

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

ДАНИЛЕНКО ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 616.71–006.04–033.2:615.849.1

**РАДІОНУКЛІДНА ТЕРАПІЯ
САМАРІЄМ ОКСАБІФРОМ ¹⁵³SM
МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТОК
ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ**

14.01.23 – променева діагностика та променева терапія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному інституті раку МОЗ України

Науковий керівник доктор медичних наук, професор
Солодянникова Оксана Іванівна,
Національний інститут раку МОЗ України,
завідувач науково-дослідного відділення
ядерної медицини

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Щербіна Олег Володимирович,
Національний університет охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика МОЗ України,
завідувач кафедри ядерної медицини,
радіаційної онкології та радіаційної безпеки

доктор медичних наук, професор
Ткаченко Михайло Миколайович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри радіології та радіаційної
медицини

Захист відбудеться «13» травня 2021 року о 13 годині
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.560.01
в Національному інституті раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці
Національного інституту раку (03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43).

Автореферат розісланий «12» квітня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук

Г. В. Лаврик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Метастатичне ураження кісток – одне з найпоширеніших ускладнень солідного раку в онкологічних хворих. За даними літератури, частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається в межах 47,0–85,0 %, раку передміхурової залози (РПЗ) – 33,0–85,0 %, легень – 30,0–60,0 %, нирки – 33,0–40,0 %, щитоподібної залози – 28,0–60,0 % (Gartrell B. A., Saad F., 2014; Fornetti J., Welm A. L., Stewart S. A., 2018; Turpin A., Duterque-Coquillaud M., Vieillard M. H., 2020). На початкових стадіях метастатичного ураження кісток клінічний перебіг часто безсимптомний, проте згодом проявляється злоякісною гіперкальціємією, переломами і больовим синдромом, що значно знижує якість життя пацієнтів (Бобров В. М., Грушка Г. В., 2016).

Патофізіологія процесу ураження кісток і пов'язаних з цим ускладнень характеризується підвищенням остеолітичної активності, остеокластної резорбції на тлі стимулювального впливу фактора росту на поділ пухлинних клітин та гіперсекрецію цитокінів. Саме ці фактори призводять до остеопенії і підвищеного ризику патологічних переломів. Кальцій, що виділяється в процесі резорбції кісткової тканини, спричиняє злоякісну гіперкальціємію (Liere K., 2017; Kitazawa R., Haraguchi R., Fukushima M. et al., 2018). Больовий синдром при ураженні кісткової системи наростає з прогресуванням хвороби і стає основною проблемою упродовж тривалого періоду. Тому основним завданням терапії пацієнтів з метастатичним ураженням кісток є адекватне паліативне лікування з метою зменшення больового синдрому.

Сучасні методи лікування кісткових метастазів включають радіочастотну абляцію, променеву терапію, хірургічне втручання, при наявності одиничних вогнищ метастазування, хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів при дифузному множинному ураженні скелета. Однак, навіть на тлі комплексного застосування доступних сучасних терапевтичних модальностей, нерідко спостерігається прогресування метастатичного процесу і посилення больового синдрому. У зв'язку з цим, проблема пошуку нових методів лікування такої категорії пацієнтів залишається актуальною.

Радіонуклідна терапія у хворих з множинним метастатичним ураженням скелета широко застосовується в світі з кінця 80-х років минулого століття. Найбільший досвід успішного застосування радіонуклідів у паліативній терапії накопичений при РПЗ і РГЗ, що пояснюється характером ураження кісткової системи (наявність вираженого бластного компонента) (Gartrell B. A., Saad F., 2014). У світовій практиці для паліативної терапії кісткових метастазів активно використовуються ізотопи ^{32}P , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{153}Sm , і ^{177}Lu (Pacilio M., Ventroni G. et al., 2015; Guerra Liberal F. D. S., Tavares A. A. S., Tavares J. M. R. S., 2016; Manafi-Farid R., Masoumi F., Divband G. et al., 2020).

В Україні перелік радіофармпрепаратів (РФП), що застосовуються при лікуванні кісткових метастазів, обмежений двома: ^{89}Sr та ^{32}P .

В останні 10 років в ядерній медицині широко застосовується препарат третьої генерації – самарій ^{153}Sm оксабіфор (^{153}Sm). Поєднання β - і γ -випромінювання в спектрі препарату, відносно короткий період напіврозпаду, що становить 46,3 год, а також невисока енергія випромінювання (0,81 Мев), обумовили його широке використання для паліативного лікування множинного метастатичного ураження скелета. Терапевтична дія самарію ^{153}Sm оксабіфору визначається його β -випромінюванням, а наявність у спектрі гамма-складової, дозволяє реєструвати накопичення і розподіл препарату в патологічних осередках за допомогою гамма-камери, і здійснювати моніторинг проведеної терапії.

Дотепер широких досліджень щодо використання радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm для лікування метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації не проводилося. Водночас, вивчення можливості проведення сцинтиграфічних досліджень у хворих на злоякісні пухлини різної локалізації дозволило б підвищити ефективність діагностики і терапії кісткових метастазів та поліпшити якість життя хворих.

Наразі не вивчалась можливість підвищення діагностичної ефективності сцинтиграфії з ^{153}Sm оксабіфором при радіонуклідній терапії у хворих з метастатичним ураженням кісток шляхом визначення особливостей фармакокінетики і біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору та оптимізації параметрів сцинтиграфічної методики для прогнозування ефективності радіонуклідної терапії і контролю результатів лікування ^{153}Sm оксабіфором.

Виходячи з вищевикладеного, було означено напрям дослідження – покращити ефективність лікування та визначити місце радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm в лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку «Дослідити ефективність радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації» (номер державної реєстрації 0114U001064, шифр теми ВН.14.01.23.150–14; 2014–2016 рр.).

Мета дослідження: покращити ефективність лікування та визначити місце радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm в лікуванні метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Завдання дослідження:

1. Розробити методику радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm з метою підвищення ефективності лікування хворих з метастатичним ураженням кісток і покращити якість їх життя.

2. Дослідити ефективність знеболювальної дії та провести оцінку наявності побічних проявів при використанні самарію оксабіфору ^{153}Sm у хворих з метастазами в кістки при пухлинах різної локалізації.

3. Провести порівняльний аналіз ефективності паліативної терапії метастатичного ураження кісток з допомогою ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm .

4. Проаналізувати знеболювальну дію ^{153}Sm в поєднанні з променевою дистанційною терапією.

5. Вивчити фармакокінетичні властивості самарію оксабіфору ^{153}Sm , провести клініко-дозиметричні дослідження з метою оцінки поглинутих доз радіофармпрепарату в метастатичних вогнищах та визначення променевого навантаження на критичні органи.

6. Визначити прогностичне значення коефіцієнта фіксації ^{153}Sm оксабіфору, отриманого безпосередньо з кісткових вогнищ, за допомогою методу динамічної остеосцинтиграфії з непрямою ангіографією.

Об'єкт дослідження: метастатичне ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Предмет дослідження: лікувальна технологія з використанням самарію оксабіфору ^{153}Sm при метастатичному ураженні кісток при пухлинах різного генезу.

Методи дослідження: загальноклінічні, рентгенологічні, радіонуклідні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проаналізована ефективність використання радіонуклідної терапії з самарієм оксабіфором ^{153}Sm для лікування хворих з метастатичним ураженням кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Вперше оцінена безрецидивна щодо кісткового ураження виживаність хворих під впливом терапії ^{153}Sm оксабіфором.

Вперше вивчені особливості фармакокінетики і біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору з метою оптимізації параметрів сцинтиграфічної методики.

Вперше проведений порівняльний аналіз ефективності системної радіонуклідної та дистанційної променевої терапії, з урахуванням характеру ураження кісток.

Вперше розроблений алгоритм, який визначає місце радіонуклідної терапії ^{153}Sm оксабіфором в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток при пухлинах різного походження.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами роботи доведено, що радіонуклідна терапія ^{153}Sm оксабіфором може бути застосована в комплексному лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісткової системи при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Для практичного застосування важливо, що ^{153}Sm оксабіфор характеризується високим рівнем накопичення РПФ в метастатичному вогнищі, що забезпечує максимальний лікувальний ефект при мінімальних побічних проявах. Водночас досліджений препарат залишається найбільш ефективним порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr в лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю препарату.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес відділення ядерної медицини Національного інституту раку, Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру, Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України».

За результатами дослідження одержано патент України на корисну модель 98329 «Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm кісткових метастазів» від 27.04.2015.

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником визначено мету і завдання дослідження, проведено аналіз та обґрунтування одержаних результатів. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, оформлено ілюстративний матеріал, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Автор самостійно виконала усі остеосцинтиграфії, які передували введенню лікувальних доз самарію оксабіфору ^{153}Sm , а також провела сканування на постлікувальній дозі. Вивчила та проаналізувала результати лікування у хворих з метастатичним ураженням кісток з допомогою самарію оксабіфору ^{153}Sm , дослідила фармакокінетичні особливості РФП та визначила ефективність терапії.

В роботах, виконаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї здобувача, не використані ідеї і розробки співавторів. Здобувачем самостійно підготовлено статті до публікації в наукових фахових виданнях за матеріалами проведених досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на: Національних конгресах з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (Київ, 2013; 2015; 2017; 2018; 2019); XIII з'їзді онкологів та радіологів України (Київ, 2016); 7 з'їзді Українського товариства фахівців з ядерної медицини (Кам'янець-Подільський, 2020); Annual Congress of the of European Association of Nuclear Medicine (Virtual, 2020); науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини» (Полтава, 2016; Чернівці, 2018; Хмельницький, 2019); науково-практичній конференції МОВЕМБЕР-2020 (Virtual, 2020).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць: 5 статей (1 – у виданні, що індексуються у наукометричній базі Scopus); 1 методичні рекомендації; 1 патент України на корисну модель; 11 – тези конгресів, з'їздів та науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота написана українською мовою і складається з анотації, вступу, аналізу літератури, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 171 найменування (15 кирилицею, 156 латиницею), додатків; викладена на 135 сторінках машинопису, ілюстрована 15 таблицями та 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи. Згідно з дослідницьким дизайном та завданнями дослідження, проаналізовані результати пролікованих у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку 175 хворих з різними первинними пухлинами і метастатичним ураженням кісток за допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору.

Серед пролікованих хворих: 75 – РГЗ, 45 – РПЗ, 20 – рак легені, 15 – рак нирки, 20 – рак товстого кишечника. Серед пролікованих було 105 жінок і 70 чоловіків, віком від 32 до 78 років, середній вік ($55 \pm 11,6$) років. У 145 (90,0 %) пацієнтів наявність кісткових метастазів визначалась з допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. У 30 пацієнтів діагноз метастатичного кісткового ураження верифікували іншими методами променевої діагностики.

Лікування самарієм ^{153}Sm оксабіфором проведено згідно з адаптованими і затвердженими в Україні Європейськими протоколами в ядерній медицині (2018), відповідно до яких препарат вводився внутрішньовенно з наступним скануванням у режимі «все тіло» на однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ, Siemens, Німеччина) через 1 год після введення РФП (рис. 1).



Рис. 1. Однофотонний емісійний комп'ютерний томограф E.CAM 180 (Siemens, Німеччина)

Визначення лікувальної дози препарату проводилось з розрахунку 1,5 мКи/кг маси тіла хворого. У 1 хворої, з масою тіла менше 50 кг, доза була зменшена до 1,0 мКи/кг. З метою профілактики можливої нудоти всім хворим за 15 хв до введення самарію ^{153}Sm оксабіфору внутрішньом'язово вводився церукал.

У 42 пацієнтів проводилось радіонуклідне дослідження з метою вивчення фармакокінетики РФП, яке включало послідовне виконання непрямой радіонуклідної ангіографії, динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла. Одержання кількісних характеристик фармакокінетики досягалось шляхом контрастування зображень, побудови «зон інтересу», кривих «активність-час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП.

Оцінка ефективності лікування за допомогою ^{153}Sm проводилась за кількома критеріями: ступенем пригнічення больового синдрому, зниженням кількості прийомів анальгетиків і динамікою якості життя.

Під час проведення досліджень, загальний статус пацієнтів оцінювався у відсотках за шкалою Карновського, кількість прийомів анальгетиків – із застосуванням анальгетичної шкали ВООЗ, пригнічення больового синдрому – за шкалою оцінки інтенсивності болю ЛАКОМЕД. Оцінка гематологічної токсичності проведена за критеріями CTCNCA (v) 4.3.

Усі результати були верифіковані морфологічно, наявність кісткових метастазів підтверджена КТ та остеосцинтиграфією з фосфатними комплексами, міченими $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Статистична обробка отриманих даних виконувалась за допомогою пакетів програм Statistica v 6.0, Ахум v 5.0. Безрецидивна за кістковими вогнищами виживаність за період спостереження розраховувалась за коефіцієнтом Каплана–Мейєра. Вірогідність відмінностей між вибірками оцінено за допомогою кутового перетворення Фішера. У статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значимості p обрано 0,05.

Дизайн дослідження схвалений Комісією з питань етики при Національному інституті раку (протоколи № 83 від 12.07.2016 та № 171 від 27.10.2020); суб'єкти дослідження надавали інформовану згоду на участь. Конфлікту інтересів немає, спонсорської участі у виконанні роботи не було.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними проведених досліджень, загальний статус пацієнтів, оцінений у відсотках за шкалою Карновського, показав зростання індексу з $(63,1 \pm 2,1) \%$ до $(69,7 \pm 3,4) \%$ через 3 міс. після одноразового введення самарію. Дослідження кількості прийомів анальгетиків із застосуванням анальгетичної шкали ВООЗ вказують, що проведена радіонуклідна терапія дозволяє знизити через 3 міс. кількість анальгетиків майже на 40,8 %.

Тривалість больового синдрому після введення препарату склала $(6,0 \pm 4,6)$ дні (мін. – 2, макс. – 18). Безбольовий період продовжувався у 90,0 % хворих >90 днів, а у 10,0 % хворих – до 70 днів.

Аналізуючи знеболювальний вплив різних РФП при метастатичному ураженні кісток, ми використовували шкалу оцінки інтенсивності болю в балах (ЛАКОМЕД). У порівняльній аналіз включені результати лікування ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm . Дані зіставлення показників інтенсивності болю до та після лікування різними РФП наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка болю під впливом лікування різними РФП (бали)

РФП	До лікування	Після лікування
^{32}P (n=30)	7,1 ± 1,5	5,0 ± 3,1*
^{89}Sr (n=30)	8,0 ± 2,2	4,8 ± 1,5*
^{153}Sm (n=175)	8,4 ± 1,3	3,5 ± 1,8*

Примітка. * – різниця достовірна (p<0,05).

Як узагальнено в таблиці, до лікування рівень болю коливався в межах 7–8 балів за шкалою ЛАКОМЕД. Під впливом радіонуклідної терапії різними РФП відмічалось достовірне зниження рівня болю до 3–5 балів, а саме: при терапії ^{32}P рівень больового синдрому знизився на 30,7 %, при використанні ^{89}Sr – на 33,2 %, а при лікуванні ^{153}Sm – на 41,5 %.

Досліджена динаміка протибольової дії найбільш ефективного РФП ^{153}Sm залежно від кількості курсів радіонуклідної терапії. Показники оцінки у балах проілюстровано на рисунку 2.

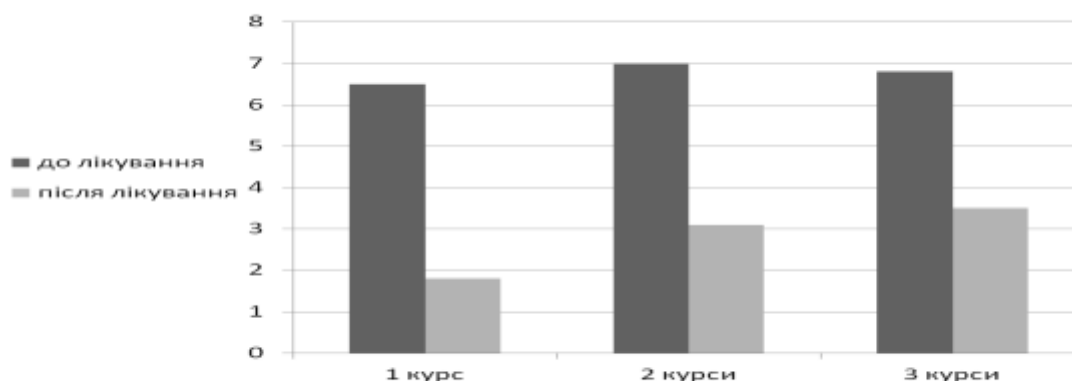


Рис. 2. Протибольова дія ^{153}Sm залежно від кількості курсів радіонуклідної терапії за оцінкою у балах

Як видно з рисунка 2, найвищий показник протибольової дії препарату ^{153}Sm оксабіфору відмічався після 1-го курсу лікування і склав 3,5 бала проти 1,9 бала після 3-го курсу. Показник зріс на 45,7 %, що склало достовірну різницю (p<0,05).

Результати порівняльного аналізу переносимості РФП, використовуваних для лікування метастатичного ураження кісток, наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Переносимість різних РФП під час лікування кісткових метастазів (бали)

РФП	Після лікування
^{32}P (n=30)	$1,7 \pm 0,6^*$
^{89}Sr (n=30)	$2,6 \pm 1,1^*$
^{153}Sm (n=175)	$3,8 \pm 1,6^*$

Примітка. * – різниця достовірна ($p < 0,05$).

Одержані дані свідчать, що за бальною оцінкою найкраща переносимість характерна для ^{153}Sm і відповідає досягнутому рівню «хороша» за шкалою CTCNCA (v) 4.3. При використанні ^{89}Sr переносимість препарату була дещо нижчою, але достовірною, і не потребувала відміни препарату. Найгірша переносимість була властива для ^{32}P , що лише наближалась до показника «задовільна». Разом з тим, в 11 хворих відзначались побічні ефекти, які значно впливали на стан хворого і потребували корегуючих терапевтичних заходів. Рішення про подальшу відміну препарату не приймалось у жодному випадку.

Оцінка залежності переносимості препарату від кількості курсів радіонуклідної терапії проводилась у групі з використанням ^{153}Sm . Динаміка показників у балах наведена на рисунку 3.

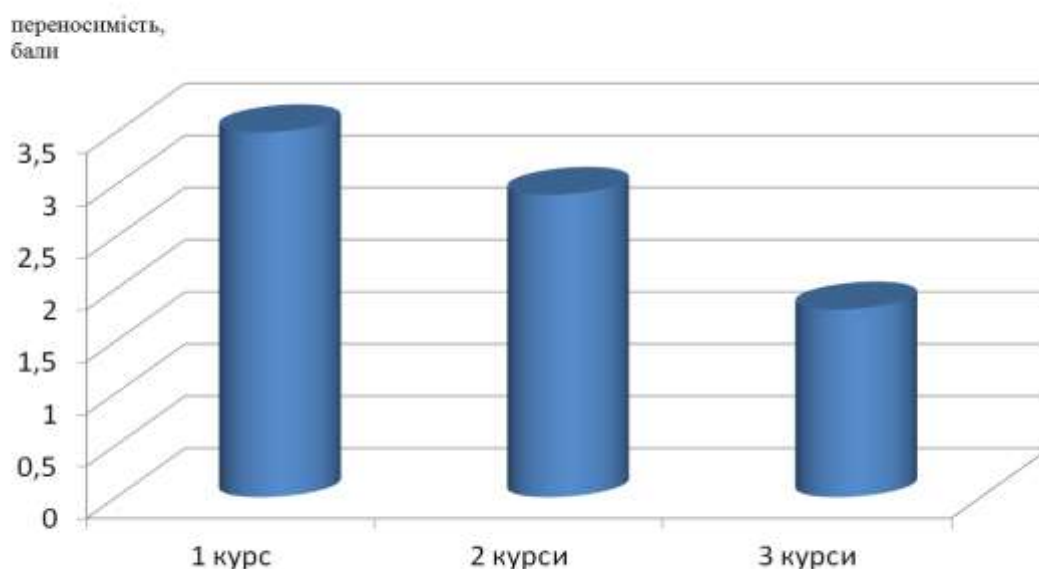


Рис. 3. Переносимість ^{153}Sm оксабіфору залежно від кількості курсів радіонуклідної терапії кісткових метастазів

Як видно з рисунка 3, переносимість РФП ^{153}Sm оксабіфору достовірно знижувалась при збільшенні кількості курсів лікування.

Проаналізовані результати динамічних сцинтиграфічних досліджень з непрямою ангіографією у хворих з больовим синдромом внаслідок метастатичного ураження кісток, яким була проведена радіонуклідна терапія ^{153}Sm оксабіфором. Серед обстежених пацієнтів: 27 жінок і 15 чоловіків віком від 32 до 78 років, середній вік – $(56,9 \pm 2,1)$ років, медіана – 57,3 років. У 22 жінок був встановлений діагноз раку грудної залози ($T_{1-2}N_{0-3}M_{0-1}$, патогістологічно – аденокарцинома, інфільтруючий залозистий рак), у 9 чоловіків – діагноз раку передміхурової залози ($T_{2-4}N_{x-1}M_{0-1}$, аденокарцинома). У 5 пацієнтів – рак нирки ($T_{2b}N_0M_1$, світлоклітинний рак), у 6 – рак легені. Проведене комплексне радіонуклідне дослідження включало послідовне виконання непрямої радіонуклідної ангіографії, динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла.

Для оцінки прогнозу ефективності лікування використовувались: коефіцієнт накопичення K_n РФП, відносне накопичення РФП та тип ангіограми. Встановлено, що при найнижчих величинах K_n відзначалось і найнижче відносне накопичення ^{153}Sm оксабіфору на відстрочених сцинтиграмах всього тіла. Виявлена достовірна кореляція між типами ангіограм (I, II, III) і результатами радіонуклідної терапії за даними контрольної остеосцинтиграфії (прогресування, стабілізація, частковий регрес).

Показано, що значення величин коефіцієнта накопичення K_n , відносного накопичення P , а також характер ангіограми залежать від структури первинної пухлини, тобто, максимальні значення цих коефіцієнтів, а також найбільша кількість ангіограм III типу, визначались у випадках раку передміхурової залози; найменші величини показників K_n , P визначались у хворих на рак нирки (рис. 4, 5).

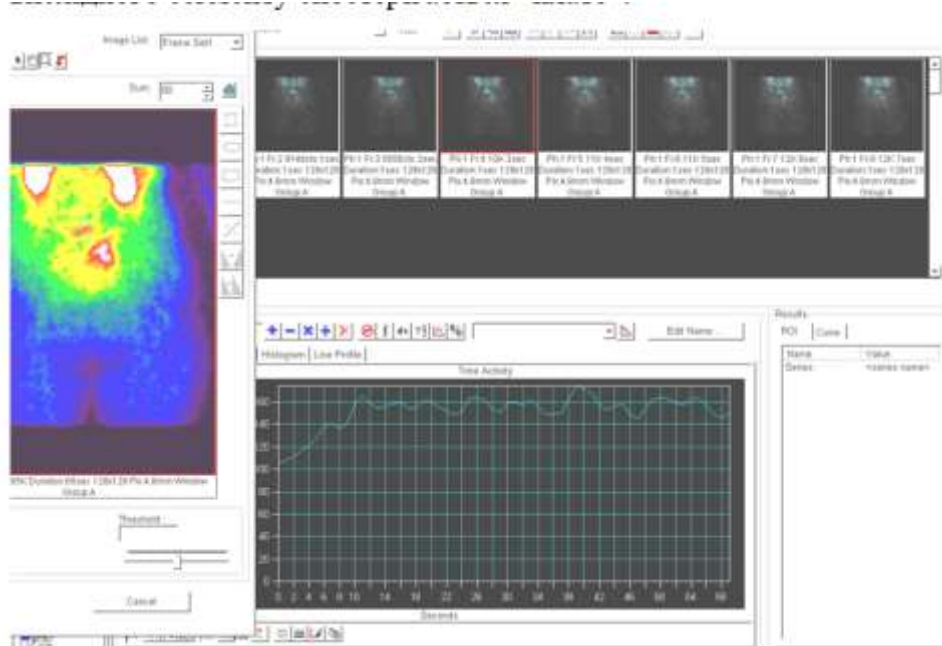


Рис. 4. Фармакокінетика ^{153}Sm оксабіфору (динамічна сцинтиграфія та ангіографія). Ангіограма з метастазу в кістках таза з високою фіксацією РФП (рак простати)

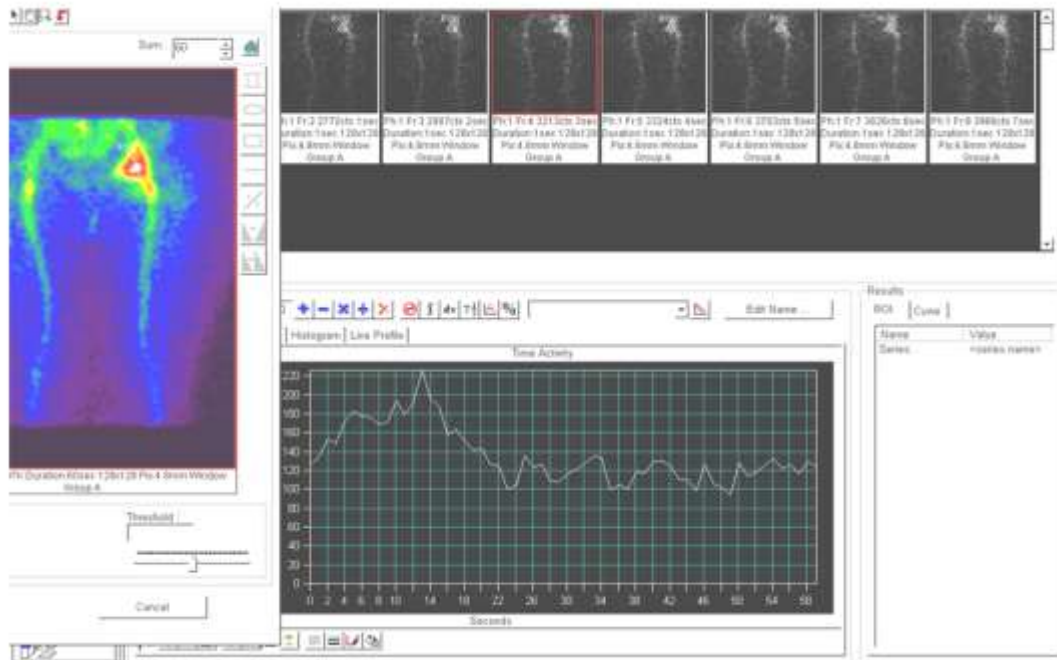


Рис. 5. Фармакокінетика ^{153}Sm оксабіфору (динамічна сцинтиграфія та ангіографія). Ангіограма з метастазу в кістках таза з низькою фіксацією РФП (рак нирки)

Встановлена наявність достовірної помірної кореляції між відносним накопиченням P ^{153}Sm оксабіфору в кісткових метастазах і рангованим K_n ($r=0,54$; $p<0,01$). Кореляція між відносним накопиченням P і K_n була слабкою ($r=0,26$; $p<0,05$), що вочевидь зумовлено різною швидкістю накопичення РФП у певні проміжки часу, і відповідно різною формою кривих «активність-час»: поряд з рівномірно висхідними кривими, визначалися криві з прискореним накопиченням у перші 10–15 хв і повільнішим накопиченням у подальшому.

Варіабельність величин K_n та відносного накопичення РФП реєструвалась не тільки в метастазах пухлин з різною первинною локалізацією і патогістологічною структурою, але і в окремих метастатичних осередках у хворих з множинним ураженням, що могло зумовлюватись розмірами осередків та характером неопластичної трансформації. Зафіксовано коливання відносного накопичення РФП в метастазах одного хворого в межах (137,6–217,3) %, (308,8–726,2) %, (263,2–957,0) % та ін., отже, можна припускати і різний ефект лікування. Отримані дані вказують на доцільність прогнозування ефективності терапії ^{153}Sm оксабіфором.

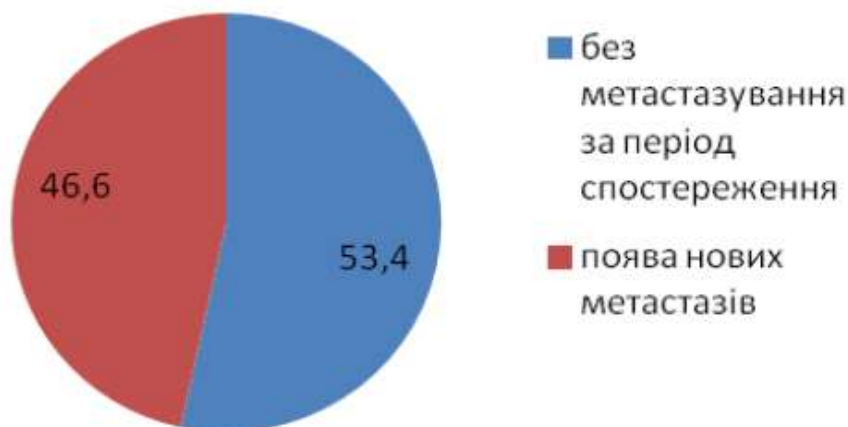
Контрольні остеосцинтиграфії з фосфатами, міченими $^{99\text{m}}\text{Tc}$, за 4–6 міс. після радіонуклідної терапії проведено у 16 хворих. Визначено існування достовірної вираженої кореляції між типами ангіограм (I, II, III) і результатами радіонуклідної терапії за даними контрольної остеосцинтиграфії (прогресування, стабілізація, частковий регрес) ($r=0,82$; $p<0,01$).

Оцінена інформативність динамічної сцинтиграфії щодо визначення кількісних показників накопичення та елімінації РФП і встановлені наступні показники: чутливість – 86,4 %, специфічність – 91,3 %, точність – 88,5 %.

З метою оцінки ефективності терапевтичного впливу ^{153}Sm оксабіфору за період постлікувального моніторингу визначалась частота появи кісткових вогнищ (прогресія). Аналіз проводився на основі порівняння кількості нових кісткових метастатичних вогнищ у групах спостереження, в одній з яких призначався ^{153}Sm оксабіфор, а в іншій – бісфосфонати (рис. 6).



А



Б

Рис. 6. Порівняльний аналіз перебігу постлікувального періоду в групах спостереження з використанням ^{153}Sm (А) і бісфосфонатів (Б)

У 30 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток проводилась комплексна терапія, першим етапом якої було радіонуклідне лікування з допомогою ^{153}Sm оксабіфору, а після ефективної консолідації дрібних метастатичних вогнищ проводилась дистанційна променева терапія залишкового солідного ураження. Результати моніторингу після комплексного лікування проілюстровано на рисунках 7, 8.



Рис. 7. Структура групи пацієнтів, які одержували ^{153}Sm , залежно від появи нових метастазів за період моніторингу



Рис. 8. Результати дистанційної променевої терапії після радіонуклідної терапії залежно від появи нових метастазів за період моніторингу

Наводимо клінічний випадок консолідуючого впливу на множинні кісткові метастази двох курсів лікування ^{153}Sm оксабіфором у пацієнта з раком простати (рис. 9).

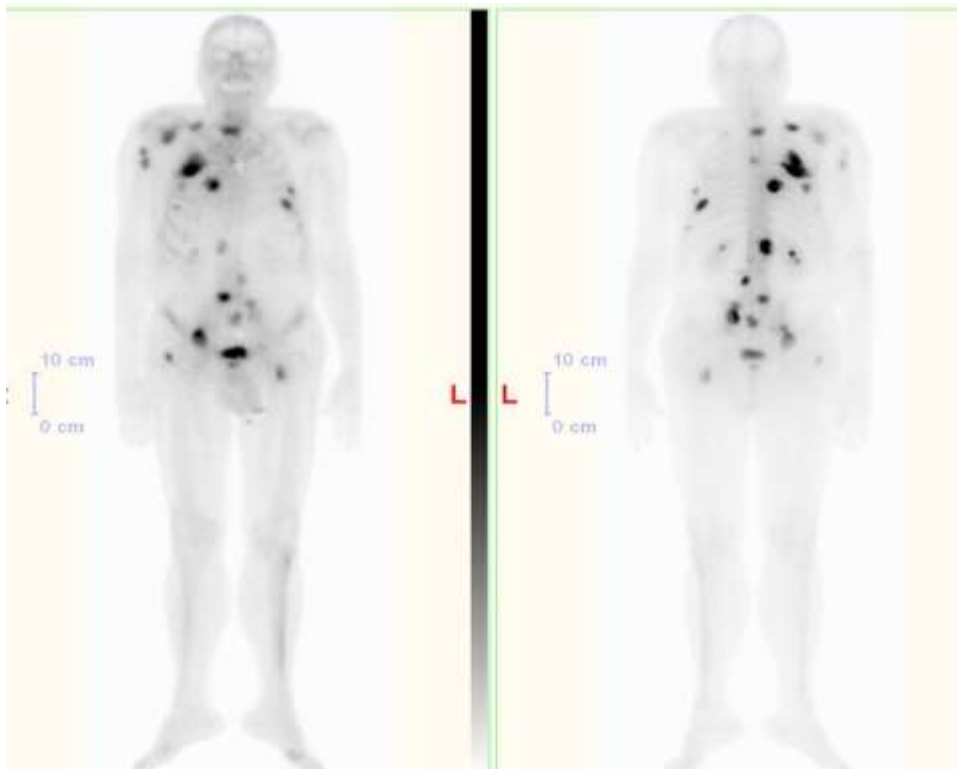


Рис. 9. Остеосцинтиграфія на постлікувальній дозі ^{153}Sm оксабіфору. Верифікація кісткового ураження проводилась з допомогою $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP

Після двох курсів лікування ^{153}Sm оксабіфором досягнутий ефект знеболення та максимальна консолідація дрібних метастатичних вогнищ. Проведене контрольне сканування (рис. 10).

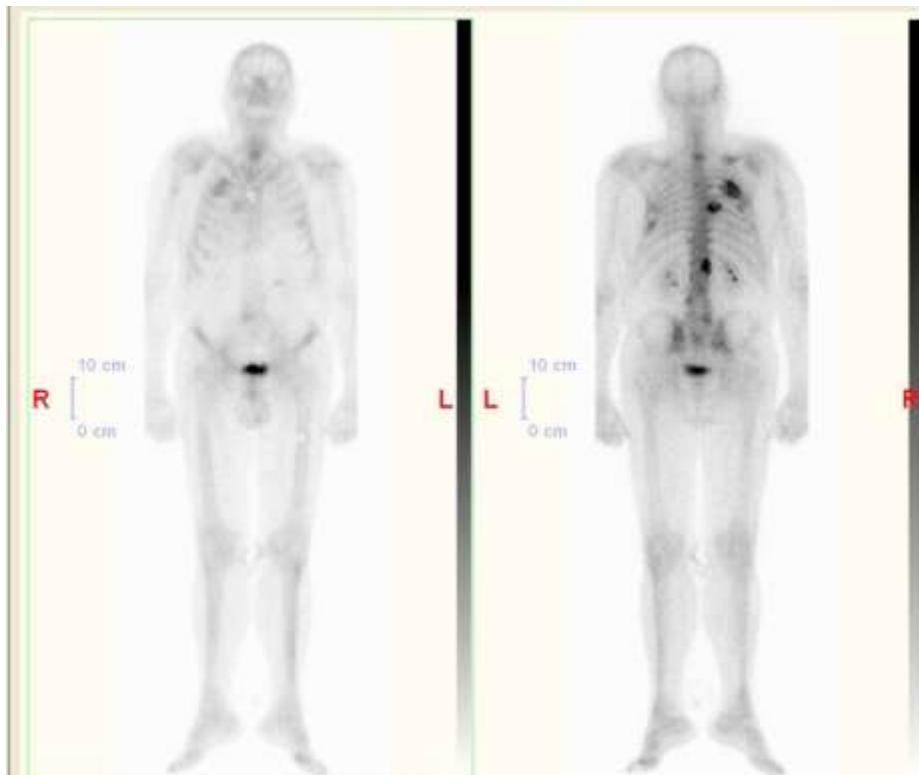


Рис. 10. Остеосцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP

Завершальним етапом комплексного лікування був курс дистанційної променевої терапії.

Таким чином, ефективність радіонуклідної терапії кісткових метастазів залежить від низки чинників, у першу чергу – від величин вогнищевих поглинутих доз, маси метастазів та їх радіорезистентності. Фіксація ^{153}Sm оксабіфору в кісткових метастазах реєструється, як правило, вже при першому проходженні болюса через судинне русло, що за рівнем накопичення РФП відображає ефективність курсу терапії. Повільне виведення РФП з кісткового вогнища створює достатньо високі вогнищеві поглинуті дози і є одним з факторів позитивного прогнозу ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm оксабіфором, що дозволяє оптимізувати подальше планування комплексного лікування.

ВИСНОВКИ

В роботі вирішене важливе для ядерної медицини та онкології науково-практичне завдання щодо підвищення ефективності лікування кісткових метастазів з допомогою радіофармпрепарату зі спектром бета- і гамма-випромінювання та визначене його місце в комплексній терапевтичній схемі.

1. Встановлено, що ^{153}Sm оксабіфор може бути застосований в комплексному лікуванні кісткових метастазів, оскільки характеризується високим рівнем накопичення радіофармпрепарату у метастатичному вогнищі при мінімальних побічних ефектах.

2. Доведено, що до лікування інтенсивність больового синдрому (відповідно до шкали ЛАКОМЕД) відповідала 7–9 балам у переважної більшості хворих. Після проведеного лікування ^{153}Sm інтенсивність болю склала 2–4 бали ($p < 0,05$). Проведене дослідження переносимості ^{153}Sm за шкалою CTCNCA (v) 4.3 виявило, що вона відповідає 3 балам «хороша» і не потребувало відміни препарату.

3. Показано, що найбільш ефективним в лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю препарату є ^{153}Sm оксабіфор ($p < 0,05$) порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr .

4. На основі результатів динамічної остеосцинтиграфії встановлені особливості ангиограм з кісткових метастазів, що інтенсивно накопичують ^{153}Sm оксабіфор. До таких відносяться: скорочений нисхідний сегмент і перехід висхідного сегмента одразу в плато або повільний висхідний сегмент, що характеризує перше проходження болюса через судинне русло.

5. Визначено, що коефіцієнт накопичення K_n на ангиограмах з ^{153}Sm оксабіфором в межах 75,0 % і вище є прогностичним фактором оцінки ефективності курсу радіонуклідної терапії. Оцінена інформативність динамічної сцинтиграфії та встановлені наступні показники: чутливість – 86,4 %, специфічність – 91,3 %, точність – 88,5 %.

6. Визначено, що найбільші середні та максимальні величини коефіцієнта накопичення K_n та відносного накопичення P , а також найбільша кількість ангиограм III типу (65,8 %) спостерігається при раку передміхурової залози. Найменші величини показників K_n , P характерні для хворих на рак нирок.

7. При порівнянні ефективності комплексного лікування ураження кісткової системи з допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії доведено, що на етапі спостереження після лікування ^{153}Sm оксабіфором у 42,0 % пацієнтів нові кісткові вогнища за даними діагностичного сканування не виявлялись. Водночас, у групі хворих, яким після консолідації дрібних вогнищ ^{153}Sm оксабіфором проводилась дистанційна променева терапія, за період спостереження нові метастатичні вогнища не відмічались у 82,0 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Радіонуклідна терапія з ^{153}Sm оксабіфором може бути застосована в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісткової системи при злоякісних пухлинах різної локалізації. Для практичного застосування важливо, що ^{153}Sm оксабіфор характеризується високим рівнем накопичення РПФ у метастатичному вогнищі, що забезпечує максимальний лікувальний ефект при мінімальних побічних проявах.

Досліджений препарат є найбільш ефективним порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr в лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю. Наявність в енергетичному спектрі ^{153}Sm гамма-складової дозволяє сканувати та візуалізувати розподіл РФП. Важливою практичною перевагою застосування ^{153}Sm оксабіфору є можливість проведення лікування в амбулаторних умовах відділення ядерної медицини при наявності ліцензії на проведення лікувальних радіонуклідних процедур.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Клінічні випадки лікування кісткового ураження при раку грудної залози та передміхурової залози (радіонуклідна терапія) / В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган // Клін. онкологія. – 2020. – Т. 10, № 1–2 (37–38). – С. 46–49. *(Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)*

2. Сравнительный анализ воздействия различных РФП при метастатическом поражении костей / О. И. Солодянникова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. А. Джужа, Д. Л. Саган, В. В. Трацевский // Евразийский онкол. журн. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 96–100. *(Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)*

3. Джужа Д. О. Особливості кінетики ^{153}Sm -оксабіфору в кісткових метастазах злоякісних пухлин різної локалізації при радіонуклідній терапії / Д. О. Джужа, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко // Укр. радіол. журн. – 2015. – Т. 23, вип. 3. – С. 77–82. *(Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)*

4. Самарий-153 оксабіфор в комплексной терапии метастатического поражения костей / О. И. Солодянникова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган, В. В. Трацевский // Укр. радіол. журн. – 2014. – Т. 22, вип. 3. – С. 109–117. *(Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів, підготовка статті до друку.)*

5. Радіонуклідний діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йод-негативними формами диференційованого раку щитоподібної залози / О. І. Солодянникова, Я. В. Кметюк, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. праць. – 2020. – Вип. 25. – С. 579–591. *(Особистий внесок дисертанта: добір пацієнтів, їх обстеження та лікування, аналіз і узагальнення результатів досліджень, підготовка статті до друку.)*

6. Патент 98329, Україна. МПК (2015.01) А 61 В 6/00. Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm кісткових метастазів / Джужа Д. О., Даниленко В. В. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). – № u 2014 11957 ; заявл. 05.11.2014 ; опубл. 27.04.2015. – Бюл. 8. *(Особистий внесок дисертанта: розробка методики, оформлення патенту.)*

7. Можливості радіонуклідної терапії в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток : метод. рекомендації / О. І. Солодянникова, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган, Д. О. Джужа, В. В. Даниленко, В. В. Трацевський. – Київ, 2016. – 28 с.

8. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабіфора в комплексной терапии метастатического поражения костей / О. И. Солодянникова, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, В. В. Трацевский // Радіологія в Україні : тези доп. Націон. форуму з міжнар. участю, 19–22 березня 2013 р., м. Київ. – Променева діагностика. Променева терапія. – 2013. – №1–2. – С. 120–121.

9. Оцінка протибольової дії ^{153}Sm -оксабіфору у хворих з метастатичним ураженням кісток / О. І. Солодянникова, В. В. Даниленко, Д. Л. Саган, Г. Г. Сукач // Радіологія в Україні : III Націон. конгрес з міжнар. участю : (тези та короткі повідом.). 25–27 березня 2015 року, м. Київ. – Радіол. вісник. – 2015. – № 1–2 (54–55). – С. 117.

10. Радіонуклідна терапія кісткових метастазів в Україні / О. І. Солодянникова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган // Сучасні досягнення ядерної медицини : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 14–15 вересня 2016 р., м. Полтава. – Радіол. вісник. – 2016. – № 3–4 (60–61). – С. 68–69.

11. Радіонуклідна терапія кісткових метастазів з допомогою різних радіофармпрепаратів / О. І. Солодянникова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган // XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. – Укр. радіол. журн. – 2016. – Додаток 1. – С. 183.

12. Різні РФП у радіонуклідній терапії метастатичного ураження кісток / В. В. Даниленко, О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган, Г. Г. Сукач // Радіологія в Україні : тези 5 Націон. конгресу з міжнар. участю, 22–24 березня 2017 р., м. Київ. – Радіол. вісник. – 2017. – № 1–2 (62–63). – С. 62–63.

13. Радіологічні аспекти лікування кісткових метастазів / О. І. Солодянникова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган // Сучасні досягнення ядерної медицини : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10–11 вересня 2018 р., Чернівці. – Радіол. вісник. – 2018. – № 3–4 (68–69). – С. 71.

14. Метастатичне ураження кісток. Можливості радіонуклідної терапії / В. В. Даниленко, О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган, Г. Г. Сукач // Радіологія в Україні : тези 6-го Націон. конгресу з міжнар. участю, м. Київ, 28–30 березня 2018 р. – Радіол. вісник. – 2018. – № 1–2 (66–67). – С. 54.

15. Комплексне лікування кісткових метастазів пухлин різного походження / В. В. Даниленко, О. І. Солодянникова, О. Ю. Столярова, Г. Г. Сукач // Радіологія в Україні : тези VII Націон. конгресу з міжнар. участю, Київ, 27–29 березня 2019 р. – Радіол. вісник. – 2019. – № 1–2 (70–71). – С. 84.

16. Радіонуклідна та променева терапія в лікуванні кісткових метастазів пухлин різного походження / О. І. Солодянникова, О. Ю. Столярова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач // Сучасні досягнення ядерної медицини : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 9–10 вересня 2019 р., м. Хмельницький. – Радіол. вісник. – 2019. – № 3–4 (72–73). – С. 71.

17. Solodyannikova O. Complex treatment of bone metastases of tumors of different origin / O. Solodyannikova, V. Danilenko, O. Stoliarova // Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine : abstr. October 22–30 2020, Virtual. – Eur. J. Nuclear Med. Molecular Imaging. – 2020. – V. 47 (suppl. 1). – S. 693–694.

18. Комплексна терапія кісткових метастазів при пухлинах різної локалізації / В. В. Даниленко, О. І. Солодянникова, О. Ю. Столярова, Г. Г. Сукач, Д. Л. Саган // 7-й з'їзд Українського товариства фахівців з ядерної медицини : матеріали, 7–8 вересня 2020 р., м. Кам'янець-Подільський. – Радіол. вісник. – 2020. – № 3–4 (76–77). – С. 58.

АНОТАЦІЯ

Даниленко В. В. Радіонуклідна терапія самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія. – Національний інститут раку, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена важливій для ядерної медицини та онкології проблемі підвищення ефективності лікування та визначення місця радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Встановлено, що ^{153}Sm оксабіфор може бути застосований в комплексному лікуванні кісткових метастазів, оскільки характеризується високим рівнем накопичення РПФ у метастатичному вогнищі при мінімальних побічних ефектах. Показано, що найбільш ефективним порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr в лікуванні кісткових метастазів, за знеболювальною дією та переносимістю препарату, є ^{153}Sm оксабіфор ($p < 0,05$). Визначено, що коефіцієнт накопичення K_n на ангіограмах з ^{153}Sm оксабіфором в межах 75,0 % і вище є прогностичним фактором оцінки ефективності курсу радіонуклідної терапії. Оцінена інформативність динамічної сцинтиграфії: чутливість – 86,4 %, специфічність – 91,3 %, точність – 88,5 %.

При порівнянні ефективності комплексного лікування ураження кісткової системи з допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії доведено, що на етапі спостереження після лікування ^{153}Sm оксабіфором у 42,0 % пацієнтів нові кісткові вогнища за даними діагностичного сканування не виявлялись. Водночас, у групі хворих, яким після консолідації дрібних вогнищ ^{153}Sm оксабіфором проводилась дистанційна променева терапія, за період спостереження нові метастатичні вогнища не відмічались у 82,0 %.

Ключові слова: метастатичне ураження кісток, радіонуклідна терапія, рак грудної залози, рак простати, рак легень, рак нирок, самарій ^{153}Sm оксабіфор.

АННОТАЦІЯ

Даниленко В.В. Радионуклідная терапия самарием оксабифором ^{153}Sm метастатического поражения костей при злокачественных опухолях различной локализации. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.23 – лучевая диагностика и лучевая терапия.– Национальный институт рака, Киев, 2021.

Диссертация посвящена важной для ядерной медицины и онкологии проблеме повышения эффективности лечения и определения места радионуклідной терапии самарием оксабифором ^{153}Sm в комплексном лечении метастатического поражения костей при злокачественных опухолях различной локализации.

Установлено, что ^{153}Sm оксабифор может быть применен в комплексном лечении костных метастазов, так как характеризуется высоким уровнем накопления РПФ в метастатическом очаге при минимальных побочных эффектах. Показано, что наиболее эффективным по сравнению с ^{32}P и ^{89}Sr в лечении костных метастазов, с учетом обезболивающего действия

и переносимости препарата, является ^{153}Sm оксабифор ($p < 0,05$). На основе результатов динамической остеосцинтиграфии установлено, что коэффициент накопления K_n на ангиограммах с ^{153}Sm оксабифором в пределах 75,0 % и выше является прогностическим фактором оценки эффективности курса радионуклидной терапии. Оценена информативность динамической сцинтиграфии: чувствительность – 86,4 %, специфичность – 91,3 %, точность – 88,5 %.

При сравнении эффективности комплексного лечения поражения костной системы с помощью радионуклидной и дистанционной лучевой терапии доказано, что на этапе наблюдения после лечения ^{153}Sm оксабифором в 42,0 % пациентов новые костные очаги по данным диагностического сканирования не выявлялись. В то же время, в группе больных, которым после консолидации мелких очагов ^{153}Sm оксабифором проводилась дистанционная лучевая терапия, за период наблюдения новые метастатические очага не отмечались в 82,0 %.

Ключевые слова: метастатическое поражение костей, радионуклидная терапия, рак грудной железы, рак простаты, рак легких, рак почек, самарий ^{153}Sm оксабифор.

ABSTRACT

Danylenko V.V. Radionuclide therapy with samarium oxabifor ^{153}Sm metastatic bone lesions in malignant tumors of different localization. – Qualifying research paper as manuscript.

Thesis for a Candidate of Medical Sciences degree in specialty 14.01.23 – radiation diagnostics and radiation therapy. – National Cancer Institute, Kyiv, 2021.

This paperwork solves an important scientific and practical task for nuclear medicine and oncology to increase the effectiveness of treatment of bone metastases with a radiopharmaceutical with a spectrum of beta and gamma radiation and determine its place in a comprehensive therapeutic scheme.

According to the research design and tasks, the results of 175 patients with various primary tumors and metastatic bone lesions treated with samarium 153 oxabifor were treated in the Department of Nuclear Medicine of the National Cancer Institute.

Among the treated patients were 75 – RGZ, 45 – RPZ, 20 – lung cancer, 15 – kidney cancer, 20 – colon cancer. Among these people were 105 women and 70 men aged from 32 to 78 years, middle age ($55,0 \pm 11,6$) years. In 145 patients (90,0 %) the presence of bone metastases was determined by osteoscintigraphy with ^{99m}Tc -MDP. In 30 patients, the diagnosis of metastatic bone lesion was verified by other methods of radiological diagnosis.

Treatment with samarium ^{153}Sm oxabifor was carried out in accordance with adapted and approved in Ukraine European protocols in nuclear medicine (2018).

A radionuclide study was performed in 42 patients to study the pharmacokinetics of RFP, which included sequential indirect radionuclide angiography, dynamic scintigraphy, and whole body scanning.

Evaluation of the effectiveness of treatment with ^{153}Sm was performed on several criteria: the degree of suppression of pain, reducing the number of analgesics and the dynamics of quality of life. Hematological toxicity assessment was performed according to CTCNCA criteria (v) 4.3.

According to these studies, the overall status of patients, was estimated as a percentage of the Karnowski scale and showed an increase in the index from $(63,1 \pm 2,1) \%$ to $(69,7 \pm 3,4) \%$ 3 months after a single injection of samarium. The studies of the number of analgesics using the WHO analgesic scale indicate that the radionuclide therapy can reduce the number of analgesics by almost 40,8 % after 3 months. The duration (days) of the pain syndrome after drug administration was $(6,0 \pm 4,6)$ (min – 2, max – 18). The pain-free period lasted in 90,0 % of patients > 90 days, and in 10,0 % of patients – up to 70 days.

Under the influence of radionuclide therapy with various RFP there was a significant decrease in pain to 3–5 points ($p < 0,05$), namely: with ^{32}P therapy the level of pain decreased by 30,7 %, with the use of ^{89}Sr – by 33,2 %, and in the treatment of ^{153}Sm – by 41,5 %. Comparative analysis of RFP tolerability reliably showed the best level in ^{153}Sm ($3,8 \pm 1,6$) ($p < 0,05$).

The valued informativeness of dynamic osteoscintigraphy to determine quantitative pharmacokinetic indicators of RFP accumulation and elimination was assessed and the following indicators were established: sensitivity – 86,4 %, specificity – 91,3 %, accuracy – 88,5 %.

Complex therapy was performed in 30 patients with metastatic bone lesions, the first stage was radionuclide treatment with ^{153}Sm oxabifor, and after effective consolidation of small metastatic foci, remote radiation therapy of residual solid lesions was performed. There was a significant difference in the number of foci that appeared during the monitoring phase (51,6 % of patients versus 18,4 %) ($p < 0,05$).

Key words: metastatic bone lesions, radionuclide therapy, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, kidney cancer, samarium ^{153}Sm oxabifor.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

^{153}Sm	–	самарій оксабіфор
$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$	–	метилендіфосфонат, мічений технецієм-99m
K_n	–	коефіцієнт накопичення
ОФЕКТ	–	одnofотонна емісійна комп'ютерна томографія
РГЗ	–	рак грудної залози
РПЗ	–	рак передміхурової залози
РФП	–	радіофармацевтичний препарат