

Радионуклидная терапия в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в кости

В.В. Крылов, О.Б. Карякин, Б.Я. Дроздовский

ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающееся злокачественное заболевание у мужчин пожилого возраста. Вероятность его обнаружения в возрасте от 40 до 59 лет составляет 1:78 (1,28%), от 60 до 79 лет — 1:6 (15,6%), и показатели эти неуклонно растут. В целом около 3% мужчин имеют шанс умереть от этого заболевания. Наиболее частое осложнение течения заболевания — костные метастазы, которые развиваются у 33–85% больных [1]. Боль является наиболее частым симптомом при метастатическом поражении костей и встречается у 70–80% пациентов [1]. Во многих случаях болевой синдром — доминирующий фактор, ухудшающий качество жизни пациента [2]. Иногда это бывает единственной жалобой больного.

Болевой синдром при костных метастазах формируется в результате взаимодействия многих патогенетических факторов [1, 3–8], таких как:

1. Раздражение нервных окончаний медиаторами боли — простагландинами, кининами и гистамином в результате остеолитического процесса.
2. Стимуляция остеокластов опухолевыми медиаторами и активация костной резорбции.
3. Периостальное напряжение.
4. Патологические переломы.
5. Локальная опухолевая инвазия.
6. Компрессия и инфильтрация нервных стволов.
7. Рефлекторный мышечный спазм.

Методы лечения больных РПЖ с метастазами в кости

Существуют различные пути подавления болевого синдрома у пациентов с метастатическим поражением костей [1, 3–5, 9–12]: дистанционная лучевая терапия; бисфосфонаты; химиотерапия; гормонотерапия; симптоматическое лечение (обезболивающие препараты и др.); хирургическое лечение; радионуклидная терапия.

Лучевая терапия — традиционный и один из наиболее эффективных методов. Разработаны различные режимы локальной лучевой терапии, направленные на наиболее быстрое достижение лечебного эффекта. При этом методики фракционирования и величины доз в различных радиологических центрах значительно варьируют. Обзор данных литературы свидетельствует о высокой (примерно 85%) эффективности локальной лучевой терапии [1]. Метод весьма эффективен при единичных метастазах, однако при диссеминированных поражениях его возмож-

ности снижаются пропорционально количеству и распространенности метастатических очагов, в основном в связи с увеличением побочных эффектов [1, 3, 4]. Химиотерапию используют в лечении больных РПЖ. Однако ее возможности к моменту диссеминации процесса обычно бывают уже ограничены, и эффективность при метастазах в кости в большинстве случаев более низкая, чем при лечении опухоли первичной локализации. Гормонотерапия очень эффективна при лечении гормонозависимых опухолей, однако при гормонорезистентных формах или формировании такой резистентности она оказывается безрезультатной. Бисфосфонаты во многих случаях могут обеспечить существенное уменьшение болей, а также увеличение прочности костной ткани [1, 4, 5, 13, 14]. Имеются исследования, в которых показано, что бисфосфонаты могут способствовать торможению процесса костного метастазирования [13–15]. Для симптоматического обезболивания применяют анальгетики — от нестероидных противовоспалительных препаратов до наркотиков [3].

Радионуклидные методы

С конца 1980-х годов в развитых странах при лечении множественных костных метастазов стали активно применять радионуклидную терапию. Метод основан на способности некоторых β -излучающих препаратов накапливаться в костных метастазах или в пограничных зонах между опухолью и костью. Локальное «внутреннее» облучение β -частицами позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и таким образом обеспечить обезболивание [1, 2, 9, 11, 16, 17]. Наиболее выраженным накоплением радиофармпрепарата (РФП) является в очагах усиленной минерализации при остеобластических метастазах. При РПЖ преобладает именно этот тип метастазов, поэтому радионуклидную терапию применяют при данном заболевании наиболее активно.

Этот метод был впервые предложен еще в первой половине XX века, когда для снижения костных болей применяли ^{32}P и ^{89}Sr [18]. При первоначальных попытках наблюдалось немало осложнений (прежде всего миелотоксических), поэтому в последующие годы метод не имел широкого распространения. «Возрождение» остеотропной радионуклидной терапии произошло в 1980-х годах, после усовершенствования подходов как к производству препаратов, так и к процедуре лечения. В последние 20 лет этот

вид лечения распространен во многих радиологических и онкологических клиниках мира, спектр РФП значительно расширился [1, 7–9, 11, 17, 19–27]. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используют РФП на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu . 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 ^{89}Sr -хлориду метастрону (фирма «Амершам»). В ближайшее время в МРНЦ РАМН (Обнинск) планируется приступить к клиническим испытаниям еще одного нового отечественного РФП на основе ^{188}Re . Новизной и преимуществом его является прежде всего возможность генераторного получения прямо в клинике (как это сейчас происходит с препаратами на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$).

На сегодняшний день в мире создано несколько РФП, которые успешно применяются для терапии при костных метастазах РПЖ [7–9, 11, 17, 19, 20, 23–29]. В их основе лежат различные по своим ядерно-физическим свойствам радионуклиды, хотя во всех случаях радиотерапевтический эффект достигается за счет их β -излучения (см. таблицу). Эти препараты вводят внутривенно (только для ^{32}P возможно пероральное применение), а не локально в метастазы, поэтому многие называют этот вид лечения «системная лучевая терапия» или «системная радионуклидная терапия» [1]. Радионуклиды доставляются в патологические очаги различными транспортными соединениями (EDTMP, HEDP, DTPA и др.) или, как в случае с ^{89}Sr -хлоридом, фиксируются в костном матриксе вместо кальция.

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

Стронций-89 (^{89}Sr -хлорид)

Механизм действия ^{89}Sr -хлорида состоит в том, что Sr активнее, чем Ca, включается в процесс костеобразования и поэтому активно накапливается в очагах усиленной минерализации, что наблюдается в остеобластических метастазах. Среди используемых для терапии радионуклидов ^{89}Sr обладает наиболее высокой энергией β -излучения, что обеспечивает (особенно в сочетании с длительным периодом полураспада) мощное воздействие на метастатические очаги. Однако это же свойство является серьезным ограничением (также в сочетании с длительным периодом полураспада) для применения высо-

ких активностей из-за неизбежного облучения костного мозга с высоким риском панцитопении. Отсутствие γ -излучения в спектре этого препарата позволяет применять его амбулаторно с большей безопасностью для окружающих (β -излучение не выходит за пределы тела). С другой стороны, этим же свойством обусловлен и серьезный недостаток ^{89}Sr — невозможность наблюдать его накопление в очагах при помощи гамма-камеры и вообще проводить какой-либо радиометрический контроль. Длительный период полураспада (50,5 сут) создает хорошие возможности для хранения и перевозок, но является и серьезным ограничением по вводимой активности из-за возрастающей миелотоксичности. Препарат вводят внутривенно, стандартная доза — 150 МБк (1,5–2,2 МБк/кг). Готовые стандартные фасовки по 150 МБк, с одной стороны, удобны для введения. Однако очевидно, что пациенты могут иметь большие различия как по массе тела, так и по объемам костных поражений. Отсутствие удобной радиометрии для ^{89}Sr создает сложности в подборе индивидуальной дозировки для каждого пациента. По оценкам аналитиков, его производство обходится дороже, чем препаратов на основе ^{153}Sm и ^{32}P [16, 30]. Тем не менее это один из самых широко применяемых в мире РФП для паллиативной терапии при костных метастазах. Он производится как за рубежом (метастрон, «Амершам», ^{89}Sr -хлорид «Polatom», и др.), так и в России (^{89}Sr -хлорид, «Медрадиопрепарат»). Применяется амбулаторно. Его эффективность, по данным разных исследователей, оценивается от 70 до 80% [8, 9, 26, 27, 31–33]. Клинический эффект ^{89}Sr -хлорида начинает проявляться несколько позднее, чем более короткоживущих препаратов, обычно через 2–4 нед [8]. Длительность действия — до 6 мес и более, но это величина весьма вариабельная, как и у других препаратов [8, 9, 31, 34]. Так же как и для других радионуклидных препаратов, главным ограничением в применении ^{89}Sr -хлорида является его миелосупрессивность. Это, пожалуй, единственное серьезное побочное действие, на которое клиницистам всегда следует обращать внимание. Степень угнетения кроветворения находится в прямой зависимости от вводимой дозы препарата. Это же относится и к другим РФП, применяемым при терапии костных метастазов [8].

Самарий -153

(^{153}Sm -EDTMP — этилендиаминотетраметилефосфонат (лексидроном), самарий-оксабифор, ^{153}Sm)

По своей химической природе ^{153}Sm -EDTMP, самарий-оксабифор, ^{153}Sm являются фосфонатными соединениями, которые транспортируют радионуклид ^{153}Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в пограничных зо-

Основные характеристики радионуклидов, применяемых для терапии при костных метастазах РПЖ [8]

Радионуклидные препараты	Период полураспада, сут	Энергия β -излучения, МэВ максимальная	Энергия β -излучения, МэВ средняя	Энергия γ -излучения, кэВ
^{89}Sr (^{89}Sr -хлорид)	50,5	1,46	0,583	—
^{153}Sm (^{153}Sm -EDTM) (лексидроном), ^{153}Sm -оксабифор)	1,95	0,8	0,224	103 (28)
^{186}Re (^{186}Re -HEDP)	3,8	1,07	0,349	137 (9)
^{188}Re (^{188}Re -HEDP/ EDTMP)	0,71	2,12	0,780	155 (15)
^{32}P (^{32}P -ортофосфат)	14,3	1,70	0,695	—
^{33}P (^{33}P -ортофосфат)	25	0,25	0,077	—
^{117}Sn ($^{117\text{m}}\text{Sn}$ (+4) DTPA)	14,03	Конверсия электронов	0,129 0,153	159 (86)
^{177}Lu (^{177}Lu -EDTMP)	6,71	0,497 Конверсия электронов	0,133 0,014	113 (64)

Примечание. В скобках — проценты.

нах между костью и метастазами и в периферических участках костных метастазов [8, 11, 35, 36]. В этих зонах локально создаются высокие дозы β -излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухолевой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома [2, 8, 11, 28, 36, 37]. Препараты на основе ^{153}Sm широко применяются в клинической практике во всем мире. Они производятся различными компаниями в разных странах — «CIS Bio International» (Франция), «Lacomед» (Чехия), НИФХИ им. Карпова (Россия) и др. Безусловно, положительным свойством препаратов на основе ^{153}Sm является наличие в их спектре γ -излучения, что обуславливает возможность получения качественного скинтиграфического отображения на гамма-камере, позволяющего точно отследить накопление препарата в очагах поражения после его введения больному. При повторных введениях по данным скинтиграфии с ^{153}Sm можно судить о динамике процесса и успешности лечения. Но это свойство имеет и негативную сторону, так как наличие γ -излучения по российским законам требует госпитализации больных с введенным самарием-оксабифором, ^{153}Sm . Такое правило действует только в России. Во всем мире больные лечатся препаратами ^{153}Sm (как и всеми другими радионуклидами) в амбулаторном режи-

ме. Короткий период полураспада (менее 2 сут) позволяет использовать более высокие дозировки, что обеспечивает наиболее раннее наступление клинического эффекта и меньшую миелотоксичность [8]. Однако по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и неудобно далеко перевозить. Вводят препараты на основе ^{153}Sm внутривенно капельно из расчета 0,5–1,5 мКи/кг. Наиболее часто используется дозировка 1,0 мКи/кг. Обычно обезболивающее действие проявляется через несколько дней (5–10), хотя возможно и более отсроченное начало клинического эффекта [2, 11, 38]. Продолжительность подавления болей, как и у других препаратов, вариабельна, но обычно указывают 3–6 мес и более [2, 8, 39]. Эффективность в паллиативном лечении, отмеченная разными авторами, колеблется в среднем от 70 до 80 % [2, 8, 11, 34, 36, 38]. Так же как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным, но требующим внимания побочным эффектом. Препараты на основе ^{153}Sm , по оценке экспертов, стоят дешевле, чем ^{89}Sr -хлорид [8, 16].

Фосфор -32 (^{32}P - ортофосфат и полифосфат)

Механизм действия препаратов на основе ^{32}P построен на включении фосфата в гидроксиапатитные соединения в костной ткани. Этот процесс значительно активизирован в зонах патологической перестройки костной ткани в метастатических очагах, поэтому препарат усиленно накапли-

вается в области костных метастазов, особенно в периферических зонах, где костная перестройка максимальна. Поскольку фосфор активно включается в состав нуклеиновых кислот быстропролиферирующих клеток, а также в кортикальные зоны кости, имелись серьезные опасения, что токсичное влияние на костный мозг с возможными последствиями может превысить полученный эффект снятия боли [8, 16, 40]. Препараты ^{32}P были одними из первых применены не только для паллиативного лечения при костных метастазах, но и вообще в практике радионуклидной терапии [40]. Однако по описанной выше причине они не имели достаточно широкого распространения.

^{32}P -ортофосфат — единственный препарат для терапии при костных метастазах, который может быть применен не только внутривенно, но и *per os*. Поскольку паллиативное лечение обычно проводят пациентам, ранее получавшим внутривенно химиотерапию, что часто приводит к повреждению вен, нередко возникают дополнительные проблемы с внутривенными инъекциями РФП. В этой ситуации пероральный прием ^{32}P -ортофосфата делает его очень удобным в применении. Дозы для внутривенного капельного введения — 5–10 мКи, для перорального — 10–12 мКи. Эффект начинает реализовываться через 1–3 нед и длится 3–6 мес. По своей эффективности ^{32}P -ортофосфат практически не уступает более новым препаратам (на основе ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{117}Sn) [16, 21, 30, 40, 41]. Гематологическая токсичность у него более высокая, чем у других препаратов, но вполне допустима для того, чтобы широко использовать его в клинике [16, 30]. Отсутствие γ -излучения не позволяет проводить скинтиграфический контроль терапии. Относительно длительный период полураспада делает препарат удобным для перевозок и непродолжительного хранения. Применяется амбулаторно (за рубежом). В России не производится. Во времена СССР выпускался в Ташкенте. По стоимости, несомненно, это самый дешевый препарат среди всех известных в мире остеотропных радионуклидов [16, 30]. Это одна из причин, по которой эксперты рекомендуют его к использованию, особенно в странах, где медицина имеет финансовые проблемы [8, 16, 30].

Фосфор-33 (^{33}P -ортофосфат)

^{33}P испускает β -частицы с низкой энергией (средняя энергия 77 кэВ). Он может иметь преимущества над β -излучателями высоких энергий, находящимися в настоящее время в клиническом использовании, поскольку оказывает меньшее токсическое воздействие на костный мозг. Теоретические дозиметрические исследования по этому препарату на модели мышинного бедра, в которых использовался метод Монте-Карло, подтвер-

дили гипотезу о том, что низкоэнергетические β -излучатели могут создавать в костных очагах более высокие дозы при минимальном поражении костного мозга [21].

Рений-186

^{186}Re -HEDP – гидроксизтилидинадифосфонат (этидронат)

Этот препарат, как и ^{153}Sm -EDTMP, является меченым фосфонатным соединением, соответственно и механизм фиксации в костной ткани у него такой же. Отличие состоит в энергии β -излучения (она несколько выше) и в периоде полураспада (он более длительный; см. таблицу). Благодаря наличию γ -излучения, так же как и препараты на основе ^{153}Sm , позволяет получать хорошее скинтиграфическое изображение на гамма-камере. Это важно для полноценного контроля за лечением. В 2 раза более длительный, чем у ^{153}Sm , период полураспада делает ^{186}Re -HEDP более удобным для перевозок и короткого хранения. Применяемые в клинике терапевтические дозы обычно имеют диапазон от 1,295 до 2,960 МБк (35–80 мКи) [29, 31, 42–44]. При этом отмечена дозозависимая миелотоксичность [42]. Обезболивающий эффект обычно проявляется через 1–2 нед после введения препарата. Клиническая эффективность, по экспертным оценкам, составляет от 60 до 80% [8, 31, 42]. В России этот препарат не производится и не применяется.

Рений-188 – HEDP/EDTMP

^{186}Re -HEDP – гидроксизтилидина дифосфонат (этидронат); ^{188}Re -EDTMP – этилендиаминотетраметиленфосфонат

Важнейшей особенностью препаратов на основе ^{188}Re является возможность их генераторного получения. Это позволяет производить нужное количество препарата по мере необходимости прямо в клинике (как это сейчас происходит с диагностическими препаратами на основе $^{99\text{m}}\text{Tc}$). При этом снимаются вопросы, связанные с хранением и перевозкой, что делает его наиболее удобным для практического применения. По своей химической природе ^{188}Re -HEDP/EDTMP являются фосфонатными соединениями. Они фиксируются в очагах усиленной минерализации (метастазы), так же как ^{186}Re -HEDP или ^{153}Sm -EDTMP. Энергия β -излучения у ^{188}Re самая высокая среди радионуклидов применяемых в паллиативной терапии (см. таблицу). Короткий период полураспада (0,7 сут) позволяет избежать излишней миелотоксичности, хотя это побочное действие присутствует у любого из рассматриваемых РФП. Наличие γ -излучения дает возможность получать изображение на гамма-камере, контролируя концентрацию препарата в патологических очагах. В мировой практике накапливается опыт клинического использования препаратов на основе ^{188}Re [24, 25, 45–47].

В настоящее время в России эти препараты отсутствуют, но теоретические разработки и доклинические исследования по отечественному РФП на основе ^{188}Re уже проведены, и в ближайшее время в МРНЦ РАМН (Обнинск) планируется приступить к клиническим испытаниям. Появление таких препаратов в клинике можно рассматривать как «революционный прорыв» не только в паллиативной терапии костных метастазов, но и в радионуклидной терапии вообще.

Олово -117 ДТРА – диэтилентриаминпентаацетат

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

Это недавно созданный препарат. В основе его действия лежит конверсия электронов ^{117m}Sn (+4). Высвобождаемая при этом энергия (0,129 и 0,153 МэВ) является довольно низкой. Однако имеющийся клинический опыт применения этого препарата доказывает его хорошие возможности в паллиативной терапии костных метастазов [20, 44]. При этом побочные действия (миелосупрессия), несмотря на довольно длительный период полураспада (14 сут), у него менее выраженные, чем у других препаратов, особенно в сравнении с ^{32}P . Клиницисты, использующие ^{117m}Sn (+4) ДТРА, видят в этом важное преимущество, особенно в случаях повторных введений [20, 44]. Наличие γ -излучения позволяет выполнять гамма-сцинтиграфию в процессе терапии. Препарат не столь распространен, как ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{32}P , ^{186}Re . Наибольший опыт его применения имеется в США. В России препарат никогда не использовался.

Лютеций-177 (^{177}Lu – полиаминофосфонат)

Препарат на основе радиоактивного лантанида ^{177}Lu также недавно появился в арсенале радионуклидной терапии. Радиационное воздействие ^{177}Lu реализуется за счет относительно мягкого β -излучения (максимальная энергия — 0,497 МэВ) и электронной конверсии. Эти свойства и период полураспада 6,71 сут позволяют достигать хорошего паллиативного радиотерапевтического эффекта в сочетании с относительно низкой миелотоксичностью [7]. Так же как в случае с ^{117m}Sn , это особенно важно при повторных введениях. ^{177}Lu имеет γ -излучение, что позволяет получать изображение на гамма-камере. В России этот препарат никогда не применялся.

Показания и противопоказания для радионуклидной терапии сходны для разных РФП [2, 8, 9, 11, 35, 41, 48, 49].

Показания для радионуклидной терапии при костных метастазах [8]

1. Множественные метастазы в кости.
2. Болевой синдром.
3. Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.
4. Позитивные результаты остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов с ^{99m}Tc).

Противопоказания для радионуклидной терапии при костных метастазах [8]

1. Прогрессирующее снижение показателей крови:

- уровень тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}^*$;
- уровень лейкоцитов ниже $2,5 \cdot 10^9/\text{л}^*$.

(* Значения допустимых показателей различаются в разных исследованиях, для тромбоцитов — от 60 (!) до $150 \cdot 10^9/\text{л}$, для лейкоцитов — от 1,5 (!) до $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$).

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. Планируемая миелосупрессивная терапия.

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

Несмотря на уже довольно длительное применение радионуклидной терапии для паллиативного лечения, остается много дискуссионных вопросов, касающихся как общей стратегии, так и конкретной тактики лечения больных с костными метастазами.

Нет единого мнения по срокам начала радионуклидной терапии. Так, некоторые авторы считают, что β -излучающие вещества следует вводить в тех случаях, когда боль стала настолько сильной, что ограничивает движение и/или требуется введение обезболивающих средств [17, 50]. Однако есть работы, показывающие целесообразность более раннего начала радионуклидной терапии [8, 33, 51]. Группой португальских исследователей показана зависимость результативности лечения от обширности поражений. 105 больным раком простаты была проведена терапия ^{89}Sr -хлоридом. Эффективность зависела от количества костных метастазов. При числе метастазов менее 6 отмечен 90% эффект, при большем их количестве он снижался до 72%. Авторы рекомендуют начинать введение РФП тогда, когда количество очагов в костях еще невелико [33].

Нет точных данных об эффективности лечения при бессимптомных метастазах, поэтому еще не решен окончательно вопрос о том, насколько оно способно отсрочить возникновение сильных болей в костях. Однако имеются сведения о наличии противоопухолевой активности самих РФП. На основании наблюдения за уровнем опухолевых маркеров (простатспецифический антиген — ПСА) сделаны выводы о наличии противоопухолевой активности радионуклидных препаратов, которая реализуется посредством «внутреннего облучения метастазов». В одном из таких исследований, вы-

полненных в США, у 14 больных раком простаты с метастазами в кости был прослежен уровень ПСА после однократного введения $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Через 1 мес у 1 пациента он снизился более чем на 50%, у 3 — более чем на 20%, у 3 — наблюдалась стабилизация уровня ПСА [51].

По поводу подбора вводимой активности существует довольно много разноречивой информации. Обычно ее рассчитывают на массу тела пациента, а иногда и вовсе пренебрегают расчетом. Так, например, при применении ^{89}Sr -хлорида часто используют стандартную активность для всех больных. Некоторые исследователи рекомендуют вычислять активность, беря за основу массу тела худого человека, уменьшая ее для пациентов с азотемией и немного увеличивая для больных с рассеянными обширными метастазами. Данных, безоговорочно подтверждающих пользу от увеличения вводимой активности, нет. Но есть исследования, показывающие, что повышенные дозы РФП вызывают миелотоксичность [2, 21, 35, 49]. Так, например, зависимость «доза—эффект» при применении РФП с паллиативной целью изучали в крупном многоцентровом рандомизированном слепом контролируемом исследовании эффективности и токсичности $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. Обследованы 417 больных (среди них 112 больных раком простаты) с метастазами в кости и болевым синдромом, стабильным гематологическим профилем, без признаков спинальной компрессии, с ожидаемой продолжительностью жизни более 16 нед. Были выделены 3 группы. В 1-й группе $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ вводили по 0,5 мКи/кг, во 2-й — по 1,0 мКи/кг, в 3-й — по 1,5 мКи/кг. Результаты оказались парадоксальными. Снижение боли в течение 4 мес отмечено во всех группах с незначимыми различиями, однако гематологическая токсичность сильно зависела от вводимой дозы (пропорционально увеличивалась) [2].

Ряд австрийских авторов, создателей «Венского протокола лечения больных раком простаты с костными метастазами», показали целесообразность дробного введения небольших доз радионуклидов. Они считают, что повторные введения $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ по 30 мКи (это в 2–3 раза меньше обычной дозы) 5 раз за 3 мес имеют преимущества перед традиционным однократным введением дозы 1,0 мКи/кг. В исследовании отмечено более выраженное обезболивание и меньшая гематологическая токсичность, чем при стандартном способе [52].

Нет объективных доказательств, свидетельствующих о том, что какой-либо РФП лучше или хуже, чем другие, подавляет болевой синдром. Есть работы, в которых показаны различия в миелотоксичности [2, 8, 30, 52]. По экспертным оценкам, наибольшей миелотоксичностью обла-

дают препараты на основе ^{32}P , наименьшей — на основе $^{117\text{m}}\text{Sn}$ и ^{177}Lu [7, 8, 16, 30, 44, 52]. Однако для практического применения еще следует учитывать стоимость, доступность, удобство доставки. По совокупности полезных признаков препараты на основе ^{188}Re в перспективе могут стать наиболее удачными.

При этом есть данные, убеждающие в необходимости иметь в арсенале различные РФП. Например, имеются исследования, показывающие, что можно достичь хорошего эффекта радионуклидной терапии даже при неудачной первой попытке, если сменить препарат. Так, группой итальянских исследователей было показано следующее. 80 больным раком простаты был введен ^{89}Sr -хлорид. У 10 (12,5%) из них болевой синдром прогрессировал, несмотря на лечение. Им был введен $^{153}\text{Sm-EDTMP}$. У 9 из 10 пациентов боль уменьшилась более чем на 50% в течение 7,6 мес. У 3 из них при рентгенографии выявлены репаративные процессы в очагах деструкций в костных метастазах [53].

По поводу повторных введений радионуклидов имеются следующие рекомендации. Через 12 нед и более после первой инъекции лечение можно повторить, если показатели крови выше описанных в разделе «Противопоказания». Боль может эффективно сниматься при повторных введениях (есть пациенты, которым РФП вводили 7 раз), однако при каждом последующем введении возрастает риск поражения костного мозга. Снижение боли при повторном введении РФП может наблюдаться даже тогда, когда первая инъекция не дала никаких результатов [49].

Перед проведением радионуклидной терапии (не позднее чем за 8 нед) следует выполнить диагностическую сцинтиграфию костей, при которой должна быть выявлена гиперфиксация в метастатических очагах. Если по данным рентгенографии метастазы имеют остеолитический характер, но при остеосцинтиграфии отмечается повышенное накопление изотопа в очагах, проведение терапии остеотропными РФП является целесообразным, потому что лечебные препараты, так же как и диагностические, будут накапливаться в метастатических очагах [49].

У радионуклидной терапии, помимо миелотоксичности, есть еще один побочный эффект — усиление («прилив») болей в течение 72 ч после инъекции (как очень редкое исключение — в период до 21 дня после нее), которое может продолжаться 2–5 дней. Лечение заключается в назначении или повышении дозы анальгетиков, если в этом есть необходимость [9, 11, 49].

Таким образом, применяемые в мире методы радионуклидной терапии хорошо зарекомендовали

себя в паллиативном лечении больных РПЖ с костными метастазами. По своей клинической эффективности они не имеют принципиальных отличий друг от друга. Миелотоксичность является основ-

ным ограничением в использовании этих препаратов. Имеющиеся перспективные разработки свидетельствуют о возможностях дальнейшего развития этого метода лучевой терапии.

Литература

1. 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. Чисова, О.П. Модникова. — М., 2004. — Т. 1. — С. 493–541.
2. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153-EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases // World J. Nucl. Med. — 2002; 1 (1):21–27.
3. Исакова М.Е. Проблема боли в онкологии // РМЖ. — 2000. — Т. 8, №17.
4. Кондратьева А.П. Новое в лечении костных метастазов // РМЖ. — 1999. — Т.7, №10.
5. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. Пособие для врачей. — СПб., 1996.
6. 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.
7. Chakraborty S., Das T., Unni P.R. et al. ^{177}Lu labelled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation // Nuc. Med. Communications. — 2002; 23: 67–74.
8. Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases // Alasbimn J. Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine. — 2002; Sept. 17.
9. Корытова Л.И., Сухов В.Ю., Шутко А.Н., Карелин М.И., Хозова Т.В. Применение «Метастрона» в лечении больных с костными метастазами. Пособие для врачей. — СПб., 1997.
10. Ли Л.А. Клиника, диагностика и лечение метастазов рака молочной железы. Пособие для врачей. — Л., 1990.
11. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Кодина Г.Е. Паллиативная терапия самарием-оксабиформом, ^{153}Sm при метастатических поражениях костей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2002. — Т. 48, №4.
12. Cleeland Ch.S., Conin R., Hotfield H.K. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer // N. Eng. J. Med. — 1994; 330:592–596.
13. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases // Cancer Res. — 2000; 60:2949–2954.
14. Nussbaum S.R., Younger I. et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages // Am. J. Med. — 1993; 95:297–304.
15. Coleman R.E., Purohit O.P. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases // Cancer. Treat. Rev. — 1993; 19:79–103.
16. Fetti J., Padhy A., Nair N., Morales R. 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 Nucl. Med. — 2003; 2 (3):226–231.
17. Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer // Curr. Probl. Cancer. — 1997; 21 (3), 129–183.
18. Hoefnagel C.A., Clarke S.E.M., Fischer M. et al. Radionuclide therapy practice and facilities in Europe // Eur. J. Nucl. Med. — 1999; 26: 277–282.
19. Anderson P.M., Wiseman G.A., Dispenzieri A. et al. High-dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases // J. Clin. Oncol. — 2002; 20:1, 189–196.
20. 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; 41:2043–2050.
21. Goddu S.M., Bishayee A., Bouchet L.G. et al. Marrow toxicity of ^{32}P versus ^{32}P -Orthophosphate: implications for therapy of bone pain and bone metastases // J. Nucl. Med. — 2000; 41:5, 941–951.
22. Ketring A. ^{153}Sm -EDTMP and ^{186}Re -HEDP as bone therapeutic radiopharmaceuticals // Nucl. Med. Biol. — 1987; 14:223–232.
23. Krishnamurthy G.T., Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium // J. Nucl. Med. — 2000; 41 (4):688–691.
24. Liepe K., Hliscs R., Kropp J. et al. Rhenium-188 HEDP in the palliative treatment of bone metastases // Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals. — 2000; 15(3):261–265.
25. Maxon H., Schroder L., Washurn L. Rhenium-188 HEDP for treatment of osseous metastases // J. Nucl. Med. — 1998; 39:659–663.
26. Mc Ewan A.J. et al. A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron in patients with prostate cancer metastatic to bone // Eur. Urol. — 1994; 26 (1):26–31.
27. Schmelzer H., Bastin K. Strontium-89 for symptomatic metastatic prostate cancer in bone: Recommendations for hospice patients // The Hospice J. — 1996; 11:2–10.
28. Holmes R. [^{153}Sm] EDTMP: A Potential Therapy for Bone Cancer Pain // Seminars in Nucl. Med. — 1992. — V. XXII, №1. — P. 41–45.
29. Oh S.J., Won K.S., Moon D.H. et al. Preparation and biological evaluation of ^{188}Re -ethylenediamine-N,N,N',N'-tetrakis (methylenephosphonic acid) as a potential agent for bone pain palliation // Nucl. Med. Communications. — 2002; 23:75–81.
30. Nair N. Relative efficacy of ^{32}P and ^{89}Sr in palliation in skeletal metastases // J. Nucl. Med. — 1999; 40:256–261.
31. 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; 24:643–648.
32. Robinson R.G., Spicer J.A., Preston D.F. et al. Treatment of metastatic bone pain with strontium-89 // Nucl. Med. Biol. — 1987; 14:219–222.
33. Sevilla A., Salgado L., Fonseca A.T., Vieira M.R. Is early Sr-89-Therapy useful in prostate cancer patient with bone metastasis? // World J. Nucl. Med. — 2002; 1 (2): 276.
34. Resche I., Chatal J.-F., Pecking A. et al. A dose-controlled study of ^{153}Sm -Ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases // Eur. J. Cancer. — 1997; 33(10):1583–1591.
35. Bayouth J.E., Macey D.J., Kasi L.P., Fossella F.V. Dosimetry and Toxicity of Samarium-153-EDTMP Administered for Bone Pain Due to skeletal metastases // J. Nucl. Med. — 1994; 35: 63–69.
36. Eary J.F., Collins C., Stabin M. et al. Samarium-153-EDTMP biodistribution and dosimetry estimation // J. Nucl. Med. — 1993; 34:1031–1036.
37. Farhangi M., Holmes R.A., Volkert W.A. et al. Samarium-153-EDTMP: pharmacokinetic, toxicity and pain response

using an escalating dose schedule in treatment of metastatic bone cancer // J. Nucl. Med. — 1992; 33:1451–1458.

38. Collins C., Eary J.F., Donaldson G. et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial // J. Nucl. Med. — 1993; 34:1839–1844.

39. Sciuto R., Tofani A., Festa A. et al. Short and long-term effects of ¹⁸⁶Re-1, 1-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases // J. Nucl. Med. — 2000; 41:647–654.

40. Kaplan E. Historical development of P-32 in bony therapy / Spencer R.P. (ed): Therapy in Nuclear Medicine. — Philadelphia, PA, Saunders, 1978. — P. 237–249.

41. Johnson D.E., Haynie T.P. Phosphorus-32 for untreatable pain in carcinoma of prostate. Analysis and androgen primary, parathormone, rebound and combination therapy // J. Urol. — 1977; 9:137–139.

42. Han S. H., de Klerk J.M.N., Tan.S. et al. The Placorhen Study: a double-blind, placebo controlled, randomized radionuclide study with Re-186-Etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases // J. Nucl.

Med. — 2002. — V. 43., №9. — 1150–1156.

43. Limouris G., Shukia S., Manetou A. et al. Rhenium-186-HEDP-palliative treatment in disseminated bone metastases due to prostate cancer // Anticancer Res. — 1997; 17:1699–1704.

44. Srivastava S.C., Atkins H.L., Krishnamurthy G.T. et al. Treatment of metastatic bone pain with tin-117m stannic diethylenetriamine pentaacetic acid: a phase I/II clinical study // Clin. Cancer Res. — 1998; 4:61–68.

45. Lin W.-Y., Lin C.-P., Yeh S.-J. et al. Rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator-produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases // Eur. J. Nucl. Med. — 1997; 24:590–595.

46. Lewington V.J. Cancer therapy using bone-seeking isotopes // Phys. Med. Biol. — 1996; 41:2027–2042.

47. Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. Dose escalation study with Re-188 HEDP in prostate cancer patients with osseous metastases // J. Nucl. Med. — 1999; 5:218P.

48. Mertens W.C., Stitt L., Porter A.T. Strontium-89 therapy and relief of pain in

patients with prostatic carcinoma metastatic to bone: A dose response relationship // Am. J. Clin. Oncol. — 1993; 16(3): 238–242.

49. 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.

50. Robinson R.G. Radionuclides for the alleviation of bone pain in advanced malignancy // Clin. Oncol. — 1986; 5:39–49.

51. Serafini A.N., Kuker R.A., Fernandez G. et al. Evaluation of Sm-153 EDTMP as a Tumorcidal Agent in Prostate Cancer // World J. Nucl. Med. — 2002; 1 (2):136.

52. Sinzinger H., Weiss K., Granegger S., Hajek C. Repeated low-dose vs. single high-dose 153 EDTMP treatment. Advantages and disadvantages // World J. Nucl. Med. — 2002; 1 (2):69.

53. Ferretti G., Povolato M., Bissoli S. 89-SrCl and 153-Sm EDTMP radiometabolic treatment of metastatic bone pain (MBP) in prostate cancer (PC): our experience // Alasbimn J. — Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine. — 2002; sept. 17.



В М Е С Т Е П Р О Т И В Р А К А

МЕДИЦИНСКИЙ САЙТ «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Главный редактор — **Нина Уманская**
e-mail: nina@netoncology.ru
тел.: 8 (903) 971-46-49

Уважаемые читатели!

Профессиональный медицинский сайт «Вместе против рака» www.netoncology.ru предлагает вам информационное сотрудничество.

Цели Интернет-издания:

- ✓ объединение онкологов и врачей других специальностей, студентов медицинских вузов для того, чтобы члены сообщества могли своевременно получать всю необходимую научную информацию, обмениваться профессиональным опытом, находить полезные контакты, быть в курсе текущих событий в сфере онкологии;
- ✓ информационная поддержка специалистов, исследующих и применяющих традиционные методы лечения онкологических заболеваний;
- ✓ помощь онкологическим больным.

На сайте вы найдете статьи специалистов о новейших методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, способах реабилитации, современных лекарственных препаратах, клинических испытаниях, справочную информацию. Рубрики представляют онкологи из ведущих медицинских

учреждений страны: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ урологии МЗ РФ, НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко и др. В свободном доступе публикуются материалы Московского онкологического общества и Всероссийского научного общества онкологов С.-Петербурга и Ленинградской области.

Работает форум специалистов, где в режиме on-line можно задавать вопросы коллегам, делиться профессиональным опытом, рассказывать об интересных случаях из практики, обсуждать статьи. Получить профессиональный совет можно также, направив письмо по адресу:

wpr-spec@netoncology.ru

Редакция Netoncology.ru готова разместить ваши научные работы, а также информацию о клинике, кафедре, организации, сайте и т.д. В разделах **Новости, Съезды, конференции** могут быть анонсы ваших мероприятий. Для зарегистрированных пользователей работает рассылка новостей, приглашений на конференции и других материалов. На сайте можно подписаться на печатные издания «МАММОЛОГИЯ», «ОНКОУРОЛОГИЯ», «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА».

Немало полезной информации для пациентов. На вопросы онкологических больных и их близких отвечают высококвалифицированные специалисты.

**Ждем вас на страницах Интернет-издания
«Вместе против рака»**