
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ САМАРИЕМ-ОКСАБИФОРом, ^{153}Sm ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

А.Ф. Цыб, В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский, О.Б.Карякин, В.А. Бирюков,
В.Н. Медведев, И.А. Смирнова, С.Л. Воробьева

Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск

Цель исследования. Изучение клинических возможностей радиофармпрепарата самарий-оксабифор, ^{153}Sm в паллиативной терапии больных раком молочной и предстательной железы с метастазами в кости и болевым синдромом.

Материал и методы. 118 больным раком молочной железы и 76 больным раком предстательной железы, имеющим множественные костные метастазы и болевой синдром, с паллиативной целью внутривенно вводили самарий-оксабифор, ^{153}Sm . Использованы активности в диапазоне от 1,0 мКи до 1,5 мКи на 1 кг массы тела.

Результаты. Изучены особенности распределения РФП, его накопление в пораженных очагах костной ткани. Показана высокая эффективность препарата в паллиативной терапии больных раком молочной и предстательной железы. У 93 (78,8 %) женщин, больных раком молочной железы, и у 60 (78,9 %) мужчин, больных раком предстательной железы, было отмечено снижение интенсивности болей в течение 3 и более мес. Улучшение качества жизни (по Карновскому) отмечено в обеих группах. Оценены побочные эффекты радионуклидной терапии.

RADIONUCLIDE THERAPY WITH SAMARIUM - OXABIPHORE, ^{153}Sm IN BONE METASTATIC MAMMA AND PROSTATE CARCINOMAS

A.F. Tsyb, V. V. Krylov, B. Ja. Drozdovsky, O.B. Karyakin, I. A. Smirnowa, V.N. Medvedev, S.L. Vorobiova,

Medical Radiological Research Center, Obninsk

Purpose. To study clinical potentialities of the radiopharmaceutical ^{153}Sm -oxabiphore in palliative therapy of mamma and prostate carcinoma patients with bone metastases and pain syndrome.

Material and Methods. 118 mamma carcinoma patients and 76 prostate carcinoma patients with multiple bone metastases and pain syndrome were given intravenous injections of samarium - oxabiphore, ^{153}Sm . Activities in the range between 1,0 mCi and 1,5 mCi/kg body weight were used.

Results. The peculiarities of the radiopharmaceutical distribution and accumulation in involved bone tissues were studied. Samarium - oxabiphore, ^{153}Sm was found to be highly effective in palliative therapy for mamma and prostate carcinomas. In 93 (78,8 %) mamma carcinoma patients and in 60 (78,9 %) prostate carcinoma patients a stable relief of pain syndrome was achieved for 3 months and more. The quality of life (according to the Karnofsky scale) could be improved in both groups. Side effects of radionuclide therapy are described.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости среди женщин [7]. За период 1995-2004 гг. число больных на 100 000 женского населения увеличилось с 196,5 до 284,7 [12]. Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее распространенное злокачественное заболевание мужчин старших возрастных групп. В возрасте от 40 до 59 лет оно встречается с вероятностью 1 : 78 (1,28 %), от 60 до 79 – 1 : 6 (15,6 %). За период 1995-2004 гг. число больных на 100 000 мужского населения увеличилось с 16,0 до 38,2 [12]. Метастазы в кости – самая частая зона отдаленного метастазирования при раке молочной и предстательной железы. На различных этапах болезни их частота может достигать 80–85 %. Болевой синдром при метастазах в кости во многих случаях является доминирующим фактором, ухудшающим качество жизни больных, это наиболее частый симптом, который отмечен у 70–80 % больных [6, 7, 17]. Он формируется в результате взаимодействия многих патогенетических факторов: раздражения нервных окончаний медиаторами боли в результате остеолитического процесса, стимуляции остеокластов опухолевыми медиаторами, активации костной резорбции, периостального напряжения, патологических переломов, локальной опухолевой инвазии, компрессии и инфильтрации нервных стволов, рефлекторного мышечного спазма [1, 6, 7, 25]. Для лечения больных с метастазами в кости применяются различные методы: дистанционная лучевая терапия, введение бисфосфонатов, гормонотерапия, химиотерапия, лечение симптоматическое (обезболивающие препараты и др.), радионуклидная терапия [1, 2, 3, 5, 6, 7, 11, 14–25]. Лучевая терапия – традиционный и один из наиболее эффективных методов. Он весьма эффективен при единичных метастазах, но при диссеминированных поражениях его возможности снижаются пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов в основном в связи с увеличением побочных эффектов [1, 6]. Химиотерапия очень активно используется для лечения больных раком молочной железы, при раке простаты она также применяется, но менее широко. Однако ее возможности к моменту диссеминации процесса нередко бывают уже ограничены, а эффективность ниже, чем при ле-

чении первичной опухоли. Гормонотерапия дает очень хорошие результаты при лечении гормонозависимых опухолей, при гормонорезистентных формах она малорезультативна. Бисфосфонаты во многих случаях могут обеспечить существенное уменьшение болей, а также увеличение прочности костной ткани [6, 7]. Для симптоматического обезболивания применяют анальгетики – от нестероидных противовоспалительных препаратов до наркотиков [1, 6]. Радионуклидная терапия – относительно новое направление, которое стало активно применяться в развитых странах при лечении множественных костных метастазов с конца 80-х гг. Метод основан на способности некоторых β -излучающих препаратов накапливаться в костных метастазах. Локальное «внутреннее» облучение β -частицами позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [2, 3, 6, 8, 11, 14–25]. Наиболее выражено накопление радифармпрепарата в очагах усиленной минерализации при остеобластических метастазах. Наибольший мировой опыт применения радионуклидов с паллиативной целью имеется при РПЖ [17, 21, 25]. Это обусловлено тем, что при этой опухоли костные метастазы имеют наиболее выраженный бластический компонент. РМЖ занимает второе место в мире по применению радионуклидной терапии для лечения больных с костными поражениями. В России несколько иная ситуация. Здесь больные РМЖ занимают гораздо большую долю в общем количестве больных, пролеченных радионуклидами [2, 7, 8, 11]. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используются радифармпрепараты на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu . Данные об этих препаратах представлены в табл. 1.

В России этот список пока ограничен двумя препаратами: самарий-оксабифор, ^{153}Sm и ^{89}Sr -хлорид. Самарий-оксабифор, ^{153}Sm является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом (рег. № 000008/01-2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.00). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу ^{153}Sm - EDTMP (фирма «CIS Bio International»). ^{89}Sr -хлорид аналогичен «Метастрону» (фирма «Амершам»).

Таблица 1

Основные характеристики радионуклидов, применяющихся для терапии при метастазах в кости

Радионуклиды и препараты	Период полураспада (сут)	Макс. энергия β -излучения (М эВ)	Сред. энергия β -излучения (М эВ)	Энергия γ -излучения кеВ (%)
Sr – 89 (Sr – 89хлорид)	50.5	1.46	0.583	-
Sm – 153 (Sm – 153 EDTMP /лексидроном/ Sm-153– оксабифор)	1.95	0.8	0.224	103 (28)
Re – 186 (Re – 186 HEDP)	3.8	1.07	0.349	137 (9)
Re – 188 (Re – 188HEDP/ EDTMP)	0.71	2.12	0.780	155 (15)
P – 32 (P-32 ортофосфат)	14.3	1.70	0.695	-
P – 33 (P-33 ортофосфат)	25	0.25	0.077	-
Sn – 117 (Sn – 117 m (+4) DTPA)	14.03	Конверсия электронов	0.129 0.153	159 (86)
Lu – 177 (Lu – 177 EDTMP)	6.71	0.497 Конверсия электронов	0.133 0.014	113 (64)

Цели и задачи

Изучение возможностей применения самария-оксабифора, ^{153}Sm в комплексном лечении больных раком молочной и предстательной железы с метастазами в кости. Оценка клинической эффективности (снижение болей), динамики качества жизни. Изучение побочных эффектов радионуклидной терапии.

Материалы и методы

Самарий-оксабифор, ^{153}Sm представляет собой бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. Период полураспада ^{153}Sm – 46,2 ч. Изотоп ^{153}Sm испускает бета-излучение энергией 640 кэВ, 710 кэВ, 810 кэВ выходами 30, 50 и 20 % соответственно и гамма-кванты с энергией 103 КэВ.

Радионуклидная терапия самарием, ^{153}Sm была проведена 118 женщинам, больным РМЖ, и 53 мужчинам, больным РПЖ, имеющим множественные костные метастазы и болевой синдром. Возраст пациенток составлял от 28 до 80 лет (в среднем 50,7 года). Возраст пациентов колебался от 48 до 79 лет (в сред-

нем 65,1 года). Продолжительность заболевания до начала радионуклидной терапии составляла от 6 до 288 мес (в среднем 59,1 мес) для РМЖ, и от 4 до 66 мес (в среднем 33,2 мес) для РПЖ. Все больные ранее получали различное лечение: гормонотерапию, лучевую, химиотерапию, хирургическое лечение, терапию бисфосфонатами. Радионуклидная терапия проводилась в тех случаях, когда предшествующее лечение было недостаточно результативным. Самарий-оксабифор, ^{153}Sm вводили внутривенно капельно. Использованы активности в диапазоне от 1,0 до 1,5 mKu на 1 кг массы тела.

Для оценки накопления в костных очагах проводили сцинтиграфию всего тела. Эффективность лечения оценивали по динамике болевого синдрома. Для этого была использована шкала, применявшаяся ранее в исследованиях эффективности ^{153}Sm ЭДТМФ в паллиативной терапии больных с костными метастазами (компания "Лакомед" 2002) [20].

0 – Болей нет.

1 – Слабые боли, возникающие иногда (эпизодически).

2 – Слабые боли, отмечающиеся непостоянно (не всегда).

3 – Слабые боли, постоянные (непрерывные).

4 – Неинтенсивные (умеренные) боли, возникающие иногда.

5 – Неинтенсивные (умеренные) боли, отмечающиеся непостоянно.

6 – Неинтенсивные (умеренные) боли, постоянные (непрерывные).

7 – Интенсивные (сильные) боли, возникающие иногда

8 – Интенсивные (сильные) боли, отмечающиеся непостоянно (не всегда)

9 – Интенсивные (сильные) боли, продолжающиеся постоянно (непрерывно)

Эффект оценивался самим пациентом через 1, 2 и 3 мес после инъекции. В случае усиления болей было констатировано прогрессирование, при уменьшении болей до 20 % – слабopоложительный эффект, до 50 % – эффект средней степени, более чем 50 % – выраженный эффект. При отсутствии прогрессирования костных болей пациентам в течение 3 мес после инъекции самария-оксабифора, ^{153}Sm было рекомендовано не использовать бисфосфонаты и дистанционную лучевую терапию. Если пациент вынужден был прибегнуть к этим видам терапии из-за обострения болей, то эффект радионуклидной терапии с этого момента рассматривался как отсутствующий. Так же проводился учет принимаемых анальгетических препаратов. Динамику "качества жизни" определяли по индексу Карновского [20]. Наблюдение за гематологическими параметрами проводилось в течение 2 мес.

Показания и противопоказания к лечению самарием-оксабифором, ^{153}Sm были взяты из общих рекомендаций по радионуклидной терапии при костных метастазах [23, 25]:

Показания:

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

Необходимое условие для радионуклидной терапии – позитивный результат остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов с $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

Противопоказания:

1. Падение показателей крови:
 - уровень тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}^*$;
 - уровень лейкоцитов ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}^*$;

2. Тяжелое общее состояние, статус активности по Карновскому ниже 60, прогноз выживания менее 2 мес.

3. Тяжелая коагулопатия.

4. Угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга.

5. Быстрое развитие внекостных метастазов (например, метастазов в печень, легкие, головной мозг и т.п.).

6. Одновременно проводимая миелосупрессивная терапия.

Результаты и обсуждение

После внутривенного введения препарат избирательно накапливался в костной системе, преимущественно в очагах с усиленным минеральным метаболизмом (метастазы). Превышение накопления в метастатических очагах по сравнению со здоровой костной тканью – коэффициент дифференциального накопления (КДН) зависит от выраженности остеобластических процессов в костной ткани. Это величина вариabельна не только для разных пациентов, но и для разных очагов одного больного. Максимальная величина КДН, которая встречалась в группе РМЖ, – 960 % (т.е. в патологическом очаге препарат фиксировался в 9,6 раза интенсивнее, чем в симметричном здоровом участке кости). Наиболее часто отмечались очаги с КДН в диапазоне от 200 до 300 %. Максимальная величина КДН в группе РПЖ – 2240 %. Наиболее часто в этой группе наблюдались очаги с КДН в диапазоне от 300 до 350 %. Наличие в спектре излучения изотопа ^{153}Sm гамма-компонента позволяет получать скintiграфическое изображение. На рис. 1 представлены скintiграммы больных РПЖ с различными вариантами накопления самария-оксабифора, ^{153}Sm . При повторных введениях данные скintiграфии позволяют не только визуализировать накопление препарата, но и следить за общей динамикой метастатического процесса, оценивая интенсивность гиперфиксации, исчезновение очагов при успешном лечении, появление новых при прогрессировании (рис. 2).

* Значения допустимых показателей отличаются в разных протоколах: для тромбоцитов – от 60 (!) до $150 \times 10^9/\text{л}$, для лейкоцитов от $1,5$ (!) до $3,5 \times 10^9/\text{л}$. Нами были выбраны средние значения.

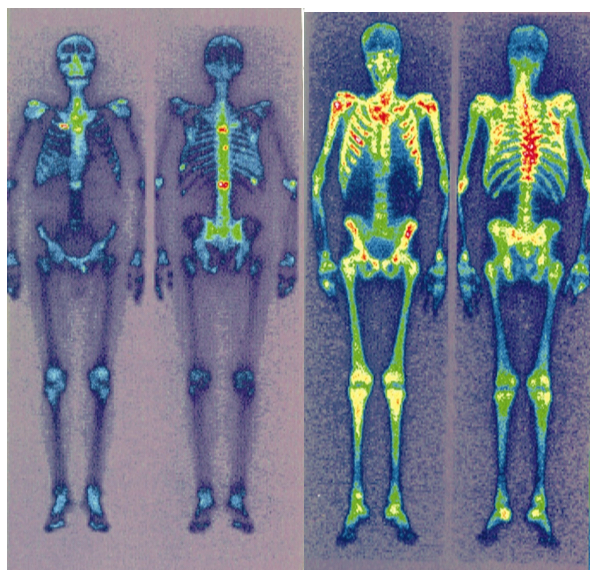


Рис. 1. Сцинтиграммы больных раком предстательной железы с метастазами в кости после введения самария-оксабифора, ^{153}Sm с различными вариантами накопления препарата. Слева – локализованное накопление самария-оксабифора, ^{153}Sm в метастазах при очаговом поражении (вид спереди и вид сзади). Справа – диффузное накопление ("super scan") при разлитом поражении костей (вид спереди и вид сзади)

Снижение интенсивности болей обычно начиналось в интервале между 1-й и 2-й нед после инъекции. Точно установить день наступления обезболивания оказалось затруднительным из-за постепенности проявления клинического эффекта. Динамика болевого синдрома у больных РМЖ выглядела следующим образом. На момент начала терапии средние цифры интенсивности костных болей составили 5,98 балла; через 1 мес – 2,88; через 2 мес – 3,02; через 3 мес – 3,24 балла. Минимальный средний балл интенсивности болей составил 2,52 балла (рис. 3). Обезболивающий эффект различной степени был отмечен через 1 мес у 104 пациенток из 118 (88,1 %), через 2 мес – у 100 (84,7 %), через 3 мес – у 93 (78,8 %). Более подробные данные по

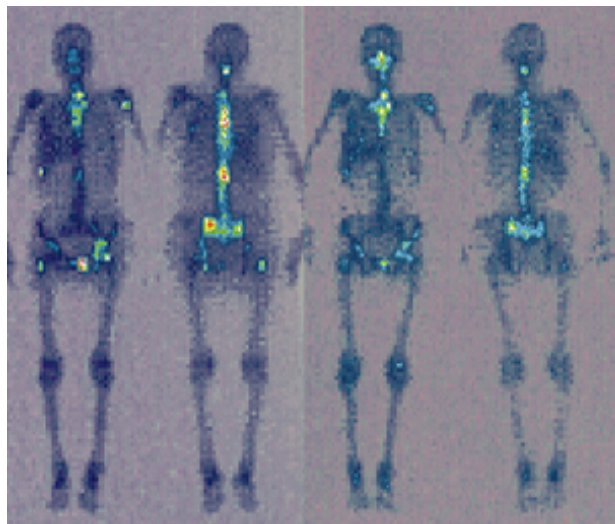


Рис. 2. Сцинтиграммы больной раком молочной железы с метастазами в кости после 2 введений самария-оксабифора, ^{153}Sm по 70 мКи (1,0 мКи/кг массы) с интервалом в 6 мес. Слева – первое введение. Визуализируются множественные очаги в позвоночнике, ребрах, костях таза, левой плечевой кости. Справа – повторное введение через 6 мес. Отмечается снижение интенсивности накопления препарата, исчезновение некоторых очагов. Клинически – выраженный обезболивающий эффект

эффективности радионуклидной терапии приведены в табл. 2.

Таблица 2
Эффективность радионуклидной терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm у больных раком молочной железы с метастазами в кости

Эффективность	Сроки наблюдения		
	1 мес	2 мес	3 мес
	n (%)	n (%)	n (%)
Нет эффекта	14 (11,9)	18 (15,3)	25 (21,1)
Слабый эффект (< 20 %)	21 (17,8)	24 (20,3)	26 (22,0)
Эффект средней степени (20–50 %)	44 (37,3)	40 (33,9)	34 (28,8)
Выраженный эффект (> 50 %)	39 (33,1)	36 (30,5)	33 (27,9)

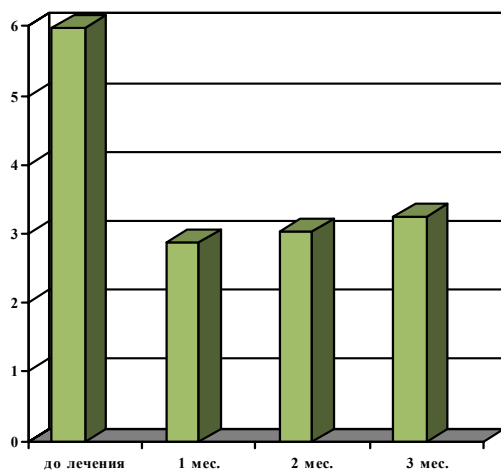


Рис. 3. Динамика болевого синдрома у больных раком молочной железы с метастазами в кости на фоне терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm (n=118, шкала боли 0–9 баллов)

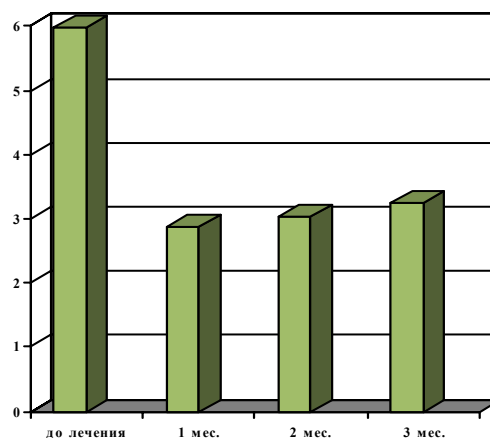


Рис. 4. Динамика болевого синдрома у больных раком предстательной железы с метастазами в кости на фоне терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm (n=76, шкала боли 0–9 баллов)

У больных РПЖ динамика болевого синдрома выглядела следующим образом. На момент начала терапии средние цифры интенсивности костных болей составили 5,75 балла, через 1 мес – 3,54; через 2 мес – 3,75; через 3 мес – 4,08 балла (рис. 4). Обезболивающий эффект в различной степени был отмечен через 1 мес у 67 пациентов из 76 (88,2 %), через 2 мес – у 66 (84,2 %), через 3 мес – у 60 (78,9 %) (табл. 3).

Была проведена оценка "качества жизни" по шкале Карновского [28]. В группе РМЖ до начала тера-

пии самарием-оксабифором, ^{153}Sm средние значения индекса Карновского составили 64,2 %, через 1 мес – 72,1 %, через 3 мес – 68,7 %. У больных РПЖ этот показатель до лечения равнялся 62,3 %, через 1 мес – 71,5 %, через 3 мес – 68,5 %.

У 90 из 118 больных РМЖ через 4–8 мес после введения самария-оксабифора, ^{153}Sm были выполнены повторные остеосцинтиграфические исследования. У 53 (58,9 %) пациенток была выявлена стабилизация метастатического процесса в костной системе, у 22 (24,4 %) – положительная динамика, выражающаяся в снижении интенсивности накопления изотопа и уменьшении числа очагов гиперфиксации, у 15 (16,7 %) – отрицательная динамика (появление новых очагов, усиление интенсивности накопления). Аналогичные исследования у 53 из 76 больных РПЖ показали наличие стабилизации метастатического процесса у 31 (58,4 %) больного, положительной динамики – у 11 (22,6 %), а признаков прогрессирования – у 10 (18,9 %) пациентов (рис. 5, 6).

Таблица 3

Эффективность радионуклидной терапии самарием-оксабифором, ^{153}Sm у больных раком предстательной железы с метастазами в кости

Эффективность	Сроки наблюдения		
	1 мес n (%)	2 мес n (%)	3 мес n (%)
Нет эффекта	9 (11,8)	12 (15,8)	16 (21,1)
Слабый эффект (< 20%)	12 (15,8)	15 (19,7)	17 (22,4)
Эффект средней степени (20–50%)	28 (36,8)	25 (32,9)	22 (28,9)
Выраженный эффект (> 50%)	27 (35,5)	24 (31,5)	21 (27,6)



Рис. 5. Результаты остеосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технефером больного раком предстательной железы с метастазами в кости. Слева – до радионуклидной терапии. Справа – через 1 год после 3-кратного введения самария-оксабифора, ^{153}Sm по 90 мКи (1,0 мКи/кг массы). Исчезли очаги гиперфиксации в позвоночнике, ребрах, костях таза

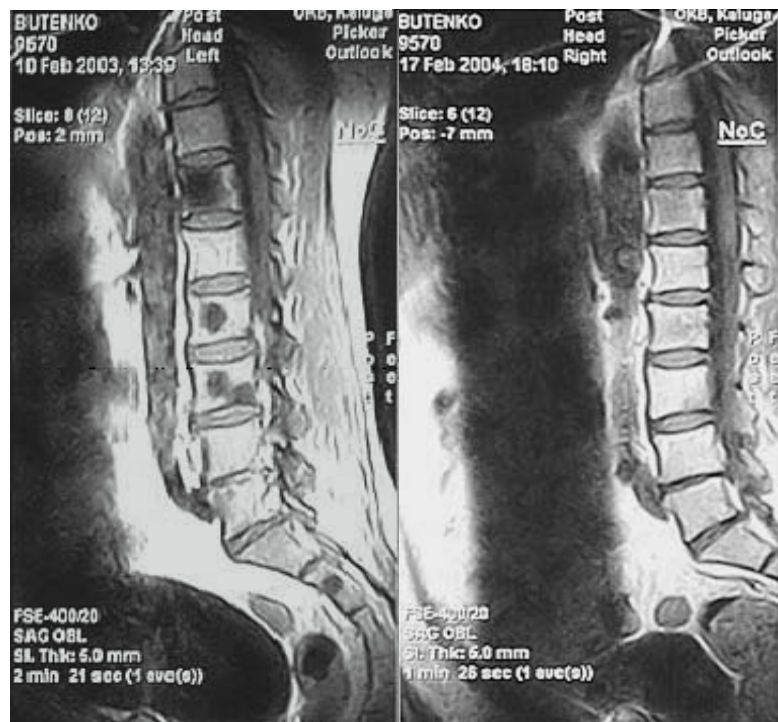


Рис. 6. Результаты магнитно-резонансной томографии позвоночника больного раком предстательной железы с метастазами в кости. Слева – до радионуклидной терапии. Справа – через 1 год после 3-кратного введения самария-оксабифора, ^{153}Sm по 90 мКи (1,0 мКи/кг массы). Не визуализируются ранее определявшиеся очаги в телах позвонков Th 12, L2, L3

Непосредственная переносимость процедуры у всех больных была хорошая. Среди побочных действий следует отметить умеренную миелотоксичность. Она обычно начинала проявляться через 1 нед после инъекции и выражалась в снижении главным образом лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения этих показателей регистрировались у большинства пациентов через 2–3 нед, восстановление до исходного уровня происходило в течение 6–8 нед. При этом степень выраженности угнетения кроветворения ни в одном из случаев не представляла угрозы здоровью пациентов. По критериям гематологической токсичности (CNC-NCIC) [12] минимальный уровень лейкоцитов у 26 (22,0 %) больных РМЖ не выходил за пределы нормы, у 58 (49,2 %) он соответствовал I степени, у 24 (20,3 %) – II степени и лишь у 10 пациенток (8,5 %) – кратковременно (в течение менее 2 нед) определялся в пределах III степени. Подобным образом выглядело снижение уровня тромбоцитов. По критериям CNC-NCIC их минимальный уровень у 36 (30,5 %) больных РМЖ не опускался ниже нормы, у 66 (55,9 %) он был в пределах I степени и у 14 (11,9 %) – II степени. Кратковременная (менее 2 нед) тромбоцитопения III степени была отмечена у 2 (1,7 %) пациенток. У больных РПЖ минимальный уровень лейкоцитов у 23 (30,2 %) больных не выходил за пределы нормы, у 41 (53,9 %) он соответствовал I степени, у 10 (18,1 %) – II степени и лишь у 2 пациентов (3,3 %) – кратковременно (в течение 1 нед) определялся в пределах III степени. Минимальный уровень тромбоцитов по критериям CNC-NCIC у 27 (35,5 %) больных не опускался ниже нормы, у 43 (56,6 %) он был в пределах I степени, и лишь у 6 (7,9 %) достиг II степени.

По своей химической природе самарий-оксабифор, ^{153}Sm , как и ^{153}Sm EDTMP, является фосфонатным соединением, транспортирующим радионуклид (^{153}Sm) в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Положительным свойством препаратов на основе ^{153}Sm является наличие в их спектре γ -излучения, что дает возможность получать скинтиграфическое изображение, позволяющее точно отслеживать накопление препарата в очагах поражения, а при повторных введениях судить о динамике процесса и результатах лечения. Короткий период полураспада (менее 2 сут) позволяет использовать высокие активности, что обеспечивает более раннее

наступление клинического эффекта, сохраняя допустимую миелотоксичность [23, 25]. Однако по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и далеко перевозить. Все препараты на основе ^{153}Sm вводят внутривенно капельно, используя различные активности (от 0,5 до 1,5 мКи/кг). Наиболее часто применяют 1,0 мКи/кг. Продолжительность подавления болей в результате радионуклидной терапии вариабельна. Различные авторы указывают на 3–6 мес, иногда и более [17, 20, 23–25].

В нашем исследовании действие самария-оксабифора, ^{153}Sm в большинстве случаев продолжалось более 3 мес. Обычная периодичность для повторных введений – 6 мес. Эффективность препаратов на основе ^{153}Sm в паллиативном лечении больных с костными метастазами, отмеченная различными авторами, колеблется в среднем от 60 до 80 % [17, 20, 23–25]. Терапия самарием-оксабифором, ^{153}Sm в МРНЦ РАМН дала подобные же результаты [11]. Здесь следует отметить, что эффективность радионуклидной терапии зависит от того, на каком этапе было начато лечение. На далеко зашедших стадиях генерализации опухолевого процесса несколько видоизменяется структурный механизм формирования болевого синдрома. Увеличивается вклад "биохимического" компонента (раздражения нервных окончаний медиаторами боли) над механическим (периостального напряжения, компрессии нервных стволов и локальной опухолевой инвазии), что снижает возможности радионуклидной терапии [1, 6, 25]. Имеются работы, указывающие на целесообразность более раннего начала радионуклидной терапии [25]. Следует также помнить, что получены доказательства наличия противоопухолевого действия у самих РФП. В частности, такие исследования проводились у больных РПЖ, леченных ^{153}Sm EDTMP [22]. Исходя из этого, не стоит откладывать начало радионуклидной терапии при прогрессировании костных метастазов. При массивных поражениях костей, после многократных курсов лучевой и химиотерапии бывает серьезно нарушена кроветворная функция костного мозга, что повышает риск осложнений от применения радионуклидов. У самария-оксабифора, ^{153}Sm , как и у других терапевтических радиофармпрепаратов, миелосупрессия является практически единственным, но требующим внимания побочным действием. Вопрос стоимости лечения тоже заслуживает рассмотрения. В сравне-

нии со ^{89}Sr -хлоридом препараты на основе ^{153}Sm стоят дешевле [18, 25]. Регулярное применение бисфосфонатов, особенно таких дорогих, как зомета, по стоимости превосходит 2–4-кратные в течение года введения самария-оксабифора, ^{153}Sm . Однако если ориентироваться не на стоимость лечения, а на клиническую результативность, то наибольший эффект в терапии больных раком молочной железы с метастазами в кости следует ожидать от комбинации нескольких методов: гормонотерапии (при гормоночувствительности), химиотерапии, радионуклидной терапии, лечения бисфосфонатами и локального облучения отдельных очагов. При этом следует учитывать, что химиотерапия может быть радиосенсибилизатором и некоторые ее варианты (с невысокой миелотоксичностью) могут быть применены до введения радиофармпрепаратов. Бисфосфонаты не следует использовать за 2 и менее недель до введения радионуклидов, так как это уменьшит захват и фиксацию последних в костных метастазах [23]. Терапию бисфосфонатами лучше применить после радионуклидной терапии. Это позволяет повысить общую эффективность лечения [14, 23].

Выводы

1. Терапия самарием-оксабифором, ^{153}Sm является эффективным средством паллиативной терапии у больных раком молочной и предстательной железы с метастазами в кости.
2. Терапия самарием-оксабифором, ^{153}Sm позволяет улучшить качество жизни у данной категории больных.
3. Сцинтиграфия скелета, проводимая после введения самария-оксабифора, ^{153}Sm , позволяет следить за динамикой состояния у больных с метастазами в кости.
4. Положительная динамика по данным сцинтиграфии и рентгенографии позволяет говорить о способности препарата тормозить прогрессирование костных метастазов.
5. Препарат обладает умеренной миелотоксичностью, не требующей в большинстве случаев специального лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исакова М.Е. Проблема боли в онкологии // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 17.
2. Корытова Л.И., Сухов В.Ю., Шутко А.Н. и др. Применение "Метастрона" в лечении больных с костными метастазами: Пособие для врачей. СПб., 1997.
3. Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости // Паллиативная медицина и реабилитация. 2005. № 3.
4. Лелягин В.П. Опухоли молочных желез // Маммология. 2005. № 1. С. 14–22.
5. Ли Л.А. Клиника, диагностика и лечение метастазов рака молочной железы: Пособие для врачей. Л., 1990.
6. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости: Пособие для врачей. СПб., 1996.
7. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей // Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным / Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, О.П. Модникова. М., 2004. Т. 1. С. 493–541.
8. Модников О.П., Родионов В.В., Деньгина Н.В., Панченко С.В. Системная лучевая терапия костных метастазов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002. Т. 47, № 3. С. 38–44.
9. Нестеренко В.М., Новиков Г.А., Борисов В.И. Причины развития, типы и клинические проявления костных метастазов // Паллиативная медицина и реабилитация. 1998. № 6. С. 38–41.
10. Романова Л.Ф., Станякина Е.Е., Габуня Р.И. и др. Радиоиммунологический анализ при лечении болевого синдрома хлоридом стронция-89 у пациентов с метастазами в кости при раке предстательной и молочных желез // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2005. Т. 50, № 1. С. 56–61.
11. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Кодица Г.Е. Паллиативная терапия самарием-оксабифором, ^{153}Sm при метастатических поражениях костей // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2002. Т. 49, № 5. С. 61–69.
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 г. ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава. М., 2005. С. 20.
13. Шкала токсичности противоопухолевой терапии критерии CTC-NCIC. Видаль Специалист: Справочник серии "Онкология". Изд-во АстраФармСервис, 2003. С. 455.
14. Baczyk M., Baczyk E., Czepczynski R., Sowinski J. Sr-89 and palmdronate in palliative treatment of osteoblastic-osteolytic breast cancer bone metastases // World J. Nucl. Med. 2002. Vol. 1, Suppl. 2. P. 232.
15. Bishayee A, Rao D.V., Srivastava C et al. Marrow-sparing effects of ^{117m}Sn (4+) diethylenetriaminepentaacetic acid for radionuclide therapy of bone cancer // J. Nucl. Med. 2000. Vol. 41. P. 2043–2050.

16. Chakraborty S, Das T, Unni PR et al. ^{177}Lu labelled polyaminopshonates as potential agents for bone pain palliation // Nucl. Med. Communications. 2002. Vol. 23. P. 67-74.

17. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153- EDTMP in the palliative treatment of pain-ful bone metastases // World J. Nucl. Med. 2002. Vol. 1, № 1. P. 21-27.

18. Fettich J., Padhy A., Nair N. et al. Comparative clinical efficacy and safety of ^{32}P and ^{89}Sr in the palliative treatment of metastatic Bone Pain: results of an IAEA coordinated research project // World J. Nucl. Med. 2003. Vol. 2, № 3. P. 226-231.

19. Liepe K., Hlisch R., Kropp J. et al. Rhenium-188 HEDP in the palliative treatment of bone metastases // Cancer Biother. Radiopharm. 2000. Vol. 15, № 3. P. 261–265.

20. Nestaval A., Chodacki A., Rosendorf V. Atlas of Samarium Therapy. First edition. Praha, 2002.

21. Palmedo H., Bender H., Dierke-Dzierzon C., et al. Pain palliation with rhenium-186-HEDP in breast cancer patients with

disseminated bone metastases // Clin. Nucl. Med. 1999. Vol. 24. P. 643–648.

22. Serafini A.N., Kuker R.A., Fernandez G. et al. Evaluation of Sm-153 EDTMP as a Tumoricidal Agent in Prostate Cancer // World J. Nucl. Med. 2002. Vol. 1, Suppl. 2. P. 136.

23. Silberstein E.B., Buscombe J.R., Mc. Ewans A., Taylor A. T. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases // Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. 2003. P. 145–153.

24. Sinzinger H., Weiss K., Granegger S., Hajek C. Repeated low-dose vs. single higt-dose 153 EDTMP treatment. Advantages and disadvantages // World J. Nucl. Med. 2002. Vol. 1, Suppl. 2. P. 69.

25. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases // Alasbimn Journal, Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine, n17, sept. 2002.

Поступила 10.04.06