۱٫۶)	۲۰۸	(۱۱)
لوتسیم-۱۷۷	۶٫۷	۳۸۵	۱۱۱٫۷	(۹٫۱)	۱۱۳	(۶٫۳)
		۴۹۸	۱۴۹٫۵	(۷۹٫۳)	۶۳	(۱)
		۴۹۸	۱۴۹٫۵	(۷۹٫۳)	۵۵	(۴)



بنابراین در این شبیه‌سازی نوع ذره‌ی گسیلیده از چشمه، هم ذرات بتا و هم ذرات گاما در نظر گرفته شد و به صورت چشمه‌ی الکترونی و چشمه‌ی فوتونی جداگانه با انرژی‌های مربوط به هر رادیونوکلید تعریف شدند.

هندسه شامل محیطی است که همه‌ی اجزا از جمله چشمه، فانتوم و آشکارسازها را در بر می‌گیرد. به منظور اجتناب از اتلاف زمان در دنبال کردن تاریخچه‌ی ذراتی که در محیط مدل تراورد می‌شوند، محیط تا حد امکان کوچک و بهینه در نظر گرفته شد. در این مدل محیط به صورت یک کره به شعاع ۱۰ سانتی‌متر که مرکز آن در مبدأ مختصات واقع است فرض شد. هندسه‌ی استوانه‌ای تقریب خوبی از استخوان ران است که در مدل در نظر گرفته شد. فانتوم به شکل استوانه‌ای به طول ۲ سانتی‌متر در راستای محور Z تعریف شد. این فانتوم به صورت یک استوانه‌ی داخلی به قطر ۱٫۲ سانتی‌متر به عنوان مغز استخوان و یک پوسته‌ی استوانه‌ای به شعاع داخلی ۰٫۶ سانتی‌متر و شعاع خارجی ۱٫۳ سانتی‌متر به عنوان استخوان قشری لحاظ شد. پوسته‌ی استوانه‌ای به شعاع داخلی ۱٫۳ سانتی‌متر و شعاع خارجی ۴ سانتی‌متر در راستای محور Z به عنوان بافت نرم (ماهیچه‌ی) اطراف استخوان تعریف شد (شکل ۱). وکسل‌های کوچکی برای محاسبه توزیع شعاعی دز در نظر گرفته شد که این وکسل‌ها کره‌های کوچکی به شعاع ۱ میلی‌متر بودند که در راستای شعاع استوانه قرار گرفته بودند.



شکل ۱. هندسه و فانتوم شبیه‌سازی شده در محاسبه‌های مونت کارلو.

ارزیابی مقایسه‌ای و دقیق اثرهای برون‌تنی این رادیوداروها به سبب تفاوت در عامل‌های فیزیکی و زیست‌شناختی آن‌ها، پیچیده است. از عامل‌های فیزیکی می‌توان به تفاوت در انرژی و نیم-عمر و از عامل‌های زیست‌شناختی به تفاوت در توزیع زیست‌شناختی آن‌ها اشاره کرد. بدین منظور در این کار پژوهشی، دز تابشی دریافت شده از فعالیت تجویزی واحد، با استفاده از یک مدل فانتوم استخوان و شبیه‌سازی مونت کارلو ارزیابی شد. از آنجایی که در مطالعه‌های پیشین در مبحث‌های مربوط به رادیوداروهای استخوان‌خواه، بیش‌تر پژوهش‌ها بر روی محاسبه‌ی مقدار دز در اندام‌های بدن مانند کبد، کلیه، مثانه و... متمرکز بوده است، به منظور مقایسه‌ی اثرهای جانبی رادیوداروهای استخوان‌خواه، توزیع شعاعی دز این رادیوداروها در اندام بحرانی مغز استخوان و بافت اطراف آن مورد بررسی قرار گرفت.

## ۲. روش کار

ارزیابی دز تابش در اندام مبتلا به متاستاز استخوان و بافت اطراف آن با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو، انجام شد. در کد مونت کارلوی MCNP، گستره‌ی انرژی تراورد الکترون و فوتون از ۱ keV تا ۱۰۰ MeV است. گستردگی در محدوده‌ی انرژی پایین، بررسی درست و دقیق برهم‌کنش‌های فوتوالکتریک، اثر فوتوالکترون‌ها، الکترون‌های اوژه و پرتوهای ایکس مشخصه را امکان‌پذیر می‌سازد. برای شبیه‌سازی از کد MCNPX.2.4.0 [۱۸] که ارتقا یافته‌ی کد MCNP است [۱۹]، استفاده شد. قابلیت بارز MCNPX ساختن وکسل‌هایی است که حجم بزرگ‌تر موردنظر در فضای سه‌بُعدی را به وکسل‌های کوچک‌تر تقسیم کرده و تالی‌های انرژی را در این وکسل‌ها اندازه‌گیری و خط‌های هم‌دز را رسم می‌کند. این وکسل‌ها می‌توانند به صورت استوانه‌ای، کروی و مکعبی باشند. اجزای مدل طراحی شده برای محاسبه‌ی دز رادیوداروهای فوق عبارت‌اند از: چشمه‌ی پرتوزا، هندسه، برهم‌کنش‌ها و خروجی‌ها. از آنجایی که در این مدل، رادیودارو به عنوان چشمه لحاظ می‌شود و این چشمه‌ها پرتوهای بتا و گاما گسیل می‌کنند،

### ۳. نتایج و بحث

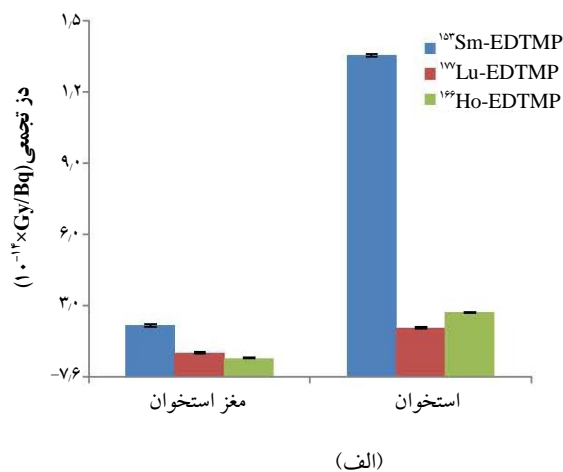
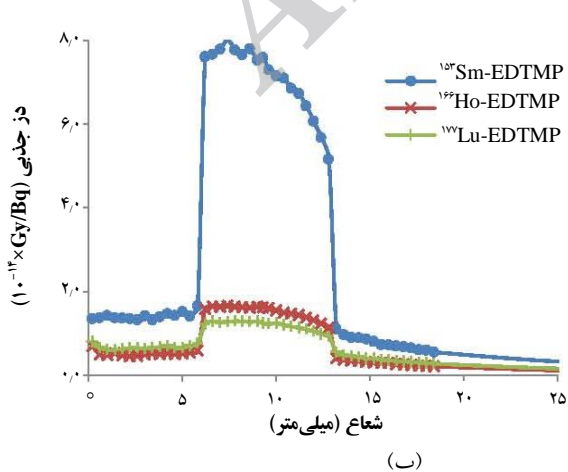
توزیع‌های دز جذبی حاصل از توزیع استوانه‌ای فعالیت با استفاده از دستور  $F8^*$  محاسبه و منحنی آن‌ها رسم شد. از آنجایی که رادیوداروهای مورد بررسی، هم بتاگسیل و هم گاماگسیل‌اند، توزیع دز تابشی هم برای ذرات بتا (الکترون و الکترون اوژه) و هم برای فوتون‌ها (گاما و پرتو ایکس) محاسبه شد. شکل ۲ دز جمعی و توزیع شعاعی دز جذبی حاصل از پرتوهای گاما و ایکس در بافت استخوانی و بافت نرم را برای سه رادیودارو نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که دز جذبی حاصل از فوتون در سه بافت (استخوان، بافت نرم و مغز استخوان) برای ساماریم بیش‌تر است. مقایسه‌ی دز جذبی (فوتون) لوتسیم و هولمیم نشان می‌دهد که با وجود بالا بودن انرژی گامای گسیلیده از لوتسیم (۲۰۸ کیلوالکترون‌ولت)، دز جذبی در استخوان برای هولمیم بیش‌تر از لوتسیم است. دلیل این امر آن است که احتمال برهم‌کنش فوتوالکتریک در انرژی‌های پایین بیش‌تر است. هم‌چنین شکل ۲ نشان می‌دهد که دز رسیده به مغز استخوان و بافت اطراف آن برای لوتسیم بیش‌تر است، زیرا گامای لوتسیم دارای انرژی بالاتری نسبت به هولمیم بوده و هر چه انرژی گاما بالاتر باشد، نفوذ آن بیش‌تر و سبب ایجاد عوارض جانبی بیش‌تر در نواحی اطراف بافت هدف می‌شود.

در این پژوهش با استفاده از مدل طراحی شده، توزیع شعاعی دز جذبی و دز تجمعی حاصل از سه رادیوداروی  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ،  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  و  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  در مغز استخوان، استخوان و بافت ماهیچه‌ای اطراف آن در دو حالت مورد مطالعه قرار گرفت. در حالت اول توزیع شعاعی دز جذبی حاصل از پرتوهای گاما و ایکس این رادیوداروها در ناحیه‌های ذکر شده، مدنظر بود تا مقایسه‌ی دز حاصل از پرتوهای گامای رادیوداروها انجام شود چرا که نفوذ پرتوهای گاما از ذرات بتای آن رادیوداروها بیش‌تر است و احتمال اثرهای جانبی نیز بیش‌تر خواهد بود. در حالت دوم به بررسی توزیع دز جذبی و اثرهای جانبی حاصل از ذرات بتای رادیوداروها در همان ناحیه‌ها و با همان هندسه پرداخته شد.

توزیع فعالیت رادیوداروهای  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ،  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  و  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  به صورت حجمی در تمام لایه‌ی قشری استوانه‌ای لحاظ شد. اطلاعات مربوط به ترکیب‌های اصلی بافت استخوانی و بافت نرم (جدول ۲) از گزارش شماره ۴۴ و ۴۶ کار گروه بین‌المللی اندازه‌گیری پرتو استخراج شد [۲۰]. لازم به ذکر است که در هر آزمایش برای انجام محاسبه‌ها، تعداد ذرات گسیلیده از چشمه ۵۰ الی ۱۰۰ میلیون ذره بود تا خطای نسبی توزیع شعاعی دز در شبیه‌سازی همواره کم‌تر از ۵ درصد باشد.

جدول ۲. درصد وزنی و ترکیب‌های بافت به کار رفته در مدل طراحی شده [۲۰]

بافت	چگالی ( $\text{kg m}^{-3}$ )	درصد وزنی مؤلفه‌های عنصری					سایر
		Ca	O	N	C	H	
مغز استخوان	۱۰۳۰	-	۴۳٫۹	۳٫۴	۴۱٫۴	۱۰٫۵	$^{40}\text{K}$ ، $^{35}\text{Cl}$ ، $^{32}\text{S}$ ، $^{31}\text{P}$ ، $^{56}\text{Fe}$
استخوان قشری	۱۹۲۰	۲۲٫۵	۴۳٫۵	۴٫۲	۱۵٫۵	۳٫۴	$^{24}\text{Mg}$ ، $^{32}\text{S}$ ، $^{31}\text{P}$ ، $^{23}\text{Na}$
بافت نرم	۱۰۳۰	-	۶۰٫۲	۲٫۷	۲۵٫۶	۱۰٫۵	$^{40}\text{K}$ ، $^{35}\text{Cl}$ ، $^{32}\text{S}$ ، $^{31}\text{P}$ ، $^{23}\text{Na}$



شکل ۲. الف) دز تجمعی و توزیع شعاعی دز (ب) حاصل از فوتون‌های گسیلیده از ساماریم-۱۵۳، هولمیم-۱۶۶ و لوتسیم-۱۷۷.



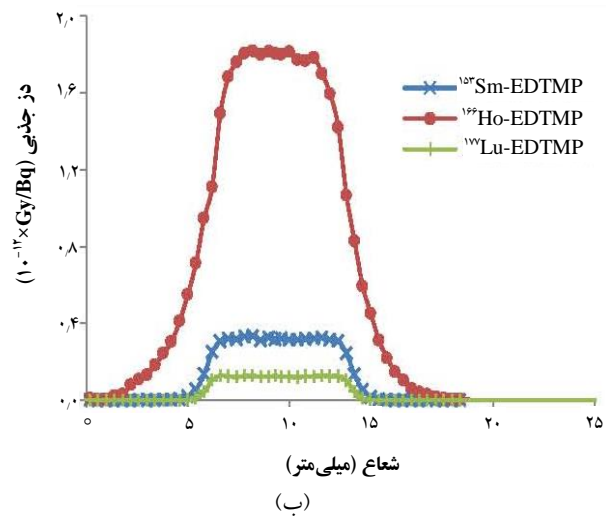
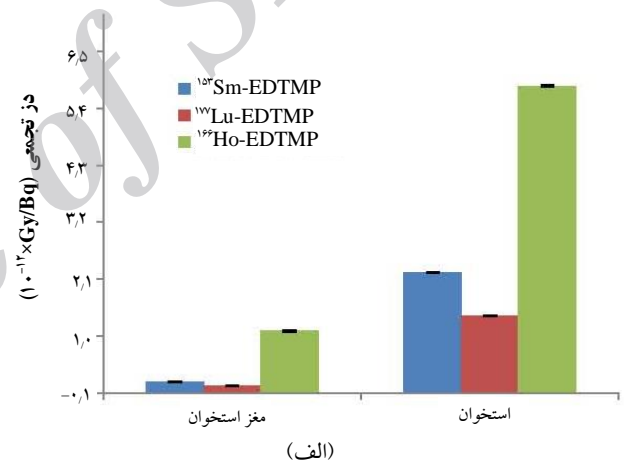
#### ۴. نتیجه گیری

رادیوداروها ترکیب‌هایی هستند که برای درمان به ویژه سرطان به کار می‌روند. بیش از شش دهه است که از رادیوداروها در درمان انواع سرطان استفاده می‌شود. در بسیاری از موارد نظیر درمان سرطان‌های ثانویه یا متاستاز که پرتودرمانی خارجی مؤثر واقع نمی‌شود، تزریق رادیوداروها با قابلیت استقرار در جای‌گاه‌های خاص بسیار مفید است. در دزیمتری و ارزیابی دقیق اثرهای جانبی ناشی از ذرات پُرانرژی رادیوداروها به سبب تفاوت در عامل‌های فیزیکی و زیست‌شناختی، خللی احساس می‌شد که برای برطرف نمودن آن به مقایسه و دزیمتری سه رادیوداروی  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ ،  $^{166}\text{Ho-EDTMP}$  و  $^{177}\text{Lu-EDTMP}$  پرداخته شد. نتیجه‌ها نشان داد که دز جذبی حاصل از تابش‌های بتای هولمیم در استخوان بیش‌ترین مقدار را دارد و پرتوگیری بافت‌های غیرهدف (مغز استخوان و ماهیچه) از آن بیش‌تر از دو رادیوداروی دیگر است. هم‌چنین نتایج نشان داد که دز جذبی حاصل از تابش گامای رادیوداروی ساماریم نسبت به لوتسیم و هولمیم قابل توجه‌تر است. بنابراین این نتیجه حاصل شد که بهتر است از هولمیم برای درمان تومورهای حجیم و از لوتسیم برای تومورهای کم-حجم استفاده شود و ساماریم به خاطر دارا بودن پرتو با انرژی متوسط، گستره‌ی بیش‌تری از تومورها را پوشش می‌دهد.

#### پی‌نوشت

#### 1. Scintigraphy

شکل ۳ دز تجمعی و توزیع شعاعی دز جذبی حاصل از تابش بتای رادیوداروها در بافت‌های مذکور را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود دز حاصل از پرتوهای بتای هولمیم در مقایسه با ساماریم و لوتسیم بسیار بیش‌تر است. از آن‌جایی که میزان نفوذ پرتو بتا به انرژی آن بستگی دارد، دز حاصل از پرتوهای بتای هولمیم در بافت‌های اطراف و مغز استخوان باید بیش‌تر باشد؛ محاسبه این موضوع را تأیید کرد. دز جذبی حاصل از ساماریم در رده‌ی بعدی قرار داشته و لوتسیم کم‌ترین دز را در بافت‌های مذکور ایجاد می‌کند. نتیجه‌ی مهم دیگری که از مقایسه‌ی دز حاصل از پرتوهای الکترونی و فوتونی می‌توان گرفت این است که میزان دزی که در بافت‌های هدف و غیرهدف ایجاد می‌شود غالباً از تابش‌های الکترونی رادیودارو است و در بررسی رادیوداروها این موضوع باید در نظر گرفته شود.



شکل ۳. دز تجمعی (الف) و توزیع شعاعی دز (ب) حاصل از پرتوهای بتای گسیلیده از ساماریم-۱۵۳، هولمیم-۱۶۶ و لوتسیم-۱۷۷.



- [1] A.N. Serafini, Therapy of metastatic bone pain, *J. Nucl. Med.*, 42 (2001) 895-906.
- [2] J.A. Campa, R. Rayne, The management of intractable bone pain: a clinician's perspective, *Semin. Nucl. Med.*, 22 (1992) 3-10.
- [3] J.F. Eary, C. Collin, M. Stabin, C. Vernon, S. Petersdorf, M. Baker, S. Hartnett, S. Ferency, S.J. Addison, F. Appelbaum, Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation, *J. Nucl. Med.*, 34 (1993) 1031-1036.
- [4] A. Holmes, [<sup>153</sup>Sm]-EDTMP: a potential therapy for bone cancer, *Semin. Nucl. Med.*, 22 (1992) 41-45.
- [5] R.O. Robinson, D.F. Preston, J.A. Spicer, K.G. Baxter, Radionuclide therapy of intractable bone pain: Emphasis on Strontium-89, *Semin. Nucl. Med.*, 22 (1992) 28-32.
- [6] H.R. Maxon, S.R. Thomas, V.S. Hertzberg, L.E. Schroder, E.E. Englaro, R. Samaratunga, H.I. Scher, J.S. Moulton, E.A. Deutsch, K.F. Deutsch, H.J. Schneider, C.C. Williams, G.J. Ehrhardt, Rhenium-186-hydroxy-ethylidenediphosphonate for the treatment of painful osseous metastases, *Semin. Nucl. Med.*, 22 (1992) 33-40.
- [7] W.A. Volkert, T.J. Hoffman, Therapeutic radiopharmaceuticals, *Chem. Rev.*, 99 (1999) 2269-2292.
- [8] A. Bahrami-Samani, M. Ghannadi-Maragheh, A.R. Jalilian, S. Shirvani-Arani, M. Meftahi, S. Moradkhani, Production, quality control and biological evaluation of <sup>153</sup>Sm-EDTMP in wild-type rodents, *Iran J. Nucl. Med.*, 17 (2009) 12-19.
- [9] H. Yousefnia, S. Zolghadri, A.R. Jalilian, M. Tajik, M. Ghannadi-Maragheh, Preliminary dosimetric evaluation of <sup>166</sup>Ho-TTHMP for human based on biodistribution data in rats, *Appl Radiat Isot.*, 94 (2014) 260-265.
- [10] S. Zolghadri, A.R. Jalilian, H. Yousefnia, A. Bahrami-Samani, Y. Fazaeli, M. Pouladi, M. Ghannadi-Maragheh, H. Afarideh, The synthesis, radiolabeling and first biological evaluation of a new <sup>166</sup>Ho-complex for radiotherapy of bone metastases, *Radiochimica Acta.*, 101(7) (2013) 445-452.
- [11] A. Bahrami-Samani, R. Bagheri, A.R. Jalilian, S. Shirvani-Arani, M. Ghannadi-Maragheh, M. Shamsaee, Production, quality control and pharmacokinetic studies of Ho-EDTMP for therapeutic applications, *Sci Pharm.*, 78(3) (2010) 423-433.
- [12] A.S. Shinto, D. Shibu, K.K. Kamaleshwaran, T. Das, S. Chakraborty, S. Banerjee, P. Thirumalaisamy, P. Das, G. Veersekhar, <sup>177</sup>Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases, *J. Nucl. Med. Tech.*, 42 (2014) 55-61.
- [13] A. Bahrami-Samani, A. Anvari, A.R. Jalilian, S. Shirvani-Arani, H. Yousefnia, M.R. Aghamiri, M. Ghannadi-Maragheh, Production, quality control and pharmacokinetic studies of <sup>177</sup>Lu-EDTMP for human bone pain palliation therapy trials, *Iran. J. Pharm. Res.*, 11(1) (2012) 137-144.
- [14] J. Yuan, C. Liu, X. Liu, Y. Wang, D. Kuai, G. Zhang, J.J. Zaknun, Efficacy and safety of <sup>177</sup>Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study, *Clin. Nucl. Med.*, 38(2) (2013) 88-92.
- [15] N. Ayati, K. Aryana, A.R. Jalilian, T. Hoseinnejad, A. Bahrami Samani, Z. Ayati, F. Shariati, S.R. Zakavi, Treatment efficacy of <sup>153</sup>Sm-EDTMP for painful bone metastasis, *Asia. Oceania. J. Nucl. Med. Biol.*, 1 (2013) 27-31.
- [16] M.S. Alavi, Clinical trial project: Lu-177-EDTMP for Bone Pain Palliation of Bone Metastasis in Breast Cancer [Project], Shiraz University of Medical Sciences, Nuclear Medicine Center, (2010).
- [17] H. Ranjbar, A. Bahrami-Samani, D. Beiki, S. Shirvani-Arani, M. Ghannadi-Maragheh, Evaluation of <sup>153</sup>Sm/<sup>177</sup>Lu-EDTMP mixture in wild-type rodents as a novel combined palliative treatment of bone pain agent, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, (2014) 1-9.
- [18] H.G. Hughes, W.H. Egdorf, F.C. Gallmeier, J.S. Hendricks, R.C. Little, G.W. McKinney, R.E. Prael, T.L. Roberts, E. Snow, L.S. Waters, M.C. White, MCNPX user's manual, version 2.4.0. Report LA CP 02-408. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, (2002).
- [19] J.F. Briesmeister, MCNP6—a general Monte Carlo Nparticle transport code: version 4C. Report LA-13709-M. Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory, (2000).
- [20] ICRU. Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues, ICRU Report 46, Bethesda, MD:ICRU, (1992).