

М.М. Фірсова, Д.С. Мечев, Н.І. Полякова,  
Ю.П. Северін

Національна медична академія  
ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

## Роль зомети в системній радіонуклідній терапії кісткових метастазів (майстер-клас)

### The role of Zometa in systemic radionuclide therapy for bone metastases (workshop)

**Summary.** The ten-year experience of treatment of the patients with bone metastases using systemic radionuclide therapy in combination with Zometa between the courses showed high treatment efficacy. It is suggested to use this protocol in future.

**Key words:** bisphosphonates, systemic radionuclide therapy, bone metastases.

**Резюме:** Десятилетний опыт лечения больных с костными метастазами методами системной радионуклидной терапии в комбинации между курсами с препаратом «Зомета» показал хорошую эффективность лечения. В будущем предложено придерживаться именно такой схемы.

**Ключевые слова:** бисфосфонаты, системная радионуклидная терапия, костные метастазы.

**Ключові слова:** бисфосфонати, системна радіонуклідна терапія, кісткові метастази.

Поліпшення якості життя хворих з множинними кістковими метастазами є однією з найактуальніших проблем онкології. Добре відомо, що особливу схильність до утворення кісткових метастатичних уражень виявляють пухлини епітеліальної природи, рак — грудної залози, простати, легені, нирки, щитоподібної залози [1]. При цьому 5-річний термін проживають 20–45 % пацієнтів з кістковими метастазами, хворих на рак грудної залози (РГЗ), рак простати (РП) та щитоподібної залози і тільки 5 % — хворих на рак легені чи нирки. За даними аутопсії метастатичне ураження кісток найчастіше виявляють у хворих на РГЗ — 73 та РП — 68 % [1]. За відсутності метастазів у інші органи і системи саме у даних груп пацієнтів таке ураження кісток набуває характеру хронічного перебігу.

Сучасні підходи до лікування кісткових метастазів є багатонаправленими: хіміо-, гормональна терапія, бисфосфонати, променева терапія (ПТ), системна радіонуклідна терапія, а також паліативне хірургічне втручання. Особливий інтерес викликає можливість поєднаного застосування різних методів лікування з метою підвищення їх терапевтичної ефективності.

Препарати нового класу — бисфосфонати мають властивість впливати не стільки на метаболізм самої пухлини, скільки на кістковий обмін, порушений пухлинним процесом [2, 3]. Бисфосфонати — перші специфічні препарати для лікування кісткових метастазів, які являють собою стабільні аналоги природних неорганічних фосфатів. Варіанти будови молекули бисфосфонатів зумовлюють їх різну активність. Перше по-

коління бисфосфонатів (етидронат, клодронат та тилудронат) не містять у своїй структурі атомів азоту. Нові препарати — азотовмісні бисфосфонати (ібандронат, памидронат, резидронат і золендроновна кислота) мають унікальну властивість блокувати синтез мевалонату, необхідного для підтримки цитоархітектоніки та життєдіяльності остеобластів. Крім того, для азотовмісних бисфосфонатів властиво запобігати дозріванню остеобластів з клітин-попередників.

Золендроновна кислота — гетероциклічний бисфосфонат третього покоління, у якого в боковому ланцюжку є 2 атоми азоту, розміщених у протилежних позиціях. Ця особливість визначає високий потенціал золендроновної кислоти порівняно з іншими бисфосфонатами. Також встановлено здатність даного препарату інгібувати зростання клітин ендотелію, з чим пов'язують потенціальний ангіогенний ефект. Золендронат також може запобігати появі метастазів внаслідок інгібіції інвазії екстраклітинного матриксу пухлинними клітинами. Низка праць свідчать, що комбінація золендронату із стандартними протипухлинними препаратами (таксани, тамоксифен, дексаметазон) приводить до синергічного підсилення апоптозу злоякісних клітин [4]. Таким чином, золендронат може потенційно впливати не лише на пухлинний процес, а й на виживаність пацієнтів. Важливо також зауважити, що у онкологічних хворих ризик розвитку остеопорозів значно вищий, ніж у популяції, як внаслідок дії специфічних речовин, що виробляє пухлина, так і прийому гормональних препаратів (андрогенна та естрогенна депривація, прийом глюкокортикоїдів), які впливають на кісткову тканину [5, 6]. Бисфосфонати, які вибірково впливають на метастатично змінену кістку і коригують порушений мінеральний обмін, мають особливе значення для онкологічних хворих навіть з потенціальним ризиком кісткового метастазування.

Класичну системну радіонуклідну терапію застосовують у хворих з множинними кістковими метастазами повторними курсами з інтервалом 4–6 місяців. Для закріплення і подовження лікувального ефекту у період між курсами доцільне призначення бисфосфонатів, з яких на тепер найоптимальнішим є препарат «Зомета» [7, 8].

Нашою метою було показати доцільність застосування бисфосфонатів, і зокрема, препарату «Зомета», в період між курсами радіонуклідної терапії для досягнення кращого терапевтичного ефекту.

Ми вивчили результати десятирічного досвіду застосування зомети у хворих з кістковими метастазами, які отримували фосфор-стронційову радіонуклідну терапію. Загалом за 2000–2010 рр. зомету отримали 430 пацієнтів, які проходили лікування у відділенні радіонуклідної терапії Київської міської онкологічної лікарні. З них було 302 жінки з діагнозом РГЗ та 128 — чоловіків з діагнозом РП — всі — з множинними кістковими метастазами. Загалом зомету було введено 1055 хворим, з них 783 пацієнткам із РГЗ та 272 — із РП. За цей період частота за-

стосування зомети складала 1–32 ін'єкцій [9]. Треба відзначити, що лише в останні кілька років нам вдалося дотримуватися чіткої схеми, при якій зомету вводили між курсами не менше 3 разів.

Після отримання радіонуклідного лікування  $^{32}\text{P}$  (~400 Мбк) чи  $^{89}\text{Sr}$  (150 Мбк) через 4 тижні призначали препарат «Зомета». Оптимальним вважали його введення протягом 3–6 місяців, згідно із загально прийнятою схемою [7, 9].

Треба зауважити, що у більшості випадків хворі добре переносили лікування, скарги мали загальний для таких методів характер (підсилення болю, грипоподібний стан, незначне та нетривале підвищення температури тіла). Скарги усували симптоматично. За час спостереження ми мали лише один випадок, коли у хворої, яка застосовувала препарат «Зомета», було зафіксовано ускладнення — хронічний остеомієліт верхньої щелепи. У всіх інструкціях щодо призначення зомети вказано на можливість розвитку остеонекрозів щелепи, частіше нижньої, за наявності хронічних запальних процесів у ротовій порожнині. При цьому не вказано на інші запальні процеси, а тому вважаємо за доцільне навести наступну історію хвороби. Не можна твердити, що розвиток цієї патології прямо пов'язаний із застосуванням зомети, але цей факт цікавий для ознайомлення та можливої дискусії.

Хвора У., 1945 року народження (історія хвороби 19042), госпіталізована для лікування в Київську міську онкологічну лікарню 26.10.2008 у відділення лікування відкритими ізотопами на повторний курс радіонуклідної терапії з діагнозом рак лівої грудної залози (T2N1M0), стан після комбінованого лікування в 2004 р., множинні метастази в кістки.

Пацієнтка мала в анамнезі хронічний гайморит, на фоні якого лікарем-онкологом було прийнято рішення про початок лікування зометою (початок 2008 року), адже у жінки було виявлено множинні кісткові метастази, супроводжувані больовою симптоматикою. Після введення протягом 3 місяців зомети, зважаючи на скарги хворої, було проведено комп'ютерну томографію. На основі КТ від 8.04.2008 встановлено діагноз хронічний остеомієліт правої верхньої щелепи та хронічний двосторонній гайморит. Препарат «Зомета» було відмінено, а хворій запропоновано пройти лікування у відділенні радіонуклідної терапії у зв'язку з наявністю вираженої больової симптоматики та зафіксованих на сцинтиграмах множинних кісткових уражень. Протягом двох курсів  $^{32}\text{P}$  (337 Мбк — жовтень 2008 р. та 368,5 Мбк — листопад 2009 р.) вдалося досягти істотного послаблення больового синдрому. Між курсами хвора приймала лікування з приводу хронічного остеомієліту правої верхньої щелепи. Її загальний стан при виписці — задовільний. Аналізи крові та сечі в нормі. Бісфосфонати більше не призначали. Підсумовуючи даний випадок, вважаємо за доцільне розглядати як можливу загрозу виникнення щелепних ускладнень не лише запальні процеси у ротовій порожнині, а й у гайморових пазухах.

При аналізі лікування за схемою радіонуклідна терапія — зомета встановлено такі результати: курси радіонуклідної терапії, що чергувалися з безсистемним, нерегулярним застосуванням зомети, нічим не відрізнялися від класичної радіонуклідної терапії. Хворі, які отримали по 3–6 введень зомети між курсами такої терапії (всього 102 особи), мали помітно кращі показники ефективності лікування — поліпшення якості життя та істотне послаблення болю (оцінку проводили за шкалою Карновського), власне пролонгацію безбольового періоду на 10–12 місяців та сцинтиграфічне підтвердження активності процесу: стабілізацію (68 %), регресію (27 %) та негативну динаміку (5 %).

Отже поєднання системної радіонуклідної терапії і препарату «Зомета» виявило позитивний терапевтичний ефект: збільшилася кількість випадків стабілізації процесу, виражено зменшилася больова симптоматика, поліпшилася якість життя в цілому, а в деяких випадках сталася регресія метастатичного ураження. Збільшення побічних ефектів від застосування такого комбінованого лікування, зокрема погіршення гематологічних показників порівняно зі звичайним радіонуклідним лікуванням, не виявлено.

Для обговорення (як цього вимагає суть майстер-класів) пропонується визначитися з питаннями:

А. Обов'язкового включення в схему радіонуклідного лікування скелетних метастазів бісфосфонатів і, зокрема, препарату «Зомета».

Б. Призначення препаратів з ряду бісфосфонатів, зокрема «Зомета», лікарем радіонуклідної терапії у процесі лікування хворих, під відповідним контролем.

В. Можливого застосування зомети з метою профілактики розвитку остеопорозу та виникнення на цьому фоні патологічних переломів у хворих, які тривалий час приймають гормональні препарати.

### Література

1. Алиев М.Д., Волотина Л.В., Тепляков В.В., Королева Л.А. и др. // *Актуальн. вопр. клин. онкол.* – 2004. – Т. 6, № 3. – С.113–116.
2. Berenson J.R. // *Oncologist.* – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 52–62.
3. Beghe F., Luzzani M., Ann N.Y. // *Acad Sci.* – 1993. – Vol. 30, № 698. – P. 367–71.
4. Berenson J.R. // *Oncologist.* – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 52–62.
5. Манзюк Л.В., Снеговой А.В., Османова Л.И. *Зомета в лечении костных метастазов и нарушенный минерального обмена у онкологических больных.* www.rmj.ru, 1924.
6. Michael H., Levy M.D., Ph. D. // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1124–1131.
7. Michael Gnant, M.D., Brigitte Mineritsch, M.D. et al. // *Ibid.* – 2009. – Vol. 7, № 360. – P. 679–691.
8. Вышинская Г.В., Михина З.П., Данилова В.С. и др. // *Актуальн. вопр. клин. онкол.* – 2004. – Т. 6, № 4.
9. Мечев Д.С., Фірсова М.М., Полякова Н.І., Северін Ю.П., Андреева В.В. // *УРЖ.* – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 317–319.