

Рис. 2. Ступінь регресії пухлини залежно від використовуваного вагінального циліндра

Променеві реакції у вигляді циститу і коліту помірного ступеня розвинулися в I групі в 17, а в II в 14% випадків, про що можна судити з табл. 2.

Таблиця 2

Частота розвитку ранніх променевих реакцій

Вид ускладнення	Група хворих			
	I-ша		II-га	
	абс.	%	абс.	%
Цистит + коліт	1	5,5 ± 1,4	1	3,6 ± 0,8
Коліт	2	11,1 ± 1,8	3	10,7 ± 1,3
Разом	3	16,6 ± 1,7	4	14,3 ± 1,1

Між отриманими даними вірогідної відмінності не виявлено. Звідси випливає, що розвиток променевих реакцій принципово не залежить від типу використовуваного вагінального циліндра.

Таким чином, застосування багатоканального вагінального аплікатора дозволяє створювати кращий ізодозний розподіл з акцентом на пухлинну тканину. Це забезпечує підведення вищої тумороцидної дози на об'єм мішені без збільшення променевого навантаження на довколишні здорові тканини і критичні органи, що, у свою чергу, підвищує ефективність і якість лікування і при цьому не впливає на частоту розвитку ранніх променевих ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. — Л.: Медицина, 1989. — 464 с.
2. Гранов А. М., Винокуров В. А. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. — СПб: Фолиант, 2002. — С. 160–169.
3. Туркевич В. Г. Променеве лікування первинного і метастатичного раку піхви // Практична онкологія. — 2008. — Т. 7. — № 4. — С. 238–245.
4. Primary vaginal cancer / ed. A. Gerbaulet, R. Potter, Limbergen E. V. [et al.] // The GEC ESTRO handbook of Brachytherapy. — Belgium ESTRO, 2002. — P. 403–415.
5. Radiotherapy alone for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high dose rate brachytherapy versus conventional low dose rate brachytherapy / H. Kucera, U. Mock, T. Knoke [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. — 2001. — Vol. 80. — № 4. — P. 355–360.
6. Stock R. Vaginal Cancer: textbook of radiation oncology / ed. S. Leibel, T. Phillips. — Philadelphia: W. B. Saunders company, 1998. — Ch. 47. — P. 891–906.

Д. С. Мечев, Н. І. Полякова, О. І. Авраменко, А. Д. Мечев

Національна академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України, Київ,
Київський міський онкологічний клінічний центр

**ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В СКЕЛЕТ
ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ САМАРІЮ-153 ОКСАБІФОРУ**

Наведено початковий досвід використання нового для України радіофармацевтичного препарату (РФП) ¹⁵³Sm-оксабіфору для лікування кісткових метастазів раку грудної залози у жінок. Відмічена перспективність РФП для подальших поглиблених досліджень: у всіх обстежених хворих відзначалося різке зменшення болювого синдрому і поліпшення якості життя впродовж 4–5 місяців після введення ¹⁵³Sm-оксабіфору.

Ключові слова: метастази раку грудної залози в скелеті, ¹⁵³Sm-оксабіфор, радіонуклідна терапія, остеотропні радіонукліди.

Представлен начальный опыт использования нового для Украины радиофармацевтического препарата ¹⁵³Sm-оксабифора для лечения костных метастазов при раке грудной железы у женщин. Отмечена перспективность РФП для дальнейших углубленных исследований: у всех обследованных больных отмечалось резкое уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни на протяжении 4–5 месяцев после введения ¹⁵³Sm-оксабифора.

Ключевые слова: метастазы рака грудной железы в кости, ¹⁵³Sm-оксабифор, радионуклидная терапия, остеотропные радионуклиды.

**The treatment of metastasises of mammary gland cancer
in the skeleton with the use of Samarium-153 Oxabiphor**

This paper presents the first results of clinical testing of patients who received palliative treatment of bone metastases by local radiopharmaceutical Sm-153 oxabifore. Refise from analgetics, decreasing of pains and stabilization of metastatic process during 4–5-monthes after treatment were determined. This preparate is very prospective for further investigations.

Keywords: breast cancer, bone metastases, radionuclide therapy, ¹⁵³Sm, bone-seeking radionuclide's.

Радіонуклідна терапія метастазів гормонзалежних пухлин (у першу чергу — грудної та передміхурової залози) у скелет із використанням остеотропних РФП добре відомий метод паліативного лікування таких хворих.

При цьому, як показує світовий досвід, ефективність радіонуклідної терапії значно підвищується у разі використання комплексних схем лікування пацієнтів [1,2,3]. Ці схеми лікування постійно оновлюються за рахунок нових фармацевтичних і радіофармацевтичних препаратів (РФП).

Із середини 2013 р. до лікувальної практики України почав впроваджуватися новий для нас радіофармацевтичний препарат ^{153}Sm -оксабіфор, який в клініках Європи знайшов широке використання як остеотропний препарат разом з іншими бета-випромінювачами — ^{32}P , ^{89}Sr , ^{186}Re та ін. Аналіз даних літератури [4, 5, 6, 7, 8] свідчить, що ^{153}Sm -оксабіфор широко використовується за кордоном для лікування метастазів у скелет, але без комбінації з іншими терапевтичними засобами.

Мета роботи. Представлення початкового досвіду використання ^{153}Sm -оксабіфору у комплексній схемі лікування хворих з метастазами раку грудної залози в скелет.

Характеристика ^{153}Sm -оксабіфору. Цей РФП, виробництва ГП «Радіопрепарат» (м. Ташкент) являє собою комплексне поєднання самарію з оксабіс (етилен-нітроль) тетраметилфосфоновою кислотою (оксабіфор кислота), яка має тропність до кісткових тканин і в особливості до метастатичних і деструктивно-запальних вогнищ ураження. Радіонуклід ^{153}Sm за своїми фармакокінетичними характеристиками відповідає вимогам до РФП лікувального призначення. Нуклід має період напіврозпаду 46,2 год., випромінює бета-частки з енергіями 0,70 MeV (53%), 0,63 MeV (26%) і 0,80 MeV (20%). Головне, що відрізняє цей РФП від схожих остеотропних препаратів ^{32}P та ^{89}Sr , наявність гамма-випромінювання з енергіями 0,10 MeV (28,4%) і 0,07 MeV (4%); це дає можливість реєструвати накопичення і розподіл препарату на планарних гамма-камерах і ОФЕКТ. Наявність гамма-випромінювання і можливість отримання образів на гамма-камерах є дуже корисним, бо дає змогу контролювати і проводити моніторинг хворих, які отримують цей вид лікування. Слід також зазначити, що середній пробіг бета-часток у кістковій тканині 1,7 мм, у м'яких тканинах — 3,1 мм. Поглинуті дози в метастазах складають до 90 Гр при введенні 1,5 мКі/кг [6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На сьогодні (2010–2013 р.) ми зупинилися на такій схемі лікування хворих із метастазами раку грудної залози в скелет.

І етап: ^{32}P двічі з інтервалом 7 днів (сумарна активність 400–450 МБк).

Медикаментозна терапія:

- Кселода по 1000 мг (по 2 табл. ранок/вечір): 14 днів прийом — 14 днів перерва — 14 днів прийом;

- Золадекс по 3,6 мг підшкірно, 1 раз на місяць, 6 введень (репродуктивний вік);
- Фемара по 2,5 мг 1 раз на день — 6 місяців (пременопауза і менопауза), або фарестон по 60 мг, 1 табл. на день — 5,5 місяців (менопауза);
- Зомета 4 мг крапельно в/в, 1 раз на місяць. Термін першого етапу — 6 місяців.

II етап: ^{89}Sr — 150 МБк в/в.

Медикаментозна терапія:

- Кселода по 1000 мг, як і в першому етапі;
- Золадекс, фарестон або фемара, також, як і на першому етапі;
- Зомета, 4 мг крапельно в/в, 1 раз на місяць;
- У випадках вираженого больового локального синдрому в кістках доповнюючий курс телегамматерапії — СОД 30–40 Гр, РОД 2 Гр. Термін другого етапу — 6 місяців.

Останнім часом 15 хворим ми замість ^{32}P або ^{89}Sr внутрішньовенно, крапельно вводили остеотропний препарат ^{153}Sm -оксабіфор із розрахунку 1,0–1,5 мКі/кг (~4000 МБк) з наступним крапельним введенням 200 мг фізіологічного розчину. За 15–20 хвилин до введення ^{153}Sm -оксабіфору всім хворим вводився церукал (в/м) для запобігання можливої нудоти. Після введення хворі знаходилися тиждень у закритому режимі під наглядом медперсоналу і дозиметричної служби. В першу добу (в перші 24 години) починалося інтенсивне накопичення РФП в кістках, особливо в метастатичних вогнищах. Коефіцієнт диференційного накопичення (співвідношення накопичення в патологічних вогнищах і здорових неуразених кісткових тканинах) був $2,2 \pm 0,5$ при остеолітичних метастазах і $3,5 \pm 0,5$ при остеобластичних.

За перші 24 години з сечею виділялося 30–40% уведеної активності.

Через 72 години (можна і через 96 годин) після введення РФП усім хворим проводили сцинтиграфію скелета для виявлення вогнищ гіперактивності (рис. 1, 2). Слід відмітити, що через 24 і навіть 48 годин після введення РФП відмічався високий фон тіла, що не давало змоги чітко відокремити метастатичні вогнища. Ці результати порівнювали з результатами остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами (технефор), яку проводили за 7–10 днів до лікування, а також через 3 і 6 місяців після (моніторинг-лікування).

Ефект лікування оцінювався за шкалою Карновського (добрий при 60–90%, частковий — 40–60%, без ефекту — 20–30%), а також за допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами, рентгенографії і в разі необхідності МРТ. Що стосується остеосцинтиграфії, то оптимальним РФП для цього є $^{99\text{m}}\text{Tc}$ «технефор», який має повністю ідентичний носій з лікувальним РФП — «оксабіфор».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Як відомо, середня медіана виживаності хворих після отримання діагнозу про наявність кісткових метастазів при раку грудної залози становить 19–25 місяців [9].

Використовуючи вищезазначену схему комбінованого лікування більш ніж у 500 хворих жінок, ми досягли достовірного збільшення цього важливого показника — 34–38 місяців.

Що стосується участі в цій схемі ^{153}Sm -оксабіфору, то невелика кількість спостережень (15 пацієток) ще не дозволяє зробити достовірні висновки про лікувальний внесок цього РФП у терміни виживаності хворих. Це буде предметом наступних випробувань — накопичення спостережень, моніторинг хворих, аналіз результатів, зіставлення з іншими остеотропними РФП (бета-випромінювачами) ^{32}P і ^{89}Sr та ін.

Але зараз уже можна зробити деякі попередні висновки, які пов'язані з впливом лікування на больовий синдром.

Безпосередньо під час уведення і протягом подальших 3–4 годин ніяких алергічних або токсичних реакцій не спостерігалось.

У 10 хворих ніяких токсичних реакцій не було й при наступному спостереженні; у 4 хворих відмічено слабо виражена реакція у вигляді незначної нудоти, що проходила самостійно, а в однієї хворої нудота була більш інтенсивна і знялася за допомогою 2 таблеток церукала. В аналізах крові та сечі ніяких значних змін (незначна тромбоцитопенія у 2 пацієток) не виявлено.

Незначне загострення болю упродовж перших 2 тижнів мало місце у 5 хворих. Це було пов'язано з локальною променевою реакцією у вогнищах гіперфіксації препарату (рис. 1, 2). Болі зникали самостійно без медикаментозної корекції. Клінічний ефект — зменшення інтенсивності болюв — відмічено у всіх 15 хворих. Після закінчення курсу лікування у всіх хворих протягом 4–5 місяців відмічено зменшення інтенсивності больового синдрому (з 40–50 % шкали Карновського до 60–80 %) і, відповідно, покращення стану здоров'я.

Найкращий ефект лікування спостерігався у хворих, які отримували ^{153}Sm в дозі 4000 МБк. Під час остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами через 3–4 місяці (контроль) у всіх пацієток констатовано зниження накопичення $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пірофосфату у вогнищах ураження на 20–40 % (з 180–230 % до 120–150 %, тобто з коефіцієнта накопичення 1,8–2,3 до 1,2–1,5).

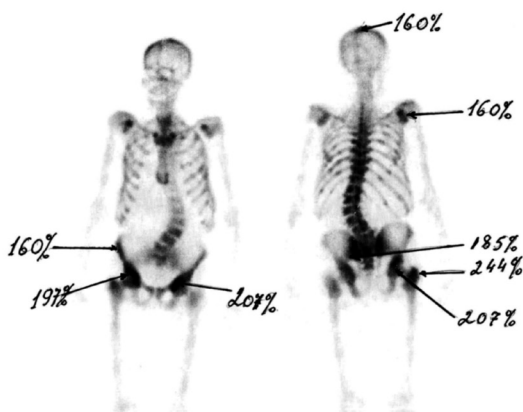


Рис. 1. ОФЕКТ скелета хворої з метастазами (8 вогнищ ураження) раку грудної залози в кістки. ^{153}Sm -оксабіфор, 72 години після в/в введення 4000 МБк

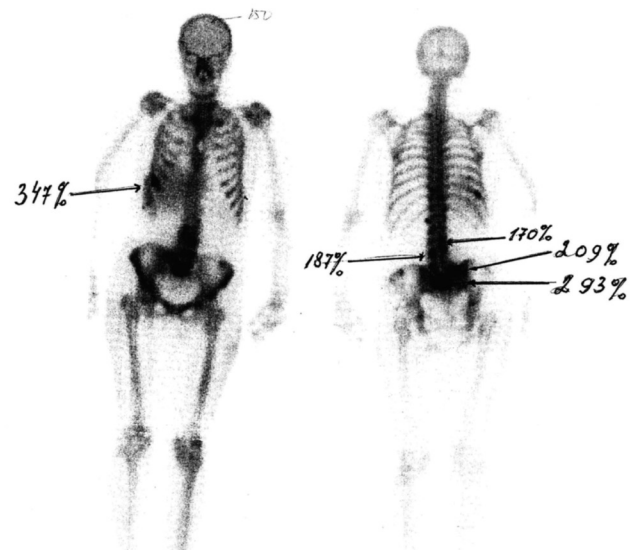


Рис. 2. ОФЕКТ скелета хворої з метастазами (5 вогнищ ураження) раку грудної залози в кістки. ^{153}Sm -оксабіфор, 72 години після в/в введення 4000 МБк

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ І ВИСНОВКИ

Основними показаннями для радіонуклідної терапії метастазів у кістки з ^{153}Sm -оксабіфором є:

- множинні остеолітичні й остеобластичні метастази в скелет;
- виражений больовий синдром;
- прогресування кісткових метастазів на тлі лікування іншими засобами;
- перспектива зменшення (або відказу) анальгетичних або наркотичних препаратів як протибольових заходів.

Аналіз даних літератури й наших попередніх робіт [2,3] свідчить про те, що комплексне лікування хворих на рак грудної залози з метастазами в скелет (радіонуклідна терапія, гормонотерапія, бісфосфонати, радіомодифікатори) покращує такі важливі показники:

- зменшення больового синдрому у хворих;
- зростання термінів медіани виживаності;
- покращення «якості життя» пацієнтів.

При цьому впровадження адекватних схем лікування має значно більш виражений ефект, ніж самостійна радіонуклідна терапія (як і самостійна променева терапія). Тому пошук і впровадження нових РФП, засобів медикаментозної супровідної терапії і оновлення таким чином схем лікування є дуже актуальним завданням.

Що стосується нового для України РФП для радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіфору, то про його лікувальні можливості говорити ще зарано.

Ця проблема потребує подальшого набору відповідних спостережень, віддалених наслідків терапії, визначення місця в схемах лікування і обов'язково медіани виживаності порівняно з уже відомими остеотропними РФП ^{32}P і ^{89}Sr .

Але те, що цей препарат дуже схвально був прийнятий в Європі для радіонуклідної терапії метастазів

пухлин різних локалізацій (легені, нирки, меланома та ін.) в скелет, сприяє зацікавленості і спонукає до його поглибленого, об'єктивного й всебічного вивчення [4,5,7,10]. Деякі джерела [5,10] наводять навіть дані про зменшення кількості скелетних метастазів (підтверджено результатами остеосцинтиграфії). Це дуже цікавий висновок, який теж потребує підтвердження. Таким чином, перший досвід використання ^{153}Sm -оксабифору, разом із даними досліджень, свідчить про перспективність подальшого вивчення цього РФП для використання в схемах комплексного лікування пацієнтів із метастазами в скелет.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анальгетическая эффективность самария-153 оксабифора и его способность тормозить рост костных метастазов / М. Х. Ходжибеков, Н. В. Расулова [и др.] // Радиологический вестник. — 2010. — № 4 (37). — С. 19–24.
2. Крылов В. В. Радионуклидная терапия самарием-оксабифором: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В. В. Крылов. — Обнинск, 2007. — 23 с.
3. Мечев Д. С. Можливості оптимізації системної радіонуклідної терапії метастазів гормонзалежних пухлин у скелет / Д. С. Мечев, Н. І. Полякова // Український радіологічний журнал. — 2009. — Т. 17. — № 3. — С. 317–320.

4. Мечев Д. С. Радіонуклідно-медикаментозне лікування хворих із множинними метастазами в скелет / Д. С. Мечев, О. В. Щербіна // Променева діагностика, променева терапія. — 2007. — № 4. — С. 75–79.

5. Мечев Д. С. Супровідне лікування онкологічних хворих при радіотерапії / Д. С. Мечев, В. П. Івчук: зб. наук. пр. НМАПО ім. П. А. Шупика, 2002. — Вип. 11. — С. 235–341.

6. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора в комплексной терапии метастатических поражений костей / О. И. Солодянникова [и др.] // Променева діагностика, променева терапія. — 2013. — № 1,2. — С. 120.

7. Паллиативная терапия самарием-оксабифором при метастатических поражениях костей / А. Ф. Цыб, Б. Я. Дроздовский [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2002. — Т. 49. — № 5. — С. 61–69.

8. Coleman R. Survival medians after palliative treatment of bones metastases / R. Coleman // The Oncologist. — 2000. — Vol. 5. — P. 463–470.

9. Efficacy and toxicity of ^{153}Sm -EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases / O. Enrique, E. Parma [et al.] // The Journal of Nuclear Medicine. — 2002. — Vol. 1. — № 1. — P. 21–27.

10. Lewington V. Cancer therapy using bone-seeking isotopes / V. Lewington // Physics in Medicine and Biology. — 1996. — № 4. — P. 2027–2042.

А.В. Свиначенко¹, О.М. Сухіна¹, В.П. Старенький¹, Т. П. Грищенко¹, А.М. Насонова¹, І.В. Белозьоров²

¹ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків,

²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

ХРОНОРАДІОСЕНСІБІЛІЗАЦІЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ

Подані результати променевого лікування неоперабельного раку прямої кишки в хрономодульованому режимі (у період 7:00–10:00, 12:00–14:00 і 18:00–20:00) з сенсibiliзацією пухлини попередньою 8-годинною інфузією 5-фторурацилу.

Установлено, що інтервал з 7:00 до 10:00 є оптимальним часом для сеансу опромінення. Проведення променевої терапії в групі 7:00–10:00 зумовило розвиток ентероколіту у 8,5 % випадків. При цьому в групі 18:00–20:00 частота даного побічного ефекту складала, відповідно, 26,3 % ($p < 0,01$). Група 12:00–14:00 посідає проміжну позицію — 19 % ентероколітів.

Ключові слова: хрономодульована радіохіміотерапія, рак прямої кишки, 5-фторурацил, токсичність.

Представлены результаты лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки в хрономодулированном режиме (в период 7:00–10:00, 12:00–14:00 и 18:00–20:00) с сенсibiliзацией опухоли предварительной 8-часовой инфузией 5-фторурацила.

Установлено, что интервал с 7:00 до 10:00 является оптимальным временем для сеанса облучения. Проведение лучевой терапии в группе 7:00–10:00 обусловило развитие энтероколита в 8,5 % случаев. При этом в группе 18:00–20:00 частота данного побочного эффекта составляла, соответственно, 26,3 % ($p < 0,01$). Группа 12:00–14:00 занимает промежуточное положение — 19 % энтероколитов.

Ключевые слова: хрономодулированная радиохимиотерапия, рак прямой кишки, 5-фторурацил, токсичность.

Chronoradiosensitization of radiation therapy of rectal cancer

The results of inoperable rectal cancer treatment with irradiation in chronomodulated mode (during 7:00–10:00, 12:00–14:00 and 18:00–20:00) and sensibilisation of tumor by previous 8-hour infusion of 5-fluorouracil are presented. The interval from 7:00 to 10:00 was proved to be the best time for a session of irradiation. Radiotherapy group 7:00–10:00 determined development of enterocolitis in 8,5 % of cases. In the group 18:00–20:00 frequency of this adverse event was 26,3 %, respectively ($p < 0,01$). Group 12:00–14:00 occupies intermediate position — 19 % of enterocolitis.

Keywords: chronomodulated radiochemotherapy, rectal cancer, 5-fluorouracil, toxic property.