

ПЕРШИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ САМАРІЮ-153 ОКСАБІФОРУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МЕТАСТАЗІВ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В КІСТКИ

Вступ. З 2002 року кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л.Шупика на базі КМОКЦ проводяться планомірні випробування різних схем лікування хворих з метастазами гормонзалежних пухлин (в першу чергу – грудної та передміхурової залози) у скелет [1].

В цих схемах разом з радіонуклідною терапією ^{32}P і ^{89}Sr використовувалися бісфосфонати (бонефос, аредія, бондронат, зомета), етіол як цитопротектор широкого спектра дії для селективного захисту здорових тканин, радіомодифікатори (5 ФУ, кселода), кальцітонін – інгібітор остеокластів, гормональні препарати (тамоксифен, фемара, фарестон, золадекс, аримідекс – залежно від менструального циклу жінок). Всі ці схеми в міру надходження нових препаратів були висвітлені у наших публікаціях [2,3].

З середини 2013 р. у лікувальну практику України почав впроваджуватися новий для нас радіофармпрепарат (РФП) ^{153}Sm -оксабіфор, який у клініках Європи знайшов широке використання як остеотропний препарат разом з іншими бета-випромінювачами – ^{32}P , ^{89}Sr , ^{186}Re та ін. Аналіз даних літератури [4-8] 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) тетраметиленфосфоновою кислотою (оксабіфор кислота), яка має тропність до кісткових тканин, особливо 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 Мев (53%), 0,63 Мев (26%) і 0,80 Мев (20%). Головне, що відрізняє цей РФП від подібних остеотропних препаратів ^{32}P та ^{89}Sr – присутність гамма-випромінювання з енергіями 0,10 Мев (28,4%) і 0,07 Мев (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, адже дає змогу контролювати і проводити моніторинг хворих, що отримують цей вид лікування. Слід також відмітити, що середній пробіг бета-часток у кістковій тканині 1,7 мм, у м'яких тканинах – 3,1 мм. Поглинуті дози в метастазах становлять до 90 Гр при введенні 1,5 мКи/кг [6].

Матеріал та методи дослідження. На сьогоднішній день (2009-2013 рр.) ми зупинилися на

наступній схемі лікування хворих з метастазами раку грудної залози в скелет.

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

Медикаментозна терапія:

- Кселода по 1000 мг (по 2 таб. 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 таб. на день – 5,5 місяців (менопауза);
- Зомета 4 мг крапельно в/в – 1 раз на місяць. Терміни першого етапу 6 місяців.

II етап: ^{89}Sr – 150 МБк в/в.

Медикаментозна терапія:

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

Останнім часом, 11 хворим ми замість ^{32}P або ^{89}Sr внутрішньовенно, крапельно вводили остеотропний препарат ^{153}Sm -оксабіфор з розрахунку 1,0-1,5 мКи/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 у 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% введеної активності.

Через 48 годин (можна через 72 і 96 годин) після введення РФП усім хворим проводили сцинтиграфію скелета для виявлення вогнищ гіперактивності. 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 Кар-новського (добрий при 60-90%, частковий – 40-60%, без ефекту – 20-30%), а також за допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фосфатами, рентгеног-

рафії і за необхідності МРТ. Що стосується остеосцинтиграфії, то оптимальним РФП для цього є ^{99m}Tc «технефор», який має повністю ідентичний носій з лікувальним РФП – «оксабіфор».

Результати досліджень (попередня інформація)

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 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 (11 пацієнток) ще не дозволяє зробити достовірних висновків про лікувальний внесок цього РФП у терміни виживаності хворих. Це буде предметом наступних випробувань – накопичення спостережень, моніторинг хворих, аналіз результатів, співставлення з іншими остеотропними РФП (бета-випромінювачами) ^{32}P і ^{89}Sr та ін.

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

Безпосередньо під час введення і протягом наступних 3-4 годин ніяких алергічних або токсичних реакцій не спостерігалось.

У 6 хворих ніяких токсичних реакцій не було і при наступному спостереженні; у 4 хворих відмічена 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-х пацієнток) не виявлено.

Незначне загострення болів впродовж перших 2-х тижнів мало місце у 5 хворих. Це було пов'язано з локальною променевою реакцією у вогнищах гіперфіксації препарату (рис. 1, 2). Болі проходили самостійно без медикаментозної корекції. Клінічний ефект – зменшення інтенсивності болів – відмічено у всіх 11 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. При остеосцинтиграфії з ^{99m}Tc -фосфатами через 3 місяці (контроль) у всіх пацієнток констатовано зниження накопичення ^{99m}Tc -пірофосфату у вогнищах ураження на 20-40% (зі 180-230% до 120-150%, тобто з коефіцієнту накопичення 1,8-2,3 до 1,2-1,5).

Обговорення результатів досліджень та 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 фоні лікування іншими засобами;
- перспектива зменшення (або відмови) анальгетичних або наркотичних препаратів як протибольових заходів.

Аналіз даних літератури і 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) значно покращує такі важливі показники, як:

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

При цьому впровадження адекватних схем лікування має значно виражений ефект, ніж самостійна радіонуклідна терапія (як і самостійна променева терапія). Тому пошук і впровадження нових РФП, засобів медикаментозної супровідної терапії й 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 й, обов'язково медіани виживаності порівняно з вже 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 викликає особливий інтерес і закликає до поглибленого, об'єктивного і всебічного його вивчення [4,5,7,10]. Деякі джерела літератури [5,10] наводять навіть дані про зменшення кількості скелетних метастазів (підтверджено результатами остеосцинтиграфії). Це дуже цікавий

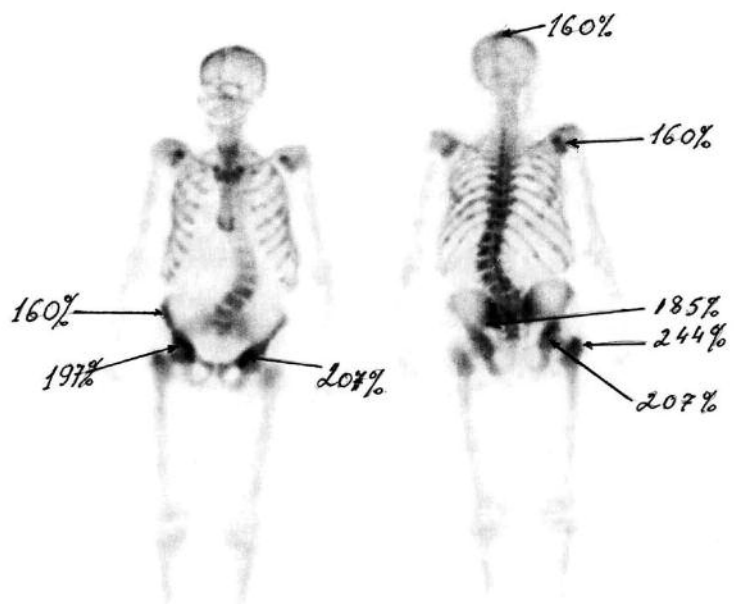


Рис. 1. ОФЕКТ скелета хворої з метастазами (8 вогнищ ураження) раку грудної залози в кістки. ^{153}Sm -оксабіфор, 72 години після в/в введення 4000 МБк.

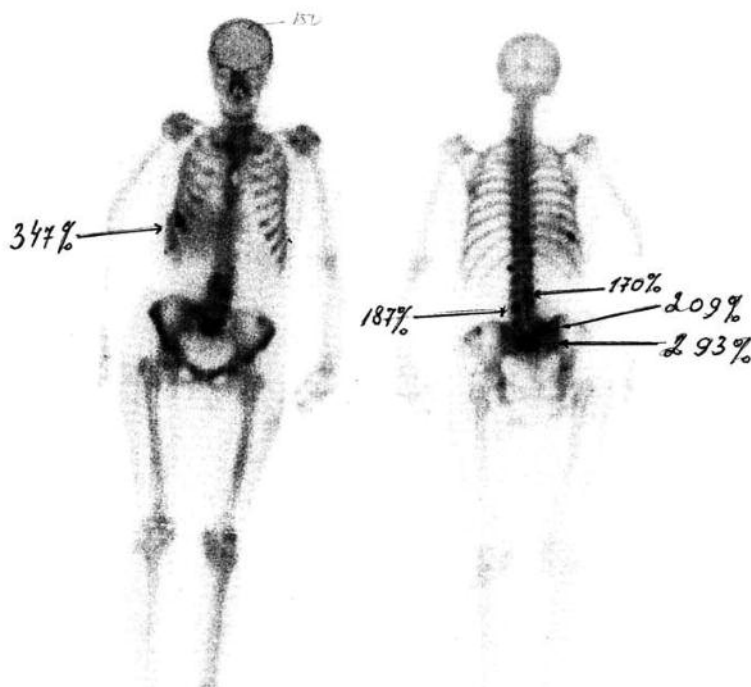


Рис. 2. ОФЕКТ скелета хворої з метастазами (5 вогнищ ураження) раку грудної залози в кістки. ^{153}Sm -оксабифор, 72 години після в/в введення 4000 МБк.

висновок, який також потребує підтвердження. Таким чином, перший досвід використання ^{153}Sm -оксабифору разом з даними літератури свідчить про перспективність подальшого вивчення цього РФП для використання в схемах комплексного лікування пацієнтів з метастазами в скелет.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мечев Д.С., Івчук В.П. Супровідне лікування онкологічних хворих при радіотерапії. Зб. наукових праць НМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2002. — Вип. 11. — С. 235-341.
2. Мечев Д.С., Щербіна О.В. Радіонуклідно-медикаментозне лікування хворих з множинними метастазами в скелет // Променева діагностика, променева терапія. — 2007. — № 4. — С. 75-79.
3. Мечев Д.С., Полякова Н.І. Можливості оптимізації системної радіонуклідної терапії метастазів гормон-

залежних пухлин в скелет // УРЖ. — 2009. — Т. 17; 3. — С. 317-320.

4. Enrique O., Parma E. et al. Efficacy and toxicity of ^{153}Sm -EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J. Nucl. Med.* — 2002. — №1. — V.1. — P. 21-27.

5. Lewington V. Cancer therapy using bone-seeking isotopes. *Phyl. Med. Biol.* — 1996. — № 4. — P. 2027-2042.

6. Крылов В.В. Радіонуклідная терапия самарием-оксабифором: Авт. докт. дисс. — Обнинск, 2007. — 23 с.

7. Ходжибеков М.Х., Расулова Н.В. и др. Анальгетическая эффективность самария-153 оксабифора и его способность тормозить рост костных метастазов // РВ. — 2010. — № 4 (37). — С. 19-24.

8. Солодяникова О.И. и др. О первом клиническом опыте применения в Украине самария-153 оксабифора в комплексной терапии метастатических поражений костей // Пром. діагностика, пром. терапія. — 2013. — № 1-2. — С. 120.

9. Coleman R. Survival medians after palliative treatment of bones metastases. *Oncologist.* — 2000. — V. 5. — P. 463-470.

10. Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. и др. Палиативная терапия самарием-оксабифором при метастатических поражениях костей // Мед. радиология и РБ. — 2002. — № 5. — Т. 49. — С. 61-69.

Резюме

Представлен начальный опыт использования нового для Украины радиофармацевтического препарата ^{153}Sm -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 ^{153}Sm -оксабифора.

Summary

This paper presents the first results of clinical testing of patients who received palliative treatment of bone metastases by local radiopharmaceutical ^{153}Sm -153 oxabifore.

Refuse 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.

Д.С. Мечев, Н.І. Полякова, О.В. Кащенко, А.Д. Мечев
Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України
Київський міський онкологічний клінічний центр