

УДК 616.71-006-089.8+615.849

ГАННА ВАСИЛІВНА ГРУШКА<sup>1,3</sup>, НАТАЛІЯ ІГОРІВНА ЛУХОВИЦЬКА<sup>1,3</sup>,  
ГРИГОРІЙ ІВАНОВИЧ ТКАЧЕНКО<sup>1</sup>, ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА АСТАП'ЄВА<sup>1,2</sup>,  
АНТОНІНА СЕРГІЇВНА САВЧЕНКО<sup>1,3</sup>, НАТАЛІЯ СЕРГІЇВНА ПІДЧЕНКО<sup>1</sup>,  
ВЛАДИСЛАВА МАКСИМІВНА БОБРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

<sup>2</sup>Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

<sup>3</sup>Харківський національний медичний університет

## РАДІОНУКЛІДНА ТЕРАПІЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТКОВОЇ СИСТЕМИ В ПОЄДНАННІ З ХІРУРГІЧНИМ ЛІКУВАННЯМ, ХІМІОТЕРАПІЄЮ ТА ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БІСФОСФОНАТІВ

Огляд присвячено паліативному лікуванню метастатичного ураження кісткової системи онкологічних пацієнтів з використанням радіонуклідної терапії (РНТ) у поєднанні з методами хірургічного і хіміотерапевтичного лікування, а також введенням бісфосфонатів (БФ). Стаття відображує всебічний підхід до цієї проблеми. Автори аналізують переваги і недоліки поєднання наведених методів терапії на підставі даних літератури. Показано, що використання хірургічного лікування, введення хіміопрепаратів і БФ може потенційно поліпшити ефект від наступної РНТ, проте необхідно враховувати можливість післяопераційних ускладнень і токсичну дію хіміопрепаратів. З огляду на викладене необхідно проводити індивідуальне планування поєднаної терапії залежно від стану внутрішніх органів і системи гемопоезу.

**Ключові слова:** радіонуклідна терапія, кісткові метастази, бісфосфонати, комбінована терапія.

Лікування хворих із метастазами в кістки є складною комплексною проблемою. Терапія кісткових метастазів залишається лише паліативним методом лікування, основною метою якого є зменшення больового синдрому, запобігання розвитку ускладнень онкологічного процесу, поліпшення якості життя і, якщо можливо, збільшення його тривалості. Проте паліативне лікування має на увазі широкий підхід до цієї проблеми. Сучасна онкологічна наука володіє великим арсеналом доступних засобів і методів спеціальної протипухлинної терапії, підвищення ефективності якої полягає в розробці нових радіофармпрепаратів (РФП), застосуванні потужних режимів опромінення та більш токсичних хіміопрепаратів. Необхідність розробки оптимальних методів лікування зумовлена не лише поширенням захворюваності на рак, але й тим, що середня тривалість життя пацієнтів із кістковими метастазами без ураження внутрішніх органів відносно велика. Отже адекватне лікування може на досить тривалий термін повернути пацієнта до активного громадського життя, активної роботи, звичайного дозвілля.

Прогресуючий больовий синдром вимагає застосування локальної променевої та/або системної

радіонуклідної терапії (РНТ). При цьому хворі з поширеним метастатичним процесом у кістковій системі нерідко мають високий ризик переломів хребців, що є протипоказанням до проведення системної РНТ.

Золотим стандартом лікування солітарних метастазів у хребет визнано ламінектомію, проте не всі пацієнти з метастазами в хребет можуть вважатися кандидатами для хірургічного лікування, особливо ті, в яких виявлено дисемінований процес [1]. Черезшкірна вертебропластика застосовується як при первинних пухлинах, так і при метастазах, тому є методом вибору, що забезпечує зміцнення хребців [2]. Вертебропластика — малоінвазивний метод, що полягає у черезшкірному пункційному введенні (частіше транспедикулярним доступом) поліметилметакрилату (кісткового цементу) в тіло хребця для його зміцнення і зниження болю [3], що дозволяє підвищити ефективність паліативної терапії такої категорії хворих.

Метастатична епідуральна компресія спинного мозку — поширене і серйозне ускладнення пухлинного процесу, яке спостерігається у 5–10 % онкологічних хворих [4]. До середини 1980-х років декомпресивна ламінектомія розглядалася як єдиний варіант хірургічного лікування для хворих із компресією спинного мозку. Проте деякі дослідження показали, що декомпресивна ламінектомія не дає поліпшення порівняно зі стандартною променевою терапією (ПТ) відносно

© Г. В. Грушка, Н. І. Луховицька, Г. І. Ткаченко,  
О. М. Астап'єва, А. С. Савченко, Н. С. Підченко,  
В. М. Боброва, 2017

підтримки і відновлення неврологічних функцій та контролю больового синдрому [5]. Крім того, ламінектомія пов'язана з деякими ускладненнями, одним із яких є ранова інфекція, а також поява або посилення передньої нестабільності хребта [5, 6].

Декілька досліджень [7–12] показали, що пряма декомпресійна хірургія виявляє вищу ефективність, порівняно з ПТ, за такими показниками, як відновлення рухових функцій, полегшення болю і відновлення роботи сфінктерів. Проте, рішення про виконання операції має ґрунтуватися також і на ризику розвитку ускладнень і смерті при операції. Важливо дотримуватися ретельного відбору пацієнтів для такого втручання.

Рандомізоване проспективне дослідження продемонструвало, що пацієнти, яким застосовували комбінацію оперативного лікування і ПТ, довше зберігали рухливість. Ті ж пацієнти, які до початку лікування мали порушення рухових функцій, мали вищі шанси на їх відновлення, порівняно з тими, яким проводили тільки променевою терапією [13].

У хворих із загрозливими патологічними переломами слід розглядати можливість виконання профілактичних ортопедичних операцій. У декількох публікаціях автори рекомендують проводити ПТ після виконання ортопедичних (профілактичних) утручань із приводу кісткових метастазів [14].

Потенційною перевагою одночасного використання РНТ та хіміотерапії (ХТ) є поліпшення ефективності лікування, що може бути наслідком підвищеної чутливості пухлинних клітин до ХТ. Це добре відомий ефект, наслідком якого є більш висока чутливість пухлинних клітин до радіації, що випромінюється радіонуклідними препаратами. У ряді досліджень із застосуванням такої комбінації було отримано позитивні результати.

У дослідженні на матеріалі пацієнтів із кістковими метастазами, що викликають біль, комбінували низькі дози карбоплатину і  $^{89}\text{Sr}$ . Полегшення болю спостерігалось у 74 % пацієнтів, а у групі комбінованого лікування частота відповіді була статистично вищою, порівняно з групою монотерапії  $^{89}\text{Sr}$ . Спостерігалось також поліпшення за показниками виживаності у групі комбінованого лікування. В жодній із груп не було зареєстровано вираженої токсичності. В іншому дослідженні II фази за участю пацієнтів із резистентним до гормонів раком передміхурової залози (РПЗ) застосовувалась індукційна ХТ з подальшим лікуванням доксорубіцином зі  $^{89}\text{Sr}$  або без нього у разі стабілізації чи регресії захворювання. Загалом, у 60 % пацієнтів спостерігалось зниження простатоспецифічного антигену (ПСА) в сироватці крові, і майже у 52 % пацієнтів відзначалось повне припинення болю. Показники середньої виживаності також були статистично вищими у пацієнтів, які отримували комбіноване лікування (27,7 на противагу 16,8 міс.) ( $p = 0,0014$ ) [15].

Нещодавно відновився інтерес до ефективності застосування комбінації РНТ і доцетакселу у пацієнтів із резистентним до кастрації РПЗ, і дане питання

вивчалось в двох клінічних дослідженнях. В одному з них пацієнти зі стабілізацією захворювання на фоні чотирьох циклів доцетакселу і естамустину отримували комбінацію доцетакселу і  $^{153}\text{Sm}$  [16]. Реакція ПСА спостерігалась у 77 % пацієнтів, при цьому у 69 % пацієнтів значно зменшився біль. Пацієнти добре переносили комбіноване лікування, а середня виживаність досягла 29 міс. Незважаючи на оптимістичність отриманих результатів, сучасні клінічні рекомендації не радять застосовувати одночасно РНТ та хіміотерапію поза протоколами клінічних досліджень.

Бісфосфонати (БФ) і РНТ ефективні у зменшенні больового синдрому, пов'язаного з метастазами в кістки. Зважаючи на ризик їх конкурентної взаємодії на поверхні гідроксиапатитних кристалів кістки, їх одночасне застосування є дискусійним питанням, хоча в декількох дослідженнях із застосуванням такої комбінації були отримані оптимістичні результати.

В одному з досліджень пацієнти з кістковими метастазами РПЗ або з діагнозом рак молочної залози (РМЗ) отримували інфузії золедронові кислоти кожні три тижні з подальшим уведенням однієї дози  $^{89}\text{Sr}$  (група А), тільки  $^{89}\text{Sr}$  (група В) або тільки золедронату протягом 8 міс. (група С). Спостерігалось статистично значуще зменшення болю в усіх групах, але найбільше простежувалось у групі А ( $p < 0,001$ ). Крім того, у 68 % пацієнтів у групі А вдалося досягти полегшення болю на 4 та більше пунктів на противагу 15 і 9 % відповідно у групах В і С [17].

В іншому дослідженні автори проаналізували результати застосування поєднаного лікування золедронові кислотою і  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  у хворих із гормонорезистентним РПЗ і множинними метастазами в кісткову систему. Пацієнтам проводилась РНТ активністю 18,5 МБк/кг  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  на перший та 37 МБк/кг на третій тиждень лікування. Внутрішньовенне введення золедронові кислоти було проведено за два дні до радіонуклідного лікування. Результати дослідження було оцінено за рівнем екскреції  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  у сечі та за постлікувальним скануванням усього тіла. Авторами було статистично доведено, що застосування золедронові кислоти перед уведенням цього радіонуклідного препарату не впливає на ефективність обох видів терапії [18].

Вивчено також взаємозв'язок між уведенням препарату «Памідронат» та РНТ у пацієнтів із кістковими метастазами РМЗ [19]. Авторами було продемонстровано, що застосування БФ не перешкоджає всмоктуванню радіонуклідних препаратів та не знижує їх ефективність. У дослідженні пацієнти з метастазами РМЗ в кістки отримували  $^{188}\text{Re-HEDP}$  (група А), тільки памідронат (група В) або комбіноване лікування (група С). Спостерігалось значне полегшення болю з частотою 73,3, 80 і 100 % відповідно у групах А, В і С. Крім того, ступінь зменшення больових відчуттів був схожим і статистично значущим в усіх групах. Дослідники дійшли висновку, що саме комбіноване лікування дозволяє досягти кращого терапевтичного ефекту ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, використання хірургічного лікування, хіміотерапії, БФ може потенціально поліпшити ефект від наступної РНТ, однак необхідно враховувати можливість післяопераційних ускладнень, токсичну

дію хіміопрепаратів та проводити індивідуальне планування терапії залежно від стану внутрішніх органів та системи гемопоезу.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Surgical strategy for spinal metastases* / K. Tomita, N. Kawahara, T. Kobayashi et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. — 2001. — Vol. 26. — P. 298–306.
2. *Percutaneous techniques in the treatment of spine tumors: what are the diagnostic and therapeutic indications and outcomes?* / E. Mendel, E. Bourekas, P. Gerszten et al. // *Spine (Phila Pa 1976)*. — 2009. — Vol. 34. — P. 93–100.
3. *Vertebroplasty in the treatment of vertebral metastases: clinical cases and review of the literature* / G. Barbanti Brodano, M. Cappuccio, A. Gasbarrini et al. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2007. — Vol. 11. — P. 91–100.
4. *Klimo P. J. Surgical management of spinal metastases* / P. J. Klimo, M. H. Schmidt // *Oncologist* — 2004. — Vol. 9, N 2. — P. 188–196.
5. *Young R. F. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy* / R. F. Young, E. M. Post, G. A. King // *J. Neurosurg.* — 1980. — Vol. 53, N 6. — P. 741–748.
6. *Findlay G. F. Adverse effects of the management of spinal cord compression* / G.F. Findlay // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 1984. — Vol. 47, N 8. — P. 761–768.
7. *Use of pedicle screw fixation management of malignant spinal disease: experience in 100 consecutive procedures* / D. R. Fourney, D. Abi-Said, F. F. Lang I. E. McCutcheon, Z. L. Gokaslan // *J. Neurosurg.* — 2001. — Vol. 94. — P. 25–37.
8. *Surgical management of spinal metastases: analysis of prognostic factors during a 10-year experience* / R. B. North, V. R. LaRocca, C. A. Schwartz, J. North et al. // *J. Neurosurg.* — 2005. — Vol. 2, N 5. — P. 564–573.
9. *Single-stage posterolateral transpedicular approach for resection of epidural metastatic spine tumors involving the vertebral body with circumferential reconstruction: results in 140 patients* / J. C. Wang, P. Boland, N. Mitra et al. // *J. Neurosurg.* — 2004. — Vol. 1, N 3. — P. 287–298.
10. *A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease* / P. Klimo, C. J. Thompson, J. R. W. Kestle, M. H. Schmidt // *Neuro Oncol.* — 2005. — Vol. 7, N 1. — P. 64–76.
11. *Surgery insight: current management of epidural spinal cord compression from metastatic spine disease* / T. F. Witham, Y. A. Khavkin, G. L. Gallia et al. // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2006. — Vol. 2, N 2. — P. 87–94.
12. *Cole J. S. Metastatic epidural spinal cord compression* / J. S. Cole, R. A. Patchell // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7, N 5. — P. 459–466.
13. *Patchell R. A. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial* / R. A. Patchell, P. A. Tibbs, W. F. Regine // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366, N 9486. — P. 643–648.
14. *Role of postoperative radiation therapy after stabilization of fractures caused by metastatic disease* / P. W. Townsend, S. Smalley, S. C. Cozad et al. // *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31, N 1. — P. 43–49.
15. *Clezardin P. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity* / P. Clezardin, F. H. Ebetino, P. G. Fournier // *Cancer*. — 2005. — Vol. 65. — P. 4971–4974.
16. *Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases* Marnix G. E. H. Lam & Amel Dahman e & Wil H. M. Stevens & Peter P. van Rijk & John M. H. de Klerk & Bernard A. Zonnenberg Received: 26 September 2007 / Accepted: 18 November 2007 / Published online: 22 December 2007.
17. *Combined therapy of Sr-89 and zoledronic acid in patients with painful bone metastases* / G. Storto, M. Klain, G. Paone et al. // *Italy-d-IRCCS, Neuromed, Pozzilli, Italy-e-Diagnostic Imaging, University of Naples Parthenope, Italy*-Received 17 June 2005; revised 22 October 2005; accepted 4 December 2005-Available online 24 January 2006.
18. *Combined use of zoledronic acid and 153Sm-EDTMP in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases* / Marnix G. E. H. Lam, Amel Dahmane, Wil H. M. Stevens ET et al. // *Zonnenberg* Received: 26 September 2007 / Accepted: 18 November 2007 / Published online: 22 December 2007.
19. *Koutsikos J. Treatment efficacy of combined bisphosphonates and 186Re-HEDP treatment in cancer patients with bone metastases* / J. Koutsikos, A. Leondi // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. — 2008. — Vol. 35. — P. 1392–1393.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2017.

А. В. ГРУШКА<sup>1,3</sup>, Н. И. ЛУХОВИЦКАЯ<sup>1,3</sup>, Г. И. ТКАЧЕНКО<sup>1</sup>, О. Н. АСТАПЬЕВА<sup>1,2</sup>,  
А. С. САВЧЕНКО<sup>1,3</sup>, Н. С. ПИДЧЕНКО<sup>1</sup>, В. М. БОБРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

<sup>3</sup>Харьковский национальный медицинский университет

### **РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ В СОЧЕТАНИИ С ХИРУРГИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ, ХИМИОТЕРАПИЕЙ И ВВЕДЕНИЕМ БИСФОСФОНАТОВ**

Обзор посвящен паллиативному лечению метастатического поражения костной системы онкологических пациентов с использованием радионуклидной терапии (РНТ) в сочетании с методами хирургического и химиотерапевтического лечения, а также введения бисфосфонатов. Статья отражает широкий подход к этой проблеме. Авторы анализируют преимущества и недостатки сочетания приведенных методов терапии на основании данных литературы. Показано, что использование хирургического лечения, введение химиопрепаратов и бисфосфонатов может потенциально улучшить эффект от последующей РНТ, однако необходимо учитывать возможность послеоперационных осложнений и токсическое действие химиопрепаратов. Исходя из вышесказанного, необходимо проводить индивидуальное планирование сочетанной терапии в зависимости от состояния внутренних органов и системы гемопоеза.

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

G. GRUSHKA<sup>1,3</sup>, N. LUKHOVITSKA<sup>1,3</sup>, G. TKACHENKO<sup>1</sup>, O. ASTAPYEVA<sup>1,2</sup>,  
A. SAVCHENKO<sup>1,3</sup>, N. PIDCHENKO<sup>1</sup>, V. BOBROVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

Kharkiv National University V. N. Karazin

Kharkiv National Medical University

### **RADIONUCLIDE THERAPY OF BONE METASTASES IN COMBINATION WITH SURGICAL TREATMENT, CHEMOTHERAPY AND BISPHOSPHONATES**

The review is devoted to the palliative treatment of metastatic lesions of the bone system of cancer patients using radionuclide therapy (RNT) in combination with the methods of surgical and chemotherapeutic treatment, as well as the using of bisphosphonates. The article show a broad approach to this problem. The authors analyze the advantages and disadvantages of combining these therapies based on the literature data. It is shown that the surgical treatment, administration of chemotherapy and bisphosphonates can potentially improve the effect of subsequent RNT, however, the possibility of postoperative complications and the toxic effect of chemotherapy should be taken into account. In view of the foregoing, it is necessary to conduct individual planning of combined therapy depending on the condition of internal organs and the hemopoiesis system.

**Keywords:** Bone marrow damage, radionuclide therapy, surgical treatment, chemotherapy, bisphosphonates.

#### **Контактна інформація:**

Грушка Ганна Василівна

кандидат мед. наук, провідний науковий співробітник відділення ядерної медицини та променевої патології

ДУ ІМР НАМН

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел.: +38 (057) 725-51-01