

УДК 616.71-006.04-033.2-073.916

О. І. Солодянникова✉, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач

Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, 03022, Україна

ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИЙ ВПЛИВ РІЗНИХ РАДІОФАРМПРЕПАРАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТОК

Мета роботи – дослідити та порівняти ефективність різних радіофармпрепаратів у лікуванні метастатичного ураження кісток.

Матеріали і методи. У відділенні ядерної медицини Національного інституту раку проліковано 150 пацієнтів (95 жінок, 55 чоловіків; середній вік – $(55 \pm 11,6)$ років) з різними первинними пухлинами і метастатичним ураженням кісток за допомогою ^{153}Sm , ^{32}P , ^{89}Sr виробництва підприємства «Радіопрепарати» Республіки Узбекистан та фірми Polatom (Польща). Серед пролікованих – пацієнти з раком грудної залози ($n = 75$), передміхурової залози ($n = 45$), легені ($n = 10$), нирки ($n = 4$), шийки матки ($n = 5$) і ректосигмоїдального кута товстого кишківника ($n = 11$). У 135 пацієнтів (90 %) наявність кісткових метастазів визначено за допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -монодифосфонатом. У 15 пацієнтів діагноз кісткового ураження верифіковано іншими методами променевої діагностики.

Результати. Проведено дослідження знеболювального впливу різних радіофармпрепаратів при метастатичному ураженні кісток за шкалою оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД). У порівняльній аналізі включено результати лікування ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm . Встановлено, що до лікування рівень больового синдрому коливався в межах 7–8 балів за шкалою ЛАКОМЕД. Під впливом радіонуклідної терапії відмічено зниження рівня болю до 3–5 балів, а саме при терапії ^{32}P рівень больового синдрому знизився на 30,7 %, при використанні ^{89}Sr – на 33,2 %, а при лікуванні ^{153}Sm – на 41,5 %. Вивчено динаміку протибольової ефективності ^{153}Sm залежно від кількості курсів терапії. Найкращий показник протибольового впливу ^{153}Sm відмічено після першого курсу лікування з тенденцією до зниження після другого і достовірно нижчою протибольовою дією після третього курсу. Переносимість ^{153}Sm оцінювали за шкалою CTCNCA (v) 4.3. За бальною оцінкою найкраща переносимість характерна для ^{153}Sm і відповідає рівню «хороша» за шкалою CTCNCA(v)4.3. При використанні ^{89}Sr переносимість препарату була нижчою, але не потребувала відміни препарату. Найгірша переносимість була властива для ^{32}P і наближалась до «задовільної». При цьому у 11 хворих відмічали побічні ефекти, які значно впливали на стан хворого і потребували додаткових заходів. Рішення про подальшу відміну препарату не приймалось.

Висновки. Радіонуклідна терапія з ^{153}Sm -оксабіфором може бути застосована в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісткової системи при злоякісних пухлинах різної локалізації. Найбільш ефективним порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr у лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю препарату є ^{153}Sm -оксабіфор ($p < 0,05$).

Ключові слова: кісткові метастази, радіонуклідна терапія, фосфор-32, стронцій-89, самарій-153.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2021. Вип. 26. С. 562–572. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-562-572

✉ Солодянникова Оксана Іванівна, e-mail: oik2000@ukr.net

O. I. Solodyannikova✉, V. V. Danilenko, G. G. Sukach

National Cancer Institute, 22/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022, Ukraine

ANALGESIC EFFECT OF VARIOUS RADIOPHARMACEUTICALS IN THE COMPLEX TREATMENT OF METASTATIC BONE DISEASE

Objective. The study objective was to investigate and compare the effectiveness of different radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone disease.

Materials and methods. Cancer patients ($n = 150$, average age (55 ± 11.6) years, 95 females, 55 males) having got various primary tumors and metastatic bone disease were given medical treatment at the Department of Nuclear Medicine of the National Institute of Cancer. The ^{153}Sm , ^{32}P , and ^{89}Sr radiopharmaceutical agents produced by the «Radiopreparats» enterprise (Republic of Uzbekistan) and Radioisotope Centre Polatom (National Centre for Nuclear Research, Poland) were administered to the patients. There were cases of breast cancer ($n = 75$), prostate cancer ($n = 45$), lung cancer ($n = 10$), kidney cancer ($n = 4$), cervical cancer ($n = 5$), and rectosigmoid cancer ($n = 11$) among the treated subjects. In 135 patients (90 %) the bone metastases were detected by osteoscintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - monodiphosphate. In 15 cases the diagnosis of metastatic bone disease was verified by other radiology methods.

Results. The pain intensity rating scale (LACOMED) was used to assay the analgesic effect of various radiopharmaceuticals in metastatic bone disease. Results of treatment with ^{32}P , ^{89}Sr , and ^{153}Sm were included in a comparative analysis procedure. It was established that the level of pain syndrome ranged from 7–8 points on the LACOMED scale before treatment. Upon administration of radionuclide therapy the level of pain was reduced down to 3–5 points, namely with ^{32}P therapy it has decreased by 30.7 %, with ^{89}Sr by 33.2 %, and with ^{153}Sm by 41.5 % respectively. Time pattern of ^{153}Sm analgesic effectiveness was studied depending on the number of treatment sessions. The best value of analgesic effect of ^{153}Sm was registered after the first treatment session with a tendency to decrease after the second and significantly lower analgesic effects after the third session. Tolerance of ^{153}Sm was rated on the CTCNCA (v) 4.3 scale. The best tolerance was peculiar to ^{153}Sm corresponding to the «good» level according to a point assessment. When using ^{89}Sr the drug tolerance was lower, not requiring however the drug discontinuation. The ^{32}P radiopharmaceutical featured the lowest tolerance approaching the «satisfactory» rating. In 11 patients upon that the side effects were found significantly impairing the patient's status, accordingly some extra measures were required. No decision to cancel the drug administration was made.

Conclusions. Radionuclide therapy with ^{153}Sm -oxabiphor agent can be used in the complex treatment of metastatic bone disease in cancer patients having got tumors of different localization. ^{153}Sm -oxabiphor is the most effective and best tolerable radiopharmaceutical agent in the pain treatment in metastatic bone disease in comparison with ^{32}P and ^{89}Sr preparations ($p < 0.05$).

Key words: metastatic bone disease, radionuclide therapy, phosphorus-32, strontium-89, samarium-153.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2021;26:562-572. doi: 10.33145/2304-8336-2021-26-562-572

ВСТУП

Радіонуклідна терапія множинного метастатичного ураження скелета отримала широке поширення з кінця 80-х років минулого століття [1, 2]. Найбільший досвід успішного застосування радіонуклідів у паліативній терапії накопичений при раку передміхурової залози (РПЗ) і раку грудної залози (РГЗ), що пояснюється характером ураження кісткової системи (наявність вираженого бластного компонента) [3–5].

Сучасні методи лікування кісткових метастазів включають радіочастотну абляцію, променеви те-

INTRODUCTION

Radionuclide therapy of the multiple metastatic bone disease had become widespread since the late 80s of last century [1, 2]. The most considerable experience of successful use of radionuclides in palliative therapy has been received in prostate cancer (PC) and breast cancer (BC) management, which is explained by the nature of bone system involvement, namely the role of a pronounced blast component [3–5].

Contemporary treatment methods of metastatic bone disease include the radiofrequency ablation,

✉ Oksana I. Solodyannikova, e-mail: oik2000@ukr.net

рапію, хірургію за наявності одиничних вогнищ метастазування, хіміо-, гормоно-, радіонуклідну терапію, введення бісфосфонатів у разі дифузного множинного ураження скелета [6, 7].

Для лікування метастатичного ураження кісток у ядерній медицині використовуються радіофармпрепарати (РФП): самарій-153, стронцій-89, фосфор-32 і фосфор-33, реній-186 і реній-188, лютецій-177, ітрій-90, олово-117m, йод-131 та радій-223 [8, 9].

Однак навіть на тлі комплексного застосування доступних терапевтичних модальностей нерідко спостерігається прогресування метастатичного процесу і посилення больового синдрому. Не дивлячись на суттєвий прогрес, зумовлений модернізацією променевої терапії, розробленням і застосуванням нових хіміопрепаратів, удосконаленням гормонотерапії, широким використанням бісфосфонатів, появою таргетних препаратів, лікування на стадії кісткового метастазування й надалі залишається складною в багатьох відношеннях проблемою [10].

У світовій практиці ефективність використання РФП для лікування кісткових метастазів різна, що пов'язано також з наявністю таких побічних ефектів, як патологічні переломи і прогресування основного захворювання. Оскільки фосфатні сполуки транспортують радіонуклід у кісткові вогнища, вони створюють в цих зонах локально високі дози β -випромінювання, що впливає на пухлинну тканину, ділянки перифокальної інфільтрації, а також остеобласти, що руйнують кісткову тканину. Всі ці механізми забезпечують гальмування пухлинної прогресії і зменшують інтенсивність больового синдрому [2]. Однак в літературі й дотепер недостатньо даних щодо прямої протипухлинної дії препарату ^{153}Sm -оксабіфору. Різноманітні дані приведені також щодо зниження інтенсивності больового синдрому, тривалості безбольового періоду та залежності його від разової дози РФП.

Уточнення вищенаведених питань дозволить розробити ефективну методику радіонуклідної терапії кісткових метастазів при різних пухлинах, що і стало метою нашого науково-клінічного дослідження.

МЕТА

Метою даної роботи було дослідити та порівняти ефективність різних радіофармпрепаратів у лікуванні метастатичного ураження кісток.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У відділенні ядерної медицини Національного інституту раку проліковано 150 пацієнтів (95 жінок і

radiation therapy, surgery in cases of single metastatic foci, chemo-, hormone-, radionuclide therapy, and administration of bisphosphonates in diffuse multiple skeletal involvement [6, 7].

Such radiopharmaceuticals (RF) as samarium-153, strontium-89, phosphorus-32 and phosphorus-33, rhenium-186 and rhenium-188, lutetium-177, yttrium-90, stanum-117m, iodine-131 and radium-223 are being used in nuclear medicine in the treatment of metastatic bone disease [8, 9].

However, even against a background of the complex application of the available therapeutic modalities the progression of metastatic process and intensification of pain syndrome often occur. Despite significant progress due to the advances in radiation therapy, development and application of new chemotherapeutic agents, improvements in hormone therapy, widespread use of bisphosphonates, and emergence of targeted drugs the treatment of metastatic bone disease remains a complex problem in many respects [10].

Effectiveness of RF in the treatment of metastatic bone disease is different in the world's practice, which is also associated with such side effects as the pathologic fractures and progression of underlying disease. As the phosphate compounds transport a radionuclide to the bone foci, thus β -radiation in high local doses is produced in these areas wiping out the tumor tissue, areas of perifocal infiltration, and osteoblasts that destroy the bone. All the mentioned above inhibits the tumor progression and reduces the pain intensity [2]. However, today there is an insufficient evidence in the literature on a direct antitumor effect of the ^{153}Sm -oxabifor preparation. Diverse data are also given on the reduction of pain intensity, duration of painless period and its dependence on a single dose of RF.

Clarification of the above issues will afford to develop an effective method of radionuclide therapy in metastatic bone disease in various cancer types, which was the objective of our scientific and clinical study.

OBJECTIVE

The study objective was to investigate and compare the effectiveness of different radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone disease.

MATERIALS AND METHODS

Cancer patients (n = 150, 95 females and 55 males) having got various primary tumors and metastatic

55 чоловіків) з різними первинними пухлинами і метастатичним ураженням кісток за допомогою ^{153}Sm , ^{32}P , ^{89}Sr виробництва підприємства «Радіопрепарати» Інституту ядерної фізики Академії Наук Республіки Узбекистан та фірми Polatom (Польща). Вік пролікованих пацієнтів – від 32 до 78 років, середній вік – $(55 \pm 11,6)$ років.

Серед пролікованих – пацієнти з РГЗ ($n = 75$), РПЗ ($n = 45$), раком легені ($n = 10$), нирки ($n = 4$), шийки матки ($n = 5$) і ректосигмоїдального кута товстого кишківника ($n = 11$). У 135 пацієнтів (90 %) наявність кісткових метастазів визначено за допомогою остеосцинтиграфії з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -монодифосфонатом. У 15 пацієнтів діагноз кісткового ураження верифіковано іншими методами променевої діагностики.

У 40 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток паліативну терапію проведено з ^{32}P , у такої ж кількості хворих – з ^{89}Sr . Оскільки ^{32}P і ^{89}Sr є β -випромінювачами, сканування на гамма-камері з метою візуалізації розподілу препарату не проводили. Найбільшу групу, 70 осіб, склали пацієнти, у яких лікування проведено з ^{153}Sm .

Препарат ^{153}Sm -оксабіфор вводили внутрішньовенно з наступним скануванням в режимі «все тіло» на ОФЕКТ (Siemens, Німеччина) через 1 годину після введення РФП. Визначення лікувальної дози препарату проводили з розрахунку $1,5 \text{ mCi/kg}$ маси тіла хворого. У 1 хворої, маса тіла якої була менше 50 кг, дозу було зменшено до $1,0 \text{ mCi/kg}$. З метою профілактики можливої нудоти всім хворим за 15 хвилин до введення РФП внутрішньом'язово вводили церукал. Всі хворі ознайомлювались і підписували форму «Інформованої згоди».

Через 1 годину після ін'єкції РФП проводили остеосцинтиграфію для візуалізації розподілу і характеру накопичення ^{153}Sm -оксабіфору.

Дослідження проводили на гамма-камері з використанням низькоенергетичного паралельного коліматора високої роздільної здатності при налаштуванні на фотопік 140 кеВ і шириною вікна дискримінації 10 %. Запис діагностичного зображення здійснювали через 60 хв після внутрішньовенного введення ^{153}Sm -оксабіфору з такими параметрами:

- > розмір матриці 256×1024 ;
- > швидкість просування столу, залежно від маси тіла пацієнта, становила від 6 до 10 см на хвилину;
- > включена функція розпізнавання контуру тіла.

За необхідності здійснювали планарну прицільну сцинтиграфію з ^{153}Sm -оксабіфором з розміром матриці 256×256 і набором не менше 500 000 імпульсів

bone disease were given medical treatment at the Nuclear Medicine Department of the National Institute of Cancer. The ^{153}Sm , ^{32}P , and ^{89}Sr RF produced by the «Radiopreparats» enterprise (Nuclear Physics Institute of the Academy of Sciences, Republic of Uzbekistan) and Polatom Company (Poland) were administered to the patients. Study subjects were 32–78 years old with $(55 \pm 11,6)$ years average.

There were cases of BC ($n = 75$), PC ($n = 45$), lung cancer ($n = 10$), kidney cancer ($n = 4$), cervical cancer ($n = 5$), and rectosigmoid angle cancer ($n = 11$). Bone metastases were detected by osteoscintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -monodiphosphonate in 135 patients (90 %). In 15 cases the diagnosis of metastatic bone disease was verified by some other radiology methods.

Palliative ^{32}P therapy was administered to the 40 metastatic bone disease patients and ^{89}Sr therapy to the same number of patients respectively. As both ^{32}P and ^{89}Sr are the β -emitters, no gamma camera scan procedures were performed to visualize the drug distribution. The ^{153}Sm was administered to the largest group of patients ($n = 70$).

The ^{153}Sm -oxabifor RF was administered intravenously followed by the SPECT (Siemens, Germany) scan in the «whole body» mode 1 hour after the RF injection. Determination of the therapeutic dose of RF was performed at the rate of 1.5 mCi/kg body weight of the patient. In 1 patient whose body weight was less than 50 kg the dose was reduced to 1.0 mCi/kg . In order to prevent a possible nausea the Cerucal preparation was administered intramuscularly 15 minutes before RF injection to all the patients. All patients were acquainted with and had signed the «Informed Consent» form.

One hour after RF injection the osteoscintigraphy was performed to visualize the distribution and nature of ^{153}Sm -oxabifor accumulation.

Studies were performed on a gamma camera using a low-energy high-resolution parallel collimator when set to a photo peak of 140 keV with 10 % discrimination window width. The diagnostic image was recorded 60 min after the intravenous administration of ^{153}Sm -oxabifor with the following parameters:

- > 256×1024 matrix size;
- > from 6 to 10 cm per minute speed of the table depending on the patient's body weight;
- > body contour recognition function enabled.

The planar targeted scintigraphy with ^{153}Sm -oxabifor, 256×256 matrix size and a set of at least 500,000 pulses per frame was conducted. Most often the lat-

на кадр (найчастіше — для отримання діагностичних образів у бічних і діагональних проекціях, рідше — як метод візуалізації, що дозволяє отримати більш статистично достовірне зображення, ніж сцинтиграфія всього тіла).

Препарат ^{32}P вводили перорально, для чого хворого госпіталізували в стаціонар відділення ядерної медицини. Випуску зі стаціонару проводили за даними дозиметрії. ^{89}Sr вводили внутрішньовенно в амбулаторному режимі. Контрольні діагностичні дослідження призначали через 4–6 місяців.

Радіонуклідну терапію проводили відповідно до протоколів, затверджених Європейською Асоціацією ядерних медиків і МАГАТЕ в редакціях 2006 та 2018 років [11].

Ефективність лікування за допомогою ^{32}P , ^{89}Sr , ^{153}Sm оцінювали за кількома критеріями: ступенем пригнічення больового синдрому, зниженням кількості прийомів анальгетиків і динамікою якості життя. Обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за критеріями W. Gosset (Student) та R. Fisher, з використанням програмних пакетів Excel[®] XPbuild 10.6612.6625-SP3 (Microsoft[®]), Statistica 6.0 (Statsoft[®]Inc), Primer of Biostatistics v. 3.0.

РЕЗУЛЬТАТИ

Знеболювальний вплив РФП визначали за різними шкалами, запропонованими міжнародними організаціями і фірмами-виробниками лікувальних засобів (табл. 1).

Тривалість (днів) больового синдрому після введення препарату склала $6 \pm 4,6$ (мін — 2, макс — 18). Безбольовий синдром продовжувався у 90 % хворих > 90 днів, а у 10 % хворих близько 70 днів.

Аналізуючи знеболювальний вплив різних РФП при метастатичному ураженні кісток, у нашій роботі ми використовували шкалу оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД). В порівняльній аналіз включені результати лікування ^{32}P , ^{89}Sr та ^{153}Sm . Дані зіставлення показників інтенсивності болю до та після лікування різними РФП приведені в табл. 2.

Як видно з таблиці, до лікування рівень больового синдрому коливався в межах 7–8 балів за шкалою ЛАКОМЕД. Під впливом радіонуклідної терапії відмічалось зниження рівня болю до 3–5 балів, а саме: при терапії ^{32}P рівень больового синдрому знизився на 30,7 %, при використанні ^{89}Sr — на 33,2 %, а при лікуванні ^{153}Sm — на 41,5 %.

Досліджена динаміка протибольової дії найбільш ефективного РФП ^{153}Sm залежно від кількості курсів

тер was made to obtain the diagnostic images in lateral and diagonal projections, less often — as a visualization method allowing to obtain a more statistically reliable image than the whole-body scintigraphy.

The ^{32}P RF was administered orally, for which the patient was admitted in the Clinic of the Nuclear Medicine Department. Patients were discharged from hospital according to the dosimetry data. ^{89}Sr was administered IV in outpatient settings. The control diagnostic tests were appointed after 4–6 months.

Radionuclide therapy was performed in accordance with the protocols approved by the European Association of Nuclear Physicians and the IAEA (2006 and 2018 editions) [11].

Evaluation of the ^{32}P , ^{89}Sr , and ^{153}Sm treatment effectiveness was performed on several criteria, namely the degree of pain suppression, reducing the analgesics intake and the pattern of quality of life. The obtained data were processed by the methods of analysis of variance according to the W. Gosset (Student) and R. Fisher criteria using the software packages Excel[®] XPbuild 10.6612.6625-SP3 (Microsoft[®]), Statistica 6.0 (Statsoft[®]Inc), and Primer of Biostatistics v. 3.0.

RESULTS

The analgesic effect of RF was assayed by various scales introduced by international organizations and pharmaceutical manufacturers (Table 1).

Persistence of pain syndrome after the drug administration was (6 ± 4.6) days (2 min, 18 max). The pain-free syndrome lasted > 90 days in 90 % of patients and for about 70 days in 10 % of them.

Analyzing the analgesic effect of various RF in metastatic bone disease we have used the Pain intensity rating scale (LAKOMED). Comparative analysis included the results of ^{32}P , ^{89}Sr , and ^{153}Sm treatment. Data comparing the intensity of pain before and after treatment with different RF are given in Table 2.

As can be seen from the table the level of pain syndrome ranged from 7 to 8 points on the LAKOMED scale before treatment. In response to radionuclide therapy there was a decrease in pain intensity down to 3–5 points. Namely with ^{32}P treatment it decreased by 30.7 %, with the use of ^{89}Sr by 33.2 %, and with the ^{153}Sm treatment by 41.5 % correspondingly.

Time pattern of painkilling action of ^{153}Sm as the most effective RF depending on the number of

Таблиця 1
Шкали оцінки знеболювальної дії РФП

Table 1
RF analgesic rating scales

Шкали / Scales	До лікування / Before treatment	Після лікування / After treatment
Шкала ВООЗ (ECOG) для визначення працездатності онкологічних хворих	2 ± 0,9 (мін – 1, макс – 4), де 0 – пацієнт зберігає повну активність і 4 – повністю непрацездатний. Не може здійснювати самообслуговування.	0,9 ± 0,8 (мін – 0, макс – 3) $p < 0,0001$
WHO (ECOG) scale to measure the functional status in cancer patients	(2 ± 0.9) (1 min, 4 max), where 0 – the patient remains fully active and 4 – completely disabled, incapable of independent living skills	(0.9 ± 0.8) (0 min, 3 max) $p < 0.0001$
Шкала прийому анальгетиків	1,9 ± 0,7 (мін – 1, макс – 3), де 0 – анальгетики не застосовуються, 4 – наркотичні анальгетики застосовуються регулярно (щоденно)	0,2 ± 0,4 (мін – 0, макс – 1) $p < 0,0001$
Cumulative Analgesic Consumption Score (CACS)	(1.9 ± 0.7) (1 min, 3 max) where 0 – no analgesics intake and 4 – narcotic analgesics are used regularly (daily)	(0.2 ± 0.4) (0 min, 1 max) $p < 0.0001$
Шкала оцінки інтенсивності болю (ЛАКОМЕД)	7,5 ± 1,4 (мін – 5, макс – 9), де 0 – немає болю і 9 – інтенсивні болі, постійні, безперервні	0,7 ± 0,9 (мін – 0, макс – 3) $p < 0,0001$
Pain intensity rating scale (LACOMED)	(7.5 ± 1.4) (5 min, 9 max) where 0 – no pain and 9 – intense, permanent, continuous pain	(0.7 ± 0.9) (0 min, 3 max) $p < 0.0001$
Шкала Карновського	69 ± 14,1 (мін – 50 %, макс – 90 %)	88 ± 15,1 (мін – 50 %, макс – 100 %) $p < 0,0001$
Karnofsky Performance Scale Index	(69 ± 14.1) (50 % min, 90 % max)	(88 ± 15.1) (50 % min, 100 % max) $p < 0.0001$
Шкала оцінки кісткових болів МАГАТЕ		3,4 ± 0,7 (мін – 1, макс – 4), де значення «4» відповідає повному ефекту: повна відсутність болів і повне збереження денної активності
IAEA Bone Pain Rating Scale		(3.4 ± 0.7) (1 min, 4 max) value «4» corresponds to the entire effect: completely no pain, daily activities fully preserved
Оцінка ефективності (в балах)		3,6 ± 0,6 (мін – 2, макс – 4), де значення 4 відповідає дуже хорошій ефективності
Efficiency evaluation (in points)		(3.6 ± 0.6) (2 min, 4 max), value «4» corresponds to the very good efficiency

Таблиця 2
Динаміка болю під впливом лікування різними РФП

Table 2
Dynamics of pain under the influence of treatment with various RFP

РФП / RF	До лікування (бали) / Before treatment (points)	Після лікування (бали) / After treatment (points)
³² P (n = 40)	7,1 ± 1,5	5,0 ± 3,1*
⁸⁹ Sr (n = 40)	8,0 ± 2,2	4,8 ± 1,5*
¹⁵³ Sm (n = 70)	8,4 ± 1,3	3,5 ± 1,8*

Примітка. *Різниця достовірна ($p < 0,05$).
Note. *Significant difference ($p < 0.05$).

терапії. Показники бальної оцінки приведені на рисунку 1.

Як видно з рис. 1, найвищий бальний показник протибольової дії препарату відмічався після 3-го курсу лікування і склав 3,5 бала проти 1,9 після 1-го курсу. Приріст дорівнював 45,7 %.

Переносимість РФП оцінювали за шкалою CTCNCA(v.) 4.3 (табл. 3).

therapy sessions was studied. Rating score values are shown in Fig. 1.

As can be seen from Fig. 1 the highest score of analgesic effect was observed after the 3rd session of treatment being 3.5 points vs. 1.9 after the 1st session. There was a 45.7% increase.

RF tolerability was rated by the CTCNCA scale (v.) 4.3 (Table 3).

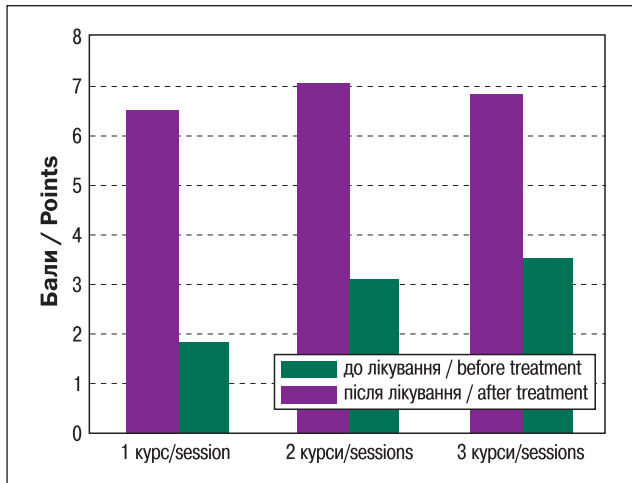


Рисунок 1. Протибольова дія ¹⁵³Sm залежно від кількості курсів терапії

Figure 1. Painkilling action of ¹⁵³Sm depending on therapy sessions number

Таблиця 3
Шкала переносимості препарату

Table 3
Rating scale of RF tolerability

Бали / Points	Переносимість препарату / Tolerability
4 бали 4 points	Дуже хороша (не відзначається побічних ефектів) Very good (no side effects)
3 бали 3 points	Хороша (спостерігаються незначні побічні ефекти, такі, що не створюють серйозних проблем пацієнту і не потребують відміни препарату) Good (minor side effects not causing serious problems for the patient, no drug discontinuation required)
2 бали 2 points	Задовільна (відмічаються побічні ефекти, які впливають на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату) Satisfactory (side effects affecting the patient's state, but no drug discontinuation required)
1 бал 1 points	Незадовільна (має місце небажаний побічний ефект, який значно впливає на стан хворого, і потребує відміни препарату) Unsatisfactory (undesirable side effects significantly affecting the patient's state, drug discontinuation required)
0 балів 0 points	Дуже незадовільна (побічний ефект, який вимагає відміни препарату і застосування додаткових медичних заходів) Critically unsatisfactory (serious side effect, drug discontinuation and use of the additional medical measures required)

Результати порівняльного аналізу переносимості РФП, які використовуються для лікування метастатичного ураження кісток, приведені в табл. 4.

Одержані дані свідчать, що за бальною оцінкою найкраща переносимість характерна для ¹⁵³Sm і відповідає рівню «хороша» за шкалою CTCNCA(v.) 4.3. При використанні ⁸⁹Sr переносимість препарату була дещо нижчою, але теж не потребувала відміни препарату. Найгірша переносимість була властива для

Results of the comparative analysis of RF tolerability in the treatment of metastatic bone disease are given in Table 4.

The obtained data suggest that the best tolerability was peculiar to ¹⁵³Sm corresponding to the «good» level on the CTCNCA scale (v.) 4.3. Tolerability of ⁸⁹Sr was slightly lower, but also no drug discontinuation was required. Administration of ³²P featured the worst tolerability approaching the

Таблиця 4
Динаміка переносимості різних РФП під час лікування кісткових метастазів

Table 4
Time pattern of various RF tolerability in the treatment of metastatic bone disease

РФП / RF	Після лікування (бали) / Upon treatment (points)
³² P (n = 40)	1,9 ± 0,7*
⁸⁹ Sr (n = 40)	2,6 ± 1,1*
¹⁵³ Sm (n = 70)	3,5 ± 1,6*

Примітка. *Різниця достовірна (p < 0,05).
Note. *Significant difference (p < 0.05).

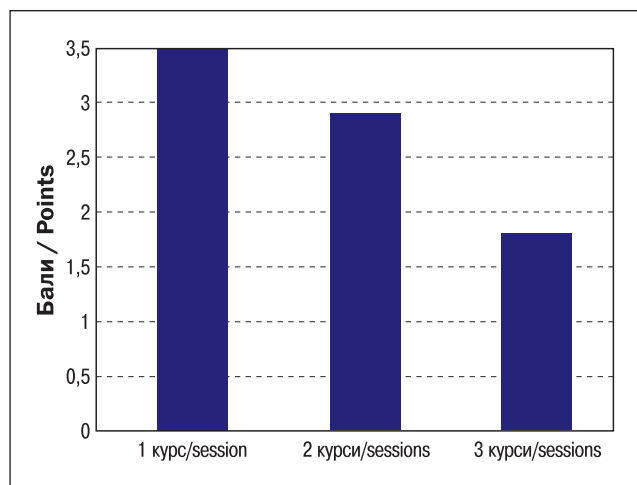


Рисунок 2. Переносимість курсів терапії кісткових метастазів з ^{153}Sm - оксабіфором

Figure 2. Tolerability of ^{153}Sm -oxabifor therapy sessions in metastatic bone disease

^{32}P і лише наближалась до «задовільної». При цьому у 11 хворих відмічались побічні ефекти, які значно впливали на стан хворого і потребували деяких додаткових заходів. Рішення щодо подальшої відміни препарату не приймалось.

Оцінку залежності переносимості препарату від кількості курсів терапії проводили в групі з використанням ^{153}Sm (рис. 2).

Як видно з рисунка 2, переносимість РФП знижувалась зі збільшенням курсів лікування.

Таким чином, одержані дані та їх аналіз дозволяють підсумувати, що найбільш ефективним при лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією і переносимістю препарату є ^{153}Sm -оксабіфор, який забезпечує найвищий рівень якості життя хворих з кістковим метастатичним ураженням.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

За даними ВООЗ, щорічно у світі більш ніж 3,5 млн хворих на злоякісні новоутворення звертаються за допомогою до лікарів. Насамперед вони потребують знеболення. При поширених пухлинах стійкий біль відмічають 45–100 % хворих. У 20–40 % з них купірувати больовий синдром загальноприйнятими методами не вдається [12, 13].

Не дивлячись на суттєвий прогрес, обумовлений модернізацією променевої терапії, розробленням і застосуванням нових хіміопрепаратів, вдосконаленням гормонотерапії, широким використанням бісфосфонатів, появою таргетних препаратів, лікування на стадії кісткового метастазування і сьогодні залишається складною, не до кінця вирішеною проблемою [10]. Больовий синдром, схильний до прогресування, стійкий до терапії, часто є домінуючим фактором, який погіршує якість життя хворих.

Радіонуклідна терапія досить широко використовується в розвинутих країнах для лікування мно-

«satisfactory» rating only. Therewith the side effects significantly affecting the patient's state occurred in 11 patients requiring some extra measures. No decision was made further to discontinue the drug.

Evaluation of the drug tolerability dependence on a number of therapy sessions was performed in the group of ^{153}Sm administration (Fig. 2).

As can be seen from Fig. 2 the RF tolerability decreased with each next treatment session.

Thus, the obtained data and their analysis allow us to conclude that ^{153}Sm -oxabifor is the most effective for analgesic action and followed by the best tolerability in the treatment of metastatic bone disease providing the highest quality of life to the patients.

DISCUSSION

According to the WHO data more than 3 million 500 thousand patients with malignant neoplasms seek health care annually. They require pain relief first of all. The steady pain in case of widespread tumors is noted by the 45–100 % of patients. In 20–40% of them the painkilling by conventional methods fails [12, 13].

Despite significant progress due to the modernization of radiotherapy, development and use of new chemotherapeutics, improvement of hormone therapy, widespread use of bisphosphonates, and emergence of targeted drugs the treatment at the stage of bone metastasis today still remains a complex and not completely solved problem [10]. Pain syndrome, which is prone to progression and resistant to therapy, is often a dominant factor that worsens the quality of life of patients.

Radionuclide therapy is widely used in the developed countries for the treatment of multiple

жинних кісткових метастазів як терапія «останньої» лінії.

З моменту появи кісткових метастазів у хворого практично втрачаються шанси на виліковування, тому основним завданням стає адекватне паліативне лікування, метою якого є зменшення больового синдрому і покращення якості життя. З огляду на це нагальною є проблема пошуку нових методів лікування такої категорії пацієнтів.

Використання РФП, які мають здатність до вибіркового накопичення в метастатичних чи запально-деструктивних осередках у кістковій тканині, сприяє стійкому зменшенню больового синдрому. У світовій практиці для паліативної терапії кісткових метастазів активно використовуються РФП на основі ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{33}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{131}I та ін. [9, 14].

Натепер в Україні використовуються лише радіонуклідні препарати на основі фосфору і стронцію. Препарат на основі самарію — ^{153}Sm -оксабіфор у 2012 році зареєстрований в Україні і вперше почав застосовуватися у відділенні ядерної медицини Національного інституту раку. В зв'язку з цим створення і клінічна апробація методики паліативної терапії на основі використання нового РФП є важливим медико-соціальним завданням.

ВИСНОВКИ

1. Радіонуклідна терапія з ^{153}Sm -оксабіфором може бути застосована в комплексному лікуванні метастатичного ураження кісткової системи при злоякісних пухлинах різної локалізації.
2. ^{153}Sm -оксабіфор характеризується високим рівнем накопичення РФП у метастатичному вогнищі при мінімальних побічних ефектах.
3. До лікування інтенсивність больового синдрому (відповідно до шкали «ЛАКОМЕД») відповідала 7–9 балам у переважній кількості хворих. Після проведення лікування інтенсивність болю склала 2–4 бали.
4. Переносимість препарату відповідає 3 балам оціночної шкали — хороша (спостерігаються незначні побічні прояви, які не потребують відміни препарату).
5. Найбільш ефективним порівняно з ^{32}P і ^{89}Sr у лікуванні кісткових метастазів за знеболювальною дією та переносимістю препарату є ^{153}Sm -оксабіфор ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень

Планується розширення досліджень радіонуклідної терапії кісткового болю за допомогою альфа-емітерів, а саме ^{223}Ra , оскільки розпочато процес реєстрації даного радіофармпрепарату в Україні.

metastases in metastatic bone disease as a therapy of the «last line».

From the moment of bone metastases onset the patient almost loses a chance of cure, so the adequate palliative treatment becomes a main task, aimed to reduce pain and improve quality of life. With that knowledge in mind, the problem of finding new treatments for this category of patients is urgent.

Administration of the RF agents capable to selectively accumulate in metastatic or inflammatory-destructive foci in bone tissue contributes to the sustainable pain relief. RF on the basis of ^{153}Sm , ^{89}Sr , ^{32}P , ^{33}P , ^{186}Re , ^{188}Re , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{131}I and others are actively used in the world practice for palliative therapy in metastatic bone disease [9, 14].

Currently, only the phosphorus- and strontium-based radionuclides are used in Ukraine. The drug based on samarium i.e. the ^{153}Sm -oxabifor was registered in Ukraine in 2012 and for the first time used in the Nuclear Medicine Department of the National Cancer Institute. In this regard the elaboration and clinical testing of palliative care techniques based on the use of the new RF is an important medical and social task.

CONCLUSIONS

1. Radionuclide therapy with ^{153}Sm -oxabiphor can be applied in a complex treatment of metastatic bone disease in the cancer patients with tumors of different localization.
2. ^{153}Sm -oxabifor is characterized by a high level of RF accumulation in metastatic foci with minimal side effects.
3. Intensity of pain syndrome corresponded to the «LAKOMED» rating scale 7–9 points in the vast majority of patients prior to the treatment. Pain intensity was 2–4 points after the treatment.
4. Tolerability of the drug corresponds to the 3 rating of i.e. «good» (minor side effects, drug discontinuation not required).
5. ^{153}Sm oxabiphor is the most effective and best tolerable RF for the pain treatment in metastatic bone disease vs. ^{32}P and ^{89}Sr preparations ($p < 0.05$).

Further research prospects

It is planned to expand the research on radionuclide therapy of bone pain using the alpha emitters, namely ^{223}Ra , as the process of registration of this RF in Ukraine was launched.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Динаміка гематологічних показників при проведенні радіонуклідної терапії ^{153}Sm -оксабіформом у онкологічних хворих / В. М. Боброва, Г. В. Грушка, Л. Л. Стадник та ін. *Укр. радіол. журн.* 2016. Додаток 1 (XIII з'їзд онкологів та радіологів України : матеріали з'їзду; 26-28 травня 2016 р., Київ). С. 166.
- Prognostic significance of serum angiogenin and Her-2 in ^{153}Sm pain palliation therapy of bone metastatic prostate cancer / M. Siampanopoulou, S. El-Mantani Ordoulidis, I. Iakovou, et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41, Suppl. 2. P. 502.
- Gartrell B. A., Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 11, no. 6. P. 335–345. doi:10.1038/nrclinonc.2014.70.
- Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis exploratory analyses / A. Lipton, R. Cook, J. J. Brown et al. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2013. Vol. 25, no. 4. P. 217–226. doi:10.1016/j.clon.2012.11.004.
- Krzhivisky P. I., Kanaev S. V. The added value SPECT-CT in oncological patients with solitary bone lesions discovered on routine planar bone scintigraphy. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014. Vol. 41, no. 2. P. 783.
- Soussan M. About the specificity of radiotracers for prostate cancer. *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44, no. 12. P. 2142–2143. doi: 10.1007/s00259-017-3784-3.
- The economic burden of skeletal-related events among elderly men with metastatic prostate cancer / J. Jayasekera, E. Onukwugha, K. Bikov et al. *Pharmacoeconomics.* 2014. Vol. 32, no. 2. P. 173–191. doi:10.1007/s40273-013-0121-y.
- Liepe K. Single high dose versus repeated bone-targeted radionuclide therapy. *Eur. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44, no. 12. P. 2144–2145. doi: 10.1007/s00259-017-3815-0.
- Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (^{223}Ra -dichloride) / M. Pacilio, G. Ventroni, G. De Vincentis et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. Vol. 43, no. 1. P. 21–33. doi: 10.1007/s00259-015-3150-2.
- Takahashi A., Miwa K., Sasaki M., Baba S. A Monte Carlo study on ^{223}Ra imaging for unsealed radionuclide therapy. *Med. Phys.* 2016. Vol. 43, № 6. P. 2965. doi:org/10.1118/1.4948682.
- European Nuclear Medicine Guide / ed. by R. Yustinx, K. Muylle. Vienna : EANM, 2018. 385 p.
- Skeletal-related events and mortality among older men with advanced prostate cancer / E. Onukwugha, C. Yong, C. D. Mullins et al. *J. Geriatr. Oncol.* 2014. Vol. 5. P. 281–289. doi: org/10.1016/j.jgo.2014.03.002.
- Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems / G. Oster, L. Lamerato, A. G. Glass et al. *Support Care Cancer.* 2013. Vol. 21, no. 12. P. 3279–3286. doi:10.1007/s00520-013-1887-3.
- Chatal J.-F., Kraeder-Bodere F., Cheral M., Habbad F. Alpha therapy, the new impetus to targeted radionuclide therapy? *Eur. Nucl.*

REFERENCES

- Bobrova VM, Grushka GV, Stadnyk LL, Tkachenko GI, Luhovytska NI, Savchenko AS et al. [Dynamics of hematologic parameters in carrying out radionuclide therapy with ^{153}Sm -oxabifor in cancer patients]. *Ukrainian Radiological Journal.* 2016;(Suppl 1):166. Ukrainian.
- Siampanopoulou M, El-Mantani Ordoulidis S, Iakovou I, Dimasis N, Sioundas A, Gotzamani-Psarrakou A. Prognostic significance of serum angiogenin and Her-2 in ^{153}Sm pain palliation therapy of bone metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41(Suppl 2):S502. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-014-2901-9>.
- Gartrell BA, Saad F. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014; 11(6):335-345. doi:10.1038/nrclinonc.2014.70.
- Lipton A, Cook R, Brown J, Body JJ, Smith M, Coleman R. Skeletal-related events and clinical outcomes in patients with bone metastases and normal levels of osteolysis: exploratory analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25(4):217-226. doi:10.1016/j.clon.2012.11.004.
- Krzhivisky PI, Kanaev SV, Novikov SN, Jukova LI, Vasilev MV. The added value SPECT-CT in oncological patients with solitary bone lesions discovered on routine planar bone scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(Suppl 2):S583. doi: 10.1007/s00259-014-2901-9.
- Soussan M. About the specificity of radiotracers for prostate cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(12):2142-2143. doi: 10.1007/s00259-017-3784-3.
- Jayasekera J, Onukwugha E, Bikov K, Mullins CD, Seal B, Hussain A. The economic burden of skeletal-related events among elderly men with metastatic prostate cancer. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(2):173-191. doi:10.1007/s40273-013-0121-y.
- Liepe K. Single high dose versus repeated bone-targeted radionuclide therapy. *Eur Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(12):2144-2145. doi:10.1007/s00259-017-3815-0.
- Pacilio M, Ventroni G, De Vincentis G, Cassano B, Pellegrini R, Di Castro E, et al. Dosimetry of bone metastases in targeted radionuclide therapy with alpha-emitting (^{223}Ra -dichloride). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):21-33. doi: 10.1007/s00259-015-3150-2.
- Takahashi A, Miwa K, Sasaki M, Baba S. A Monte Carlo study on ^{223}Ra imaging for unsealed radionuclide therapy. *Med Phys.* 2016; 43(6):2965. doi: org/10.1118/1.4948682.
- Yustinx R, Muylle K, editors. European Nuclear Medicine Guide. Vienna: EANM; 2018. 385 p.
- Onukwugha E, Yong C, Mullins CD, Seal B, McNally D, Hussain A. Skeletal-related events and mortality among older men with advanced prostate cancer. *J Geriatr Oncol.* 2014;5:281-289. doi:org/10.1016/j.jgo.2014.03.002.
- Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer.* 2013;21(12):3279-3286. doi:10.1007/s00520-013-1887-3.
- Chatal J-F, Kraeber-Bodere F, Cheryl M, Habbad F. Alphatherapy, the new impetus to targeted radionuclide therapy? *Eur Nucl Med*

Med. Mol. Imaging. 2018. Vol. 45, no. 8. P. 1362–1364. doi: 10.1007/s00259-018-4026-z.

Mol Imaging. 2018;45(8):1362-1364. doi: 10.1007/s00259-018-4026-z.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Солодяннікова Оксана Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач н/д відділення ядерної медицини з сектором рентгенхірургії та ангіографії, Національний інститут раку, м. Київ

Даниленко Вікторія Вікторівна, науковий співробітник н/д відділення ядерної медицини з сектором рентгенхірургії та ангіографії, Національний інститут раку, м. Київ

Сукач Георгій Георгійович, кандидат медичних наук, завідувач клінічного відділення радіонуклідної діагностики та терапії, Національний інститут раку, м. Київ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oksana I. Solodyannikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Research Department of Nuclear Medicine with the Sector of X-ray Surgery and Angiography, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Viktoriya V. Danilenko, Research Associate at the Research Department of Nuclear Medicine with the Sector of X-ray Surgery and Angiography, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Georgy G. Sukach, Candidate of Medical Sciences, Head Clinical Department of Radionuclide Diagnostics and Therapy, National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 20.02.2020

Received: 20.02.2020