

О.І. Солодяникова, В.В. Даниленко

Порівняльний аналіз використання радіофармпрепаратів у лікуванні пацієнтів з кістковими метастазами

Національний інститут раку, Київ, Україна

Одержано 20.09.2022

Прийнято до друку 11.10.2022

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.47-3.29056

Мета роботи. Визначити місце радіонуклідної терапії радіофармпрепаратами в лікуванні пацієнтів з метастатичними ураженнями кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації та підвищити його ефективність. **Матеріали та методи.** Згідно з дизайном та завданнями дослідження проаналізовано результати пролікованих у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку 175 хворих з різними первинними пухлинами й метастатичним ураженням кісток за допомогою самарію 153 (¹⁵³Sm) оксабіфору. Серед пацієнтів у 75 було виявлено рак грудної залози, у 45 — рак передміхурової залози, у 20 — рак легені, у 15 — рак нирки, у 20 — рак товстого кишечника. Серед пролікованих було 105 жінок і 70 чоловіків віком від 32 до 78 років, середній вік — 55±11,6 року. У 145 пацієнтів (90,0%) наявність кісткових метастазів визначалася за допомогою остеосцинтиграфії з ^{99m}Tc-MDP. У 30 пацієнтів діагноз метастатичного кісткового ураження верифікували іншими методами променевої діагностики. Лікування ¹⁵³Sm оксабіфору проведено згідно з адаптованими і затвердженими в Україні європейськими протоколами в ядерній медицині (2018), відповідно до яких препарат вводився внутрішньовенно з наступним скануванням у режимі «все тіло» на однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (Siemens, Німеччина) через 1 год після введення радіофармпрепарату. **Результати.** Встановлено, що ¹⁵³Sm оксабіфор може бути застосований у комплексному лікуванні пацієнтів з кістковими метастазами, оскільки характеризується високим рівнем накопичення радіофармпрепаратів у метастатичному вогнищі за мінімальних побічних ефектів. Показано, що найбільш ефективним порівняно з ³²P і ⁸⁹Sr в лікуванні хворих із кістковими метастазами за знеболювальною дією та переносимістю препарату є ¹⁵³Sm оксабіфор ($p < 0,05$). У ході порівняння ефективності комплексної терапії хворих з ураженням кісткової системи за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії доведено, що на етапі спостереження після лікування ¹⁵³Sm оксабіфору у 42,0% пацієнтів нових кісткових вогнищ за даними діагностичного сканування не виявляли. Водночас у групі хворих, яким після консолідації дрібних вогнищ ¹⁵³Sm оксабіфору проводилася дистанційна променева терапія, за період спостереження нові метастатичні вогнища не відмічалися у 82,0%. **Висновки.** Доведено, що до лікування інтенсивність больового синдрому (відповідно до шкали ЛАКОМЕД) відповідала 7–9 балам у переважній більшості хворих. Після проведеного лікування ¹⁵³Sm інтенсивність болю становила 2–4 бали ($p < 0,05$). Проведене дослідження переносимості за шкалою CTCNCA (v) 4.3 виявило, що вона відповідала 3 балам («хороша») і не обумовлювала відміни препарату. Показано, що найбільш ефективним у лікуванні пацієнтів з кістковими метастазами за знеболювальною дією та переносимістю препарату є ¹⁵³Sm оксабіфор ($p < 0,05$) порівняно з ³²P і ⁸⁹Sr. У результаті комплексного лікування пацієнтів з ураженнями кісткової системи за допомогою радіонуклідної терапії ¹⁵³Sm оксабіфору у 42,0% з них нові кісткові вогнища за даними діагностичного сканування не виявляли. Водночас дистанційна променева терапія після застосування ¹⁵³Sm оксабіфору забезпечувала відсутність нових вогнищ у 82,0%.

Ключові слова: метастатичне ураження кісток; радіонуклідна терапія; рак грудної залози; рак передміхурової залози; рак легені; рак нирки; самарій ¹⁵³Sm оксабіфор.

1

ВСТУП

Метастатичне ураження кісток є одним з найпоширеніших ускладнень солідного раку у хворих онкологічного профілю. За даними літератури, частота метастатичного ураження кісткової системи при раку грудної залози (РГЗ) на різних етапах захворювання коливається в межах 47,0–85,0%, передміхурової залози (РПЗ) — 33,0–85,0%, легені — 30,0–60,0%, нирки — 33,0–40,0%, щитоподібної залози — 28,0–60,0% [1, 2, 4, 5].

Патофізіологія процесу ураження кісток і пов'язаних із цим ускладнень характеризується підвищенням остеолітичної активності, остеокластної резорбції на тлі стимулювального впливу фактора росту на поділ пухлинних клітин та гіперсекрецію цитокінів. Саме ці фактори призводять до остеопенії і підвищеного ризику патологічних переломів. Кальцій, що виділяється в процесі резорбції кісткової тканини, спричиняє злоякісну гіперкальціємію [2, 3, 6]. Больовий синдром при ураженні кісткової системи наростає з прогресуванням хвороби і стає основною проблемою упродовж тривалого періоду. Тому основним завданням терапії пацієнтів з метастатичним ураженням кісток є адекватне паліативне лікування з метою зменшення вираженості больового синдрому.

Сучасні методи лікування хворих із кістковими метастазами включають радіочастотну абляцію, променеву терапію,

хірургічне втручання за наявності одиничних вогнищ метастазування, хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів при дифузному множинному ураженні скелета.

Радіонуклідна терапія у пацієнтів з множинним метастатичним ураженням скелета широко застосовується у світі з кінця 80-х років минулого століття.

У світовій практиці для паліативного лікування при кісткових метастазах активно використовуються ізотопи ³²P, ⁸⁹Sr, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁵³Sm і ¹⁷⁷Lu [2].

Упродовж останніх 10 років у ядерній медицині широко застосовується препарат третьої генерації — самарій 153 (¹⁵³Sm) оксабіфор. Поєднання β- і γ-випромінювання в спектрі препарату, відносно короткий період напіврозпаду, що становить 46,3 год, а також невисока енергія випромінювання (0,81 Мев), обумовили його широке використання для паліативного лікування при множинному метастатичному ураженні скелета. Терапевтична дія ¹⁵³Sm оксабіфору визначається його β-випромінюванням, а наявність у спектрі гамма-складової, дозволяє реєструвати накопичення і розподіл препарату в патологічних осередках за допомогою гамма-камери, і, таким чином, здійснювати моніторинг проведеної терапії.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування та визначити місце радіонуклідної терапії радіофармпрепарата-

ми в лікуванні метастатичного ураження кісток при злоякісних пухлинах різної локалізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з дизайном та завданнями дослідження проаналізовано результати лікування 175 хворих з різними первинними пухлинами і метастатичним ураженням кісток за допомогою ^{153}Sm оксабіфору у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку.

Серед пролікованих пацієнтів у 75 відмічали РГЗ, у 45 — РПЗ, у 20 — рак легені, у 15 — рак нирки, у 20 — рак товстого кишечника. Серед них було 105 жінок і 70 чоловіків віком 32–78 років, середній вік — $55 \pm 11,6$ року. У 145 хворих (90,0%) наявність кісткових метастазів визначали за допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. У 30 пацієнтів діагноз метастатичного кісткового ураження верифікували іншими методами променевої діагностики.

Лікування ^{153}Sm оксабіфором проведено згідно з адаптованими і затвердженими в Україні європейськими протоколами в ядерній медицині (2018), відповідно до яких препарат вводився внутрішньовенно з наступним скануванням у режимі «все тіло» на однофотонному емісійному комп'ютерному томографі (ОФЕКТ, Siemens, Німеччина) через 1 год після введення радіофармпрепарату (РФП) (рис. 1).

Визначення лікувальної дози проводилося з розрахунку $1,5 \text{ мКи/кг}$ маси тіла хворого. У 1 пацієнтки з масою тіла менше 50 кг дозу було знижено до $1,0 \text{ мКи/кг}$. З метою профілактики можливої нудоти всім хворим за 15 хв до введення ^{153}Sm оксабіфору внутрішньом'язово вводили церукал.

Оцінка ефективності лікування за допомогою ^{153}Sm проводилася за кількома критеріями: ступенем пригнічення болювого синдрому, зменшення кількості прийомів анальгетиків і динамікою якості життя.

Під час проведення дослідження загальний статус пацієнтів оцінювався у відсотках за шкалою Карновського, кількість прийомів анальгетиків — з використанням анальгетичної шкали ВООЗ, пригнічення болювого синдрому — за шкалою оцінки інтенсивності болю ЛАКОМЕД. Оцінку гематологічної токсичності проведено за критеріями CTCNCA (v) 4.3.

Усі результати були верифіковані морфологічно, наявність кісткових метастазів підтверджена за допомогою комп'ютерної томографії та остеосцинтиграфії з фосфатними комплексами, міченими $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням пакетів програм Statistica v 6.0, Axum v 5.0. Безрецидивна за кістковими вогнищами виживаність за період спостереження розраховувалася за коефіцієнтом Каплана — Мейера. Вірогідність відмінностей між вибірками оцінено за до-

помогою кутового перетворення Фішера. У статистичних розрахунках пороговою величиною рівня значущості p обрано 0,05.

ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними проведених досліджень, загальний статус пацієнтів, оцінений у відсотках за шкалою Карновського, показав зростання індексу з $63,1 \pm 2,1\%$ до $69,7 \pm 3,4\%$ через 3 міс після одноразового введення самарію. Дослідження кількості прийомів анальгетиків із застосуванням анальгетичної шкали ВООЗ вказують на те, що проведена радіонуклідна терапія дозволяє зменшити через 3 міс приймання цих препаратів майже на 40,8%.

Тривалість болювого синдрому після введення препарату становила $6,0 \pm 4,6$ дня (мінімум — 2, максимум — 18). Безболювий період продовжувався у 90,0% хворих >90 днів, а у 10,0% хворих — до 70 днів.

Аналізуючи знеболювальний вплив різних РФП при метастатичному ураженні кісток, ми використовували шкалу оцінки інтенсивності болю в балах (ЛАКОМЕД). У порівняльний аналіз включені результати лікування ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm . Дані зіставлення показників інтенсивності болю до та після лікування різними РФП наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка болю під впливом лікування різними РФП (у балах)

РФП	До лікування	Після лікування
^{32}P (n=30)	$7,1 \pm 1,5$	$5,0 \pm 3,1^*$
^{89}Sr (n=30)	$8,0 \pm 2,2$	$4,8 \pm 1,5^*$
^{153}Sm (n=175)	$8,4 \pm 1,3$	$3,5 \pm 1,8^*$

Примітка: * — різниця достовірна ($p < 0,05$).

Як узагальнено в табл. 1, до лікування рівень болю коливався в межах 7–8 балів за шкалою ЛАКОМЕД. Під впливом радіонуклідної терапії різними РФП відмічалася достовірно зниження показника болю до 3–5 балів, а саме: при терапії ^{32}P рівень болювого синдрому знизився на 30,7%, при використанні ^{89}Sr — на 33,2%, а при лікуванні ^{153}Sm — на 41,5%.

Досліджено динаміку знеболювальної дії найбільш ефективного РФП ^{153}Sm залежно від кількості курсів радіонуклідної терапії. Показники оцінки в балах продемонстровано на рис. 2.

Як видно з рис. 2, найвищий показник знеболювальної дії препарату ^{153}Sm оксабіфору відмічався після 3-го курсу лікування і становив 3,5 бала проти 1,9 бала після 1-го курсу. Показник зріс на 45,7%, що склало достовірну різницю ($p < 0,05$).

Результати порівняльного аналізу переносимості РФП, використовуваних для лікування пацієнтів з метастатичним ураженням кісток, наведені в табл. 2.

2



Рис. 1. Однофотонний емісійний комп'ютерний томограф E.CAM 180 (Siemens, Німеччина)

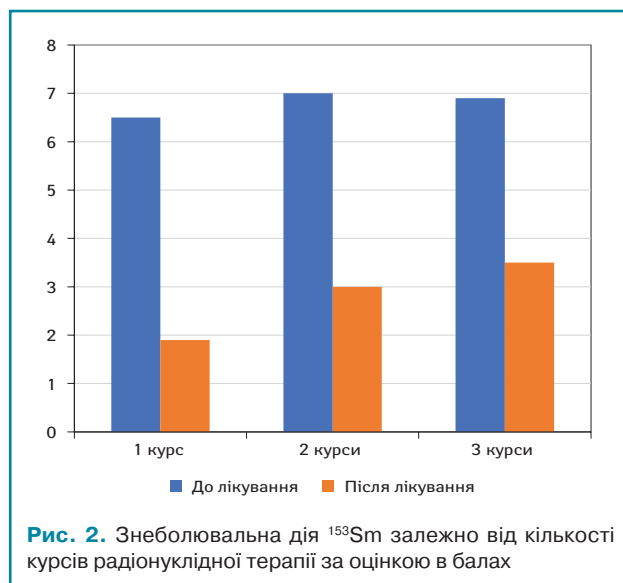


Рис. 2. Знеболювальна дія ^{153}Sm залежно від кількості курсів радіонуклідної терапії за оцінкою в балах

Таблиця 2. Переносимість різних РФП під час лікування пацієнтів з метастазами в кістки

РФП	Після лікування (бали)
³² P (n=30)	1,7±0,6*
⁸⁹ Sr (n=30)	2,6±1,1*
¹⁵³ Sm (n=175)	3,8±1,6*

Примітка. * – різниця достовірна (p<0,05).

Одержані дані свідчать про те, що за бальною оцінкою найкраща переносимість характерна для ¹⁵³Sm і відповідає досягнутому рівню «хороша» за шкалою CTCNCA (v) 4.3. При використанні ⁸⁹Sr переносимість препарату була дещо нижчою, але достовірною, і не потребувала відміни препарату. Найгірша переносимість була властива для ³²P, що лише наближалася до показника «задовільна». Разом з тим у 11 хворих відзначали побічні ефекти, які значно впливали на стан пацієнта і потребували коригувальних терапевтичних заходів. Рішення про відміну препарату не приймалося в жодному випадку.

Оцінка залежності переносимості препарату від кількості курсів радіонуклідної терапії проводилася у групі з використанням ¹⁵³Sm. Динаміку показників у балах наведено на [рис. 3](#).

Як видно з [рис. 3](#), переносимість РФП ¹⁵³Sm оксабіфору достовірно знижувалася зі збільшенням кількості курсів лікування.

З метою оцінки ефективності терапевтичного впливу ¹⁵³Sm оксабіфору за період постлікувального моніторингу визначалася частота появи вогнищ метастазів у кістки (прогресія). Аналіз проводився на основі порівняння кількості нових кісткових метастатичних вогнищ у групах спостереження, в одній з яких призначали ¹⁵³Sm оксабіфор, а в іншій – бісфосфонати ([рис. 4](#)).

30 пацієнтам з метастатичним ураженням кісток призначали комплексну терапію, першим етапом якої було радіонуклідне лікування за допомогою ¹⁵³Sm оксабіфору, а після ефективної консолідації дрібних метастатичних вогнищ проводилася дистанційна променева терапія залишкового солідного ураження. Результати моніторингу після комплексного лікування проілюстровано на [рис. 5, 6](#).

Наводимо клінічний випадок консолідованого впливу на множинні кісткові метастази двох курсів лікування ¹⁵³Sm оксабіфором у пацієнта з раком РПЗ ([рис. 7](#)).

Після двох курсів лікування ¹⁵³Sm оксабіфором досягнуто ефекту знеболення та максимальної консолідації дрібних метастатичних вогнищ. Проведено контрольне сканування ([рис. 8](#)).

Завершальним етапом комплексного лікування був курс дистанційної променевої терапії.

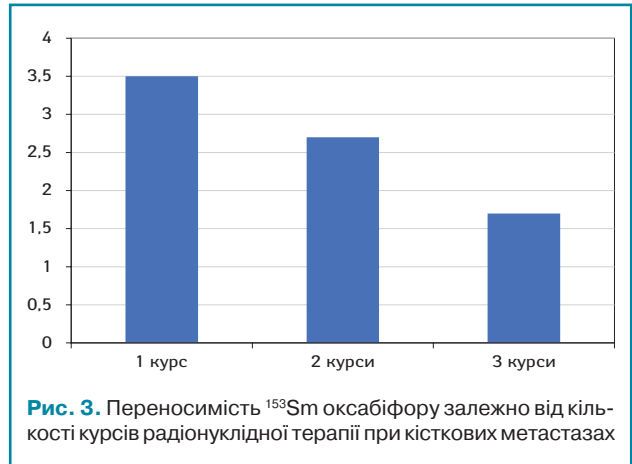
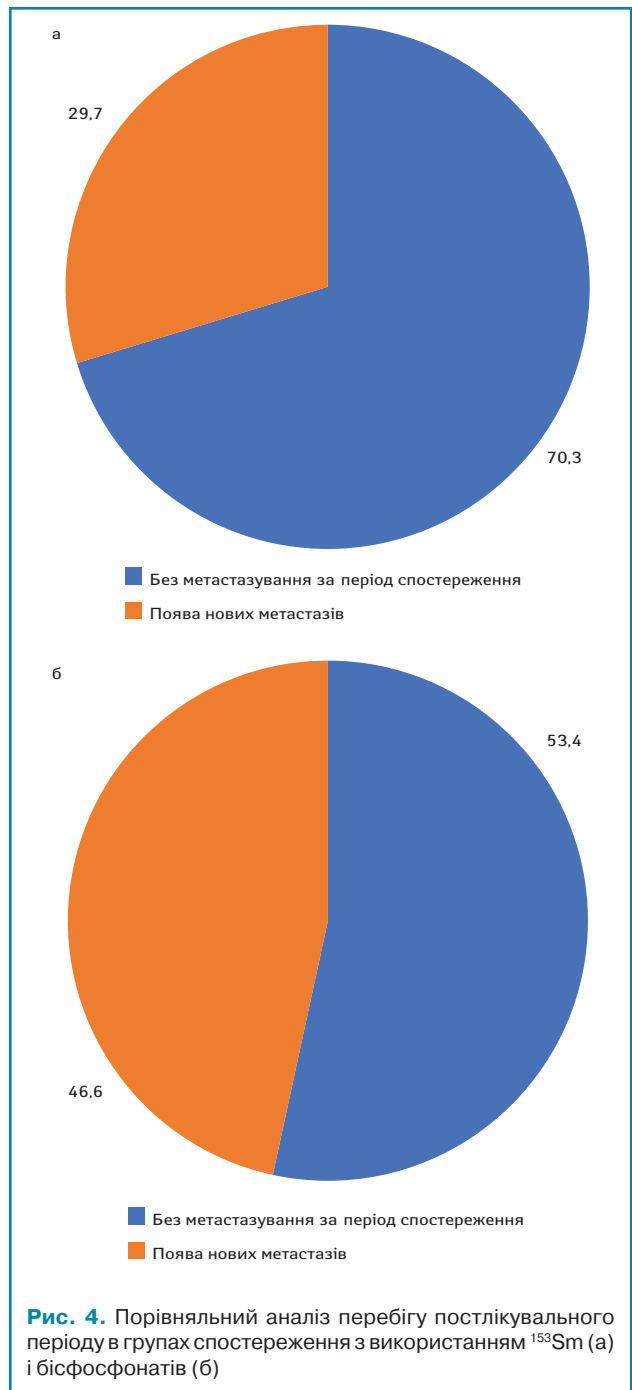
Таким чином, ефективність радіонуклідної терапії при кісткових метастазах залежить від низки чинників, у першу чергу – від величин вогнищевих поглинутих доз, маси метастазів та їх радіорезистентності. Фіксація ¹⁵³Sm оксабіфору в кісткових метастазах реєструється, як правило, вже при першому проходженні болюса через судинне русло, що за рівнем накопичення РФП відображає ефективність курсу терапії. Повільне виведення РФП з кісткового вогнища створює достатньо високі вогнищеві поглинуті дози і є одним з факторів позитивного прогнозу щодо ефективності радіонуклідної терапії ¹⁵³Sm оксабіфором, що дозволяє оптимізувати подальше планування комплексного лікування.

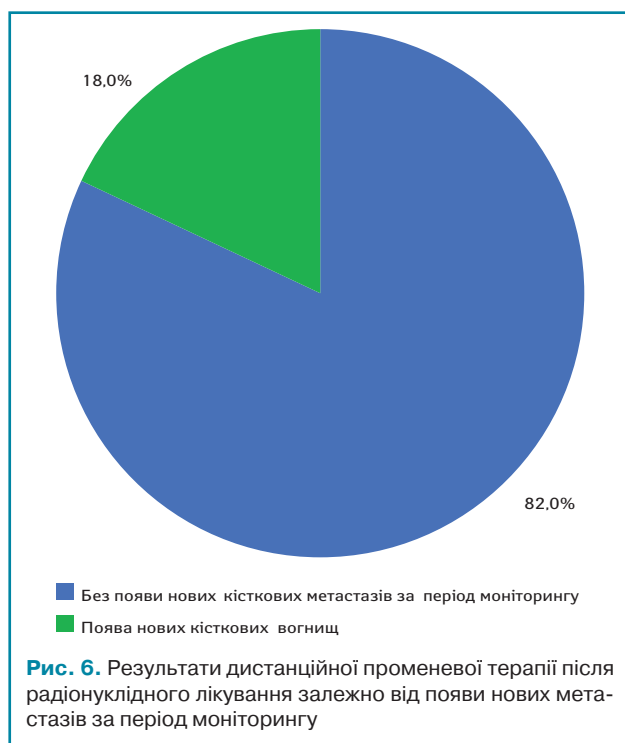
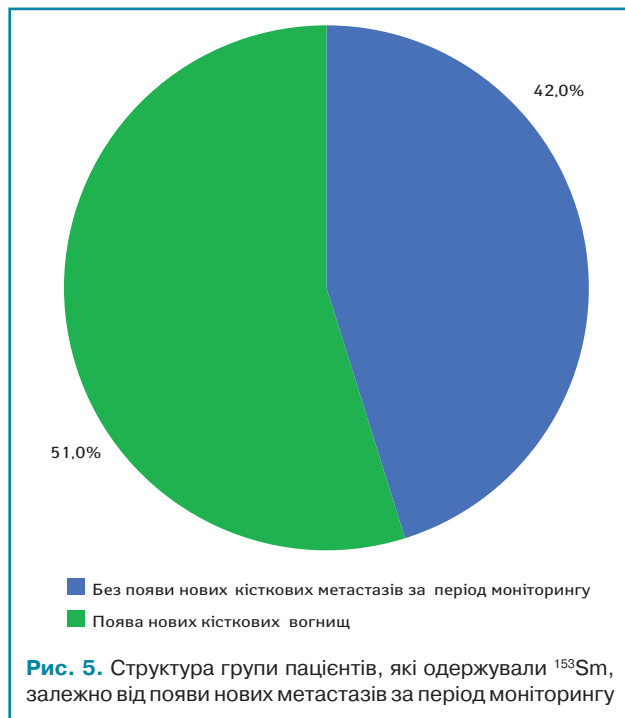
ВИСНОВКИ

1. Доведено, що до лікування інтенсивність болювого синдрому (відповідно до шкали ЛАКОМЕД) відповідала 7–9 балам у переважній більшості хворих. Після проведеної терапії ¹⁵³Sm інтенсивність болю становила 2–4 бали (p<0,05). Під час проведення дослідження переносимості ¹⁵³Sm за шкалою CTCNCA (v) 4.3 було виявлено, що вона відповідає 3 балам – «хороша» і потреби у відміні препарату не виникало.

2. Показано, що найбільш ефективним у лікуванні пацієнтів з кістковими метастазами за знеболювальною дією та переносимістю є ¹⁵³Sm оксабіфор (p<0,05) порівняно з ³²P і ⁸⁹Sr.

3. При порівнянні ефективності комплексного лікування ураження кісткової системи за допомогою радіонуклідної та дистанційної променевої терапії доведено, що на етапі

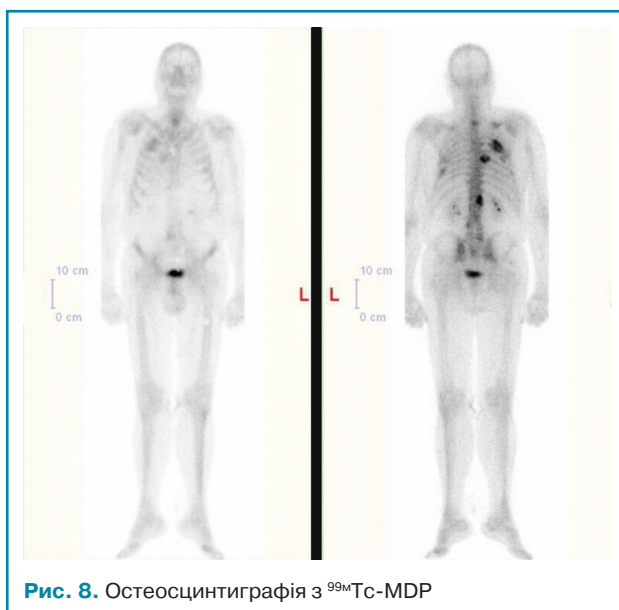
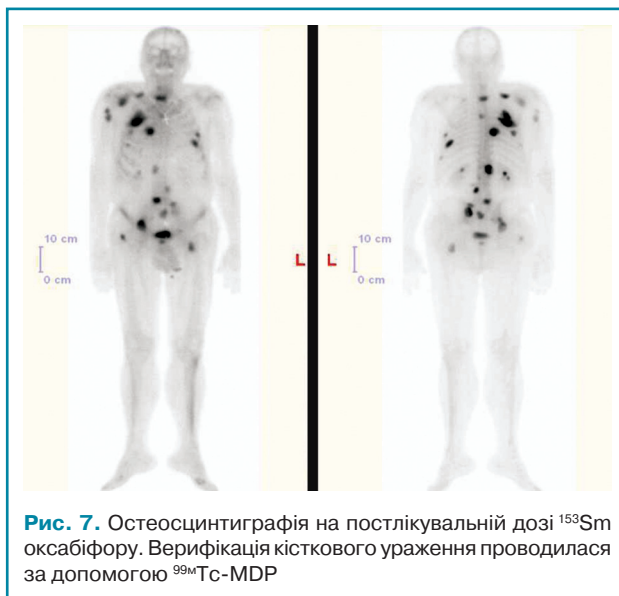
**Рис. 3.** Переносимість ¹⁵³Sm оксабіфору залежно від кількості курсів радіонуклідної терапії при кісткових метастазах**Рис. 4.** Порівняльний аналіз перебігу постлікувального періоду в групах спостереження з використанням ¹⁵³Sm (а) і бісфосфонатів (б)



спостереження після лікування ^{153}Sm оксабіфором у 42,0% пацієнтів нових кісткових вогнищ за даними діагностичного сканування не виявляли. Водночас у групі хворих, яким після консолідації дрібних вогнищ ^{153}Sm оксабіфором проводилася дистанційна променева терапія, за період спостереження нові метастатичні вогнища не відмічали у 82,0%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Fornetti, J., Welm, A. L., & Stewart, S. A. (2018). Understanding the bone in cancer metastasis. *The Journal of Bone and Mineral Research*, 33(12), 2099–2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.
2. Liepe, K., & Kotzerke, J. (2007). A comparative study of ^{188}Re -HEDP, ^{186}Re -HEDP, ^{153}Sm -EDTMP and ^{89}Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nuclear Medicine Communications*, 28(8), 623–630. doi: 10.1097/MNM.0b013e32825a6adc.
3. Wang, M., Xia, F., Wei, Y., & Wei, X. (2020). Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone Research*, 8, 30. doi: 10.1038/s41413-020-00105.



4. Turpin, A., Duterque-Coquillaud, M., & Vieillard, M. H. (2020). Bone metastasis: current state of play. *Translational Oncology*, 13(2), 308–320. doi: 10.1016/j.tranon.2019.10.012.

5. Луховицька, Н. І., Грушка, Г. В., Ткаченко, Г. І., Астап'єва, О. М., Савченко, А. С., Підченко, Н. С., & Боброва, В. М. (2016). Клінічна оцінка ефективності радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіфору в онкологічних хворих із кістковими метастазами. *Український радіологічний журнал*, 24(2), 32–35.

6. Kitazawa, R., Haraguchi, R., Fukushima, M., & Kitazawa, S. (2018). Pathologic conditions of hard tissue: role of osteoclasts in osteolytic lesion. *Histochemistry and Cell Biology*, 149(4), 405–415. doi: 10.1007/s00418-018-1639-z.

Comparative analysis of the use of radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases

O.I. Solodyannykova, V.V. Danylenko

National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Abstract. *The purpose of the work:* to improve the effectiveness of treatment and determine the place of radionuclide therapy with radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone lesions in malignant tumors of various localization. *Materials and methods.* According to the research design and research objectives, the results of 175 patients treated in the Department of Nuclear Medicine of the National Cancer Institute with various primary tumors and metastatic bone lesions with the help of samarium 153 oxabifor were analyzed. Among the treated patients: 75 — breast cancer, 45 — prostate cancer, 20 — lung cancer, 15 — kidney cancer, 20 —

colon cancer. Among the treated were 105 women and 70 men, aged from 32 to 78 years, average age (55 ± 11.6) years. In 145 patients (90.0%), the presence of bone metastases was determined using osteoscintigraphy with ^{99m}Tc -MDP. In 30 patients, the diagnosis of metastatic bone lesions was verified by other radiological diagnostic methods. Treatment with samarium ^{153}Sm oxabifor was carried out according to European protocols in nuclear medicine adapted and approved in Ukraine (2018), according to which the drug was administered intravenously followed by scanning in the «whole body» mode on a single-photon emission computer tomography (SPECT, Siemens, Germany) 1 hour after the introduction of radiopharmaceuticals. **The results.** It was established that ^{153}Sm oxabifor can be used in the complex treatment of bone metastases, as it is characterized by a high level of RPF accumulation in the metastatic focus with minimal side effects. It was shown that ^{153}Sm oxabifor is the most effective compared to ^{32}P and ^{89}Sr in the treatment of bone metastases, in terms of analgesic effect and tolerability of the drug ($p < 0.05$). When comparing the effectiveness of the complex treatment of lesions of the bone system with the help of radionuclide and remote radiation therapy, it was proven that at the observation stage after treatment with ^{153}Sm oxabifor in 42.0% of patients, new bone foci were not detected according to diagnostic scanning. At the same time, in the group of patients who underwent remote radiation therapy after consolidation of small foci with ^{153}Sm oxabifor, no new metastatic foci were observed during the observation period in 82.0%. **Conclusions.** It has been proven that

before the treatment, the intensity of the pain syndrome (according to the LAKOMED scale) corresponded to 7–9 points in the vast majority of patients. After the ^{153}Sm treatment, the pain intensity was 2–4 points ($p < 0.05$). The conducted tolerability study of ^{153}Sm according to the CTCNCA (v) 4.3 scale found that it corresponds to 3 points «good» and did not require withdrawal of the drug. It was shown that ^{153}Sm oxabifor is the most effective in the treatment of bone metastases in terms of analgesic effect and tolerability of the drug ($p < 0.05$) compared to ^{32}P and ^{89}Sr . As a result of the complex treatment of bone lesions with ^{153}Sm oxabifor radionuclide therapy, no new bone lesions were detected in 42.0% of patients according to the diagnostic scan. At the same time, external beam radiation therapy after the use of ^{153}Sm oxabifor ensured the absence of new foci in 82.0% of patients.

Key words: metastatic bone lesions; radionuclide therapy; breast cancer; prostate cancer; lung cancer; kidney cancer; samarium ^{153}Sm oxabifor.

Адреса для листування:
Солодяникова Оксана Іванівна
03022, Київ, вул. Ломоносова 33/43
Національний інститут раку
E-mail: oik2000@ukr.net

Correspondence:
Oksana Solodyannikova
33/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022
National Cancer Institute
E-mail: oik2000@ukr.net