

# ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В УКРАИНЕ САМАРИЯ — 153 ОКСАБИФОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ (СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В ЛИТЕРАТУРЕ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Солодянникова О.И., Сукач Г.Г., Саган Д.Л., Трацевский В.В.,  
Национальный институт рака, г. Киев, Украина

**М**етастатическое поражение костей — одно из самых распространенных осложнений солидного рака. По данным литературы частота метастатического поражения костной системы при раке молочной железы (РМЖ) на разных этапах заболевания колеблется от 47 до 85%, при раке предстательной железы (РПЖ) — от 33 до 85%, при раке легких — от 30 до 60%, почки — от 33 до 40%, щитовидной железы — от 28 до 60% [1, 12, 16].

На начальных стадиях метастатическое поражение костей часто клинически протекает бессимптомно, однако позже проявляется злокачественной гиперкальциемией, переломами и болевым синдромом, что значительно снижает качество жизни пациентов [3, 4, 15, 27].

Патофизиология процесса поражения костей и, связанных с этим, осложнений характеризуется повышением остеолитической активности, остеокластной резорбцией на фоне стимулирующего влияния фактора роста на деление опухолевых клеток и

гиперсекрецию цитокинов. Эти факторы приводят к остеопении и повышенному риску патологических переломов. Кальций, выделяющийся в процессе резорбции костной ткани, является причиной злокачественной гиперкальциемии [8, 11, 20].

Болевой синдром при поражении костной системы нарастает по мере прогрессирования болезни и становится ведущей проблемой в течение продолжительного периода времени. Следовательно, основной задачей терапии этих пациентов является адекватное паллиативное лечение с целью подавления болевого синдрома.

Современные методы лечения костных метастазов включают радиочастотную абляцию, лучевую терапию, хирургию при наличии единичных очагов метастазирования, химио-, гормоно-, радионуклидную терапию, введение бисфосфонатов при диффузном множественном поражении скелета. Однако, даже на фоне комплексного применения доступных терапевтических модальностей нередко

Таблица 1.

**Основные характеристики радиофармпрепаратов, применяющихся для лечения костных метастазов**

РФП	T1/2	Энергия β-излучения (MeV) (max/mean)	Энергия γ-излучения (MeV) (%)	Проникающая способность в мягких тканях (mm) (max/min)
<sup>32</sup> P	14,3	1.71/0.695	–	8/3
<sup>89</sup> Sr/Cl <sub>2</sub>	50,5	1.46/0.58	0.91 (0.01)	2,4
<sup>186</sup> Re-HEDP	3,7	1.07/0.349	0.137 (9)	2,4
<sup>188</sup> Re-HEDP	0,7	2.12	–	3
<sup>153</sup> Sm-EDTMP	1,9	0.81/0.23	0.103(28)	0,6
<sup>177</sup> Lu-EDTMP	6,7	0.497	0.208 (11)	–
<sup>177</sup> mSn-DTPA	13,6	–	–	Конверсия электронов 0.3/0.2

наблюдается прогрессирование метастатического процесса и усиление болевого синдрома. В этой связи проблема поиска новых методов лечения такой категории пациентов остается актуальной.

Радионуклидная терапия множественного метастатического поражения скелета получила широкое распространение в мире с конца 80-х гг прошлого века [1, 18, 19]. Наибольший опыт успешного применения радионуклидов в паллиативной терапии накоплен при РПЖ и РМЖ, что объясняется характером поражения костной системы (наличие выраженного бластного компонента) [13, 22].

В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов активно используются изотопы  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ , и  $^{177}\text{Lu}$  [1, 2, 6, 12, 15] (табл. 1).

Применение радионуклидной терапии для лечения костных метастазов обусловлено способностью некоторых  $\beta$ -излучающих изотопов к избирательному накоплению в патологических очагах с усиленной минерализацией и повышенным метаболизмом костной ткани. Локальное “внутреннее” облучение  $\beta$ -частицами в равной степени воздействует как на манифестирующие так и на субклинические очаги костной деструкции, что позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [2, 7, 11].

В Украине список радиофармпрепаратов (РФП), применяемых при лечении костных метастазов, ограничен двумя препаратами:  $^{89}\text{Sr}$  и  $^{32}\text{P}$ .

$^{32}\text{P}$ , является реакторным радионуклидом, чистым  $\beta$ -излучателем, который принадлежит к препаратам первой генерации и был одним из первых специфических изотопов, используемых в ядерной медицине. Препарат активно использовался до начала 80-х годов. Несмотря на высокую эффективность терапии  $^{32}\text{P}$  при РМЖ и РПЖ (59-94%), выраженная гематологическая токсичность и высокая энергия излучения послужили причинами отказа от дальнейшего использования этого препарата в ряде стран [17, 22, 27]. С начала 90-х годов в большинстве стран применяется препарат второй генерации —  $^{89}\text{SrCl}_2$ . По своим физико-химическим характеристикам он является  $\beta$ -излучателем, аналогом кальция. Препарат активно включается в участки костной ткани с повышенной остеобластической активностью. Положительный ответ на терапию наблюдается у 60-84% пациентов и развивается в промежутке от 7 до 21 дня с момента введения РФП. Эффект лечения сохраняется и длится от 3-х до 6-ти месяцев [1, 3, 29].

Последние 10 лет в ядерной медицине широко применяется препарат третьей генерации — самарий —  $^{153}\text{Sm}$  оксабифор ( $^{153}\text{Sm}$ ). Сочетание  $\beta$  и  $\gamma$  излучения в спектре препарата, относительно короткий период полураспада, составляющий 46,3ч., а также невысокая энергия излучения 0,81Мэв, сделали его одним из самых востребованных радиофармпрепаратов (РФП) для паллиативного лечения множественного метастатического поражения скелета.

Терапевтическое действие самария —  $^{153}\text{Sm}$  оксабифора, определяется его  $\beta$ -излучением, а на-

личие в его спектре гамма-составляющей, позволяет регистрировать накопление и распределение препарата в патологических очагах при помощи гамма-камеры, и, таким образом, осуществлять мониторинг проводимой терапии [1, 15, 26].

#### Клинико-дозиметрическая характеристика $^{153}\text{Sm}$ .

После однократного внутривенного введения 50 — 90% лечебной дозы препарата обычно фиксируется в костной системе (рис. 1).

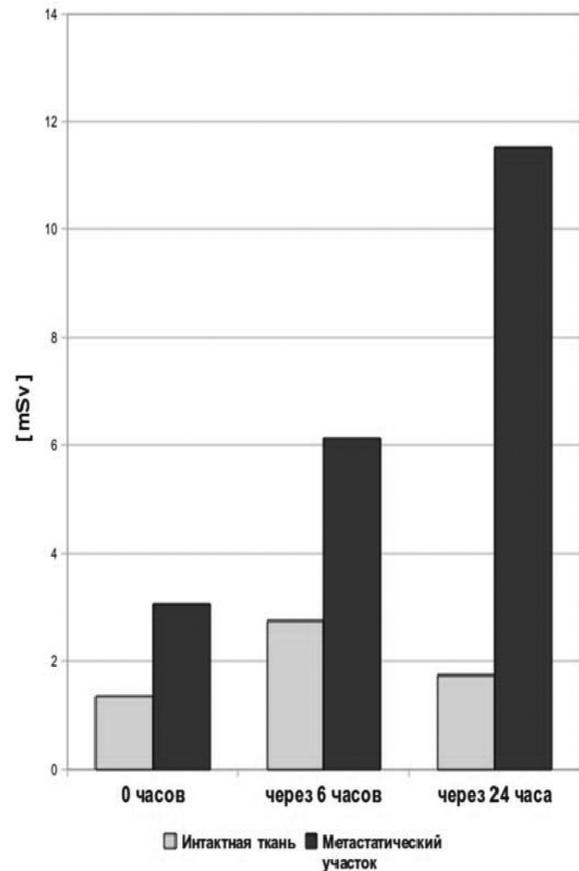


Рис. 1. Динамика накопления  $^{153}\text{Sm}$  в метастатической и нормальной костной ткани.

Тропность препарата к патологическим очагам в костной системе обусловлена наличием полиметилеиновых комплексов, которые обладают способностью к избирательному накоплению в зонах с усиленной потребностью в минерализации, преимущественно в метастатических и воспалительно-деструктивных очагах. Фосфатные соединения осуществляют транспортировку радионуклида самария в эти очаги, создавая в них наиболее высокую концентрацию препарата. Следовательно, в этих зонах локально создаются высокие дозы бета излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань [7, 9, 11, 18].

По данным литературы, в первые 6 часов накопление РФП в метастатическом участке в 6 раз превышает таковое в интактной ткани. Через 24 часа,

накопление в очаге поражения в 11,5 раз выше, чем в интактной ткани. Данное явление связано не только с быстрым увеличением фиксации самария-153 в метастатическом участке, но и также с активным его выведением из интактной ткани через мочевыводящие пути. Кроме того, некоторые авторы указывают на способность  $^{153}\text{Sm}$  к накоплению не только в остеобластических, но и в остеолитических очагах [1, 11]. Максимальная экскреция препарата отмечается в первые 4-8 часов после его введения. По данным разных авторов, с мочой выводится от 10 до 40% препарата. Установлена прямая корреляция между количеством очагов, степенью захвата и удержания препарата костной тканью, что объясняет разброс вышеприведенных данных [10, 15].

Таким образом, формирование максимальных доз препарата в наиболее функционально активных метастазах, дают основание для достижения быстрого и эффективного подавления болевого синдрома.

Показаниями к радионуклидной терапии костных метастазов с помощью самария — 153 являются:

- множественные метастазы в кости;
- болевой синдром, обусловленный ими;
- прогрессирующие костные метастазы на фоне ранее проведенного лечения;
- позитивная остеосцинтиграфия (ОСГ) до начала лечения, т.е. активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов, относящихся к группе фосфатов, меченых Tc-99m.

Благодаря наличию гамма-квантов в спектре излучения самария, скнтиграфическая картина, полученная с любым меченым фосфатным соединением до лечения полностью сопоставима с распределением самария в костях после его введения.

Противопоказания к лечению самарием-153 оксабифором следующие:

1. Снижение показателей крови:
  - уровень тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - уровень лейкоцитов ниже  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
2. Одновременно проводимая миелосупрессивная терапия;
3. Острая и хроническая почечная недостаточность, которая, увеличивая клиренс препарата, может создать риск повышения токсичности радионуклидной терапии;
4. Тяжелое общее состояние, статус активности по Карновскому ниже 50, прогноз выживания менее 2 мес;
5. Тяжелая коагулопатия;
6. Угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга;
7. Быстрое развитие внекостных метастазов (напр. метастазов в печень, легкие, головной мозг и т.п.);
8. Беременность, лактация.

Оценка эффективности лечения с помощью  $^{153}\text{Sm}$ , проводилась по нескольким критериям: степени подавления болевого синдрома, снижении потребления анальгетиков и динамике качества жизни.

По данным проведенных исследований общий статус пациентов, оцененный в процентах по шкале Карновского, показал рост индекса с 63,1% до

лечения до 69,7% через 3 месяца после однократного введения самария. Исследования потребления анальгетиков с применением анальгетической шкалы ВОЗ указывают, что проведенная радионуклидная терапия позволяет снизить потребление анальгетиков почти на 40% через 3 месяца — с 1,9 до начала лечения до 1,1 через 3 месяца.

Таким образом, результаты паллиативной терапии самарием демонстрируют хороший терапевтический анальгетический эффект, снижают потребление анальгетиков и улучшают общее качество жизни пациентов.

Общий терапевтический эффект препарата при генерализованном очаговом поражении скелета составляет через 1 месяц 88%, при этом в 45% случаев наблюдается частичный эффект лечения, у 43% — полный эффект, у 12% ответ на лечение отсутствует.

По данным литературы для самария характерен быстрый ответ на введенную активность, что является его отличительной особенностью по сравнению с фосфором и стронцием. В среднем эффект от проведенной терапии наступает через 2-7 дней после его введения и длится в среднем от 4 до 12 недель [3, 15, 16, 24].

Общая клиническая эффективность терапии самарием-153 зависит от первичной локализации опухолевого процесса. Оценка результатов повторных введений показала, что терапия, проводимая через 3 и 6 месяцев, также оказывается эффективной.

Наиболее выраженным терапевтическим действием препарат обладает при раке молочной железы и предстательной железы. Менее выражена его эффективность при раке легкого, где не удается достичь полного подавления болевого синдрома и отмечается быстрое прогрессирование внекостных поражений.

Среди побочных действий самария отмечается умеренная миелотоксичность в виде снижения количества лейкоцитов и тромбоцитов, которая носит преходящий характер [22, 27]. Минимальные значения показателей крови обычно регистрируются через 3-4 недели. Восстановление до исходного уровня происходит в большинстве случаев самостоятельно в течение 6-8 недель. Следует отметить, что миелотоксичность самария — наименьшая из всех доступных нам сегодня РФП, которые применяются в случае костного метастазирования. Поэтому, сегодня самарий-153 — препарат выбора в случае истощенного резерва красного костного мозга в результате предшествующей химиотерапии или лучевой терапии, при которой зона облучения захватывала обширные участки костного мозга.

Оценка гематологической токсичности проведенная по критериям CNC-NCIC показывает, что у 95% больных миелосупрессия не превышает 1-2 степени токсичности. Только у незначительной части пациентов возникла миелотоксичность 3 степени [10, 27].

Преимущества самария 153-оксабифора:

- высокое и селективное накопление в метастатических очагах;

- быстрое выведение из здоровых тканей;
- относительно низкая токсичность препарата;
- возможность предварительной оценки накопления при остеосцинтиграфии с препаратами  $^{99m}\text{Tc}$ ;
- возможность сцинтиграфической оценки накопления и распределения самария-153 оксабифора;
- возможность амбулаторного применения данного препарата в радиологических отделениях, имеющих лицензию для работы с самарием-153 оксабифором.

Таким образом, анализ состояния проблемы эффективности радионуклидной терапии в комплексном лечении метастатического поражения костной системы при злокачественных опухолях различной локализации подтверждает необходимость внедрения новых РФП, обладающих высокой специфичностью накопления в очаге, выраженным обезболивающим эффектом, при минимальных побочных эффектах. В отделении ядерной медицины Национального института рака проведено лечение первых 7 больных с различными первичными опухолями и метастатическим поражением костей при помощи самария-153 оксабифора, производства предприятия “Радиопрепарат” Института ядерной физики Академии Наук Республики Узбекистан (реестрационное свидетельство Министерства здравоохранения Украины №UA/12416/01/01 на срок 5 лет). Препарат всем больным вводился внутривенно с последующим сканированием в режиме “все тело” на ОФЕКТ (Siemens, Германия) через 1 час после введения РФП. Расчет лечебной дозы препарата проводился из расчета 1,5 мКи/кг веса больного. У 1 больной, у которой вес был меньше 50 кг, доза была уменьшена до 1,0 мКи/кг веса тела. С целью профилактики возможной тошноты всем больным за 15 минут до введе-

ния самария-153 оксабифора внутримышечно вводился церукал. Приводим клинические примеры использования самария-153 оксабифора в комплексной терапии метастатического поражения костей. Больная А., 1960 года рождения с диагнозом рак ректосигмоидального отдела толстого кишечника Т3N1M1 ст. IV кл. гр. II была направлена на лечение в отделение ядерной медицины НИР. По данным остеосцинтиграфии, проведенной в сентябре 2010 г., были обнаружены метастазы в подвздошную и седалищную кости. Тогда же, 3.11.10 г. больной был введен препарат метастрон. Через три месяца была проведена контрольная остеосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (рис. 2).

После введения боли не беспокоили до июня 2012 года, с июня начались усиливающиеся по времени боли в области левого тазобедренного сустава и крыла подвздошной кости. В настоящее время боли приобрели постоянный характер. Поскольку, по данным клинического и лабораторного обследования противопоказаний для проведения терапии самарием-153 оксабифором не выявлено, 22.11.12 года больной была введена лечебная доза 2497,5 МБк РФП. Во время и после введения препарата побочных действий не отмечалось. Через 1 час после инъекции РФП проводилась остеосцинтиграфия для визуализации распределения и характера накопления самария-153 оксабифора (рис. 3).

Как видно из представленных иллюстраций, распределение лечебного РФП соответствует таковому на диагностическом скане, однако по уровню накопления значительно превышает его и составляет в среднем 400-450 %.

Для оценки эффективности проведенного лечения больной рекомендовано контрольное сцинтиграфическое исследование через 3 месяца.

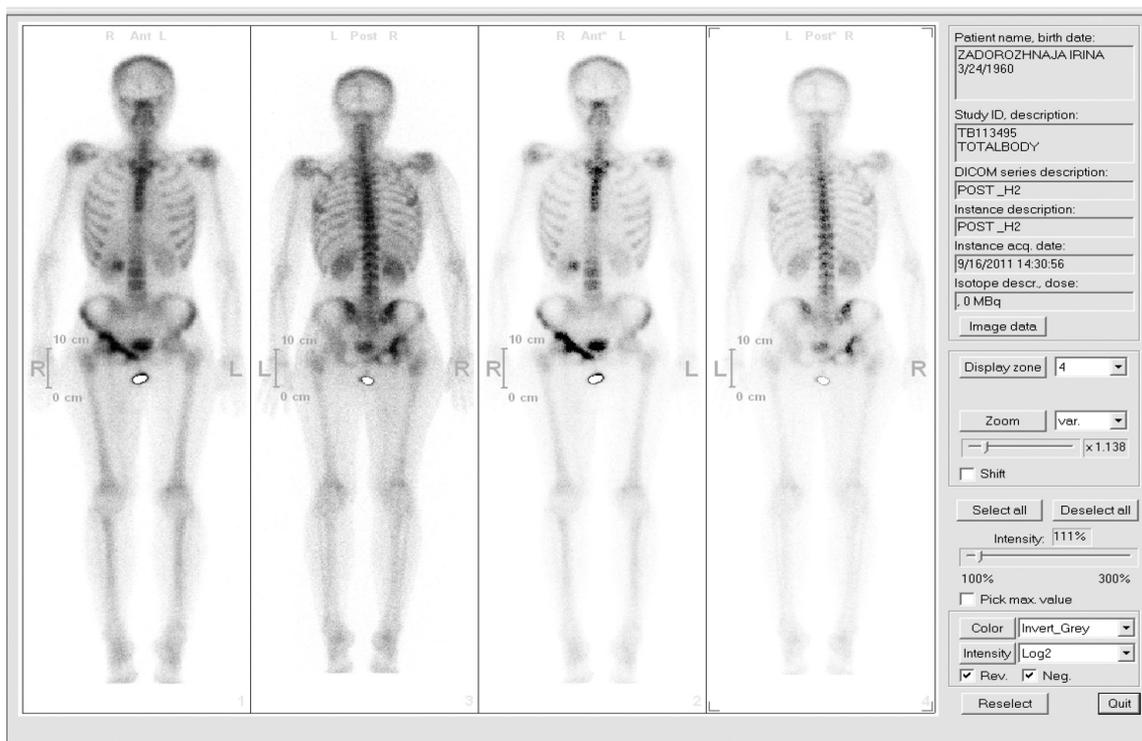
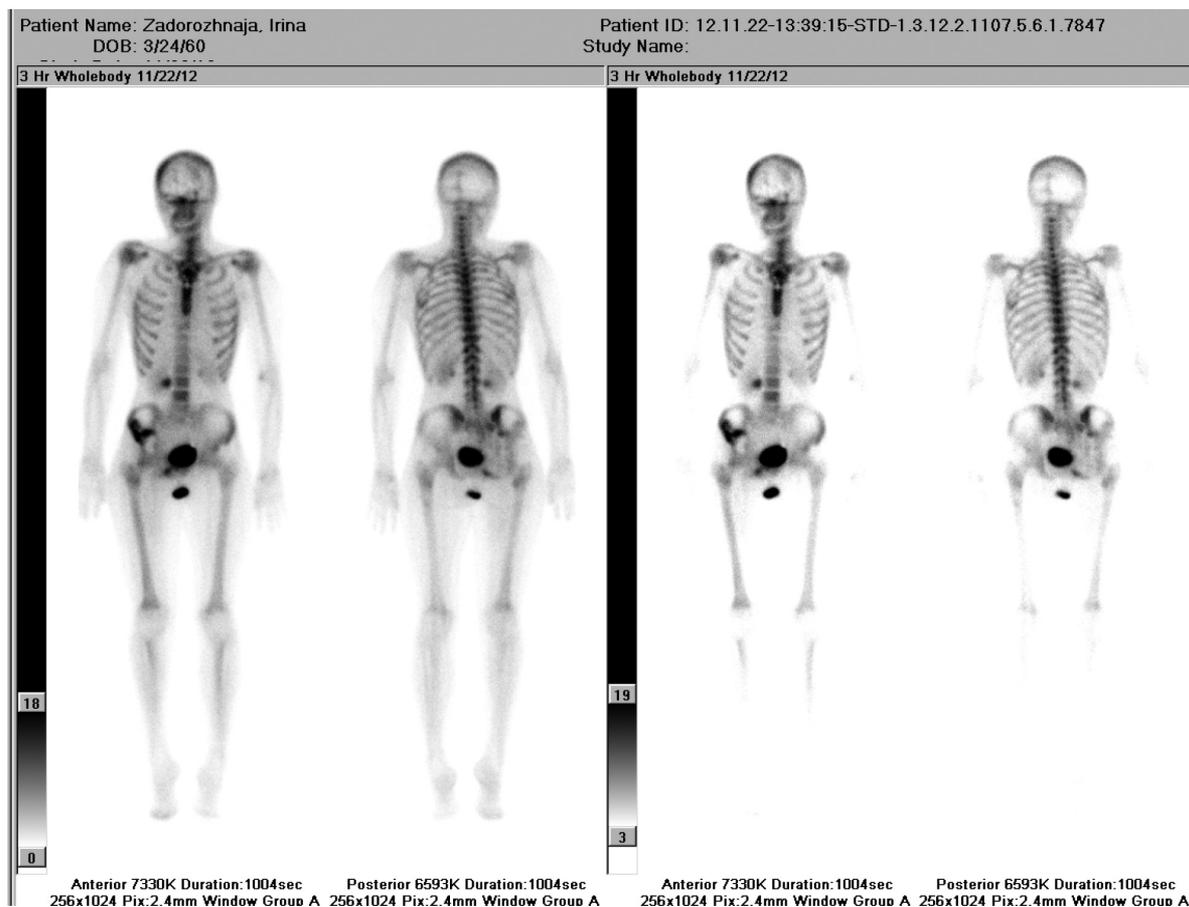


Рис. 2. Больная А. Остеосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.



**Рис. 3.** Больная А. Остеосцинтиграфия с самарием-153 оксабиформом

Больная Б., 1940 г. рождения, с диагнозом рак правой грудной железы  $T_2N_2M_1$  ст. III кл. гр. II, направлена на лечение в НИР. 09.07.2011 года больной была проведена остеосцинтиграфия с  $^{99m}Tc$ -MDP. Установлены множественные метастазы в кости скелета — грудной отдел позвоночника (2-4 гр. позвонки, уровень накопления РФП 250 %), поясничный отдел (5 поясн. позвонок, уровень накопления РФП 190 %), тело правой подвздошной кости (уровень накопления РФП 180 %), левая бедренная кость (уровень накопления РФП 240 %) (рис.4).

Учитывая наличие выраженного болевого синдрома, а также отсутствие клинико-лабораторных противопоказаний для проведения системной радионуклидной терапии, пациентке было предложено лечение самарием-153 оксабиформом. 22.11.2012 г. в отделении ядерной медицины НИР больной Б был введен самарий-153 оксабиформ в дозе 3996 МБк из расчета 1,5 МБк на кг при весе 72 кг. Во время и после введения препарата побочных действий не отмечалось. Через 1 час после инъекции РФП проводилась остеосцинтиграфия для визуализации распределения и характера накопления самария-153 оксабиформа (рис. 5).

Очаги гиперфиксации РФП, выявленные на диагностическом скане по локализации и площади поражения соответствуют таковым на остеосцинтиграфии с самарием-153 оксабиформом. Уровень накопления самария-153 оксабиформа превышает уровень накопления  $^{99m}Tc$ -MDP более чем, в

4,5 раза. Больной Б. также рекомендована контрольная ОСГ через 3 месяца.

Больная В., 1955 г. рождения, диагноз — рак правой грудной железы  $T_3N_3M_1$  ст. III кл. гр. II. Метастатическое поражение костей скелета подтверждается данными ОСГ от 06.08.2012 г. (рис. 6).

На скане всего тела отмечаются очаги гиперфиксации РФП в грудном и поясничном отделах позвоночника, головке левой плечевой кости, 7 и 8 ребрах слева. Учитывая наличие выраженного болевого синдрома, больной В. 23.11.2012 г. внутривенно введен самарий-153 оксабиформ в дозе 3162 МБк. Во время и после введения препарата побочных действий не отмечалось. Через 1 час после инъекции РФП проводилась остеосцинтиграфия для визуализации распределения и характера накопления самария-153 оксабиформа (рис. 7).

Отмечается интенсивное накопление лечебного РФП во всех очагах, выявленных на диагностическом скане. Максимальный уровень накопления (более 500 %) установлен в очагах грудного отдела позвоночника и головке плечевой кости. Больной В. рекомендована контрольная ОСГ через 3 месяца.

Таким образом, первые клинические случаи использования самария-153 оксабиформа у больных с метастатическим поражением костей, характеризуются отсутствием побочных реакций при его введении, а также скинтиграфически подтверждают высокий уровень кумуляции лечебного РФП в очагах костей скелета.

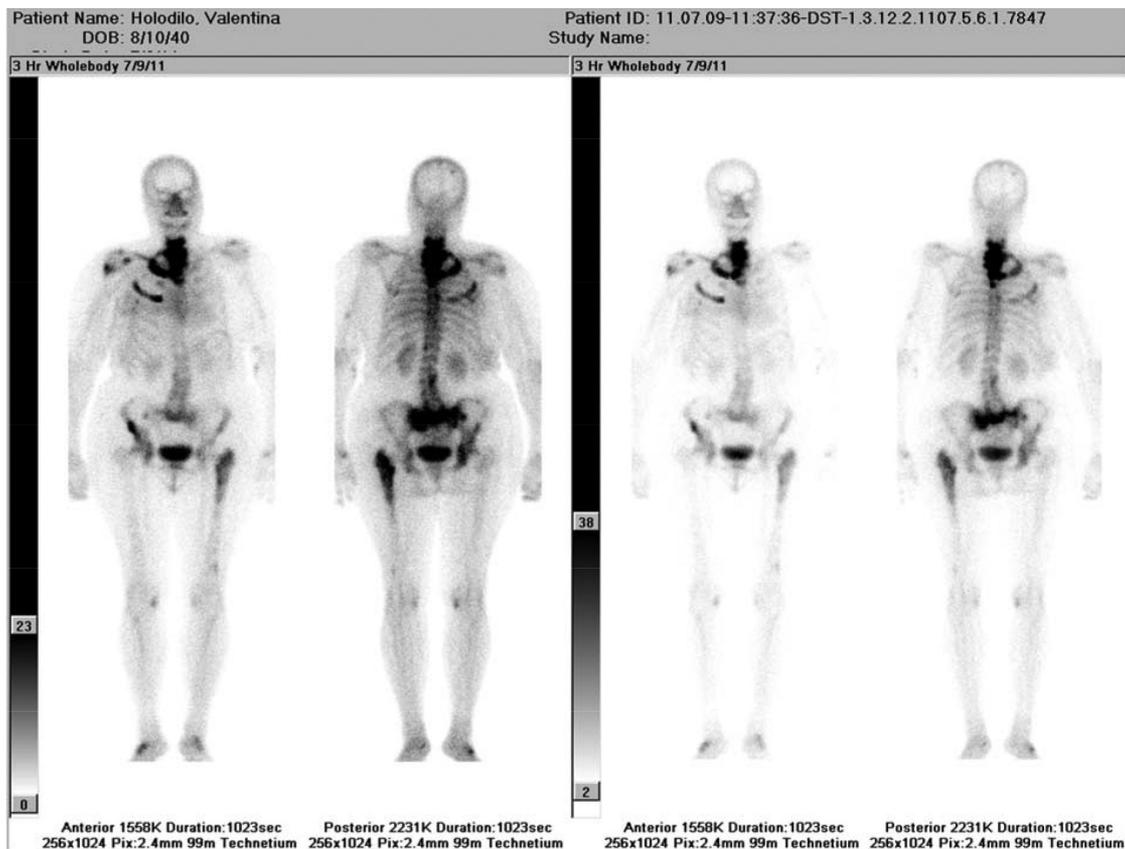


Рис. 4. Больная Б. Остеосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

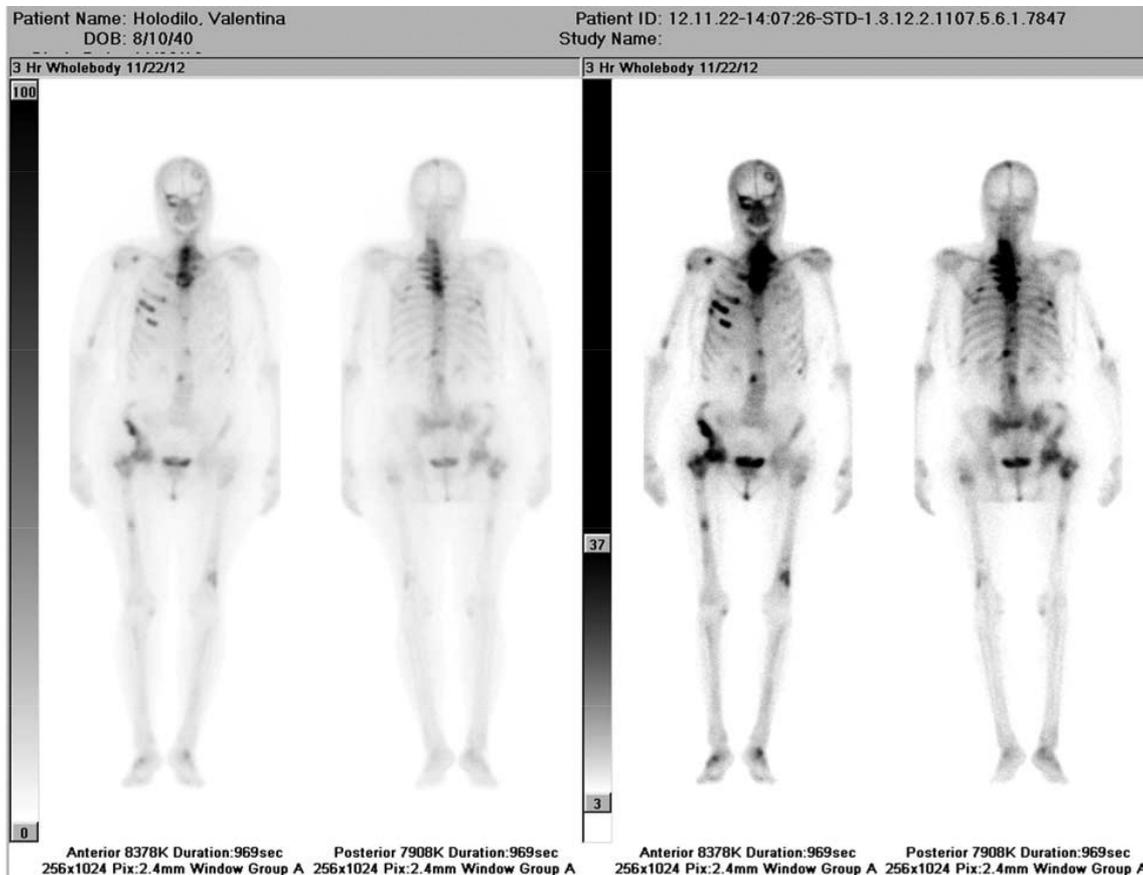


Рис. 5. Больная Б. Остеосцинтиграфия с самарием-153 оксабиформом.

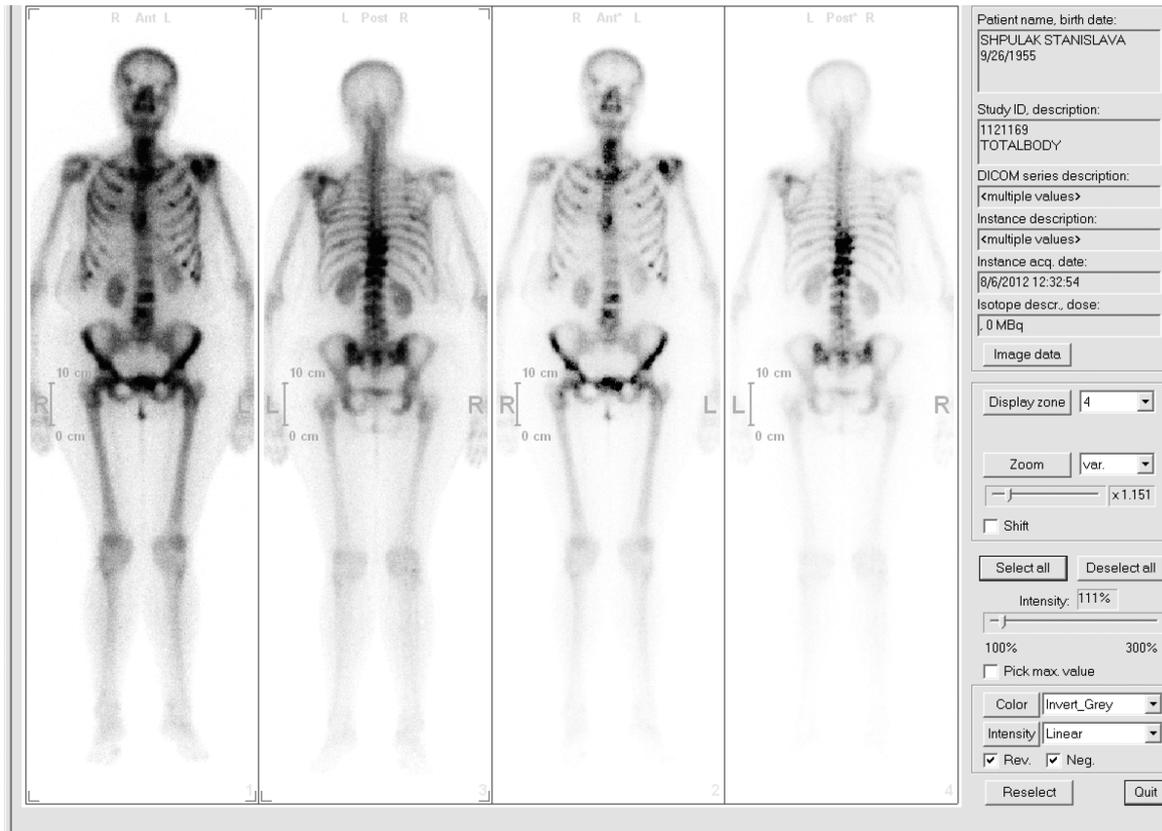


Рис. 6. Больная В. Остеосцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-MDP.

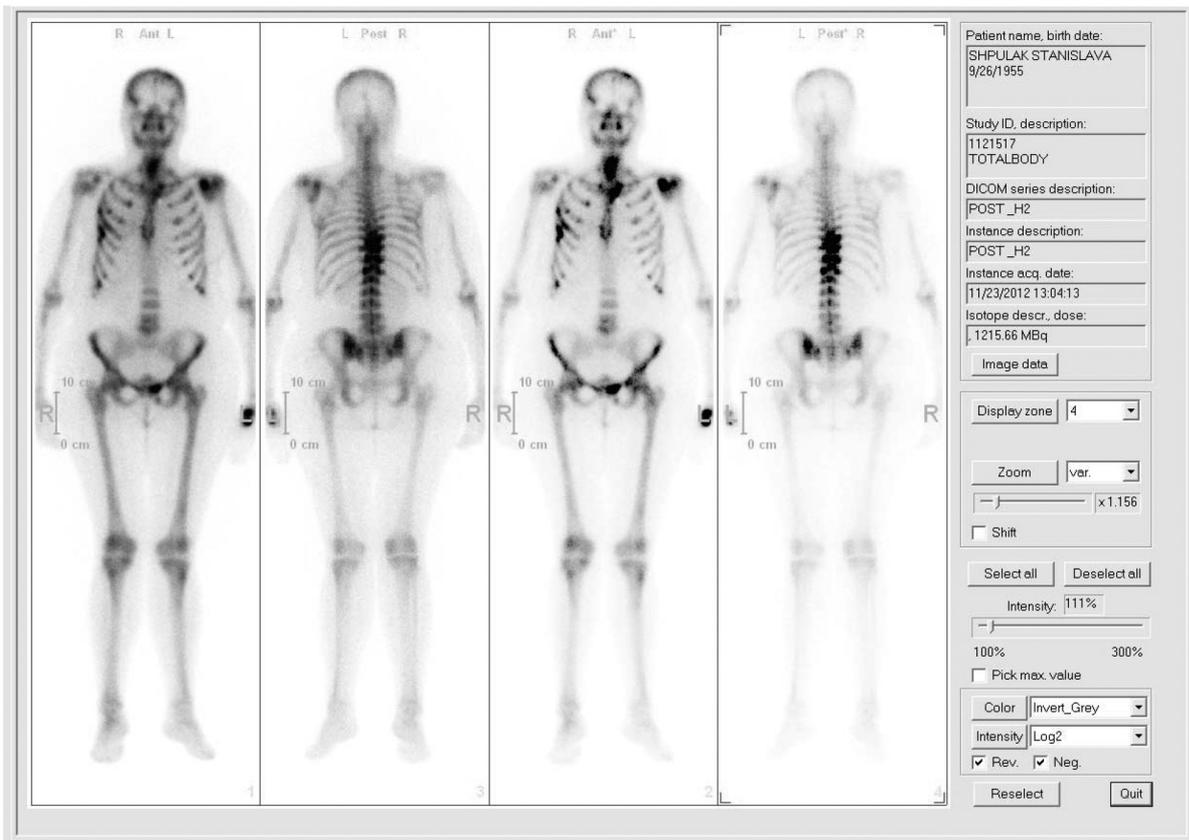


Рис. 7. Больная В. Остеосцинтиграфия с самарием-153 оксабифором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В. Радионуклидная терапия самарием <sup>153</sup>Sm при метастатических поражениях костей: автореф. дисс. д-ра мед. наук. Обнинск, 2007. — 40с.
2. Лосева Н.А. Современные методы оценки состояния онкологических больных, страдающих хронической болью // Паллиат. медиц. и реабил. — 1998. — № 1. — С. 28-37.
3. 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. Новикова Г.А. Том 1. Москва, 2004. — С 493 — 541.
4. Цыб А.Ф., Крылов В.В., Дроздовский Б.Я. и др. Радионуклидная терапия самарием оксабиформом (<sup>153</sup>Sm) при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости // Сиб. онкол. журнал. — 2006. — Т. 19. — № 4. — С. 8-17.
5. Шляпак И.П., Ярошин Е. Лечение болевого синдрома в онкологии. Издательство "ИнтелТек": Петрозаводск. — 2004. — С. 8.
6. Body J., Baril R., Burckhardt P., et al. Current use of bisphosphonates in oncology: International Bone and Cancer Study Group // J. Clin. Oncol. — 1998. — V. 16. — P. 3890-3899.
7. Choong P.F. The molecular basis of skeletal metastases // Clin. Orthop. — 2003. — V. 41. — P. 19-31.
8. Dafermou A., Columassi P., Giganti M. et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer // Eur. J. Nucl. Med. — 2001. — V. 28. — P. 788-798.
9. Hamdy N. A., Papapoulos S. E. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates // Semin. Nucl. Med. — 2001. — V. 31. — P. 62-68.
10. Heron D. E., Brufsky A., Beriwal S. et al. Myelotoxicity of samarium Sm 153 leixidronam in patients receiving prior treatment with chemotherapy or radiotherapy // Ann. Oncol. — 2008. — V. 19. — P. 1639-1643.
11. Houfu Deng, Tianzhi Tan, Shuenzhong Luo, Radiopharmaceutical (Sm-153-EDTMP) therapy of skeletal metastases: clinical application in 350 patients // The J. Radiol. — 2002. — V. 44. — P. 1637-1644.
12. Hoskin P. J., Ford H. T., Harmer C. L. Hemibody irradiation (HBI) for metastatic bone pain in two histological distinct groups of patients // Clin. Oncol. — 1989. — V. 1. — P. 67-69.
13. Hoskin P. J., Strafford M.R., Folkes L. K. et al. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity // Lancet. — 2000. — V. 355. — P. 1428-1429.
14. Lele R. D. Principles and Practice of Nuclear Medicine and Correlative Medical Imaging. Toronto. — 2009. — 472 с.
15. Marcus C., Saeed S., Milkotic A., et al. Lack of effect of a bisphosphonate (pamidronate disodium) infusion on subsequent skeletal uptake of Sm-153-EDTMP // Clin. Nucl. Med. — 2002. — V. 27. — P. 427-430.
16. Major P., Lortholary A., Hon J., et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials // J. Clin. Oncol. — 2001. — V. 19. — P. 558-567.
17. McCloskey E.V., MacLennan I., Drayson M. et al. Effect of clodronate on morbidity and mortality in myelomatosis // Br. J. Haematol. — 1998. — V. 100. — P. 317-325.
18. Menda Y., Bushnell D. L., Williams R. D. Efficacy and safety of repeated samarium-153 leixidronam treatment in a patient with prostate cancer and metastatic bone pain // Clin. Nucl. Med. — 2000. — V. 25. — P. 698-700.
19. Newling D., Denis L., Vermeylen K. Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer: analysis of the criteria of evaluation used in the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Genitourinary Group Study 30853 // Cancer. — 1993. — Vol. 72. — P. 3793-3798.
20. Quilty P., Kirk D., Bolger J., et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer // Radiother. Oncol. — 1994. — V. 31. — P.33-40.
21. Palmedo H., Guhlke S., Bender H., et al. Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases //Eur. J. Nucl. Med. — 2000. — V. 27. — P. 123-130.
22. Palmedo H., Manka-Waluch A., Albers P., et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate // J. Clin. Oncol. — 2003. — V. 21. — P. 2869-2875.
23. Powles T.S., Paterson S., Kanis J.A., et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer // J. Clin. Oncol. — 2002. — V. 20. — P. 3219-3224.
24. Pandit-Taskar N., Batraki M., Divgi Ch. (et al.) Radiopharmaceutical Therapy for Palliation of Bone Pain from Osseous Metastases / J. Nucl. Med. — 2004. — V. 45. — P. 1358-1364.
25. Reid I. R., Brown J. P., Burckhardt P. N., et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 346. — P. 653-661.
26. Russo L. P. Analysis of skeletal-related events in breast cancer and response to therapy // Semin. Oncol. — 2001. — V. 28. — P. 22-27.
27. 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.

**РЕЗЮМЕ.** В работе проанализированы данные литературы о состоянии проблемы радионуклидной терапии метастатического поражения костей при различных злокачественных новообразованиях. Приведен исторический экскурс использования РФП в лечении вторичного поражения костей, определены преимущества и ограничения различных радионуклидов. Более глубоко рассмотрены вопросы использования препарата последней генерации самария-153 оксабифора, который по данным различных авторов обладает наиболее выраженным анальгезирующим действием и минимальными побочными эффектами. Представлены результаты первых клинических случаев применения самария-153 оксабифора у больных с костными метастазами на фоне рака грудной железы, толстого кишечника.  
Ключевые слова: самарий-153 оксабифор, метастатическое поражение костей, радионуклидная терапия.

**SUMMARY.** This paper analyzes the literature on the state of radionuclide therapy of metastatic bone lesions in various malignancies. An historical review of the radiopharmaceutical in the treatment of secondary bone disease, the advantages and limitations of various radionuclides. More deeply address the use of the drug last generation oxabifore samarium-153, which, according to various authors have the most pronounced analgesic effect and minimal side effects. The results of the first clinical cases of application of Sm-153 oxabifore in patients with bone metastases against breast, colon.  
Key words: samarium-153 oxabifore, metastatic bone disease, radionuclide therapy.