

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Реферат на тему:

Радионуклидная терапия остеотропными радиофармпрепаратами.

Выполнила:

Клинический ординатор

Макушева Татьяна Сергеевна

Проверил:

Кафедральный руководитель ординатора

К.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

 *Макушева Татьяна Сергеевна* 0.13.1

Красноярск 2021

Содержание

1. Введение
2. Актуальность
3. Методы паллиативной терапии при метастазах в кости
4. Показания к проведению радионуклидной терапии при метастазах в кости
5. Противопоказания к проведению радионуклидной терапии при метастазах в кости
6. Современный взгляд на радионуклидную терапию при метастазах в кости
7. Заключение
8. Список использованной литературы

Введение

Радионуклидная терапия (РНТ) при метастазах в кости – один из разделов ядерной медицины, представляющий собой особый вид лучевой терапии. Эта особенность состоит в том, что лучевое воздействие осуществляется не за счет внешнего облучения, как при традиционной дистанционной лучевой терапии, а путем введения непосредственно в организм пациента лечебного радиофармацевтического препарата (РФП), содержащего радионуклид. Лучевое воздействие реализуется непосредственно в зонах накопления РФП за счет испускаемых радионуклидами бета- или альфа частиц.

Главным преимуществом РНТ является возможность селективного воздействия РФП на патологические очаги за счет органоспецифичности или биохимической тропности. Вторым важным преимуществом является то, что при однократном системном введении РФП удастся одновременно воздействовать сразу на все патологические очаги. При локальных введениях РФП, например, внутрисуставных введениях радиоколлоидов или радиоактивных микросфер за счет распределения введенного раствора удастся достичь очень прицельного близкофокусного (до нескольких мм облучения сложных по своей конфигурации поверхностей с достижением высоких поглощенных доз (до нескольких сотен Гр).

Актуальность

Метастатические поражения костей скелета, распространенная клиническая проблема в онкологии. У 60-90% онкологических больных на поздней стадии заболевания развиваются костные метастазы. Метастатический процесс в костях в большинстве случаев имеет множественный характер, что ограничивает возможность выполнения хирургического лечения или

дистанционной лучевой терапии. Боль –наиболее частый симптом при метастатическом поражении костей. Во многих случаях болевой синдром является доминирующим фактором, ухудшающим качество жизни пациента. Иногда это бывает единственной жалобой больного.

Методы паллиативной терапии при метастазах в кости

Для лечения больных с метастазами в кости применяются различные методы: дистанционная лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия, терапия остеомодифицирующими агентами (бисфосфонаты, моноклональные тела), хирургическое лечение (вертебропластика), симптоматическое медикаментозное лечение, радионуклидная терапия.

Лучевая терапия традиционный и один из наиболее эффективных методов. Обзор литературных данных свидетельствует о высокой (около 85%) эффективности локальной лучевой терапии. Наилучшие результаты удается достичь при единичных метастазах, при диссеминированных поражениях возможности метода снижаются пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов. В основном это связано с усилением побочных эффектов. Химиотерапия используется при опухолях, обладающих чувствительностью к химиопрепаратам. Однако возможности этого метода при метастазах в кости обычно бывают существенно ниже, чем при опухолевом поражении мягких тканей. Остеомодифицирующие агенты во многих случаях могут обеспечить существенное уменьшение болей, а также увеличение прочности костной ткани. Имеются исследования, в которых показано, что бисфосфонаты могут способствовать торможению процесса костного метастазирования. Гормонотерапия эффективна при гормонозависимых опухолях. Она наиболее результативна при раках предстательной, молочной, щитовидной железы, а также при

раке эндометрия. Для обезболивания применяют анальгетики –от нестероидных противовоспалительных препаратов до наркотиков.

Показания к проведению радионуклидной терапии при метастазах в кости

Показаниями к проведению системной РНТ являются:

- наличие у пациента множественного метастатического поражения скелета;
- подтвержденные метастазы по данным радионуклидной диагностики (сцинтиграфия с остеотропными препаратами, ПЭТ с $^{18}\text{F-NaF}$)
- наличие метаболической активности и рентгенологически (рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография);
- прогрессирование костных метастазов на фоне проведенного лечения;
- болевой синдром.

Противопоказания к проведению радионуклидной терапии при метастазах в кости

Противопоказаниями к проведению системной РНТ являются:

- угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга;
- планируемая миелосупрессивная терапия;
- быстрое развитие внекостных метастазов (например, метастазов в печень, легкие, головной мозг и т.п.);
- тяжелое общее состояние, статус активности по шкале Карновского ниже 60, прогноз выживания менее 2 месяцев;

- любые острые состояния, обострения хронических заболеваний, требующих медицинского вмешательства и контроля;
- беременность, лактация.

Современный взгляд на радионуклидную терапию при метастазах в кости

В 80-х годах прошлого века в развитых странах при лечении больных с множественными костными метастазами стала активно применяться радионуклидная терапия. Метод основан на способности некоторых β -излучающих препаратов накапливаться в костных метастазах. «Внутреннее» β -облучение метастатической ткани позволяет достигать редукции опухолевой инфильтрации и обеспечивать длительное обезболивание.

Этот вид терапии был впервые предложен еще в первой половине XX века, когда для снижения костных болей были применены ^{32}P и ^{89}Sr . Первоначальные попытки имели немало осложнений (прежде всего –миелотоксических), поэтому в последующие годы этот метод не имел широкого распространения. «Возрождение» остеотропной радионуклидной терапии произошло в 80-х годах после усовершенствования подходов, как к производству препаратов, так и к самой процедуре терапии. В последние 20 лет применение этого вида лечения стало распространенным во многих радиологических и онкологических клиниках мира, спектр радиофармпрепаратов значительно расширился. Некоторые авторы сравнивают его с половинным или субтотальным облучением тела, называя этот метод системной лучевой терапией. Другие считают этот вид терапии селективно направленным лучевым воздействием на очаги костного метастазирования.

В мировой практике для системной терапии костных метастазов сейчас широко используются радиофармпрепараты на

основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{33}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{90}Y и др. Активно применяются в клиническую практику РФП с α -излучением ^{223}Ra , ^{225}Ac , ^{213}Bi . В России этот список пока ограничен двумя β -препаратами: самарий оксабифор - ^{153}Sm и стронций - ^{89}Sr -хлорид и одним α -препаратом ^{223}Ra . В настоящее время в России проходят регистрацию новые отечественные радиофармпрепараты на основе ^{188}Re – фосфорен и –золерен. Его главным преимуществом является возможность генераторного получения прямо в клинике (как это сейчас происходит с препаратами на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

^{32}P –двухзамещенный фосфат натрия –чистый β -излучатель с периодом полураспада 14,3 суток. Отсутствие в спектре излучения γ -лучей не позволяет проводить обследование пациентов на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах, контролировать распределение радиофармпрепарата в организме. Максимальная энергия β -частиц –1,71 МэВ, средняя –0,695 МэВ. Препарат вводят перорально, разовая активность составляет 200–225 МБк, на курс лечения –400–450 МБк. Недостатком этого радиофармпрепарата является значительная миелотоксичность, которая проявляется лейкопенией, тромбоцитопенией или панцитопенией. Панцитопения проявляется через 4–5 недель с возобновлением кроветворения на 6–7 неделе и является дозозависимой.

Стронция- ^{89}Sr хлорид. ^{89}Sr – β -излучатель с периодом полураспада 50,5 суток является химическим аналогом кальция, что обеспечивает его избирательное накопление в очагах с повышенной остеобластической активностью. Максимальная энергия β -излучения –1,46 МэВ, средняя –0,583 МэВ. Пробег β -частиц в мягких тканях –8 мм, в костях –3,5 мм. Накопление препарата в костной ткани пропорционально объему метастатического поражения и составляет от 20 до 80% введенной активности. ^{89}Sr -хлорид остается в очагах поражения около 100 суток, непораженная метастазами костная ткань накапливает

незначительную часть введенной активности и теряет ее в течение 14 суток. Соотношение доз метастаз/костный мозг составляет 10:1. Препарат вводят внутривенно –150 МБк (из расчета 2 МБк/кг массы тела). Возможно амбулаторное применение ^{89}Sr -хлорида. Анальгезирующий эффект наступает через 7–20 суток после инъекции препарата, продолжается в течение 4–6 месяцев после однократной инъекции, снижение интенсивности болевого синдрома отмечают более чем у 80% пациентов. Повторное введение препарата возможно через 4–6 месяцев (оптимальная лечебная тактика –введение препарата 2 раза в год).

Многokратное применение ^{89}Sr -хлорида приводит к миелосупрессии. Российские и зарубежные авторы свидетельствуют о достаточно высокой эффективности ^{89}Sr -хлорид у больных с метастазами опухолей различных локализаций. Сообщается о противоболевом эффекте в 47–100% случаев. При этом наиболее выраженный эффект отмечен у больных с метастазами рака молочной и предстательной железы.

Самарий-оксабифор (^{153}Sm), является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом. По механизму действия близок к зарубежному аналогу ^{153}Sm –EDTMP. Самарий-оксабифор (^{153}Sm) –смешанный (β -, γ -) излучатель с средней энергией β -частиц 233 КэВ и гамма-квантов 103 КэВ (выход 29%). Период полураспада ^{153}Sm –46,3 часа. Средний пробег β -частиц в костной ткани –1,7 мм, в мягких тканях –3,1 мм. После внутривенного введения препарат накапливается в костной ткани, преимущественно в метастазах. Очаги накопления хорошо визуализируются при исследовании на гамма-камере, что делает возможным проводить сцинтиграфический контроль в процессе лечения. Терапия самарием–оксабифором (^{153}Sm) позволяет достигнуть стойкого подавления болевого синдрома. Клинически значимая эффективность (полный + выраженный + частичный эффект) при раке молочной железы через 1, 3 и 6 мес. 80,5% 76,5%, 64,1%, соответственно, при раке предстательной железы –81,7%,

76,9%, и 61,8%. Динамика средних показателей интенсивности болей при раке молочной железы – 5,9 балла (до лечения), 3,6 (через 1 месяц), 4,0 (через 3 месяца) и 4,7 (через 6 месяцев), при раке предстательной железы – 6,1 балла (до лечения), 3,8, 4,3 и 4,9 баллов (через 1, 3 и 6 месяцев соответственно). Препарат неэффективен у больных раком легкого. В США $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ в настоящее время является одним из наиболее распространенных радиофармпрепаратов применяемых для паллиативного лечения костных метастазов.

Кроме того, продолжается изучение новых перспективных радиофармпрепаратов для радионуклидной терапии метастазов в скелете. $^{186}\text{Re-HEDP}$ ($^{186}\text{рений-гидроксиэтилендифосфонат}$) – смешанный (β -, γ -) излучатель с максимальной энергией β -частиц 1,07 МэВ, средней – 0,349 МэВ и γ -квантов – 0,137 МэВ. Средняя длина пробега в мягких тканях – 1,1 мм. Период полураспада радионуклида – 88,9 часов. Радиофармпрепарат вводят внутривенно с активностью 1300 МБк. Дозолимитирующей токсичностью является тромбоцитопения. Средний срок восстановления костного мозга составляет от 4 до 6 недель. Соотношение между накоплением РФП в опухоли и костном мозге – 14:1. Через сутки после введения 34,2–66,3% препарата накапливается в костях. Противоболевой эффект составляет 70–80% при средней продолжительности эффекта 4 недели. Малая токсичность рения позволяет вводить этот изотоп повторно.

Огромный интерес в данный момент представляет использование генераторного радионуклида $^{188}\text{Re-HEDP}$, который обладает выраженным сродством к остеокластам, период полураспада 16,7 часов. Достоинством этого генератора является наличие как высокоэнергетического β -излучения (максимальная энергия – 2,12 МэВ, средняя – 0,78 МэВ), так и гаммасоставляющей с энергией 0,155 МэВ. Биораспределение и дозиметрические характеристики $^{188}\text{ReHEDP}$ идентичны $^{186}\text{Re-HEDP}$, что обуславливает аналогичные клинические эффекты и проявления

токсичности при лечении метастазов. Зарубежные авторы сообщают о высокой эффективности применения ^{186}Re -HEDP у больных с метастазами опухолей различных локализаций. Терапия ^{186}Re -HEDP позволяет достичь существенное облегчение боли в костях у 80% пациентов, у 77% больных раком легких, у 80% – раком предстательной железы, у 83% – раком молочной железы, у 100% – раком мочевого пузыря, у 50% – раком почки, у 50% – раком носоглотки. Согласно данным Palmedo Н. (2003), после двукратного введения ^{186}Re -HEDP с интервалом в 8 недель у пациентов с метастатическим гормонорезистентным раком предстательной железы отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома в 92% случаев, а снижение уровня ПСА >50% – в 39% случаев. Серьезных побочных эффектов или миелотоксичности не отмечено. В России завершены доклинические исследования по применению для паллиативной терапии костных метастазов радиофармацевтического препарата, представляющего собой комплекс рения-188 с золедроновой кислотой. Полученные результаты дают основание говорить о перспективности применения РФП ^{188}Re золедроновая кислота для терапии патологии, сопровождающейся ремоделированием костной ткани, в том числе метастатических поражений скелета.

^{117m}Sn -ДТРА излучает электроны внутренней конверсии с коротким пробегом в костной ткани. Период полураспада изотопа – 14,03 суток. Энергия электронов внутренней конверсии – 0,129 и 0,153 МэВ, средняя длина их пробега составляет 0,2–0,3 мм, что обуславливает низкую частоту миелосупрессии при его применении. Энергия γ -излучения – 0,159 МэВ. РФП вводят внутривенно активностью 370–740 МБк. ^{117m}Sn -ДТРА не имеет аффинности к гидроксиапатиту, накапливается путем преципитации оксида олова на поверхности кости или за счет гидролитической реакции с гидроксиапатитом. У 75% пациентов отмечают анальгезирующий эффект, он проявляется через неделю

после начала терапии. Наибольший опыт применения этого препарата в США.

$^{177}\text{Lu-EDTMP}$ излучает относительно мягкое β -излучение (максимальная энергия $-0,497$ МэВ), электроны внутренней конверсии с энергиями $0,133$ и $0,014$ МэВ и γ -излучение с энергией $0,113$ МэВ. Период полураспада изотопа $-6,71$ суток. Эти свойства позволяют достигать хорошего терапевтического паллиативного эффекта в сочетании с относительно низкой миелотоксичностью, что особенно важно при повторном введении препарата. Наличие в спектре излучения радионуклидов ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu γ -лучей позволяет проводить обследование пациентов на однофотонных эмиссионных компьютерных томографах, контролировать распределение РФП в организме.

Препарат «Ксофиго» (Радий ^{223}Ra -дихлорид) является совместной разработкой фирм «Bayer» и «Algeta», перспективен для лечения костных метастазов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. Радий 223 –альфа-излучатель. По результатам III фазы клинических испытаний (921 пациент, страдающий кастрационно-резистентным раком предстательной железы) препарат «Ксофиго» способствует увеличению общей средней выживаемости до $14,9$ месяцев по сравнению с $11,3$ месяцами в группе плацебо, также среди пациентов, получавших «Ксофиго», зафиксировано значительно меньшее количество серьезных побочных эффектов -47% (в контрольной группе этот показатель составил 60%).

Заключение

Таким образом, радионуклидная терапия с успехом применяется у больных с метастазами в кости различных злокачественных опухолей, позволяя уменьшить болевой синдром, затормозить его дальнейшее прогрессирование, снизить

потребность в анальгетиках, а главное –повысить качество жизни пациентов. Наиболее эффективна радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных раком предстательной и молочной железы. Учитывая успешный мировой опыт применения радионуклидной терапии у больных с метастазами в кости, следует развивать данный метод в практике отечественного здравоохранения.

Список использованной литературы

1. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Волознев Л.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости. Новые возможности. Вопросы онкологии 2015;61(1):14–9.
<https://cyberleninka.ru/article/n/radionuklidnaya-terapiya-v-otechestvennoy-onkologii-uspehi-problemy-i-perspektivy>
2. Каприн А.Д., Костин А.А., Леонтьев А.В., Лазутина Т.Н., Пылова И.В., Душакова Л.В. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей. Исследования и практика в медицине. 2014;1(1):57-61.
<https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-sistemnoy-radionuklidnoy-terapii-v-palliativnom-lechenii-bolnyh-s-metastaticheskim-porazheniem-kostey>
3. Терапевтическая радиология Национальное руководство Под редакцией РАН А.Д.Каприна, члена-корреспондента РАН Ю.С.Мардынского 2018г.
<https://www.rosmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970451281.html>
4. Меньшикова Е.С. Паллиативное лечение больных с костными метастазами злокачественных опухолей с использованием стронция-89 хлорида // Автореф. к.м.н. - 2010 г.

<https://cyberleninka.ru/article/n/sistemnaya-radioterapiya-bolevogo-sindroma-hloridom-strontsiya-89-pri-metastazah-v-kosti-raka-molochnoy-zhelezy>

5. Меньшикова Е.С., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Ваганов Н.В. Оценка эффективности стронция-89 хлорида в сочетании с дистанционной лучевой терапией костных метастазов рака предстательной и молочной желез [Журнал] // Сибирский онкологический журнал. - 2011 г. - Т. 3. - стр. 34-37.

<https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-strontsiya-89-hlorida-v-sochetanii-s-distantcionnoy-luchevoy-terapiy-kostnyh-metastazov-raka-predstatelnoy-i>