

РЕЦЕНЗИЯ НА РЕФЕРАТ

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Рецензия: Резниченко Т.Н.

На реферат ординатора **1 года обучения** по специальности **онкология**

Тема реферата: Остеомодифицирующие агенты и радионуклеидная терапия

ФИО: Единова Вероника Николаевна

Основные оценочные критерии:

Оценочный критерий	Положительный/Отрицательный
1. Структурированность	5
2. Наличие орфографических ошибок	5
3. Актуальность	5
4. Соответствие текста реферата его теме	5
5. Владение терминологией	5
6. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	5
7. Логичность доказательной базы	5
8. Умение аргументировать основные положения и выводы	5
9. Использование известных научных источников	5
10. Умение сделать общий вывод	5
Итоговая оценка	5

Комментарии рецензента Тема раскрыта глубоко

Дата: 9.06.2021

Подпись рецензента: Резниченко Т.Н.

Подпись ординатора:

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:

проф. дмн Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Остеомодифицирующие агенты и радионуклеидная терапия

Выполнила: ординатор 1 года

Единова Вероника Николаевна

Красноярск, 2022

Введение

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы на фоне противоопухолевой лекарственной терапии (остеопороз) и метастазы в костях при распространенном опухолевом процессе. Метастазы в костях имеют более 1,5 млн. больных со злокачественными опухолями во всем мире, а погибают ежегодно до 500 тыс. человек. Наиболее часто кости поражаются при таких опухолях как рак молочной железы и рак предстательной железы - 75% больных, при немелкоклеточном раке лёгкого - 40% больных, а также при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, почки, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе.

Поражение костей значительно ухудшает качество жизни онкологических больных и снижает их выживаемость.

Кроме того, лечение больных с метастазами в костях требует существенных экономических затрат.

Условно выделяют несколько типов метастазов в костях:

- остеолитические (преобладает остеолизис);
- остеобластические (характеризуются склеротическими явлениями);
- смешанные (в равной степени присутствует остеолизис и склеротические изменения).

Изучение биопсийного материала показало, что не бывает только остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут с разной интенсивностью в обоих типах очагов.

Диагностика

Диагностика метастатического поражения костей осуществляется с помощью остеосцинтиграфии (радиоизотопное сканирование скелета), R-графии, КТ и МРТ.

- Остеосцинтиграфия - рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете, позволяющий в 59% случаев обнаружить метастазы в костях задолго до появления изменений на рентгенограммах. Данный метод обладает высокой чувствительностью и низкой

специфичностью (радиоактивный изотоп технеция Tc^{99m} является маркёром остеобластической активности и увеличения кровотока). Ложноотрицательные результаты возможны при литических очагах, так как нет субстрата для радиоактивной метки - повышенного притока крови, формирования остеонидов и их повышенной минерализации. Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения с помощью Р-графии, КТ, МРТ.

- Р-графия используется для выявления метастазов в костях (очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата) и для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах. Отмечено, что около 50% метастазов в костях, подтверждённых данными аутопсии, не определялись на Р-граммах.

Причинами ложноотрицательных результатов могут быть применение данного метода в R-негативной фазе; потеря до 30% минерального состава костной ткани на момент обследования; массивное поражение костного мозга.

- КТ - основной метод в уточняющей диагностике метастазов в кости. Недостатком метода являются лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.

- МРТ - уточняющий и высокочувствительный метод выявления R-негативных и минимальных очагов в костях; может быть использован для оценки эффективности лечения. Ограничения при проведении МРТ: наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимуляторы, слуховые протезы и стимуляторы, металлические протезы, искусственные клапаны сердца и др.).

Диагностика остеопороза осуществляется при помощи двухуровневой рентгеновской денситометрии.

Клиническая картина

1. Симптомы

Метастатическое поражение костей может протекать бессимптомно, однако, нередко сопровождается характерными симптомами:

- появление или усиление болевого синдрома;

- патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков;
- компрессия спинного мозга (костными отломками);
- необходимость в проведении паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии;
- гиперкальциемия.

Эти осложнения приводят к ухудшению качества жизни больных, препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения и могут негативно сказываться на выживаемости.

2. Лабораторные показатели

Под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция $>ВГН$, которая составляет 2,6 ммоль/л. Выделяют три степени гиперкальциемии в зависимости от уровня кальция:

- лёгкая: 2,6-3,0 ммоль/л;
- средняя: 3,0-3,38 ммоль/л;
- выраженная: $>3,38$ ммоль/л.

Гиперкальциемия встречается у онкологических больных при распространённых формах болезни (до 10%); при уровне кальция $>3,0-3,2$ ммоль/л является жизнеугрожающим состоянием, поскольку может приводить к нарушению функции почек вплоть до почечной недостаточности (полиурия, тошнота/рвота, снижение СКФ, электролитные нарушения, прогрессирующая дегидратация, вплоть до комы и сердечного коллапса). Такое состояние требует экстренного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза. Основные принципы лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях заключаются в регидратации, которая способствует выведению кальция с мочой, назначении ГКС и антирезорбтивной терапии различными ОМА (бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин).

3. Остеопороз

Остеопороз - системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и,

как следствие, нарастающим риском переломов. Факторами риска являются возраст >65 лет, малотравматичные переломы в анамнезе, приём ГКС, курение и др. У онкологических больных возникновению и развитию остеопороза может способствовать противоопухолевая терапия, снижающая уровень половых гормонов в крови: овариальная супрессия (независимо от способа достижения), особенно ранняя и необратимая менопауза, а также длительный приём ингибиторов ароматазы в качестве адъювантной ГТ при раке молочной железы, при раке предстательной железы - гормондепривационная терапия.

Для профилактики и лечения остеопороза и связанных с ним осложнений также применяются ОМА (бисфосфонаты, деносумаб).

Лечение

Применение ОМА, наряду со специфической противоопухолевой терапией и другими методами поддерживающей терапии, является частью мультидисциплинарного подхода к лечению онкологических больных, имеющих ту или иную патологию костной системы.

1. Бисфосфонаты

1.1. Общая характеристика бисфосфонатов

Бисфосфонаты это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещён на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита. Они действуют на уровне остеокластов, нарушая их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию и инвазию, а также ангиогенез; активируют естественную гибель (апоптоз) остеокластов.

Выделяют два основных класса бисфосфонатов:

- не содержащие азот (этидроновая кислота, клодроновая кислота);
- азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты)

Существуют лекарственные формы бисфосфонатов для в/в введения и для приёма внутрь. При метастазах рака молочной железы в костях было доказано преимущество парентеральных лекарственных форм золедроновой, памидроновой и ибандроновой кислоты по сравнению с пероральными препаратами в отношении снижения риска скелетных осложнений.

К основным побочным реакциям в/в лекарственных форм относятся острые реакции (гриппоподобный синдром, артралгия или миалгия) и отсроченные осложнения (гипокальциемия, гипофосфатемия).

Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препаратов, может быть как острой, так и хронической. Одно из серьёзных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов — остеонекроз нижней челюсти, чаще наблюдающийся при лечении золедроновой кислотой и зависящий от её кумулятивной дозы.

Для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (0,5-4%), диарея, эзофагит, тошнота.

По данным непрямого сравнения максимальной активностью среди бисфосфонатов обладает золедроновая кислота.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровень кальция и креатинина в сыворотке крови, при необходимости применять гидратацию (500-1000 мл 0,9% раствора NaCl) перед введением препарата.

Требуется также консультация стоматолога и санация полости рта.

В настоящее время бисфосфонаты входят в стандарт лекарственного лечения метастазов в костях и остеопороза, а также гиперкальциемии при различных злокачественных опухолях. Показаниями для назначения бисфосфонатов являются:

- остеолитические, остеобластические и смешанные метастазы в костях;
- гиперкальциемия;
- миеломная болезнь;
- профилактика и лечение постменопаузального и лекарственного остеопороза (в т.ч. у больных раком молочной железы, получающих адъювантную ГТ ингибиторами ароматазы).

Противопоказания (общие для бисфосфонатов):

- повышенная чувствительность к препарату;
- одновременный приём других ОМА (бисфосфонатов, деносумаба);

- выраженное нарушение функции почек: при клиренсе креатинина <30 мл/мин. эти препараты не вводятся;
- беременность, кормление грудью.

При использовании любого из ОМА необходимо обеспечить ежедневный приём кальция 1200-1500 мг внутрь и витамина D 400-800 Ед.

1.2. Рекомендации по использованию различных бисфосфонатов

1.2.1. Клодроновая кислота

- Капсулы по 400 мг
- Таблетки по 400 мг и 800 мг.
- Ампулы 5 мл/300 мг.

При метастазах в костях стандартная суточная доза составляет 1600 мг; эту дозу следует принимать однократно утром натощак.

Необходим адекватный приём жидкости (1 стакан).

Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет (два и более года). У больных без гиперкальциемии доза определяется индивидуально; использовать суточную дозу свыше 3200 мг не рекомендуется, дозу 3200 мг на два приёма. При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч.

1.2.2. Ибандроновая кислота

- Таблетки по 50 мг, 150 мг
- Флаконы по 2 мл/2 мг и 6 мл/6 мг (1 мг в 1 мл).

Способ применения и дозы: в/в капельно, внутрь.

Ибандроновую кислоту в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяют в условиях стационара и вводят в/в капельно в течение 1-2 ч после предварительного разведения в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

При метастатическом поражении костей применяют 6 мг ибандроновой кислоты в/в капельно в течение не менее 15 мин. один раз в 3-4 нед. При приёме ибандроновой кислоты внутрь рекомендуемая доза - 50 мг один раз в

сутки ежедневно. Таблетки принимают не менее, чем за 30 мин до первого в этот день приёма пищи или жидкости (кроме чистой воды) или других лекарственных средств.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин. после приёма.

При гиперкальциемии, обусловленной злокачественными новообразованиями, ибандроновую кислоту применяют только в виде 1-2-часовых в/в инфузий.

Лечение начинают после адекватной гидратации (до 1000 мл 0,9% раствора NaCl). Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии.

При тяжёлой гиперкальциемии (>3 ммоль/л) однократно вводят 4 мг ибандроновой кислоты. Больным с умеренной гиперкальциемией (<3 ммоль/л) - 2 мг.

1.2.3.Памидроновая кислота

- Флаконы по 15 и 30 мг в комплекте с растворителем.

Памидроновую кислоту вводят только в/в капельно, медленно. Длительность инфузии - 2 ч.

При метастазах злокачественных опухолей в костях (преимущественно остеолитического характера) и миеломной болезни препарат вводят по 90 мг каждые 4 нед. Для приготовления инфузионного раствора сухое вещество предварительно растворяют в воде для инъекций (30 мг - в 10 мл), затем разбавляют в 1000 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы при лечении гиперкальциемии и в 500 мл - в остальных случаях. Для разведения нельзя применять растворы, содержащие кальций. При назначении пациентам с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30-40 мл/мин.) скорость инфузии не должна превышать 20 мг/ч.

1.2.4.Золедроновая кислота

- Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл.

При метастазах в костях рекомендуемая доза золедроновой кислоты - 4 мг.

Содержимое флакона разводят в 100 мл не содержащего кальций раствора для инфузий (0,9% раствор NaCl или 5% раствор глюкозы (декстрозы)). Препарат вводят в/в капельно; длительность инфузии составляет не менее 15 мин.

Кратность назначения - каждые 4 нед.

После 9-12 мес. ежемесячного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг, возможно дальнейшее назначение её 1 раз в 3 мес. в прежней дозе 4 мг.

При гиперкальциемии, обусловленной метастазами в костях, рекомендуемая доза золедроновой кислоты составляет 4 мг в виде однократной в/в инфузии в течение не менее 15 мин.

С целью профилактики и лечения остеопороза золедроновая кислота назначается в дозе 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.

В процессе лечения золедроновой кислотой требуется контроль биохимических показателей (кальция, фосфатов, магния). Чётких рекомендаций по частоте мониторинга не существует. При повторном назначении золедроновой кислоты перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке.

Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функции почек требуется коррекция дозы (табл. 1), адекватная гидратация (до 500мл 0,9% раствора NaCl) либо перевод на терапию деносумабом.

Таблица 1. Рекомендуемый алгоритм коррекции дозы золедроновой кислоты в зависимости от клиренса креатинина.

Значение клиренса креатинина, мл/мин.	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
>60	4 мг (5 мл концентрата)
50-60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40-49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)

2. Деносумаб

Деносумаб - полностью человеческое МКА; обладает высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду, основному медиатору процесса костной деструкции. Деносумаб является аналогом естественного белка остеопротегерина, подавляет процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов и тормозит процесс резорбции кости.

Деносумаб «работает» во внеклеточном пространстве и не включается в костный матрикс подобно бисфосфонатам, поэтому отмена терапии ведёт к быстрому прекращению его антирезорбтивного действия. Для деносуаба характерны быстрая абсорбция, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Период полувыведения составляет 30-46 дней. Деносумаб снижает риск развития костных осложнений на 17% при всех типах опухолей, значительно уменьшает болевой синдром.

Деносумаб вводится п/к; существуют два дозовых режима введения препарата:

- при метастазах в костях: 120 мг п/к 1 раз в 4 нед.;
- с целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг п/к 1 раз в 6 мес.

Противопоказаниями к использованию деносуаба являются повышенная чувствительность к препарату, тяжёлая не леченная гипокальциемия, беременность и кормление грудью, возраст до 18 лет.

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин. или находящиеся на диализе) подвержены большему риску развития гипокальциемии, в связи с чем необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением. Деносумаб в первую очередь следует назначать пациентам в следующих клинических ситуациях:

- нарушение функции почек;
- болевой синдром;
- множественные метастазы (>2 очагов);

- преимущественное поражение осевого скелета (позвоночник, кости таза);
- угроза патологического перелома;
- отсутствие венозного доступа.

Смена терапии бисфосфонатами на терапию деносумабом целесообразна в следующих клинических ситуациях:

- невозможность продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;
- неэффективность терапии бисфосфонатами (возникновение множественных новых метастазов в костях, усугубление болевого синдрома и др.);
- невозможность в/в инфузий.

3. Общие принципы применения остеомодифицирующих агентов

- Назначение ОМА в отсутствие R-логического подтверждения метастазов в костях (только на основании данных сканирования) не рекомендуется.
- Применение ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным использованием ЛТ, НПВС, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, ГКС.
- Биохимические маркёры костного метаболизма не рекомендуется использовать в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения.
- Оптимальная продолжительность лечения ОМА окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений терапии или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене ОМА.
- В связи с возможностью развития на фоне лечения ОМА остеонекроза нижней челюсти (частота данного осложнения не превышает 1-2%) перед началом лечения рекомендуется профилактический осмотр стоматолога, санация полости рта.
- С целью профилактики и лечения остеопороза у больных ранним раком молочной железы, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы, рекомендуются следующие режимы использования ОМА:

- деносумаб 60 мг п/к 1 раз в 6 мес.;

- золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 6 мес.

Основой успешного лечения метастазов злокачественных опухолей в костях является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио-, гормоно- или таргетная терапия) в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. ОМА являются средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение

3.1. Основные принципы применения ОМА при метастатическом поражении костей

Основные режимы указаны в табл. 2.

Таблица 2. Рекомендуемые режимы применения остеомодифицирующих агентов при костных метастазах солидных опухолей

Препарат	Режим введения
Деносумаб	120 мг п/к каждые 4 нед.
Золедроновая кислота	4 мг в/в в течение 15 мин. каждые 4 нед.
Памидроновая кислота	90 мг в/в в течение 2-4 часов каждые 4 нед.
Ибандроновая кислота	6 мг в/в в течение 1-2 часов каждые 4 нед.
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	1500 в/в в течение 4 часов каждые 4 нед.

Радионуклидные методы

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 очага костного метастазирования. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно 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 , ^{131}I и др. В России этот список пока ограничен двумя препаратами: самарий-оксабифосфат - ^{153}Sm и стронций - ^{89}Sr -хлорид. Самарий-оксабифосфат, ^{153}Sm является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом (рег. № 000008/01-2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.00). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу ^{153}Sm -EDTMP (фирма «CIS BioInternational»). ^{89}Sr -хлорид аналогичен ^{89}Sr -хлориду «Метастрон» (фирма «Амершам»). В ближайшее время в ГУ — МРНЦ РАМН (Обнинск) планируется приступить к клиническим испытаниям еще одного нового отечественного радиофармпрепарата на основе ^{188}Re . Его главным преимуществом является возможность генераторного получения прямо в клинике (как это сейчас происходит с препаратами на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

По мнению экспертов по ядерной медицине терапевтический радиофармпрепарат для лечения больных с костными метастазами должен удовлетворять ряду параметров.

На сегодняшний день в мире создан целый ряд радиофармпрепаратов, успешно применяющихся для терапии при костных метастазах. В их основе лежат различные по своим ядерно-физическим свойствам радионуклиды, хотя во всех случаях радиотерапевтический эффект достигается за счет их β -излучения. Эти препараты вводятся внутривенно (только для ^{32}P возможно пероральное применение), а не локально в метастазы, поэтому некоторые авторы этот вид лечения «системная лучевая терапия» или «системная радионуклидная терапия». Радионуклиды доставляются в патологические очаги различными транспортными соединениями (EDTMP, HEDP, DTPA и др.) или, как в случае со ^{89}Sr -хлоридом, фиксируются в костном матриксе вместо кальция. Основные характеристики радионуклидов, применяющихся для терапии при костных метастазах.

Различие свойств радионуклидов и химических соединений, осуществляющих их доставку к патологическим очагам, определяет некоторые особенности производимых в мире радиофармпрепаратов.

Характеристика радиофармпрепаратов

Стронций-89 - ^{89}Sr -хлорид

Механизм действия ^{89}Sr -хлорида состоит в том, что Sr активнее, чем Ca включается в процесс костеобразования, и поэтому он активно накапливается в очагах усиленной минерализации. Это наиболее ярко наблюдается в остеобластических метастазах. ^{89}Sr обладает высокой энергией β -излучения, что обеспечивает (особенно в сочетании с длительным периодом полураспада) мощное воздействие на метастатические очаги. Однако это же свойство является очень серьезным ограничением (связано с длительным периодом полураспада) для применения высоких активностей из-за неизбежного облучения костного мозга с высоким риском панцитопении. Отсутствие γ -излучения в спектре этого препарата позволяет применять его амбулаторно с большей безопасностью для окружающих (β -излучение не выходит за пределы тела). С другой стороны, этим же свойством обусловлен и серьезный недостаток ^{89}Sr -хлорида – невозможность наблюдать его накопление в очагах при помощи гамма-камеры и вообще проводить какой-либо радиометрический контроль. Длительный период полураспада (50,5 сут.) создает хорошие возможности для хранения и перевозок, но он же является и серьезным ограничением по вводимой активности из-за высокой миелотоксичности.

^{89}Sr -хлорид выпускается в стандартных фасовках активностью по 150 МБк. В рекомендациях по его применению отсутствуют указания на необходимость дифференцированного подхода к подбору вводимого количества препарата в зависимости от массы тела больного.

Готовые стандартные фасовки, с одной стороны, удобны для введения, с другой стороны, очевидно, что пациенты могут очень сильно отличаться, как по массе тела, так и по объемам костных поражений. Логично было бы использовать индивидуальный подход в выборе вводимой активности, как это делается с другими препаратами. Однако, отсутствие удобной радиометрии для ^{89}Sr создает сложности в подборе индивидуальной дозировки для каждого пациента. По оценкам аналитиков его производство обходится дороже, чем для препаратов на основе ^{153}Sm и ^{32}P . Тем не менее, это один из самых широко применяемых в мире радиофармпрепаратов для паллиативной терапии при костных метастазах. Он выпускается как за рубежом («Метастрон» Амершам, « ^{89}Sr -хлорид» Polatom и др.), так и в России (« ^{89}Sr -хлорид» Медрадиопрепарат). Применяется амбулаторно. Его эффективность большинство исследователей оценивают от 70 до 80%. Клинический эффект ^{89}Sr -хлорида начинает проявляться несколько позже, чем у более короткоживущих препаратов, обычно через 2 недели.

Длительность действия составляет 4-6 и более месяцев, но это величина весьма вариабельная, как и для других препаратов. Так же, как и для других радионуклидных препаратов, главным ограничением в применении ^{89}Sr -хлорида является его гематологическая токсичность. Клиницистам всегда следует обращать внимание на это побочное действие. Степень угнетения кроветворения возрастает при увеличении вводимой активности. Это касается всех радиофармпрепаратов, применяемых при терапии костных метастазов.

Самарий-153

^{153}Sm EDTMP (ЭтиленДиаминоТетраМетиленФосфонат, лексидронам), самарий-оксабифор, ^{153}Sm .

По своей химической природе ^{153}Sm EDTMP (ЭДТМФ), самарийоксабифор, ^{153}Sm являются фосфонатными соединениями, которые транспортируют радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в пограничных зонах между костью и метастазами и в периферических участках костных метастазов. В этих зонах локально создаются высокие дозы β -излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной

инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухолевой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома. Препараты на основе ^{153}Sm широко применяются в клинической практике во всем мире. Они производятся различными компаниями в разных странах – CIS Bio International (Франция), Lacomed (Чехия), ГНЦ Филиал НИФХИ им. Карпова (Россия) и др. Безусловно, положительным свойством препаратов на основе ^{153}Sm является наличие в их спектре γ -излучения, что обуславливает возможность получения сцинтиграфического отображения на гамма-камере, позволяющего точно отследить накопление препарата в очагах поражения после введения препарата.

При повторных курсах по данным сцинтиграфии с ^{153}Sm можно судить о динамике процесса и успешности лечения. Но это же свойство имеет и негативную сторону, т.к. наличие γ -излучения требует по ныне действующим

Российским нормам радиационной безопасности госпитализации больных с введенным самарием-оксабиформом, ^{153}Sm . В других странах лечение препаратами ^{153}Sm (как и всеми другими радионуклидами) проводится в амбулаторном режиме. В настоящее время в России готовятся документы для разрешения проводить терапию самарием-оксабиформом, ^{153}Sm в амбулаторных условиях. Короткий период полураспада (менее 2 суток) позволяет использовать более высокие активности, что обеспечивает более раннее наступление клинического эффекта. Однако по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и неудобно далеко перевозить. Вводят препараты на основе ^{153}Sm внутривенно капельно из расчета 0,5-1,5 мКи/кг.

Наиболее часто используется активность 1,0 мКи/кг. Обычно обезболивающее действие начинает проявляться через 5-10 дней, хотя возможно как более раннее, так и отсроченное начало клинического эффекта. Продолжительность подавления болей (впрочем, как и у других препаратов) переменна, но авторы чаще указывают на 4-6 и более месяцев.

Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная различными авторами, колеблется, в среднем, от 70 до 80% [10, 22 - 26, 75, 77]. Так же, как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным, но требующим внимания, побочным действием. Препараты на основе ^{153}Sm , по оценкам экспертов, стоят дешевле, чем ^{89}Sr -хлорид.

Фосфор-32 (32Р-ортофосфат и полифосфат)

Механизм действия препаратов на основе 32Р построен на включение фосфата в гидроксиапатитные соединения в костной ткани. Этот процесс значительно усилен в зонах патологической перестройки костной ткани в метастатических очагах, поэтому препарат усиленно накапливается в области костных метастазов, особенно в периферических зонах, где костная перестройка максимальна. Поскольку фосфор активно включается в состав нуклеиновых кислот быстро пролиферирующих клеток, а также в кортикальные зоны кости, имеются серьезные опасения, что токсичное влияние на костный мозг с возможными последствиями может превысить полученный эффект снятия боли. Препараты 32Р были одними из первых применены не только для паллиативного лечения при костных метастазах, но и вообще в практике радионуклидной терапии. Однако с появлением новых препаратов и медицинских технологий относительно более высокая миелотоксичность 32Р послужила причиной его менее широкого распространения в индустриально развитых странах. 32Р-ортофосфат – единственный препарат для терапии при костных метастазах, который может быть применен не только внутривенно, но и per os. Поскольку паллиативное лечение обычно проводится пациентам, ранее получавшим внутривенно химиотерапию, что часто приводит к повреждению вен, нередко возникают дополнительные проблемы с внутривенными инъекциями. В этой ситуации пероральный прием 32Р-ортофосфата делает его очень удобным препаратом. Дозы для внутривенного капельного введения: 5-10 мКи, для перорального: 10-12 мКи. Эффект начинает реализовываться через 1-3 недели и длится 4-6 месяцев. По своей эффективности он практически не уступает более новым препаратам (на основе 153Sm, 89Sr, 186Re, 188Re, 117Sn). Гематологическая токсичность у него выше, чем у других препаратов, но допустима для того, чтобы использовать препарат в клинике. Отсутствие γ -излучения не позволяет проводить сцинтиграфический контроль терапии. Относительно длительный период полураспада делает его удобным для перевозок и непродолжительного хранения. Применяется амбулаторно (за рубежом). В России не производится.

Во времена бывшего СССР выпускался в г. Ташкенте УзССР. По стоимости производства это самый дешевый препарат среди всех известных в мире остеотропных радионуклидов. Это одна из основных причин, по которой эксперты рекомендуют использовать его, особенно в странах, где здравоохранение имеет недостаточное финансирование.

Фосфор-33 (33Р ортофосфат)

33Р испускает β -частицы с низкой энергией (средняя энергия 77 кэВ). Он может иметь преимущества над β -излучателями высоких энергий, находящихся в современном клиническом использовании, поскольку оказывает меньшее токсическое воздействие на костный мозг. Теоретические дозиметрические исследования по этому препарату на модели мышинного бедра, в которых использовался метод Монте-Карло, подтвердили гипотезу о том, что низкоэнергетические β -излучатели могут создавать в костных очагах более высокие дозы при минимальном поражении костного мозга [30]. Данных о применении 33Р ортофосфата в клинической практике пока нет.

Рений-186 (186Re-HEDP) ГидроксиЭтилидина ДифосФонат (этидронат)

Этот препарат, как и 153Sm-EDTMP, является «меченым» фосфонатным соединением. Соответственно и механизм фиксации в костной ткани у него такой же. Отличие состоит в энергии β -излучения (она несколько выше) и в периоде полураспада – он более длительный. Благодаря наличию γ -излучения, так же, как и препараты на основе 153Sm, он позволяет получать хорошее сцинтиграфическое изображение на гамма-камере. Это важно для полноценного контроля над лечением. В 2 раза более длительный, чем у 153Sm, период полураспада делает 186Re-HEDP более удобным для перевозок и короткого хранения. Применяемые в клинике терапевтические активности обычно имеют диапазон от 1,295 до 2,960 МБк (35-80 мКи).

При этом отмечена дозозависимая миелотоксичность. Обезболивающий эффект обычно начинает проявляться через 1-2 недели после введения препарата. Клиническая эффективность составляет от 60 до 80%.

В России этот препарат не производится и не применяется.

188Re-HEDP (ГидроксиЭтилидина ДифосФонат) этидронат 188Re-EDTMP (ЭтиленДиаминоТетраМетиленФосфонат)

Важнейшей особенностью препаратов на основе 188Re является возможность их генераторного получения. Это может позволить производить нужное количество препарата по мере необходимости прямо в клинике (как это сейчас происходит с диагностическими препаратами на основе 99mTc). При этом снимаются вопросы, связанные с хранением и перевозкой, что делает его наиболее удобным для практического применения. По своей химической природе 188Re-HEDP/EDTMP являются фосфонатными соединениями. Они фиксируются в очагах усиленной минерализации (метастазы) так же, как и

^{186}Re -HEDP или ^{153}Sm -EDTMP.

Энергия β -излучения у ^{188}Re одна из самых высоких среди радионуклидов, применяемых в паллиативной терапии. Короткий период полураспада (0,7 суток) может позволить избежать излишней миелотоксичности, хотя это побочное действие присутствует у любого из рассматриваемых радиофармпрепаратов. Наличие γ -излучения позволяет получать изображение на гамма-камере, контролируя накопление препарата в патологических очагах. В мировой практике быстро накапливается опыт клинического использования препаратов на основе ^{188}Re . В настоящее время в России они отсутствуют, но лабораторные и биологические исследования отечественного радиофармпрепарата на основе ^{188}Re (^{188}Re -KNaгидроксиэтилендифосфонат) уже проведены, и в ближайшее время в ГУ – МРНЦ РАМН (Обнинск) планируется приступить к клиническим испытаниям.

Появление таких препаратов в клинике можно будет рассматривать как «революционный прорыв» не только в паллиативном лечении костных метастазов, но и в радионуклидной терапии вообще.

Иттрий -90 (^{90}Y - citrate, ^{90}Y -EDTMP)

^{90}Y является дочерним продуктом ^{90}Sr . Это – чистый β -излучатель с самой высокой энергией среди применяемых радионуклидов (максимальная энергия – 2,28 МэВ). В исследованиях по фармакокинетике было показано, что после внутривенного введения препарата 80% фиксируется в костной ткани.

Отсутствие гамма – излучения не позволяет регистрировать накопление препарата в очагах. Для «радиометки» добавляют $^{87\text{m}}\text{Sr}$, испускающий гаммафотоны. В клинических исследованиях показаны хорошие результаты паллиативного лечения пациентов с костными метастазами и болевым синдромом. Пациентам вводили в среднем по 5 – 8 мКи внутривенно капельно, что позволяло достичь эффективного снижения интенсивности костных болей. Как и в случае с другими препаратами основным побочным действием является миелотоксичность. Поскольку ^{90}Y испускает β -частицы с высокой энергией, опасность воздействия на костный мозг выше, чем при использовании излучателей низких энергий.

В одном из недавних исследований в клиниках Венгрии было проведено сравнение эффективности ^{90}Y -EDTMP (145 больных) и ^{153}Sm -EDTMP (35 больных). Больших различий в результатах не получено. Эффект подавления боли при терапии как ^{90}Y , так и ^{153}Sm , оказался очень высоким (^{90}Y -

EDTMP - 88%, Sm-153-EDTMP - 91%). Помимо подавления боли после радионуклидной терапии у ряда больных уменьшилось количество метастазов

Миелотоксичность была в обоих случаях умеренной и не требовала специального лечения.

В конце 80-х годов в СССР были начаты работы по созданию собственных препаратов на основе ^{90}Y , однако после распада Советского Союза они были прекращены и в настоящее время в России препараты ^{90}Y не производятся и не применяются.

Йод – ^{131}I альфа-амино-(4 – гидроксibenзилиденедифосфонат) ^{131}I - BDP3

^{131}I – наиболее распространенный радионуклид, применяемый в медицине для терапевтических целей. Он широко и успешно используется для лечения заболеваний щитовидной железы. Не совсем привычно видеть в его составе остеотропного препарата. В данном случае дифосфонатное соединение является носителем для ^{131}I , транспортируя его в метастатические очаги в костях. При этом существует потенциальная опасность отсоединения йода от носителя, что должно привести к попаданию его в щитовидную железу.

Поэтому перед применением этого препарата предварительно железу блокируют приемом стабильного йода. Тем не менее, имеются работы, показывающие, что только 0,5% от введенной активности накапливается в незаблокированной щитовидной железе. Гамма излучение позволяет получать изображения на гамма-камере. При этом энергия гамма-фотонов ^{131}I существенно выше, чем у других радионуклидов (365 кэВ), что может потребовать больших мер безопасности при работе с этим препаратом.

Клинические исследования демонстрируют неплохую эффективность этого препарата в практике паллиативной терапии. В одной из работ показано, что из 18 больных с метастазами в кости получавших внутривенно ^{131}I - BDP3 активностью от 222 до 1776 МБк (6-48 мКи) у 44% пациентов был полное купирование болей, еще у 28% - частичное, у 28% - эффекта не было. Расчетные поглощенные дозы составляли для костной ткани – 2,45 мГр/МБк (9,07 рад/мКи), для костного мозга – 0,79 мГр/МБк (2,94 рад/мКи), для костных метастазов – от 8,97 до 23,3 мГр/МБк (от 33,2 до 86,2 рад/мКи) [33]. В России такой препарат никогда не применялся.

Олово-117 ДТРА (ДиэтиленТриаминПентаАцетат) ^{117m}Sn (+4) ДТРА (Tin-117m (+4) ДТРА)

В основе действия препарата лежит конверсия электронов $^{117m}\text{Sn}(+4)$.

Высвобождаемая при этом энергия (0,129 и 0,153 МэВ) является довольно низкой. Однако имеющийся клинический опыт применения этого препарата доказывает его хорошие возможности для паллиативной терапии костных метастазов. При этом побочные действия (миелосупрессия), несмотря на довольно длительный период полураспада (14 суток), у него менее выражены, чем у других препаратов, особенно в сравнении с ^{32}P . Клиницисты, использующие ^{117m}Sn (+4) ДТРА, видят в этом важное преимущество, особенно в случаях повторных введений. Наличие γ -излучения позволяет выполнять гамма-сцинтиграфию в процессе терапии. Препарат не столь распространен, как ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{32}P , ^{186}Re . Наибольший опыт его применения – в США. В России никогда не использовался.

Лютеций-177 (^{177}Lu -EDTMP – ЭтиленДиаминоТетраМетилен Фосфонат)

Радиационное воздействие ^{177}Lu реализуется за счет относительно мягкого β -излучения (максимальная энергия – 0,497 МэВ) и электронной конверсии. В сочетании с периодом полураспада 6,71 суток эти свойства позволяют достигать хорошего паллиативного радиотерапевтического эффекта в сочетании с относительно низкой миелотоксичностью. Так же, как в случае с ^{117m}Sn это особенно важно при повторных введениях. ^{177}Lu имеет γ -излучение, что позволяет получать изображение на гамма-камере. В России этот препарат никогда не применялся.

Показания для радионуклидной терапии при костных метастазах

Показания и противопоказания для радионуклидной терапии сходны для разных радиофармпрепаратов.

Показания:

1. Множественные метастазы в кости.
2. Болевой синдром.
3. Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.

Необходимое условие: позитивные результаты остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов на основе ^{99m}Tc).

Противопоказания:

1. Прогрессирующее падение показателей крови:
 - уровень тромбоцитов ниже $100 \times 10^9 / \text{л}^*$,
 - уровень лейкоцитов ниже $2,5 \times 10^9 / \text{л}^*$.
- *Значения допустимых показателей отличаются в разных исследованиях, для тромбоцитов от 60 (!) до $150 \times 10^9 / \text{л}$, для лейкоцитов от 1,5 (!) до $3,5 \times 10^9 / \text{л}$.
2. Тяжелое общее состояние, статус активности по Карнофски ниже 60, прогноз выживания менее 2 мес.
3. Тяжелая коагулопатия.
4. Угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга.
5. Планируемая миелосупрессивная терапия.
6. Быстрое развитие внекостных метастазов (например, метастазов в печень, легкие, головной мозг и т.п.).
7. Беременность, лактация.

9. Побочные действия:

1. Гематологическая токсичность
2. Кратковременное (до нескольких дней) усиление («прилив») болей после инъекции.

Обсуждение и рекомендации

Несмотря на довольно длительное применение радионуклидов в паллиативной терапии, в этой области остается немало дискуссионных вопросов. Например, нет единого мнения по срокам начала радионуклидной терапии. Некоторые

авторы считают, что β -излучающие вещества нужно вводить в тех случаях, когда боль стала настолько сильной, что ограничивает движение и/или требуется введение обезболивающих средств. Однако есть работы, показывающие целесообразность более раннего начала радионуклидной терапии. Группой португальских исследователей показана зависимость результативности лечения от обширности поражений. 105 больным раком простаты была проведена терапия ^{89}Sr -хлоридом.

Эффективность зависела от количества костных метастазов. При числе метастазов менее 6-ти отмечен 90% эффект, при большем числе метастазов он снижался до 72%. Авторы рекомендуют начинать вводить радиофармпрепараты тогда, когда количество очагов в костях еще невелико

Нет точных данных об эффективности лечения при бессимптомных метастазах. Поэтому еще не решен окончательно вопрос о том, насколько оно способно отсрочить возникновение сильных болей в костях. При этом имеются сведения о наличии противоопухолевой активности самих радиофармпрепаратов, а также об увеличении продолжительности жизни пациентов, в схему лечения которых добавлена радионуклидная терапия. Так, было показано, что сочетание однократного введения ^{89}Sr -хлорида с еженедельным применением доксорубина в течение 6 недель увеличило медиану выживаемости с 17,5 месяцев (без ^{89}Sr -хлорида) до 27,7. Кроме того, на основании исследований уровня опухолевых маркеров (ПСА при раке простаты) были сделаны выводы о наличии противоопухолевой активности у остеотропных РФП, которая реализуется посредством «внутреннего облучения метастазов». В одном из таких исследований, выполненных в США, у 14 больных раком простаты с метастазами в кости был прослежен уровень ПСА после однократного введения ^{153}Sm -EDTMP. Через 1 месяц у 1 пациента он снизился более чем на 50%, у 3 — более чем на 20%, у 3 — стабилизация уровня ПСА. Другими авторами не было показано статистически значимого влияния радионуклидной терапии на уровень опухолевых маркеров.

По поводу подбора вводимой активности нет однозначных рекомендаций. Обычно ее рассчитывают на массу тела пациента, а иногда и вовсе пренебрегают расчетом. Так, например, при применении ^{89}Sr -хлорида используют стандартную активность для всех больных. Некоторые исследователи рекомендуют вычислять активность, беря за основу массу тела худого человека, уменьшая ее для пациентов с азотемией и немного увеличивая для больных с рассеянными обширными метастазами. Данных,

безоговорочно подтверждающих пользу от увеличения вводимой активности, нет. Но есть данные, показывающие, что повышенные дозы радиофармпрепаратов вызывают миелотоксичность. Так, например, зависимость «дозаэффект» при применении РФП с паллиативной целью была изучена в крупном многоцентровом исследовании эффективности и токсичности $^{153}\text{Sm-EDTMP}$.

Были обследованы 417 больных (251 мужчина и 166 женщин) с метастазами в кости и болевым синдромом, стабильным гематологическим профилем, без признаков спинальной компрессии, с ожидаемой продолжительностью жизни более 16 недель. Были выделены 3 группы. В первой $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ вводили по 0,5 мКи/кг, во второй – по 1,0 мКи/кг, в третьей – по 1,5 мКи/кг. Результаты оказались парадоксальными. Снижение боли в течение 4 месяцев отмечено во всех группах с незначимыми различиями, однако гематологическая токсичность сильно зависела от вводимой дозы (пропорционально увеличивалась).

Ряд австрийских авторов, создателей «Венского протокола лечения больных раком простаты с костными метастазами», показали целесообразность дробного введения небольших доз радионуклидов. Они считают, что повторные введения $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ по 30 мКи (это в 2-3 раза меньше обычной дозы) 5 раз за 3 месяца имеют преимущества перед традиционным однократным введением дозы 1,0 мКи/кг. В исследовании отмечено более выраженное обезболивание и меньшая гематологическая токсичность, чем при стандартном способе [72].

Нет объективных доказательств, говорящих о том, что какой-либо радиофармпрепарат лучше или хуже, чем другие, подавляет болевой синдром.

Есть работы, в которых показаны различия в миелотоксичности. По экспертным оценкам радиологов наибольшей миелотоксичностью обладают препараты на основе ^{32}P , а наименьшей — на основе $^{117\text{m}}\text{Sn}$ и ^{177}Lu .

Однако для практического применения еще следует учитывать стоимость, доступность, удобство доставки. По совокупности полезных признаков препараты на основе генераторного ^{188}Re в перспективе могут стать наиболее удачными.

При этом есть данные, убеждающие в необходимости иметь в арсенале различные радиофармпрепараты. Например, имеются исследования, показывающие, что можно достичь хорошего эффекта радионуклидной терапии даже при неудачной первой попытке, если сменить препарат. Так,

группой итальянских исследователей было показано следующее: 80 больным раком простаты был введен ^{89}Sr -хлорид, у 10 из них (12,5%), болевой синдром прогрессировал, несмотря на лечение. Им был введен ^{153}Sm -EDTMP. У 9 из 10 пациентов боль уменьшилась более чем на 50% в течение 7,6 месяцев. У 3-х из них при рентгенографии, выявлены репаративные процессы в очагах деструкций в костных метастазах.

По поводу повторных введений радионуклидов имеются следующие рекомендации. Через 12 и более недель после первой инъекции лечение можно повторить, если показатели крови выше описанных в разделе

«Противопоказания». Боль может эффективно сниматься при повторных введениях (есть пациенты, которым РФП вводили 7 раз), однако при каждом последующем введении возрастает риск поражения костного мозга. Снижение боли при повторном введении РФП может наблюдаться даже тогда, когда первая инъекция не дала никаких результатов.

Перед проведением радионуклидной терапии нужно выполнить диагностическую скintiграфию костей (не позднее, чем за 8 недель), при которой должна быть выявлена гиперфиксация в метастатических очагах. Если по данным рентгенографии метастазы имеют остеолитический характер, но при остеоскintiграфии отмечается повышенное накопление изотопа в очагах, проводить терапию остеотропными радиофармпрепаратами целесообразно, т.к. лечебные препараты так же, как и диагностические, будут накапливаться в метастатических очагах.

В самое последнее время появились новые данные о возможности комбинации радионуклидной терапии с применением бисфосфонатов и современных химиопрепаратов. Апробация схемы химио-радионуклидной терапии была представлена в одном из исследований, выполненных в Германии. 10 пациентами с гормонорезистентным раком простаты был введен ^{153}Sm -EDTMP (Lexidronam) по 37 MBq/kg. Пять из этих пациентов, получали от 2 до 7 циклов химиотерапии доцетакселом еженедельно по 35 мг/м

Болевой синдром сохранялся на фоне проводимого лечения. ^{153}Sm -EDTMP вводили за сутки перед вторым введением химиопрепарата. Исследование показало многообещающую эффективность комбинированного лечения. Уровень PSA значительно снижался > 50 % в случаях (у 3-х из 5-ти). При монотерапии радионуклидами только у 1 из 5-ти пациентов уровень PSA снизился < 50 %.

Токсичность после комбинированного лечения была умеренной и сопоставима с таковой после радионуклидной монотерапии.

В другом исследовании (клиника университета г. Пиза, Италия) также была изучена возможность совместного применения Sm-153-EDTMP и таксотера (доцетаксела). Ими разработан терапевтический протокол лечения больных гормонорезистентным раком простаты, включающий эти два метода. 20 больным сначала вводили Sm-EDTMP активностью 37 MBq/kg массы тела, а затем (4-6 неделями позже) начинали проводить по крайней мере 6 циклов химиотерапии (доцетаксел 75 mg/m² поверхность тела каждые 3 недели).

Получены очень хорошие клинические результаты. Быстрое и длительное обезболивание было достигнуто у 16 из 20 пациентов. В течение 35 недель у 14 пациентов эффект сохранялся. В этом исследовании были получены интересные данные относительно уровня ПСА. Сразу после инъекции SmEDTMP, наблюдалось его повышение против исходного состояния (в среднем 78 против 53 ng/ml). После введения доцетаксела уровень ПСА существенно снижался (в среднем 22 против 78 ng/ml). У 18 из 20 пациентов был полный или частичный биохимический ответ на объединенную терапию.

Группой украинских авторов показана эффективность комбинированного подхода к лечению больных с метастазами в кости, включающего в себя радионуклидную терапию (Sr-89-хлорид), гормонотерапию, химиотерапию (кселода), бисфосфонаты, аналгетики и др. медикаменты (цитопротектор амифостин). Было пролечено 133 больных. Для оценки эффективности были использованы шкала Карнофски, данные лабораторных анализов крови, рентгенографии, остеосцинтиграфии и МРТ. Предложенная схема оказалась весьма эффективной. Она обеспечила 96,8% больным в течение первого года после лечения "жизни в комфортной зоне" (индекс Карнофски - 60-80%), против 78,7% при радионуклидной монотерапии (Sr-89-хлоридом). При этом отмечено торможение прогрессирования костных метастазов, уменьшение числа деструкций и переломов костей, удлинение сроков анальгезии. Разработан специальный протокол, рассчитанный на 9 – 10 мес. На фоне гормонотерапии сначала применяли Sr-89-хлорид+цитопротектор амифостин. Затем - бисфосфонаты (бонефос или зомета) и химиотерапия (кселода).

Возможность сочетанного применения Sm-153-EDTMP и зометы была исследована в клинике университета г. Утрехта (Голландия). Вопреки известным рекомендациям по необходимости выдержать 2-х недельный перерыв между введением бисфосфонатов и радионуклидов, группой авторов было изучено накопление Sm-153-EDTMP в костных

метастазах через 2 суток после введения зометы. Накопление Sm-153 в костных метастазах не уменьшилось, токсичность не отличалась от таковой при монотерапии. Был сделан вывод о возможности сочетанного применения этих препаратов. Более того, при исследовании крови на ПСА у больных через 15 недель у 6-ти из 10-ти больных имелось снижение уровня ПСА на 50%, которое сохранялось на 27-й неделе у 4-х из 10-ти пациентов.

Заключение

Радионуклидная терапия хорошо зарекомендовала себя в паллиативном лечении больных с костными метастазами. Не отмечено существенной разницы в клинической эффективности ряда радиофармпрепаратов, но выявлены некоторые различия в их миелотоксичности. Она является основным побочным действием при данном виде лечения. Имеющиеся перспективные разработки говорят о возможностях дальнейшего развития и более широкого применения этого метода лучевой терапии.

Список литературы

1. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология. Избранные лекции Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2014
2. Портал российского общества клинической онкологии RosOncoWeb
3. Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению метастазов рака молочной железы в кости Д.м.н. Т.Ю. Семиглазова, д.м.н. Л.В. Манзюк, к.м.н. Е.А. Маслюкова, д.м.н. А.Г. Манихас
5. Клинические рекомендации. Лечение метастатического поражения позвоночника. Ассоциация нейрохирургов России. Ассоциация онкологов России. Восточно-европейская группа по изучению сарком.
6. ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ. Клинические рекомендации по применению остеомодифицирующих агентов у пациентов с метастазами в кости злокачественных опухолей.