

УДК 616 - 073.916

# РАДІОНУКЛІДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ГОРМОНОЗАЛЕЖНІ ПУХЛИНИ З МНОЖИННИМИ МЕТАСТАЗАМИ В СКЕЛЕТ

Мечев Д.С.<sup>1</sup>, Щербіна О.В.<sup>1</sup>, Макеєв С.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
<sup>2</sup>ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** Розглянуто радіонуклідну та медикаментозну терапію множинних метастазів у скелет у хворих на рак щитовподібної, молочної, передміхурової залози. Описано характеристики радіофармпрепаратів. Наведено запропоновані схеми лікування множинних метастазів у скелет.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, рак молочної залози, рак передміхурової залози, метастази в скелет, радіонуклідна терапія, радіофармпрепарати.

Останнім часом спостерігається значне зростання злоякісних новоутворень. Пухлини деяких локалізацій часто дають віддалені метастази, різко знижуючи якість життя пацієнтів. Метастази в скелет найчастіше спостерігаються у хворих на рак молочної, передміхурової, щитоподібної залози, рак легенів, нирок та ін. Наразі є низка питань, які недостатньо вивчені і висвітлені в літературі; одним із таких питань є проблема лікування множинних метастазів у скелет у хворих на гормонозалежні пухлини.

Одним з ефективних методів лікування множинних метастазів у скелет є радіонуклідно-медикаментозна терапія [1, 2, 4, 7, 9]. З цією метою в Україні застосовують такі радіофармпрепарати.

<sup>32</sup>P – двозаміщений фосфат (ортофосфат) натрію ( $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ ). <sup>32</sup>P – чистий β-випромінювач з періодом напіврозпаду 14,3 доби. Максимальна енергія β-часток – 1,71 МеВ, середня – 0,695 МеВ. Максимальний пробіг часток у тканинах – 8 мм. Препарат вводять перорально, разова активність становить 200–225 МБк, на курс лікування – 400–450 МБк. Тумороцидний ефект дії <sup>32</sup>P пов'язаний як із безпосереднім пошкодженням β-випромінюванням метастазів, так і з його перетворенням в ізотоп сірки <sup>32</sup>S, що призводить до ураження молекули ДНК. Знеболюючий ефект пов'язують з ураженням клітин, здатних продукувати медіатори болю. Проте цей РФП має значну мієлотоксичність, яка виявляється лейкопенією, тромбоцитопенією або панцитопенією. Панцитопенія виявляється через 4–5 тижнів із відновленням кровотворення на 6–7-му тижні і є дозозалежною.

<sup>89</sup>Sr – чистий β-випромінювач з періодом напіврозпаду 50,5 діб. Максимальна енергія β-випромінювання – 1,46 МеВ, середня – 0,583 МеВ. Пробіг β-часток у м'яких тканинах – 8 мм, у кістках – 3,5 мм. Препарат є аналогом кальцію, швидко проникає в мінеральну матрицю кістки. Приблизно 80% <sup>89</sup>Sr-хлориду, який не затримався в кістках, виводиться нирками, 20% – через шлунково-кишковий тракт. Фракція препарату, що залишається в кістках, пропорційна об'єму метастатичного ураження і становить від 20 до 80% від введеної активності. Будучи вмонтованим у мінеральну структуру ураженої ділянки, <sup>89</sup>Sr не метаболізується і залишається в ній близько 100 діб. Неуражена метастазами кісткова тканина накопичує незначну частину введеної активності і втрачає її протягом 14 діб. Співвідношення доз метастаз/кістковий мозок становить 10:1.

<sup>89</sup>Sr-хлорид призначають хворим із множинними метастазами в скелет, особливо за наявності резистентності до гормональної терапії. Лікування може застосовуватися як в самостійному варіанті, так і в комбінації з дистанційною терапією. Препарат вводять внутрішньовенно активністю 150 МБк. При значно зниженій або, навпаки, підвищеній масі тіла пацієнта препарат вводять із розрахунку 2 МБк/кг маси. Аналгезуючий ефект настає через 7–20 діб після ін'єкції препарату. У перші 5 діб можливе посилення болю, проте цей ефект є тимчасовим і купірується шляхом призначення аналгетиків. Аналгезуючий ефект спостерігається більш ніж у 80% пацієнтів. Це дозволяє скоротити дозу наркотиків і ненар-

котичних аналгетиків аж до повної їх відміни. Аналгезуючий ефект продовжується протягом 4-6 місяців після однократної ін'єкції. Препарат затримує появу нових больових вогнищ на 6 місяців і більше. У пацієнтів значно поліпшується якість життя: хворі можуть вести активний спосіб життя, поліпшується загальний стан, апетит, сон. Повторне введення препарату можливо через 4-6 місяців (оптимальна лікувальна тактика — введення препарату 2 рази на рік). Проте багатократне застосування  $^{89}\text{Sr}$ -хлориду призводить до мієлосупресії. Найбільш виражений ефект спостерігається при поєднанні радіонуклідної і медикаментозної терапії (бісфосфонатів, гормональної терапії, цитопротекторів).

$^{153}\text{Sm}$  — змішаний ( $\beta$ -,  $\gamma$ ) випромінювач з періодом напіврозпаду 46,8 години. Випромінює  $\beta$ -частки з максимальною енергією 0,81 MeV (середня енергія — 0,224 MeV) і  $\gamma$ -кванти з енергіями 0,103 і 0,07 MeV. Середня довжина пробігу  $\beta$ -частинок у тканинах — 0,6 мм.  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфос вводять внутрішньовенно активністю 4000–6000 МБк. Після внутрішньовенного введення через 5 годин у крові залишається всього 1% препарату. Екскреція з сечею майже повністю закінчується через 6 годин. У скелеті накопичується близько 65% введеної активності препарату. Дозолімітуючою токсичністю є мієлосупресія. Максимальне зниження рівнів лейкоцитів і тромбоцитів спостерігається в період з 16 до 45 діб (у середньому — 28 діб) із відновленням показників на 8-му тижні. Розподіл  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфосу ідентично розподілу інших остеотропних РФП, зокрема  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -метилендіфосфонату. Позитивний ефект лікування (зменшення больового синдрому) спостерігають через 1-2 тижні. Виразений або помірний знеболюючий ефект спостерігається у 80-85% хворих на рак передміхурової і молочної залози. Наявність у спектрі випромінювання радіонукліда  $^{153}\text{Sm}$   $\gamma$ -променів дозволяє проводити обстеження хворих на однофотонних емісійних комп'ютерних томографах, контролювати розподіл РФП в організмі.

Для проведення радіонуклідної терапії у хворих на рак щитоподібної залози на сьогодні використовують  $\text{Na}^{131}\text{I}$ . Цей препарат застосовують для абляції залишкової тканини, терапії регіонарних та віддалених метастазів раку щитоподібної залози. Завдяки високій специфічності препарат накопичується в тиреоїдних тканинах, у тому числі і в метастазах.  $^{131}\text{I}$

випромінює  $\beta$ -випромінювання (максимальна енергія — 0,61 MeV, середня — 0,192 MeV) і  $\gamma$ -випромінювання з енергією 0,364 MeV. Наявність у спектрі випромінювання препарату  $\gamma$ -променів дозволяє діагностувати метастази раку щитоподібної залози, контролювати розподіл РФП в організмі в процесі лікування.

Нами розроблені схеми радіонуклідно-медикаментозної терапії для лікування множинних метастазів у скелет у хворих на рак молочної і передміхурової залози [3, 5, 6, 8]. Характерними особливостями цих схем лікування є:

- комплексний підхід, реалізований у поєднанні радіонуклідної та різних видів медикаментозної терапії;
- етапність лікування;
- не протиставлення, а поєднання як традиційних, так і нових радіофармпрепаратів та медикаментозних засобів;
- не протиставлення, а за необхідності поєднання радіонуклідно-медикаментозного лікування з дистанційною променевою терапією.

#### **Радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак щитоподібної залози з множинними метастазами в скелет**

I етап. Хворі одержують курс радіоїодтерапії. Лікувальна активність  $^{131}\text{I}$  становить 6500–7000 МБк. Тривалість I етапу лікування — 2 тижні.

II етап лікування розпочинається через 2 тижні після завершення першого і включає гормонотерапію — L-тироксин щодня 150–200 мкг. Окрім цього, на другому етапі лікування хворі одержують препарат із групи бісфосфонатів — зомету в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Разова доза зомети — 4 мг, кратність введення — 1 раз на місяць, кількість введень — 3.

Тривалість II етапу лікування становить 3 місяці.

III етап лікування — курс радіонуклідної терапії з  $^{32}\text{P}$  у сумарній активності 400-450 МБк. Лікувальну активність хворі приймають перорально по 200-225 МБк з інтервалом 7 днів.

Тривалість III етапу становить 3 тижні (курс гормонотерапії продовжується).

IV етап лікування розпочинається через 2 тижні після завершення третього і включає внутрішньовенне інфузійне введення зомети в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Разова доза зомети — 4 мг, кратність введення — 1 раз на місяць, кількість введень — 3.

Наявність вираженого больового синдрому в кістках є показанням для курсу дистанційної променевої терапії за стандартними схемами в умовах денного стаціонару. Три-валість IV етапу лікування становить 3 місяці.

V етап – курс радіонуклідної терапії з використанням  $^{89}\text{Sr}$ -хлориду. Введення препарату внутрішньовенно, разове, 150 МБк. Тривалість V етапу становить 2 тижні.

VI етап розпочинається через 2 тижні після завершення п'ятого. Він включає внутрішньовенне інфузійне введення зомети в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Разова доза зомети – 4 мг, кратність введення – 1 раз на місяць, кількість введень – 3.

V і VI етапи також проводяться на тлі приймання L-тироксину в дозі 150-200 мкг. Тривалість VI етапу – 3 місяці.

Загальна тривалість лікування – 12 місяців.

Ефективність проведеного лікування визначається в динаміці через тиждень після завершення II, IV і VI етапів лікування.

#### **Радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак молочної залози з множинними метастазами в скелет**

I етап.

1. Системна терапія за допомогою радіоактивного фосфору ( $^{32}\text{P}$ ) – 400-450 МБк, перорально, в два прийоми з інтервалом у 7 днів.

2. Гормональна терапія за одною з нижченаведених схем.

3. Бонефос (клодронат натрію) — 5,0 мл 6% розчину, внутрішньовенно краплинно в 500 мл ізотонічного розчину 5 днів, потім по 800 мг (2 капсули) 2 рази на день (сумарно 1600 мг) — 100 днів.

Тривалість I етапу лікування становить 4,5 міс.

II етап.

1. Системна терапія за допомогою радіоактивного стронцію  $^{89}\text{Sr}$ -хлориду — 150 МБк, внутрішньовенно, одномоментно.

2. Гормональна терапія за одною з нижченаведених схем.

3. Зомета (золедроновна кислота) — 4,0 мг внутрішньовенно, краплинно в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, 1 раз на місяць, на курс – 6 введень препарату.

4. Кальцемін – по 1 таблетці 2 рази на день протягом 6 міс.

Тривалість II етапу лікування становить 6,5 міс.

За наявності вираженого больового синдрому в кістках проводять додатково до радіо-

нуклідного лікування курс дистанційної променевої терапії (локально на ділянку метастазів) у сумарній дозі 40 Гр (20 сеансів, разова доза — 2 Гр). Лікування проводиться на I або II етапі.

#### **Схеми гормональної терапії хворих із метастатичним раком молочної залози:**

Жінки репродуктивного віку:

*Золадекс (гозерелін)* – 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів – протягом 3-12 міс.

Жінки, що перебувають у перименопаузі:

I. *Золадекс (гозерелін)* – 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів – протягом 3-12 міс.

II. *Золадекс (гозерелін)* – 3,6 мг підшкірно 1 раз на 28 днів + *Фемара (летрозол)* — 2,5 мг/добу або *Аримідекс (анастрозол)* — 1 мг/добу — протягом 3–12 міс.

Жінки, що перебувають у постменопаузі:

Інгібітори ароматази:

I. *Фемара (летрозол)* – 2,5 мг/добу – не менше ніж 12 міс.

II. *Аримідекс (анастрозол)* – 1 мг/добу – не менше ніж 12 міс.

Антиестрогени призначаються в таких дозах:

I. *Тамоксифен* – 20 мг/добу – не менше ніж 12 міс.

II. *Фарестон (тореміфен)* – 60 мг/добу – не менше ніж 12 міс.

#### **Радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет**

I етап.

1. Системна терапія за допомогою радіоактивного стронцію  $^{89}\text{Sr}$ -хлориду – 150 МБк, внутрішньовенно, одномоментно.

2. Гормональна терапія за одною з нижченаведених схем.

3. Зомета (золедроновна кислота) – 4,0 мг внутрішньовенно, краплинно в 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, 1 раз на місяць, на курс – 6 введень препарату.

4. Кальцемін – по 1 таблетці 2 рази на день протягом 6 міс.

Тривалість I етапу лікування становить 6,5 міс.

II етап.

1. Системна терапія за допомогою  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфору 4000-6000 МБк, внутрішньовенно, одномоментно.

2. Гормональна терапія за одною з нижченаведених схем.

3. *Зомета (золедроновна кислота)* – 4,0 мг внутрішньовенно, краплинно в 100 мл ізото-

нічного розчину натрію хлориду, 1 раз на місяць, на курс – 3 введення препарату.

4. *Кальцемін* – по 1 таблетці 2 рази на день протягом 3 міс.

Тривалість II етапу лікування становить 3,5 міс.

За наявності вираженого больового синдрому в кістках проводять додатково до радіонуклідного лікування курс дистанційної променевої терапії (локально на ділянку метастазів) у сумарній дозі 40 Гр (20 сеансів, разова доза – 2 Гр). Лікування проводиться на I або II етапі.

#### **Схеми гормональної терапії хворих із метастатичним раком передміхурової залози (виконана орхіектомія):**

Стероїдні антиандрогени:

*Андрокур* – 50 мг (1 таб.) 2-3 рази на день протягом 3-6 місяців.

Нестероїдні антиандрогени:

*Касодекс* (бікалутамід) – 50 мг (1 таб.) 1 раз на день протягом 3-6 місяців.

*Флутамід* (флуцином) – 250 мг (1 таб.) 3 рази на день протягом 3-6 місяців.

#### **Схеми гормональної терапії хворих із метастатичним раком передміхурової залози (орхіектомія не виконана):**

Стероїдні антиандрогени:

*Андрокур* – 100 мг (2 таб.) 2-3 рази на день протягом 3-6 місяців.

Нестероїдні антиандрогени (монотерапія):

*Касодекс* – 150 мг (3 таб.) на добу протягом 3-6 місяців.

*Флутамід* (флуцином) – 250 мг (1 таб.) 3 рази на день протягом 3-6 місяців.

Максимальна андрогенна блокада:

*Золадекс* (синтетичний аналог лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону) – 3,6 мг 1 раз на 28 днів підшкірно + *Касодекс* – 50 мг (1 таб.) на добу протягом 3-6 місяців.

*Золадекс* – 3,6 мг 1 раз на 28 днів підшкірно + *Флутамід* – 250 мг (1 таб.) 3 рази на день протягом 3-6 місяців.

Можливе введення золадексу – 10,8 мг 1 раз на 3 місяці підшкірно.

*Диферелін* (синтетичний аналог лютеїнізуючого гормону рилізинг-гормону) – 3,75 мг 1 раз на 28 днів внутрішньом'язово + *Касодекс* – 50 мг (1 таб.) на добу протягом 3-6 місяців.

*Диферелін* – 3,75 мг 1 раз на 28 днів внутрішньом'язово + *Флутамід* – 250 мг (1 таб.) 3 рази на день протягом 3-6 місяців.

Можливе введення дифереліну – 11,25 мг 1 раз на 3 місяці внутрішньом'язово.

Радіонуклідно-медикаментозна терапія є ефективним методом системного лікування хворих із метастатичним ураженням скелета:

— дія  $\beta$ -випромінювання радіонуклідів на пухлинні клітини викликає їх загибель, зниження мітотичної активності, редукцію пухлинної інфільтрації, внаслідок чого сповільнюється прогресування кісткових метастазів; у деяких випадках спостерігається регресія метастазів (що виявляється під час остеосцинтиграфії і МРТ);

— завдяки гормональній терапії досягається депривація ендокринної стимуляції пухлинних клітин;

— бісфосфонати пригнічують активність остеокластів, унаслідок чого різко знижується резорбція кісткової тканини.

Комплексне застосування цих препаратів приводить до вираженого клінічного ефекту. Результатом лікування є підвищення якості життя пацієнтів. У 80% пролікованих хворих спостерігається позитивний ефект лікування: відмова від наркотичних і зменшення доз ненаркотичних анагетиків, підвищення рухової активності, поліпшення працездатності.

Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку: пошук нових радіофармпрепаратів та ефективна комбінація існуючих РФП і медикаментозних засобів, удосконалення існуючих і розробка нових методів лікування хворих із множинними віддаленими метастазами.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Бондарук О.С., Солодяникова О.І., Москалець О.І., Сукач Г.Г. Системна радіонуклідна терапія хворих з метастатичними ураженнями скелета (огляд літератури та власні результати) // *Променева діагностика, променева терапія*. – 2005. – № 3. – С. 72-78.
2. Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклідная терапия при метастатических поражениях костей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2006. – Т. 51, №3. – С. 65-74.
3. Мечев Д.С., Щербіна О.В. Радіонуклідно-медикаментозне лікування хворих на рак щитовидної залози з множинними віддаленими метастазами // *Сучасні медичні технології*. – 2011. – № 1 (9). – С. 84-87.
4. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Мечев А.Д. Радіонуклідна терапія: історія, етапи розвитку, сучасний стан (лекція) // *Радіологічний вісник*. – 2015. – № 1-2. – С. 29-35.
5. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Вальчишин А.М. Радіонуклідно-медикаментозна лікування хворих на



рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Вип. 24, кн. 1. – К., 2015. – С. 415-418.

6. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Мечев А.Д., Полякова Н.І. Роль радіонуклідної терапії в онкології // Український радіологічний журнал. – 2016. – Т. 24, № 3. – С. 42-47.

7. Щербіна О.В., Мечев Д.С., Сакало В.С., Бабій Я.С., Гладка Л.Ю. Променеві методи в діагностиці та оцінці ефективності лікування раку передміхурової

залози (навчальний посібник). – К.: ІВО "Медицина України", 2004. – 96 с.

8. Щербіна О.В. Методы ядерной медицины в лечении больных раком молочной железы // Международный медицинский журнал. — 2007. — Т. 13, № 4. – С. 66-74.

9. Nuclear Oncology: diagnosis and therapy / Eds. I. Khalkhaly, J. Maublant, S. Goldsmith. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – 563 p.

### РАДИОНУКЛИДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМИ ОПУХОЛЯМИ С МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В СКЕЛЕТ

Мечев Д.С.<sup>1</sup>, Щербина О.В.<sup>1</sup>, Makeev С.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

<sup>2</sup>ГУ «Институт нейрохирургии им. акад.

А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

### RADIONUCLIDE AND DRUG THERAPY OF PATIENTS WITH GORMONAL DEPENDENT TUMOURS WITH MULTIPLE SKELETAL METASTASES

Metchev D.S.<sup>1</sup>, Shcherbina O.V.<sup>1</sup>, Makeev S.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

<sup>2</sup>SI «Academician A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery of NAMS of Ukraine», Kyiv

**РЕЗЮМЕ.** Рассмотрена радионуклидная и медикаментозная терапия множественных метастазов в скелет у больных раком щитовидной, молочной, предстательной желез. Описаны характеристики радиофармпрепаратов. Приведены предложенные схемы лечения множественных метастазов в скелет.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, рак молочной железы, рак предстательной железы, метастазы в скелет, радионуклидная терапия, радиофармпрепараты.

**SUMMARY.** Radionuclide and drug therapy is considered in medical treatment of multiple skeletal metastases in patients with thyroid cancer, breast cancer, prostate cancer. Descriptions of radiopharmaceuticals are described. The offered charts of treatment of multiple skeletal metastases are resulted.

**Keywords:** thyroid cancer, breast cancer, prostate cancer, bone metastases, radionuclide therapy, radiopharmaceuticals.

## НОВІ КНИГИ

УДК 616.07.75.:24+616-007-053.1

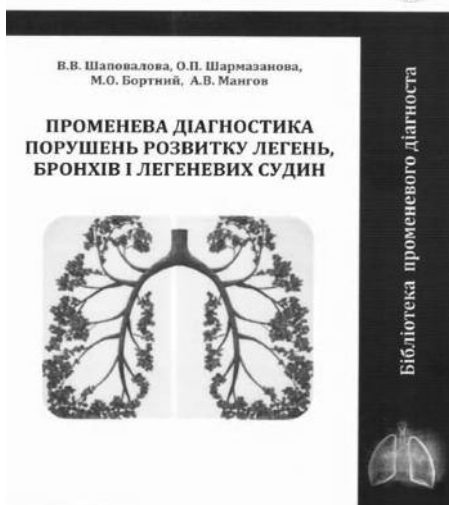
ББК 53.6

ISBN 978-966-189-402-9

**Шаповалова В.В.**

**Променева діагностика порушень розвитку легень, бронхів та легневих судин: навчальний посібник** / В.В. Шаповалова, О.П. Шармазанова, М.О. Бортний, А.В. Мангов. – Кіровоград: Імекс-ЛТД, 2016. – 132 с.

У навчальному посібнику викладено аспекти комплексної променевої діагностики та диференціальної діагностики аномалій та вад розвитку легень, бронхів і легневих судин. Використання сучасних променевих методів обстеження (МСКТ, КТ-ангіографія, МРТ) дозволить із високою точністю визначити порушення розвитку легень, оцінити обсяг та точну локалізацію ураження, здорову легеню, структури середостіння, що дасть змогу запобігти розвиткові ускладнень і вдатися до своєчасного хірургічного лікування, диспансеризації, працевлаштування та правильного професійного орієнтування хворих.



Посібник призначено для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, рентгенологів, педіатрів, терапевтів, лікарів загальної (сімейної) практики, пульмонологів, студентів медичних ВНЗ.

Замовити книгу можна за телефоном: +038 057 751-11-81