

## Радионуклидная терапия $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором у больных раком предстательной железы с метастазами в кости

В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский, О.Б. Карякин, В.А. Бирюков, С.Л. Воробьева, Н.А. Олейник  
Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск

RADIONUCLIDE THERAPY WITH SAMARIUM OXABIFORE ( $^{153}\text{Sm}$ ) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND BONE METASTASES

V.V. Krylov, B.Ya. Drozdovsky, O.B. Karyakin, V.A. Biryukov, S.L. Vorobyeva, N.A. Oleinik  
Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

**Objective:** To study the clinical capacities of the radiopharmaceutical samarium oxabifore ( $^{153}\text{Sm}$ ) in palliative therapy in prostate cancer patients with bone metastases and pain syndrome.

**Subjects and methods:** 53 patients with prostate cancer and multiple bone metastases and pain syndrome in whom  $^{153}\text{Sm}$  was intravenously injected once ( $n = 34$ ), twice ( $n = 14$ ), thrice ( $n = 5$ ). The activities were used in the range of 1.0 to 1.5 mKu/kg body weight.

**Results:** The disposition of the radiopharmaceutical and its accumulation in the involved osseous tissue foci were studied. The agent was shown to be highly effective in palliative therapy for prostate cancer. There was a reduction in the intensity of patients in 40 (75.4%) patients for 3 months or more. Life quality improved (after the Karnovsky method). The side effects of radionuclide therapy were evaluated.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее распространенное злокачественное заболевание мужчин старших возрастных групп. В возрасте от 40 до 59 лет оно встречается с вероятностью 1 к 78 (1,28%), от 60 до 79 — 1 к 6 (15,6%). Наиболее частое осложнение течения заболевания — костные метастазы, которые развиваются у 33—85% больных [1]. При этом боль — наиболее частый симптом, она встречается у 70—80% пациентов [1]. Во многих случаях болевой синдром является доминирующим фактором, ухудшающим качество жизни пациента [2]. Болевой синдром при костных метастазах формируется в результате взаимодействия многих патогенетических факторов: раздражения нервных окончаний медиаторами боли в результате остеолитического процесса, стимуляции остеокластов опухолевыми медиаторами, активации костной резорбции, периостального напряжения, патологических переломов, локальной опухолевой инвазии, компрессии и инфильтрации нервных стволов, рефлекторного мышечного спазма [1, 3—6]. Для подавления болевого синдрома у больных РПЖ с метастазами в кости применяются различные методы: дистанционная лучевая терапия, введение бисфосфонатов, гормонотерапия, химиотерапия, симптоматическое лечение (обезболивающие препараты и др.), радионуклидная терапия [1, 3, 4, 7—11]. Лучевая терапия — традиционный и один из наиболее эффективных методов. Разработаны различные режимы локальной лучевой терапии, направленные на более быстрое достижение лечебного эффекта [12—14]. Метод весьма эффективен при единичных метастазах, однако при диссеминированных поражениях его действенность уменьшается пропорционально количеству и распространенности метастати-

ческих очагов в основном в связи с увеличением побочных эффектов [1, 3, 8]. Химиотерапия используется для лечения больных РПЖ. Однако ее возможности к моменту диссеминации процесса обычно бывают уже ограничены, и эффективность при метастазах в кости в большинстве случаев ниже, чем при лечении опухоли первичной локализации. Гормонотерапия очень эффективна при лечении гормонозависимых опухолей, однако при гормонорезистентных формах или формировании этой резистентности она может оказаться малорезультативной. Бисфосфонаты во многих случаях могут обеспечить существенное уменьшение боли, а также увеличение прочности костной ткани [1, 3, 4, 15, 16]. Для симптоматического обезболивания применяют анальгетики — от нестероидных противовоспалительных препаратов до наркотиков [1, 8]. Радионуклидная терапия стала активно применяться в развитых странах при лечении множественных костных метастазов с конца 1980-х гг. Метод основан на способности некоторых  $\beta$ -излучающих препаратов накапливаться в костных метастазах или в пограничных зонах между опухолью и костью. Локальное «внутреннее» облучение  $\beta$ -частицами позволяет достичь редукции опухолевой инфильтрации и обеспечить обезболивание [1, 2, 10, 17, 18]. Наиболее выражено накопление радиофармпрепарата в очагах усиленной минерализации при остеобластических метастазах. При РПЖ преобладает именно этот тип метастазов, поэтому радионуклидная терапия используется при данном заболевании наиболее активно. В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов сейчас активно используются радиофармпрепараты на основе  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{117m}\text{Sn}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ . В России этот список пока ограничен двумя препаратами: самарий  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор и  $^{89}\text{Sr}$ -хлорид.  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифор

является первым отечественным остеотропным радиотерапевтическим препаратом (рег. № 000008/01-2000, патент РФ № 2162714 от 20.06.2000). По механизму действия он близок к зарубежному аналогу <sup>153</sup>Sm — EDTMP (фирма CIS Bio International). <sup>89</sup>Sr-хлорид аналогичен <sup>89</sup>Sr-хлориду «Метастрон» (фирма «Амершам»).

Целью настоящей работы явились изучение возможностей применения <sup>153</sup>Sm-оксабифора в комплексном лечении больных РПЖ с метастазами в кости, оценка клинической эффективности (снижение болей), динамики качества жизни, изучение побочных эффектов радионуклидной терапии.

**Материалы и методы**

<sup>153</sup>Sm-оксабифор представляет собой бесцветный прозрачный раствор, в 1 мл которого содержится 240—740 МБк <sup>153</sup>Sm; 25,0—100,0 мкг самария в виде комплекса самарий — оксабифор; 15,0—25,0 мг натрия оксабифора; 4,0—6,0 мг натрия хлорида. Радиохимическая чистота не менее 90%, рН от 5,0 до 7,0. Препарат стерилен и апирогенен. Изотоп <sup>153</sup>Sm испускает гамма-кванты с энергиями 69,7 и 103 КэВ и выходами 5,4 и 28% соответственно и энергией β-излучения 203, 229, 268 КэВ выходами 35, 43 и 21% соответственно. Период полураспада <sup>153</sup>Sm — 46,2 ч.

Радионуклидная терапия <sup>153</sup>Sm-оксабифором была проведена 53 больным РПЖ, имеющим множественные костные метастазы и болевой синдром. Возраст пациентов составлял 48—79 лет (в среднем 65,1 года), продолжительность заболевания до начала радионуклидной терапии — 4—66 мес (в среднем 33,2 мес). Среди 53 больных у 35 (66,0%) костные метастазы имелись на момент выявления заболевания (стадия M1), а у 15 (28,3%) они появились после установления диагноза РПЖ (стадия M0) в сроки от 6 до 40 мес (в среднем 14,1 мес). У 3 (5,6%) пациентов

не было достоверных сведений о наличии костных метастазов при первичном выявлении опухоли (Mx). Все больные ранее получали различное лечение: гормонотерапию, лучевую, химиотерапию, хирургическое лечение, терапию бисфосфонатами. Радионуклидная терапия проводилась в тех случаях, когда предшествующее лечение было недостаточно результативным. <sup>153</sup>Sm-оксабифор вводили внутривенно капельно (34 больным — однократно, 14 — дважды, 5 — трижды). Использованы активности в диапазоне от 1,0 до 1,5 мКи на 1 кг массы тела. Характеристика группы пациентов представлена в табл. 1.

Была изучена динамика накопления и выведения радиофармпрепарата. Для оценки накопления в костных очагах проводили сцинтиграфию всего тела на гамма-камерах «Арех-SP6» (Elsint, Израиль) и «Sophy-camera DSX» (Sopha Medical Vision, Франция).

Экскреция препарата была оценена путем радиометрии мочи пациентов в различные сроки после введения <sup>153</sup>Sm-оксабифора. Эффективность лечения оценивали по динамике болевого синдрома в течение 3 мес после инъекции препарата. Для оценки интенсивности боли была использована шкала, применявшаяся ранее в исследованиях эффективности <sup>153</sup>Sm ЭДТМФ в паллиативной терапии больных с костными метастазами (компания «Лакомед» 2002) [19].

0 — нет болей;

1 — слабые боли, возникающие иногда (эпизодически);

2 — слабые боли, отмечающиеся непостоянно (не всегда);

3 — слабые боли, постоянные (непрерывные);

4 — неинтенсивные (умеренные) боли, возникающие иногда;

5 — неинтенсивные (умеренные) боли, отмечающиеся непостоянно;

6 — неинтенсивные (умеренные) боли, постоянные (непрерывные);

7 — интенсивные (сильные) боли, возникающие иногда;

8 — интенсивные (сильные) боли, отмечающиеся непостоянно (не всегда);

9 — интенсивные (сильные) боли, продолжающиеся постоянно (непрерывно).

В процессе наблюдения за пациентами нами были использованы различные методы оценки интенсивности болевого синдрома. В данной публикации приводятся данные только по шкале «Лакомед».

Эффект оценивали сами пациенты через 1, 2 и 3 мес после инъекции. В случае усиления болей было констатировано прогрессирование, при уменьшении болей до 20% — слабopоложительный эффект, до 50% — эффект средней степени, более чем 50% — выраженный эффект. При отсутствии

Таблица 1. Распределение больных РПЖ (n = 53), получивших радионуклидную терапию самарием — оксабифором, <sup>153</sup>Sm по стадиям TNM

Стадия TNM	Число больных	
	абс.	%
Первичный опухолевый очаг	12	22,6
T2	30	56,6
T3	4	7,5
Tx	7	13,2
Регионарные метастазы		
N0	17	32,0
N1	8	15,0
N2	1	2
Nx	27	50,1
Метастазы в кости		
M0	15	28,3
M1	35	66,0
Mx	3	5,7

прогрессирования костных болей пациентам в течение 3 мес после инъекции  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора было рекомендовано не использовать бисфосфонаты и дистанционную лучевую терапию, чтобы это не искажало результаты исследования. Если пациент вынужден был прибегнуть к этим видам терапии из-за обострения болей, то эффект радионуклидной терапии с этого момента рассматривался как отсутствующий. Также проводился учет принимаемых анальгетических препаратов. Динамику «качества жизни» оценивали по индексу Карновского [19].

Гематологические изменения контролировали в течение 2 мес, оценивая уровень лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина в периферической крови. Анализы пациенты выполняли по месту жительства еженедельно и сообщали в клинику МРНЦ.

Показания и противопоказания к лечению самарием — оксабифором,  $^{153}\text{Sm}$  были взяты из общих рекомендаций по радионуклидной терапии при костных метастазах [6].

Показания:

- множественные метастазы в кости;
- болевой синдром;
- прогрессирование костных метастазов на фоне лечения;
- положительные результаты остеосцинтиграфии (активное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

Противопоказания:

- снижение показателей крови (тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоцитов ниже  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ );
- тяжелое общее состояние, статус активности по Карновскому ниже 60, прогноз выживания менее 2 мес;
- тяжелая коагулопатия;
- угроза патологического перелома и компрессии спинного мозга;
- быстрое развитие внекостных метастазов (например, метастазов в печень, легкие, головной мозг и т.п.);
- планируемая миелосупрессивная терапия.

Значения допустимых показателей различаются в разных протоколах, для тромбоцитов от 60 (!) до  $150 \times 10^9/\text{л}$ , для лейкоцитов от 1,5 (!) до  $3,5 \times 10^9/\text{л}$ . Нами были выбраны средние значения.

### Результаты

Было установлено, что после внутривенного введения препарат избирательно накапливается в костной системе, преимущественно в очагах с усиленным ми-

неральным метаболизмом (метастазы). В течение первых 6—8 ч нефиксированная в костях часть (около 40%) выделяется через почки. Результаты радиометрии мочи показали, что после этого срока (более чем через 8 ч после инъекции) удельная радиоактивность мочи падает более чем в 20 раз и может не учитываться как значимый фактор радиоактивного загрязнения окружающей среды. Динамика выведения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора после однократной внутривенной инъекции представлена на рис. 1.

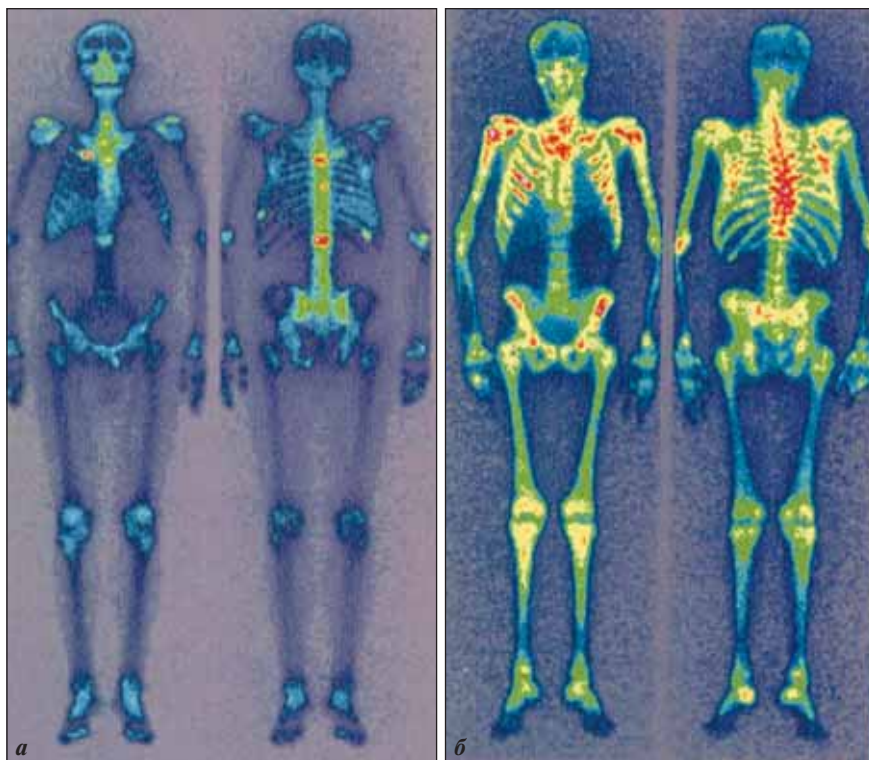
Превышение фиксации в метастатических очагах по сравнению со здоровой костной тканью (КДН — коэффициент дифференциального накопления) зависит от выраженности остеобластических процессов в костной ткани. Эта величина весьма вариабельна не только для разных пациентов, но и для разных очагов одного больного. Максимальная величина КДН, которая встречалась в исследуемой группе, — 2240% (т.е. в патологическом очаге препарат фиксировался в 22,4 раза интенсивнее, чем в симметричном здоровом участке кости). Наиболее часто встречались очаги с КДН в диапазоне от 300 до 350%. Благодаря наличию в спектре излучения изотопа  $^{153}\text{Sm}$  гамма-компонента удается получить качественное скинтиграфическое изображение на гамма-камере. Скинтиграммы больных РПЖ с различными вариантами накопления  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора представлены на рис. 2.

У 30 (57%) из 53 пациентов было отмечено кратковременное усиление болей в костях в течение нескольких дней после введения препарата (обычно в течение первой недели после инъекции), но лишь у 9 (17%) потребовалось в течение этих дней увеличить дозу анальгетиков. У 5 (9%) пациентов было отмечено более длительное (более 2 нед) обострение болей. Это явление («синдром вспышки») описано при использовании и других радиофармпрепаратов [1, 6, 10, 20].

Снижение интенсивности болей начинало проявляться в большинстве случаев (у 25 из 40 больных — 62,5%) в интервале от 1 до 2 нед после инъекции. У 8 (20%) пациентов боли начали уменьшаться



Рис. 1. Динамика выведения  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора после однократной внутривенной инъекции. График показывает, что выведение препарата практически прекращается через 8 ч после внутривенной инъекции



**Рис. 2.** Сцинтиграммы больных РПЖ с метастазами в кости после введения <sup>153</sup>Sm-оксабифора с различными вариантами накопления препарата: а — локализованное накопление <sup>153</sup>Sm-оксабифора в метастазах при очаговом поражении (вид спереди и вид сзади); б — диффузное накопление («super scap») при различном поражении костей (вид спереди и вид сзади)

раньше этого срока, а у 7 (17,5%) — позже. Точно установить день наступления обезболивания оказалось затруднительным из-за постепенности проявления клинического эффекта. Динамика болевого синдрома выглядела следующим образом. На момент начала терапии средние цифры интенсивности костных болей составили 5,75 балла, через 1 мес — 3,54, через 2 мес — 3,75, через 3 мес — 4,08 балла (рис. 3).

Обезболивающий эффект в различной степени был отмечен через 1 мес у 45 (84,9%) из 53 пациентов, через 2 мес — у 42 (79,2%), через 3 мес — у 40 (75,4%). Более подробные данные по эффективности радионуклидной терапии приведены в табл. 2.

Была проведена оценка «качества жизни» по шкале Карновского [19]. До начала терапии

Таблица 2. Эффективность радионуклидной терапии <sup>153</sup>Sm-оксабифором

Эффективность	1 мес		2 мес		3 мес	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет эффекта	8	15,0	11	20,7	13	24,5
Слабый эффект (<20%)	11	20,7	13	24,5	14	26,4
Эффект средней степени (20—50%)	18	33,9	15	28,3	16	30,2
Выраженный эффект (>50%)	16	30,2	14	26,4	10	18,8

соответствовал I степени, у 10 (18,8%) — II степени и лишь у 2 (3,8%) пациентов — кратковременно (в течение 1 нед) соответствовал III степени. Еще менее опасным выглядело снижение уровня тромбоцитов. По критериям CNC - NCIC [21], их минимальный уровень у 19 (35,8%) больных не опускался ниже нормы, у 30 (56,6%) он соответствовал I степени и лишь у 4 (7,5%) достиг II степени.

**Обсуждение**

По своей химической природе <sup>153</sup>Sm-оксабифор, как и <sup>153</sup>Sm-EDTMP или <sup>153</sup>Sm-ЭДТМФ, является фосфонатным соединением, которое транспортирует радионуклид <sup>153</sup>Sm в очаги с потребностью в усиленной минерализации (метастазы). Наиболее высокая концентрация препарата обнаруживается в пограничных зонах между костью и метастазами и в периферических участках костных метастазов [6, 10, 13, 22].

<sup>153</sup>Sm-оксабифором средние значения индекса Карновского составили 64,1%, через 1 мес — 71,5%, через 3 мес — 68,1% (рис. 4).

Непосредственная переносимость процедуры у всех больных была хорошей. Среди побочных действий следует отметить умеренную миелотоксичность, которая обычно начинала проявляться через 1 нед после инъекции и выражалась главным образом в уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения этих показателей регистрировались у большинства пациентов через 2—3 нед, восстановление до исходного уровня происходило в течение 6—8 нед. При этом степень выраженности угнетения кроветворения ни в одном из случаев не представляла угрозы здоровью пациентов. По критериям гематологической токсичности (CNC - NCIC) [21] минимальный уровень лейкоцитов у 14 (26,4%) больных вообще не выходил за пределы нормы, у 27 (50,1%) он

соответствовал I степени, у 10 (18,8%) — II степени и лишь у 2 (3,8%) пациентов — кратковременно (в течение 1 нед) соответствовал III степени. Еще менее опасным выглядело снижение уровня тромбоцитов. По критериям CNC - NCIC [21], их минимальный уровень у 19 (35,8%) больных не опускался ниже нормы, у 30 (56,6%) он соответствовал I степени и лишь у 4 (7,5%) достиг II степени.

В этих зонах локально создаются высокие дозы β-излучения, воздействующие на опухолевую ткань, участки перифокальной инфильтрации и воспаления, а также на остеокласты, разрушающие костную ткань. Все эти механизмы обеспечивают торможение опухо-

левой прогрессии и уменьшают интенсивность болевого синдрома [1, 2, 4, 6, 10, 13, 20, 23]. При остебластическом типе метастазов накопление препарата значительно выше, чем при остеолитическом. Соответственно и эффект терапии максимален в случаях, когда бластический компонент наиболее выражен. Препараты на основе  $^{153}\text{Sm}$  широко применяются в клинической практике во всем мире. Они производятся различными компаниями в разных странах — CIS Bio International (Франция), Lacomed (Чехия), НИФХИ им. Карпова (Россия) и др. Безусловно, положительным свойством препаратов на основе  $^{153}\text{Sm}$  является наличие в их спектре  $\gamma$ -излучения, что дает возможность получить качественное скинтиграфическое изображение на гамма-камере, позволяющее точно отследить накопление препарата в очагах поражения после введения препарата больному. При повторных введениях по данным скинтиграфии с  $^{153}\text{Sm}$  можно судить о динамике процесса и успешности лечения. Но это же свойство имеет и негативную сторону, так как наличие  $\gamma$ -излучения требует по российским законам госпитализации больных с введенным  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором. Такое правило введено только в России. Во всем мире больные лечатся препаратами  $^{153}\text{Sm}$  (и всеми другими радионуклидами тоже) в амбулаторном режиме. Короткий период полураспада (менее 2 сут) позволяет использовать более высокие дозировки, что обеспечивает более раннее наступление клинического эффекта и меньшую миелотоксичность [6]. Однако по этой же причине препарат нельзя длительно хранить и неудобно далеко перевозить. Все препараты на основе  $^{153}\text{Sm}$  внутривенно вводят капельно, но дозировки применяют различные (0,5—1,5 мКи/кг, наиболее часто — 1,0 мКи/кг). Наши наблюдения подтвердили мнение об отсутствии необходимости в использовании доз выше 1,0 мКи/кг, так как это не увеличивает обезболивание, но повышает миелотоксичность. Иногда используют еще более низкие разовые дозы. Например, согласно «Венскому протоколу лечения больных раком простаты с костными метастазами»  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP

вводят по 30 мКи 5 раз за 3 мес, что позволяет достичь меньшей гематологической токсичности, чем при стандартном способе [24]. Обычно обезболивающее действие начинает проявляться через несколько дней (5—10), но возможно и более отсроченное наступление клинического эффекта [2, 10, 16]. Продолжительность подавления болей (впрочем, как и у других препаратов для радионуклидной терапии) вариабельна, но обычно указывают на 3—6 мес, иногда и более [1, 4, 6, 20]. Эффективность препаратов на основе  $^{153}\text{Sm}$  в паллиативном лечении больных РПЖ, по данным разных авторов, колеблется в среднем от 70 до 80 % [6, 20, 25—27]. Терапия  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором в МРНЦ РАМН дала подобные же результаты [10]. Здесь следует отметить, что эффективность радионуклидной терапии зависит от того, на каком этапе пациент начал ее получать. На далеко зашедших стадиях генерализации опухолевого процесса несколько видоизменяется структурный механизм формирования болевого синдрома. Резко увеличивается вклад «биохимического» компонента (раздражения нервных окончаний медиаторами боли) над механическим (периостального напряжения, компрессии нервных стволов и локальной опухолевой инвазии), что снижает возможности радионуклидной терапии [1, 3, 4, 9]. Имеются работы, показывающие целесообразность более раннего начала радионуклидной терапии [1, 28]. В случаях очень массивных поражений костей, когда исчерпаны все возможности гормонотерапии, химиотерапии, после многократных курсов дистанционной лучевой терапии кроветворная функция костного мозга бывает серьезно нарушена. Это повышает риск осложнений радионуклидной терапии. У  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора, как и у других препаратов, миелосупрессия является практически единственным, но требующим внимания побочным действием. Вопрос стоимости лечения тоже заслуживает рассмотрения. В сравнении со  $^{89}\text{Sr}$ -хлоридом препараты на основе  $^{153}\text{Sm}$  стоят дешевле [29]. А если сравнивать ежемесячные введения зометы с однократным в течение полугода введением  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифора, то радионуклид-

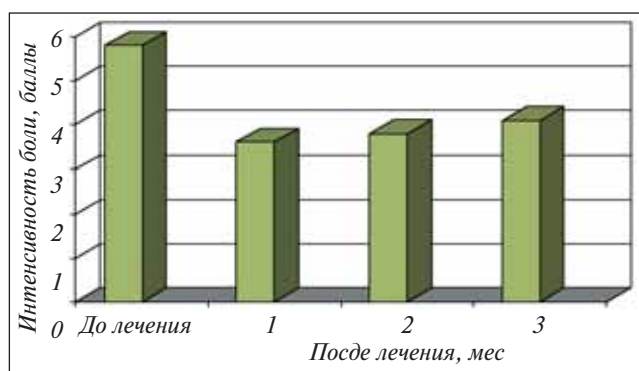


Рис. 3. Динамика болевого синдрома у больных РПЖ с метастазами в кости на фоне терапии  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором

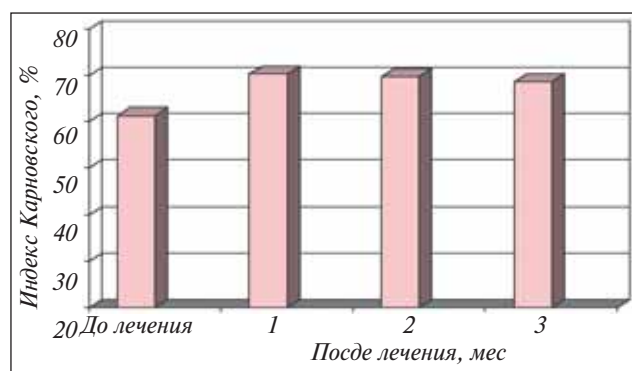


Рис. 4. Динамика «качества жизни» по шкале Карновского у больных РПЖ (n=53) с метастазами в кости на фоне терапии  $^{153}\text{Sm}$ -оксабифором

ная терапия окажется относительно более дешевой. Но в России радиофармацевтический рынок недостаточно насыщен, что приводит к неоправданному завышению цен на радионуклидную продукцию. Если ориентироваться не на стоимость лечения, а на клиническую эффективность, то наибольшую эффективность в терапии больных РПЖ с метастазами в кости следует ожидать от комбинации нескольких методов: гормонотерапии (при гормоночувствительности), химиотерапии (при гормонорезистентности), радионуклидной терапии, терапии бисфосфонатами и локального облучения отдельных очагов, которые оказались резистентными к системной терапии. При этом следует учитывать, что химиотерапия может быть радиосенсибилизатором и ее целесообразно применять до введения радионуклидов, а бисфосфонаты не нужно использовать

за 2 нед и менее до введения радионуклидов, так как это уменьшит захват и фиксацию последних в костных метастазах [24]. Бисфосфонаты лучше применить после радионуклидной терапии [24, 30].

#### Выводы

1. Терапия  $^{153}\text{Sm}$ -оксабиформом является эффективным средством снижения интенсивности боли у больных РПЖ с метастазами в кости.

2. Терапия  $^{153}\text{Sm}$ -оксабиформом позволяет улучшить качество жизни больных РПЖ.

3. Сцинтиграфия, проводимая после введения препарата, позволяет следить за динамикой состояния костной системы.

4. Препарат обладает умеренной миелотоксичностью, не требующей в большинстве случаев специального лечения.

#### Литература

- Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей. В кн.: Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. Под ред. Г.А. Новикова, В.И. Чиссова, О.П. Модникова. М., 2004; 1, с 493—541.
- Johnson D.E., Haynie T.P. Phosphorus-32 for untreatable pain in carcinoma of prostate. Analysis and androgen primary, parathormone, rebound and combination therapy. *J Urol* 1977;9:137—9.
- Исакова М.Е. Проблема боли в онкологии. *Русск мед журн* 2000; 8(17).
- Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости. (Пособие для врачей). СПб, 1996.
- Нестеренко В.М., Новиков Г.А., Борисов В.И. Причины развития, типы и клинические проявления костных метастазов. *Паллиативная медицина и реабилитация* 1998; (6):38—41.
- Turner J.H. Treatment of painful skeletal metastases. *Alasbimn Journal, Special Issue: 8-th World Congress of Nuclear Medicine*, n17, sept. 2002.
- Гориловский Л.М. Заболевания предстательной железы в пожилом возрасте. М., Медпрактика; 1999.
- Корытова Л.И., Сухов В.Ю., Шутко А.Н. и др. Применение «Метастрона» в лечении больных с костными метастазами. (Пособие для врачей). СПб, 1997.
- Кондратьева А.П. Новое в лечении костных метастазов. *Русск мед журн* 1999; 7(10).
- Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Крылов В.В., Кодина Г.Е. Паллиативная терапия самарием-оксабиформом,  $^{153}\text{Sm}$  при метастатических поражениях костей. *Мед радиол и радиационная безопас-*
- ность 2002;48(4).
- Coleman R.E., Purohit O.P. Osteoclast inhibition for the treatment of bone metastases. *Cancer Treat Rev* 1993;19:79—103.
- Cleeland Ch.S., Conin R., Hotfield H.K. et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1994;330,592—6.
- Hoegler D. Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr Probl Cancer* 1997;21 (3): 129—83.
- Tordiglione M., Luradhi R., Antognoni P. Role of palliative and symptomatic radiotherapy in bone metastasis. *Radiol Med (Torino)* 1999; 97 (5): 332—7.
- Dafermou A., Colamussi P., Giganti M. et al. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001;28:788—98.
- Han S. H., de Klerk J.M.N., Tan.S. et al. The Placorhen Study: a double-blind, placebo controlled, randomized radionuclide study with Re-186-Etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. *J Nucl Med* 2002; 43(9): 1150—6.
- Limouris G., Shukia S., Manetou A. et al. Rhenium-186-HEDP-palliative treatment in disseminated bone metastases due to prostate cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1699—704.
- Schmeler H., Bastin K. Strontium-89 for symptomatic metastatic prostate cancer in bone: Recommendations for hospice patients. *Hospice J* 1996;11:2—10.
- Nestaval A., Chodacki A., Rosendorf V. *Atlas of Samarium Therapy*. First edition. Praha, 2002.
- Silberstein E.B., Buscombe J.R., McEwans A. et al. Society of nuclear medicine procedure guideline for palliative treatment of painful bone metastases. *Society of nuclear medicine procedure guidelines manual*. 2003, p. 145—53.
- Шкала токсичности противоопухоле-
- вой терапии критерии CTC — NCIC. *Видаль Специалист. Справочник серии «Онкология»* М., АстраФармСервис; 2003, с. 455.
- Chakraborty S., Das T., Unni P.R. et al.  $^{177}\text{Lu}$  labelled polyaminophosphonates as potential agents for bone pain palliation. *Nuc Med Communications* 2002;23: 67—74.
- Krishnamurthy G.T., Krishnamurthy S. Radionuclides for metastatic bone pain palliation: a need for rational re-evaluation in the new millennium. *J Nucl Med* 2000;4:688—91.
- Sinzinger H., Weiss K., Granegger S. et al. Repeated low-dose vs. single high-dose  $^{153}\text{EDTMP}$  treatment. Advantages and disadvantages. *World J Nucl Med* 2002; 1(Suppl 2): 69.
- Collins C., Eary J.F., Donaldson G. et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993;34; 1839—44.
- Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153- EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases. *World J Nucl Med* 2002;1(1):21—7.
- Turner J.H., Martindale A.A., Sorby P. et al. Samarium-153 EDTMP therapy of disseminated skeletal metastasis. *Eur J Nucl Med* 1999;15:784—95.
- Sevilla A., Salgado L., Fonseca A.T. et al. Is early Sr-89-Therapy useful in prostate cancer patient with bone metastasis? *World J Nucl Med* 2002; 1 (Suppl 2): 276.
- Nair N. Relative efficacy of  $^{32}\text{P}$  and  $^{89}\text{Sr}$  in palliation in skeletal metastases. *J Nucl Med* 1999;40:256—61.
- Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000;60:2949—54.