

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ САМАРІЙ-153 ПРИ МНОЖИННІЙ КІСТКОВІЙ ДИСЕМІНАЦІЇ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА РАК ПРОСТАТИ

Фірсова М.М., Полякова Н.І., Кащенко О.В.
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
кафедра радіології
Київський міський клінічний онкологічний центр,
відділення лікування відкритими ізотопами

РЕЗЮМЕ. У статті проаналізовано результати лікування множинних метастазів у кістки методом Sm-153 радіонуклідної терапії у 18 чоловіків, хворих на рак простати, та 16 жінок з раком молочної залози. Проведена оцінка протибольової ефективності, а також вираженості мієлосупресії шляхом визначення рівнів лейкоцитів та тромбоцитів до, а також через один та три місяці після радіонуклідного лікування. Встановлено, що протибольова ефективність самарій-терапії не має суттєвих відмінностей у чоловіків та жінок. Гематологічна токсичність більше виражена у жінок, але зміни є легкими та помірними.

Ключові слова: рак молочної залози, рак простати, Sm-153, мієлосупресія.

ВСТУП

Наявність множинних кісткових уражень призводить до серії серйозних ускладнень, які напряму пов'язані з якістю життя. Відомо, що метастази в скелет виникають у більш ніж 75% пацієнтів з раком молочної залози та фіксуються у майже 90% тих, хто помер від раку молочної залози. У чоловіків, хворих на рак простати, кісткові метастази відмічаються в 33-85% випадків [1].

Симптоматичне лікування скелетного болю, який викликаний метастатичним ураженням, є комплексним завданням і включає медикаментозну терапію – бісфосфонати, анальгетики, радіонуклідну терапію та дистанційну променевою терапію. Успіх лікування при застосуванні системної радіонуклідної терапії залежить від правильного підбору РФП. Такий підбір насамперед обумовлений фізіологічними характеристиками вогнища-мішені та його специфічної чутливості до фармакологічних характеристик препарату [1, 8]. Терапевтичні радіофармацевтичні препарати, такі як стронцій-89 та радій-223, мають природню афінність до метаболічно активної кістки. Інші, включаючи самарій або реній, формують стабільні комплекси з катіонами хворої кістки, такими як фосфат та дифосфонат [2-4].

Самарій Sm-153 останніми роками широко використовується в системній радіонуклідній терапії у пацієнтів з метастазами в кістки [3]. Таке використання обумовлено вторинними кістковими ураженнями включно і у хворих на рак молочної залози [2].

Радіонуклід Sm-153 має комплекс радіоактивних випромінювань – рентгенівське, гамма та Аугерівський і конверсійний електрони і, наостанок, – домінуюче бета-випромінювання. Мішенями для самарію є гідроксиапатит і місця підвищеної остеобластичної активності. Короткий період напіврозпаду (46,3 години), низька енергія бета-випромінювання ($E=233$ Kev) та гамма-випромінювання ($E=103$ Kev) робить його надзвичайно привабливим, адже дає можливість відстежити біорозподіл та провести коректну дозиметрію [1, 5, 6].

Самарій-153 сполучається з нормальною та патологічно ураженою кісткою – фактично концентрація нормальна кістка/уражена кістка є у співвідношенні $4,04 \pm 2,62$ та $4,01 \pm 1,97$; патологічне вогнище/м'яка тканина – $5,98 \pm 3,18$ і $6,87 \pm 4,67$. Пробіг у кістці – 1,7 мм та 3,1 мм – у м'яких тканинах. Тотальний розподіл у скелеті складає 55–75%, залежно від вогнищевої активності [4–6]. Весь метаболізм введеного препарату відбувається за рахунок кісткового захоплення та сечової екскреції. Залишок незв'язаного препарату екскретується з сечею за рахунок гломерулярної фільтрації. Кліренс після в/в ін'єкції має біекспоненціальний характер – повільне кісткове захоплення ($T_{1/2}=5,5$ хв) та плазматичний нирковий кліренс ($T_{1/2}=65$ хв). Повне виведення препарату нирками складає 6 годин. Доза на стінку сечового міхура, за даними різних авторів, складає $12,5 \pm 3,0$ cGy/MBq9 (by Bayouth) і 964 ± 407 cGy/MBq9 (by Ear); та $1,23$ mGy/MBq (by Logan) і $0,793$ mGy/MBq. З метою зменшення променевого навантаження на стінку сечового міхура, у деяких пацієнтів за необхідності можна застосовувати попередню гіпергідратацію [5, 6].

Відомо, що навантаження на червоний кістковий мозок є критичним чинником, який напряму пов'язаний із дозовим навантаженням. Опубліковані дані навантаження на кістковий мозок у середньому складають: $64,1 \pm 18,7$ cGy/GBq; $1,86$ mGy/MBq; $1,514 \pm 261$ Gy/MBq; $1,03$ mGy/MBq та $1,54$ mGy/MBq [1]. Ці дози мають великі граничні значення, що пов'язано з неможливістю чіткої індивідуальної дозиметрії: невідомий достеменно парціальний розподіл радіоактивності в трабекулярній та кортикальній частинах кістки, гетерогенність активності в кістці та гетерогенність розподілу в кістковому мозку. Променевою навантаження на червоний кістковий мозок та біологічна відповідь мають пряму залежність від резервних можливостей організму пацієнта. Середнє дозове навантаження при в/в дозі в 2,590 МБк у пацієнта з вагою 70 кг: на

червоний кістковий мозок — 4 Гр; стінку сечового міхура — 2,5 Гр; метастази — 86,5 Гр; ефективна доза складає — 796 мЗв. Ауторадіографічні дослідження підтверджують, що величина активності асоціюється зі станом кісткової поверхні [1, 6].

Від 65 до 80% пацієнтів відзначають раннє зникнення болю. Симптоми зникають повільно протягом тижня після ін'єкції, частіше — 48 годин. Ремісія відмічається протягом 8 тижнів (у середньому — 4-35). Дослідження, присвячене ефективності лікування залежно від дози, підтверджує, що із збільшенням активності 37–111 МБк/кг відмічається позитивна динаміка в 70-80% [1, 3]. Незважаючи на це, дані літератури свідчать, що доза 37 МБк/кг краща, ніж 18,5 МБк/кг – токсичність зазвичай незначна та має транзиторийний характер, а протибольова ефективність вища. Також відмічено, що токсичність досить обмежена і має перехідний характер у вигляді міелосупресії в середньому до 6 тижнів [7]. Практичні пропозиції, які враховують токсичність на кістковий мозок, відповідно рекомендують до введення дозу 37 МБк/кг. Дозові межі на введення: 18,5 МБк/кг — 37 МБк/кг — 111 МБк/кг. Максимально допустима активність при застосуванні самарію зафіксована на рівні 166 МБк/кг.

Відмічена особливість застосування самарію при лікуванні множинних уражень кісток при раку молочної залози у жінок та раку простати у чоловіків [1, 2]. Відомо, що паліативне лікування болю при метастатичному ураженні кісток у жінок, хворих на рак молочної залози, обумовлене особливостями ураження кісток та відмінною від чоловіків біологічною відповіддю [1, 8]. Доза опромінювання, доставлена до кісткових метастазів, залежить від щільності кісткової тканини в місці ураження. Мікрооточення метастатичного ураження при раку молочної залози відмінне від такого при метастазах раку простати з перевалюванням літичних та змішаних, окрім того, відмічається підвищена радіочутливість кісткових метастазів раку молочної залози порівняно з метастазами раку простати [1].

МЕТА РОБОТИ

Порівняти ефективність самарію-153 при лікуванні метастатичного ураження кісток у жінок та чоловіків. Для цього було проведено оцінку протибольового ефекту та дослідження гематологічних

ускладнень. Для оцінки протибольового ефекту була використана шкала болю; враховувався час першої відповіді на проведене лікування та термін часу, відколи біль не відмічався або був менш інтенсивним. Для оцінки можливих ускладнень, які можуть виникати в різні терміни проведення системної радіонуклідної терапії самарієм-153, було визначено вміст лейкоцитів та тромбоцитів крові. Аналізи крові було досліджено до лікування, через місяць та три місяці після лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано курси лікування хворих з множинними кістковими метастазами пухлин простати у чоловіків та молочної залози у жінок. Всього хворих: ж. — 16, ч. — 18. Середній вік: ж. — 65 років, ч. — 65,5 років. Препарат самарій застосовувався в дозі — 37–100 МБк/кг. У всіх хворих самарій був повторним у курсі радіонуклідної терапії — попередніми курсами були Р-32 фосфор або стронцій Sr-89. Наявність множинної кісткової патології у всіх хворих була підтверджена остеосцинтиграфічно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Переважає більшість хворих (як жінки, так і чоловіки) відмічали зниження больової симптоматики в терміні від 36 до 54 годин. При подальшому моніторингу термін зниження або відсутності безбольового періоду складав у середньому 4-10 тижнів, далі відмічалось поступове наростання симптомів.

Результати протибольової ефективності наведено в таблицях 1, 2.

Наведені дані, з огляду на невелику кількість досліджень, не є достатніми для остаточних висновків щодо рівної протибольової ефективності препарату самарій у чоловіків та жінок з множинною кістковою патологією, проте спостережується тенденція до приблизно однакового ефекту при подібному ступені кісткового ураження. Враховуючи вплив введеної активності на зменшення больової симптоматики, можна очікувати різницю в ефекті залежно від дози препарату.

Результати зміни гематологічних показників наведено в табл. 3, 4.

Зменшення кількості лейкоцитів мало місце в обох групах і відмічалось на ранніх термінах після проведення радіонуклідного лікування та не завжди

Таблиця 1

Інтенсивність болю у чоловіків з множинними метастазами в кістки раку простати за шкалою вербальних оцінок ШВО (ECOG)

Інтенсивність болю в балах за шкалою ШВО	Терміни спостереження і кількість хворих					
	до лікування		через 1 міс.		через 3 міс.	
	(n=18)		(n=18)		(n=18)	
0	0	0,00%	3	16,67%	1	5,56%
1	3	16,67%	7	38,89%	4	22,22%
2	6	33,33%	4	22,22%	6	33,33%
3	5	27,78%	2	11,11%	4	22,22%
4	4	22,22%	2	11,11%	3	16,67%

Таблиця 2

**Інтенсивність болю у жінок з множинними метастазами в кістки раку
молочної залози за шкалою вербальних оцінок ШВО (ECOG)**

Інтенсивність болю в балах за шкалою ШВО	Терміни спостереження і кількість хворих					
	до лікування		через 1 міс.		через 3 міс.	
	(n=16)		(n=16)		(n=16)	
0	0	0,00%	3	18,75%	1	6,25%
1	3	18,75%	6	37,50%	4	25,00%
2	5	31,25%	3	18,75%	5	31,25%
3	4	25,00%	2	12,50%	3	18,75%
4	4	25,00%	2	12,50%	3	18,75%

Таблиця 3

Лейкоцитарна мієлосупресія

Стать	Всього хворих	З мієлосупресією	Градація лейкоцитарної мієлосупресії			
			I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
чоловіки	18	10	9	1	—	—
	100%	55,56%	50,00%	5,56%		
жінки	16	12	9	3	—	—
	100%	75%	56,25%	18,75%		

Таблиця 4

Тромбоцитарна мієлосупресія

Стать	Всього хворих	З мієлосупресією	Градація тромбоцитарної мієлосупресії			
			I ступінь	II ступінь	III ступінь	IV ступінь
чоловіки	18	5	4	1	—	—
	100%	27,78%	27,78%	5,56%	—	—
жінки	16	7	6	1	—	—
	100%	43,75%	37,60%	6,25%	—	—

супроводжувалось одночасними змінами кількості тромбоцитів. Різниця в зниженні кількості лейкоцитів та тромбоцитів у різні часові проміжки може бути пов'язана з різним часом функціонування лейкоцитів (12–16 год) та тромбоцитів (7–10 днів). Відмічені гематологічні зміни не мали загрозового характеру та корегувались симптоматично. Мієлосупресія залежала від загального стану хворого, кількості вогнищ та ступеня ураження кістки. Значення також мали попередні гематологічні ускладнення в анамнезі від інших видів лікування (хіміотерапія, променева терапія).

ВИСНОВКИ

1. Гематологічні ускладнення, які виникають після радіонуклідної самарій-терапії, мають тенденцію до більш вираженого характеру у жінок.
2. Протибольова ефективність самарію не має відмінностей у хворих з множинними кістковими метастазами раку молочної залози та раку простати, але залежить від загального стану хворого, кількості вогнищ та ступеня ураження кістки.
3. При застосуванні самарію треба враховувати середню тривалість ефективного безбольового періоду, що пов'язано з необхідністю повторних курсів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maini Carlo L., Bergomi S., Romando L., Sciuto R. Sm-153 – EDTMP for bone palliation in skeletal metastases // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2004. — 31 (Suppl. 1). — S171-S178.
2. Coleman R.E., Rubens R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer // Br. J. Cancer. — 1987. — 55. — P. 61-66.
3. Serafini A.N. Samarium Sm-153 lexidronam for the palliation of bone pain associated with metastases // Cancer. — 2000. — 88 (Suppl). — P. 2934-2939.
4. Lewington V.A. Bone-Seeking Radionuclides for Therapy // J. Nucl. Med. — 2005. — Vol. 46, No 1 (Suppl). — P. 38-47.

5. Podoloff D.A., Kasi L.P., Kim E.E., Fossela F., Bhadkamar V.A. Evaluation of Sm-153 EDTMP as a bone imaging during a therapeutic trial (abstract) // J. Nucl. Med. — 1991. — 32 (suppl). — 918 p.
6. Singh A., Holmes R.A., Farhani M. et al. Human pharmacokinetics of Samarium-153 EDTMP in metastatic cancer // J. Nucl. Med. — 1989. — 30. — P. 1814-1818.
7. Dolezal J., Vizda J., Cermacova E. Myelotoxicity after systemic radionuclide therapy of painful bone metastases with 153Samarium-EDTMP // Vnitr. Lek. — 2003. — 49. — P. 189-193.
8. Serafini N. Aldo. Therapy of Metastatic Bone Pain // J. Nucl. Med., 2001. — 42. — S. 895-906.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА САМАРИЙ-153 ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ КОСТНОЙ ДИССЕМНАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РАКОМ ПРОСТАТЫ

Фирсова М.Н., Полякова Н.И., Кащенко О.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, кафедра радиологии Киевский городской клинический онкологический центр, отделение лечения открытыми изотопами

EFFICIENCY OF SAMARIUM-153 IN MULTIPLY BONE DISSEMINATION IN PATIENTS WITH BREAST AND PROSTATE CANCER

Firsova M.M., Polyakova N.I., Kashchenko O.V.

National medical academy of postgraduate education named by P.L. Shypik, Radiology Department Kyiv City Clinical Oncology Center, Department of Radionuclide Treatment

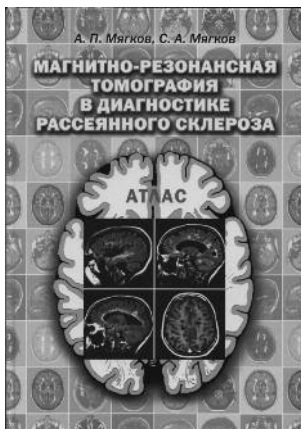
РЕЗЮМЕ. В статье проанализированы результаты лечения множественных метастазов в кости методом Sm-153 радионуклидной терапии у 18 мужчин с раком простаты и 16 женщин с раком молочной железы. Проведена оценка противоболевой эффективности, а также степени выраженности миелосупрессии путем определения уровня лейкоцитов и тромбоцитов до, а также через месяц и три месяца после радионуклидного лечения. Установлено, что противоболевая эффективность не имеет существенных различий у женщин и мужчин. Гематологическая токсичность больше выражена у женщин, при этом изменения имеют легкую или умеренную степень.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак простаты, Sm-153, миелосупрессия.

SUMMARY. Results of Sm-153 radionuclide treatment of multiply bone metastasis in 18 prostate cancer in male and 16 breast cancer in female has been analyzed in the article. Assessment of anti-pain efficiency, as well as grade of myelosuppression by leucocyte and thrombocyte count was performed. Levels count was determined before, one and three months after radionuclide therapy. No differences in pain reduced efficiency in male and female were detected. Hematological toxicity was greater in females, while registered changes have light and medium grade of myelotoxicity.

Key words: breast cancer, prostate cancer, Sm-153, myelosuppression.

НОВІ КНИГИ



УДК 616.832-004-073.763.5(084.4)/ББК56.1Я69+53.6Я69

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным методическим советом Запорожской медицинской академии последипломного образования от 09.02.2011 года, протокол № 1

РЕЦЕНЗЕНТЫ: Спужак Михаил Иванович д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и детской рентгенологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Бучакчийская Наталья Михайловна д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней государственного учреждения "Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины"

Мягков А. П. Магнитно-резонансная томография в диагностике рассеянного склероза: атлас/А. П. Мягков, С. А. Мягков. — К.: ВБО "Украинский Допплеровский Клуб", 2012. — 208 с. + 8 с. цв.вклейка: ил.

Несмотря на то, что МРТ впервые была применена у пациентов с рассеянным склерозом (РС) в 1981 году, данная книга является первым отечественным атласом, в котором представлены методические и сканирующие особенности МРТ-изображения головного и спинного мозга при данной патологии. При этом рассмотрены и проанализи-

рованы изображения патологических изменений при различных импульсных последовательностях (T2ВИ, протонной плотности, FLAIR, STIR), пре- и постконтрастные изображения (T1ВИ) и т. н. "черные дыры" при данной патологии. Приведены также изображения осложнения РС в виде атрофии ГМ и СМ, ошибки в описании РС, обусловленные МРТ, и критерии его диагностики. Отдельный раздел посвящен дифференциальной диагностике РС с другими заболеваниями, симулирующими как по клинике, так и по МРТ. Кроме этого, авторами описана МРТ-диагностика РС с помощью расширенного протокола МРТ-исследований (T1-взвешенные изображения с переносом поляризации, диффузионно-взвешенные изображения; двумерные и трехмерные спектроскопические изображения — по данным протонной МРС in vivo).

Книга предназначена для специалистов по лучевой диагностике, невропатологов, врачей других специальностей, а также может являться учебным пособием для врачей-интернов и студентов медицинских учебных заведений.

Все названия продуктов являются зарегистрированными торговыми марками соответствующих фирм.

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотографирование, магнитную запись или иные средства копирования или сохранения информации, без письменного разрешения авторов.

Замовити книги можна за телефоном: +38044 587-55-70, +38044 503-04-39