

ПАЛЛИАТИВНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Д.А. Джужа, Д.Л. Саган
Национальный институт рака, г. Киев

Радионуклидная терапия (РТ) представляет собой системный неинвазивный способ лучевого лечения, характеризующийся селективным созданием поглощенных доз в тканях-мишенях и незначительными (по сравнению с химиотерапией и дистанционной лучевой терапией) непосредственными и отдаленными побочными эффектами. Одно из основных направлений РТ — паллиативное лечение костных метастазов.

Показаниям к применению РТ костных метастазов является болевой синдром, который не устраняется химиотерапией, гормонотерапией или анальгетиками, а распространенность процесса не позволяет провести локальную дистанционную лучевую терапию. В этих случаях внешнее облучение всего тела или его половины в дозе 8 Гр может обеспечить положительный эффект приблизительно у 80 % больных, однако при этом возможны значительные побочные эффекты, особенно желудочно-кишечные и гемопоэтические. РТ менее инвазивна, лучше переносится и создает аналогичный эффект [18].

Главной задачей РТ является облегчение болей, восстановление двигательной функции, уменьшение приема анальгетиков и улучшение качества жизни. Метод применяется при метастазах различных новообразований, но основные первичные опухоли, при которых обеспечивается эффективное лечение, — рак грудной железы, предстательной железы, легких. По данным [14], при применении ^{186}Re -ОЭДФ, $^{89}\text{SrCl}_2$ и ^{153}Sm -ЭДТМФ общая эффективность лечения костных метастазов рака грудной железы составила 75%, рака предстательной железы — 83%, легких — 66%, других злокачественных новообразований (рака мочевого пузыря, толстого кишечника, матки, почки) — 16 %. Необходимое условие для проведения РТ — интенсивное накопление остеотропных радиофармпрепаратов (РФП), меченных ^{99m}Tc , в местах костных болей.

Оптимальный радионуклид для лечения костных метастазов должен обладать определенными физическими характеристиками — быть бета-излучателем с энергией частиц, обеспечивающей максимальный пробег в костной ткани до 5 мм, иметь низкоэнергетическое гамма-излучение для скинтиграфической визуализации и дозиметрии, достаточно короткий период полураспада. Препарат-носитель должен обеспечивать высокое избирательное накопление радионуклида в метастатических очагах при минимальных лучевых нагрузках на костный мозг, быстро выводиться из органов и здо-

ровой костной ткани почками во избежание накопления его в желудочно-кишечном тракте [1].

Первыми в онкологической практике для лечения костных метастазов в 1930-х годах начали применяться химические соединения фосфора-32 и стронция-89.

В 1960 — 80-х широко использовался ^{32}P -ортофосфат ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). Фосфор-32 — бета-излучатель, $E_{\beta\text{max}} = 1,71$ МэВ, $T_{1/2} = 14,3$ суток, максимальный пробег бета-частиц в тканях — 8,7 мм. РФП вводился перорально однократно или фракционно суммарной активностью 300—800 МБк. Эффективность лечения составляла 50—80 % при длительности безболевого ремиссии от нескольких месяцев до 1-2 лет. Терапевтический эффект зависел от распространенности и вида деструкции: при ограниченном процессе и остеобластических формах эффект был значительно лучше, чем при диффузных поражениях и литических метастазах. Применение РФП связано с достаточно выраженной миелосупрессией, обусловленной включением фосфора-32 в метаболизм клеток костного мозга [2].

Большее распространение в мировой практике получило лечение костных метастазов хлоридом стронция-89 ($^{89}\text{SrCl}_2$) в связи с его меньшей миелотоксичностью и возможностью амбулаторного применения. ^{89}Sr — чистый бета-излучатель, $T_{1/2} = 50,6$ суток, $E_{\beta\text{max}} = 1,46$ МэВ, $E_{\beta\text{m}} = 0,583$ МэВ, максимальный пробег бета-частиц в тканях — 8 мм, средний пробег в костной ткани — 1,5 мм. РФП вводится внутривенно активностью 110—180 МБк. Через 90 суток после введения 11—88 % активности фиксируется в скелете пропорционально объему метастатического остеобластического поражения [7, 33]. Инкорпорированный в костных метастазах ^{89}Sr подвергается метаболизму как часть кальциевого пула, задержка радионуклида в участках поражения составляет более 100 дней. В нормальной костной ткани накопление ^{89}Sr в 5—10 раз меньше, он активно выводится в течение 14 суток. Согласно оценкам [36], создаваемая поглощенная доза в метастазах составляет 6—61 сГр/МБк, по данным [8] — 21—231 сГр/МБк. Применение 111 МБк ^{89}Sr вызывает лимфоцитарные хромосомные повреждения, сопоставимые с теми, которые возникают при внешнем облучении в дозе 53 сГр [28].

Применение ^{89}Sr активностью 150 МБк у больных с костными метастазами рака предстательной железы привело к улучшению качества жизни у 65 % больных, уменьшению болей в 78 % (полный эффект — в 31 %), уменьшению приема анальгетиков в 60 %. Анальгезирующий эффект начинал про-

являться в среднем через 15 дней (3—37 дней) и длился от 0,3 до 18 месяцев (медиана — 2,5 месяцев) [38]. В группе больных с костными метастазами различных опухолей (преимущественно рака грудной железы, предстательной железы, легких) умеренный эффект получен у 40,7%, выраженный — у 47,5%, полный эффект — у 7,6%. Средняя длительность безболевого периода — $3,3 \pm 2,28$ месяцев [20]. Радиотерапия ^{89}Sr может быть повторена без увеличения токсичности. Второй курс менее эффективен, чем первый, вероятно, в результате прогрессирования процесса, но оказывал действие у 75% больных. Выраженная лейкоцитомбоцитопения отмечается в 4—5% случаев [19, 38]. Регистрация гамма-камерой тормозного излучения, создаваемого бета-частицами ^{89}Sr , позволяет визуализировать и количественно оценивать накопление РФП в пораженных участках скелета [17].

В последнее десятилетие, наряду с апробированными ^{32}P -ортофосфатом и ^{89}Sr -хлоридом, получили широкое распространение ^{153}Sm -этилендиаминтетраметилдендифосфонат (^{153}Sm -ЭДТМФ, ^{153}Sm -EDTMP) и ^{186}Re -гидроксиэтилендендифосфонат (^{186}Re -ОЭДФ, ^{186}Re -HEDP), ^{188}Re -ОЭДФ, (^{188}Re -HEDP). Проведена оценка и получены достаточно высокие результаты применения таких РФП, как ^{117}mSn -диэтилентриаминпентауксусная кислота (^{117}mSn -ДТПА, ^{117}mSn -DTPA), ^{90}Y -ЭДТМФ (^{90}Y -EDTMP), ^{166}Ho -(1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетраметилдендифосфоновая кислота) (^{166}Ho -ТЦДТМФ, ^{166}Ho -DOTMP).

Рений-186 и самарий-153 могут быть получены на реакторах путем облучения нейтронами обогащенных ^{185}Re и ^{152}Sm при относительно небольшой себестоимости.

Рений-186 имеет период полураспада 3,77 дня, излучает бета-частицы с максимальной энергией 1,08 МэВ и гамма-кванты с энергией 137 кэВ. Гамма-излучение позволяет получать изображения распределения ^{186}Re и проводить дозиметрию. Показана хорошая корреляция между изображениями, полученными с ^{186}Re -ОЭДФ и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МДФ.

Для лечения костных метастазов ^{186}Re -ОЭДФ применяется активностью 0,9 — 1,4 Гбк. По данным [26], поглощенные дозы в костной ткани и красном костном мозге после внутривенного введения 1480 Мбк рения-186 составляли $2,98 \pm 1,9$ мГр/Мбк и $0,017 \pm 0,0094$ мГр/Мбк, что указывает на возможность повторного применения для достижения выраженного паллиативного эффекта.

Выраженный противоболевой эффект при применении ^{186}Re -ОЭДФ наблюдался у 79% больных, полный эффект — у 17%. Эффект лечения отмечался уже через неделю у 80% пациентов, что обуславливалось высокой мощностью дозы в первые дни в связи с коротким периодом полураспада. Побочные эффекты незначительны: преходящие болевые реакции, минимальное снижение уровня тромбоцитов и лейкоцитов через 3 недели [18]. По данным [37], эффект паллиативной терапии рением-186 зависит от количества костных метастазов и выше при немногочисленных поражениях. В группе больных с менее 5 очагами анальгезирующей

эффект был достигнут у 100% больных с раком простаты, раком грудной железы, матки, 80% больных раком легких и 72,7% больных с другими опухолями. В группе с более чем 5 поражениями положительный результат достигнут у 78,9% больных с раком предстательной железы, у 68,7% раком грудной железы, у 72,7% раком легких, у 71,4% другими опухолями.

Эффективность лечения костных метастазов рака простаты стронцием-89 и рением-186 практически одинакова, выраженный противоболевой эффект РТ отмечался у 55 — 60% больных. Не было существенных различий в длительности ремиссии (средняя продолжительность — $5,0 \pm 3,5$ месяцев) и выраженности гематологических реакций [4, 39]. Комбинированное применение ^{186}Re -ОЭДФ и бисфосфонатов повышает анальгетический эффект [21].

Разработка коммерческих генераторов $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ ($T_{1/2} = 69,4$ суток) позволила получать в лабораторных условиях высокие активности рения-188, который может быть связан с ОЭДФ и использоваться как аналог ^{186}Re -ОЭДФ для лечения костных метастазов. Рений-188 является бета-гамма-излучателем, $E_{\beta\text{max}} = 2,1$ МэВ, $E_{\gamma} = 155$ кэВ, $T_{1/2} = 17$ ч. Максимальный пробег бета-частиц в тканях — 11 мм, при средней глубине проникновения — 3,8 мм, что является оптимальным для паллиативной терапии костных метастазов. Энергия гамма-излучения позволяет одновременно контролировать лечение [12]. При введении ^{188}Re -ОЭДФ активностью 2700—3459 Мбк средняя доза в костных метастазах составляла 9,5 Гр (1,2 — 17,6 Гр), на костной поверхности — 2,4 Гр (1,8—2,5 Гр), в костном мозге — 1,8 Гр (1,3—2,6 Гр) [22].

Применение ^{188}Re -ОЭДФ при костных метастазах рака предстательной железы в дозе 1,3 — 4,4 Гбк позволило получить лечебный эффект у 60 — 75% пациентов при средней длительности ремиссии 7—8 недель, начало действия — 5—18 дней. 80% больных улучшили качество жизни, 73—81% уменьшили прием анальгетиков [11, 12, 25, 30].

Наиболее существенные побочные эффекты применения рения-188 — тромбопения и лейкопения. Максимальное снижение тромбоцитов при дозах 1,3, 2,6, 3,3 и 4,4 Гбк соответственно 0—17%, 28—40%, 34—60% и 52—86%. Обычно показатели крови восстанавливаются в течение месяца [12, 25].

В эксперименте показана возможность мультимодальной терапии костных метастазов с использованием меченных рением-188 соединений бисфосфонатов с химиопрепаратами (гемцитабин) [16].

Экономическая эффективность применения ^{188}Re -ОЭДФ зависит от количества больных, пролеченных активностью из одного генератора. Терапия 2—3 больных каждый месяц обеспечивает такую же экономическую эффективность, как и применение рутинных РФП. Для получения необходимой активности генератор может элюироваться каждые 2—3 дня. Процедура мечения рением-188 и контроль качества занимают около часа и могут проводиться специально обученным лаборантом [12].

Самарий-153 является смешанным бета-гамма-излучателем с периодом полураспада 1,95 суток, $E_{\beta_{\max}} = 0,81$ МэВ, $E_{\gamma} = 103$ кэВ, пробег бета-частиц в тканях — до 3 мм. Гамма-излучение радионуклида позволяет проводить визуализацию и дозиметрию. ^{153}Sm -ЭДТМФ применяется внутривенно в дозе 18,5 — 37 МБк/кг. Более высокие активности могут вызывать усиление побочного действия без видимого увеличения противоболевого эффекта.

Применение ^{153}Sm -ЭДТМФ вызывает выраженное облегчение болей, которое достигается через 1 — 4 недели у 65 — 81 % больных и может сохраняться на протяжении 4 — 35 недель [5, 9, 13, 15, 23, 31]. Согласно исследованиям [6], при однократном применении РФП в дозе 37 МБк/кг полное устранение болей было достигнуто у 33,3 % больных, значительное уменьшение — у 39,3 %, отсутствие эффекта — у 27,2 %. В 3,03% при раке молочной железы наблюдалась полная регрессия поражения, в 9,09% — частичная. Назначение ^{153}Sm -ЭДТМФ в дозе 37 МБк/кг при костных метастазах вызвало значительное улучшение качества жизни у 60% больных раком простаты и 40% больных раком грудной железы [3].

В ряде исследований [32, 40] отмечается положительная корреляция между эффектом лечения и вводимой активностью самария-153, в то же время исследователями [15] не обнаружено различия в результатах лечения у больных, получавших 18,5, 37,0 и 55,5 МБк/кг. Хороший терапевтический эффект отмечался во всех случаях, когда достигалась очаговая поглощенная доза 10 Гр и более [19].

Повторные курсы ^{153}Sm -ЭДТМФ могут проводиться до 4-х без осложнений; такой подход позволяет не только контролировать боль, но и способен вызывать цитолитический эффект, вплоть до полной регрессии. По данным [29], при многократном применении (2—4) полное устранение болей у больных раком предстательной железы наблюдалось у 40,7%, значительное уменьшение — у 48,1%, отсутствие эффекта — в 11,1%. В 25,9% уменьшение числа и размеров метастазов подтверждено рентгенологически. Терапия эффективна как при ограниченных, так и при диффузных поражениях.

Совместное применение ^{153}Sm и ^{89}Sr позволяет создавать в костных остеобластических метастазах рака предстательной железы дозы около 4500 сГр \pm 40 %, в смешанных метастазах рака грудной железы — 3000 сГр \pm 35 %, остеолитических метастазах рака легкого — 550 сГр \pm 40 %, что приближается к величинам доз, создаваемых при дистанционной лучевой терапии — 3500—6500 сГр [34]. Показана возможность эффективного и безопасного применения у больных с костными метастазами ^{153}Sm -ЭДТМФ совместно с бисфосфонатами (золендроновой кислотой) [10].

Основным побочным эффектом лечения ^{153}Sm -ЭДТМФ является временная миелотоксичность, проявляющаяся лейкопенией у 33 — 61% больных и тромбоцитопенией у 22 — 67% с надиром на 3-4-й неделях. Отмечается тенденция нарастания частоты и длительности токсических эффектов с увеличением вводимой активности РФП. Уровни клеток крови восстанавливаются постепенно, не тре-

буя дополнительной терапии. Гематологическое лечение необходимо только в тех случаях, когда изменения показателей крови были еще до лечения [15, 19].

Перспективным РФП для терапии костных метастазов может быть $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -ДТПА. Выраженный анальгезирующий эффект при относительно низкой миелотоксичности был получен у 80 % больных после однократного введения 370—740 МБк/кг препарата [24].

Согласно данным [1], поглощенные дозы в костном мозге при применении $^{89}\text{SrCl}_2$ составляют 13,5—15,7 мГр/МБк, ^{32}P -ортофосфата — 10 мГр/МБк, ^{153}Sm -ЭДТМФ — 1,0 — 1,6 мГр/МБк, $^{117\text{m}}\text{Sn}$ -ДТПА — 3,2 — 7,3 мГр/МБк, ^{186}Re -ОЭДФ — 0,8 мГр/МБк, ^{188}Re -ОЭДФ — 0,5 — 0,61 мГр/МБк. Таким образом, лучевые нагрузки на костный мозг на единицу введенной активности при применении ^{88}Re в 1,7 — 3 раза меньше, чем при ^{153}Sm , и в 20—30 раз, чем при ^{89}Sr .

Основные характеристики РФП, применяемых для лечения костных метастазов, приведены в таблице.

В целом можно заключить, что все рассмотренные РФП имеют эквивалентную эффективность и вызывают ослабление метаболических костных болей у 60 — 80 % больных. Анальгезирующий эффект обычно начинается через 1—3 недели после применения лечебной активности и может длиться от 1 до 18 месяца, в среднем 2—5 месяцев. У 10—35 % больных боли могут исчезать полностью на определенное время. До 40—50 % прошедших лечение не требуют применения обезболивающих средств, в остальных случаях необходим прием только умеренных доз оральных анальгетиков. Эффективность выше у больных с ограниченной распространенностью процесса и остеобластическими поражениями костей. Основной побочный эффект РТ — тромбоцитопения и лейкопения, возникающие в 30 — 65 % случаев. Восстановление показателей крови обычно происходит самостоятельно. Эффективны повторные курсы радионуклидной терапии.

Среди РФП, получивших наибольшее распространение, фосфор-32 отличает несколько большая миелотоксичность. Преимуществом ^{89}Sr является возможность амбулаторного применения. ^{188}Re обладает особенностями генераторного радионуклида и создает наименьшие лучевые нагрузки на костный мозг. Гамма-излучение ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re позволяет оценивать распределение РФП и определять создаваемые поглощенные дозы. При использовании специальных режимов регистрации тормозного излучения визуализация очагов гиперфиксации возможна при применении бета-излучателей. Исходя из сравнительного анализа данных литературы о РФП, с учетом результативности, токсичности, выгодных особенностей применения ^{188}Re -ОЭДФ является в настоящее время оптимальным РФП для паллиативного лечения костных метастазов.

Перспективным направлением в разработке новых подходов к РТ костных метастазов может быть мультифункциональное лечение соединениями химиопрепаратов с бисфосфонатами, мечеными радионуклидами.

Основные характеристики РФП, применяемых для лечения костных метастазов

РФП	Na ₂ H ³² PO ₄	⁸⁹ SrCl ₂	¹⁵³ Sm-ЭДТМФ	¹⁸⁶ Re-ОЭДФ	¹⁸⁸ Re-ОЭДФ	^{117m} Sn-ДТПА
Вид излучения	β	β	β, γ	β, γ	β, γ	конверсионные электроны, γ
Период полураспада, сутки	14,3	50,6	1,95	3,77	0,7	13,6
Энергия излучения, МэВ	E _{βмакс} = 1,71	E _{βмакс} = 1,46	E _{βмакс} = 0,81 E _γ = 0,103	E _{βмакс} = 1,8 E _γ = 0,137	E _{βмакс} = 2,1 E _γ = 0,155	E _β = 0,129; 0,152 E _γ = 0,159
Максимальный пробег β-частиц в мягких тканях, мм	8,7	8	3	5	11	1
Максимальный пробег β-частиц в костной ткани, мм	2,7	2,4	0,55	1,05	3	0,3
Применяемые активности, ГБк	0,3–0,8	0,11–0,18	0,0185 – 0,037 (ГБк/кг)	0,9 – 1,4	1,3 – 4,4	0,37– 0,74 (ГБк/кг)
Анальгезирующий эффект, %	50–80	55–80	65–80	55–100	60–75	80
Средняя продолжительность ремиссии, мес.	4,0 – 6,0	3,3– 5,0	4,5 – 5,0	5,0	2,0	–
Лучевая нагрузка на костный мозг, мГр/МБк	10,0	13,5–15,7	1,0–1,6	0,8	0,5–0,61	3,2 – 7,3
Побочное действие	Миело-супрессия	Временная лейкоцитопения	Временная лейкоцитопения	Временная лейкоцитопения	Временная лейкоцитопения	Временная лейкоцитопения
Преимущества и возможности	–	амбулаторное применение	визуальный контроль и дозиметрия	визуальный контроль и дозиметрия	визуальный контроль и дозиметрия, генераторный РФП	визуальный контроль и дозиметрия

ЛИТЕРАТУРА

1. Петриев В.М., Афанасьева Е.П., Скворцов В.Г. Остеотропные препараты на основе фосфоновых кислот для лечения костных метастазов человека (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2008. — Т. 42, № 5. — С. 3—10.
 2. Шишкина В.В., Чеботарева Э.Д., Мечев Д.С. Лечебное применение открытых радионуклидов. — К.: Здоров'я, 1988. — 136 с.
 3. ¹⁵³Sm-EDTMP palliative treatment for painful skeletal metastases: Dosimetric evaluations and correlations with therapeutic effect / Gheffi G., Rossi R., Agnese G. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2005. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 200.
 4. A multicentre observation study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer / Dafemou A., Collamussi P., Giganti M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28, N. 7. — P. 779—798.
 5. A phase I study of Samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate therapy for disseminated skeletal metastases / Turner J.H., Claringbold P.G., Hetherington E.L. et al. // J. Clin. Oncol. — 1989. — Vol. 7. — P. 1926 — 1931.
 6. Antitumor effectiveness of multiple courses of Sm-153-EDTMP in bone metastases from different cancers / Riva P., Franceschi G., Riva N. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 28, N 8. — P. 1054.
 7. Blake G.M., Zivanovic M.A., Lewington V.J. Measurements of the strontium plasma clearance rate in patients receiving ⁸⁹Sr radionuclide therapy // Eur. J. Nucl. Med. — 1989. — Vol. 15. — P. 780—783.
 8. Breen S.L., Powe J.E., Porte A.T. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostatic carcinoma // J. Nucl. Med. — 1992. — Vol. 33. — P. 1316—1323.

9. Catalano M., De Rimini M.L., Muto P. Bone metastases from solid tumors: ¹⁵³Samarium radiotherapy // Eur. J. Nucl. Med. — 2006. — Vol. 33, Suppl. 2. — P. 335.
 10. Combined use of zoledronic acid and ¹⁵³Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases / Lam M.G.E.H., Dahmane A., Stevens W.H.M. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2008. — Vol. 35, N 4. — P. 756—765.
 11. Dose calculation and clinical efficiency of rhenium-188-HEDP in bone metastases / Leipe K., Hills R., Runge R. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 1999. — Vol. 26, N 9. — P. 1052.
 12. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases / Palmedo H., Gohlke S., Bender H. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 27, N 2. — P. 123—130.
 13. Dosimetry and toxicity of Samarium-153-EDTMP administered for bone pain due to skeletal metastases / Bayouth J.E., Macey D.J., Kasi L.P. et al. // J. Nucl. Med. — 1994. — Vol. 35. — P. 63—69.
 14. Effectiveness of therapeutic doses of Re-186 HEDP, Sr-89 and Sm-153 EDTMP in painful osseous metastases / Trivizaki E.M., Georgakopoulos A.T., Iordanidou L.A. et al. // Eur. J. Nucl. Med. — 2006. — Vol. 33, Suppl. 2. — P. 336.
 15. Efficacy and toxicity of Sm-153 EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases / Olea E., Pan Zh., Parma E.P. et al. // World J. Nucl. Med. — 2002. — Vol. 1. — P. 21 — 27.
 16. El-Mabhouth A.A., Mercer J.R. ¹⁸⁸Re-labelled gemcitabine/bisphosphonate (Gem/BP): a multi-functional, bone-specific agent as a potential treatment for bone metastases // Eur. J. Nucl. Med. — 2008. — Vol. 35, N 7. — P. 1240—1248.

17. Gamma camera imaging of osseous metastatic lesions by strontium-89 bremsstrahlung / Cipriani C., Atzei G., Argiro G. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* 1997. — Vol. 24, N 11. — P. 1356—1361.
18. Hoefnagel C.A. Radionuclide therapy revisited // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 18. — P. 408—431.
19. Is haematological toxicity of $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ therapy in skeletal metastases dose dependent? / Kendler D., Eler H., Donnemiller E. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28, N 8. — P. 1054.
20. Kasalicky J., Krajska V. The effect of repeated strontium-89 chloride therapy on bone pain palliation in patients with skeletal cancer metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 25, N 10. — P. 1362—1367.
21. Koutsikos J., Leondi A. Treatment efficacy of combined bisphosphonates and $^{186}\text{Re-HEDP}$ treatment in cancer patients with bone metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2008. — Vol. 35, N 7. — P. 1392—1393.
22. Lam M.G.E.H., Zonnenberg B.A. Multimodality treatment in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2008. — Vol. 35, N 7. — P. 1394—1395.
23. Metastatic bone pain palliation with Samarium-153-EDTMP in patients with breast cancer / Dolezal J., Matysova M., Vizda J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2008. — Vol. 35, Suppl. 2. — P. 346.
24. New formulations of tin-117m stannic chelates for therapy of cancer in bone / Srivastava S.C., Meinken G.E., Atkins H.L. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, N 9. — P. 1212.
25. Pain palliation with rhenium-188 HEDP in prostate cancer patients with osseous metastases / Palmedo H., Bender H., Risse J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, N 9. — P. 1211.
26. Quantification of Re-186 HEDP dose estimation / Paphiti M.I., Limouris G.S., Cullum I.D. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2008. — Vol. 35, Suppl. 2. — P. 354.
27. Radiation adsorbed doses of rhenium-188-HEDP in bone metastases, bone marrow and bone surface / Lejpe K., Hilsch R., Kropp J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28, N 8. — P. 1055.
28. Radiotoxicity after strontium-89 therapy for bone metastases using the micronucleus assay / Watanabe N., Yokoyama K., Kinuya S. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1998. — Vol. 39. — P. 2077—2079.
29. Repeated $^{153}\text{Samarium-EDTMP}$ -therapy induces bone lesion regression in prostate cancer / Sinzinger H., Kratzik Ch., Pirich Ch. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, N 9. — P. 1217.
30. Rhenium-188-HEDP for treatment metastatic bone pain / Chen S.L., Xu K., Sun X. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol. 26, N 9. — P. 1211.
31. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma. A phase I/II trial / Collins C., Eary J.F., Donaldson G. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1993. — Vol. 34. — P. 1839—1844.
32. Silberstein E.B. Dosage and response in radiopharmaceutical therapy of painful osseous metastases (editorial) // *J. Nucl. Med.* — 1996. — Vol. 37. — P. 249—252.
33. Sr-89 therapy: strontium kinetics in disseminated carcinoma of the prostate / Blake G.M., Zivanovic M.A., McEwan A.J. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1986. — Vol. 12. — P. 447—454.
34. Sr-89/Sm153 dose quantification by gamma camera imaging / Paphiti M.I., Limouris G.S., Cullum I.D. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2008. — Vol. 35, Suppl. 2. — P. 348.
35. Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy / Laing A.H., Ackery D.M., Bayly R.J. et al. // *Br. J. Radiol.* — 1991. — Vol. 64. — P. 816—822.
36. Strontium-89 therapy: measurement of absorbed dose to skeletal metastases / Blake G.M., Zivanovic M.A., Blaquierie R.M. et al. // *J. Nucl. Med.* — 1988. — Vol. 29. — P. 549—557.
37. The role of Rhenium-186 HEDP in treating bone oligometastases versus multiple in various cancer patients / Iordanidou L., Georgakopoulos A., Sarris G. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 346.
38. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement / Kraeber-Bodere F., Campion L., Rousseau C. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2000. — Vol. 27, N 10. — P. 1487—1493.
39. Treatment of painful bone metastases with ^{89}Sr and $^{186}\text{Re-HEDP}$ in prostate cancer / Valdes Olmos R.A., van Poel H.G., Hoefnagel C.A. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 32, Suppl. 1. — P. 199.
40. Turner J.H., Claringbold P.G. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153-ethylenediamine-tetramethylene phosphate // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1991. — Vol. 18. — P. 1839—1886.

РЕЗЮМЕ. В огляді висвітлені основні питання терапії радіонуклідами кісткових метастазів. Розглянуті характеристики, особливості застосування, ефективність та побічна дія сучасних радіофармацевтичних препаратів для лікування больового синдрому при кісткових метастазах.
Ключові слова: радіонуклідна терапія, кісткові метастази, больовий синдром при кісткових метастазах.

SUMMARY. In review the main questions of the radionuclide therapy of bone metastases were featured. The characteristics, features of administrations, efficacy, and side effects of the modern radiopharmaceuticals for treatment of the bone metastatic pain were described.
Key words: radionuclide therapy, bone metastases, bone metastatic pain.