

МНОЖИННІ МЕТАСТАЗИ В СКЕЛЕТ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ТА КОНТРОЛЬ ЕФЕКТИВНОСТІ РАДІОНУКЛІДНО-МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

Мечев Д.С.¹, Щербіна О.В.¹, Авраменко О.І.¹, Макеєв С.С.²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

²ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ

Останнім часом спостерігається значне зростання онкологічної захворюваності населення. Пухлини деяких локалізацій часто дають метастази в скелет, різко знижуючи якість життя пацієнтів. На сьогодні гостро стоїть проблема лікування таких хворих [1, 3, 7, 10]. Існують такі основні методи лікування хворих із метастазами в скелет:

- дистанційна променева терапія;
- радіонуклідна терапія;
- гормональна терапія;
- терапія бісфосфонатами;
- хіміотерапія;
- хірургічні втручання (зокрема, при компресії спинного мозку);
- лікування больового синдрому (наркотичні і ненаркотичні анагетіки).

Анагетіки тільки тимчасово ліквідують больовий синдром. Дистанційна променева терапія застосовується переважно при поодиноких метастазах, її застосування при множинних метастатичних вогнищах обмежено. Розширення спектра хіміотерапевтичних препаратів мало вплинуло на ефективність лікування хворих із кістковими метастазами взагалі і на ступінь вираженості больового синдрому зокрема. Гормонотерапія, будучи ефективним способом лікування генералізованих форм гормонозалежних пухлин (молочна, передміхурова залоза), на жаль, не є самостійним методом лікування множинних метастазів у скелет. До того ж при розвитку гормонорезистентності вона втрачає свою роль і хворим необхідно застосовувати інші види лікування. Бісфосфонати інгібують індуковану остеокластами кісткову резорбцію. Вони мають тривалий ефект, який зберігається протягом довгого часу (місяці) після припинення лікування; ефект зумовлений депонуванням препарату в мінеральній частині кісткового матриксу. Бісфосфонати дають лікувальний ефект при гіперкальціємії, больовому синдромі, а також дозволяють попереджати деформації і патологічні переломи. Крім того, є дані про можливість попередження появи нових кісткових метастазів за допомогою цих препаратів у хворих із дисемінованими злоякісними пухлинами.

В останні десятиріччя зріс інтерес до радіонуклідної терапії множинних метастазів у скелет [1, 8-10]. Метод базується на здатності деяких β-випромінюючих радіофармпрепаратів накопичуватися в кісткових метастазах або в пограничних зонах між пухлиною і кісткою. Дія β-випромінювання радіонуклідів на пухлинні клітини приводить до їх загибелі, зниження мітотичної активності, редукції пухлинної інфільтрації, внаслідок чого сповільнюється

прогресування кісткових метастазів; у багатьох випадках спостерігається їх регресія.

Для проведення радіонуклідної терапії на сьогодні в світовій практиці використовують такі радіофармпрепарати: ³²P – двоаміщений фосфат (ортофосфат) натрію (Na₂H₃₂PO₄), ⁸⁹Sr-хлорид, ¹⁵³Sm-оксабіфор, ¹⁸⁶Re-*HEDP*, ¹⁸⁸Re-*HEDP*, ^{117m}Sn-DTPA, ¹⁷⁷Lu-EDTMP, ²²³Ra-хлорид [1, 3, 7, 8]. В Україні застосовують ³²P-двоаміщений фосфат (ортофосфат) натрію (Na₂H₃₂PO₄), ⁸⁹Sr-хлорид, ¹⁵³Sm-оксабіфор.

Найбільш виражений ефект спостерігається при поєднанні радіонуклідної і медикаментозної терапії (бісфосфонатів, гормональної терапії). Нами розроблені схеми радіонуклідно-медикаментозної терапії для лікування множинних метастазів у скелет [4-6, 9]. 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.
- Наводимо розроблені нами схеми радіонуклідно-медикаментозної терапії хворих на рак передміхурової та молочної залози із множинними метастазами в скелет.

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

I етап

1. Системна терапія за допомогою радіоактивного стронцію ⁸⁹Sr-хлориду – 150 МБк, внутрішньовенно, одномоментно.

2. Гормональна терапія за однією 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}Sm -оксидифору 4000-6000 МБк, внутрішньовенно, одномоментно.

2. Гормональна терапія за однією 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 – 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 у 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 рилізінг-гормону) – 3,6 мг 1 раз на 28 днів підшкірно + *Касодекс* – 50 мг (1 таб.) на добу протягом 3-6 міс.

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

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

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

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

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

Радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак молочної залози

з множинними метастазами в скелет

I етап

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

2. Гормональна терапія за однією 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}Sr -хлориду – 150 МБк, внутрішньовенно, одномоментно.

2. Гормональна терапія за однією 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 у 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 молочної залози

Жінки репродуктивного віку:

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

Жінки в період перименопаузи:

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* (анастразол) – 1 мг/добу протягом 3-12 міс.

Жінки в період постменопаузи:

Інгібітори ароматази:

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

II. *Аримідекс* (анастразол) – 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.

Оцінка ефективності лікування

Оцінка ефективності лікування проводиться за допомогою остеосцинтиграфії або однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, рентгенографії, за необхідності – магнітно-резонансної томографії (МРТ). Визначаються рівні пухлинних маркерів у сироватці крові. Визначають якість життя пацієнтів за шкалою Карновського (таб.).

Шкала Карновського оцінки якості життя

%	Стан хворого
100	Норма
90	Нормальна активність, слабковиражені скарги/ознаки
80	Субнормальна активність, певні скарги/симптоми
70	Неможливість роботи або продовжувати нормальний активний спосіб життя
60	Час від часу потрібна допомога
50	Потрібна значна допомога і часта медична активність
40	Непрацездатність, потрібен спеціальний догляд
30	Абсолютна непрацездатність, госпіталізація
20	Виражена слабкість, госпіталізація з активним підтримуючим лікуванням
10	Морбідний стан
0	Смерть

Оцінка ефекту лікування за шкалою Карновського:

- добрий – 60-100%;
- частковий – 40-50 %;
- без ефекту – 10-30%.

У разі ефективного лікування зменшується накопичення фосфатів, мічених технецієм, у вогнищах метастатичного ураження. Дрібні метастази перестають візуалізуватися на скінтинграмах і емісійних томографах. Під час проведення магнітно-резонансної томографії спостерігаються ознаки регресії метастазів: збільшується інтенсивність сигналу в ділянці метастатичного вогнища на T1-зважених зображеннях.

У разі ефективного лікування в сироватці крові знижуються рівні пухлинних маркерів [2, 7].

Простатичний специфічний антиген (ПСА). У нормі рівень загального простатичного специфічного антигену в сироватці крові становить 0-4 нг/мл. Високі рівні простатичного специфічного антигену з високою імовірністю свідчать про екстракапсулярне поширення пухлини та наявність регіонарних та віддалених метастазів, насамперед у скелет. Велике значення має визначення рівнів простатичного специфічного антигену для контролю за ефективністю лікування. У разі ефективного лікування хворих знижуються рівні ПСА, що корелює з клінічними даними та даними променевих методів дослідження.

Незважаючи на те, що в більшості випадків моніторинг хворих на рак передміхурової залози в процесі лікування за рівнями ПСА відображає перебіг хвороби та ефективність терапії, є винятки, які необхідно враховувати під час трактування результатів. Андроєнна деприваційна терапія може мати прямий супресивний ефект на рівень сироватково-

го простатичного специфічного антигену. Продукція ПСА перебуває під гормональним контролем; ендокринна терапія зменшує здатність клітин до вироблення і секреції антигену. Тому в окремих випадках зміна рівня простатичного специфічного антигену в процесі лікування хворих на рак передміхурової залози може не корелювати з клінічними даними. У таких випадках у комплексі з визначенням рівня ПСА визначають маркери агресивності пухлинного процесу, такі як тканинний поліпептидний антиген, тимідинкіназу.

СА 15-3 вважається маркером вибору у хворих на рак молочної залози. Верхня межа норми (дискримінаційний рівень) антигену у здорових невагітних жінок становить 30 од/мл. Підвищений рівень СА 15-3 виявляється частіше при поширеному пухлинному процесі в молочної залозі, при регіонарних та віддалених метастазах.

Відзначається висока чутливість СА 15-3 під час виявлення рецидивів раку молочної залози і віддалених метастазів. Підвищений рівень СА 15-3 у хворих із позитивними даними остеосцинтиграфії підтверджує діагноз метастатичного ураження скелета. У цілому зміна рівня даного антигену в процесі динамічного спостереження за хворими на рак молочної залози, як правило, корелює з клінічним перебігом хвороби. Для підвищення чутливості і специфічності діагностики в моніторингу хворих на рак молочної залози використовується визначення декількох пухлинних маркерів, насамперед маркерів агресивності пухлинного процесу.

Тканинний поліпептидний специфічний антиген (ТПС) є фрагментом цитокератину-18 і виявляється за допомогою моноклональних антитіл проти епітопу М3 на розчинних фрагментах цитокератину-18. Цитокератин-18 є цитоплазма-

тичним білком із молекулярною масою 45 kD. ТПС – маркер агресивності пухлинного процесу. Агресивні пухлини навіть малого розміру можуть давати суттєве підвищення тканинного поліпептидного специфічного антигену в сироватці крові. Дискримінаційний рівень для ТПС становить 80 Од/л. У разі прогресування процесу виявляють підвищений рівень цього пухлинного маркера.

Тимідинкіназа є додатковим маркером і використовується для оцінки ефективності лікування та ступеню злоякісності пухлини. У нормі концентрація тимідинкінази становить 0-5 Од/л, пограничні значення – 5-9 Од/л, при злоякісних пухлинах (активному процесі) – 9 Од/л і вище. У разі ефективного лікування відбувається зниження рівнів тимідинкінази, що корелює з клінічними даними.

Рівні тканинного поліпептидного специфічного антигену, тимідинкінази відображають активність захворювання. Тому за їх концентраціями можливо зробити висновок про стабілізацію чи прогресування захворювання. У разі ефективного лікування спостерігається зниження концентрації маркерів. Підвищення рівнів спостерігається під час виникнення рецидивів та у разі неефективного лікування. Підвищення рівнів тканинного поліпептидного специфічного антигену та тимідинкінази в процесі динамічного спостереження вказує на прогресування захворювання за кілька місяців до появи клінічної симптоматики.

Переваги маркерів агресивності пухлинного процесу:

- дозволяють контролювати активність пухлинного процесу;
- зручні маркери метастатичної активності незалежно від місцезнаходження метастазів;
- дають більш ранню інформацію про стан пухлинного процесу, ніж загальновідомі маркери СА 15-3 та простатичний специфічний антиген (раннє підтвердження ефективності лікування, раннє виявлення рецидивів);
- дають більш повну картину, ніж тільки маркери маси пухлини.

Вищевказані маркери доцільно застосовувати для контролю ефективності лікування. Бажано використовувати комбінацію двох маркерів (оптимально – СА 15-3 та маркерів агресивності пухлинного процесу у хворих на рак молочної залози, простатичного специфічного антигену та маркерів агресивності пухлинного процесу у хворих на рак передміхурової залози).

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

- дія β -випромінювання радіонуклідів на пухлинні клітини приводить до їх загибелі, зниження мітотичної активності, редукції пухлинної інфільтрації, внаслідок чого сповільнюється прогресування кісткових метастазів; у багатьох випадках спостерігається регресія метастазів (що виявляється при 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 призводить 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 остеотропних радіофармпрепаратів та ефективна комбінація існуючих РФП і медикаментозних засобів. Також необхідно удосконалювати алгоритми моніторингу хворих шляхом поєднання променевих методів дослідження та комбінації пухлинних маркерів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Метелев В.В., Ялфимов А.Н., Жаринов Г.М. Эффективность радионуклидной терапии стронцием-89 при генерализованном раке предстательной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. – Т. 51, № 2. – С. 69-73.
2. Мечев Д.С., Москалец О.І., Бондарук О.С., Щербіна О.В., Старчак Н.М. Радіоімунологічний аналіз в клінічній практиці. – К.: ВІЦ «Медицина України», 2014. – 102 с.
3. 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.
4. 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.А. Шупика. – Вип. 24, кн. 1. – К., 2015. – С. 415-418.
5. Мечев Д.С., Щербіна О.В., Чуріков Д.В. Радіонуклідно-медикаментозна терапія хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет (майстер-клас) // Радіологічний вісник – 2016. – № 1-2. – С. 24-25.
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. Vozianov A., Sakalo V., Metchev D., Shcherbina O. Radionuclide and drug therapy of multiple bone metastases in patients with prostate cancer // Urology. – 2005. – Vol. 14, №4 (Suppl. 1). – P. 90-92.
10. Ell P., Gambhir S. et al. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment / Part B "Radionuclide therapy". – Edinburgh-Sydney-Churchill-Livingstone. – 2008. – P. 359-497.