

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДАНИЛЕНКО ВІКТОРІЯ ВІКТОРІВНА

УДК 616.71–006.04–033.2:615.849.1

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

14.01.23 «Променева діагностика та променева терапія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.В. Даниленко

Науковий керівник
доктор медичних наук, професор
Солодянникова Оксана Іванівна

Київ – 2021

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.

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

Метастатичне ураження кісток – одне з найпоширеніших ускладнень солідного раку. За даними літератури, частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається від 47,0 до 85,0 %, передміхурової залози (РПЗ) – від 33,0 до 85,0 %, легенів – від 30,0 до 60,0 %, нирки – від 33,0 до 40,0 %, щитоподібної залози – від 28,0 до 60,0 %. На початкових стадіях метастатичного ураження кісток часто клінічний перебіг безсимптомний, проте згодом проявляється злоякісною гіперкальціємією, переломами і больовим синдромом, що значно знижує якість життя пацієнтів. 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. Ці фактори призводять до остеопенії і підвищеного ризику патологічних переломів. Кальцій, що виділяється в процесі резорбції кісткової тканини, є причиною злоякісної гіперкальціємії. Больовий синдром при ураженні кісткової системи наростає з прогресуванням хвороби і стає основною проблемою упродовж тривалого періоду. Отже, основним завданням терапії таких

пацієнтів є адекватне паліативне лікування з метою зменшення больового синдрому.

Сучасні методи лікування кісткових метастазів включають радіочастотну абляцію, променеву терапію, хірургію – при наявності одиничних вогнищ метастазування, хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів – при дифузному множинному ураженні скелета. Однак, навіть на тлі комплексного застосування доступних 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 множинного метастатичного ураження скелета отримала широке розповсюдження в світі з кінця 80-х рр. 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).

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 β -випромінюванням, а наявність в його спектрі гамма-складової дозволяє реєструвати накопичення і розподіл препарату в патологічних осередках за допомогою гамма-камери, і, таким чином, здійснювати моніторинг проведеної терапії. Однак, широких клініко-радіонуклідних досліджень щодо використання даного РФП в Україні не проводилось, що і зумовило мету роботи - покращити ефективність лікування та визначити місце радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm в лікуванні метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації. Для досягнення мети виконували наступні завдання: розробити методику радіонуклідної терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm з метою

підвищення ефективності лікування хворих з метастатичним ураженням кісток і покращити якість їх життя; 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; провести порівняльний аналіз ефективності паліативної терапії метастатичного ураження кісток з допомогою ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm ; проаналізувати знеболювальну дію ^{153}Sm в поєднанні з променевою дистанційною терапією; 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; визначити прогностичне значення коефіцієнта фіксації ^{153}Sm оксабіфору, отриманого безпосередньо з кісткових вогнищ, за допомогою методу динамічної остеосцинтиграфії з непрямою ангіографією.

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 105 жінок і 70 чоловіків, віком від 32 до 78 років; середній вік ($55 \pm 11,6$) років. У 145 пацієнтів (90,0 %) 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). У 42 пацієнтів проводилось радіонуклідне дослідження з метою вивчення фармакокінетики РФП, яке включало послідовне виконання непрямої радіонуклідної ангіографії, динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла.

Оцінка ефективності лікування за допомогою ^{153}Sm проводилась за кількома критеріями: ступенем пригнічення больового синдрому, зниженням кількості

прийомів анальгетиків і динамікою якості життя. Оцінка гематологічної токсичності проведена за критеріями CTCNCA (v) 4.3.

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

Під впливом радіонуклідної терапії різними РФП відмічалось достовірне зниження рівня болю до 3–5 балів ($p < 0,05$), 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 %. Проводився порівняльний аналіз переносимості різних РФП, використовуваних для лікування метастатичного ураження кісток. Одержані дані свідчать, що за бальною оцінкою найкраща переносимість характерна для ^{153}Sm і відповідає досягнутому рівню «хороша» за шкалою CTCNCA (v) 4.3. Виявлений достовірно найкращий рівень переносимості у ^{153}Sm $(3,8 \pm 1,)$ ($p < 0,05$). 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.

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

Проаналізовані результати динамічних сцинтиграфічних досліджень з непрямою ангіографією у хворих з больовим синдромом внаслідок

метастатичного ураження кісток, яким була проведена радіонуклідна терапія ^{153}Sm оксаксифором.

Для оцінки прогнозу ефективності лікування використовували: коефіцієнт накопичення (K_n) РФП, відносне накопичення РФП та тип ангіограми. Встановлено, що при найнижчих величинах K_n відзначалось і найнижче відносне накопичення самарію ^{153}Sm оксаксифору на відстрочених скінтиграмах всього тіла. Виявлена достовірна кореляція між типами ангіограм (I, II, III) і результатами радіонуклідної терапії за даними контрольної остеоскінтиграфії (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 показника K_n визначались у хворих на рак нирок.

У 30 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток проводилась комплексна терапія, першим етапом якої було радіонуклідне лікування з допомогою ^{153}Sm оксаксифору, а після ефективної консолідації дрібних метастатичних вогнищ проводилась дистанційна променева терапія залишкового солідного ураження. Встановлена достовірна різниця в кількості вогнищ, які з'явилися на етапі моніторингу (51,6 % пацієнтів проти 18,4 % ($p < 0,05$)).

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 оксаксифору 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 оксаксифором, що дозволяє оптимізувати подальше планування комплексного лікування. За результатами роботи доведено, що радіонуклідна терапія з ^{153}Sm оксаксифором

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. Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес відділень Національного інституту раку, Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України».

За результатами дослідження одержано патент України на корисну модель та видані методичні рекомендації.

Наукова новизна результатів дослідження полягає в тому, що 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 у 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. Розроблений алгоритм для визначення місця радіонуклідної терапії ^{153}Sm оксабіфором в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток при пухлинах різного походження.

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

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.

The paper solves an important scientific and practical task for nuclear medicine and oncology to increase the effectiveness of treatment of bone metastases using radiopharmaceuticals with a spectrum of beta and gamma radiation and determine its place in a comprehensive therapeutic regimen.

Metastatic bone disease is one of the most common complications of solid cancer. According to the literature, the frequency of metastatic lesions of the skeletal system in breast cancer (BC) at different stages of the disease ranges from 47,0 to 85,0 %, prostate (CP) - from 33,0 to 85,0 %, lung - from 30,0 up to 60,0 %, kidneys - from 33,0 to 40,0 %, thyroid gland - from 28,0 to 60,0 %. In the initial stages, metastatic bone lesions are often clinically asymptomatic, but later manifested by malignant hypercalcemia, fractures and pain, which significantly reduces the quality of life of patients.

The pathophysiology of the process of bone damage and related complications is characterized by increased osteolytic activity, osteoclast resorption on the background of the stimulating effect of growth factor on the division of tumor cells and hypersecretion of cytokines. These factors lead to osteopenia and an increased risk of pathological fractures. Calcium released during bone resorption is the cause of malignant hypercalcemia. The pain syndrome in the lesion of the skeletal system increases as the disease progresses and becomes a major problem over a long period of time. Therefore, the main task of therapy of these patients is adequate palliative treatment to reduce pain. Modern methods of treatment of bone metastases include radiofrequency ablation, radiation therapy, surgery, in the presence of single foci of metastasis, chemo-, hormone-, radionuclide therapy, the introduction of

bisphosphonates in diffuse multiple skeletal lesions. However, even against the background of the complex application of available therapeutic modalities, the progression of the metastatic process and the intensification of the pain syndrome are often observed. In this regard, the problem of finding new treatments for this category of patients remains relevant.

Radionuclide therapy of multiple metastatic skeletal lesions has been widespread in the world since the late 80's of last century. The greatest experience of successful use of radionuclides in palliative therapy has been accumulated in RPZ and RGZ, which is explained by the nature of the lesion of the skeletal system (the presence of a pronounced blast component).

For the last 10 years, a third-generation drug, samarium 153 oxabifor (^{153}Sm), has been widely used in nuclear medicine. The combination of β and γ radiation in the spectrum of the drug, a relatively short half-life of 46,3 g, as well as low radiation energy (0,81 MeV), led to its widespread use for palliative treatment of multiple metastatic skeletal lesions. The therapeutic effect of samarium 153 oxabifor is determined by its β -radiation, and the presence in its spectrum of gamma component, allows you to record the accumulation and distribution of the drug in pathological foci with a gamma camera, and thus monitor the therapy. However, extensive clinical and radionuclide studies of the use of this RFP in Ukraine have not been conducted, which led to the goal of improving the effectiveness of treatment and determining the place of radionuclide therapy with samarium oxabifor ^{153}Sm in the treatment of metastatic bone lesions in malignant tumors of different localization.

To achieve this goal, the following tasks were performed: to develop a method of radionuclide therapy with samarium oxabifor ^{153}Sm in order to increase the effectiveness of treatment of patients with metastatic bone lesions and improve their quality of life; to investigate the effectiveness of analgesic action and to assess the presence of side effects when using samarium oxabifor ^{153}Sm in patients with bone metastases in tumors of different localization; to conduct a comparative analysis of the effectiveness of palliative therapy of metastatic bone lesions using ^{32}P , ^{89}Sr and ^{153}Sm ; to analyze the analgesic effect of ^{153}Sm in combination with radiation remote therapy; to

study the pharmacokinetic properties of samarium oxabifor ^{153}Sm , to conduct clinical and dosimetric studies in order to assess the absorbed doses of radiopharmaceuticals in metastatic foci and determine the radiation load on critical organs; to determine the prognostic value of the fixation coefficient ^{153}Sm of oxabifor obtained directly from bone foci, using the method of dynamic osteoscintigraphy with indirect angiography.

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

Among the treated patients: 75 -BC, 45 -CP, 20 - lung cancer, 15 - kidney cancer, 20 - colon cancer. Among the treated 105 women and 70 men. Age from 32 to 78 years, mean age ($55 \pm 11,6$) years. In 145 patients (90,0 %) the presence of bone metastases was determined by osteoscintigraphy with ^{99}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 the 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 pain suppression, 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 the studies, the overall status of patients, estimated as a percentage of the Karnowski scale, 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. 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 ($6 \pm 4,6$) (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 %. A comparative analysis of the tolerability of different RFPs used to treat metastatic bone disease was performed. The data obtained show that the best tolerability is ^{153}Sm and corresponds to the achieved level "good" on the CTCNCA scale (v) 4.3. Significantly the best level of tolerability was found in ^{153}Sm (3.8 ± 1.6) ($p < 0.05$). When using ^{89}Sr tolerability of the drug was slightly lower, but reliable, and did not require discontinuation of the drug. The worst tolerability was for ^{32}P , which only came close to "satisfactory". However, 11 patients had side effects that significantly affected the patient's condition and required corrective therapeutic measures. The decision to further discontinue the drug was not made in any case.

The 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 %.

The results of dynamic scintigraphic studies with indirect angiography in patients with pain syndrome due to metastatic bone lesions, who underwent radionuclide therapy with ^{153}Sm oxabifor, were analyzed.

To assess the prognosis of treatment effectiveness, the following were used: RFP accumulation coefficient (RR), relative RFP accumulation, and angiogram type. It was found that at the lowest values of Kn the lowest relative accumulation of samarium ^{153}Sm oxabifor on delayed scintigrams of the whole body was noted. A significant correlation was found between the types of angiograms (I, II, III) and the results of radionuclide therapy according to control osteoscintigraphy (progression, stabilization, partial regression).

It is shown that the values of the accumulation coefficient Kn, relative accumulation P, as well as the nature of the angiogram depend on the structure of the

primary tumor, ie, the maximum values of these coefficients, as well as the largest number of angiograms type III, were determined in prostate cancer; the lowest values of Kn were determined in patients with kidney cancer.

Complex therapy was performed in 30 patients with metastatic bone lesions, the first stage of which 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 %) ($p < 0,05$).

Thus, the effectiveness of radionuclide therapy of bone metastases depends on a number of factors, primarily on the values of focal absorbed doses, the mass of metastases and their radioresistance. Fixation of ^{153}Sm of oxabifor in bone metastases is registered, as a rule, already at the first passage of a bolus through a vascular bed that on level of accumulation of RFP reflects efficiency of a course of therapy. Slow excretion of RFP from the bone focus creates a fairly high focal absorbed dose and is one of the factors in the positive prognosis of the effectiveness of radionuclide therapy with ^{153}Sm oxabifor, which allows to optimize further planning of complex treatment.

According to the results of the work it is proved that radionuclide therapy with ^{153}Sm oxabifor can be used in the complex treatment of patients with metastatic lesions of the skeletal system in malignant tumors of different localization.

For practical use, it is important that ^{153}Sm oxabifor is characterized by a high level of accumulation of RPF in the metastatic focus, which provides the maximum therapeutic effect with minimal side effects. At the same time, the studied drug remains the most effective in comparison with ^{32}P and ^{89}Sr in the treatment of bone metastases in terms of analgesic effect and tolerability of the drug. The results of the study were introduced into the treatment and diagnostic process of the departments of the National Cancer Institute, the National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", the State Institution "Institute of Neurosurgery. acad. AP Romodanov National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

According to the results of the research, a patent of Ukraine for a utility model was obtained and methodical recommendations were issued.

The scientific novelty of the results of the study is that for the first time the effectiveness of the use of radionuclide therapy with samarium oxabifor ^{153}Sm for the treatment of patients with metastatic bone lesions in malignant tumors of different localization was analyzed. For the first time, recurrence-free survival in patients under the influence of ^{153}Sm oxabifor therapy was assessed. For the first time the peculiarities of pharmacokinetics and biodistribution of ^{153}Sm oxabifor were studied in order to optimize the parameters of the scintigraphic technique. For the first time, a comparative analysis of the effectiveness of systemic radionuclide and remote radiation therapy, taking into account the nature of bone damage. An algorithm has been developed that determines the place of ^{153}Sm radionuclide therapy with oxabifor in the complex treatment of metastatic bone lesions in tumors of various origins.

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

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 оксабифор 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 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). – № и 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, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. О. Джужа, В. В. Трацевський. – Київ, 2016. – 25 с.

8. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора 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 -оксabeeфору 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 / О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, 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.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	19
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1	
РАДІОНУКЛІДНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТОК ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1. Метастатичне ураження кісток: молекулярні механізми як нові шляхи терапевтичної інтервенції.....	26
1.2. Сучасні підходи до терапевтичного лікування і профілактики кісткових метастазів.....	34
1.3. Радіонуклідна терапія в паліативному лікуванні хворих з кістковими метастазами. РФП останньої лінії – самарій ^{153}Sm оксабіфору.....	40
РОЗДІЛ 2	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	51
РОЗДІЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	66
3.1. Розробка методики системної радіонуклідної терапії метастатичного ураження кісток з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору.....	66
3.2. Порівняльний аналіз знеболювального впливу різних РФП при метастатичному ураженні кісток.....	75
3.3. Аналіз особливостей фармакокінетики та біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору при радіонуклідній терапії кісткових метастазів злоякісних пухлинах різної локалізації.....	85
3.4. Ефективність комплексної терапії в поєднанні радіофармпрепарату та дистанційного опромінення.....	97

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	112
ВИСНОВКИ.....	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	123
ДОДАТКИ.....	144

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

^{153}Sm – самарій оксабіфор

$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ – метилендіфосфонат, помічений технецієм-99m

IL – інтерлейкін

NF-kB (RANKL) – регулюючи рецепторний активатор ліганду

OPG – остеопротегерин

ГБк – одиниця радіоактивності

ДПТ – дистанційна променева терапія

кеВ – одиниця енергії

КМт – кісткові метастази

КТ – рентгенівська комп'ютерна томографія

мЗв – одиниця поглинутої дози

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ОСГ – остеосцинтиграфія

ОФЕКТ – однофотонна емісійна комп'ютерна томографія

ПЕТ – позитронна емісійна томографія

РГЗ – рак грудної залози

РК – рак кишківника

РЛ – рак легень

РН – рак нирки

РПЗ – рак передміхурової залози

РФП – радіофармацевтичний препарат

СВТ – сцинтиграфія всього тіла

УЗД – ультразвукове дослідження

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Метастатичне ураження кісток – одне з найпоширеніших ускладнень солідного раку. За даними літератури частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається від 47,0 до 85,0 %, передміхурової залози (РПЗ) – від 33,0 до 85,0 %, легенів – від 30,0 до 60,0 %, нирки – від 33,0 до 40,0 %, щитоподібної залози – від 28,0 до 60,0 % (Gartrell BA, Saad F., 2014). На початкових стадіях метастатичне ураження кісток часто клінічно протікає безсимптомно, проте пізніше 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 стимулюючого впливу фактора росту на поділ пухлинних клітин та гіперсекрецію цитокінів. Ці фактори призводять до остеопенії і підвищеного ризику патологічних переломів. Кальцій, що виділяється в процесі резорбції кісткової тканини, є причиною злоякісної гіперкальціємії (К. Лієре, 2017). Больовий синдром при ураженні кісткової системи наростає по мірі прогресування хвороби і стає основною проблемою протягом тривалого періоду часу. Отже, основним завданням терапії цих пацієнтів є адекватне паліативне лікування з метою зменшення больового синдрому. Сучасні методи лікування кісткових метастазів включають радіочастотну абляцію, променеву терапію, хірургію, при наявності одиничних вогнищ метастазування, хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів при дифузному множинному ураженні скелета. Однак, навіть на тлі комплексного застосування доступних терапевтичних модальностей нерідко спостерігається прогресування метастатичного процесу і посилення больового синдрому. В зв'язку з цим, проблема пошуку нових методів лікування такої категорії пацієнтів залишається актуальною. Радіонуклідна терапія множинного метастатичного ураження скелета

отримала широке поширення у світі з кінця 80-х рр минулого століття. Найбільший досвід успішного застосування радіонуклідів в паліативній терапії накопичений при РПЗ і РГЗ, що пояснюється характером ураження кісткової системи (наявність вираженого бластного компоненту) (Gartrell BA, 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).

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

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

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

Підвищення діагностичної ефективності сцинтиграфії з ^{153}Sm оксабіфором при радіонуклідній терапії хворих на метастатичні ураження кісток шляхом вивчення особливостей фармакокінетики і біорозподілу ^{153}Sm оксабіфора та оптимізації параметрів сцинтиграфічної методики. Також, очікується, що проведені дослідження забезпечать розширення можливостей сцинтиграфії в

оцінці розповсюдженості метастатичного процесу, прогнозуванні ефективності радіонуклідної терапії, контролі результатів лікування ^{153}Sm оксакбіфором.

Виходячи з вищевикладеного, був сформульований напрямок дослідження - покращити ефективність лікування та визначити місце радіонуклідної терапії самарієм оксакбіфором ^{153}Sm в лікуванні метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідної роботи науково-дослідного відділення ядерної медицини Національного інституту раку «Дослідити ефективність радіонуклідної терапії самарієм оксакбіфором ^{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 оксакбіфором ^{153}Sm в лікуванні метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Завдання дослідження:

1. Розробити методику радіонуклідної терапії самарієм оксакбіфором ^{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 оксакбіфору ^{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 оксакбіфору ^{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 ангиографією.

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 у 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 з ^{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. Підготувала публікації у наукових виданнях за матеріалами проведених досліджень.

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-й з'їзді Українського товариства фахівців з ядерної медицини (Камянець-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, матеріалів та методів, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 187 найменувань (30 кирилицею, 157 латиницею), додатків; викладена на 149 сторінках машинопису, ілюстрована 13 таблицями та 39 рисунками.

РОЗДІЛ 1

РАДІОНУКЛІДНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТОК ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИНАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Метастатичне ураження кісток: молекулярні механізми як нові шляхи терапевтичної інтервенції

Злоякісні новоутворення різної локалізації мають високу питому вагу в структурі захворюваності та смертності в усьому світі. Багато в чому це пов'язано із складністю прогресування пухлинного процесу, крайнім вираженням якого є метастазування [2]. Доведено, що майже 80,0 % солідних пухлин метастазують шляхом проникнення ракових клітин в лімфатичну систему, 20,0 % – гематогенно [4, 5].

Кістки є третьою за поширеністю (після печінки та легень) локалізацією метастазування для широкого спектра солідних пухлин, включаючи легені, грудну залозу, передміхурову залозу, щитоподібну залозу, меланому, гінекологічний та колоректальний рак, пухлини шлунково-кишкового тракту, пухлини голови та шиї [1]. При цьому, частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається від 47,0 до 85,0 % [6], раку передміхурової залози (РПЗ) – від 33,0 до 85,0 % [10], легень – від 30,0 до 60,0 % [7], нирки – від 33,0 до 40,0 % [9], щитоподібної залози (РЩЗ) – від 28,0 до 60,0 % [8]. Однак до 30,0 % пацієнтів мають в кістках вогнищеві зміни невідомого походження, коли на момент встановлення діагнозу характер і локалізацію первинного новоутворення неможливо ідентифікувати, незважаючи на обстеження, відповідні лабораторні дослідження та сучасні технології візуалізації [58].

Понад 80,0 % кісткових метастазів локалізуються в осьовому скелеті, тому найчастіше уражаються хребет, ребра і метафізи довгих трубчастих кісток [13].

При цьому, виявлення метастазів у хребті досягає 30,0 % на початку захворювання і 90,0 % – при секційному дослідженні [168, 169].

Встановлено, що виявлення кісткових метастазів корелює зі стадією пухлини і, на жаль, при поширенні процесу на кістку відмічається широкий спектр ускладнень, включаючи біль, підвищений ризик переломів та гіперкальціємію, компресію спинного мозку або інших нервових структур [11]. Розуміння механізмів ураження скелета (SRE), які різняться за ступенем тяжкості та тривалістю впливу, є важливим фактором, особливо при оцінці ефективності терапії [67].

Наявність патологічних переломів – важлива клінічна ознака вираженості остеолізу в онкологічних хворих при ураженні скелета [68]. За даними L. D. Kim та співавт. (2018), кісткове метастазування було першим симптомом пухлини у 20,2 % пацієнтів, з них у 95,0 % хворих виявлено патологічний перелом кістки. Дослідження показали, що в пацієнтів, у яких кісткові метастази є першими клінічними симптомами раку, майже у всіх випадках виявлялись патологічні переломи [66].

Метастатичний біль у кістках – це тип хронічного болю з унікальною та складною патофізіологією, що характеризується ноцицептивними та нейропатичними компонентами [69]. Вважається, що біль, пов'язаний з кістковими метастазами, відрізняється від невропатичного або запального болю. Існує кілька механізмів, таких як інвазія пухлинних клітин, астрогліоз спинного мозку та сенсibiliзація нервової системи, що спричиняють біль [70]. Встановлено, що больовий синдром при метастатичному ураженні кісткової системи нарастає з прогресуванням хвороби [71].

S. Кооб та співавт. (2017) підкреслюють, що хоча 5-річна виживаність пацієнтів при деяких типах раку значно покращилася за останні 30 років, метастазування в кістки майже завжди призводить до невиліковних ситуацій. Тобто, наявність кісткових метастазів може значно погіршити виживаність хворих на рак. Так, середня медіана виживаності хворих після встановлення діагнозу про наявність кісткових метастазів при РГЗ становить 19–25 міс. [157, 158], при РПЗ –

24 міс. [159], при раку легенів – 13 міс. [7], нирки – 12,9 міс. [156], з погіршенням загальної виживаності у пацієнтів з множинними метастазами в кістки. Для порівняння, медіана загальної виживаності при РПЗ становила 43 міс. при метастазах в лімфатичні вузли [159]. Завдяки вдосконаленню режимів запобігання SRE можна досягти продовження терміну виживання пацієнтів, навіть у паліативних ситуаціях [59].

Властивості кістки вперше були описані в 1889 р., коли S. Paget опублікував гіпотезу про «насіння і ґрунт», припустивши, що пухлинні клітини мають схильність до певних органів, де вони «засівають» дружній «ґрунт» і з часом переростають в метастатичні ураження [3]. У наш час теорія «насіння і ґрунт», яка описує взаємодію між циркулюючими клітинами раку (насіння) та мікросередовищем кісток (ґрунт), широко визнана як механізм кісткового метастазування. Кістки є джерелом багатьох факторів росту, молекул клітинної адгезії і цитокінів, що створює субстрат для виживання метастатичних клітин. Кістка визнана сприятливим «ґрунтом» для розвитку метастазів через «порочне коло» резорбції/формування кісток та росту пухлини [12].

Роботами різних авторів доведено, що стимулювання остеокластогенезу здійснюється пухлинними клітинами і залежить від виду пухлини [21, 20, 23]. За патологічними типами руйнування кісток, спричиненими різними типами первинних ракових клітин, кісткові метастази класифікують на остеолітичні, остеобластичні та змішані [163]. Водночас, наявність вираженого взаємозв'язку між процесами остеолізу і кісткоутворення дозволяє розглядати будь-яке метастатичне ураження як змішане, з переважанням літичного або бластичного компонента. Найбільш виражені процеси остеолізу спостерігаються при ураженні скелета клітинами РГЗ і при множинній мієломі. Навпаки, при метастазуванні РПЗ переважають бластичні процеси [14, 15, 33]. При метастазуванні РГЗ, остеолітичні процеси визначаються у 80,0 % пацієнток, в інших 20,0 % – остеобластичні або змішані [162].

Незважаючи на сучасні досягнення діагностики, виявлення кісткових метастазів часто відбувається на симптоматичній стадії, тому актуальною

є розробка нових стратегій, спрямованих на раннє виявлення у пацієнтів факторів високого ризику. З цією метою досліджуються пухлинні маркери щодо їх потенційної діагностичної та прогностичної ролі [55].

Існує кілька гіпотез про механізми кісткової деструкції при злоякісних процесах. У більш ранніх дослідженнях основна увага приділялась безпосередньому руйнівному впливу злоякісних клітин на кісткову тканину в результаті секреції високоактивних протеолітичних ферментів, включаючи колагеназу [16, 18]. Враховуючи, що місцевий деструктивний вплив ракових клітин не може проявлятися на ранніх стадіях розвитку пухлин і є багатоступеневим, тривалим і складним процесом, наукові пошуки останніх десятиліть зосереджені на дослідженні активації остеокластів у результаті системного впливу паракринних чинників, що продукуються злоякісними клітинами (TGF, $-\beta$, PlGF, IGF-I, IGF-II, FGF, VEGF та ін.) [17, 19, 20]. Дослідження молекулярних та клітинних механізмів виникнення кісткових метастазів, що регулюють нормальне фізіологічне ремоделювання або керують патофізіологічними змінами, вважаються у наш час найактуальнішими. З ними пов'язана розробка потенційної терапевтичної мішені, аналіз якої сприяє вирішенню важливого завдання онкології – пошуку ліків від метастатичного захворювання кісток [74, 76, 103].

R. Kitazawa та співавт. (2018) підкреслюють, що при місцевому остеолізі, пов'язаному з пухлиною, похідні від пухлини фактори, що активують остеокласти, індукують резорбцію кістки не безпосередньо діючи на остеокласти, а опосередковано, регулюючи рецепторний активатор ліганду NF- κ B (RANKL) на остеобласти [22].

На думку більшості дослідників, RANKL є головним чинником, що стимулює формування і диференціювання остеокластів. Взаємодія RANKL та його рецептора RANK є фундаментальною в процесі кісткової резорбції. Остеопротегерин (OPG), що експресується остеобlastами, здатний зв'язувати RANKL і, таким чином, є його рецепторною пасткою. Вважається, що сигнальний шлях RANK/RANKL/OPG при пухлинно-індукованому руйнуванні кісткової

тканини порушується і є новою ефективною терапевтичною мішенню [24–27]. Запальний білок макрофагів 1 α (MIP-1 α) посилює адгезивну взаємодію пухлинних клітин з клітинами стромы, сприяючи подальшому збільшенню його продукції, а також підвищенню синтезу RANKL і інтерлейкіну (IL)-6, що призводить до прогресування остеолізу і пухлинного росту [28].

Іншим важливим аспектом патогенезу остеолізу є зниження функціональної компетенції остеобластів [29]. Ці закономірності спостерігаються при пухлинах різного гістогенезу, включаючи РГЗ, РЦЗ, РПЗ, рак легень, і деякі інші пухлини, що продукують цитокіни, фактори росту і ряд біологічно активних сполук, що стимулюють остеокласти [30, 31]. Результати узагальнення літературних даних вказують на критичну для розвитку і прогресування кісткових метастазів роль таких цитокінів, як IL-1, -6, а також факторів росту (EGF, TGF- β , - α , PlGF) і простагландинів, які, з одного боку, активують остеокласти, а з іншого – інгібують остеобласти [32, 34, 35, 36].

З часу виділення з клітин раку легень специфічного білка, що має активність паратиреоїдного гормону (PTH) і дістав назву PTHrP. Ектопічний продукції раковими клітинами цього білка відводять особливе значення в розвитку остеолізу і гіперкальціємії, що супроводжує деструкцію кісткової тканини [37, 38]. Встановлена експресія PTHrP в різних типах плоскоклітинного раку легень, нирок, РГЗ, РПЗ, при цьому з максимальною частотою PTHrP експресується саме в клітинах кісткових метастазів. Рівень PTHrP і вираженість його експресії в злоякісних клітинах використовують як чинник прогнозу метастазування пухлин у кістки з подальшим формуванням груп ризику. При цьому вважають, що PTHrP може бути новою ціллю для терапевтичного втручання [39–41].

Гіперкальціємія є однією з найбільш характерних ознак, що супроводжують ураження скелета при метастазуванні, що виявляється у 10,0–30,0 % онкологічних хворих. Механізми гіперкальціємії, асоційованої зі злоякісними захворюваннями, поділяють на три категорії: гуморальна гіперкальціємія, яку найчастіше виявляють при раку легень, сечового міхура, нирок, РПЗ, РГЗ. Її розвиток

вважають пов'язаним із секрецією раковими клітинами біологічно активних сполук, здатних безпосередньо або опосередковано впливати на кісткове ремоделювання і мінеральний гомеостаз; місцевий остеоліз внаслідок інвазії пухлини в кістки та абсорбційну гіперкальціємію через надлишок вітаміну D, що виробляється злоякісними пухлинами [43–45]. В. Delloy та M. Groth (2016) стверджують, що гіперкальціємія, пов'язана зі злоякісним ураженням, асоціюється з вкрай несприятливим прогнозом: 50,0 % пацієнтів помирає протягом місяця з моменту встановлення діагнозу. Оскільки жодна терапевтична програма досі не продемонструвала впливу на рівень смертності при кістковому метастазуванні, лікування гіперкальціємії розглядається лише як засіб стабілізації стану пацієнта на період лікування основного захворювання [42].

У 1993 р. були опубліковані перші результати клінічних досліджень пептидних молекул колагену – піридиноліну (PYD) і дезоксипіридиноліну (DPD) як маркерів кісткового метастазування. Було висловлено припущення про можливе використання цих показників для моніторингу ураження скелета в онкологічних хворих. Автори виявили достовірне збільшення загальної екскреції PYD і DPD у хворих на РПЗ і РГЗ з ураженням скелета порівняно з хворими без клінічних ознак кісткових метастазів і контролем. Цей факт дозволив дослідникам зробити висновок про посилення кісткової резорбції при бластичному характері ураження скелета, а також, що PYD і DPD можуть бути корисними для прогнозування кісткової реакції на хіміотерапію [46]. J. J. Body та співавт. посилення екскреції PYD і DPD спостерігали в усіх хворих на РГЗ із метастазами в кістках порівняно з практично здоровими жінками у менопаузі, водночас, як збільшення в сечі таких показників, як кальцій, гідроксипролін, С-кінцевий телопептид колагену І типу (CTX), виявляли в 47,0 % 74,0 % і 83,0 % відповідно. Всі параметри, крім фосфатурії та маркерів формування кісткової тканини (остеокальцин та лужна фосфатаза), значно знизилися після терапії бісфосфонатами. Зниження параметрів кісткового метаболізму було найбільш помітним для CTX, вказуючи на потенціал цього маркера для моніторингу ефективності терапії. Тобто, визначення маркерів резорбції кісткового матриксу,

на думку авторів, є корисним для окреслення оптимальних схем терапії та для оцінки ефективності лікування у хворих на рак [47].

Наразі існує значна теоретична і методична база для розробки і випробування нових підходів до лікування і профілактики кісткових метастазів [48–52], що вимагає впровадження в клінічну практику неінвазивних чутливих критеріїв кісткового метаболізму для оцінки ефективності лікування. Так, аналіз результатів дослідження PYD і DPD в сечі хворих на РГЗ з метастазами в кістках, які отримували лікування памідронатом, показав можливість використання цих показників для оцінки ефективності лікування бісфосфонатами, оскільки вже через 7 днів після першого введення препарату спостерігали зменшення їх екскреції [47]. Зниження екскреції PYD і DPD позитивно корелювало з ефективною радіотерапією, на відміну від гідроксипроліну у сечі і кальцію в сироватці крові, показники були значно нижчими через 3 міс. після курсу лікування, засвідчуючи зменшення інтенсивності кісткової резорбції [53]. Можливість застосування екскреції PYD і DPD для спостереження за ефективністю лікування підтверджена у хворих на РМЗ з метастазами в кістках, які отримували ібандронат. Для хворих з позитивним ефектом лікування було характерне зниження рівнів PYD і DPD у сечі на 44,0–64,0 % вже через 3–6 міс. від початку терапії. При негативній динаміці, що виражалася в появі нових метастазів і відсутності даних за репарацію остеолітичних вогнищ, тривало підвищення екскреції PYD і DPD [54].

Серед інших маркерів кісткового ремоделювання – СТХ і N-кінцевий телопептид (NTX), що екскретуються, як і PYD, DPD, у складі колагенових фрагментів при деструкції кісткового матриксу [57]. При цьому, в деяких спостереженнях автори висловлюють думку, що СТХ характеризується більшою чутливістю порівняно з NTX як маркер діагностики і моніторингу кісткового метастазування [60, 61]. В інших дослідженнях встановлена кореляція між початковими рівнями NTX і розвитком SRE в онкологічних хворих [63], а високі рівні NTX у сечі (uNTX) були асоційовані з вдвічі вищим ризиком розвитку

кісткових ускладнень, несприятливим прогнозом і короткою виживаністю порівняно з пацієнтами з низьким рівнем uNTX [64, 93].

Останнім часом посилюється інтерес до прогностичної значущості пептидних фрагментів колагену I типу (ICTP) як маркерів остеолізу та ефективності лікування кісткових метастазів [62]. Так, в сироватці крові 40 хворих на РПЗ з кістковими метастазами виражене збільшення ICTP виявили у 17 хворих із змішаними метастазами в кістках і гіршим прогнозом порівняно з бластичними метастазами у 23 хворих, у яких була відмічена краща виживаність [65].

С. J. Wu та співавт. (2016) досліджували зразки сироватки крові та сечі у 68 жінок з РПЗ: 35 пацієнток мали кісткові метастази, у тому числі 12 випадків – одиничні та 23 – множинні (група А); 33 – мали метастази в інших органах (група В); 30 здорових жінок було включено до контрольної групи (група С) [56]. Рівні NTX та ICTP в групі А були значно вищими, ніж у групах В та С: NTX – $(7,17 \pm 1,11)$ нмоль/л проти $(2,08 \pm 0,22)$ нмоль/л та $(2,09 \pm 0,24)$ нмоль/л відповідно; ICTP – $(7,75 \pm 1,14)$ нг/мл проти $(2,15 \pm 0,34)$ нг/мл та $(2,22 \pm 0,31)$ нг/мл відповідно. Порівняно з пацієнтками з одиничними кістковими метастазами, у пацієнток з ≥ 2 кісткових метастазів рівні NTX та ICTP були значно вищими: NTX – $(7,69 \pm 0,93)$ нмоль/л проти $(6,16 \pm 0,62)$ нмоль/л, ICTP – $(8,21 \pm 1,00)$ нг/мл проти $(6,88 \pm 0,81)$ нг/мл. Через два місяці після лікування у 40,0 % (14/35) пацієнток з кістковими метастазами спостерігалася часткова ремісія, у 42,9 % (15/35) – стабілізація захворювання (в тому числі у 6 пацієнтів з прогресуючим процесом). NTX у сечі та сироватковий ICTP у пацієнток з частковою ремісією та стабілізацією були значно зменшені порівняно з показниками до лікування. У 10 випадках (28,6 %) під час лікування мали місце SRE, включаючи одного пацієнта з частковою ремісією (1/14; 7,1 %), 5 пацієнтів – із стабілізацією (5/15; 33,3 %) та 4 (4/6; 66,7 %) – з прогресуванням захворювання. За висновками авторів, виявлення сечового NTX та ICTP у сироватці має важливе значення для ранньої діагностики та оцінки ефективності лікування та контролю побічних явищ у хворих на РПЗ з кістковими метастазами [56].

Таким чином, хворі з метастазами в кістках – одна з найбільш тяжких клінічних груп пацієнтів, які потребують проведення ефективного і ретельно обґрунтованого курсу паліативної терапії. Метастатичне ураження кісткової системи призводить до розвитку таких ускладнень, як біль у кістках, патологічні переломи, гіперкальціємія, компресія спинного мозку та погіршення загального стану пацієнтів. Багатофакторний підхід до лікування цих хворих полягає, передусім, у пошуках найбільш ефективних методів терапії.

1.2. Сучасні підходи до терапевтичного лікування і профілактики кісткових метастазів

Сучасні підходи до лікування метастазів у кістки визначаються багатьма параметрами, головними з яких є локалізація і гістологічна форма первинної пухлини [164, 167]. Існують різні шляхи лікування пацієнтів з метастатичним ураженням кісток. Серед тих, які використовуються, – променева терапія з локальним опроміненням окремих метастатичних вогнищ. Променева терапія досить ефективна при одиничних метастазах, проте, при дисемінованих ураженнях її роль знижується через збільшення частоти побічних ефектів та технічних проблем з плануванням самого опромінення [111].

Системна гормональна і хіміотерапія впливають як на прогресування основного захворювання, так і на больовий синдром при метастазуванні в кістки [112, 113]. Проте, можливості даних методів до моменту дисемінації процесу зазвичай обмежені і його ефективність при кісткових метастазах у більшості випадків є нижчими, ніж при лікуванні пухлин первинної локалізації. Варіанти лікування включають вузькоспеціалізовані методи, які мають бути адаптовані до індивідуальних потреб [114].

Розуміння біології кісткових метастазів розкрило багато нових потенційних методів їх лікування та профілактики. При метастатичному ураженні кісток потрібно розірвати коло активації остеокластів, що протягом останніх років досягається введенням бісфосфонатів у схеми лікування пацієнтів з кістковими

метастазами [165]. Крім того, тривають дослідження, що підтверджують, що бісфосфонати можуть запобігати метастатичним захворюванням кісток [78, 79].

Бісфосфонати є синтетичними аналогами природних пірофосфатів і з кінця 1960 років широко використовуються для лікування станів, пов'язаних з резорбцією кісткової тканини. Їх успішне застосування походить від високої спорідненості з гідроксиапатитом, а механізм їх дії заснований на блокуванні руйнування кристалів гідроксиапатиту в кістковій тканині. Приєднуючись до гідроксиапатитів кісткового матриксу, бісфосфонати поглинаються остеокластами, що призводить до їх апоптозу [80, 166]. На сьогодні існує 3 покоління бісфосфонатів. При цьому, азотовмісні бісфосфонати демонструють прямі протипухлинні ефекти [81].

За даними D. Bhowmik та співавт. (2019), майже половина (46,3 %) з 47052 пацієнтів, які не отримували лікування бісфосфонатами і страждали на кісткові метастази від солідних пухлин, мали SRE протягом 1 року після діагностування метастазів. З огляду на високий тягар SRE у цих пацієнтів, автори вважають доцільним ранній початок профілактичної терапії бісфосфонатами даної категорії хворих [77].

Перше плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, що доводить ефективність бісфосфонатів у пацієнтів з метастазами в кістках при РГЗ, було опубліковано А. Н. Paterson та співавт. у 1993 р. Призначення 1600 мг/добу клодронату (n=85) достовірно знижувало кількість SRE порівняно з плацебо (n=88). Також, спостерігалось значне зменшення порівняно з плацебо загальної кількості епізодів гіперкальціємії (28 проти 52), частоти переломів (84 проти 124 на 100 пацієнто-років), а також частоти деформації кісток (168 проти 252 на 100 пацієнто-років). Сукупний показник усіх SRE був значно меншим (218,6 проти 304,8 на 100 пацієнто-років) [88].

Одним з препаратів 2 покоління бісфосфонатів є ібандронат, ефективність якого була доведена J. J. Body та співавт. (2003), у плацебо-контрольованому дослідженні III фази [86]. Була продемонстрована ефективність пероральної форми ібандронату: призначення 50 мг перорального ібандронату знижувало

ризик появи SRE порівнянно з плацебо, необхідність проведення променевої терапії і хірургічних втручань. Ібандронат добре переноситься, за винятком проявів гастроінтестинальної токсичності [86]. Водночас, у дослідженні ZICE (Zoledronate Versus Ibandronate Comparative Evaluation, 2014) було показано, що пероральний ібандронат є менш ефективним, ніж золедренова кислота для зниження частоти SRE. Обидва препарати мають порівнянний профіль безпеки. У зв'язку з цим призначення перорального ібандронату вважають доцільним для пацієнтів, які відмовляються від їх парентерального введення [87].

Наразі золедренова кислота (Zometa), аміно-бісфосфонат 3 покоління, затверджена в США, ЄС та багатьох інших країнах світу для профілактики SRE у пацієнтів з кістковими метастазами. 15-хвилинна інфузія 4 мг золедренової кислоти кожні 3–4 тижні була ефективною для зменшення виникнення SRE та болю в пацієнтів з кістковими метастазами при множинній мієломі, РГЗ або РПЗ. Ефективність застосування при різних пухлинах та короткий час інфузії є перевагою золедренової кислоти перед іншими бісфосфонатами [89, 90]. За сучасними даними, для пацієнтів з метастазами в кістках унаслідок РГЗ, РПЗ або множинної мієломи використання золедренової кислоти кожні 12 тижнів порівняно з стандартним інтервалом дозування кожні 4 тижні не призводить до збільшення ризику розвитку SRE протягом 2 років. Оцінки болю, показники загального стану, частота остеонекрозу щелеп, порушення функції нирок також є порівнянними. Тобто, довший інтервал використання золедренової кислоти може бути прийнятним варіантом лікування пацієнтів з метастазами в кістках [91, 92].

Оптимальна тривалість і схеми введення бісфосфонатів остаточно не визначені. Іншим дискусійним є питання заміни одного бісфосфонату іншим при розвитку кісткових ускладнень.

Деносумаб, повністю людське IgG2 моноклональне антитіло, що інгібує ліганд RANK (RANKL), є новим засобом, орієнтованим на кістки для лікування і профілактики SRE при метастазах [85]. А. Lipton та співавт. (2012) узагальнили дані лікування пацієнтів з РГЗ, РПЗ, іншими солідними пухлинами або

множинною мієломою [82]. Деносумаб перевершував золедронову кислоту, затримуючи час до першої SRE в середньому на 8,21 міс., зменшуючи ризик першої SRE на 17 %. Ефективність була продемонстрована у всіх підгрупах пацієнтів (попередній статус SRE, вік). Прогресування захворювання та загальна виживаність були подібними між засобами лікування. На відміну від золедронової кислоти, деносумаб не потребував моніторингу або модифікації дози за нирковим статусом і не асоціювався з реакціями гострої фази. Гіпокальціємія була більш вираженою при лікуванні деносумабом. Остеонекроз щелеп стався з подібною швидкістю. Відмінностей в загальній виживаності між групами не спостерігалось. За висновками авторів, деносумаб перевершував золедронову кислоту в профілактиці SRE із сприятливою безпекою та зручністю при лікуванні пацієнтів з кістковими метастазами [82]. Під час терапії деносумабом рекомендується додавати кальцій та вітамін D, і регулярно контролювати рівень кальцію під час тривалого лікування [83]. Припинення прийому деносумабу пов'язане з ефектом «рикошету», що проявляється підвищеним ризиком множинних спонтанних переломів. Призначення бісфосфонату до початку прийому деносумабу та/або після припинення деносумабу може зменшити цей ризик. Однак лише в невеликих серіях випадків оцінювали ці стратегії [84].

У дослідження К. Fizazi та співавт. (2009) були включені пацієнти з кістковими метастазами різних солідних пухлин і рівнем uNTx вище за нормальні значення (>50 нмоль/л/mM креатиніну), незважаючи на 8 тижнів терапії бісфосфонатами [94]. Одна група пацієнтів продовжила терапію бісфосфонатами, інша – стала отримувати деносумаб (180 мг кожні 4 тижні або 180 мг кожні 12 тижнів) впродовж 25 тижнів. Первинною метою цього дослідження стала нормалізація рівня uNTx до 13 тижня лікування, і у 71,0 % пацієнтів в групі деносумабу ця мета була досягнута, порівнянно з 29,0 % пацієнтів з групи бісфосфонатів, що супроводжувалося зниженням розвитку серйозних кісткових ускладнень у пацієнтів у групі деносумабу [94]. Більше того, поступове підвищення рівня uNTX через 3 місяці терапії золедроновою кислотою корелює з погіршенням загальної виживаності [82].

До побічних проявів, що найчастіше зустрічаються при внутрішньовенному (в/в) введенні бісфосфонатів, відносять грипоподібний синдром і міалгію (гострофазові реакції), що спостерігаються в 55,0 % випадків в перші 24 год після першого введення препарату, найчастіше – при використанні золедронової кислоти. Жарознижувальні і протизапальні препарати зазвичай полегшують ці стани [95]. Ниркова токсичність є основною проблемою в/в призначення бісфосфонатів. Підвищення рівня креатиніну спостерігається у 10,0 % пацієнтів і варіює залежно від препарату, дозового режиму, тривалості введення і супровідної терапії [95]. Одним з нечастих, але потенційно небезпечних побічних ефектів деносумабу або бісфосфонатів (особливо при застосуванні у високих дозах) для запобігання SREs у пацієнтів з раком та кістковими метастазами, є медикаментозний остеонекроз щелеп (MRONJ). Чинниками ризику розвитку MRONJ є погана гігієна порожнини рота, хвороби ясен, використання глюкокортикоїдів і антиангіогенних препаратів, хірургічні маніпуляції в порожнині рота [96, 97].

Ниркова токсичність і грипоподібний синдром при введенні деносумабу розвиваються набагато рідше. Деносумаб, на відміну від бісфосфонатів, екскретується не нирками, а елімінується за допомогою інтрацелюлярного катаболізму у фагоцитах, аналогічно механізму виведення інших терапевтичних моноклональних антитіл, тобто, деносумаб можна використовувати у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю. Тільки виникнення MRONJ не показало значної різниці між групами деносумабу та золедронової кислоти серед пацієнтів з метастазами в кістках [98]. У пацієнтів, які отримують деносумаб, спостерігається вдвічі більший ризик розвитку гіпокальціємії будь-якого ступеня тяжкості [99].

Висловлювалося припущення, що використання бісфосфонатів може збільшувати виживаність онкологічних хворих, особливо у пацієнтів з РГЗ, оскільки бісфосфонати мають протипухлинну активність [100]. Так, золедренова кислота не лише знижує ризик SREs, але і підвищує загальну виживаність порівняно з плацебо, що дозволяє вважати золедренову кислоту привабливим

препаратом для використання в ад'ювантному режимі [102]. Подальші дослідження мають підтвердити ці результати і визначити підгрупи пацієнтів, для яких призначення золедронової кислоти в ад'ювантному режимі забезпечить протипухлинну відповідь [101].

Тривають дослідження нових препаратів для лікування метастазів у кістки – таргетних препаратів. Обговорюються остеокластні (бісфосфонати, LGR4, RANKL, mTOR, MET-VEGFR, катепсин К, Src) та остеобластні (Wnt та ендотелін) мішені, з формуванням майбутнього терапевтичного потенціалу [74, 75]. Засоби, що працюють через Src кінази, продемонстрували ефективність на доклінічному і ранньому клінічному етапах [104, 105]. Так, D. Paul та співавт. (2019) опублікували результати II фази дослідження дазатинібу в комбінації з летрозолом при метастазах в кістки РГЗ. Пацієнтів рандомізували для перорального прийому летрозолу (2,5 мг/добу) окремо або з дазатинібом (100 мг/добу). Медіана виживання без прогресування при комбінованому лікуванні становила 20,1 міс. проти 9,9 міс. – лише з летрозолом. Летрозол плюс дазатиніб переносилися добре, хоча 26,0 % пацієнтів потребували зменшення дози дазатинібу [106]. Триває II фаза дослідження бозутинібу, що блокує Src/Abl тирозинкінази, а також інші групи кіназних ферментів. Препарат також демонструє високий протипухлинний потенціал в монотерапії, проте, не відмічено зміни рівня кісткових маркерів [107]. Оданакатиб є інгібітором катепсину К, що знижує рівень uNTX, аналогічно золедроновій кислоті, через 4 тижні лікування при метастазах в кістках РГЗ [108]. Попередній аналіз даних дослідження BOLERO-2 при метастатичному РГЗ показав, що m-TOR інгібітор – еверолімус впливає на кістковий метаболізм, потенційно знижуючи рівень кісткової резорбції та забезпечуючи кістково-протективні процеси [109].

Отже, лікування метастатичного ураження кісток – це комплексне використання різних методів лікування. На сьогодні відсутній однозначний стандартизований, науково обґрунтований підхід до вирішення існуючої проблеми. Кістково-таргетна терапія є важливим напрямом сучасних підходів до лікування кісткових метастазів. Водночас, лікування кісткових метастазів

залишається лише паліативним, основною метою якого є зменшення больового синдрому, запобігання розвитку ускладнень онкологічного процесу, поліпшення якості і, якщо це можливо, збільшення тривалості життя. Остеомодифікуючі агенти – бісфосфонати (золедронова кислота) і моноклональні антитіла-інгібітори RANK-ліганду (деносумаб) – використовуються у пацієнтів з метастазами злоякісних пухлин в кістці для профілактики і лікування кісткових ускладнень. Вважається, що лікування необхідно починати з бісфосфонатів або деносумабу в усіх пацієнтів незалежно від клінічних проявів захворювання. Аналіз літератури свідчить про певні успіхи у лікуванні кісткових метастазів. Але використання бісфосфонатів, а також моноклональних антитіл не впливає на регресію метастазів, тому пошук нових таргетних препаратів є необхідним. Питання вибору оптимальних груп препаратів і дотепер залишається відкритим.

1.3. Радіонуклідна терапія в паліативному лікуванні хворих з кістковими метастазами. РФП останньої лінії – самарій 153 оксабіфор

Радіонуклідна терапія кісткових метастазів із застосуванням остеотропних радіофармпрепаратів (РФП) – відомий метод паліативного лікування хворих. При цьому, ефективність радіонуклідної терапії значно підвищується при використанні комплексних схем лікування, які постійно оновлюються за рахунок нових РФП [72, 73, 110].

Радіонуклідна терапія була запропонована для зменшення кісткового болю ще в першій половині XX століття. Так, у клініках Австрії, Німеччини в 1939–1942 рр. були уперше застосовані ізотопи ^{32}P і ^{89}Sr [115]. Метод був заснований на здатності деяких бета-випромінюючих препаратів накопичуватися в кісткових метастазах або в граничних зонах між пухлиною і кісткою, що дозволяє, за рахунок редукції пухлинної інфільтрації, досягти знеболення [116]. З 1980 років спостерігається відродження інтересу до остеотропної радіонуклідної терапії із значним розширенням арсеналу РФП. В останні десятиліття застосування цього виду лікування стало поширеним у багатьох клініках світу, що демонструє величезний досвід, який постійно накопичується [118–120]. У світовій практиці

для паліативної терапії кісткових метастазів зараз активно використовуються препарати на основі ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{223}Ra , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{117}Sn [117]. Радіонукліди доставляються в патологічні осередки різними сполуками-носіями (EDTMP, HEDP, DTPA та ін.) або як ^{89}Sr фіксується в кістковому матриксі як аналог кальцію [126]. Найбільший досвід застосування РФП накопичений при лікуванні кісткових метастазів при РГЗ і РПЗ [140].

Лікування болю в кістках за допомогою радіонуклідів створює переваги, серед яких одночасне лікування множинних метастатичних вогнищ, повторюваність, а також можливість комбінації з іншими методами лікування – хіміо- та променевою терапією. Це препарати для в/в, а не локального, введення, тому деякі автори називають цей вид лікування – системною радіонуклідною терапією [123, 124, 134]. Тільки для ^{32}P , який через виражену гематологічну токсичність і високу енергію випромінювання, незважаючи на високу ефективність при лікуванні кісткових метастазів РГЗ і РПЗ (59,0–94,0 %), не використовується у деяких країнах. Однак, перевагою є пероральне застосування [141].

К. Liepe та J. Kotzerke (2007) досліджували РФП ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP та ^{89}Sr для визначення ефективності та токсичності при кісткових метастазах [125]. Було проліковано 79 пацієнтів (18 – з РГЗ та 61 – з РПЗ), 31 пацієнт – з ^{188}Re -HEDP, 15 – з ^{186}Re -HEDP та ^{153}Sm -EDTMP, 18 – з ^{89}Sr . Загалом 73,0 % пацієнтів повідомили про полегшення болю (77,0 % – після лікування ^{188}Re -HEDP, 67,0 % – після ^{186}Re -HEDP, 73,0 % – після ^{153}Sm -EDTMP та 72 % – після ^{89}Sr). 15,0 % пацієнтів припинили прийом анальгетиків і не відчували болю. Середній показник болю зменшився з $(3,6 \pm 1,7)$ балів до $(2,2 \pm 1,8)$ балів за 10-бальною шкалою. У 8 пацієнтів розвинулась тромбоцитопенія I ступеня, у 2 пацієнтів – II ступеня та 1 – III ступеня. Максимальний рівень тромбоцитів та лейкоцитів спостерігався між 2 та 5 тижнями після лікування та був оборотним протягом 12 тижнів. Автори стверджують, що усі РФП є ефективними для зменшення болю, без значних відмінностей у терапевтичній ефективності або токсичності [125].

У систематичному огляді J. M. Jong та співавт. (2016) оцінено ефективність різних РФП (^{89}Sr хлорид, ^{153}Sm EDTMP, ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP, ^{223}Ra хлорид) для зменшення болю при метастазах у кістках. Огляд включав 13 рандомізованих досліджень та 23 проспективних дослідження: у 10 дослідженнях використовували ^{89}Sr хлорид, у 7 – ^{153}Sm EDTMP, у 12 – ^{186}Re -HEDP, у 2 – ^{188}Re -HEDP та у 2 – ^{223}Ra хлорид; у 3 – повідомляли про комбінацію різних радіонуклідів. Відсотки зменшення болю перевищували 50,0–60,0 % з кожним радіонуклідом. Про гематологічну токсичність повідомляли в 26 із 36 досліджень, а більш ніж у половині цих досліджень не встановлено значної лейкопенії та тромбоцитопенії 3–4 ступеня [135].

В дослідженні A. Sevilla та співавт. (2002) показана залежність результативності лікування кісткових метастазів від поширеності уражень. 105 хворим на РПЗ призначали терапію ^{89}Sr хлоридом. При кількості метастазів менше 6 був відмічений 90,0 % ефект, при більшій кількості метастазів ефективність знижувалася до 72,0 %. Автори рекомендують починати вводити РФП при невеликій кількості метастазів [131]. Існують дані про збільшення тривалості життя пацієнтів, у схему лікування яких були додані радіонуклідні препарати [133]. Так, поєднання одноразового введення ^{89}Sr хлориду з щотижневим прийомом доксорубіцину упродовж 6 тижнів збільшувало медіану виживаності з 17,5 міс. (без ^{89}Sr хлориду) до 27,7 міс. [132]. Вважається, що протипухлинна активність остеотропних РФП реалізується шляхом «внутрішнього опромінення метастазів» [136, 137]. Водночас, як підкреслюють R. Manafi-Farid та співавт. (2020) переваги щодо виживання пацієнтів при радіонуклідній терапії задокументовані в обмеженій кількості досліджень та існує багато невирішених питань, які ще слід встановити [123].

В Україні на сьогодні практично використовуються лише ^{32}P -ортофосфат, ^{131}I -MIBG, ^{89}Sr -хлорид, Na^{131}I [161]. З 2013 р. в лікувальну практику України впроваджено РФП Samarium-153 оксабіфор (^{153}Sm оксабіфор), який за механізмом дії близький до зарубіжного аналогу ^{153}Sm – EDTMP (фірма CIS Bio) і широко використовується як остеотропний препарат разом з ^{89}Sr , ^{186}Re або з іншими

терапевтичними засобами [160]. Наявність β - і γ -випромінювання у складі препарату, відносно короткий період напіврозпаду (46,3 год), можливість поєднання з іншими методами лікування, а також невисока енергія випромінювання (0,81 MeV) надали підстави вважати ^{153}Sm оксабіфор одним з найефективніших РФП для паліативного лікування множинних метастатичних уражень кісток [127].

В перші 6 год після введення РФП, накопичення ^{153}Sm в метастатичній ділянці в 6 разів перевищує аналогічне в інтактній тканині, а через 24 год – вище в 11,5 разів. Це явище пов'язане не лише з швидким збільшенням фіксації ^{153}Sm в метастатичній ділянці, а й з активним його виведенням з інтактної тканини через сечовивідні шляхи. Крім того, деякі автори вказують на здатність ^{153}Sm до накопичення не лише в остеобластичних, але й в остеолітичних осередках [142, 143]. Максимальна екскреція препарату відбувається в перші 4–8 год після введення і з сечею виводиться до 40,0 % препарату [148].

Для ^{153}Sm інтервал транспорту 90,0 % від загальної дози складає приблизно 1 тиждень, для ^{32}P – 7 тижнів, для ^{89}Sr – 25. Малий період напіврозпаду ^{153}Sm (1,9 дня) зумовлює необхідність швидшої доставки його в пухлину порівняно з ^{32}P (14,3 дня) і ^{89}Sr (50,5 діб). Особливості динаміки ^{153}Sm в крові визначаються рівнем і швидкістю накопичення його в кістковій тканині. При цьому, кінетика ^{153}Sm в організмі має специфічні особливості, властиві для кожного пацієнта [154].

Перед проведенням радіонуклідної терапії пацієнтам проводять остеосцинтиграфію (ОСГ) або ПЕТ-візуалізацію, які дозволяють отримати інформацію про стан кісткової тканини, локалізацію та поширеність патологічного процесу, а також оцінити ефективність лікування при динамічному спостереженні [150–152]. Так, О. І. Паскевич та співавт. (2015) проаналізували роль ОСГ з $^{99\text{mTc}}$ -пірофосфатом при плануванні терапії ^{153}Sm оксабіфором з подальшим аналізом постлікувального моніторингу хворих із метастатичним ураженням кісткової системи (n=21). За даними ОСГ, кількість пацієнтів з позитивною та слабкопозитивною динамікою склала 12 (57,12 %), з негативною

та без динаміки – 9 (42,88 %) хворих. Автори підтверджують, що сцинтиграфія є не тільки високочутливим скринінговим методом пошуку раннього метастазування кісткової системи, але й є методом, що дозволяє оцінити динаміку кісткових метастазів у процесі терапії ^{153}Sm оксабіфором [153].

В середньому ефект від терапії ^{153}Sm настає через 2–7 діб після введення і триває в середньому від 4 до 12 тижнів [144–146]. L. Correa-González та співавт. (2014) оцінювали інтенсивність болю та його полегшення при лікуванні ^{153}Sm 277 пацієнтів із сильним болем, спричиненим метастазами в кістках. Отримані дані були статистично різними: на початку лікування – $(9,1 \pm 0,61)$ одиниць; $(4,2 \pm 1,3)$ одиниці – через 3 тижні (54,0 %), а через 12 тижнів біль зменшився до $(2,4 \pm 1,4)$ одиниці (74,0 %) за показниками візуальної аналогової шкали (VAS) та вербальної шкали оцінок (VRS). Автори дійшли висновку, що ^{153}Sm -EDTMP є найкращим варіантом для полегшення метастатичного болю в кістках [147]. Н. Ю. Войт та співавт. (2011) оцінку ефективності лікування ^{153}Sm проводили за ступенем купірування больового синдрому, зменшенням кількості вживаних анальгетиків і динамікою якості життя пацієнтів [149]. Загальний статус пацієнтів, оцінений за шкалою Карновського (де мінімум 10,0 % – термінальна стадія, максимум 100,0 % – повна відсутність), показав зростання індексу з 63,1 % до лікування до 69,7 % – через 3 міс. після одноразового введення ^{153}Sm . Середні значення інтенсивності больового синдрому за шкалою ЛАКОМЕД (де 0 – немає болів; 9 – інтенсивні постійні болі) знижувалися з 6,8 балів перед лікуванням до 5 через 3 міс. після терапії. Лікувальна доза ^{153}Sm дозволила знизити прийом анальгетиків майже на 40,0 %: з 1,9 до початку лікування до 1,1 через 3 міс. (за шкалою прийому анальгетиків, де 0 – анальгетики не застосовуються; 4 – застосовуються регулярно). Загальний терапевтичний ефект ^{153}Sm при генералізованому ураженні скелета складав через 1 міс. – 88,0 %, при цьому в 45,0 % випадків спостерігався частковий ефект лікування, у 43,0 % – повний, у 12,0 % пацієнтів ефект був відсутнім. Клінічна ефективність ^{153}Sm через 1, 3 і 6 міс. лікування кісткових метастазів при РГЗ становила 80,5, 76,5 і 64,1 % відповідно, при РПЗ – 81,7, 76,9 і 61,8 % відповідно, при раку легень – 62,0

і 46,0 % відповідно, тобто оцінка результатів повторних призначень ^{153}Sm свідчить, що терапія через 3 і 6 міс. також є ефективною [149].

Паліативний ефект РФП досягається у середньому в 45,0 – 80,0 %, а повна відповідь – у 10,0–30,0 % випадків, і синергетичний ефект комбінації з іншими агентами, такими як хіміотерапія або променева терапія, показує обнадійливі результати щодо потенційної протипухлинної ефективності [118]. Так, М. Васчук та співавт. (2013) встановили, що при РПЗ комбінована терапія, включаючи ^{153}Sm -EDTMP і місцеву променеву терапію (n=88), є більш ефективною, ніж лише ізотопна терапія (n=89). Найбільше зниження болю було зареєстроване в перші тижні після припинення лікування. У всій групі (n=177) знеболювальний ефект спостерігався серед 154 (87,0 %) пацієнтів, тоді як у 23 (13,0 %) пацієнтів знеболювального ефекту не було або навіть відбувалося посилення болю. Важливо зазначити, що комбінована терапія не посилювала токсичність лікування [130]. Водночас, існують дані, що підвищені дози РФП викликають мієлотоксичність [138]. Залежність «доза-ефект» при застосуванні ^{153}Sm -EDTMP була вивчена Е. Олей та співавт. (2002) у великому багатоцентровому, рандомізованому дослідженні [139]. Обстежені 417 хворих (251 чоловіків) з гістологічно верифікованим раком, кістковими метастазами, стабільним гематологічним профілем, без ознак спінальної компресії. Пацієнтів рандомізували на 3 групи; група 1 (n=118), група 2 (n=196) та група 3 (n=103), які отримували 18,5, 37 та 55 MBq ^{153}Sm -EDTMP на 1 кг маси тіла, відповідно. Ефективну паліацію болю відзначили у 73,0 % пацієнтів. У 82,0 % цих пацієнтів використання анальгетиків після терапії було значно зменшено або повністю відмінено. У 50,0 % респондентів ефективна паліація спостерігалася протягом 4–8 тижнів, тоді як у решти – більше 8 тижнів. Крім того, виявилось, що відповідь на лікування не залежить від введених доз ^{153}Sm -EDTMP. Однак, мієлотоксичність легкого і помірного ступеня спостерігали приблизно у третини пацієнтів. Автори вважають, що існує лінійна кореляція між введеною дозою та гематологічною токсичністю. Це дослідження, проведене на великій кількості пацієнтів у багатьох центрах світу, надає додаткові докази ефективності ^{153}Sm -

EDTMP для лікування метастатичного болю в кістках, проте гематологічна токсичність пропорційно збільшується залежно від дози [139].

J. Y. Feng та співавт. (2012) призначали 55 пацієнтам з РПЗ і кістковими метастазами ^{153}Sm -EDTMP (n=31) та золедронову кислоту (n=24). ^{153}Sm -EDTMP вводили у стандартній паліативній дозі 37 MBq/kg маси тіла, а золедронову кислоту – повільно в/в крапельно по 4 мг у 100 мл 0,9 % хлориду натрію. Сканування кісток за $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP проводили до та через 1–2 міс. після лікування. Частота купірування болю становила 83,9 % у групі ^{153}Sm -EDTMP та 58,3 % – у групі золедронової кислоти, а позитивні зміни метаболізму кісткової тканини спостерігали у 64,5 % та 33,3 % випадків відповідно. Автори вважають, що ^{153}Sm -EDTMP – це ідеальний засіб для лікування РПЗ з метастазами в кістках [129].

N. Rasulova та співавт. (2013) оцінили ефективність лікування кісткових метастазів за допомогою комбінації ^{153}Sm оксабіфору та Xgeva (деносумаб) [121]. Обстежено 5 пацієнтів з множинними кістковими метастазами від РПЗ (n=1) та РГЗ (n=4). Середній показник болю за 10-бальною системою підрахунку становив $(7,8 \pm 0,5)$ балів. ^{153}Sm оксабіфор вводили у стандартній паліативній дозі 37 MBq/kg маси тіла, Xgeva (деносумаб) – у дозі 120 мг кожні 4 тижні з контролем рівня кальцію та доданням кальцію, магнію та вітаміну D. Після введення ^{153}Sm оксабіфору полегшення болю відбувалося протягом $(4,4 \pm 1,25)$ днів, а об'єктивний показник болю зменшувався до $(0,2 \pm 0,2)$ (діапазон 0–1). Сканування кісток проводили до та через 3 міс. після лікування. В 1 пацієнта спостерігалось значне зменшення кількості та інтенсивності кісткових метастазів, а в 4 пацієнтів не було виявлено жодних метастазів у кістках. За висновками авторів, комбіноване лікування кісткових метастазів за допомогою ^{153}Sm оксабіфору та деносумабу є ефективним та безпечним [121]. В іншому дослідженні [122] автори визначали терміни введення бісфосфонатів у пацієнтів, які отримують комбіновану терапію, з метою досягнення оптимального зменшення болю в кістках. Дев'яносто три пацієнти, які отримували комбіновану терапію ^{153}Sm оксабіфором (аналог ^{153}Sm EDTMP) та золедроновою кислотою,

були розподілені на три групи: I група – 39 пацієнтів, які отримували золедронову кислоту за 7 і більше днів до лікування ^{153}Sm ; II група – 32 пацієнти, які отримували золедронову кислоту за 48 – 72 год до лікування ^{153}Sm та III група – 22 пацієнти, які отримували золедронову кислоту через 7 днів після лікування ^{153}Sm . ^{153}Sm вводили у стандартній дозі, золедронову кислоту – до та після лікування у стандартній дозі 4 мг кожні 28 днів. В групах I, II та III полегшення болю відбувалось через $(10,4 \pm 3,1)$; $(3,1 \pm 1,1)$ та $(22 \pm 5,1)$ днів відповідно, після радіонуклідної терапії. На основі отриманих результатів автори дійшли висновку, що введення золедронової кислоти за 48 – 72 год до лікування ^{153}Sm оксаксіфором допомагає досягти кращого знеболення [122].

Н. І. Луховицькою та співавт. (2016) оцінено 30 лікувальних курсів з ^{153}Sm оксаксіфором у 24 хворих (18 жінок, хворих на РГЗ та 6 чоловіків, хворих на РПЗ) [155]. Транзиторне загострення больового синдрому (феномен «спалаху») після введення ^{153}Sm оксаксіфору зафіксували на 10 (33,0 %) курсах терапії. Посилення болю найчастіше спостерігалось у пацієнтів за введеної питомої активності (ВПА) ^{153}Sm оксаксіфору в діапазоні 18,51–37,00 МБк/кг. Виникнення цього феномена відзначали з 1 по 7 добу, що потребувало призначення нестероїдних протизапальних засобів. Після 17 (57,0 %) курсів зареєстровано стійке зниження інтенсивності та тривалості больового синдрому через 1–60 діб. Тривалість безбольового періоду після курсу лікування коливалась від 3 до 10 міс. У більшості індекс Карновського становив від 60,0 до 80,0 % на різних етапах лікування. Встановлено, що у пацієнтів, які отримали лікувальну дозу ^{153}Sm оксаксіфору з ВПА в діапазоні 37,01–55,5 МБк/кг, анальгезуючий ефект розвинувся раніше – у термін $(8,1 \pm 1,3)$ діб порівняно з пацієнтами, які отримували нижчі лікувальні активності. Автори стверджують, що терапія ^{153}Sm оксаксіфором для лікування больового синдрому в пацієнтів з кістковими метастазами, які несприйнятливі до ненаркотичних анальгетиків, хіміо- та гормонотерапії, а також у хворих, яким неможливо провести дистанційну радіотерапію внаслідок множинного ураження скелета, є відносно простим, ефективним і перспективним методом лікування [155].

Перший досвід лікування кісткових метастазів при РГЗ (n=15) дозволив Д. С. Мечову та співавт. (2014) зробити наступні висновки. Клінічний ефект – зменшення інтенсивності болю – був відмічений в усіх (100,0 %) пацієнток. Після закінчення курсу лікування протягом 4–5 міс. відмічено зменшення інтенсивності больового синдрому (з 40,0–50,0 % за шкалою Карновського до 60,0–80,0 %) і відповідно покращення стану здоров'я. Протягом 3 – 4 год після введення жодних алергічних або токсичних реакцій не спостерігалось. У 10 хворих ніяких токсичних реакцій не було також при подальшому спостереженні. Під час ОСГ з ^{99m}Tc -фосфатами через 3 – 4 міс. у всіх пацієнток констатовано зниження накопичення ^{99m}Tc -пірофосфату у вогнищах ураження на 20,0 – 40,0 %. Незначне загострення болю упродовж перших 2 тижнів зареєстровано у 5 хворих, що було пов'язано з локальною променевою реакцією у вогнищах гіперфіксації препарату [128].

Один з остеоспецифічних РФП – ^{153}Sm – добре зарекомендував себе при лікуванні кісткових метастазів раку різних локалізацій. Його ефективність у терапії кісткових уражень підтверджено у багатьох роботах зарубіжних і вітчизняних авторів. Серед переваг ^{153}Sm – низька радіотоксичність, добра переносимість, можливість візуалізації розподілу в кістковій системі за рахунок наявності γ -компонента, висока ефективність. Для підвищення ефективності радіонуклідної терапії кісткових метастазів і зниження частоти та ступеня ускладнень необхідним є подальші дослідження з визначенням місця в схемах лікування та їх індивідуалізація при терапії ^{153}Sm оксацифосфатом.

Ізотопи самарію активно накопичуються в осередках підсиленого остеогенезу, в першу чергу по периферії остеобластичних метастазів, і виявляють ефективну місцеву і променеву дію.

Препарати самарію пригнічують остеобластичну реакцію, подразнення періостальних структур, а за рахунок цього – і больовий синдром. Цей ефект надзвичайно важливий для забезпечення якості життя пацієнтів, з поширеними формами раку, оскільки больовий синдром спричиняє головні клінічні та соціальні й буденні проблеми в таких пацієнтів.

Терапевтичний ефект препаратів самарію пов'язаний не тільки зі зняттям болювого синдрому, але і з регресією метастатичних вогнищ майже до повного їх зникнення. Це дозволяє передбачити, що при дії самарію відбувається загибель життєздатних пухлинних клітин в середині кісткового метастазу, аж до заміщення його нормальною кістковою тканиною. Розподіл препарату в межах основної поглинутої дози забезпечує її розподіл на відстані 3 – 4 мм від периферичного краю метастазу.

Ізотоп самарію-153 випускає гамма-кванти з енергіями 69,7 кеВ (5,3 %) і 103,2 кеВ (28,3 %); бета-випромінювання – 203 кеВ (35,0 %) і 229 кеВ (21,0 %) відповідно. Період напіврозпаду радіонукліду самарію-153 – 46,3 год. Препарат самарій 153 оксабіфор володіє здатністю вибірково накопичуватися в метастатичних та запально-деструктивних вогнищах в кістковій тканині. Завдяки бета-випромінюванню препарат діє на клітини метастатичного або запального вогнища і оточує його нервові закінчення, викликаючи одночасно знеболювальний та антипроліферативний ефект.

В останні роки з'явилися окремі роботи, присвячені дослідженням фармакокінетики препарату самарій оксабіфор ^{153}Sm у кісткових метастазах злоякісних пухлин різної первинної локалізації. Широких досліджень використання радіонуклідної терапії з самарієм оксабіфором ^{153}Sm для лікування метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації не проводилося. Водночас, вивчення можливості проведення у хворих на злоякісні пухлини різної локалізації сцинтиграфічних досліджень дозволило б підвищити ефективність діагностики і терапії кісткових метастазів та поліпшити якість життя хворих.

Таким чином, аналіз ефективності радіонуклідної терапії в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток підтверджує доцільність впровадження нових РФП зі змішаним енергетичним спектром і які характеризуються високою специфічністю накопичення у вогнищі, вираженим знеболювальним ефектом, при мінімальних побічних явищах. Однак, залишаються численні невирішені проблеми, а саме: не розроблена та не впроваджена методика радіонуклідної терапії

препаратми третьої лінії; не вивчені фармакокінетичні властивості самарію оксабіфору ^{153}Sm і не проведені клініко-дозиметричні дослідження з метою оцінки поглинутих доз РФП в метастатичних вогнищах та визначення променевого навантаження на критичні органи. Не досліджена ефективність терапії самарієм оксабіфором ^{153}Sm у хворих з метастазами в кістки і больовим синдромом при пухлинах різної локалізації. Не проведена оцінка наявності побічних проявів при використанні самарію оксабіфору ^{153}Sm .

Результати роботи викладені в наступних наукових публікаціях [179]:

– 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.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У відділенні ядерної медицини Національного інституту раку проліковано 175 хворих з різними первинними пухлинами і метастатичним ураженням кісток за допомогою самарію 153 оксабіфору, виробництва підприємства «Радіопрепарати» Інституту ядерної фізики Академії наук Республіки Узбекистан (реєстраційне свідоцтво Міністерства охорони здоров'я України № UA/12416/01/01 на термін 5 років).

Серед усіх (n=175) пролікованих хворих: 75 – з РГЗ, 45 – РПЗ, 20 – раком легені, 15 – раком нирки, 20 – раком товстого кишечника. Серед пролікованих 105 жінок і 70 чоловіків, віком від 32 до 78 років; середній вік ($5 \pm 11,6$) років. У 145 пацієнтів (90,0 %) наявність кісткових метастазів визначалась з допомогою остеосцинтиграфії з $^{99m}\text{Tc-MDP}$; у 30 пацієнтів діагноз кісткового ураження верифікувався іншими методами променевої діагностики.

Препарат вводився внутрішньовенно з наступним скануванням в режимі «все тіло» на ОФЕКТ (Siemens, Німеччина) через 1 год після введення РФП. Визначення лікувальної дози препарату проводилось з розрахунку 1,5 мКи/кг маси тіла хворого. У 1 хворої, у якої вага була менше 50 кг, доза була зменшена до 1,0 мКи/кг маси тіла. З метою профілактики можливої нудоти всім хворим за 15 хв. до введення самарію 153 оксабіфору внутрішньом'язово вводився церукал. Всі хворі підписували форму «Інформованої згоди».

Через 1 год після ін'єкції РФП проводилась остеосцинтиграфія для візуалізації розподілу і характеру накопичення самарію 153 оксабіфору (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Однофотонний емісійний комп'ютерний томограф E. CAM 180 (Siemens, Німеччина)

Дослідження проводилися з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високого розрізнення при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10,0 %. Запис діагностичного зображення здійснювався через 60 хв після внутрішньовенного введення самарію 153 оксабіфору з наступними параметрами:

- розмір матриці 256×1024 ;
- швидкість просування столу, залежно від ваги тіла пацієнта, становила від 6 до 10 см у хвилину;
- включена функція розпізнавання контуру тіла.

При необхідності здійснювалася планарна прицільна сцинтиграфія з самарієм 153 оксабіфором з розміром матриці 256×256 і набором не менше 500000 імпульсів на кадр (найчастіше – для отримання діагностичних зображень в бічних і діагональних проєкціях, рідше – як метод візуалізації дозволяє отримати більш статистично достовірне зображення, ніж СВТ).

Оцінка ефективності лікування за допомогою ^{153}Sm проводилась за кількома критеріями: ступенем пригнічення больового синдрому, зниженням кількості прийомів анальгетиків і динамікою якості життя. За даними проведених досліджень, загальний статус пацієнтів, оцінений у відсотках за шкалою Карновського, показав зростання індексу з 63,1 % до 69,7 % через 3 міс. після одноразового введення самарію. Дослідження кількості прийомів анальгетиків із застосуванням анальгетичної шкали ВООЗ вказують, що проведена радіонуклідна терапія дозволяє знизити кількість анальгетиків майже на 40,0 % через 3 міс. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, була обрана шкала ЛАКОМЕД (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Шкали для оцінки ефективності знеболювальної дії РФП

Шкали	До лікування	Після лікування
1	2	3
Шкала ВООЗ (ECOG) для визначення працездатності онкологічних хворих	2+0,9 (мін–1, макс–4) де 0– хворий зберігає повну активність, 4 – повністю непрацездатний. Не може здійснювати самообслуговування	0,9+0,8 (мін–0, макс–3) p<0,0001
Шкала прийому анальгетиків	1,9+0,7 (мін –1, макс–3), де 0– анальгетики не застосовуються, 4 наркотичні анальгетики застосовуються регулярно (щоденно)	0,2+0,4(мін–0, макс–1) p<0,0001
Шкала оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД)	7,5+1,4 (мін–5, макс–9), де 0 – немає болі і 9 – інтенсивні болі, постійні, безперервні	0,7+0,9 (мін–0, макс–3) p<0,0001
Шкала Карновського	69+14,1 (мін –50,0 %, макс–90,0 %)	88+15,1 (мін–50,0 %, макс–100 %) p<0,0001

Продовження таблиці 2.1

1	2	3
Шкала оцінки кісткового болю МАГАТЕ		3,4+0,7 (мін–1, макс–4), де значення 4 відповідає повному ефекту: повна відсутність болю і повне збереження денної активності
Оцінка ефективності (в балах)		3,6+0,6 (мі–2, макс–4), де значення 4 відповідає – дуже хороша ефективність
Тривалість больового синдрому після введення препарату (днів)		6+4,6 (мін–2, макс–18)
Без больового синдрому (днів)		90,0 % хворих >90 днів 10,0 % хворих –до 70 днів

Оцінка гематологічної токсичності проведена за критеріями CNC-NCIC (табл. 2 2).

Таблиця 2.2

Шкала переносимості препарату

Бали	Переносимість препарату
4	дуже хороша (не відмічається побічних ефектів)
3	хороша (спостерігаються незначні побічні ефекти, такі, що не створюють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату)
2	задовільна (відмічаються побічні ефекти, які впливають на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату)
1	незадовільна (має місце небажаний побічний ефект, який значно впливає на стан хворого, і потребує відміни препарату)
0	дуже незадовільна (побічний ефект, який вимагає відміни препарату і застосування додаткових медичних заходів)

У 95,0 % хворих мієлосупресія не перевищує 1–2 ступеня токсичності. Тільки у незначної частини пацієнтів виникає мієлотоксичність 3 ступеня.

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

Комплексне радіонуклідне дослідження включало послідовне виконання непрямої радіонуклідної ангіографії, повільної динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла (СВТ). Ангіографія проводилась безпосередньо після внутрішньовенного болюсного введення 4130–4950 МБк РФП упродовж 60 с. Запис проводився на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с в прямих передній та задній проєкціях у положенні пацієнта лежачи. Укладки хворих виконувались таким чином, щоб у поле зору детектора входили клінічно найбільш важливі метастатичні осередки та найбільша їх кількість. Динамічна сцинтиграфія реєструвалась упродовж 60–90 хв після завершення ангіографії із швидкістю 1 кадр у хвилину. Дослідження проводились у тому самому положенні пацієнта, як при ангіографії. Через 1,5 год після введення РФП виконувалось сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрація інформації проводилась на матрицю 265×1024 .

Отримані дані оброблялись за допомогою програмного забезпечення Syngo (Siemens). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, побудову «зон інтересу», кривих «активність-час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП «осередок/фон», періоду напіввиведення РФП з осередків кісткових метастазів.

Коефіцієнт відносного накопичення (Р) РФП в осередках кісткових метастазів визначався за формулою 2.1:

$$P = \frac{100 N_T}{N_F}, \quad (2.1)$$

де Р – коефіцієнт відносного накопичення РФП в осередках кісткових метастазів, %;

N_T – кількість імпульсів на один піксель в «зоні інтересу», побудованої на осередку кісткового метастазу;

N_F – кількість імпульсів на один піксель в «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної кісткової тканини.

До призначення радіонуклідної терапії всі пацієнтки одержували хіміотерапевтичне лікування, бісфосфонати та гормони. Болі в кістках зменшувались під впливом протипухлинних препаратів, однак ступінь зменшення больового синдрому з часом знижувався.

Для знеболення та профілактики переломів і подальшого метастатичного прогресування в кістках хворим за показаннями призначалась терапія самарієм ^{153}Sm оксабіфором.

З метою вивчення особливостей фармакокінетики та біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору при радіонуклідній терапії кісткових метастазів злоякісних пухлин різної локалізації проводилось комплексне радіонуклідне дослідження – динамічна остеосцинтиграфія. Остання включала послідовне виконання непрямої радіонуклідної ангіографії, повільної динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла (CBT). Ангіографія проводилась безпосередньо після внутрішньовенного болюсного введення 4130–4950 МБк РФП упродовж 60 с. Запис проводився на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с в прямих передній та задній проєкціях у положенні пацієнта лежачи. Укладки хворих виконувались таким чином, щоб у поле зору детектора входили клінічно найбільш важливі метастатичні осередки та найбільша їх кількість. Динамічна сцинтиграфія реєструвалась упродовж 60–90 хв після завершення ангіографії з швидкістю 1 кадр у хвилину. Дослідження проводились у тому самому положенні пацієнта, як при ангіографії. Через 1,5 год після введення РФП виконувалось сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрація інформації проводилась на матрицю 265×1024 .

Наводимо кілька клінічних випадків лікування кісткових метастазів самарієм ^{153}Sm оксабіфором. Хвора А., з діагнозом рак правої грудної залози

T₂N₂M₁ ст. III, кл. гр. II, спрямована на лікування в НІР. Хворій була проведена остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc-MDP. Установлені множинні метастази в кістки скелета грудний відділ хребта (2–4 грудні хребці, рівень накопичення РФП 250,0 %), поперековий відділ (5 поперековий хребець, рівень накопичення РФП 190,0 %), тіло правої клубової кістки (рівень накопичення РФП 180,0 %), ліва стегнова кістка (рівень накопичення РФП 240,0 %) (рис. 2.2).

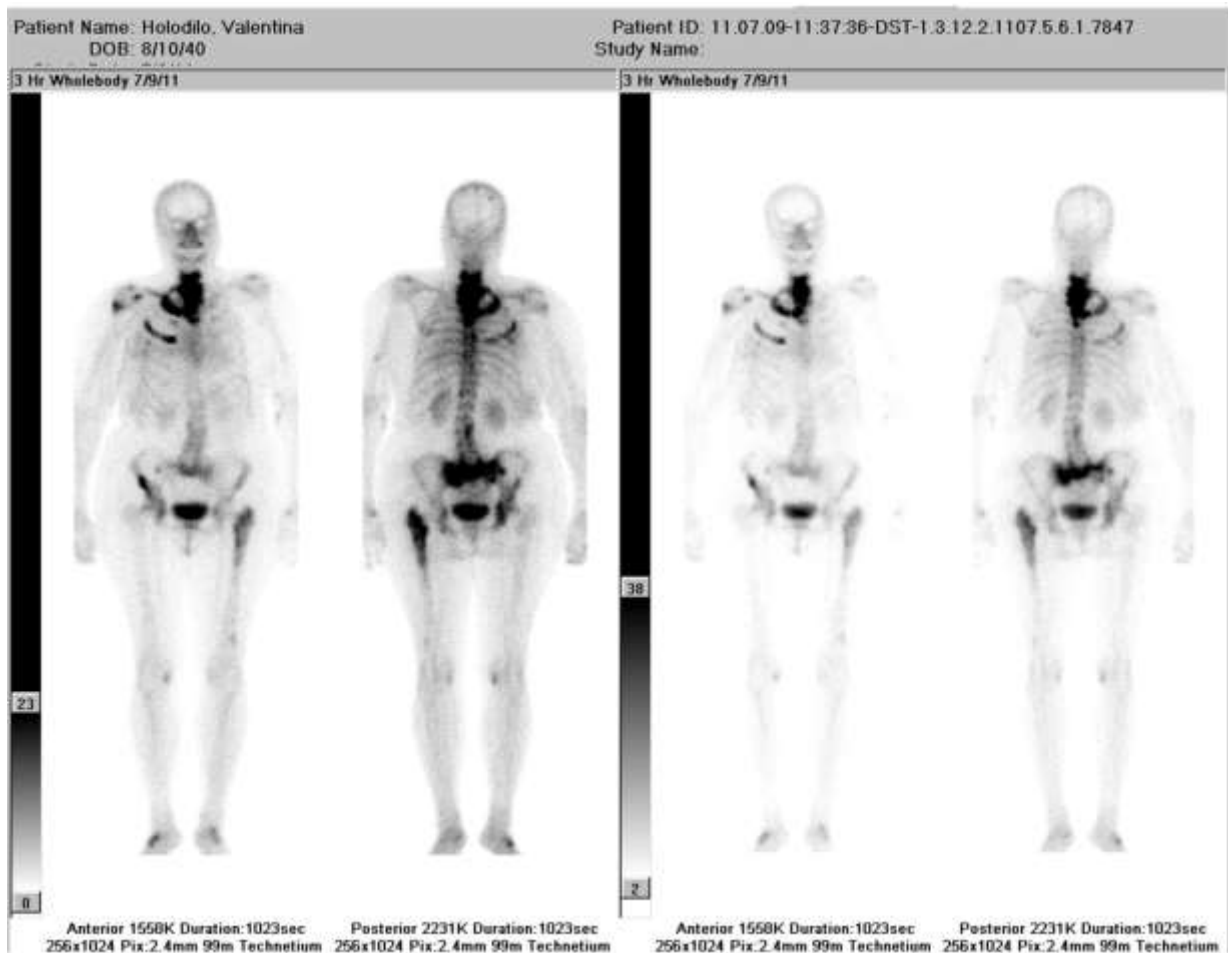


Рис. 2.2. Остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc-MDP хворої А.

Враховуючи наявність вираженого больового синдрому, а також відсутність клініко-лабораторних протипоказів для проведення системної радіонуклідної терапії, пацієнтці було запропоновано лікування самарієм 153 оксабіфором.

У відділенні ядерної медицини НІР хворій А. був введений самарій 153 оксабіфор в дозі 3996,0 МБк з розрахунку 1,5 МБк на кг при вазі 72 кг. Під час і після введення препарату побічні реакції не відзначалися. Через 1 год після

ін'єкції РФП проводилась остеосцинтиграфія для візуалізації розподілу і характеру накопичення самарію 153 оксабіфору (рис. 2.3).

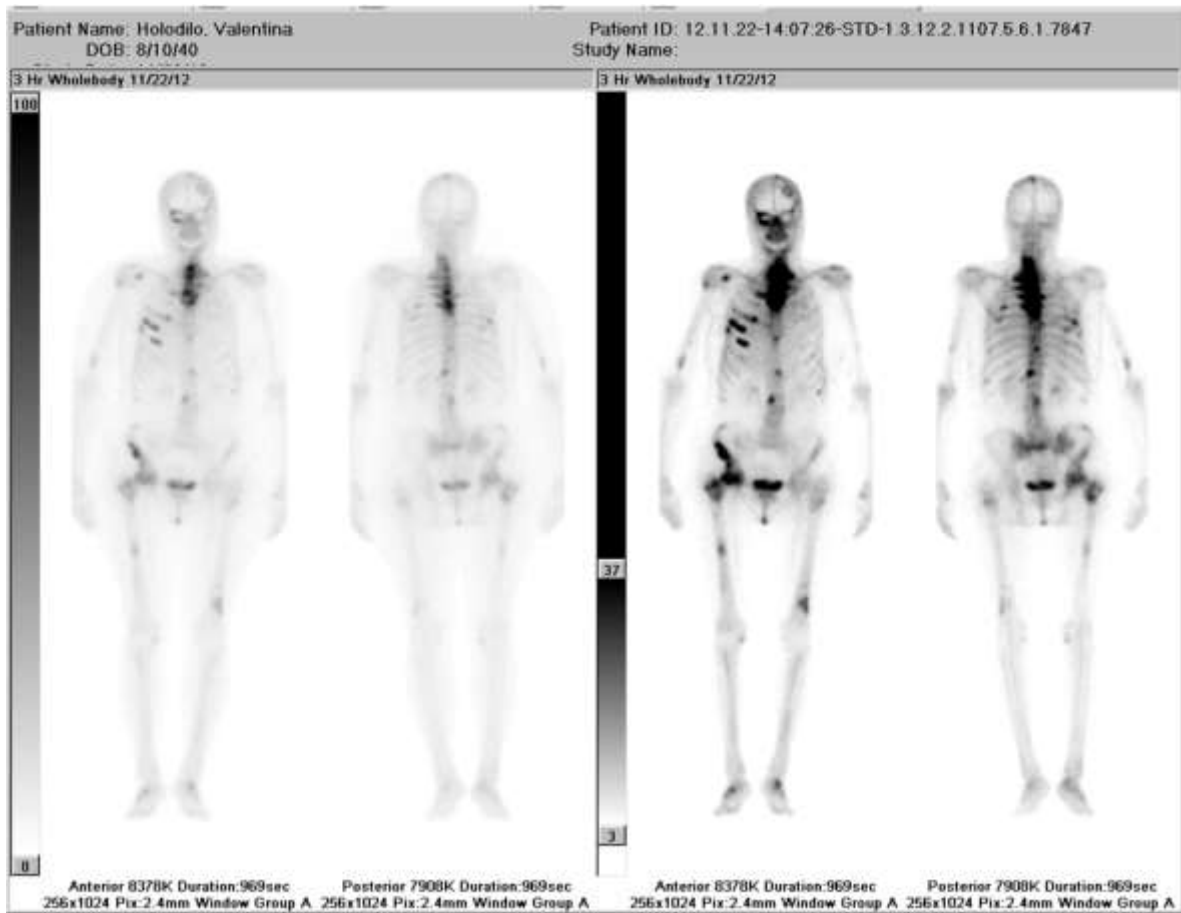


Рис. 2.3. Остеосцинтиграфія з самарієм 153 оксабіфору хворої А.

Вогнища гіперфіксації РФП, виявлені на діагностичному скані, по локалізації та площі ураження відповідають таким на остеосцинтиграфії з самарієм 153 оксабіфору. Рівень накопичення самарію 153 оксабіфору перевищує рівень накопичення ^{99m}Tc -MDP більш ніж у 4,5 рази. Хворій рекомендована контрольна ОСГ через 3 місяці.

Хвора Б., діагноз – рак правої грудної залози $T_3N_3M_1$ ст. III, кл. гр. II. Метастатичне ураження кісток скелета підтверджується даними ОСГ (рис. 2.4).

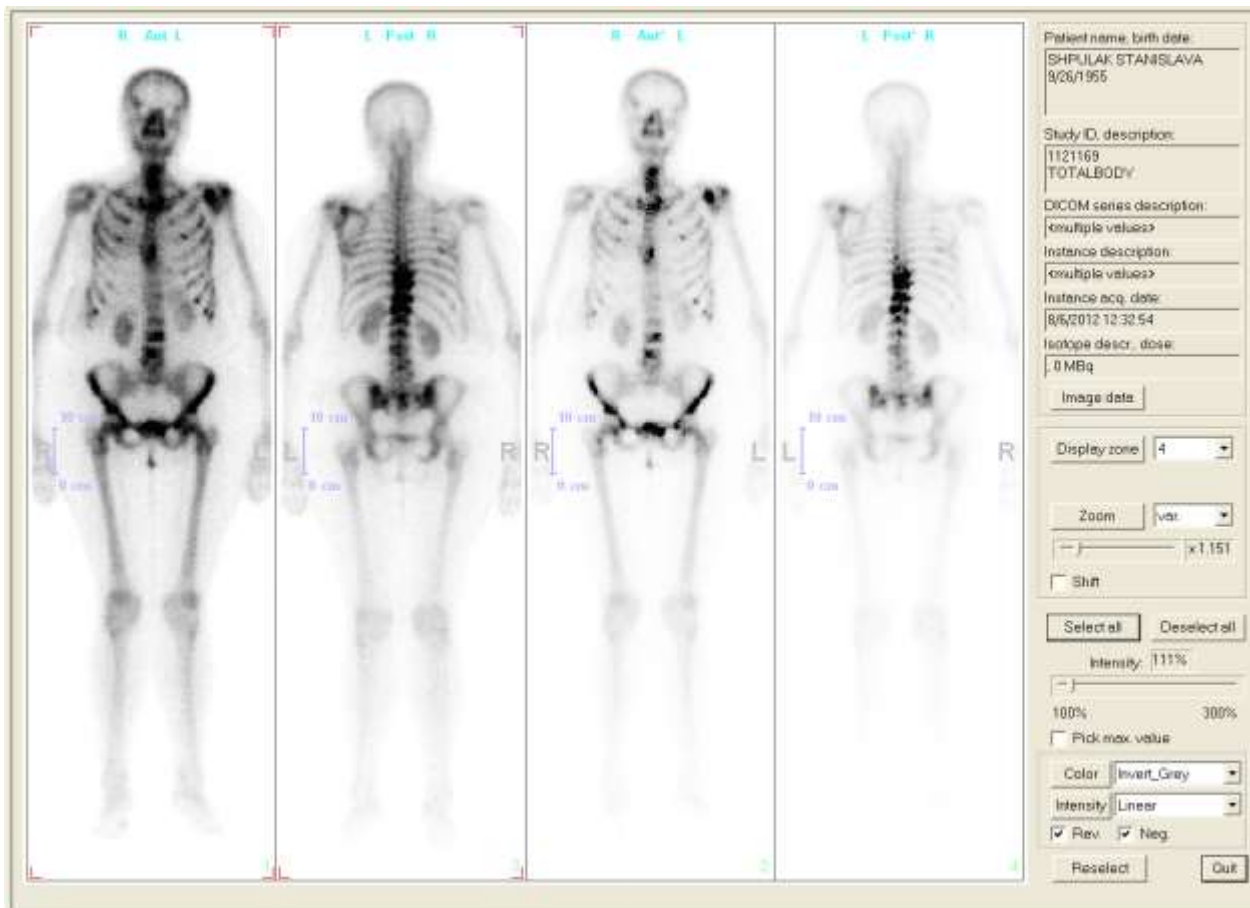


Рис. 2.4. Остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc -MDP хворої Б.

На скані всього тіла відзначаються осередки гіперфіксації РФП в грудному та поперековому відділах хребта, голівці лівої плечової кістки, 7 і 8 ребрах зліва. Враховуючи наявність вираженого больового синдрому, хворій Б. 23.11.2012 р. внутрішньовенно введений самарій 153 оксабіфор в дозі 3162,0 МБк. Під час і після введення препарату побічних дій не відзначалося. Через 1 год після ін'єкції РФП проводилась остеосцинтиграфія для візуалізації розподілу і характеру накопичення самарію 153 оксабіфору (рис. 2.5). Відзначається інтенсивне накопичення лікувального РФП у всіх осередках, виявлених на діагностичному скані. Максимальний рівень накопичення (більше 500,0 %) встановлено у вогнищах грудного відділу хребта і голівці плечової кістки. Хворій рекомендована контрольна ОСГ через 3 міс.

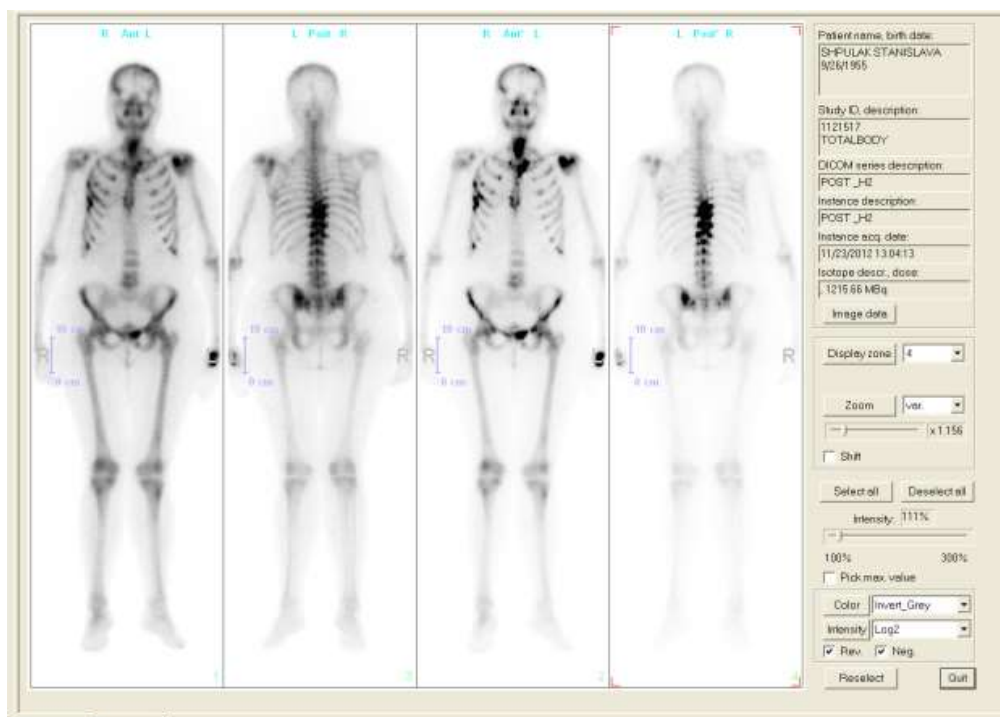


Рис. 2.5. Остеосцинтиграфія з самарієм ^{153}Sm оксабіфоровою хворої Б.

Пацієнт В. з метастатичним ураженням кісток на фоні РПЗ і вираженим больовим синдромом був пролікований з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору. На скані всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP підтверджено наявність метастатичного ураження (рис. 2.6).



Рис. 2.6. Остеосцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP хворого В.

На ОСТГ відображена сцинтиграфічна картина множинного ураження поперекового та сідничного відділів хребта і крила клубової кістки.

При скануванні через 1 год після введення ^{153}Sm одержано сцинтиграфічне зображення, яке підтверджує наявність метастатичних вогнищ, виявлених на скані з $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ (рис. 2.7).

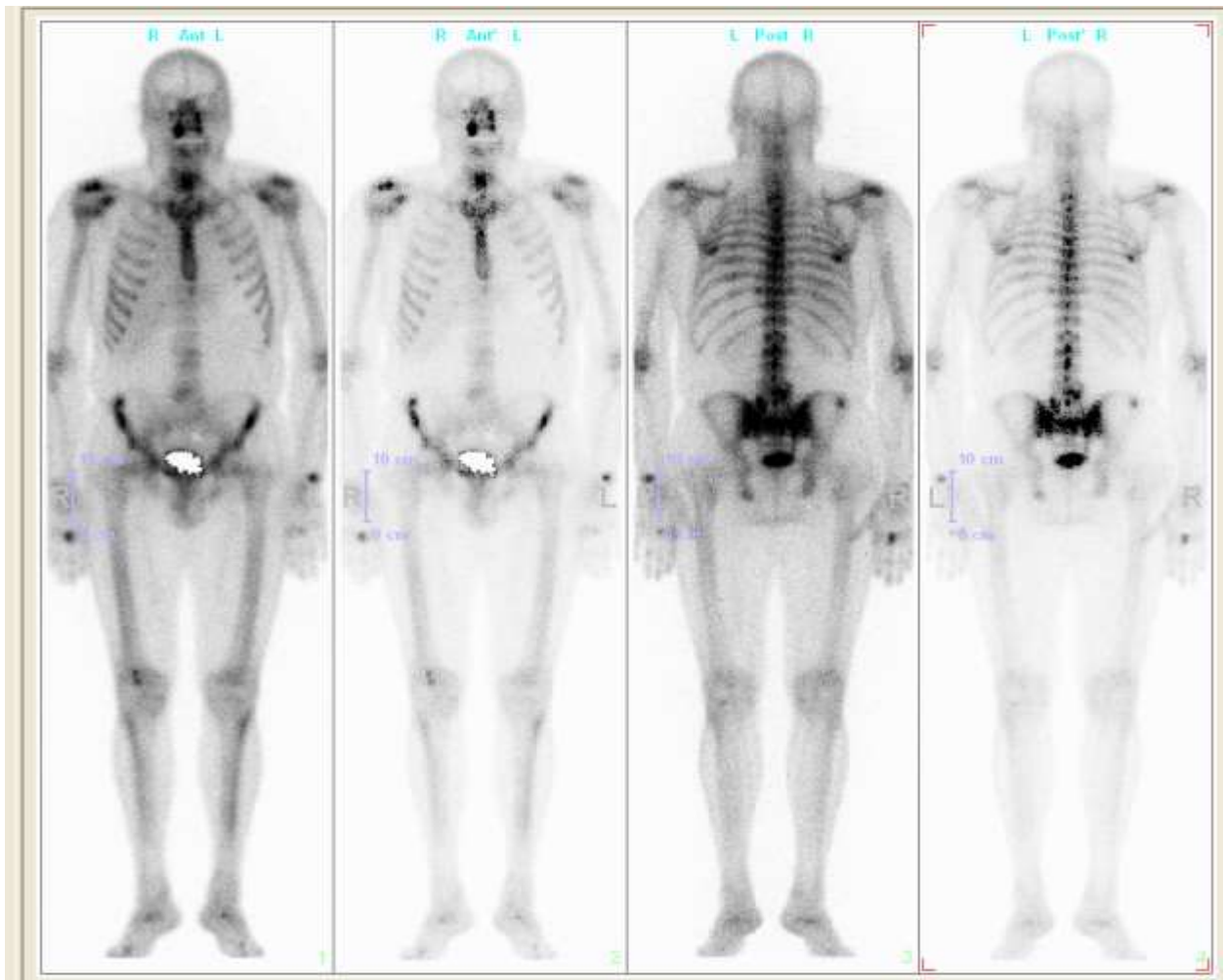


Рис. 2.7. Остеосцинтиграфія з самарієм 153 оксабіформом хворого В.

Наводимо клінічний випадок метастатичного ураження кісток на фоні раку легень. Сканування всього тіла до призначення радіонуклідної терапії виявило множинне ураження кісток (рис. 2.8).

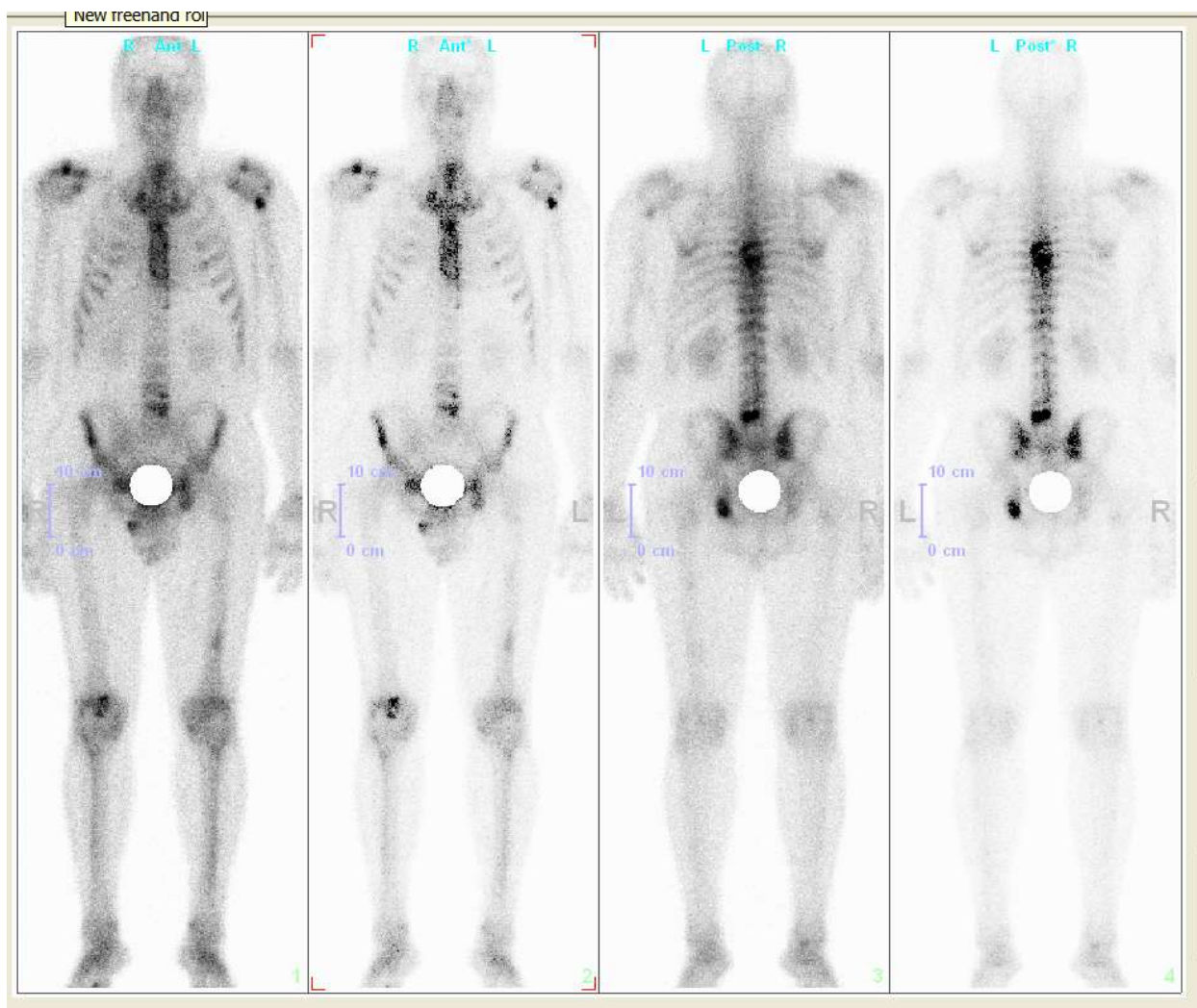


Рис. 2.8. Остеосцинтиграфія з ^{99m}Tc -MDP хворого Г.

На рисунку 2.8 відмічається ураження поперекового відділу хребта, сідничної кістки, стегнової кістки та головки плечового суглоба. Клінічно такий стан супроводжувався вираженим больовим синдромом. Хворому за показаннями була проведена радіонуклідна терапія самарієм ^{153}Sm оксидом.

На скані, одержаному через 1 год після введення ^{153}Sm , виявлені вогнища гіперфіксації лікувального РФП, які за локалізацією відповідають діагностичному зображенню з ^{99m}Tc -MDP (рис. 2.9).

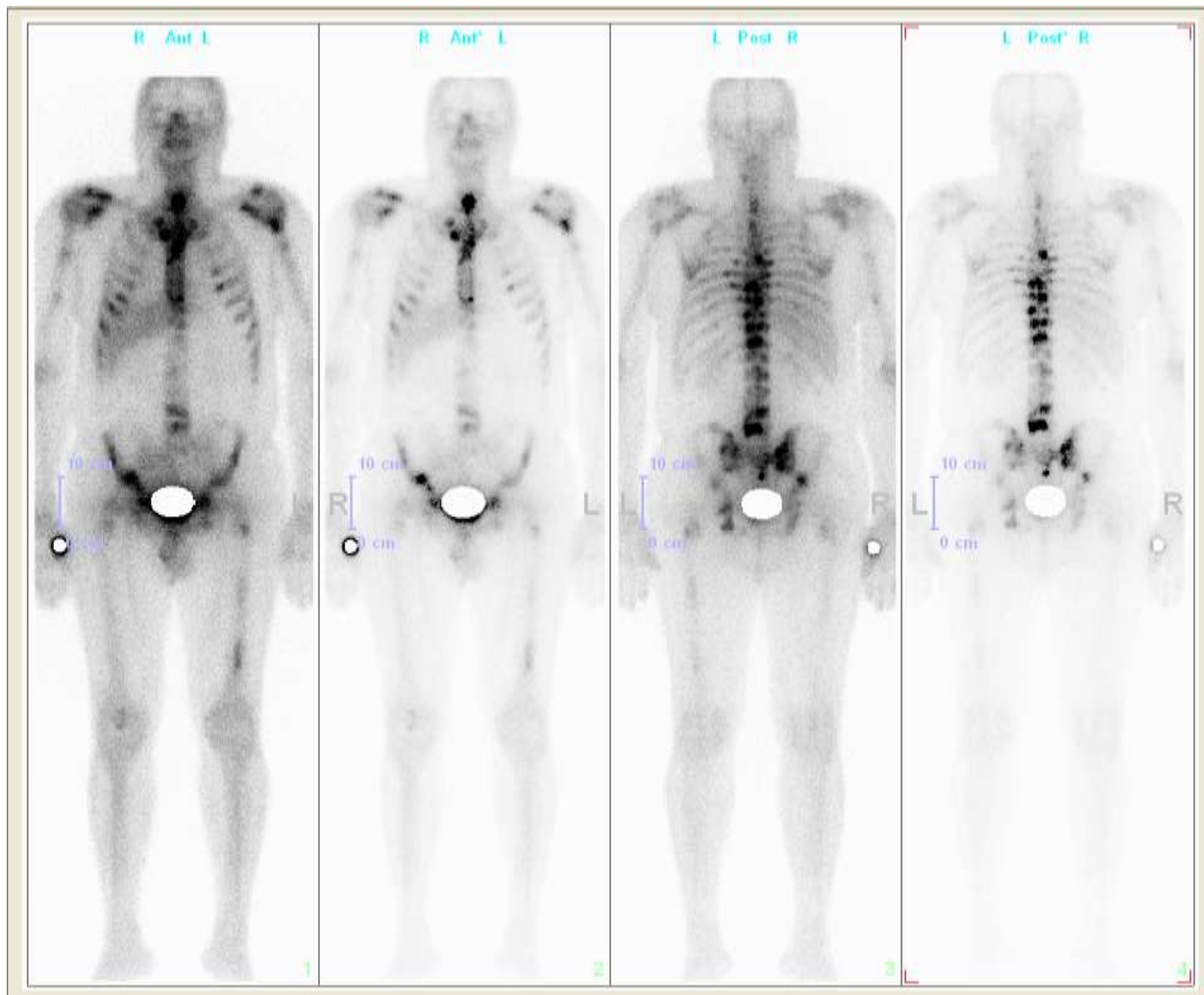


Рис. 2.9. Остеосцинтиграфія з самарієм ^{153}Sm оксабіфром хворого Г.

Після проведення системної терапії з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору і порівняльного аналізу зі способом променевого лікування солідних пухлин була виділена група (30 пацієнтів), у яких дистанційна променева терапія (ДПТ) проводилася після системної радіонуклідної. ДПТ полягала в лікуванні електронами і здійснювалась з допомогою лінійного прискорювача (рис. 2.10).



Рис. 2.10. Лінійний прискорювач Clinac 2100 CD

Опромінення уражених кісток скелета проводиться за принципом локорегіонарності з доведенням сумарної вогнищевої дози (СВД) до 30 Гр, розподіляючи цю дозу по 3 Гр на фракцію, тобто на 10 сеансів променевого лікування. Оскільки у тяжких хворих очікувана тривалість життя може бути не тривалою, курс паліативної променевої терапії може бути скорочений. Типовим режимом є опромінення 10 Гр за одну фракцію або 25 Гр за 5 фракцій залежно від розмірів поля.

Таким чином, враховуючи, що більшість метастазів у кістки болючі та можуть супроводжуватись патологічними переломами, радіотерапія є обґрунтованою в комплексі з радіонуклідною.

Статистична обробка отриманих даних виконувалась за допомогою пакетів програм Statistica v 6.0, Axum v 5.0. Безрецидивна за кістковими вогнищами виживаність за період спостереження розраховувалась за коефіцієнтом Каплана-Мейєра.

Результати роботи викладені в наступних наукових публікаціях [171,185]:

– 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.

– 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.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Розробка методики системної радіонуклідної терапії метастатичного ураження кісток з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору

За даними літератури, в перші 6 год накопичення РФП в метастатичній ділянці в 6 разів перевищує таке саме накопичення в інтактній тканині. Через 24 год накопичення в осередку ураження в 11,5 раз перевищує аналогічне накопичення в інтактній тканині. Дане явище пов'язане не тільки зі швидким збільшенням фіксації самарію ^{153}Sm в метастатичній ділянці, а також з активним його виведенням з інтактної тканини через сечовивідні шляхи. Крім того, деякі автори вказують на здатність ^{153}Sm до накопичення не тільки в остеобластичних, але і в остеолітичних осередках [1, 11].

Після однократного внутрішньовенного введення 50,0–90,0 % лікувальної дози РФП фіксується в кістковій системі (рис. 3.1).

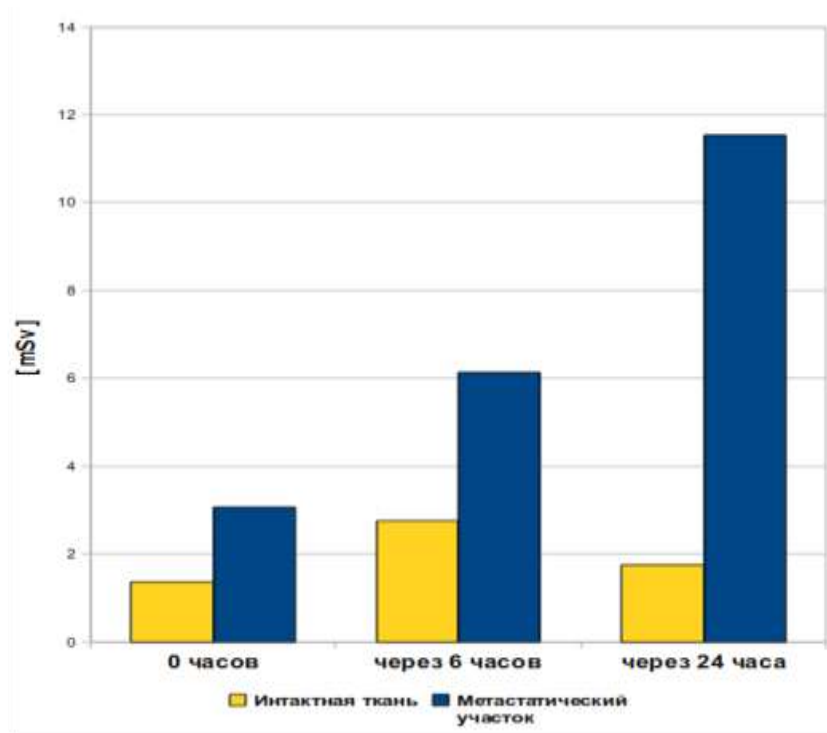


Рис. 3.1. Динаміка накопичення ^{153}Sm в метастатичній і нормальній кістковій тканинах

Максимальна екскреція препарату відзначається в перші 4–8 год після його введення. За даними різних авторів, з сечею виводиться 10,0–40,0 % препарату. Встановлена пряма кореляція між кількістю метастатичних вогнищ і ступенем захоплення та утримання РФП кістковою тканиною, що пояснює розкид наведених даних [10, 15].

У 75 пацієнток з РГЗ була проведена терапія ^{153}Sm оксабіфором. У всіх пролікованих з метою верифікації метастатичного ураження кісток попередньо була проведена ОСГ з $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$: 70 пацієнток страждали від вираженого больового синдрому в кістках, який потребував багатократного прийому знеболювальних препаратів (не менше 3 прийомів на добу); у 5 пацієнток больовий синдром був незначний, без необхідності прийому знеболювальних.

До призначення радіонуклідної терапії всі пацієнтки одержували хіміотерапевтичне лікування, бісфосфонати та гормони. Болі в кістках зменшувались під впливом протипухлинних препаратів, однак ступінь зменшення больового синдрому з часом знижувався. З метою знеболення та профілактики переломів і подальшого метастатичного прогресування в кістках хворим за показаннями призначалась терапія самарієм ^{153}Sm оксабіфором.

Хвора А., 1940 року народження, з діагнозом рак правої грудної залози $\text{T}_2\text{N}_2\text{M}_1$ ст. III, кл. гр. II, спрямована на лікування в НІР. 09.07.2011 р. хворій була проведена остеосцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$. Установлені множинні метастази в кістки скелета – грудний відділ хребта (2–4 грудні хребці, рівень накопичення РФП 250,0 %), поперековий відділ (5 поперековий. хребець, рівень накопичення РФП 190,0 %), тіло правої клубової кістки (рівень накопичення РФП 180,0 %), ліва стегнова кістка (рівень накопичення РФП 240,0 %) (рис. 3.2).

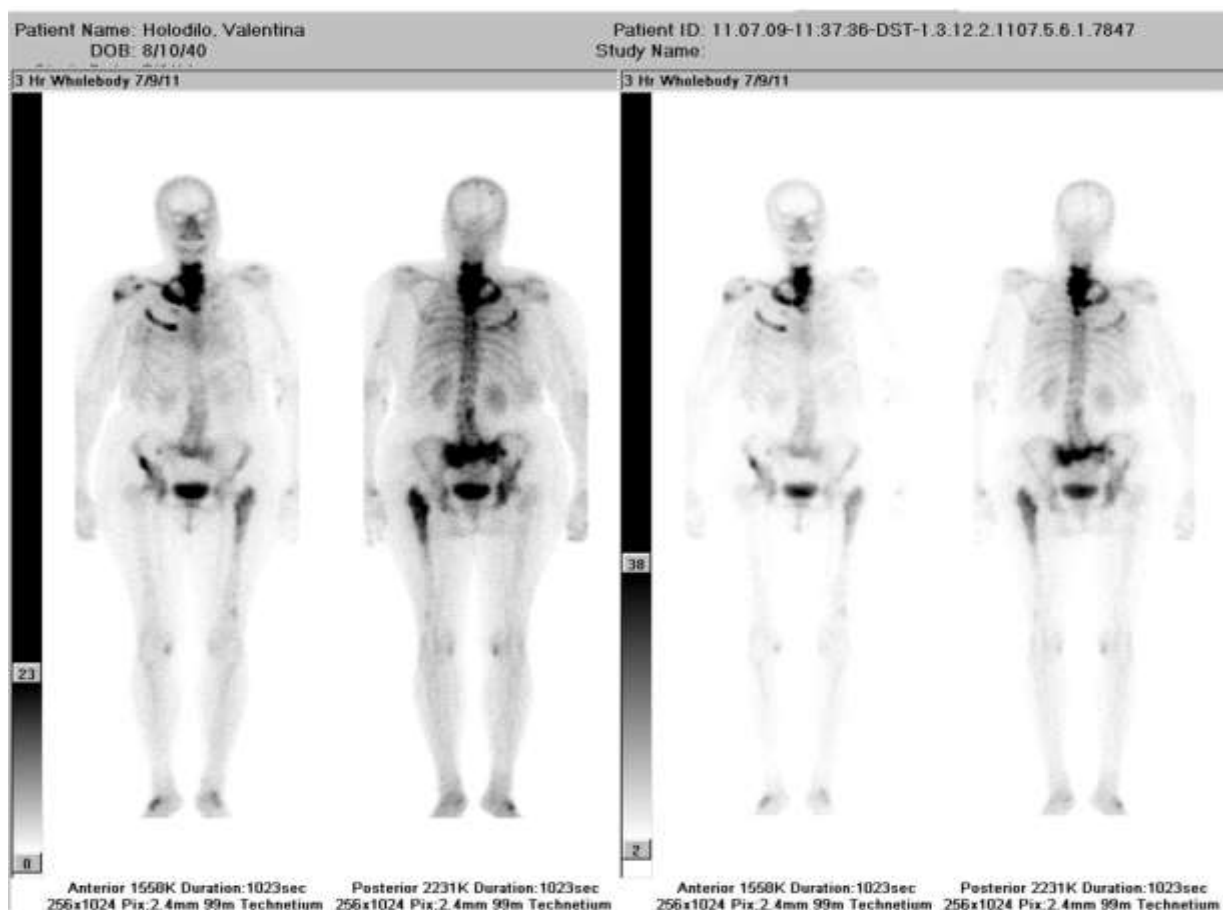


Рис. 3.2. Остеосцинтиграма з ^{99m}Tc -MDP хворої А.

Враховуючи наявність вираженого больового синдрому, а також відсутність клініко-лабораторних протипоказань для проведення системної радіонуклідної терапії, пацієнтці було запропоновано лікування самарієм-153 оксабіфором. 22.11.2012 р. у відділенні ядерної медицини НІР хворій А. був введений самарій 153 оксабіфор в дозі 3996,0 МБк з розрахунку 1,5 МБк/кг при вазі 72 кг. Під час і після введення препарату побічних дій не відзначалося. Через 1 год після ін'єкції РФП проводилась остеосцинтиграфія для візуалізації розподілу і характеру накопичення самарію 153 оксабіфору (рис. 3.3).

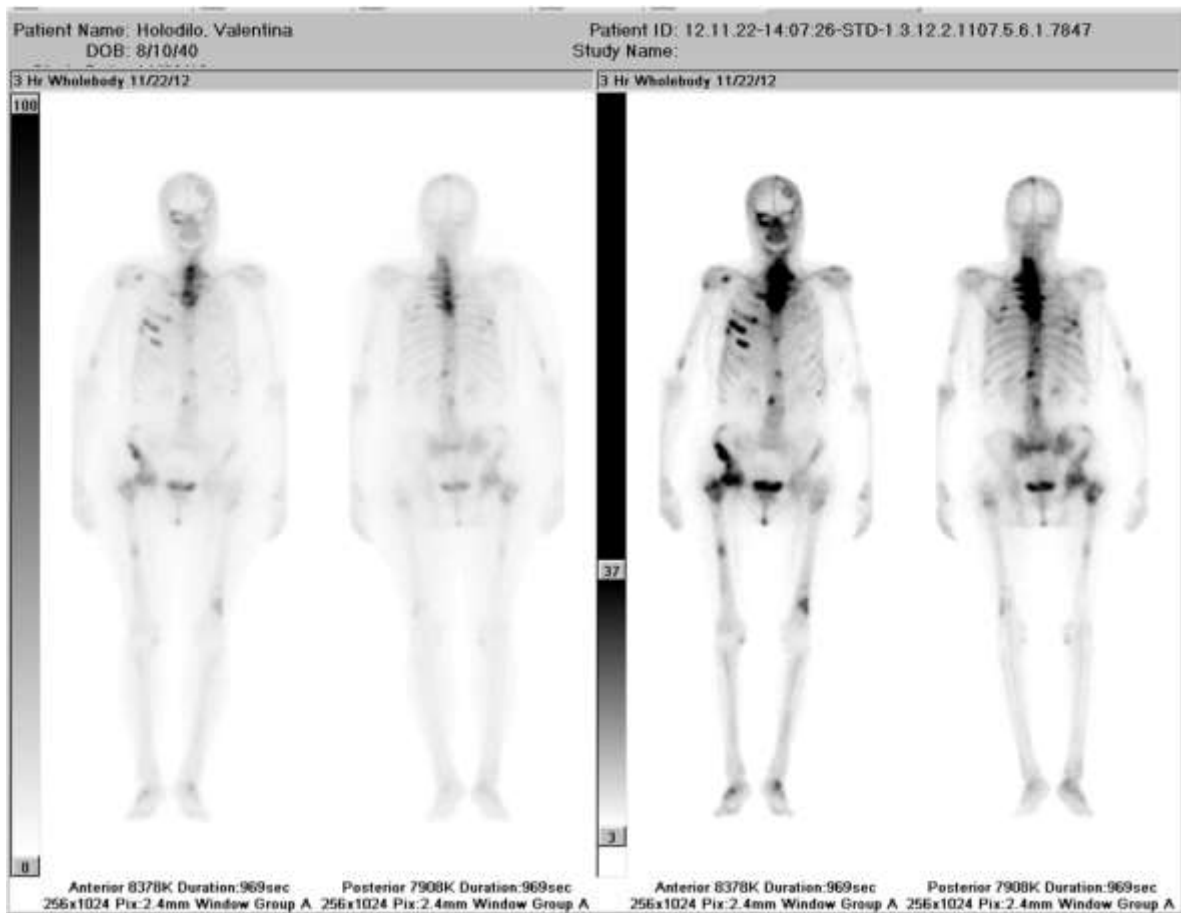


Рис. 3.3. Остеосцинтиграма з самарієм ^{153}Sm оксабіформ хворої А.

Вогнища гіперфіксації РФП, виявлені на діагностичному скані, по локалізації та площі ураження відповідають таким на остеосцинтиграфії з самарієм ^{153}Sm оксабіформ. Рівень накопичення самарію ^{153}Sm оксабіформу перевищує рівень накопичення $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP більш ніж в 4,5 рази. Хворій А. також рекомендована контрольна ОСГ через 3 міс.

Хвора Б., 1955 р. народження, діагноз – рак правої грудної залози $\text{T}_3\text{N}_3\text{M}_1$ ст. III, кл. гр. II. Метастатичне ураження кісток скелета підтверджується даними ОСГ від 06.08.2012 р. (рис. 3.4).

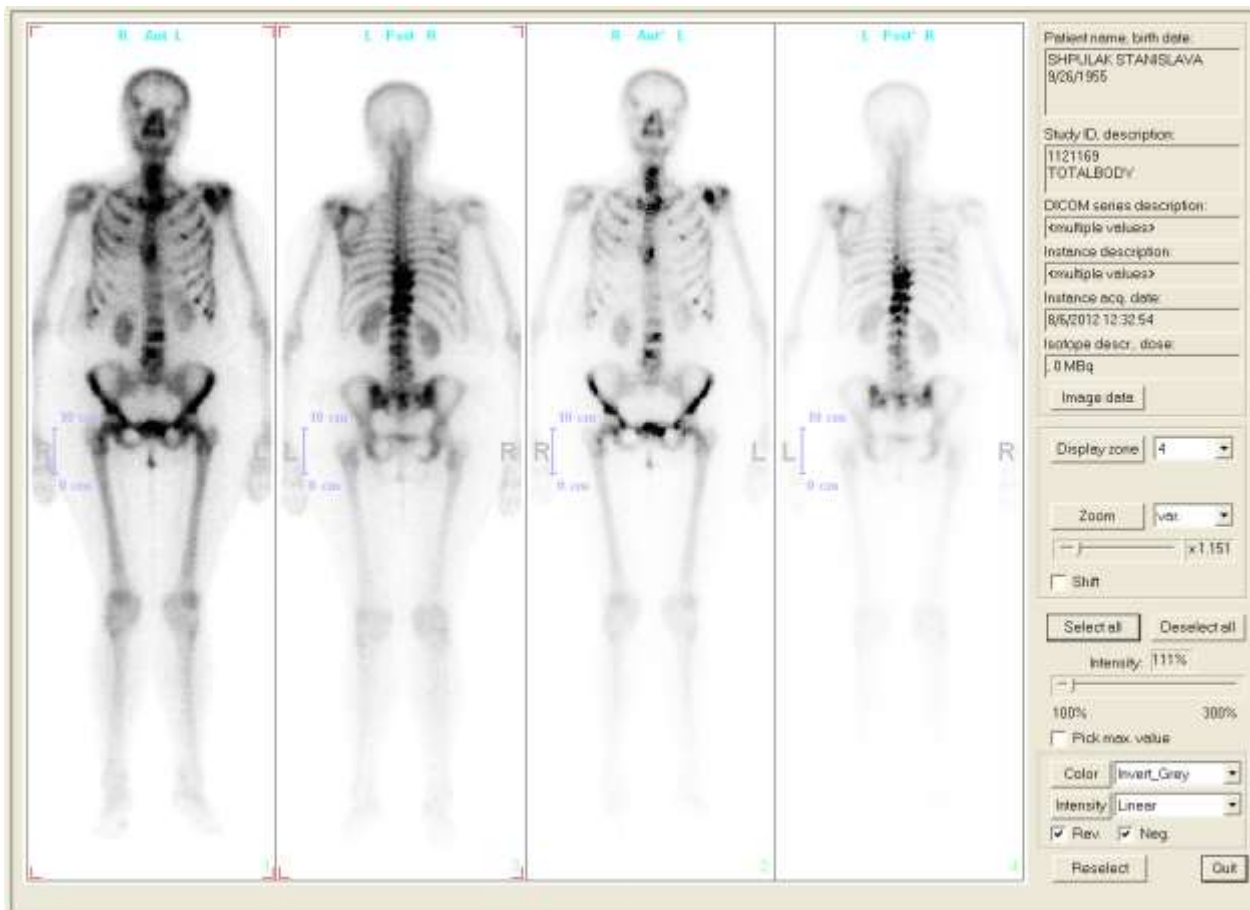


Рис.3.4. Остеосцинтиграма з ^{99m}Tc -MDP хворої Б.

На скані всього тіла відзначаються осередки гіперфіксації РФП в грудному та поперековому відділах хребта, голівці лівої плечової кістки, 7 і 8 ребрах зліва. Враховуючи наявність вираженого больового синдрому, хворій Б. 23.11.2012 р. внутрішньовенно введений самарій 153 оксакіфор в дозі 3162,0 МБк. Під час і після введення препарату побічні реакції не відзначалися. Через 1 год після ін'єкції РФП проводилась остеосцинтиграфія для візуалізації розподілу і характеру накопичення самарію 153 оксакіфору (рис. 3.5). Відзначається інтенсивне накопичення лікувального РФП у всіх осередках, виявлених на діагностичному скані. Максимальний рівень накопичення (більше 500,0 %) встановлено у вогнищах грудного відділу хребта і голівці плечової кістки. Хворій Б. рекомендована контрольна ОСГ через 3 міс.

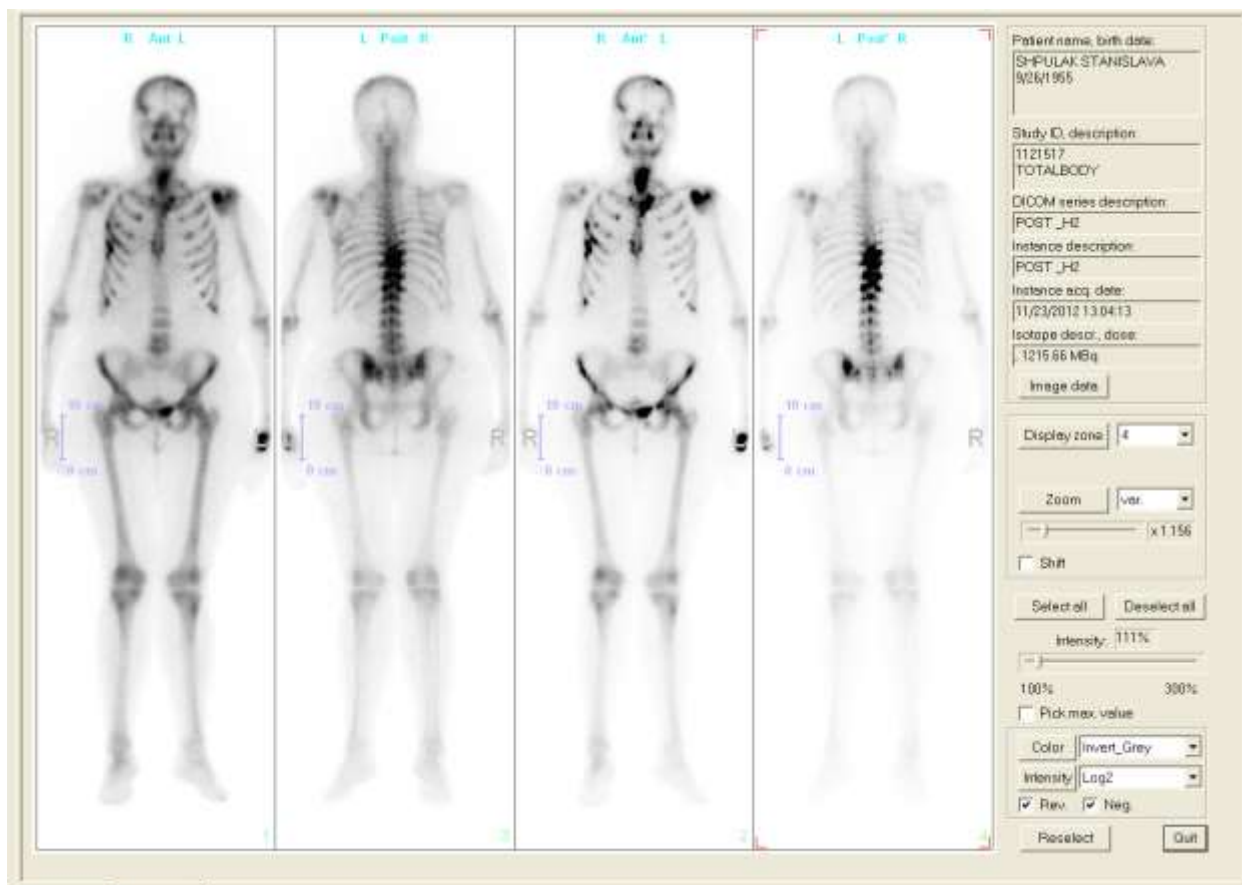


Рис. 3.5. Остеосцинтиграма з самарієм ^{153}Sm оксабіфром хворої Б.

У 45 пацієнтів метастатичне ураження кісток виникло на фоні РПЗ. У всіх хворих спостерігався больовий синдром, який потребував збільшення кількості знеболювальних препаратів. У 41 хворого метастази в кістки верифіковані з допомогою ОСГ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, у 4 – з допомогою інших методів діагностики. До проведення радіонуклідної терапії всі пацієнти одержували гормональне лікування та супровідну терапію бісфосфонатами. Приводом до призначення радіонуклідної терапії став наростаючий больовий синдром та збільшення кількості прийомів знеболювальних препаратів. Так, пацієнт В. з метастатичним ураженням кісток на фоні РПЗ, з вираженим больовим синдромом, був пролікований з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору. На скані всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP підтверджено наявність метастатичного ураження (рис. 3.6).

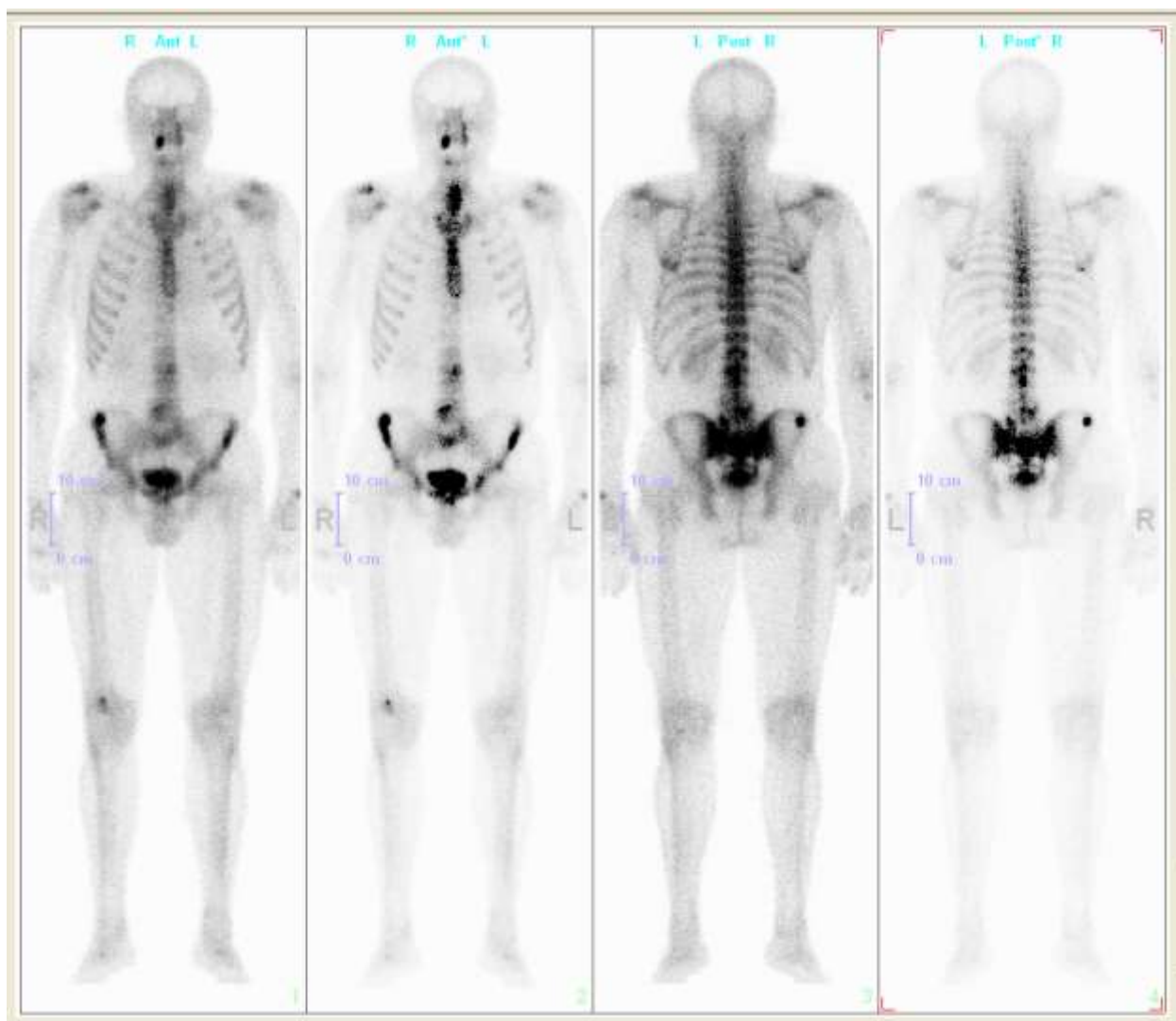


Рис.3.6. Остеосцинтиграма з ^{99m}Tc -MDP хворого В.

На ОСГ відображена скінтиграфічна картина множинного ураження поперекового та сідничного відділів хребта і крила клубової кістки.

При скануванні через 1 год після введення ^{153}Sm одержано скінтиграфічне зображення, яке підтверджує наявність метастатичних вогнищ, виявлених на скані з ^{99m}Tc -MDP (рис. 3.7).

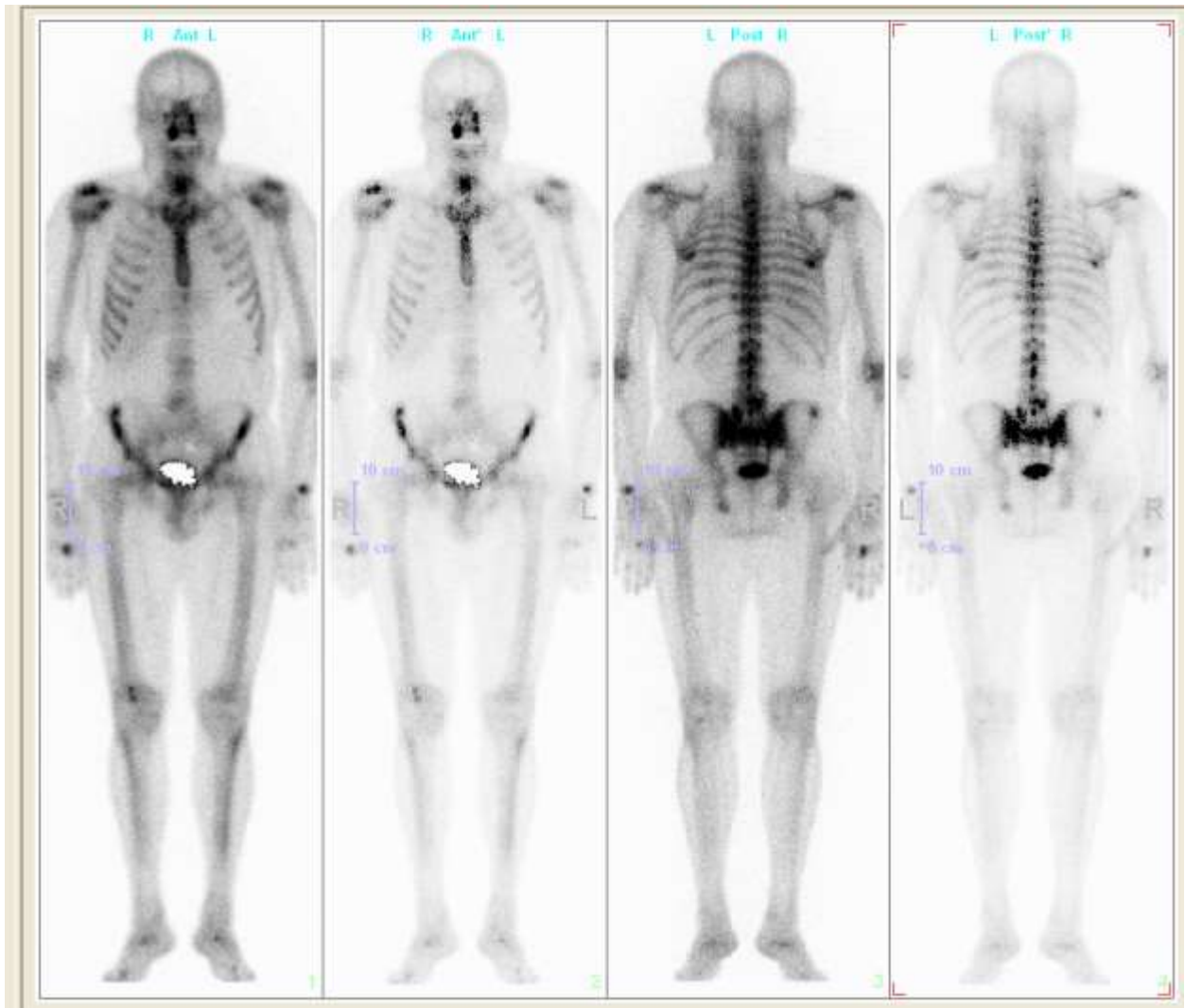


Рис. 3.7. Остеосцинтиграма з самарієм ^{153}Sm оксабіформом хворого В .

У 10 хворих метастатичне ураження кісток виникло на фоні раку легень і супроводжувалось вираженим больовим синдромом, з приводу чого проводилась терапія самарієм ^{153}Sm оксабіформом.

Наводимо клінічний випадок метастатичного ураження кісток на фоні раку легень. Сканування всього тіла до призначення радіонуклідної терапії виявило множинне ураження кісток (рис. 3.8).

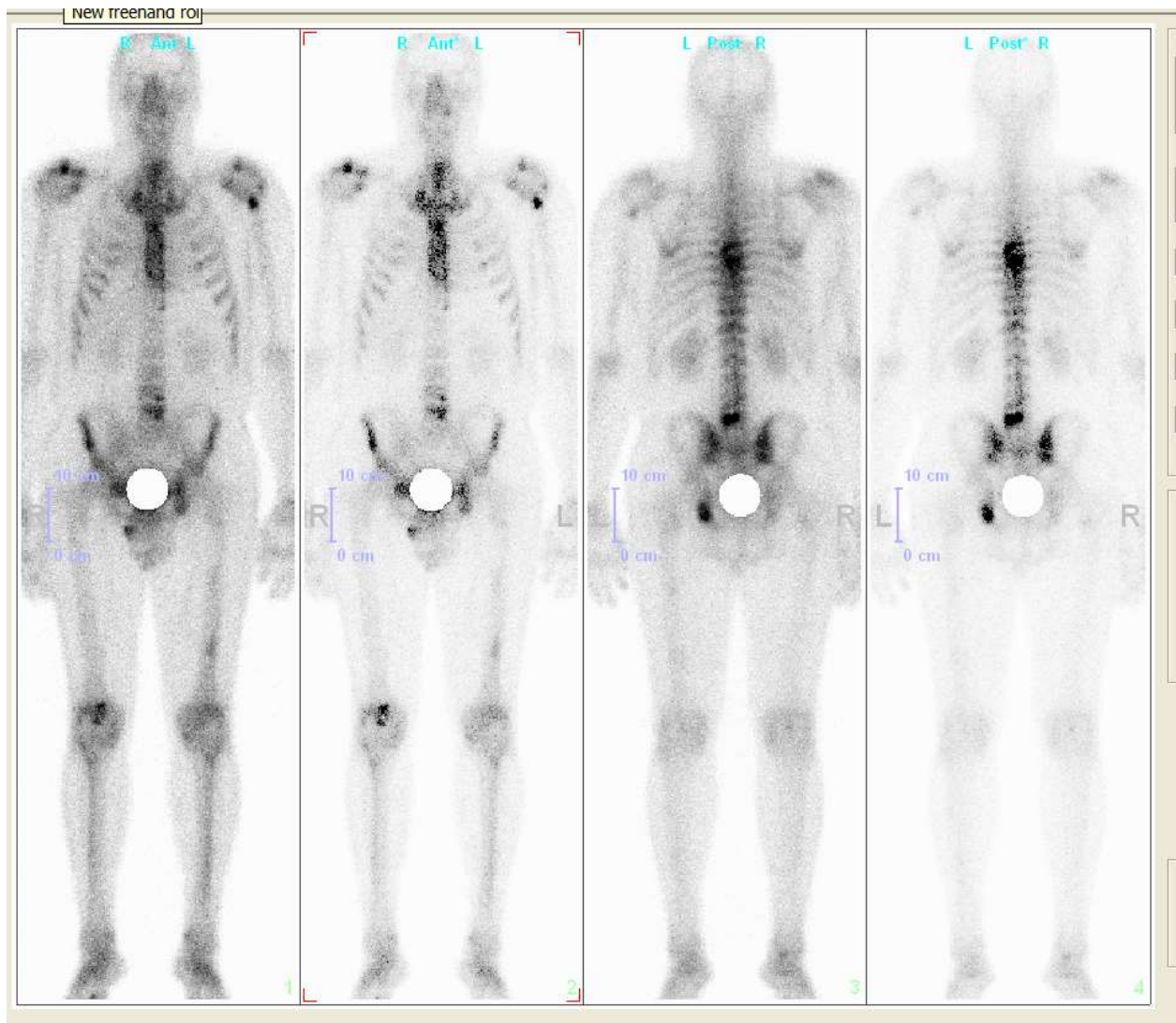


Рис. 3.8. Остеосцинтиграма з ^{99m}Tc -MDP хворого Г.

На рисунку 3.8. відмічається ураження поперекового відділу хребта, сідничної кістки, стегнової кістки та головки плечового суглоба на фоні раку легень. Клінічно такий стан супроводжувався вираженим больовим синдромом.

На скані, одержаному через 1 год після введення ^{153}Sm , виявлені вогнища гіперфіксації лікувального РФП, які за локалізацією відповідають діагностичному зображенню з ^{99m}Tc -MDP (рис. 3.9).

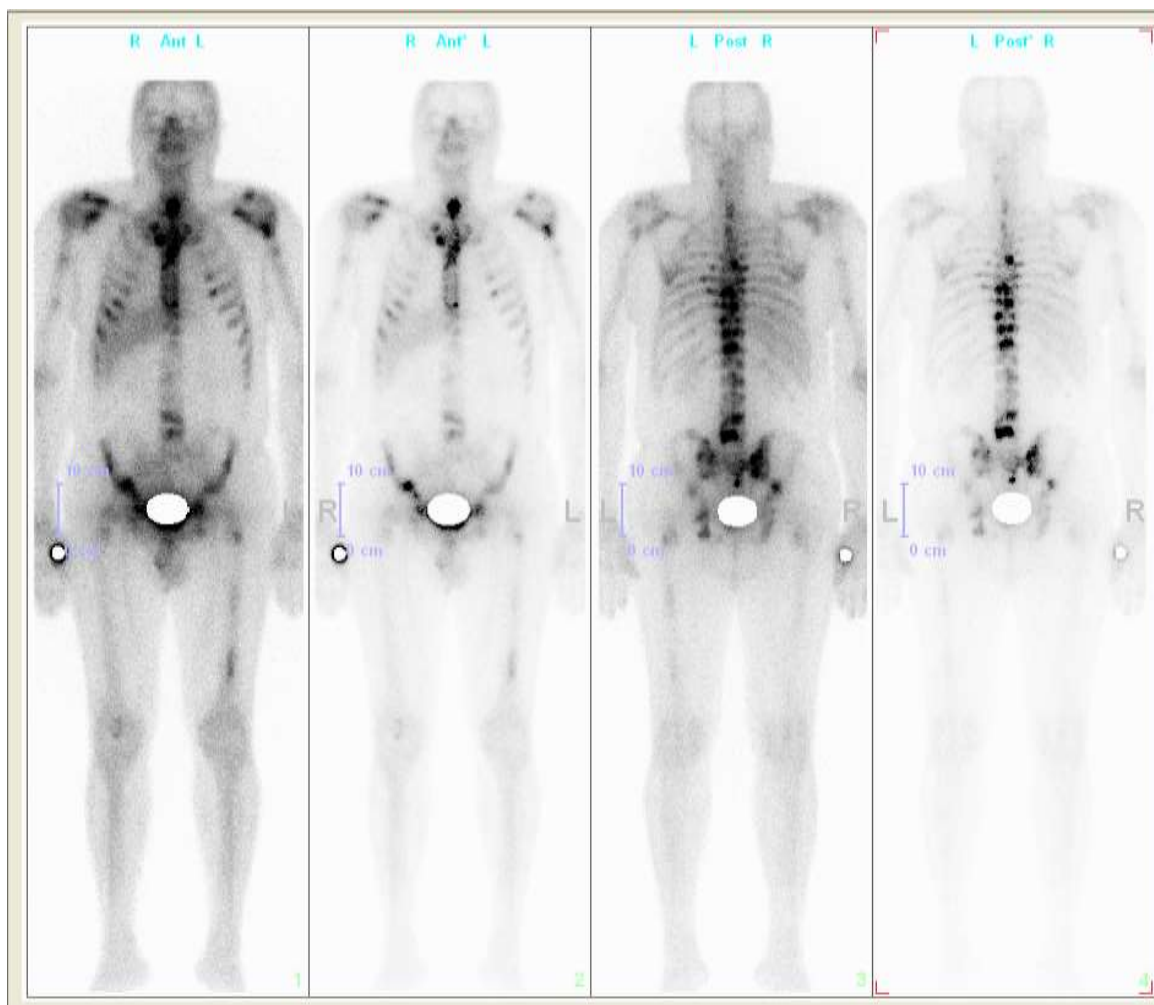


Рис.3.9. Остеосцинтиграма з самарієм ^{153}Sm оксабіформ хворого Г.

Таким чином, клінічні результати використання самарію ^{153}Sm оксабіфору, у хворих з метастатичним ураженням кісток, свідчать про сцинтиграфічно високий рівень кумуляції лікувального РФП в осередках кісток скелета.

3.2. Порівняльний аналіз знеболювального впливу різних РФП при метастатичному ураженні кісток

За даними ВООЗ, щоденно в світі більш ніж 3,5 млн людей зі злоякісними новоутвореннями звертаються за допомогою до лікаря. В першу чергу вони потребують знеболення. При поширених злоякісних процесах унаслідок стійкого болю страждають вже 45,0–100 % хворих, 20,0–40,0 % з них зняти больовий синдром загальноприйнятими методами не вдається.

Незважаючи на істотний прогрес, обумовлений сучасною модернізацією променевої терапії, розробкою і застосуванням нових хіміопрепаратів, удосконаленням гормонотерапії, широким використанням бісфосфонатів, появою таргетних препаратів, лікування на стадії кісткового метастазування і дотепер залишається складною в багатьох відношеннях проблемою.

Радіонуклідна терапія досить широко застосовується в розвинених країнах при лікуванні множинних кісткових метастазів як терапія «останньої лінії».

Для лікування метастатичного ураження кісток в ядерній медицині використовуються наступні РФП: самарій-153, стронцій-89, фосфор-32 і фосфор-33, реній-186 і реній-188, лютецій-177, ітрій-90, олово-117^m, йод-131 та радій-223.

Для оцінки ефективності РФП щодо знеболювального впливу використовувалися різні шкали, запропоновані міжнародними організаціями та фірмами-виробниками лікувальних засобів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Шкали для оцінки ефективності знеболювальної дії РФП

Шкали	До лікування	Після лікування
1	2	3
Шкала ВООЗ (ECOG) для визначення працездатності онкологічних хворих	2+0,9 (мін–1, макс–4) де 0 – хворий зберігає повну активність, 4 – повністю непрацездатний. Не може здійснювати самообслуговування	0,9+0,8 (мін–0, макс–3) p<0,0001
Шкала прийому анальгетиків	1,9+0,7 (мін –1, макс–3), де 0– анальгетики не застосовуються, 4– наркотичні анальгетики застосовуються регулярно (щоденно)	0,2+0,4(мін–0, макс–1) p<0,0001
Шкала оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД)	7,5+1,4 (мін–5, макс–9), де 0 – немає болі і 9 – інтенсивні болі, постійні, безперервні	0,7+0,9 (мін–0, макс–3) p<0,0001

Продовження таблиці 3.1

1	2	3
Шкала Карновського	69+14,1 (мін –50,0 %, макс–90,0 %)	88+15,1 (мін–50,0 %, макс–100 %) p<0,0001
Шкала оцінки кісткового болю МАГАТЕ		3,4+0,7(мін–1, макс–4), де значення 4 відповідає повному ефекту: повна відсутність болю і повне збереження денної активності
Оцінка ефективності (в балах)		3,6+0,6 (мін–2, макс–4), де значення 4 відповідає – дуже хороша ефективність
Тривалість больового синдрому після введення препарату (днів)		6+4,6 (мін–2, макс–18)
Без больового синдрому (днів)		у 90,0 % хворих >90 днів; у 10,0 % хворих – до 70 днів

У 32 пацієнтів метастатичне ураження кісток виникло на фоні РПЗ. У всіх хворих спостерігався больовий синдром, який потребував збільшення кількості знеболювальних препаратів. У 28 хворих метастази в кістки були верифіковані з допомогою ОСГ $^{99m}\text{Tc-MDP}$, у 4 – з допомогою інших методів діагностики. До проведення радіонуклідної терапії всі пацієнти одержували гормональне лікування та супровідну терапію бісфосфонатами. Приводом до призначення радіонуклідної терапії став наростаючий больовий синдром та збільшення кількості прийомів знеболювальних препаратів.

Таким чином, клінічні результати використання самарію ^{153}Sm оксабіфору, у хворих з метастатичним ураженням кісток, свідчать про відсутність побічних реакцій при його введенні, сцинтиграфічно підтверджується високий рівень кумуляції лікувального РФП в осередках кісток скелета, а також достовірно

знижується інтенсивність больового синдрому і покращується якість життя пацієнтів.

Для аналізу знеболювального впливу різних РФП при метастатичному ураженні кісток в нашій роботі ми використовували шкалу оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД). В порівняльний 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 3.2.

Таблиця 3.2

Динаміка болю під впливом лікування різними РФП (у балах)

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

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

Як узагальнено в таблиці 3.2, 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 %.

Проведений аналіз протибольової ефективності ^{153}Sm залежно від кількості курсів терапії. Динаміка бальної оцінки наведена на рисунку 3.10.

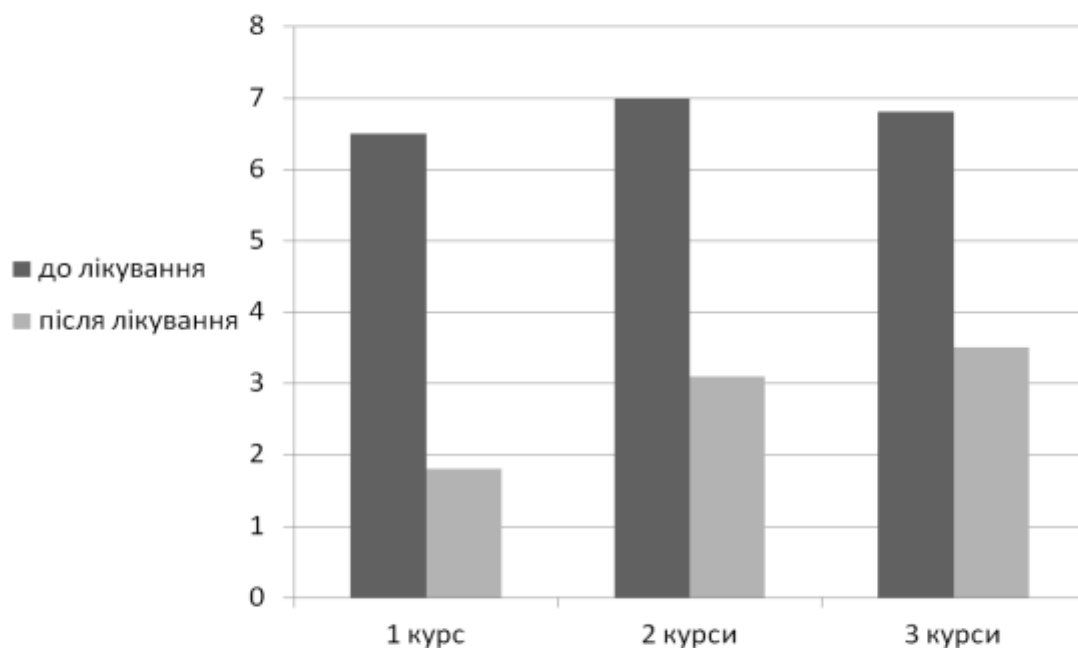


Рис. 3.10. Протибольова ефективність ^{153}Sm залежно від кількості курсів терапії

Як видно з рисунка 3.10, найвищий бальний показник протибольової дії препарату відмічався після 3 курсу лікування і склав 3,5 бала проти 1,9 бала після 1 курсу. Приріст дорівнював 45,7 %.

Переносимість ^{153}Sm оцінювалась за шкалою CTCNCA (v) 4.3, а одержані результати наведені в таблиці 3.3. За 5-бальною системою переносимість оцінювалась як дуже хороша, при відсутності побічних ефектів; хороша, яка не потребувала відміни препарату; задовільна, що супроводжувалась зміною стану пацієнта; незадовільна, яка потребувала відміни препарату, і дуже незадовільна, що вимагала застосування додаткових медичних заходів.

Таблиця 3.3

Шкала оцінки переносимості препарату

Бали	Переносимість препарату
4	дуже хороша (не відмічається побічних ефектів)
3	хороша (спостерігаються незначні побічні ефекти, що не створюють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату)
2	задовільна (відмічаються побічні ефекти, що впливають на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату)
1	незадовільна (має місце небажаний побічний ефект, який значно впливає на стан хворого, і потребує відміни препарату)
0	дуже незадовільна (побічний ефект, який вимагає відміни препарату і застосування додаткових медичних заходів)

У загальному, хворі лікування переносили добре, за винятком незначної вираженої мієлосупресії. Дані щодо лабораторних досліджень наведені в таблицях (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Середнє значення показників загального аналізу крові в динаміці у жінок

Показник	Норма	До лікування	Після лікування	
			через 2 тижні	через 3 міс.
RBC Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	4,0–5,1	$4,2 \pm 0,8$ (мін–3,6, макс–5,4)	$3,7 \pm 0,7$ (мін–3,0, макс–4,9) ($p > 0,05$)	$4,2 \pm 0,8$ (мін–3,7, макс–5,6)
WBC Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	3,9–4,7	$5,1 \pm 1,2$ (мін–2,9, макс–7,1)	$4,0 \pm 1,3$ (мін–2,4, макс–7,7) ($p > 0,05$)	$4,6 \pm 0,9$ (мін–3,5, макс–6,7)
ШОЕ, мм/г	4,0–9,0	$25,7 \pm 15,7$ (мін–7,0, макс–60)	$23,0 \pm 20,0$ (мін– 4,0, макс–75) ($p > 0,05$)	$22,8 \pm 23,2$ (мін–5, макс–80)
HGB Гемоглобін, г/л	110–140	$119,9 \pm 14,7$ (мін–97, макс–148)	$112,4 \pm 13,7$ (мін– 86, макс–135) ($p > 0,05$)	$121,3 \pm 15,0$ (мін–88, макс–140)
PLT Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	180–320	$242,3 \pm 62,2$ (мін–157, макс–377)	$219,0 \pm 76,9$ (мін– 120, макс–368) ($p > 0,05$)	$232,7 \pm 49,1$ (мін– 54, макс–327)

Умовою для проведення радіонуклідної терапії є певний рівень гематологічних показників, як то: еритроцити – $(4,2 \pm 0,8) 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити – не менше $(5,1 \pm 1,2) 10^9/\text{л}$, гемоглобін не менше 100 г/л та тромбоцитів – не менше $100 10^9/\text{л}$. Найбільше зниження гематологічних показників спостерігається в перші десять днів після прийому РФП. Результати, одержані через два тижні після лікування, свідчать про помірне, але статистично недостовірне зменшення величин гематологічних показників. Значних змін через 3 міс. гематологічні показники не зазнали і залишались в межах нормальних величин (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Середнє значення показників загального аналізу крові в динаміці у чоловіків

Показник	Норма	До лікування	Після лікування	
			через 2 тижні	через 3 міс.
RBC Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	4,0–5,0	$4,2 \pm 0,8$ (мін–3,6, макс–5,4)	$3,7 \pm 0,7$ (мін–3,0, макс–4,9) ($p > 0,05$)	$4,2 \pm 0,8$ (мін–3,7, макс–5,6)
WBC Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	4,0–9,0	$5,8 \pm 1,5$ (мін–4, макс–7,4)	$4,4 \pm 0,5$ (мін–3,6, макс–4,8) ($p > 0,05$)	$5,4 \pm 1,3$ (мін–4,2, макс–7,3)
ШОЕ, мм/г	0–10	$30 \pm 20,4$ (мін–4, макс–58,0)	$29,6 \pm 21,5$ (мін–4, макс–58,0) ($p > 0,05$)	$30,4 \pm 21,9$ (мін–8,0, макс–57)
HGB Гемоглобін, г/л	130–160	$117,6 \pm 20,9$ (мін–102, макс–148)	$106,6 \pm 19,9$ (мін– 92, макс–141) ($p > 0,05$)	$123,0 \pm 13,2$ (мін–108, макс–143)
PLT Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	180–320	$245,8 \pm 54,2$ (мін–168, макс–299)	$148,7 \pm 53,0$ (мін– 101,7, макс–210) ($p < 0,05$)	$220 \pm 38,4$ (мін–101,7, макс–210)

У чоловіків, яким була проведена терапія самарієм ^{153}Sm оксабіфором, через 2 тижні після введення РФП статистично достовірно зменшилась кількість тромбоцитів, а інші показники без змін (табл. 3.6, 3.7).

Таблиця 3.6

Середнє значення біохімічних показників крові у жінок

Показник	Норма	До лікування	Після лікування	
			через 2 тижні	через 3 міс.
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,25–4,3	$1,3 \pm 1,1$ (мін–0, макс–3)	$2,3 \pm 3,0$ (мін–0, макс–10,8)	$1,0 \pm 1,2$ (мін–0, макс–4)
Білірубін загальний, мкмоль/л	1,8–18,8	$11,3 \pm 4,2$ (мін–5,4, макс–17,6)	$13,1 \pm 5,6$ (мін–3, макс–22,4)	$12,5 \pm 4,4$ (мін–5, макс–17,8)
Сечовина, мкмоль/л	1,7–8,3	$5,9 \pm 1,7$ (мін–2,3, макс–8,0)	$5,8 \pm 1,8$ (мін–3,4, макс–8,7)	$5,1 \pm 1,3$ (мін–3,7, макс–8,1)
АСТ (аспартатаміно трансфераза), мкмоль/л	<31	$22,4 \pm 9,2$ (мін–7,6, макс–39)	$28,9 \pm 9,2$ (мін–16, макс–52,3)	$22,6 \pm 7,0$ (мін–13, макс–36,0)
АЛТ (аланінаміно трансфераза), мкмоль/л	<32	$25,0 \pm 8,0$ (мін–14, макс–38)	$28,6 \pm 8,9$ (мін–15, макс–52)	$22,8 \pm 6,6$ (мін–9,1, макс–32)
Креатинін, мкмоль/л	44–80	$61,9 \pm 15,4$ (мін–32, макс–79,6)	$63,7 \pm 13,6$ (мін–46,2, макс–94,6)	$55,2 \pm 14,1$ (мін–32, макс–70)
Лужна фосфатаза, Од/л	64–306	$199,9 \pm 187,3$ (мін–59,4, макс–780)	$213,9 \pm 221,7$ (мін–60,4, макс–900)	$217,0 \pm 236,7$ (мін–65, макс–950)
ЛДГ (лактатдегідрог еназа), Од/л	225–450	$471,4 \pm 71,8$ (мін–200, макс–411)	$526,5 \pm 327,5$ (мін–198, макс–1450)	$552,7 \pm 408,4$ (мін–157, макс–1514)

Середнє значення біохімічних показників крові у чоловіків

Показник	Норма	До лікування	Після лікування	
			через 2 тижні	через 3 міс.
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,25–4,3	0,4 ± 0,1 (мін– 0,2, макс–0,5)	1,9 ± 0,7 (мін– 0,2, макс–4,1)	1,0 ± 1,7 (мін–0,2, макс–4)
Білірубін загальний, мкмоль/л	1,8–18,8	13,2 ± 4,1 (мін– 6,3, макс–16,5)	18,3 ± 1,6 (мін– 16,9, макс–21)	16,2 ± 3,7 (мін–10, макс–19,1)
Сечовина, мкмоль/л	1,7–8,3	7,0 ± 1,8 (мін– 5,1, макс–9,2)	8,1 ± 0,2 (мін– 7,9, макс–8,3)	6,8 ± 0,9 (мін–5,7, макс–8,1)
АСТ (аспартатаміно трансфераза), мкмоль/л	<42	25 ± 12,3 (мін– 11,7, макс–37)	34,5 ± 11,8 (мін–22, макс– 51,6)	28,7 ± 9,3 (мін–13, макс–36,6)
АЛТ (аланінамінотр ансфераза), мкмоль/л	<37	28,8 ± 8,6 (мін– 20, макс–40,2)	45,6 ± 28,5 (мін–22,2, макс–95)	29,0 ± 8,0 (мін–20, макс–41,2)
Креатинін, мкмоль/л	53–97	80,1 ± 18,9 (мін–51,1, макс–97)	81,7 ± 18,2 (мін–51,1, макс–95)	76,8 ± 17,5 (мін– 52,3, макс–94,7)
Лужна фосфатаза, Од/л	80–306	858,9 ± 880,2 (мін–89, макс– 1873,2)	795,1 ± 662,6 (мін–83, макс– 1741)	668,6 ± 658,9 (мін–97, макс– 1650)
ЛДГ (лактатдегідрог еназа), Од/л	225–450	649,0 ± 444,0 (мін–329, макс– 1411)	789,6 ± 518,1 (мін–349, макс– 1370)	609,1 ± 473,1 (мін–230, макс– 1420)

Як видно з наведених даних, безпосередня переносимість у всіх хворих була хорошою. Серед побічних проявів слід відмітити помірну мієлотоксичність. Вона проявлялась у зниженні, головним чином, лейкоцитів і тромбоцитів. При цьому статистично достовірно знижувався рівень лейкоцитів через 2 тижні після введення самарію ^{153}Sm оксабіфору, а також рівень тромбоцитів. Чіткої відмінності в показниках у жінок і чоловіків не спостерігалось. Відновлення показників до вихідного рівня відбувалось протягом трьох місяців. Показники до лікування і через три місяці після статистично достовірно не відрізнялись ($p < 0,05$).

В усіх хворих до введення самарію ^{153}Sm оксабіфору, через два тижні і через три місяці визначали такі параметри: рівень сечовини, креатиніну, білірубіну, АЛТ, АСТ, лужної фосфатази і ЛДГ. Згідно з даними, наведеними в таблицях 3.6 і 3.7, через два тижні після лікування біохімічні параметри приходили до норми і статистично не відрізнялись від таких, які були до лікування.

Наступним етапом було проведення порівняльного аналізу переносимості використовуваних для лікування різних РФП. Результати наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Переносимість різних РФП під час лікування кісткових метастазів

РФП	Після лікування (бали)
^{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.

Залежно від кількості курсів терапії переносимість препарату знижувалась (рис. 3.11).

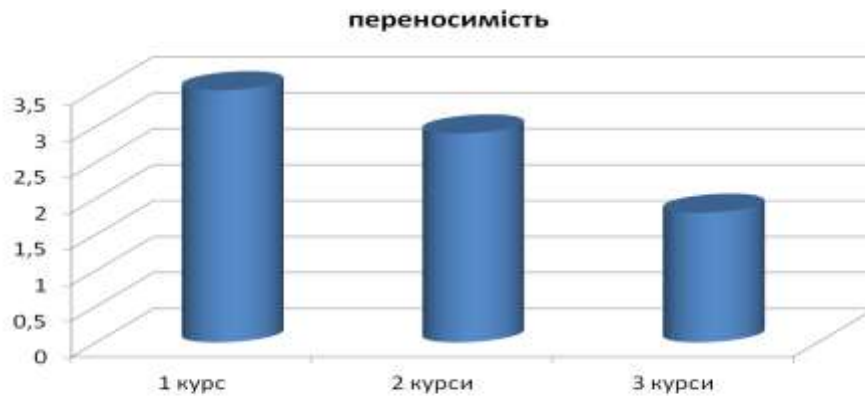


Рис. 3.11. Переносимість курсів терапії ^{153}Sm оксабіфором

Таким чином, одержані дані та їх аналіз дозволяють підсумувати, що найбільш ефективним при лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю препарату є ^{153}Sm оксабіфор, який забезпечує найвищий рівень якості життя хворих з кістковим метастатичним ураженням.

3.3. Аналіз особливостей фармакокінетики та біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору при радіонуклідній терапії кісткових метастазів при злоякісних пухлинах різної локалізації

Сучасні підходи до лікування кісткових метастазів включають оперативне лікування, променеву терапію, радіочастотну абляцію – при поодиноких ураженнях та хіміо-, гормонотерапію, введення бісфосфонатів, застосування радіофармацевтичних препаратів – при множинних метастатичних осередках. Проте, навіть на фоні комплексного застосування різних методів терапії, нерідко

спостерігається прогресування захворювання та посилення больового синдрому. У зв'язку з цим, проблема пошуку нових методів лікування метастатичного ураження кісток залишається актуальною.

За останні роки поширення набули радіонуклідні методи паліативної терапії кісткових метастазів. Радіонуклідна терапія (РТ) – системний неінвазивний спосіб променевого лікування, що характеризується селективним створенням поглинутих осередкових доз у тканинах-мішенях і незначними безпосередніми та віддаленими побічними ефектами порівняно з хіміотерапією (ХТ) та дистанційною променевою терапією (ДПТ). Показаннями до застосування РТ кісткових метастазів є больовий синдром, який не ліквідується ХТ, гормонотерапією або анальгетиками, та розповсюдженість процесу, що не дозволяє провести локальну ДПТ.

Для РТ метастатичних уражень кісток використовується доволі широкий спектр радіонуклідів – ^{32}P , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{90}Y , ^{166}Ho , ^{177}Lu . Оптимальний радіонуклід для лікування кісткових метастазів повинен мати певні фізичні характеристики – бути бета-випромінювачем з енергією часток, що забезпечує максимальний пробіг в кістковій тканині до 5 мм, мати низькоенергетичне гамма-випромінювання для сцинтиграфічної візуалізації і дозиметрії, достатньо короткий період напіврозпаду. Препарат-носіє повинен забезпечувати високе вибіркове накопичення радіонукліду в метастатичних осередках при мінімальних променевих навантаженнях на кістковий мозок, швидко виводитися з органів та нормальної кісткової тканини нирками для запобігання накопичення його в шлунково-кишковому тракті.

Особливий інтерес при розробці викликає пошук способу радіонуклідної терапії з таким РФП, який би відповідав вищенаведеним вимогам і водночас був економічно доступним для широкого застосування. Встановлено, що препарат Самарій оксаксіфор, ^{153}Sm (комплекс самарію з оксаксібіс[етиленнітрило]тетраметіленфосфонові кислотою) має достатньо високу ефективність в лікуванні кісткових метастазів та його вигідно відрізняє від інших

РФП низька мієлотоксичність та наявність низькоенергетичного гамма-випромінення, що дає змогу проведення сцинтиграфічного обстеження.

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

У зв'язку з цим, метою дослідження є підвищення діагностичної ефективності сцинтиграфії з ^{153}Sm оксабіфором при радіонуклідній терапії хворих з метастатичним ураженням кісток шляхом вивчення особливостей фармакокінетики і біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору та оптимізації параметрів сцинтиграфічної методики.

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 самарію ^{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).

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

Динамічна остеосцинтиграфія виконувалась на двохдетекторному емісійному комп'ютерному томографі Е. САМ 180 (Siemens, Німеччина) з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора з високою роздільною здатністю при налагодженні фотопік 103 кеВ і ширині вікна дискримінації $\pm 10,0\%$.

Комплексне радіонуклідне дослідження включало послідовне виконання непрямої радіонуклідної ангіографії, повільної динамічної сцинтиграфії та сканування всього тіла (СВТ). Ангіографія проводилась безпосередньо після внутрішньовенного болюсного введення 4130–4950 МБк РФП впродовж 60 с. Запис проводився на матрицю 256×256 зі швидкістю 1 кадр/с в прямих передній та задній проекціях в положенні пацієнта лежачи. Укладки хворих виконувались таким чином, щоб у поле зору детектора входили клінічно найбільш важливі метастатичні осередки та найбільша їх кількість. Динамічна сцинтиграфія реєструвалась упродовж 60–90 хв після завершення ангіографії із швидкістю 1 кадр у хвилину. Дослідження проводились у тому самому положенні пацієнта, як при ангіографії. Через 1,5 год після введення РФП виконувалось сканування всього тіла зі швидкістю 12 см/хв. Реєстрація інформації проводилась на матрицю 265×1024 .

Отримані дані оброблялись за допомогою програмного забезпечення Syngo (Siemens). Комп'ютерна обробка включала стандартні операції контрастування зображень, побудову «зон інтересу», кривих «активність-час», визначення коефіцієнтів відносного накопичення РФП «осередок/фон», періоду напіввиведення РФП з осередків кісткових метастазів.

Коефіцієнт відносного накопичення (Р) РФП в осередках кісткових метастазів визначався за формулою 3.1:

$$P = \frac{100 N_T}{N_F}, \quad (3.1)$$

де P – коефіцієнт відносного накопичення РФП в осередках кісткових метастазів, %;

N_T – кількість імпульсів на один піксель в «зоні інтересу», побудованої на осередку кісткового метастазу;

N_F – кількість імпульсів на один піксель в «зоні інтересу», побудованої на симетричній ділянці нормальної кісткової тканини.

Статистична обробка отриманих даних виконувалась за допомогою пакетів програм Statistica v 6.0, Axum v 5.0.

Ангіограми, що реєструвались впродовж першої хвилини після болюсного введення лікувальної активності ^{153}Sm оксабіфору з ділянок нормальної кісткової тканини, складались з піку першого проходження болюса РФП та хвилі рециркуляції. Ангіографічні піки з метастатичних осередків мали розтягнуті, уповільнені висхідний та низхідний сегменти, що зумовлювалось змінами мікроциркуляції крові. Характерна ознака ангіографічних піків при застосуванні ^{153}Sm оксабіфору – скорочення низхідного сегмента та швидкий перехід його у плато, спричинені фіксацією РФП в метастатичних осередках при першому проходженні болюса через судинне русло. При інтенсивній фіксації низхідний сегмент відсутній і висхідний одразу переходить у плато або продовжує повільно сходити. Рівень фіксації РФП при першому проходженні болюса оцінювався за допомогою коефіцієнта накопичення (K_H), який визначався за формулою 3.2:

$$K_H = \frac{100 h}{H}, \quad (3.2)$$

де K_n – коефіцієнт накопичення, %;

H – висота піка ангіограми;

h – висота піка ангіограми до нижньої точки низхідного сегмента.

При неінтенсивній фіксації ^{153}Sm оксабіфору в метастазах K_n міг наближатися до показників, розрахованих на ангіограмах, отриманих з великих артерій поряд з метастатичними осередками, які були в межах 49,0–53,0 %.

В одного і того самого пацієнта могли бути ділянки гіперфіксації радіофармпрепарату з різною кінетикою ^{153}Sm оксабіфору в ангіографічну фазу. З 68 ділянок гіперфіксації РФП, що аналізувалися, в 14 (20,6 %) спостерігався перехід ангіограми в плато після висхідного сегмента ангіографічного піку, в 16 ділянках гіперфіксації РФП (23,5 %) ангіограма після висхідного сегмента продовжувала повільно підвищуватися. У 38 (55,9 %) ділянках гіперфіксації РФП реєструвався скороченим низхідним сегментом, в цих випадках K_n становив від 51,0 до 93,6 %, в середньому – $(80,13 \pm 1,75)$ %. У метастатичних осередках з найнижчими K_n – 51,0 %, 52,8 %, 55,0 % реєструвались і низькі рівні відносного накопичення РФП при відстроченому скануванні всього тіла, відповідно – 119,7 %, 121,8 % і 142,4 %.

Криві активність-час, отримані при динамічній сцинтиграфії, з нормальної кісткової тканини мали короткий висхідний сегмент тривалістю 3–4 хв, який потім переходив у сегмент плато. Динамічні криві, побудовані з осередків кісткових метастазів були, як правило, по висхідному типу. Інтенсивність накопичення РФП оцінювалась за допомогою коефіцієнта накопичення (K_n), який визначався за формулою 3.3:

$$K_n = \frac{N_{60}}{N_3}, \quad (3.3)$$

де K_n – коефіцієнт накопичення;

N_{60} – кількість імпульсів за 3 хвилину;

N_3 – кількість імпульсів за 60 хвилину.

Ангіограма з метастазу в кістках таза з високою фіксацією РФП, після висхідного сегментуа спостерігається плато (рис. 3.12).

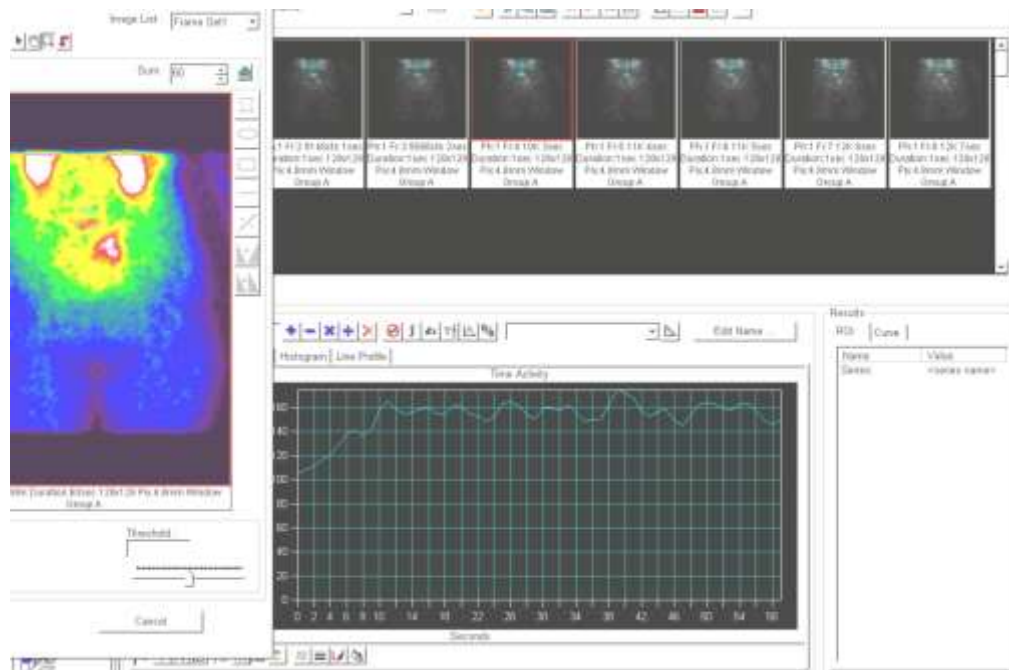


Рис.3.12. Сцинтиграми та ангіограми, отримані при проведенні радіонуклідної ангіографії з ^{153}Sm оксакіформом

У разі неінтенсивного накопичення РФП в метастазах динамічна крива протягом години після підйому могла переходити в плато і навіть понижуватися (рис. 3.13). В проведених дослідженнях показник K_n коливався від 1,13 до 3,91, середнє значення – $(1,78 \pm 0,08)$. K_n , розрахований для симетричних ділянок нормальної кісткової тканини, був в межах 0,98–1,29, в середньому – $(1,11 \pm 0,06)$.

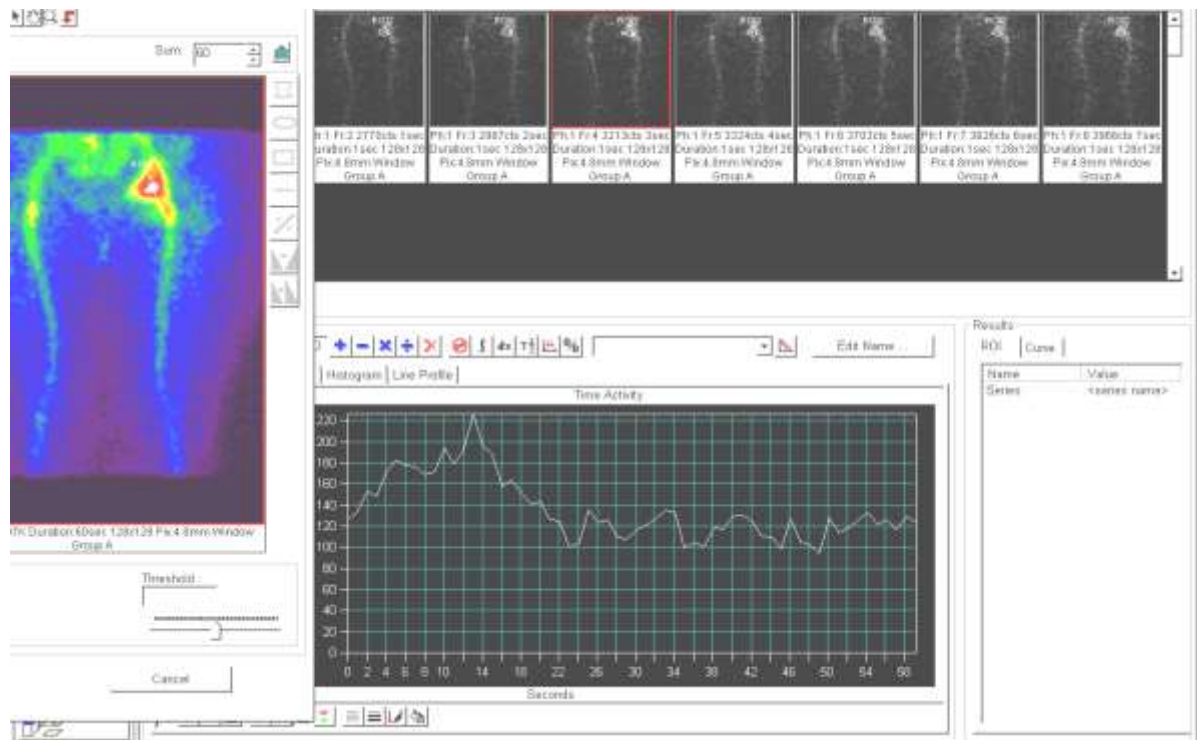


Рис. 3.13. Сцинтиграми та ангіограми, отримані при проведенні радіонуклідної ангіографії з ^{153}Sm -оксабіформом.

Ангіограма з метастазу в кістках тазу зі зниженою фіксацією РФП, $K_n = 55\%$. При найнижчих величинах K_n відмічалось і найнижче відносне накопичення ^{153}Sm оксабіформу на відстрочених СВТ.

При відніманні кривих «активність-час», тканинного фону від кривих «активність-час», отриманих з метастатичних осередків, найбільша різниця між накопиченням в осередках та тканинним фоном спостерігалась наприкінці першої години і пізніше (рис. 3.14). Таким чином, сканування всього тіла для оцінки розповсюдженості процесу через 1–1,5 год після внутрішньовенного введення ^{153}Sm оксабіформу забезпечує більш контрастне сцинтиграфічне зображення.

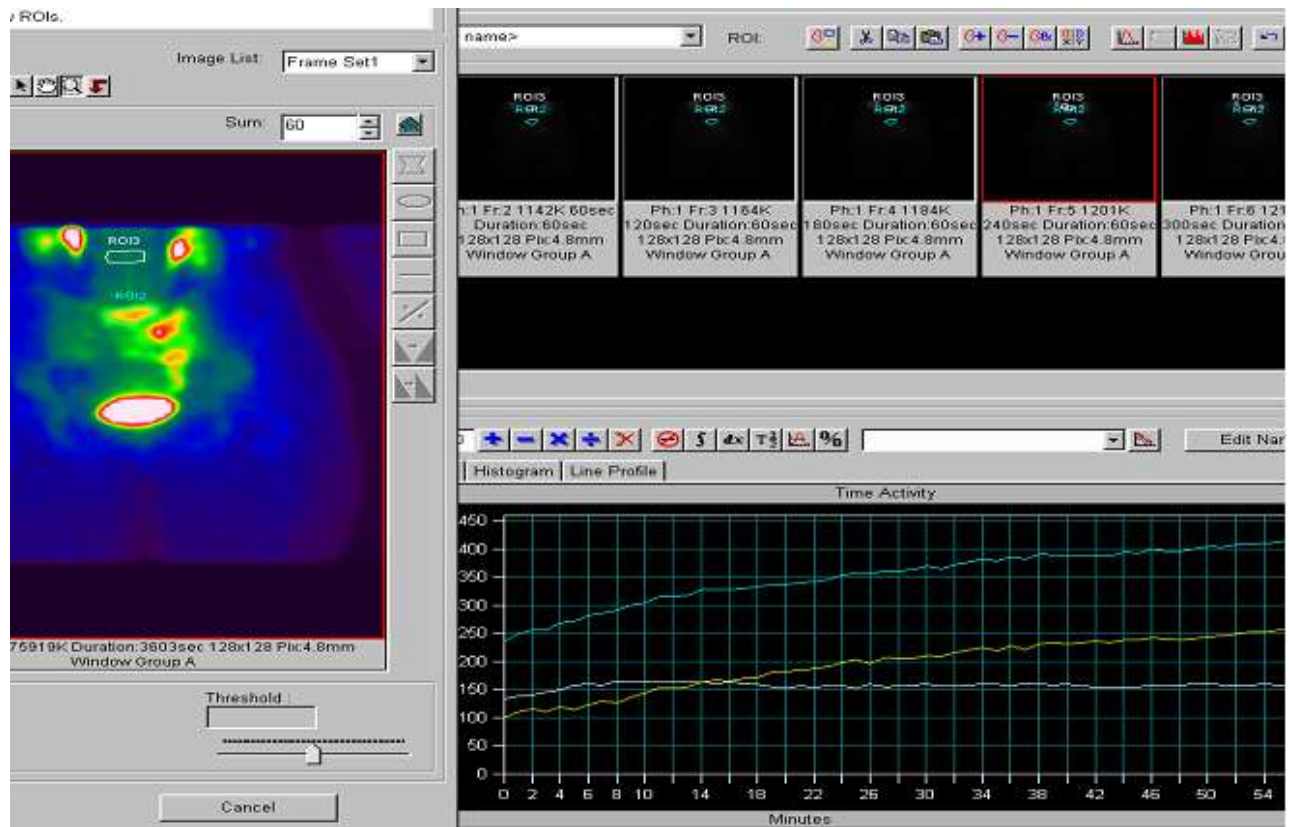


Рис. 3.14. Сцинтиграми та криві «активність-час», отримані при проведенні повільної динамічної сцинтиграфії з ^{153}Sm оксакіфором: верхня крива «активність-час», – з метастазу раку в L5 хребець; середня крива «активність-час», – крива віднімання; нижня крива «активність-час», – з нормальної кісткової тканини

При проведенні СВТ відносне накопичення ^{153}Sm оксакіфору в кісткових метастазах коливалося від 105,0 до 957,0 %, складаючи в середньому $(209,18 \pm 17,42) \%$. Великий розкид величин відносного накопичення РФП вказує на можливість коливання поглинутих осередкових доз в кісткових метастазах у широких межах і, отже, різну ефективність радіонуклідної терапії.

Динамічна крива «активність-час» з метастазу в кістках таза з неінтенсивним накопиченням РФП: після початкового підйому спостерігається перехід в «плато» (рис. 3.15).

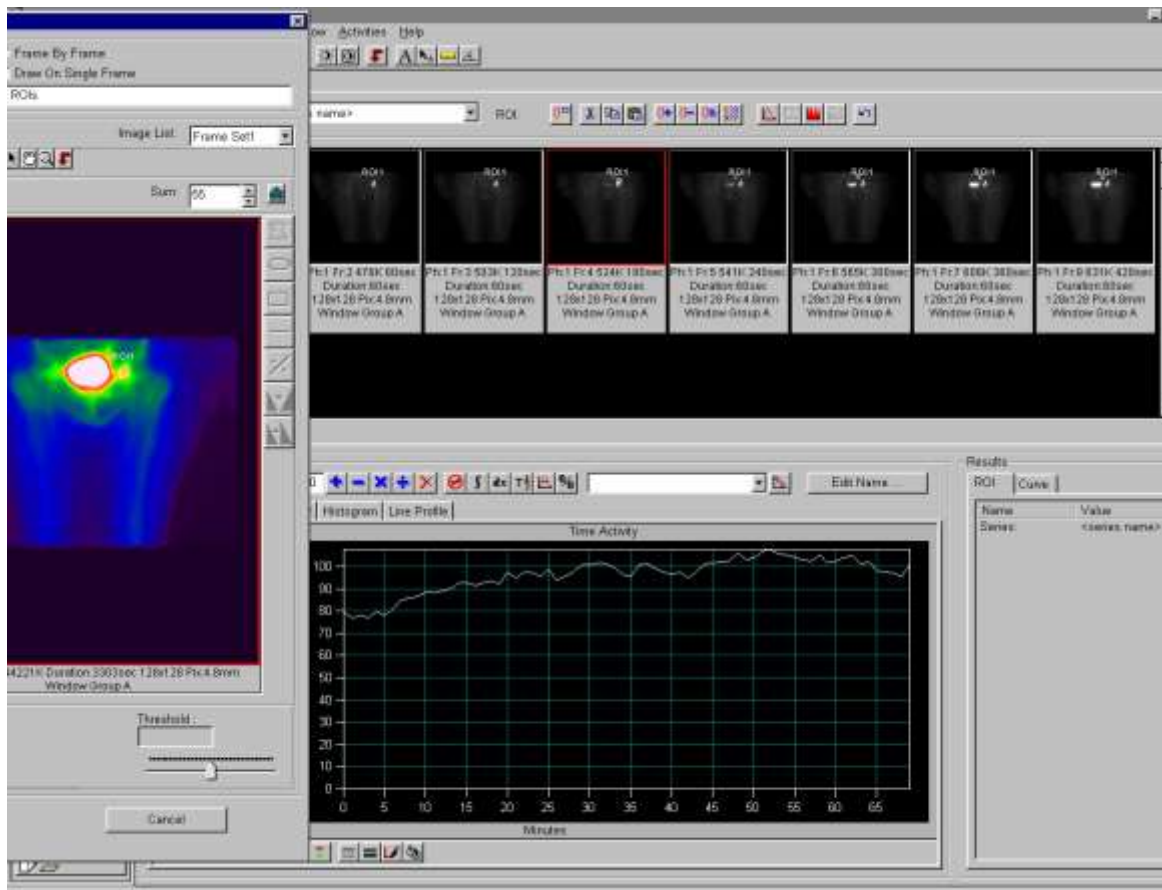


Рис. 3.15 Сцинтиграми та криві «активність-час», отримані при проведенні повільної динамічної сцинтиграфії з ^{153}Sm оксабіформом

У кісткових метастазах раку грудної залози ($n=32$) середнє значення K_n складало $(78,4 \pm 10,8) \%$ з коливаннями від 51,0 до 91,1 % (в 6 метастазах ангіограми по II типу, в 5 – по III), середнє значення $K_n - (1,76 \pm 0,51) (1,13-3,91)$, середнє відносне накопичення $P - (184,48 \pm 13,91) (110,7-518,4)$.

У кісткових метастазах раку передміхурової залози ($n=15$) середнє значення K_n складало $(84,41 \pm 2,06) \%$ з коливаннями від 77,5 до 93,5 % (в 1 метастазі ангіограма по II типу, в 7 – по III), середнє значення $K_n - (1,75 \pm 0,34) (1,29-2,36)$, середнє значення показника $P - (296,57 \pm 66,69) (117,5-957,0)$.

В кісткових метастазах раку нирок ($n=3$) середнє значення K_n складало $(66,07 \pm 12,03) \%$ з коливаннями від 53,1 до 90, % , середнє значення $K_n - (1,55 \pm 0,09) \%$ (1,42–1,73).

Серед спостережень з кістковими метастазами раку легень ($n=5$) в 4 випадках реєструвались ангіограми по II та III типу, в одному випадку K_n був 82,4 % , середнє значення $K_n - (1,69 \pm 0,09) (1,43-1,97)$.

Встановлено існування достовірної помірної кореляції між відносним накопиченням ^{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 могло зумовлюватись 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 більш повільним накопиченням потім.

Варіабельність величин K_n , та відносного накопичення РФП реєстрували 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 % і т. ін., отже, можна припускати і різний ефект лікування. Отримані дані вказують на доцільність прогнозування ефективності терапії ^{153}Sm оксабіфором.

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

Таким чином, при ангіосцинтиграфії фіксація ^{153}Sm оксабіфору в кісткових метастазах реєструється, як правило, вже при першому проходженні болюса через судинне русло. Рівень фіксації РФП вірогідно, певною мірою, відображає ефективність курсу терапії. Перехід висхідного сегмента ангіограм одразу в плато або повільно у висхідну криву може вказувати на підвищене накопичення РФП в метастатичних осередках, достатньо високі ОПД і позитивний результат лікування. Отже, тип ангіограм, що визначається за даними ангіосцинтиграфії

з лікувальними активностями ^{153}Sm оксаксіфору, може бути рекомендований як один з факторів прогнозу ефективності РТ. Ефективність РТ кісткових метастазів залежить від низки чинників, у першу чергу – від величин створюваних вогнищевих поглинутих доз, маси метастазів та їх радіорезистентності. Зазвичай прогнозування результатів лікування проводиться на основі ОПД. Визначення величин поглинутих доз у кісткових метастазах потребує неодноразових реєстрацій розподілу РФП і досить складних розрахунків, що пов'язано з витратами певного часу та додатковим променевим навантаженням на медичний персонал. Застосування простого способу прогнозування ефективності призначення ^{153}Sm оксаксіфором за даними ангіосцинтиграфії дозволило б полегшити подальше планування комплексної терапії.

З метою вивчення значення показників ангіосцинтиграфії в прогнозі ефективності терапії ^{153}Sm оксаксіфором, була досліджена інформативність динамічної остеосцинтиграфії, визначені показники чутливості, специфічності, точності.

Визначено, що коефіцієнт накопичення K_n на ангіограмах з ^{153}Sm оксаксіфором 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 % (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Динамічна ОСГ в оцінці ефективності лікування хворих з кістковими метастазами

Показник інформативності динамічної ОСГ	Значення, %
Чутливість	86,4
Специфічність	91,3
Точність	88,5

Як свідчать дані таблиці, виражена ефективність самарію ^{153}Sm оксакіфору зумовлена високою специфічністю препарату та оптимальною фармакокінетикою щодо накопичення та виведення РФП, що надає можливість прогнозування.

3.4. Ефективність комплексної терапії в поєднанні радіофармпрепарату та дистанційного опромінення

Результати одержані на основі ретроспективного аналізу 30 пацієнтів, у яких на першому етапі відмічалось множинне, багатовогнищеве метастазування, яке потребувало системної терапії, в якості якої були використані остеотропні РФП в лікувальних дозах. Етапу лікування передувала ОСГ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP (рис. 3.16). Серед хворих у 18 був РПЗ, у 8 – РГЗ, у 4 – рак легені. Наводимо клінічні випадки комбінованого лікування кісткових метастазів з використанням РФП, дистанційної променевої терапії та методів діагностичної візуалізації для оцінки ефективності лікування.

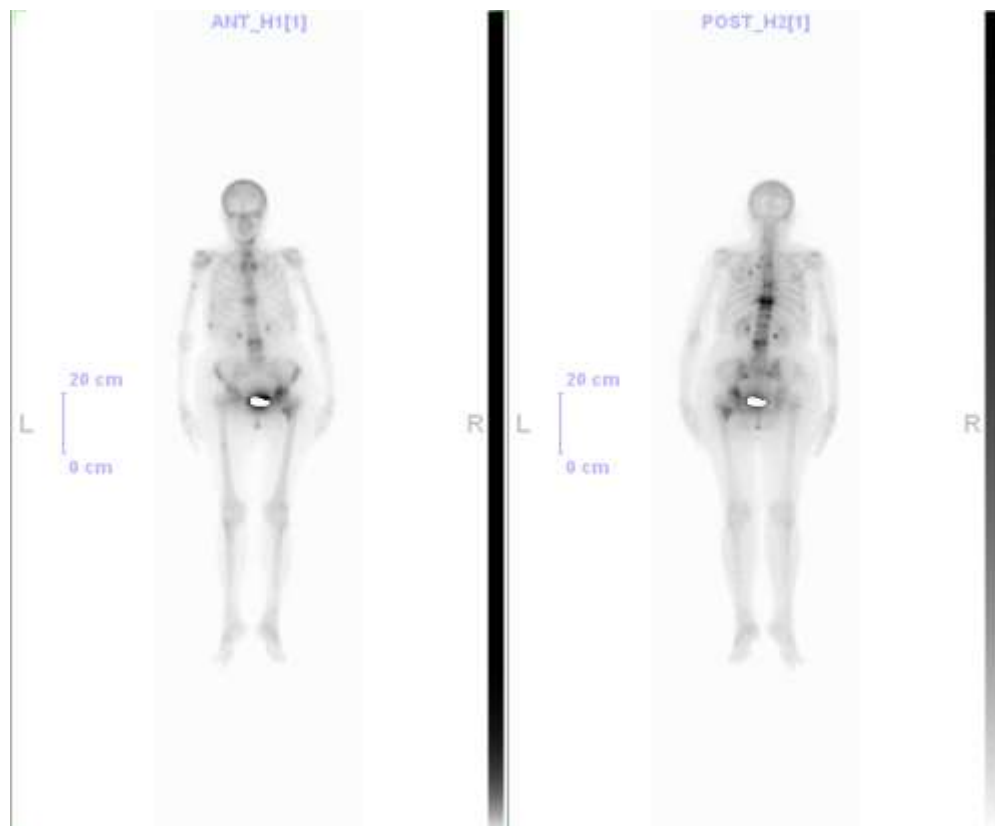


Рис. 3.16. Діагностичний скан всього тіла з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP

Враховуючи сукупну наявність множинних дрібних та солідних вогнищ в хребті та кістках таза і наявність больового синдрому, проводилась системна терапія ^{153}Sm оксакіформом. Сканування на лікувальній дозі, проведене через 1,5 год після внутрішньовенного введення, підтвердило результати діагностичного дослідження (рис. 3.17).

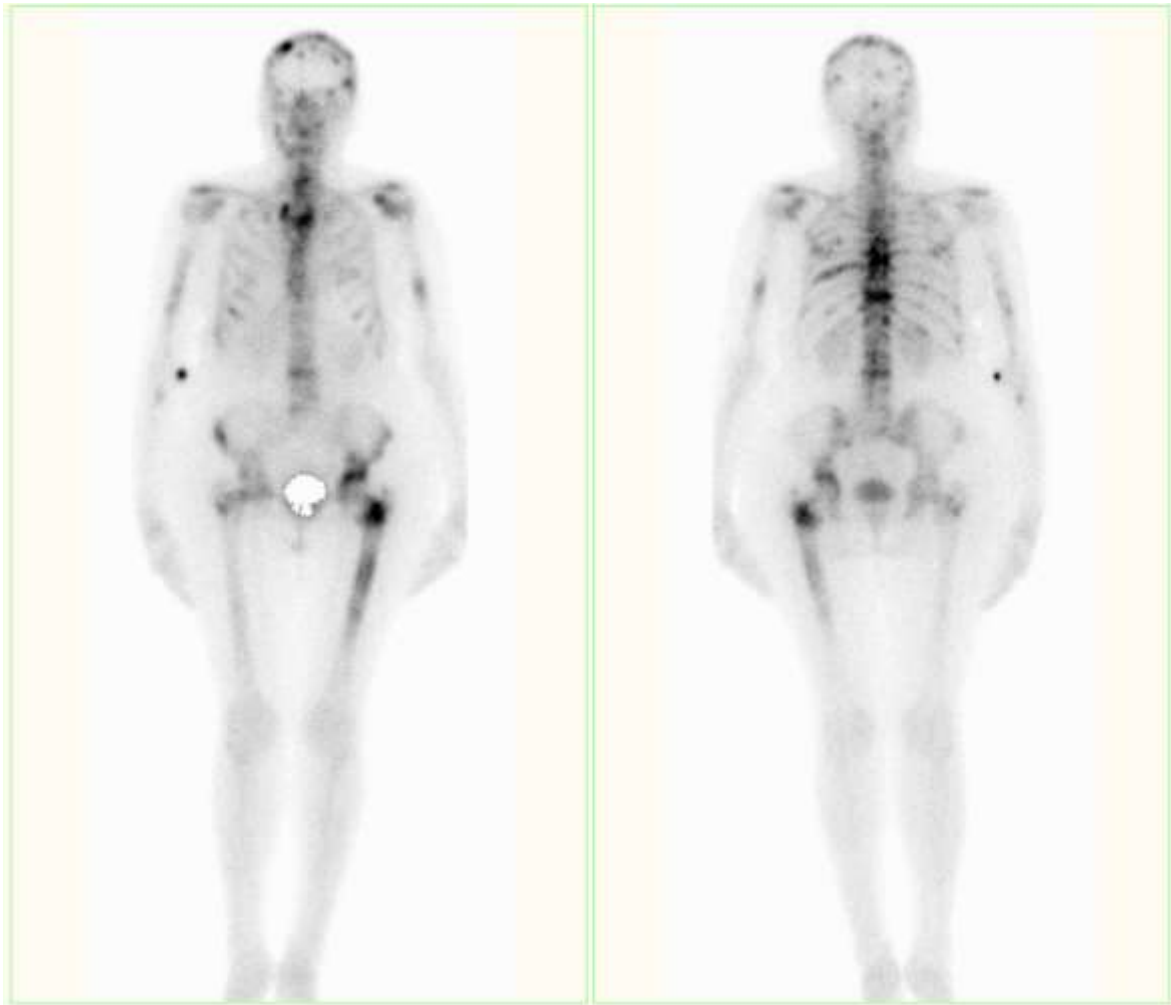


Рис. 3.17. Сканування на лікувальній дозі ^{153}Sm оксакіформом

СВТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, проведена через 3 міс після лікувальної процедури, засвідчила відсутність больового синдрому, але збереження трьох солідних вогнищ у хребті – в грудному, поперековому та у верхній дузі сідничної кістки (рис. 3.18).

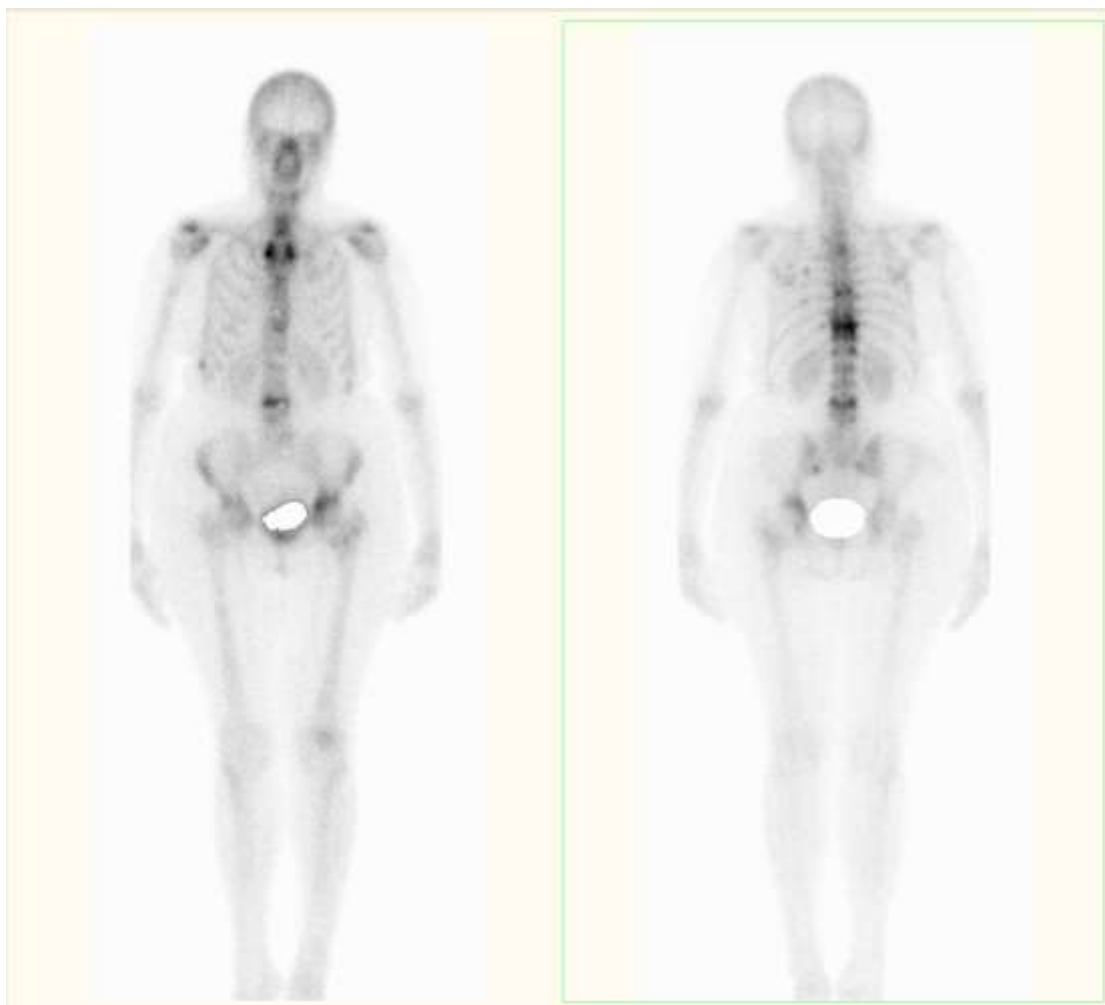


Рис. 3.18. СBT з ^{99m}Tc -MDP через 3 міс. для оцінки ефективності лікування

Враховуючи можливість оптимального планування дистанційної променевої терапії даних зон, пацієнту було рекомендовано провести курс дистанційної променевої терапії. При сумарній дозі 30 Гр – з розрахунку по 3 Гр на фракцію. Після обстеження одержана наступна сцинтиграфічна візуалізація (рис. 3.19).



Рис. 3.19. СBT з ^{99m}Tc -MDP через 4 міс. для оцінки ефективності променевого лікування.

Наступний клінічний приклад – хвора з РГЗ та метастатичним ураженням кісткової системи. Вогнища локалізовані в головці лівої плечової кістки, хребцях грудного відділу хребта та нижньо-поперековому відділі (L_5 – L_6). Враховуючи високий відсоток накопичення РФП (350,0–420,0 %) на діагностичному скані з ^{99m}Tc -MDP та наявність вираженого больового синдрому в поперековому відділі та плечовому суглобі, пацієнці було призначено терапію ^{153}Sm оксабіформом (рис. 3.20, 3.21).

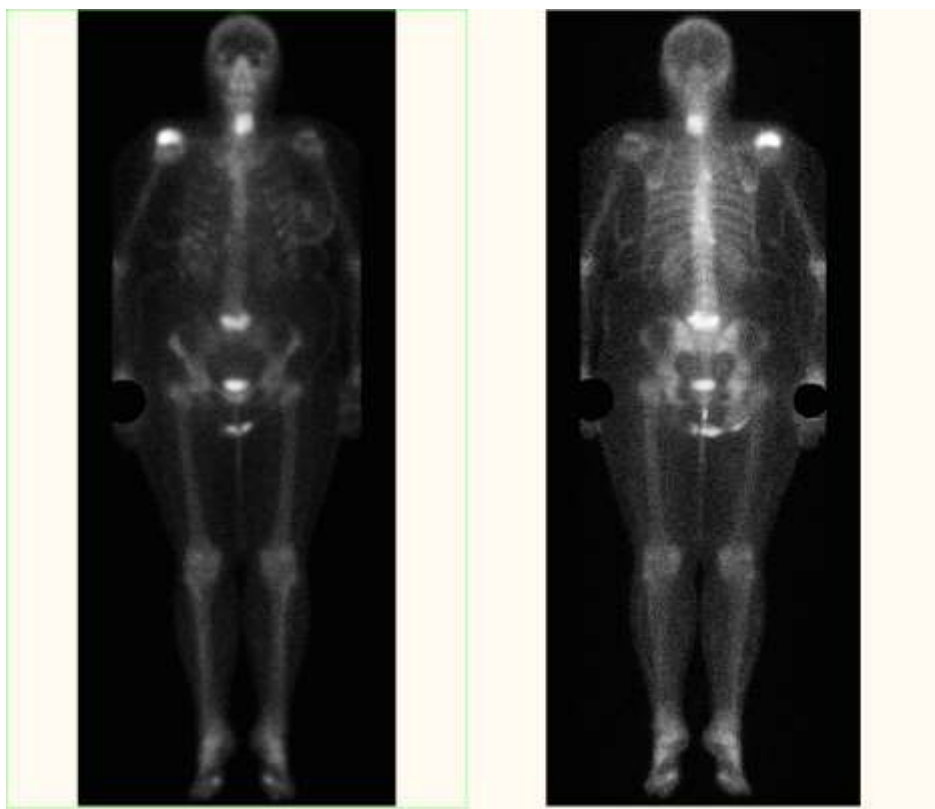


Рис. 3.20. Діагностичний скан всього тіла з ^{99m}Tc -MDP

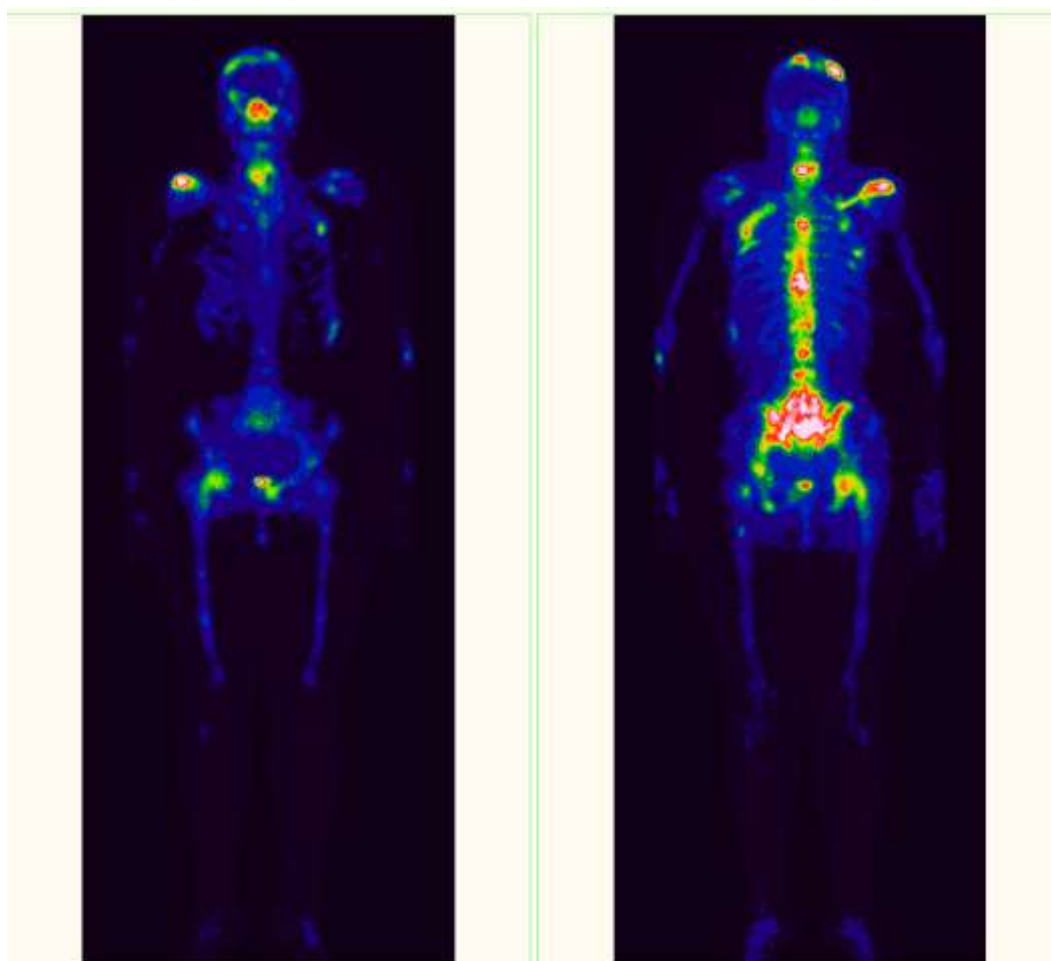


Рис. 3.21. СВТ на постлікувальній дозі ^{153}Sm оксабіфором

Для оцінки результативності радіонуклідної терапії через 4 міс. хворій проведено діагностичне сканування з ^{99m}Tc -MDP, на якому відмічалось зменшення відсотка накопичення РФП в вогнищах, що свідчить про зниження функціональної активності метастазів, а також зменшення розміру вогнищ. При цьому, больовий синдром зменшився до ступеня, за якого пацієнт не потребував анальгетиків (рис. 3.22).

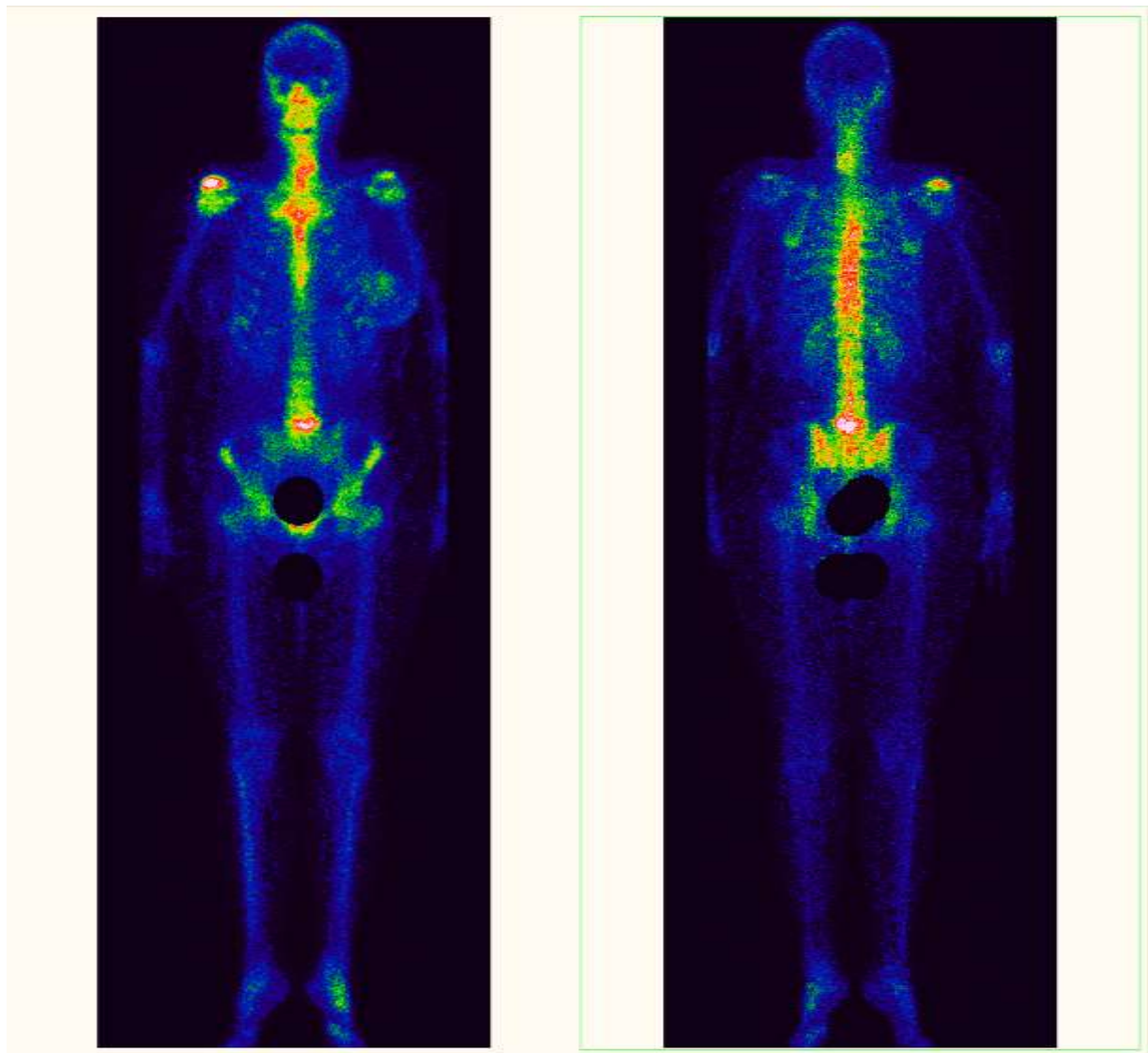


Рис. 3.22. Метаболічне зображення, одержане через 4 міс. після проведення лікування ^{153}Sm оксабіфором

Оскільки в поперековому відділі та голові плечової кістки відмічалась наявність помірних функціональних вогнищ та помірної вираженості больовий синдром, хворій була проведена дистанційна променева терапія.

Внаслідок опромінення (30 Гр, 10 фракцій) був досягнутий знеболювальний ефект і на скані всього тіла через 6 міс. після ДПТ рівень накопичення РФП у вогнищах наближався до фонового, тобто функціональна активність метастатичних вогнищ була максимально пригнічена.

Демонструємо випадок комплексного радіонуклідного та променевого лікування хворого з раком легень та множинними метастазами в кістки (рис. 3.23).

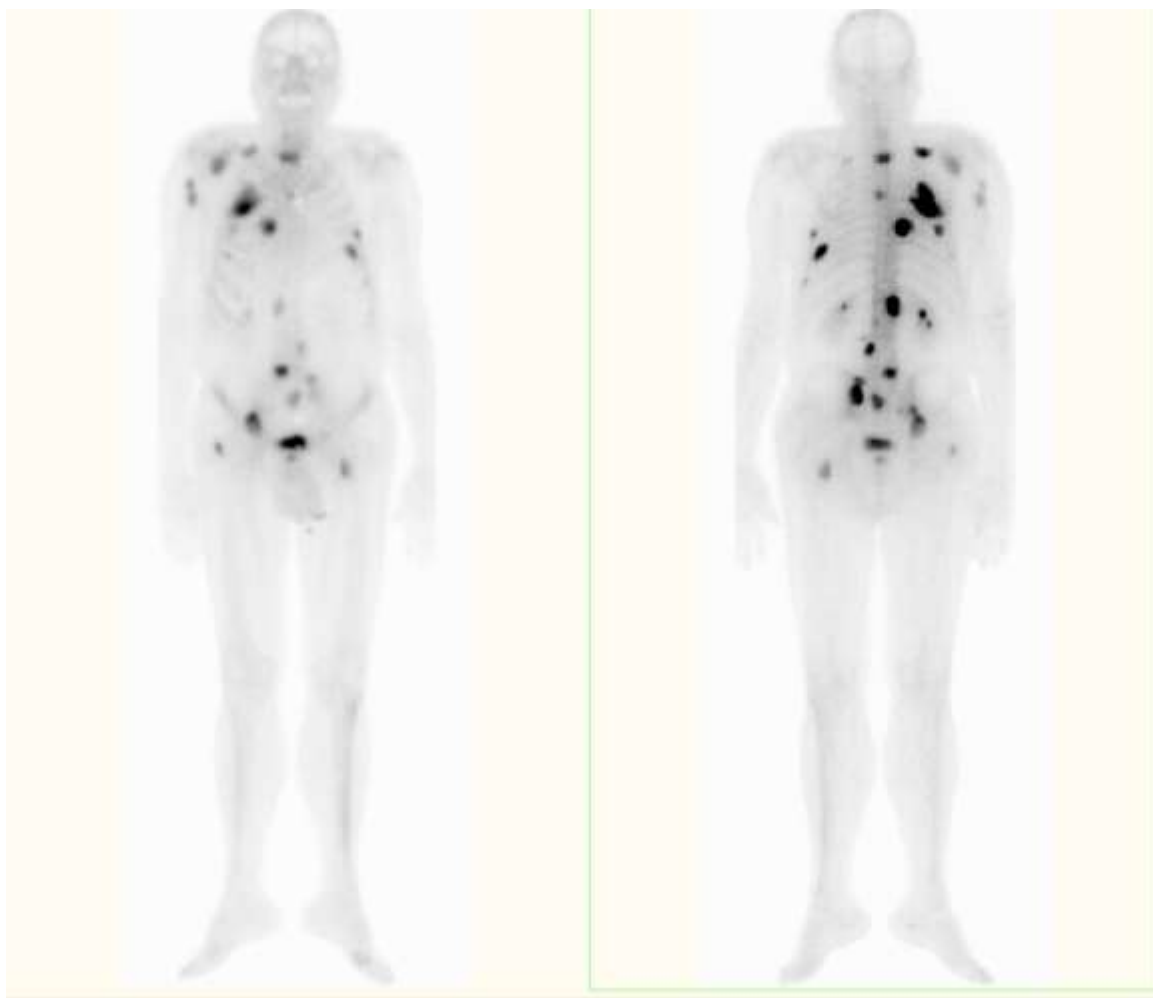


Рис. 3.23. Діагностичний скан всього тіла з ^{99m}Tc -MDP

Враховуючи множинність, високу функціональність, за даними метаболічного зображення, та виражений больовий синдром хворому була призначена системна терапія ^{153}Sm оксаксіфором. Високий рівень накопичення РФП в метастатичних вузлах демонструється на скані всього тіла на постлікувальній дозі самарію ^{153}Sm оксаксіфору (рис. 3.24).

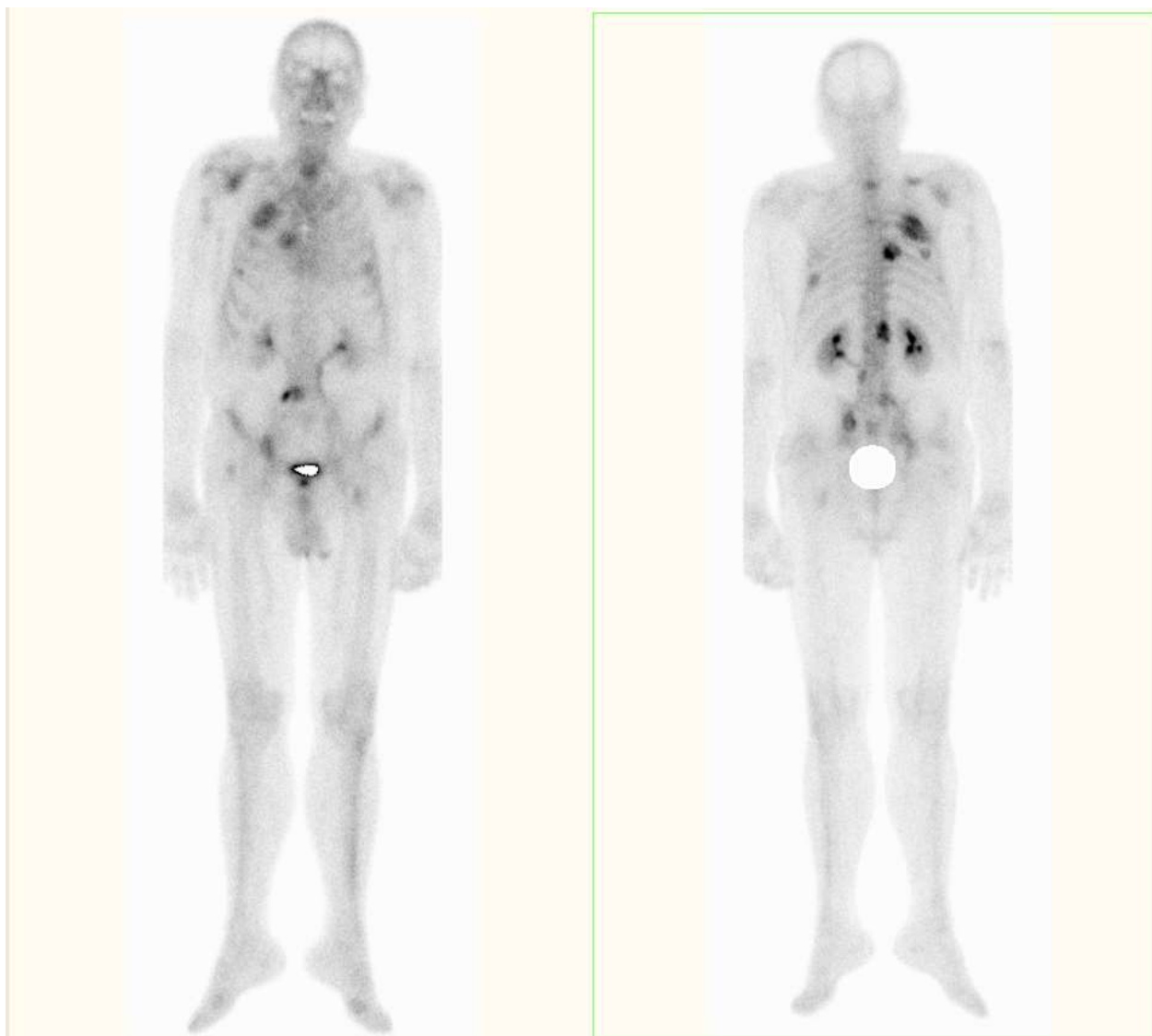


Рис. 3.24. СВТ на постлікувальній дозі ^{153}Sm - оксаксіфором

Значний рівень накопичення самарію ^{153}Sm оксаксіфору підтверджує високу функціональну активність метастатичних вузлів і є прогностично значимим для одержання ефективного лікувального результату. Зниження больового синдрому

почалося на 4 день після введення РФП, а зміни на сцинтифото демонструємо сканом всього тіла (рис. 3.25).

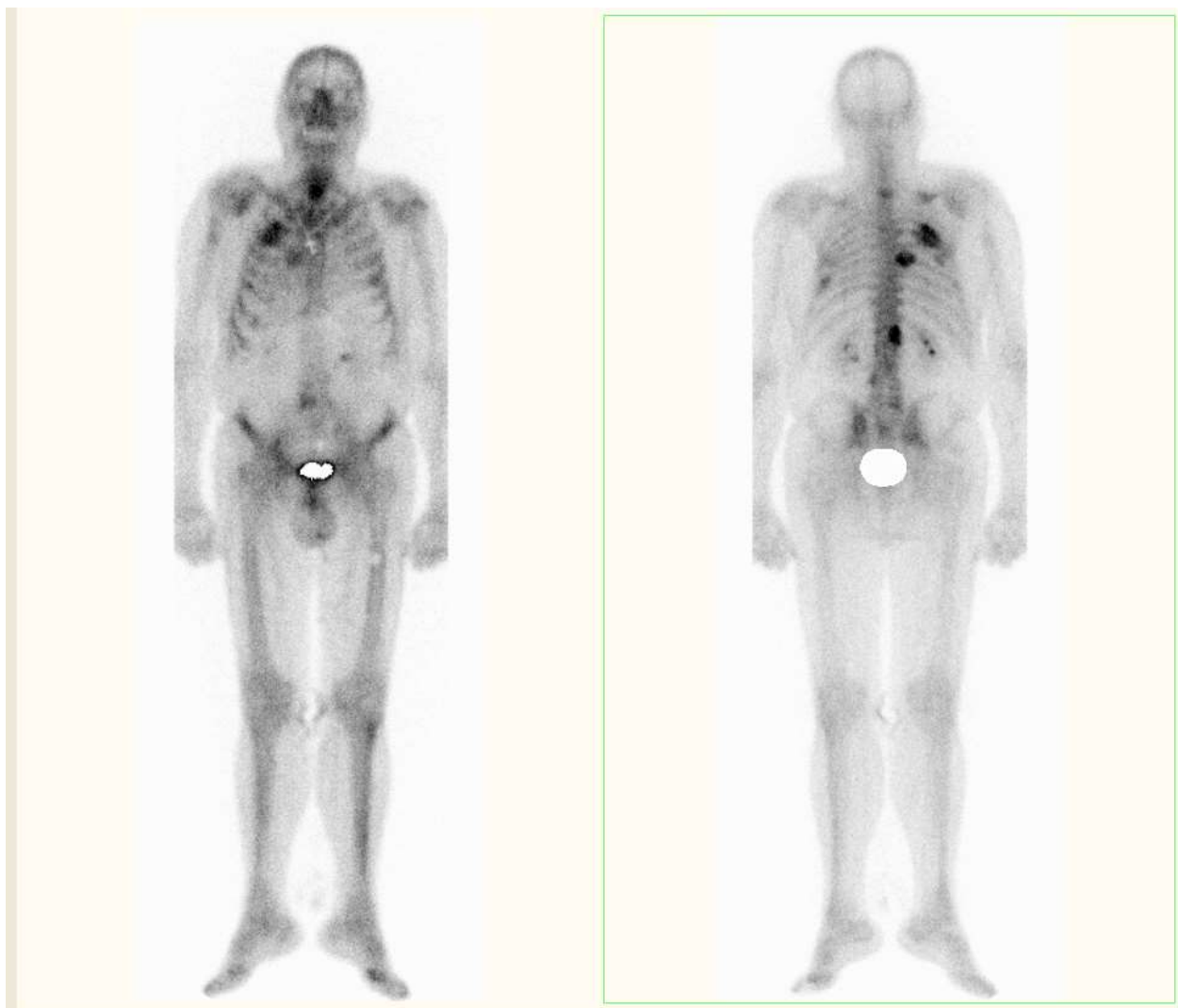


Рис. 3.25. Метаболічне зображення, одержане через 4 міс. після проведення лікування самарієм ^{153}Sm оксабіфором

Після проведення радіонуклідної терапії, за даними діагностичного сканування з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, відмічається три залишкових солідних вогнища, два з яких знаходяться в хребті. Тому пацієнту, з метою профілактики паталогічного перелому і можливості використання планування зі збереженням оточуючих тканин, була призначена ДПТ на вказані вогнища (рис. 3.26).

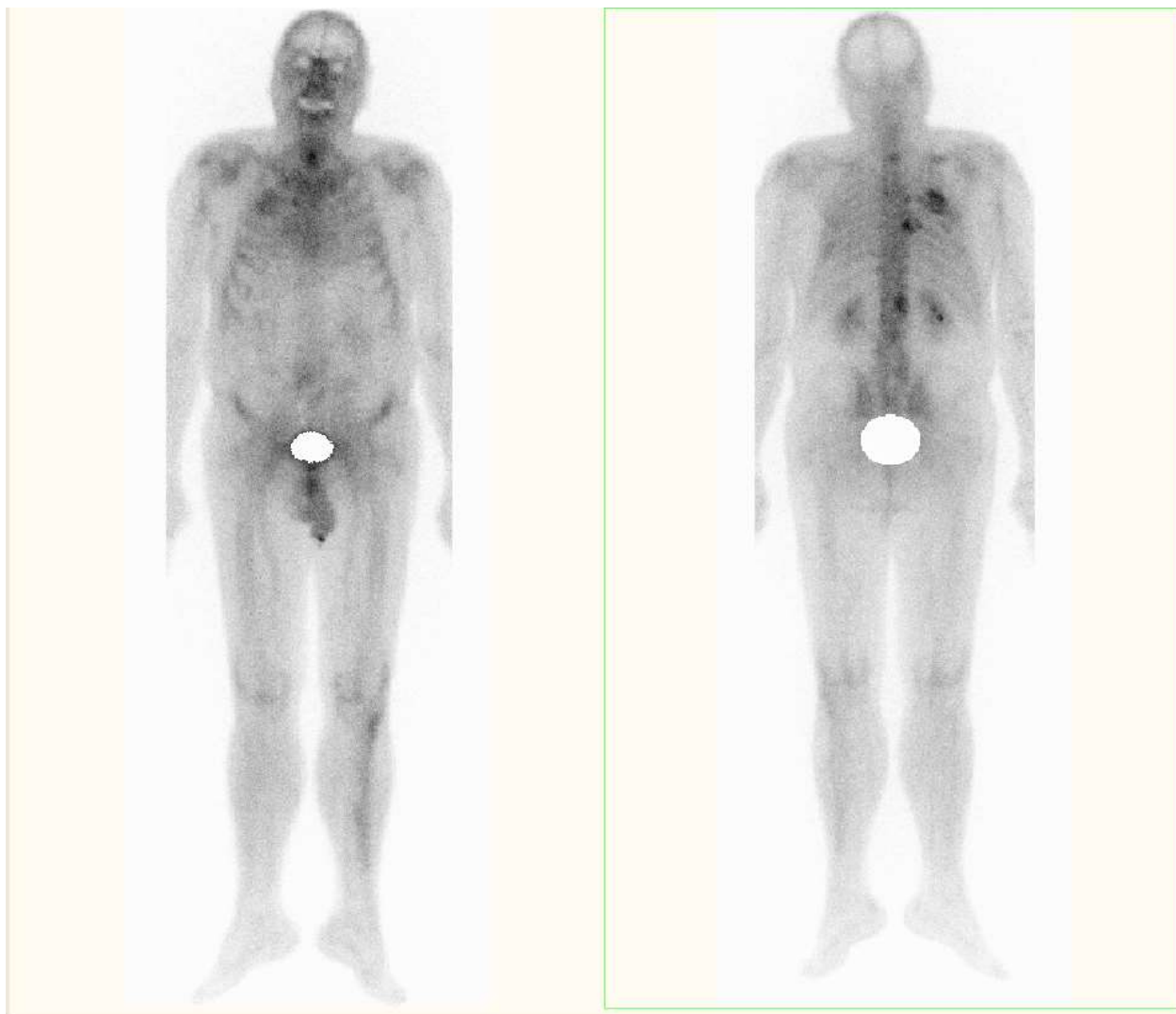


Рис. 3.26. СBT з ^{99m}Tc -MDP через 6 міс. для оцінки ефективності променевого лікування

У 30 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток проводилась комплексна терапія, першим етапом якої було радіонуклідне лікування з допомогою ^{153}Sm оксаксіфору, а після ефективної консолідації дрібних метастатичних вогнищ проводилась дистанційна променева терапія залишкового солідного ураження.

Ефективність променевої терапії, яка проводилась після лікування самарієм ^{153}Sm оксаксіфором та досягнення консолідації дрібних метастатичних вогнищ, оцінювалась за ознакою появи нових метастазів у кістках за певний період часу. Тривалість періоду моніторингу після ДПТ – 6 міс. (рис. 3.27, 3.28).



Рис. 3.27. Структура групи пацієнтів, які одержували ^{153}Sm , залежно від появи нових метастазів за період моніторинг

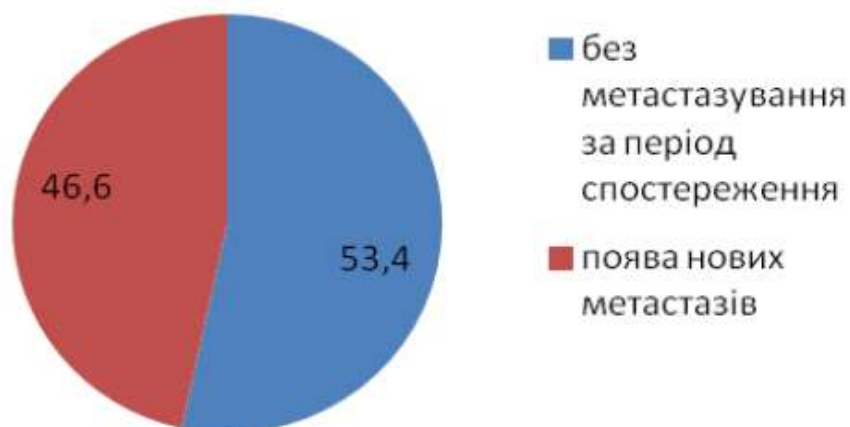


Рис. 3.28. Результати дистанційної променевої терапії після радіонуклідної терапії залежно від появи нових метастазів за період моніторингу

З метою оцінки ефективності терапевтичного впливу ^{153}Sm оксабіфору та супровідної терапії бісфосфонатами, 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 другій – бісфосфонати (рис. 3.29).



А



Б

Рис. 3.29. Порівняльний аналіз перебігу постлікувального періоду в групах спостереження з використанням ^{153}Sm (А) і бісфосфонатів (Б)

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.

Оскільки більшість метастазів у кістки супроводжується больовим синдромом, а інколи і патологічними переломами, ефективною складовою комплексного лікування метастазів є радіотерапія в різних режимах та з допомогою різних апаратів як прискорювачів електронів, так і гамма-терапевтичних. Саме такий терапевтичний комплекс, який використовувався нами, дозволив досягти хороших показників якості життя за рахунок знеболення та зменшення побічних впливів засобів паліативної терапії.

Результати роботи викладені в наступних наукових публікаціях [171–178, 180–187]:

– 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.

– 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. – Самарий ^{153}Sm 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.

– Патент 98329, Україна. МПК А 61 В 6/00. Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm кісткових метастазів / Джу́жа Д. О., Даниленко В. В. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). – № и 2014 11957 ; заявл. 05.11.2014 ; опубл. 27.04.2015. – Бюл. 8

– Можливості радіонуклідної терапії в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток : метод. рекомендації / О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. О. Джу́жа, В. В. Трацевський. – Київ, 2016. – 25 с.

– О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора 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.

– 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.

–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.

– Різні РФП у радіонуклідній терапії метастатичного ураження кісток / О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, 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.

– 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.

–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.

– 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.

– 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.

– 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.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Радіонуклідна терапія множинного метастатичного ураження скелета отримала широке розповсюдження з кінця 80-х років минулого століття [2, 7]. Найбільший досвід успішного застосування радіонуклідів у паліативній терапії накопичений при РПЗ і РГЗ, що пояснюється характером ураження кісткової системи (наявність вираженого бластного компонента) [14, 19, 29].

Сучасні методи лікування кісткових метастазів включають радіочастотну абляцію, променеву терапію, хірургію – при наявності одиничних вогнищ метастазування: хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів – при дифузному множинному ураженні скелета [166, 167].

Для лікування метастатичного ураження кісток в ядерній медицині використовуються наступні радіофармпрепарати: самарій-153, стронцій-89, фосфор-32 і фосфор-33, реній-186 і реній-188, лютецій-177, ітрій-90, олово-117^m, йод-131 та радій-223 [147, 155].

Однак, навіть на тлі комплексного застосування доступних терапевтичних модальностей нерідко спостерігається прогресування метастатичного процесу і посилення больового синдрому. Незважаючи на істотний прогрес, обумовлений сучасною модернізацією променевої терапії, розробкою і застосуванням нових хіміопрепаратів, удосконаленням гормонотерапії, широким використанням бісфосфонатів, появою таргетних препаратів, лікування на стадії кісткового метастазування і дотепер залишається складною в багатьох відношеннях проблемою.

Мета дослідження – покращити ефективність лікування та визначити місце радіонуклідної терапії самарієм оксаксіфором ¹⁵³Sm в лікуванні метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

Для досягнення мети у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку проліковано 175 хворих з різними первинними пухлинами

і метастатичним ураженням кісток за допомогою самарію 153 оксабіфору, виробництва підприємства «Радіопрепарати» Інституту ядерної фізики Академії наук Республіки Узбекистан (реєстраційне свідоцтво Міністерства охорони здоров'я України №UA /12416/01/01 на термін 5 років).

Серед усіх (n=175) пролікованих хворих: 75 – з РГЗ, 45 – РПЗ, 20 – раком легені, 15 – раком нирки, 20 – раком товстого кишечника. Серед пролікованих 105 жінок і 70 чоловіків, віком від 32 до 78 років; середній вік ($5 \pm 11,6$) років. У 145 пацієнтів (90,0 %) наявність кісткових метастазів визначалась з допомогою остеосцинтиграфії з $^{99m}\text{Tc-MDP}$; у 30 пацієнтів діагноз кісткового ураження верифікувався іншими методами променевої діагностики.

Препарат вводився внутрішньовенно з наступним скануванням в режимі «все тіло» на ОФЕКТ (Siemens, Німеччина) через 1 год після введення РФП. Визначення лікувальної дози препарату проводилось з розрахунку 1,5 мКи/кг маси тіла хворого. У 1 хворої, у якої вага була менше 50 кг, доза була зменшена до 1,0 мКи/кг маси тіла. З метою профілактики можливої нудоти всім хворим за 15 хв до введення самарію 153 оксабіфору внутрішньом'язово вводився церукал. Всі хворі підписували форму «Інформованої згоди».

Через 1 год. після ін'єкції РФП проводилась остеосцинтиграфія для візуалізації розподілу і характеру накопичення самарію 153 оксабіфору.

Дослідження проводилися на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високого розрізнення при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10,0 %. Запис діагностичного зображення здійснювався через 60 хв після внутрішньовенного введення самарію 153 оксабіфору з наступними параметрами:

- розмір матриці 256×1024 ;
- швидкість просування столу, залежно від ваги тіла пацієнта, становила від 6 до 10 см у хвилину;
- включена функція розпізнавання контуру тіла.

При необхідності здійснювалася планарна прицільна сцинтиграфія з самарієм 153 оксабіфором з розміром матриці 256×256 і набором не менше

500000 імпульсів на кадр. Мета – отримання діагностичних зображень в бічних і діагональних проекціях. Оцінка ефективності лікування за допомогою ^{153}Sm проводилась за кількома критеріями: ступенем пригнічення больового синдрому, зниженням кількості прийомів анальгетиків і динамікою якості життя. Для вивчення фармакокінетики ^{153}Sm у 42 пацієнтів проводилась динамічна остеосцинтиграфія із записом ангіографічних кривих безпосередньо з метастатичних вогнищ.

У 75 пацієнток з РГЗ була проведена терапія ^{153}Sm оксаксіфором. У всіх пролікованих з метою верифікації метастатичного ураження кісток попередньо була проведена ОСГ з $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$. 70 пацієнток страждали від вираженого больового синдрому в кістках, який потребував багатократного прийому знеболювальних препаратів (не менше 3 прийомів на добу). У 5 пацієнток больовий синдром був незначний, без прийому знеболювальних.

До призначення радіонуклідної терапії всі пацієнтки одержували хіміотерапевтичне лікування, бісфосфонати та гормони. Болі в кістках зменшувались під впливом протипухлинних препаратів, однак ступінь зменшення больового синдрому з часом знижувався. З метою знеболення та профілактики переломів і подальшого метастатичного прогресування в кістках хворим за показаннями призначалась терапія самарієм ^{153}Sm оксаксіфором.

У 45 пацієнтів метастатичне ураження кісток виникло на фоні РПЗ. У всіх хворих спостерігався больовий синдром, який потребував збільшення кількості знеболювальних препаратів. У 41 хворого метастази в кістки верифіковані з допомогою ОСГ $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, у 4 – з допомогою інших методів діагностики. До проведення радіонуклідної терапії всі пацієнти одержували гормональне лікування та супровідну терапію бісфосфонатами. Приводом до призначення радіонуклідної терапії став наростаючий больовий синдром та збільшення кількості прийомів знеболювальних препаратів.

Для оцінки ефективності РФП щодо знеболювального впливу використовувалися різні шкали, запропоновані міжнародними організаціями та фірмами-виробниками лікувальних засобів (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Шкали для оцінки ефективності знеболювальної дії РФП

Шкали	До лікування	Після лікування
Шкала ВООЗ (ECOG) для визначення працездатності онкологічних хворих	2+0,9 (мін мін–1, макс мін–4) де 0 мін– хворий зберігає повну активність, 4 – повністю непрацездатний. Не може здійснювати самообслуговування	0,9+0,8 (мін мін–0, макс мін–3) p<0,0001
Шкала прийому анальгетиків	1,9+0,7 (мін мін–1, макс мін–3), де 0 мін– анальгетики не застосовуються, 4 мін– наркотичні анальгетики застосовуються регулярно (щоденно)	0,2+0,4(мін мін–0, макс мін–1) p<0,0001
Шкала оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД)	7,5+1,4 (мін–5, макс–9), де 0 – немає болі і 9 – інтенсивні болі, постійні, безперервні	0,7+0,9 (мін–0, макс–3) p<0,0001
Шкала Карновського	69+14,1 (мін–50,0 %, макс–90,0 %)	88+15,1 (мін–50,0 %, макс–100 %) p<0,0001
Шкала оцінки кісткового болю МАГАТЕ		3,4+0,7(мін–1, макс–4), де значення 4 відповідає повному ефекту: повна відсутність болю і повне збереження денної активності
Оцінка ефективності (в балах)		3,6+0,6 (мі–2, макс–4), де значення 4 відповідає – дуже хороша ефективність
Тривалість больового синдрому після введення препарату (днів)		6+4,6 (мін–2, макс–18)
Без больового синдрому (днів)		90,0 % хворих >90 днів 10,0 % хворих –до 70 днів

Для аналізу знеболювального впливу різних РФП при метастатичному ураженні кісток в нашій роботі ми використовували шкалу оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД). В порівняльний аналіз включені результати лікування ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm .

Рівень больового синдрому коливався в межах 7–8 балів за шкалою ЛАКОМЕД. Під впливом радіонуклідної терапії відмічалось зниження рівня болю до 3–5 балів, що склало достовірну різницю в 47,0 %.

Протибольова ефективність ^{153}Sm залежала від кількості курсів терапії. Так, найвищий бальний показник протибольової дії препарату відмічався після 3 курсу лікування і склав 3,5 бала проти 1,9 бала після 1 курсу. Приріст дорівнював 45,7 %. Переносимість ^{153}Sm оцінювалась за шкалою CTCNCA (v) 4.3.

У більшості обстежених пацієнтів переносимість оцінювалась як дуже хороша, при відсутності побічних ефектів, у деяких хворих оцінювалась як хороша, яка не потребувала відміни препарату; у 15 – задовільна, що супроводжувалась незначними змінами стану пацієнта; випадків незадовільної переносимості, яка потребувала відміни препарату, не відмічено.

Наведені дані свідчать, що за бальною оцінкою найкраща переносимість характерна для ^{153}Sm і відповідає рівню «хороша» за шкалою CTCNCA (v) 4.3. При використанні ^{89}Sr переносимість препарату була дещо нижчою, але теж не потребувала відміни препарату. Найгірша переносимість була властива для ^{32}P і лише наближалась до «задовільної». При цьому в 11 хворих відмічались побічні ефекти, які потребували деяких додаткових заходів для покращення стану пацієнта. Рішення про подальшу відміну препарату не приймалось.

Окремим напрямом вивчались особливості фармакокінетики і біорозподілу ^{153}Sm оксабіфору та оптимізації параметрів сцинтиграфічної методики.

Доведено, що проведені дослідження дозволяють виділити прогностичні фактори щодо ефективності радіонуклідної терапії та контролю результатів лікування ^{153}Sm оксабіфору на основі коефіцієнтів накопичення РФП, умовного накопичення та типу ангіографічної кривої.

Досліджені особливості ангіограм 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.

Встановлена корелятивна залежність між коефіцієнтом накопичення K_n на ангіограмах з ^{153}Sm оксабіфором та ефективністю курсу радіонуклідної терапії. Так, K_n в межах 75,0 % і вище є прогностичним фактором відповіді осередків кісткових метастазів, що накопичують РФП.

Оцінена інформативність динамічної сцинтиграфії та встановлені наступні показники: чутливість – 86,4 %, специфічність – 91,3 %, точність – 88,5 % (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Динамічна ОСГ в оцінці ефективності лікування хворих з кістковими метастазами

Показник інформативності динамічної ОСГ	Значення, %
Чутливість	86,4
Специфічність	91,3
Точність	88,5

Як свідчать дані таблиці, виражена ефективність самарію ^{153}Sm оксабіфору зумовлена високою специфічністю препарату та оптимальною фармакокінетикою щодо накопичення та виведення РФП, що надає можливість прогнозування.

Таким чином, проведене дослідження підтвердило ефективність системної радіонуклідної терапії з препаратом третьої лінії ^{153}Sm оксабіфором в лікуванні кісткових метастазів через механізм консолідації дрібних множинних вогнищ та зниження метаболічної активності окремих солідних метастатичних вогнищ.

Завершальним напрямом роботи була оцінка результатів, одержаних на основі ретроспективного аналізу у 30 пацієнтів з кістковими метастазами, у яких на першому етапі відмічалось множинне метастазування, що потребувало системної терапії, в якості якої були використані остеотропні РФП в лікувальних

дозах. Етапу лікування передувала ОСГ з $^{99m}\text{Tc-MDP}$. Серед 30 хворих у 18 був РПЗ, у 8 – РГЗ, у 4 – рак легені.

Після проведення системної терапії з допомогою самарію ^{153}Sm оксабіфору, хворим проводилася ДПТ, яка полягала в лікуванні електронами і здійснювалась з допомогою лінійного прискорювача.

Опромінення ураження кісток скелета проводилось за принципом локорегіонарності з доведенням сумарної вогнищевої дози до 30 Гр, розподіляючи цю дозу по 3 Гр на фракцію, тобто на 10 сеансів променевого лікування. Оскільки у тяжких хворих очікувана тривалість життя може бути не тривалою, курс паліативної променевої терапії може бути скорочений. Типовим режимом є опромінення 10 Гр за одну фракцію або 25 Гр за 5 фракцій залежно від розмірів поля. Ефективність променевої терапії, яка проводилась після лікування самарієм ^{153}Sm оксабіфором та досягнення консолідації дрібних метастатичних вогнищ, оцінювалась за ознакою появи нових метастазів у кістковій системі за певний період часу. Виявлено, що за період моніторингу (6 міс.) після проведеної ДПТ нові метастатичні вогнища з'явилися лише у 18,0 % (6 пацієнтів). У решти (82,0 %) нових метастатичних вогнищ за допомогою ОСГ з $^{99m}\text{Tc-MDP}$ не виявлено.

Таким чином, радіонуклідна терапія кісткових метастазів зумовлена низкою чинників, у першу чергу – величиною вогнищевих поглинутих доз, масою метастазів та їх радіорезистентністю. Перевагою ^{153}Sm оксабіфору є фіксація в кісткових метастазах вже при першому проходженні болюса через судинне русло. За цією ознакою можна прогнозувати ефективність курсу терапії. Особливості фармакокінетики даного РФП – повільне виведення з кісткового вогнища, створює високі вогнищеві поглинуті дози і є з фактором позитивного прогнозу ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm оксабіфором.

Оскільки серед терапевтичних можливостей самарію ^{153}Sm оксабіфору найбільше значення відіграють знеболювальний ефект, можливість патологічного перелому та поширення по кістковій системі, ефективною складовою комплексного лікування метастазів є радіотерапія в різних режимах та

з допомогою різних апаратів як прискорювачів електронів, так і гамма-терапевтичних. Вплив зазначених вище терапевтичних технологій дозволив покращити показники якості життя за рахунок знеболення та зменшення побічних впливів засобів паліативної терапії.

Важливе значення має і той фактор, що рівень випромінюваної пацієнтами активності не переважає гранично допустимого рівня, що дозволяє проводити лікування в амбулаторних умовах і не ускладнювати якість життя хворого. Так, безпосередньо після введення самарію ^{153}Sm оксабіфору рівень випромінювання складає від 2,5 до 5,7 мкЗв/год, а вже через 6 год його рівень знижується до величини 1,15–2,7 мкЗв/год. Через 24 год рівень стає мінімальним і складає величину – 0,8–1,7 мкЗв/год. Через добу після одержання лікувальної дози хворому не потрібно дотримуватись додаткових обмежувальних заходів.

Таким чином, лікування самарієм ^{153}Sm оксабіфором дозволило досягти наступних ефектів: клінічний – розробка та впровадження методики радіонуклідної терапії на основі ^{153}Sm підвищує ефективність комплексного паліативного лікування метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації та покращує якість життя цієї категорії пацієнтів за рахунок знеболювальної та антипроліферативної дії даного РФП; соціальний – впровадження результатів даної роботи може бути здійснено у більшості онкологічних закладів країни, де є спеціалізовані відділення радіонуклідної діагностики і терапії. Їхнє використання підвищує загальну виживаність хворих, а з огляду на велику кількість серед зазначених пацієнтів людей працездатного віку, це зумовлює істотний економічний ефект за рахунок скорочення термінів лікування, меншої вартості РФП порівняно зі ^{89}Sr -хлоридом та збереження трудового потенціалу країни.

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 оксакіфор 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 оксакіфор ($p < 0,05$) порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr .

4. На основі результатів динамічної остеосцинтиграфії встановлені особливості ангіограм з кісткових метастазів, що інтенсивно накопичують ^{153}Sm оксакіфор. 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 ангіограмах з ^{153}Sm оксакіфором 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 ангіограм 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 оксаксіфором у 42,0 % пацієнтів нові кісткові вогнища за даними діагностичного сканування не виявлялись. Водночас, у групі хворих, яким після консолідації дрібних вогнищ ^{153}Sm оксаксіфором проводилась дистанційна променева терапія, за період спостереження нові метастатичні вогнища не відмічались у 82,0 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Радіонуклідна терапія з ^{153}Sm оксаксифором може бути застосована в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісткової системи при злоякісних пухлинах різної локалізації. Для практичного застосування важливо, що ^{153}Sm оксаксифор 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 РПФ. Важливою практичною перевагою застосування ^{153}Sm оксаксифору є можливість проведення лікування в амбулаторних умовах відділення ядерної медицини при наявності ліцензії на проведення лікувальних радіонуклідних процедур.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis. *J Bone Miner Res*. 2018 Dec;33(12):2099-2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.
2. Чиж ГА. Современные возможности прогнозирования метастазирования злокачественных новообразований. маркеры метастазирования. *Forcipe*. 2019;2(1):31-41.
3. Akhtar M, Haider A, Rashid S, Al-Nabet ADMH. Paget's "seed and soil" theory of cancer metastasis: an idea whose time has come. *Adv Anat Pathol*. 2019 Jan;26(1):69-74. doi: 10.1097/PAP.0000000000000219.
4. Luo G, Liu N. An integrative theory for cancer (Review). *Int J Mol Med*. 2019 Feb;43(2):647-56. doi: 10.3892/ijmm.2018.4004.
5. Nandy SB, Lakshmanaswamy R. Cancer stem cells and metastasis. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:137-176. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.07.007.
6. Chen YC, Sosnoski DM, Mastro AM. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):215. doi: 10.1186/bcr2781.
7. Zhang L, Gong Z. Clinical characteristics and prognostic factors in bone metastases from lung cancer. *Med Sci Monit*. 2017 Aug 24;23:4087-94. doi: 10.12659/msm.902971.
8. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):2433-9. doi: 10.1210/jc.2012-1169.
9. Chen SC, Kuo PL. Bone metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 22;17(6):987. doi: 10.3390/ijms17060987.
10. Perrault L, Fradet V, Lauzon V, LeLorier J, Mitchell D, Habib M. Burden of illness of bone metastases in prostate cancer patients in Québec, Canada: A population-based analysis. *Can Urol Assoc J*. 2015 Sep-Oct;9(9-10):307-14. doi: 10.5489/cuaj.2707.

11. Buijs JT, Van der Pluijm G. Osteotropic cancers: from primary tumor to bone. *Cancer Lett.* 2009 Jan 18;273(2):177-93. doi: 10.1016/j.canlet.2008.05.044.
12. Turpin A, Duterque-Coquillaud M, Vieillard MH. Bone metastasis: current state of play. *Transl Oncol.* 2020 Feb;13(2):308-20. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012.
13. Major P. Optimal management of metastatic bone disease. *Eur J Oncol Nurs.* 2007;11 Suppl 2:S32-7. doi: 10.1016/j.ejon.2007.07.003.
14. Esposito M, Guise T, Kang Y. the biology of bone metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Jun 1;8(6):a031252. doi: 10.1101/cshperspect.a031252.
15. Wu MY, Li CJ, Yiang GT, Cheng YL, Tsai AP, Hou YT, et al. Molecular regulation of bone metastasis pathogenesis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;46(4):1423-1438. doi: 10.1159/000489184.
16. Kim CG, Kim EE, Kim HJ, Choe JG, Hong SC, Wong FC, et al. Correlation between bone scan findings and collagenase activities in patients with breast cancer. *Invest Radiol.* 1997 May;32(5):302-5. doi: 10.1097/00004424-199705000-00008.
17. McAllister SS, Weinberg RA. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol.* 2014 Aug;16(8):717-27. doi: 10.1038/ncb3015.
18. Clézardin P. Bone hyperresorption in bone metastases. *Presse Med.* 2000 Mar 11;29(9):487-91.
19. Zunich SM, Douglas T, Valdovinos M, Chang T, Bushman W, Walterhouse D, et al. Paracrine sonic hedgehog signalling by prostate cancer cells induces osteoblast differentiation. *Mol Cancer.* 2009 Mar 2;8:12. doi: 10.1186/1476-4598-8-12.
20. Feller L, Kramer B, Lemmer J. Pathobiology of cancer metastasis: a short account. *Cancer Cell Int.* 2012 Jun 7;12(1):24. doi: 10.1186/1475-2867-12-24.
21. Weidle UH, Birzele F, Kollmorgen G, Rüger R. Molecular mechanisms of bone metastasis. *Cancer Genomics Proteomics.* 2016 Jan-Feb;13(1):1-12.

22. Kitazawa R, Haraguchi R, Fukushima M, Kitazawa S. Pathologic conditions of hard tissue: role of osteoclasts in osteolytic lesion. *Histochem Cell Biol.* 2018 Apr;149(4):405-15. doi: 10.1007/s00418-018-1639-z.
23. Johnson RW, Suva LJ. Hallmarks of bone metastasis. *Calcif Tissue Int.* 2018 Feb;102(2):141-51. doi: 10.1007/s00223-017-0362-4.
24. Wu X, Li F, Dang L, Liang C, Lu A, Zhang G. RANKL/RANK system-based mechanism for breast cancer bone metastasis and related therapeutic strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Feb 11;8:76. doi: 10.3389/fcell.2020.00076.
25. Ney JT, Fehm T, Juhasz-Boess I, Solomayer EF. RANK, RANKL and OPG expression in breast cancer - influence on osseous metastasis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2012 May;72(5):385-91. doi: 10.1055/s-0031-1298276.
26. Dougall WC, Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases. *Cancer Metastasis Rev.* 2006 Dec;25(4):541-9. doi: 10.1007/s10555-006-9021-3.
27. Кушлинский НЕ, Тимофеев ЮА, Герштейн ЕС. Система RANK/RANKL/OPG при метастазах и первичных новообразованиях костей. *Молекуляр. Медицина.* 2013;(6).3-10.
28. Wang M, Xia F, Wei Y, Wei X. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Res.* 2020 Jul 29;8:30. doi: 10.1038/s41413-020-00105-1.
29. Lin SC, Yu-Lee LY, Lin SH. Osteoblastic factors in prostate cancer bone metastasis. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Dec;16(6):642-7. doi: 10.1007/s11914-018-0480-6.
30. Blanco MA, LeRoy G, Khan Z, Alečković M, Zee BM, Garcia BA, et al. Global secretome analysis identifies novel mediators of bone metastasis. *Cell Res.* 2012 Sep;22(9):1339-55. doi: 10.1038/cr.2012.89.
31. Guo X, Wang XF. New secrets behind bone metastasis. *Cell Res.* 2012 Sep;22(9):1309-11. doi: 10.1038/cr.2012.99.

32. Fang J, Xu Q. Differences of osteoblastic bone metastases and osteolytic bone metastases in clinical features and molecular characteristics. *Clin Transl Oncol*. 2015 Mar;17(3):173-9. doi: 10.1007/s12094-014-1247-x.
33. Ortiz A, Lin SH. Osteolytic and osteoblastic bone metastases: two extremes of the same spectrum? *Recent Results Cancer Res*. 2012;192:225-33. doi: 10.1007/978-3-642-21892-7_11.
34. Clézardin P. Pathophysiology of bone metastases from solid malignancies. *Joint Bone Spine*. 2017 Dec;84(6):677-84. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.006.
35. Salamanna F, Borsari V, Contartese D, Costa V, Giavaresi G, Fini M. What is the role of interleukins in breast cancer bone metastases? A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Cancers*. 2019 Dec 13;11(12):2018. doi: 10.3390/cancers11122018.
36. Juárez P, Guise TA. TGF- β in cancer and bone: implications for treatment of bone metastases. *Bone*. 2011 Jan;48(1):23-9. doi: 10.1016/j.bone.2010.08.004.
37. Guise TA. Parathyroid hormone-related protein and bone metastases. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1572-80. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8+<1572::aid-cnrc7>3.3.co;2-d.
38. Boras-Granic K, Wysolmerski JJ. PTHrP and breast cancer: more than hypercalcemia and bone metastases. *Breast Cancer Res*. 2012 Apr 25;14(2):307. doi: 10.1186/bcr3129.
39. Bryden AA, Islam S, Freemont AJ, Shanks JH, George NJ, Clarke NW. Parathyroid hormone-related peptide: expression in prostate cancer bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5(1):59-62. doi: 10.1038/sj.pcan.4500553.
40. Nishihara M, Kanematsu T, Taguchi T, Razzaque MS. PTHrP and tumorigenesis: is there a role in prognosis? *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov;1117:385-92. doi: 10.1196/annals.1402.046.
41. Li J, Karaplis AC, Huang DC, Siegel PM, Camirand A, Yang XF, et al. PTHrP drives breast tumor initiation, progression, and metastasis in mice and is a potential therapy target. *J Clin Invest*. 2011 Dec;121(12):4655-69. doi: 10.1172/JCI46134.

42. Dellay B, Groth M. Emergency management of malignancy-associated hypercalcemia. *Adv Emerg Nurs J.* 2016 Jan-Mar;38(1):15-25. doi: 10.1097/TME.0000000000000093.
43. Szymanski JJ, Otroock ZK, Patel KK, Scott MG. Incidence of humoral hypercalcemia of malignancy among hypercalcemic patients with cancer. *Clin Chim Acta.* 2016 Jan 30;453:190-3. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.017.
44. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1722-9. doi: 10.2215/CJN.02470312.
45. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jan;63(1):141-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.025.
46. Wada S, Katayama Y, Yasutomo Y, Kugai N, Nagata N. Changes of bone metabolic markers in patients with bone metastases: clinical significance in assessing bone response to chemotherapy. *Intern Med.* 1993 Aug;32(8):611-8. doi: 10.2169/internalmedicine.32.611.
47. Body JJ, Dumon JC, Gineyts E, Delmas PD. Comparative evaluation of markers of bone resorption in patients with breast cancer-induced osteolysis before and after bisphosphonate therapy. *Br J Cancer.* 1997;75(3):408-12. doi: 10.1038/bjc.1997.66.
48. Любимова НВ, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры метастазирования в кости. *Успехи молекуляр. онкологии.* 2015;2(1):61-75.
49. Saravana-Bawan S, David E, Sahgal A, Chow E. Palliation of bone metastases-exploring options beyond radiotherapy. *Ann Palliat Med.* 2019 Apr;8(2):168-77. doi: 10.21037/apm.2018.12.04.
50. Stephenson MB, Glaenger B, Malamis A. Percutaneous minimally invasive techniques in the treatment of spinal metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2016 Nov;17(11):56. doi: 10.1007/s11864-016-0433-1.
51. Caraglia M, Santini D. Target therapy of bone metastases and tumours. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009 Nov;9(7):789-90. doi: 10.2174/156800909789760429.

52. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy. *Semin Oncol.* 2010 Oct;37 Suppl 2:S15-29. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.10.002.
53. Rief H, Omlor G, Akbar M, Bruckner T, Rieken S, Förster R, et al. Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy--a randomized trial. *BMC Cancer.* 2016 Mar 17;16:231. doi: 10.1186/s12885-016-2278-1.
54. Любимова НВ, Никитина ОЮ, Робинс СП, Кушлинский НЕ. Биохимические маркеры костного ремоделирования у онкологических больных с поражением скелета. *Вопр. онкологии.* 2000;(5):13-8.
55. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol.* 2017 Sep 11;9:1-9. doi: 10.1016/j.jbo.2017.09.001.
56. Wu CJ, Ma LX, Zhu J, Liu JJ, Cheng Y. Clinical significance of combined detection of urine NTX and serum ICTP for breast cancer patients with bone metastases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2016 Sep 23;38(9):693-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2016.09.011.
57. Clemons M, Cole DE, Gainford MC. Can bone markers guide more effective treatment of bone metastases from breast cancer? *Breast Cancer Res Treat.* 2006 May;97(1):81-90. doi: 10.1007/s10549-005-9094-7.
58. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthop Traumatol.* 2015 Jun;16(2):81-6. doi: 10.1007/s10195-015-0344-0.
59. Koob S, Kehrer M, Strauss A, Janzen V, Wirtz DC, Schmolders J. Bone Metastases - pathophysiology, diagnostic testing and therapy (Part 1)]. *Z Orthop Unfall.* 2017 Dec;155(6):716-26. doi: 10.1055/s-0043-116799.
60. Addison CL, Pond GR, Zhao H, Mazzarello S, Vandermeer L, Goldstein R, et al. Effects of de-escalated bisphosphonate therapy on bone turnover biomarkers in breast cancer patients with bone metastases. *Springerplus.* 2014 Oct 1;3:577. doi: 10.1186/2193-1801-3-577.

61. Liu C, Wang L, Liu L, Zhuang J, Tang S, Zhang T, et al. Efficacy and safety of de-escalation bone- modifying agents for cancer patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018 Sep 21;10:3809-23. doi: 10.2147/CMAR.S176811.
62. Franjević A, Pavićević R, Bubanović G. ICTP in bone metastases of lung cancer. *Coll Antropol*. 2011 Mar;35(1):43-7.
63. Ali SM, Demers LM, Leitzel K, Harvey HA, Clemens D, Mallinak N, et al. Baseline serum NTx levels are prognostic in metastatic breast cancer patients with bone-only metastasis. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):455-9. doi: 10.1093/annonc/mdh089.
64. Liu B, Zhao Y, Yuan J, Zeng L, Sun R, Meng X, et al. Elevated N-telopeptide as a potential diagnostic marker for bone metastasis in lung cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Nov 28;12(11):e0187860. doi: 10.1371/journal.pone.0187860.
65. Kylmälä T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Kontturi M, Elomaa I. Type I collagen degradation product (ICTP) gives information about the nature of bone metastases and has prognostic value in prostate cancer. *Br J Cancer*. 1995 May;71(5):1061-4. doi: 10.1038/bjc.1995.204.
66. Kim LD, Bueno FT, Yonamine ES, Próspero JD, Pozzan G. Bone metastasis as the first symptom of tumors: role of an immunohistochemistry study in establishing primary tumor. *Rev Bras Ortop*. 2018 Jun 11;53(4):467-71. doi: 10.1016/j.rboe.2018.05.015.
67. Carter JA, Ji X, Botteman MF. Clinical, economic and humanistic burdens of skeletal-related events associated with bone metastases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2013 Aug;13(4):483-96. doi: 10.1586/14737167.2013.820959.
68. Cleeland C, Von Moos R, Walker MS, Wang Y, Gao J, Chavez-MacGregor M, et al. Burden of symptoms associated with development of metastatic bone disease in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2016 Aug;24(8):3557-65. doi: 10.1007/s00520-016-3154-x.

69. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone pain in cancer patients: mechanisms and current treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 30;20(23):6047. doi: 10.3390/ijms20236047.
70. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med*. 2004 Aug;45(8):1358-65.
71. Von Moos R, Body JJ, Egerdie B, Stopeck A, Brown J, Fallowfield L, et al. Pain and analgesic use associated with skeletal-related events in patients with advanced cancer and bone metastases. *Support Care Cancer*. 2016 Mar;24(3):1327-37. doi: 10.1007/s00520-015-2908-1.
72. Hillegonds DJ, Franklin S, Shelton DK, Vijayakumar S, Vijayakumar V. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy. *J Natl Med Assoc*. 2007 Jul;99(7):785-94.
73. Szefer J, Zuchora Z. Radionuclide therapy for painful bone metastases. *Wiad Lek*. 2004;57(5-6):280-3.
74. Dewulf J, Vangestel C, Verhoeven Y, Van Dam P, Elvas F, Van den Wyngaert T, et al. Bone metastases in the era of targeted treatments: insights from molecular biology. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jun;63(2):98-111. doi: 10.23736/S1824-4785.19.03203-5.
75. Hiraga T. Targeted agents in preclinical and early clinical development for the treatment of cancer bone metastases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(3):319-34. doi: 10.1517/13543784.2016.1142972.
76. Casimiro S, Ferreira AR, Mansinho A, Alho I, Costa L. Molecular mechanisms of bone metastasis: which targets came from the bench to the bedside? *Int J Mol Sci*. 2016 Aug 27;17(9):1415. doi: 10.3390/ijms17091415.
77. Bhowmik D, Song X, Intorcchia M, Gray S, Shi N. Examination of burden of skeletal-related events in patients naive to denosumab and intravenous bisphosphonate therapy in bone metastases from solid tumors population. *Curr Med Res Opin*. 2019 Mar;35(3):513-23. doi: 10.1080/03007995.2018.1532884.

78. Lipton A. New approaches to treating and preventing bone metastases. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010 Sep;4(3):178-81. doi: 10.1097/SPC.0b013e32833d2ffe.
79. Body JJ. New developments for treatment and prevention of bone metastases. *Curr Opin Oncol*. 2011 Jul;23(4):338-42. doi: 10.1097/CCO.0b013e328347918b.
80. Kuźnik A, Październiok-Holewa A, Jewula P, Kuźnik N. Bisphosphonates-much more than only drugs for bone diseases. *Eur J Pharmacol*. 2020 Jan 5;866:172773. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172773.
81. Singh T, Kaur V, Kumar M, Kaur P, Murthy RS, Rawal RK. The critical role of bisphosphonates to target bone cancer metastasis: an overview. *J Drug Target*. 2015 Jan;23(1):1-15. doi: 10.3109/1061186X.2014.950668.
82. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012 Nov;48(16):3082-92. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.
83. Body JJ. Inhibition of RANK ligand to treat bone metastases. *Bull Cancer*. 2013 Nov;100(11):1207-13. doi: 10.1684/bdc.2013.1835.
84. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping denosumab. *Curr Osteoporos Rep*. 2019 Feb;17(1):8-15. doi: 10.1007/s11914-019-00502-4.
85. Gül G, Sendur MA, Aksoy S, Sever AR, Altundag K. A comprehensive review of denosumab for bone metastasis in patients with solid tumors. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(1):133-45. doi: 10.1185/03007995.2015.1105795.
86. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1133-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6601663.
87. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, et al. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone

metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):114-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70539-4.

88. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Jan;11(1):59-65. doi: 10.1200/JCO.1993.11.1.59.

89. McKeage K, Plosker GL. Zoledronic acid: a pharmacoeconomic review of its use in the management of bone metastases. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):251-68. doi: 10.2165/00019053-200826030-00007.

90. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. *Drugs*. 2008;68(4):507-34. doi: 10.2165/00003495-200868040-00010.

91. Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, et al. Effect of Longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017 Jan 3;317(1):48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.

92. Rades D. Can 12-instead of 4-weekly zoledronic acid administration reduce skeletal events in patients with bone metastases?]. *Strahlenther Onkol*. 2017 Oct;193(10):861-3. doi: 10.1007/s00066-017-1191-0.

93. D'Oronzo S, Brown J, Coleman R. The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies. *J Bone Oncol*. 2017 Sep 11;9:1-9. doi: 10.1016/j.jbo.2017.09.001.

94. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 1;27(10):1564-71. doi: 10.1200/JCO.2008.19.2146.

95. Mortimer JE, Pal SK. Safety considerations for use of bone-targeted agents in patients with cancer. *Semin Oncol*. 2010 Jun;37 Suppl 1:S66-72. doi: 10.1053/j.seminoncol.2010.06.006.

96. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with

cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018 Sep;69:177-87. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007.

97. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 Feb;127(2):117-35. doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008.

98. Chen F, Pu F. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat.* 2016;39(7-8):453-9. doi: 10.1159/000447372.

99. Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013 Feb;39(1):97-104. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.07.002.

100. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015 Oct 3;386(10001):1353-61. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4.

101. Costa L, Ferreira AR. Adjuvant zoledronic acid to treat breast cancer: not for all. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):1437-9. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30695-2.

102. Coleman RE, Collinson M, Gregory W, Marshall H, Bell R, Dodwell D, et al. Benefits and risks of adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. 10 years follow-up of the AZURE randomized clinical trial (BIG 01/04). *J Bone Oncol.* 2018 Sep 27;13:123-35. doi: 10.1016/j.jbo.2018.09.008.

103. Pantano F, Iuliani M, Zoccoli A, Fioramonti M, De Lisi D, Fioroni I, et al. Emerging drugs for the treatment of bone metastasis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2015;20(4):637-51. doi: 10.1517/14728214.2015.1062876.

104. Saad F, Lipton A. SRC kinase inhibition: targeting bone metastases and tumor growth in prostate and breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Apr;36(2):177-84. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.11.005.

105. De Felice M, Lambert D, Holen I, Escott KJ, Andrew D. Effects of Src-kinase inhibition in cancer-induced bone pain. *Mol Pain*. 2016 Apr 18;12:1744806916643725. doi: 10.1177/1744806916643725.
106. Paul D, Vukelja SJ, Ann Holmes F, Blum JL, McIntyre KJ, Lindquist DL, et al. Randomized phase-II evaluation of letrozole plus dasatinib in hormone receptor positive metastatic breast cancer patients. *NPJ Breast Cancer*. 2019 Oct 28;5:36. doi: 10.1038/s41523-019-0132-8.
107. Campone M, Bondarenko I, Brincat S, Hotko Y, Munster PN, Chmielowska E, et al. Phase II study of single-agent bosutinib, a Src/Abl tyrosine kinase inhibitor, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer pretreated with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2012 Mar;23(3):610-7. doi: 10.1093/annonc/mdr261.
108. Jensen AB, Wynne C, Ramirez G, He W, Song Y, Berd Y, et al. The cathepsin K inhibitor odanacatib suppresses bone resorption in women with breast cancer and established bone metastases: results of a 4-week, double-blind, randomized, controlled trial. *Clin Breast Cancer*. 2010 Dec 1;10(6):452-8. doi: 10.3816/CBC.2010.n.059.
109. Hadji P, Coleman R, Gnant M. Bone effects of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition with everolimus. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Aug;87(2):101-11. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.05.015.
110. Ryan CJ, Saylor PJ, Everly JJ, Sartor O. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploring the implications of new data. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):1012-8. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0472.
111. Di Lalla V, Fortin B, Pembroke C, Freeman C, Yassa M, Hijal T. Are radiation oncologists following guidelines? An audit of practice in patients with uncomplicated bone metastases. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2019 Jan 17;9:13-7. doi: 10.1016/j.tipsro.2018.12.001.
112. Iwase H, Yamamoto Y. Clinical benefit of sequential use of endocrine therapies for metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015 Apr;20(2):253-61. doi: 10.1007/s10147-015-0793-8.

113. Camacho DF, Pienta KJ. A multi-targeted approach to treating bone metastases. *Cancer Metastasis Rev.* 2014 Sep;33(2-3):545-53. doi: 10.1007/s10555-013-9476-y.
114. Jehn CF, Diel IJ, Overkamp F, Kurth A, Schaefer R, Miller K, et al. Management of metastatic bone disease algorithms for diagnostics and treatment. *Anticancer Res.* 2016 Jun;36(6):2631-7.
115. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001793. doi: 10.1002/14651858.CD001793.
116. Guerra Liberal FDC, Tavares AAS, Tavares JMRS. Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Appl Radiat Isot.* 2016 Apr;110:87-99. doi: 10.1016/j.apradiso.2016.01.003.
117. Das T, Banerjee S. Radiopharmaceuticals for metastatic bone pain palliation: available options in the clinical domain and their comparisons. *Clin Exp Metastasis.* 2017 Jan;34(1):1-10. doi: 10.1007/s10585-016-9831-9. Epub 2016 Dec 17.
118. Chiacchio S, Mazzarri S, Lorenzoni A, Nyakale N, Boni G, Borsò E, et al. Radionuclide therapy and integrated protocols for bone metastases. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Aug;55(4):431-47.
119. Sinzinger H, Palumbo B, Ozker K. The Vienna protocol and perspectives in radionuclide therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Aug;55(4):420-30.
120. Rubini G, Nicoletti A, Rubini D, Asabella AN. Radiometabolic treatment of bone-metastasizing cancer: from 186rhenium to 223radium. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014 Feb;29(1):1-11. doi: 10.1089/cbr.2013.1549.
121. Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhhanov D, Krylov V, Khodjibekov M. Effectiveness of bone metastases treatment by sm-153 oxabifore in combination with monoclonal antibody denosumab (xgeva): first experience. *World J Nucl Med.* 2013 Jan;12(1):19-23. doi: 10.4103/1450-1147.113942.
122. Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhhanov D, Sagdullaev Sh, Krylov V, Khodjibekov M. Optimal timing of bisphosphonate administration in combination with

samarium-153 oxabifore in the treatment of painful metastatic bone disease. *World J Nucl Med*. 2013 Jan;12(1):14-8. doi: 10.4103/1450-1147.113939.

123. Manafi-Farid R, Masoumi F, Divband G, Saidi B, Ataeinia B, Hertel F, et al. Targeted palliative radionuclide therapy for metastatic bone pain. *J Clin Med*. 2020 Aug 12;9(8):2622. doi: 10.3390/jcm9082622.

124. Liepe K, Runge R, Kotzerke J. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am J Hosp Palliat Care*. 2005 Nov-Dec;22(6):457-64. doi: 10.1177/104990910502200613.

125. Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun*. 2007 Aug;28(8):623-30. doi: 10.1097/MNM.0b013e32825a6adc.

126. Ahmad I, Ahmed MM, Ahsraf MF, Naeem A, Tasleem A, Ahmed M, et al. Pain management in metastatic bone disease: A literature review. *Cureus*. 2018 Sep 11;10(9):e3286. doi: 10.7759/cureus.3286.

127. Farhanghi M, Holmes RA, Volkert WA, Logan KW, Singh A. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer. *J Nucl Med*. 1992 Aug;33(8):1451-8.

128. Мечев ДС, Полякова НІ, Кащенко ОВ, Мечев АД. Перший досвід використання самарію-153 оксабіфору в комплексному лікуванні метастазів раку грудної залози в кістки. *Радіол. вісник*. 2014;(1):19-21.

129. Feng JY, Wu CQ, Zhang P, Wang SJ, Zheng XH. [Efficacy of ^{153}Sm -EDTMP in the treatment of prostate cancer with bone metastasis]. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2012 Nov;18(11):982-5.

130. Baczyk M, Milecki P, Pisarek M, Gut P, Antczak A, Hrab M. A prospective randomized trial: a comparison of the analgesic effect and toxicity of ^{153}Sm radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic castrate resistance prostate cancer (mCRPC) patients with painful bone metastases. *Neoplasma*. 2013;60(3):328-33. doi: 10.4149/neo_2013_044.

131. Sevilla A, Salgado L, Fonseca AT, Vieira MR. Is early Strontium-89 therapy useful in Prostate Cancer patients with bone metastasis?. *World J Nuclear Medicine*. 2002;1(Suppl 2):276.
132. Zlotta AR, Schulman CC. Can survival be prolonged for patients with hormone-resistant prostate cancer? *Lancet*. 2001 Feb 3;357(9253):326-7. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03633-3.
133. Fischer M, Biersack HJ. Radionuclide therapy of malignant bone lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Apr;44(4):728-9. doi: 10.1007/s00259-016-3574-3.
134. Sartor O. Radiopharmaceuticals: A Path Forward. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):427-8. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.056.
135. Jong JM, Oprea-Lager DE, Hooft L, De Klerk JM, Bloemendal HJ, Verheul HM, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: A systematic review. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):416-26. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.005.
136. Choi JY. Treatment of bone metastasis with bone-targeting radiopharmaceuticals. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jun;52(3):200-7. doi: 10.1007/s13139-017-0509-2.
137. Fischer M, Kampen WU. Radionuclide Therapy of Bone Metastases. *Breast Care (Basel)*. 2012 Apr;7(2):100-7. doi: 10.1159/000337634.
138. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, Arndt CA, Hartmann LC, Smithson WA, et al. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):189-96. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.189.
139. Olea E, Pan Z, Parma EP, Pusuwan P, Riccabona G, Tian JH, et al. Efficacy and toxicity of Sm-153 EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J Nuclear Medicine*. 2002;1(1):21-7.
140. Tomblyn M. The role of bone-seeking radionuclides in the palliative treatment of patients with painful osteoblastic skeletal metastases. *Cancer Control*. 2012 Apr;19(2):137-44. doi: 10.1177/107327481201900208.

141. Bouchet LG, Bolch WE, Goddu SM, Howell RW, Rao DV. Considerations in the selection of radiopharmaceuticals for palliation of bone pain from metastatic osseous lesions. *J Nucl Med*. 2000 Apr;41(4):682-7.

142. Крылов ВВ. Радионуклидная терапия самарием оксабифором, ^{153}Sm при метастатических поражениях костей [автореферат диссертации]. Обнинск: Мед. радиол. науч. центр ПАМН; 2007. 30 с.

143. Gallicchio R, Giacomobono S, Nardelli A, Pellegrino T, Simeon V, Gattozzi D, et al. Palliative treatment of bone metastases with samarium-153 EDTMP at onset of pain. *J Bone Miner Metab*. 2014 Jul;32(4):434-40. doi: 10.1007/s00774-013-0507-0.

144. Dolezal J. Efficacy and toxicity of $^{153}\text{samarium-EDTMP}$ in painful breast cancer bone metastases. *Onkologie*. 2009 Feb;32(1-2):35-9. doi: 10.1159/000184746.

145. Ayati N, Aryana K, Jalilian A, Hoseinnejad T, Samani AB, Ayati Z, Shariati F, Zakavi SR. Treatment efficacy of $(^{153}\text{Sm-EDTMP})$ for painful bone metastasis. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2013 Spring;1(1):27-31. doi: 10.7508/aojnmb.2013.01.006.

146. Kolesnikov-Gauthier H, Lemoine N, Tresch-Bruneel E, Olivier A, Oudoux A, Penel N. Efficacy and safety of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ as treatment of painful bone metastasis: a large single-center study. *Support Care Cancer*. 2018 Mar;26(3):751-8. doi: 10.1007/s00520-017-3885-3.

147. Correa-González L, Arteaga de Murphy C, Pichardo-Romero P, Pedraza-López M, Moreno-García C, Correa-Hernández L. $(^{153}\text{Sm-EDTMP})$ for pain relief of bone metastases from prostate and breast cancer and other malignancies. *Arch Med Res*. 2014 May;45(4):301-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.03.006.

148. Vigna L, Matheoud R, Ridone S, Arginelli D, Della Monica P, Rudoni M, et al. Characterization of the $[(^{153}\text{Sm})\text{Sm-EDTMP}]$ pharmacokinetics and estimation of radiation absorbed dose on an individual basis. *Phys Med*. 2011 Jul;27(3):144-52. doi: 10.1016/j.ejmp.2010.08.001.

149. Войт НЮ, Солодянникова ОИ, Саган ДЛ, Сукач ГГ. Самарий ^{153}Sm оксабифор в комплексной терапии метастатического поражения костей. Клин. онкология. 2011;(4):102-6.
150. Davila D, Antoniou A, Chaudhry MA. Evaluation of osseous metastasis in bone scintigraphy. Semin Nucl Med. 2015 Jan;45(1):3-15. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.07.004.
151. Ahmadzadehfar H, Essler M, Rahbar K, Afshar-Oromieh A. Radionuclide therapy for bone metastases: utility of scintigraphy and pet imaging for treatment planning. PET Clin. 2018 Oct;13(4):491-503. doi: 10.1016/j.cpet.2018.05.005.
152. Bombardieri E, Setti L, Kirienko M, Antunovic L, Guglielmo P, Ciocia G. Which metabolic imaging, besides bone scan with ^{99m}Tc -phosphonates, for detecting and evaluating bone metastases in prostatic cancer patients? An open discussion. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Dec;59(4):381-99.
153. Паскевич ОІ, Грушка ГВ, Астап'єва ОМ, Луховицька НІ, Ткаченко ГІ, Савченко АС. Сцинтиграфічна оцінка динаміки кісткових метастазів у процесі лікування ^{153}Sm -оксабифором. Укр. радіол. журн. 2015;23(2):182-3.
154. Дикий НП, Грушка АВ, Красносельский НВ, Ляшко ЮВ, Медведева ЕП, Паскевич ОИ. Содержание ^{153}Sm -оксабифора в крови онкобольных при терапии костных метастазов. Укр. радіол. журн. 2015;23(2):196-7.
155. Луховицька НІ, Грушка ГВ, Ткаченко ГІ, Астап'єва ОМ, Савченко АС, Підченко НС, та ін. Клінічна оцінка ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабифору в онкологічних хворих із кістковими метастазами. Укр. радіол. журн. 2016;24(2):32-5.
156. Schlamp I, Lang H, Förster R, Wolf R, Bostel T, Bruckner T, et al. Stability of spinal bone metastases and survival analysis in renal cancer after radiotherapy. Tumori. 2015 Nov-Dec;101(6):614-20. doi: 10.5301/tj.5000370.
157. Parkes A, Warneke CL, Clifton K, Al-Awadhi A, Oke O, Pestana RC, et al. Prognostic factors in patients with metastatic breast cancer with bone-only metastases. Oncologist. 2018 Nov;23(11):1282-8. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0085.

158. Gong Y, Zhang J, Ji P, Ling H, Hu X, Shao ZM. Incidence proportions and prognosis of breast cancer patients with bone metastases at initial diagnosis. *Cancer Med.* 2018 Aug;7(8):4156-69. doi: 10.1002/cam4.1668.
159. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):325-34. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020.
160. Мечев ДС, Полякова НІ, Авраменко ОІ, Мечев АД. Лікування метастазів раку грудної залози в скелет із використанням Самарію-153 оксабіфору. *Укр. радіол. журн.* 2014;22(2):86-9.
161. Мечев ДС, Щербіна ОВ, Мечев АД. Радіонуклідна терапія: історія, етапи розвитку, сучасний стан. *Радіол. вісн.* 2015;(1-2):29-35.
162. Shemanko CS, Cong Y, Forsyth A. What is breast in the bone? *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 22;17(10):1764. doi: 10.3390/ijms17101764.
163. He F, Matsumoto Y. Basic and clinical associations between bone and cancer. *Immunol Med.* 2020 Sep;43(3):103-6. doi: 10.1080/25785826.2020.1754084.
164. Schmid-Alliana A, Schmid-Antomarchi H, Al-Sahlanee R, Lagadec P, Scimeca JC, Verron E. Understanding the progression of bone metastases to identify novel therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2018 Jan 4;19(1):148. doi: 10.3390/ijms19010148.
165. Krzeszinski JY, Wan Y. New therapeutic targets for cancer bone metastasis. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Jun;36(6):360-73. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.006.
166. Debiais F. Bone targeting agents: bisphosphonates. *Bull Cancer.* 2013 Nov;100(11):1199-206. doi: 10.1684/bdc.2013.1840.
167. Висоцький АО. Метастази раку молочної залози (РМЗ) у кістки: механізм кісткової деструкції та їх лікування. *Укр. наук.-мед. молодіж. журн.* 2014;(1):155-7.
168. Eleraky M, Papanastassiou I, Vrionis FD. Management of metastatic spine disease. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010 Sep;4(3):182-8. doi: 10.1097/SPC.0b013e32833d2fdd.

169. White AP, Kwon BK, Lindskog DM, Friedlaender GE, Grauer JN. Metastatic disease of the spine. *J Am Acad Orthop Surg*. 2006 Oct;14(11):587-98. doi: 10.5435/00124635-200610000-00001.
170. Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Солодянникова ОІ, Саган ДЛ. Клінічні випадки лікування кісткового ураження при раку грудної залози та передміхурової залози (радіонуклідна терапія). *Клін. онкологія*. 2020; 10(37–38):46–9.
171. Солодянникова ОІ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Джу́жа ДА, Саган ДЛ, Трацевский ВВ. Сравнительный анализ воздействия различных РФП при метастатическом поражении костей. *Евразийский онкол. журн*. 2017; 5(1): 96–100.
172. Джу́жа ДО, Саган ДЛ, Даниленко ВВ. Особливості кінетики ^{153}Sm оксабіфору в кісткових метастазах злоякісних пухлин різної локалізації при радіонуклідній терапії. *Укр. радіол. журн*. 2015; 23(3):77–82.
173. Солодянникова ОІ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Саган ДЛ, Трацевский ВВ. Самарий 153 оксабифор в комплексной терапии метастатического поражения костей. *Укр. радіол. журн*. 2014; 22(3): 109–17.
174. Солодянникова ОІ, Кметюк ЯВ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ. Радіонуклідний діагностичний алгоритм для виявлення рецидивів і метастазів у хворих з йод-негативними формами диференційованого раку щитоподібної залози. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології : зб. наук. праць*. 2020; 25: 579–91.
175. Джу́жа ДО, Даниленко ВВ. Патент 98329, Україна. МПК А 61 В 6/00. Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm кісткових метастазів ; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). № u 2014 11957 ; заявл. 05.11.2014 ; опубл. 27.04.2015. Бюл. 8.
176. Солодянникова ОІ, Саган ДЛ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Джу́жа ДО, Трацевський ВВ. Можливості радіонуклідної терапії в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток : метод. рекомендації. Київ, 2016: 25 с.
177. Солодянникова ОІ, Сукач ГГ, Саган ДЛ, Даниленко ВВ, Трацевский ВВ. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора

в комплексной терапии метастатического поражения костей. Радіологія в Україні : тези доп. Націон. форуму з міжнар. участю, 19–22 березня 2013 р., м. Київ. Променева діагностика. Променева терапія. 2013; 1–2: 120–1.

178. Солодянникова ОІ, Даниленко ВВ, Саган ДЛ, Сукач ГГ. Оцінка протибольової дії ^{153}Sm -оксаксифору у хворих з метастатичним ураженням кісток. 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): 117.

179. Солодянникова ОІ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Саган ДЛ. Радіонуклідна терапія кісткових метастазів в Україні. 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): 68–9.

180. Солодянникова ОІ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Саган ДЛ. Радіонуклідна терапія кісткових метастазів з допомогою різних радіофармпрепаратів. XIII з'їзд онкологів та радіологів України : (матеріали з'їзду), 26–28 травня 2016 р., м. Київ. Укр. радіол. журн. 2016; 1: 183.

181. Солодянникова ОІ, Саган ДЛ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ. Різні РФП у радіонуклідній терапії метастатичного ураження кісток. Радіологія в Україні : тези 5 Націон. конгресу з міжнар. участю, 22–24 березня 2017 р., м. Київ. Радіол. вісник. 2017; 1–2 (62–63): 62–3.

182. Солодянникова ОІ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ, Саган ДЛ. Радіологічні аспекти лікування кісткових метастазів. Сучасні досягнення ядерної медицини : тези наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 10–11 вересня 2018 р., Чернівці. Радіол. вісник. 2018; 3–4 (68–69): 71.

183. Даниленко ВВ, Солодянникова ОІ, Саган ДЛ, Сукач ГГ. Метастатичне ураження кісток. Можливості радіонуклідної терапії. / 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): 54.

184. Даниленко ВВ, Солодянникова ОІ, Столярова ОЮ, Сукач ГГ. Комплексне лікування кісткових метастазів пухлин різного походження.

Радіологія в Україні : тези VII Націон. конгресу з міжнар. участю, Київ, 27–29 березня 2019 р. Радіол. вісник. 2019; 1–2 (70–71): 84.

185. Солодянникова ОІ, Столярова ОЮ, Даниленко ВВ, Сукач ГГ. Радіонуклідна та променева терапія в лікуванні кісткових метастазів пухлин різного походження. 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): 71.

186. Solodyannikova O, Danilenko V, Stoliarova O. Complex treatment of bone metastases of tumors of different origin. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine : abstr. October 22–30 2020, Virtual. Eur. J. Nuclear Med. Molecular Imaging. 2020;47 (1):693–4.

187. Даниленко ВВ, Солодянникова ОІ, Столярова ОЮ, Сукач ГГ, Саган ДЛ. Комплексна терапія кісткових метастазів при пухлинах різної локалізації. 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): 58.

ДОДАТОК А
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. Особенности кинетики ^{153}Sm оксалифору в костных метастазах злокачественных опухолей различной локализации при радионуклидной терапии / 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}Sm оксалифор 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 А 61 В 6/00. Спосіб прогнозування ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm кісткових метастазів / Джу́жа Д. О., Даниленко В. В. ; заявник та патентовласник Національний інститут раку (UA). – № и 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, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. О. Джу́жа, В. В. Трацевський. – Київ, 2016. – 25 с.

8. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора 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 / О. І. Солодянникова, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, 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.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

- Оцінка протибольової дії ^{153}Sm -оксабіфору у хворих з метастатичним ураженням кісток. Конгрес Асоціації радіологів України, 2015 р., м. Київ (усна доповідь).
- Радіофармпрепарати в лікуванні кісткових метастазів злоякісних пухлин різного походження. Конференція «Комплексна терапія раку грудної залози», 2015 р., м. Київ (усна доповідь).
- Радіонуклідна терапія кісткових метастазів з допомогою різних радіофармпрепаратів. XIII з'їзд онкологів та радіологів України, 2016 р., м. Київ (усна доповідь).
- Різні РФП у радіонуклідній терапії метастатичного ураження кісток . Конгрес Асоціації радіологів України, 2017 р., м. Київ (усна доповідь).
- Радіологічні аспекти лікування кісткових метастазів. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини», 2018 р., м. Чернівці (усна доповідь).
- Метастатичне ураження кісток. Можливості радіонуклідної терапії . Конгрес Асоціації радіологів України «Радіологія в Україні», 2018 р., м. Київ (усна доповідь).
- Радіонуклідна та променева терапія в лікуванні кісткових метастазів пухлин різного походження. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини», 2019 р., м. Хмельницький (усна доповідь).
- Комплексна терапія кісткових метастазів пухлин різної локалізації. Конгрес Асоціації радіологів України «Радіологія в Україні», 2020 р., м. Київ (усна доповідь).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



Акт впровадження

1. Можливості радіонуклідної терапії в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток.
найменування пропозиції для впровадження
2. Національний інститут раку, 03022 м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43, О. І. Солодіннікова, Д. Л. Саган, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. О. Джуза, В. В. Трацевський
установа розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів
3. Джерело інформації: МР (методичні рекомендації), ІЛ (інформаційний лист), НОВ (нововведення) ІЛ (інформаційний лист)
4. Впроваджено в 2019 р. Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», відділення радіонуклідної діагностики
найменування лікувально-профілактичної установи
5. Строки впровадження: з 2019 р. по 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень: 100 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток при пухлинах різної локалізації
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації.

№	Показники ефективності	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів);	Вивчені можливості радіонуклідної терапії різними РФП; визначене місце терапії самарієм ¹⁵³ Sm-оксидифором, як препаратом третьої лінії; досліджена ефективність комплексної радіонуклідної та променевої терапії в лікуванні метастатичного ураження кісток. до 20 днів	Вивчені можливості радіонуклідної діагностики, а передусім лікування РФП; визначене місце радіонуклідних методів діагностики на різноетапних моніторингу пацієнтів після лікування кісткових метастазів з допомогою РФП променевої терапії. до 30 днів
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%);	Покращення показників безрецидивної щодо появи нових метастатичних вогнищ в кістках виживаності під час спостереження за хворими.	Покращення показників безрецидивної щодо появи нових метастатичних вогнищ в кістках виживаності під час спостереження за хворими.
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).	Здешевлення лікування кісткових вогнищ при пухлинах різної локалізації за рахунок зменшення кількості клініко-діагностичних етапів	Здешевлення лікування кісткових вогнищ при пухлинах різної локалізації за рахунок зменшення кількості клініко-діагностичних етапів

8. Зауваження, пропозиції:

202_ р. Завідувач відділення радіонуклідної діагностики
Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь»
к. мед. н. В. І. Чобан



1. Можливості радіонуклідної терапії в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісток
(найменування пропозиції для впровадження)
2. Національний інститут раку, 03022 м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43. О. І. Солодянникова, Д. Д. Саган, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач, Д. О. Джука, В. В. Трацевський
(установа розробник, її поштова адреса, ПІБ авторів)
3. Джерело інформації: МР (методичні рекомендації, ІЛ (інформаційний лист), НОВ (нововведення) ІЛ (інформаційний лист)
4. Впроваджено в 2019 р. ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ»,
відділення радіонуклідної діагностики
(найменування лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження, з 2019 р. по 2020 р.
6. Загальна кількість спостережень 100 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток при пухлинах різної локалізації
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації.

№	Показники ефективності	За даними	
		розробників	організації, що проваджусь
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%); - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%); Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	Вивчені можливості радіонуклідної терапії різними РФП: визначене місце терапії самарієм ¹⁵³ Sm-оксидифором, як препаратом третьої лінії; досліджена ефективність комплексної радіонуклідної та променевої терапії в лікуванні метастатичного ураження кісток. до 20 днів	Вивчені можливості радіонуклідної діагностики, яка передусь лікуванню РФП; визначене місце радіонуклідних методів діагностики на різних етапах моніторингу пацієнтів після лікування кісткових метастазів з допомогою РФП та променевої терапії. до 30 днів
2.	Соціальні: - покращення якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	Покращення показників безрецидивної щодо появи нових метастатичних вогнищ в кістках виживаності під час спостереження за хворими.	Покращення показників безрецидивної щодо появи нових метастатичних вогнищ в кістках виживаності під час спостереження за хворими.
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).	Здешевлення лікування кісткових вогнищ при пухлинах різної локалізації за рахунок зменшення кількості хіміотерапевтичних курсів.	Здешевлення лікування кісткових вогнищ при пухлинах різної локалізації за рахунок зменшення кількості хіміотерапевтичних курсів.

8. Зауваження, пропозиції:

Завідувач відділення радіонуклідної діагностики
ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМНУ», д.мед.н


С.С.Макеев