

Metastatik prostat kanserinde kemik korumada güncelleme: Denosumab, Alfaradin

Update in the management of skeletal related events for metastatic prostate cancer: Denosumab, Alfaradin

Dr. Serdar Çelik, Dr. Uğur Mungan

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazının oluşu ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Kemik metastazlarına bağlı gelişen kemik ilintili olaylar hastalarda önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Zoledronik asit metastatik prostat kanserli hastalarda kemik metastazlarını kontrol altına almak amacıyla uygulanan ilk tedavi yöntemidir. Fakat zoledronik asitin uygulama zorluğu, renal fonksiyon üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle başka tedavi seçeneklerinin arayışı sürmüştür.

Denosumab insan monoklonal RANKL antikorudur ve kemik metastazı oluşumunu geciktiren, metastazlara bağlı kemik ilintili olayların oluşumunu azaltan yeni bir ajandır. Hipokalsemi ve çene osteonekrozisi bu ilacın beklenen yan etkileridir. Uygulama kolaylığı ve renal fonksiyon takibi gerektirmemesi bu ilacın önemli avantajlarıdır.

Kemik metastazlarında radyasyon tedavisi de diğer önemli bir seçenektir. Ancak kemik metastazlarının aksiyel planda, multipl ve geniş olması radyasyon gereksinimini arttırmaktadır. Bu aşamada eksternal radyoterapiye alternatif olarak radyofarmasötik ajan kullanımı önemli bir tercihtir. Alfaradin, ²²³Ra temelli yeni bir radyofarmasötik ajandır. Radyoterapiye oranla düşük dozlarda tekrarlanabiliyor olması kemik metastazı olan prostat kanserli hastalarda önemli bir avantaj oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, kemik metastazı, alfaradin, denosumab

İletişim (✉): ugur.mungan@deu.edu.tr

Prostat kanserli hastalarda kemik metastazı önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Ölümle sonlanan prostat kanserlerinin hemen hepsinde kemik metastazı ya tek başına saptanmakta veya diğer organ metastazları ile birlikte gözlenmektedir (3-5). Kemik metastazlarına bağlı gelişen patolojik kırıklar, spinal kord basısı ve yoğun kemik ağrısı gibi kemik ilintili olaylar (KİO) ve bunları tedavisine yönelik yapılacak radyoterapi veya cerrahi müdahaleler, önemli bir sağlık sorunu ve bir maliyet olarak karşımıza çıkmaktadır (6-8).

Medikal ya da cerrahi kastrasyon ile yapılan androjen baskılama tedavisi metastatik prostat kanserinin ilk basamak standart tedavisini oluşturmaktadır (9,10). Başlangıçta androjen baskılama tedavisi etkili olurken daha sonra kastrasyona dirençli prostat kanseri

ABSTRACT

Bone metastases are the most important cause of morbidity and mortality in men with prostate cancer. Skeleton related events (SRE) associated with bone metastases is a major health and economic problem in these patients. Zoledronic acid was the first treatment choice for prevention of bone loss and metastases in prostate cancer. However due to the difficulty in application of zoledronic acid and adverse effects of the drug on renal function, other treatment options were being investigated.

Denosumab, as a new agent, is a human monoclonal RANKL antibody and delays bone metastases and reduces SRE in prostate cancer patients. Hypocalcemia and jaw osteonecrosis are the main side effects of denosumab. On the other end, the easy use of this drug without renal function monitoring are the important advantages.

Radiation therapy is another important treatment strategy of bone metastases. Bone metastases in prostate cancer are often in the axial plane, multiple and wide which increases the need of radiation. In this stage the use of radiopharmaceutical agent as an alternative to external beam radiotherapy will be crucial. ²²³Ra-based Alfaradin is a new radiopharmaceutical agent that can be used many times in low doses compared to radiotherapy in the treatment of bone metastases which is an important advantage of this drug.

Keywords: prostate cancer, bone metastasis, alfaradin, denosumab

geliştiğinde bu tedavinin etkisinin ortadan kalktığı görülmektedir (11). Kastrasyona dirençli metastatik olmayan prostat kanserlerinde prostat spesifik antijen (PSA)'in artışı ve PSA ikilenme zamanında azalma ile birlikte kemik metastazının geliştiği ve mortalitede artış olduğu bilinmektedir (12,13).

Prostat kanserinin seyri bize kemik metastazlarının ve komplikasyonlarının önlenmesi için verilen kemik koruma tedavilerinin önemini göstermektedir. 1990'lardan sonra metastatik prostat kanserinin kemik metastazlarını ve gelişen KİO'ları önlemek adına hedef tedaviler ön plana çıkmıştır (14,15). Kastrasyon dirençli metastatik prostat kanserinde değişik etkinlikleri nedeniyle kullanılmakta olan bu temel tedavi seçenekleri Tablo 1'de verilmiştir (16,17).

Tablo 1. Metastatik prostat kanserinde tedavi seçenekleri ve etki mekanizmaları.

Sınıflama	Etki	Ajan	Mekanizma
Epitelyal hedefe yönelik	Sitotoksik	Dosetaksel	Kemoterapi ajanı
	Sitotoksik	Kabazitaksel	Kemoterapi ajanı
	Sitoprotektif	Clusterin	Kemoterapi ve radyoterapi
Stromal hedefe yönelik		Atrasentan	Osteoblast endotelin A reseptörü
		Denosumab	Osteoblast RANKL
Anti-angiogenik		Bevacizumab	VEGF inhibisyonu
		Sunitinib	Tirozin kinaz reseptör inhibitörü
		Aflibercept	VEGF inhibisyonu
Epitelyal ve stromal	Antiandrojen	Abiroteron	17 alfa monooksijenaz
	Antiandrojen	MDV3100	Androjen reseptör antagonisti
Target		Dasatinib	Tirozin kinaz inhibitörü
		XL-184	Tirozin kinaz inhibitörü
Radyofarmasötik	Alfa-emitter	Alfaradin	Radyoterapi
	Beta-emitter	Metastron	Radyoterapi
İmmünoterapi		Sipuleucel-T	Prostat asit fosfataz füzyon protein

Zoledronik asit metastatik prostat kanserinin kemik metastazlarını önlemede uygulanan ilk tedavi yöntemidir (14). Lee'nin 2010 da yapmış olduğu çalışmada bisfosfonatların kemik metastazı üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada zoledronik asit, pamidronik asit ve klodronik asit değerlendirilmiş ve prostat kanserinin kemik metastazlarının tedavisinde standart ajanın intravenöz zoledronik asit olduğu saptanmıştır (18).

Zoledronik asit ile plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda zoledronik asit kullanımının iskelet komplikasyonlarını azalttığı saptanmıştır (19). Fakat zoledronik asit kullanımında bazı sınırlayıcı etkenler mevcuttur. Zoledronik asit uygulamalarında intravenöz yol kullanılıyor olması, renal fonksiyon üzerine olan etkileri nedeniyle kreatinin klerensi <30 ml/dk olan hastalarda uygulanamaması, yine kreatinin klerensi <60 ml/dk olan hastalarda dikkatli kullanım zorunluluğu (platin içeren kemoterapi rejimleri ve antibiyotik ile kullanımının sınırlı olması) gibi etkenler başka tedavi seçeneklerinin arayışına neden olmuştur (20-23).

Denosumab ve Alfaradin adlı ilaçlar günümüzde bu amaçla metastatik prostat kanserinde kemiklerin korunmasında kullanılan güncel tedavilerden bazılarıdır. Metastatik prostat kanserinde osteoblastları ve osteoklastları hedefleyen şekilde tedavi stratejileri mevcuttur. Bunlardan osteoblastları hedefleyenler, radyofarmasötikler ve büyüme faktörleri üzerinden etkili olan moleküllerdir. Osteoblastları hedefleyen radyofarmasötik

ajanlar samarium-153, strontium-89 ve ²²³Ra-alfaradin'dir. Osteoklastları hedefleyen ajanlar ise bisfosfonatlar özellikle zoledronik asit ile RANKL inhibisyonu yapan Denosumab'dır (24).

Denosumab

Kemik metastazlarındaki tümör hücrelerinden salgılanan büyüme faktörleri; stromal hücreleri ve osteoblastları uyarak bu hücrelerden receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu ekspresyon artışı osteoklast oluşumunu, fonksiyonunu ve yaşamını arttırarak kemik mikroçevresini bozmaktadır (25-27). RANKL artışı ile aktive olan osteoklastlar kemik döngüsünü ve matriksinden salınan büyüme faktörlerini arttırarak prostat kanserinin kemikler üzerine olan etkilerini oluşturmaktadır (28).

Denosumab ilk insan monoklonal RANKL antikorudur. Metastatik prostat kanserinde kemik metastazlarında RANKL moleküllerinin osteoklast üzerine olan etkisini azaltarak osteoklast oluşumu ve fonksiyonu üzerine negatif etki göstermektedir (29). Bu da prostat kanseri kemik metastazlarına bağlı gelişen iskelet komplikasyonlarını azaltmaktadır.

Denosumab ile yapılan faz 3, çift kör, plasebo kontrollü 30 ülkeden 319 merkezin katıldığı bir çalışmada hormon dirençli metastatik olmayan fakat kemik metastazı için yüksek risk taşıyan (PSA>8 ng/ml, PSA ikilenme zamanı<10 ay veya her ikisinin birden olduğu hastalar) prostat kanserli 1432 hasta

değerlendirilmiştir (30). 716 hastaya 4 haftada bir 120 mg subkutanöz denosumab, diğer 716 hastaya ise subkutanöz plasebo verilmiştir. Denosumab'ın ilk kemik metastazı oluşumunu 33.2 ay ertelediği (p=0.032) saptanmıştır. Toplam yaşam beklentisi üzerine plasebo ile aynı oranda etki gösterdiği izlenmiştir (denosumab için 43.9 ay, plasebo için 44.8 ay). Çene osteonekrozis oluşumu denosumab alan hastalarda %5 iken plaseboda gözlenmemiş, aynı şekilde hipokalsemi gelişimi denosumab alan hastalarda %2 saptanırken, plaseboda < %1 olarak gözlenmiştir. Bu değerler denosumabın kemik metastazı oluşumunu plaseboya göre geciktirdiğini göstermiştir (30).

Denosumab ve zoledronik asit ile yapılan faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 39 ülkeden 342 merkezin katıldığı başka bir çalışmada hormon dirençli prostat kanserli 1904 hasta değerlendirilmiştir (31). 950 hastaya 120 mg denosumab subkutanöz olarak, 951 hastaya ise 4 mg zoledronik asit intravenöz olarak uygulanmıştır. Denosumab intravenöz plasebo ile zoledronik asit ise subkutanöz plasebo ile kıyaslanmıştır. Hastalara ek olarak kalsiyum ve D vitamini desteği önerilmiştir. Hastalardaki KİO gelişimi takip edilmiş ve ortalama KİO gelişimi denosumab alan hastalarda 20.7 ay iken zoledronik asit alan hastalarda 17.1 ay olarak saptanmıştır (p=0.008). Hastalardaki hipokalsemi gelişimi de değerlendirilmiş; denosumab alan hastalarda %13 hipokalsemi gözlenirken, zoledronik asit alan hastalarda bu oran %6 ile anlamlı olarak daha

düşük saptanmıştır ($p < 0.0001$). Çene osteonekrozisi gelişimi denosumab alan hastalarda %2 iken zoledronik asit alan hastalarda %1 olarak görülmüştür. Bu sonuçlar bize KİO gelişimi açısından denosumab kullanımının zoledronik asit kullanımından daha düşük etkinlikte olmadığını fakat yan etki olarak hipokalsemi ve çene osteonekrozisinin denosumab alan hastalarda daha sık gözlemlendiğini göstermiştir (31).

Denosumab ve zoledronik asit ile yapılan bir diğer faz 3, çift kör, çift plasebo kontrollü çalışmada 1779 hasta değerlendirilmiştir (32). 889 hastaya 120 mg subkutanöz denosumab ve 890 hastaya 4 mg intravenöz zoledronik asit aylık enjeksiyonlar şeklinde uygulanmıştır. KİO gelişimini önleme bakımından denosumab zoledronik asite göre daha düşük etkinlik göstermemiştir. Toplam yaşam süresine olan etkileri ve hastalık progresyonunu önlemedeki etkinlikleri özdeş bulunmuştur. Denosumab kullanımının subkutanöz olması, renal monitörizasyon gerektirmemesi ve doz ayarlaması gerektirmemesi açısından zoledronik asitten daha üstün olduğu sonucu çıkarılmıştır (32).

Alfaradin

Semptomatik kemik metastazı olan prostat kanserli hastalarda radyoterapi dışında hiçbir tedavi (analjezikler, hormonoterapi, orşiektomi, sitotoksik ve sitoprotektif ilaçlar,

bisfosfonatlar ve cerrahi tedavi) yöntemi kemik metastazlarında etkin bir tedavi sağlamamaktadır. Lokal uygulanan radyoterapiler ile lokalize kemik metastazlarına bağlı ağrılarda etkili sonuçlar alınabilmektedir (33).

Eksternal radyoterapiyi sınırlayan en önemli etken tümör hücrelerinin yanında normal hücrelerin de aynı dozda etkiye maruz kalmasıdır. Ayrıca kemik metastazlarının aksiyel planda, multipl ve geniş alanda olması radyasyon gereksinimini de arttırmaktadır (34). Yapılan çalışmalarda radyasyona maruz kalan kemiklerde kemik iliğinin de bu radyasyondan etkilendiğini göstermektedir (35). Sadece seçilmiş soliter kemik metastazı bulunan, iyi bir yaşam beklentisi ve medulla spinalis basısı olan hastalarda radyoterapi ($3\text{Gy} \times >10$) önerilmektedir (36).

Yaygın kemik metastazlarında ise sistemik uygulanabilir radyasyon tedavisi (radyofarmasötik ajanlar) akılda bulundurulması gerekli önemli tedavilerden biri olarak düşünülmelidir (33).

Radyofarmasötik ajanlar alfa ve beta emitterler olarak iki başlık altında incelenebilir. Beta-emitter strontium-89 metastronun kemik iliği toksisitesi (nötropeni ve trombositopeni) nedeniyle kullanımı sınırlıdır (37). Analjezik etkisi mevcut olan bu ajan ile hastaların %75'inde kısmi palyatif etki gözlenirken %25'inde ise analjezik gereksinimi kalmamaktadır (38).

Alfa-emitter ^{223}Ra temelli alfaradin yeni radyofarmasötik ajan olarak geliştirilmiştir. Erken klinik verilerde; kemik alkalen fosfataz düzeyinde düşme, PSA progresyonunda azalma, ortalama yaşam beklentisinde artış ve ağrı kontrolünde plaseboya üstündür (33).

Alfa emitterler, beta-emitterlerden daha toksik ve mutajenik olduğu halde tümör hücrelerine daha selektif olduklarından ^{223}Ra alfaradinin yüksek doz radyasyonunda bile kemik iliği korunmaktaysa da alfaradinin istenmeyen karsinojenik etkisi (kemik kanserinde artış) de söz konusudur (39-42).

Alfaradin; radyoterapiye oranla düşük dozlarda (50 kBq/kg üç haftada bir) tekrarlanabiliyor olması ve normal kemik ile metastatik kemik dokusu arasındaki resorptif bölgeleri düzene sokuyor olmasından dolayı kemik metastazı olan prostat kanserli hastalarda iyi bir tercihtir (38).

Sonuç

Kemik metastazlarına bağlı KİO önemli bir sağlık ve ekonomik sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunları önlemek adına RANKL inhibisyonu üzerinden etki gösteren denosumab ve radyofarmasötik ajan olan alfaradin gerek standart tedavi olarak kullanılan intravenöz zoledronik asitin gerekse soliter metastazlarda kullanılan eksternal radyoterapinin yerini almaya aday olabilecek yeni ve başarılı alternatif tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010; 184: 162–67.
2. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissy MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Prostate Cancer Prostat Dis* 2011; 14: 177–83.
3. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 165–76.
4. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN task force report: bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7 (suppl 3): S1–32.
5. Nelson JB, Love W, Chin JL, et al. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 2478–87.
6. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 (8 suppl): 1588–94.
7. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 336–40.
8. Reed SD, Radeva JI, Glendenning GA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Uro* 2004; 171: 1537–42.
9. Heidenreich A, Pfister D, Ohlmann CH, et al. Androgen deprivation for advanced prostate cancer. *Urologe A* 2008; 47: 270–83.
10. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596–605.
11. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148–59.
12. Smith MR, Cook R, Lee KA, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2010; published online Nov 16. DOI:10.1002/cncr.25762.
13. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2918–25.
14. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. and for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458–68.
15. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. and for the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879–82.
16. Farshid Dayyani, Gary E. Gallick, Christopher J. Logothetis, et al. Therapies for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Corn Manuscript received April 4, 2011; revised August 12, 2011; accepted August 18, 2011.*
17. Shabafrouz K, Bauer J, Berthold DR. [New drugs at the horizon for men with prostate cancer]. [Article in French] *Rev Med Suisse*. 2010 May 26;6(250):1057–8, 1060–1.
18. Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone* 2011; 48: 88–95.

19. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: A phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-387.
20. Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, et al. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am J Med* 1987;83:1091-1097.
21. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110:1376-1384.
22. Ries F, Klastersky J. Nephrotoxicity induced by cancer chemotherapy with special emphasis on cisplatin toxicity. *Am J Kidney Dis* 1986;8:368-379.
23. Novartis Pharmaceuticals Corporation: Zometa® (zoledronic acid) prescribing information. East Hanover, NJ, Novartis, 2008
24. Unravelling the role of denosumab in prostate cancer Published Online February 25, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)60100-1 See Articles page 813 www.thelancet.com March 5, 2011 Vol 377
25. Fuller K, Wong B, Fox S, et al. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. *J Exp Med* 1998; 188: 997–1001.
26. Lacey DL, Tan HL, Lu J, et al. Osteoprotegerin ligand modulates murine osteoclast survival in vitro and in vivo. *Am J Pathol* 2000; 157: 435–48.
27. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
- 28- Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 541–49.
29. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1564–71.
30. Matthew R Smith, Fred Saad, Robert Coleman, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial *Lancet* 2012; 379: 39–46.
31. Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study *Lancet* 2011; 377: 813–22.
32. David H. Henry, Luis Costa, Francois Goldwasser, et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma accompanying editorial *J of clinical Oncol* 2011; vol 29 num 9 on page 1095.
33. Liepe K. Alpharadin, a 223Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009;Dec;10(12):1346-58.
34. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet* 1889;1:571-3.
35. Salazar OM, Sandhu T, daMotta NW, 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.
36. Ratanatharathorn V, Powers W, Moss WT, et al. Bone metastases: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1-18.
37. Atkins HL. Overview of nuclides for bone pain palliation. *Appl Radiat Isot* 1998;49:277-83.
38. Øyvind S. Bruland, Sten Nilsson, Darrell R. Fisher, et al. High-Linear Energy Transfer Irradiation Targeted to Skeletal Metastases by the α -Emitter 223Ra: Adjuvant or Alternative to Conventional Modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12:6250s-6257s.
39. Martland HS, Humphries RE. Osteogenic sarcoma in dial painters using luminous paint. *Arch Pathol* 1929;7:406-17.
40. Mazon JJ, Gerbaulet A. The centenary of discovery of radium. *Radiation Oncol* 1998;49:205-16.
41. Fry SA. Studies of U.S. radium dial workers: an epidemiological classic. *Radiat Res* 1998;150:521-9.
42. Rowland RE, Stehney AF, Lucas HF et al. Dose-response relationships for female radium dial workers. *Radiat Res* 1978;76:368-83.