

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ

**Коллектив авторов:** Белозерова М. С., Кочетова Т. Ю., Крылов В. В

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-506-512

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, радионуклидная терапия, остеотропные радиофармацевтические препараты.

Радионуклидная терапия (РНТ) остеотропными радиофармацевтическими препаратами (РФП) заключается во введении в организм большого радиоактивных препаратов, обладающих способностью к избирательному накоплению в костных очагах с патологически усиленным минеральным обменом (метастазы, зоны переломов и др.). Механизм действия заключается в облучении патологических очагов  $\beta$ -частицами, испускаемыми радионуклидами, которые адресно доставляются в очаги патологического ремоделирования костной ткани. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы<sup>1</sup> и применяются два отечественных радиофармпрепарата: самарий оксабифор –  $^{153}\text{Sm}$  и стронция хлорид –  $^{89}\text{Sr}$ .

## ЦЕЛИ

РНТ остеотропными РФП позволяет повысить эффективность паллиативного лечения больных с метастазами в кости. Она позволяет достичь стойкого подавления болевого синдрома, снизить потребность в анальгетиках и повысить качество жизни пациентов. Повторно проводимые курсы РНТ, комбинированные и сочетанные схемы применения РФП позволяют тормозить прогрессирование костных метастазов и увеличивать выживаемость пациентов. Наиболее высокая эффективность (до 80%) отмечена в группах больных раком молочной и предстательной желез.

---

<sup>1</sup> Два новых отечественных РФП на основе  $^{188}\text{Re}$  ( $^{188}\text{Re}$ -КОЭДФ и  $^{188}\text{Re}$ -золедроновая кислота) находясь на этапе клинических исследований и к настоящему моменту еще не получили регистрации.

## ПОКАЗАНИЯ

1. Множественные метастазы в кости.
2. Болевой синдром, вызванный костными метастазами.
3. Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.

Необходимое условие: позитивные результаты остеосцинтиграфии, т.е. повышенное накопление в метастазах диагностических остеотропных препаратов на основе  $^{99m}\text{Tc}$ ).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Снижение гематологических показателей:
  - уровень тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - уровень лейкоцитов ниже  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - уровень гемоглобина ниже  $90 \text{ г/л}$ .
- Нарушение функции печени и почек;
  - уровень креатинина более двукратного превышения верхней границы нормы;
  - уровень трансаминаз более двукратного превышения верхней границы нормы.
- Тяжелое общее состояние (статус по шкале Карновского 50% и ниже).
- Прогноз продолжительности жизни менее 2 мес.
- Патологический перелом позвоночника с синдромом компрессии спинного мозга.
- Быстрое прогрессирование внекостных метастазов (метастазы в печень, легкие, головной мозг и т.п.).
- Одновременно проводимая или планируемая (в течение 4 недель до или после РНТ) миелосупрессивная терапия.
- Беременность, лактация.

## РАДИАЦИОННО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Методы РНТ при метастазах в кости могут применяться в клиниках, имеющих лицензированные радиоизотопные лаборатории. Работа с терапевтическими РФП должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99/2010), «Нормами радиационной безопасности НРБ-99/2009», «Санитарными правилами и нормативами СанПиН 2.6.1.2523-09». На основании этих же документов предусмотрено обеспечение радиационной безопасности отдельных лиц из населения, которые эпизодически или постоянно контактируют с пациентом с введенным в его организм РФП. Все

помещения для работы с РФП должны быть оборудованы необходимыми средствами радиационной защиты персонала и пациентов, дозиметрическим и радиометрическим оборудованием и дезактивационными материалами.

## ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

Специальной подготовки не требуется. Специальной диеты или ограничений в приеме пищи не требуется. В день введения рекомендуется употреблять больше жидкости (на 1,0–1,5 литра в сутки больше, чем обычно).

## РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ

### САМАРИЙ ОКСАБИФОР, $^{153}\text{Sm}$

Радиоактивный медицинский препарат: самарий оксабифор,  $^{153}\text{Sm}$  – бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. В 1 мл водного раствора содержится 240–740 МБк  $^{153}\text{Sm}$ ; 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. Изотоп самария-153 испускает  $\beta$ -излучение со средней энергией 233 кэВ (макс. 800 кэВ) и гамма-кванты с энергией 103 кэВ (выход 29%). Период полураспада  $^{153}\text{Sm}$  – 46,3 часа. Средний пробег  $\beta$ -частиц в костной ткани – 1,7 мм, в мягких тканях – 3,1 мм. Механизм действия: оксабифор (окса-бис (этиленнитрило) тетраметиленфосфоновая кислота) служит транспортным соединением, доставляющим радионуклид  $^{153}\text{Sm}$  в патологические очаги, а лучевое воздействие осуществляется за счет испускаемых  $\beta$ -частиц.

Стандартная форма выпуска: флаконы активностью по 2 ГБк (на дату калибровки). Срок годности – до 6 сут.

### СТРОНЦИЯ ХЛОРИД, $^{89}\text{Sr}$

Радиоактивный медицинский препарат: стронция хлорид,  $^{89}\text{Sr}$  – бесцветный прозрачный раствор, предназначенный для внутривенных введений. В 1 мл водного раствора содержится 33,3–40,7 МБк стронций-89, стронция хлорид 0,2 мг, натрия хлорид 9 мг, вода д/и до 1 мл. Изотоп стронций-89 испускает  $\beta$ -излучение со средней энергией 583 кэВ (макс. 1460 кэВ), период полураспада  $^{89}\text{Sr}$  – 50,5 сут. Гамма-излучения практически не имеет. Средний пробег  $\beta$ -частиц в костной ткани – 2,4 мм (макс. до 8 мм).

Механизм действия основан на том, что ионы стронция более активно, чем ионы кальция, накапливаются в костной ткани в очагах с патологически усиленной минерализацией, где реализуется локальное облучение  $\beta$ -частицами.

Стандартная форма выпуска: флаконы активностью по 150 МБк (на дату калибровки). Срок годности – до 30 сут.

## МЕТОДИКИ

### МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ЛЕЧЕНИЯ САМАРИЕМ ОКСАБИФОРМ, $^{153}\text{Sm}$

Метод радионуклидной терапии самарием оксабиформом –  $^{153}\text{Sm}$  заключается во внутривенном введении раствора препарата. Расчет вводимой активности производится индивидуально. При однократном введении пациенту с удовлетворительными гематологическими показателями препарат применяют из расчета 1,0 мКи/кг массы тела (37 МБк/кг). В редких случаях вводимая активность может быть повышена до 1,5 мКи/кг массы тела (55,5 МБк/кг). При сниженных гематологических показателях, в случаях комбинации с химиотерапией, при сочетании с дистанционной лучевой терапией, при плановых курсах повторных введений в адьювантном режиме величина вводимой активности может быть редуцирована до 0,5 мКи/кг массы тела (18,5 МБк/кг). Процедура проводится в специально оборудованном процедурном кабинете или палате. Препарат вводится внутривенно капельно. Для введения используют периферические вены или катетер, установленный в подключичную или иную вену.

Последовательность действий:

1. Подготовка препарата к введению:
  - измерение активности во флаконе при помощи радиометра;
  - расчет необходимого для введения пациенту объема РФП исходя из объемной активности;
  - отбор рассчитанного количества РФП в шприц для введения пациенту.
2. Установка иглы в вену, подключение системы для капельного вливания с флаконом, содержащим физиологический раствор. Объем раствора определяется необходимостью в гидратации и может составлять 100 мл и более. По мере проведения инфузии физиологического раствора следует контролировать правильности установки системы и отсутствия экстравазации.
3. После того как во флаконе подключенной системы остается менее 50 мл физиологического раствора, следует пережать зажимом трубку системы. Затем ввести во флакон с физиологическим раствором необходимое количество самария оксабиформа,  $^{153}\text{Sm}$ . После снятия зажима – продолжение внутривенного вливания.
4. После введения радиоактивного раствора при необходимости можно продолжить вливание нерадиоактивного физиологического раствора. Эта мера, помимо дополнительной гидратации, позволит промыть инфузионную систему, что обеспечит более полное расходование РФП.
5. После завершения введения и удаления из вены иглы ее вместе с системой для капельного вливания и другими использованными материалами следует

поместить в контейнер для радиоактивных отходов для последующей утилизации.

## **МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ ЛЕЧЕНИЯ СТРОНЦИЯ ХЛОРИДОМ, $^{89}\text{Sr}$**

Метод радионуклидной терапии самарием стронция хлоридом,  $^{89}\text{Sr}$  заключается во внутривенном введении раствора препарата. Рекомендована стандартная активность для однократного введения 150 МБк или подбираемая индивидуально из расчета 2 МБк/кг массы тела. Процедура проводится в специально оборудованном процедурном кабинете или палате. Препарат вводится внутривенно болюсно или капельно. Для введения используют периферические вены или катетер, установленный в подключичную или иную вену.

Последовательность действий:

1. Подготовка препарата к введению:
  - измерение активности во флаконе при помощи радиометра;
  - расчет необходимого для введения пациенту объема РФП исходя из объемной активности (при индивидуальном расчете активности);
  - отбор рассчитанного количества РФП в шприц для введения пациенту (при индивидуальном расчете активности).
2. Введение препарата шприцем в периферическую вену или катетер, установленный в подключичную или иную вену.  
Возможно капельное введение по схеме, аналогичной таковой для самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$ .
4. После завершения введения и удаления иглы из вены шприц (или систему для капельного вливания) и другие использованные материалы следует поместить в контейнер для радиоактивных отходов для последующей утилизации.

## **ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ**

Пациентов следует инструктировать о необходимости соблюдения особых гигиенических требований, связанных с тем, что препарат выводится с мочой, которая является радиоактивной в течение нескольких первых суток после введения. Более 90% от выделяемой из организма радиоактивности выводится в течение 24 часов после инъекции. При пользовании туалетом следует стараться не допускать попадания мочи на белье или пол вокруг унитаза. Как женщинам, так и мужчинам рекомендуется мочиться в сидячем положении, поскольку это снижает вероятность загрязнения окружающих предметов. После мочеиспускания необходимо как минимум дважды смыть за собой воду. Помочившись, следует тщательно вымыть руки. Белье, испачканное мочой, надо стирать отдельно от другого белья. Если пациент находится в больнице, то обслуживающие больного должны носить специальные

защитные перчатки и халаты. Мочу из судна следует сразу выливать в туалет, отнеся судно в резиновых перчатках. Дома при обращении с одеждой, смоченной мочой, тоже необходимо использовать резиновые перчатки. У пациентов, страдающих недержанием мочи, матрацы рекомендуется покрывать пленкой, а также применять специальные прокладки для взрослых.

## **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

В процессе проведения радионуклидной терапии самарием оксабифором,  $^{153}\text{Sm}$  или хлоридом стронция,  $^{89}\text{Sr}$ , а также при последующем наблюдении у пациентов не наблюдалось симптомов интоксикации. Биохимические исследования показали отсутствие клинически значимого влияния данного метода на работу печени и почек. Влияния метода на работу дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы не выявлено. После введения самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  или хлорида стронция,  $^{89}\text{Sr}$  в течение нескольких дней (от 2 до 5 суток, в редких случаях до 2 недель) может наблюдаться временное усиление болей, которое проходит самостоятельно. В случае проявления данного синдрома на этот период следует повысить дозировку обезболивающих препаратов. Основным нежелательным действием является миелотоксичность, которая проявляется, главным образом, в снижении уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Минимальные значения показателей крови обычно отмечаются через 4-5 недель после введения самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  и через 4-8 недель после введения хлорида стронция. Показатели изменяются обратимо, в большинстве случаев они самостоятельно восстанавливаются до исходного уровня в течение последующих 2–4 недель. После введения самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  восстановление происходит быстрее, чем после введения хлорида стронция. Выраженность миелотоксических проявлений зависит как от исходного состояния кроветворения, так и от вводимой активности. Контроль анализов крови следует выполнять 1 раз в неделю в течение 2 мес. после терапии. При необходимости должна проводиться коррекция гематологических нарушений согласно имеющимся рекомендациям. Выполнение других видов лечения и процедур, сопровождающихся побочным миелотоксическим действием, следует начинать после восстановления гематологических показателей.

## **ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХЛОРИДА СТРОНЦИЯ, $^{89}\text{SR}$ И САМАРИЯ ОКСАБИФОРА, $^{153}\text{SM}$**

Особенности РФП, применяемых для РНТ при метастазах в кости, обусловлены различиями в их ядерно-физических и химических свойствах. Длительный период полураспада  $^{89}\text{Sr}$  в сочетании с высокой энергией  $\beta$ -излучения требует использования значительно более низких вводимых активностей. При использовании хлорида

стронция,  $^{89}\text{Sr}$  клинический эффект реализуется медленнее, а длительность и выраженность нежелательных явлений (миелотоксичность) у него более выражена, чем у самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$ . Отсутствие гамма-излучения у  $^{89}\text{Sr}$  не позволяет выполнять гамма-сцинтиграфию после его введения. Вместе с тем, эти же свойства (длительный период полураспада, отсутствие гамма-излучения) делают его более удобным для транспортировки и хранения. Наиболее значимые различия между двумя РФП представлены в табл. 1.

**Таблица 1. Особенности использования хлорида стронция,  $^{89}\text{Sr}$  и самария оксабифора,  $^{153}\text{Sm}$  (по рекомендациям МАГАТЭ для РФП на основе  $^{89}\text{Sr}$  и  $^{153}\text{Sm}$ , 2007 г.).**

Критерии	Хлорид стронция, $^{89}\text{Sr}$	Самарий оксабифор, $^{153}\text{Sm}$
Количество метастатических очагов	Менее 10	Любое, в т.ч. более 10
Поражение трубчатых костей	Не рекомендуется	Допускается
Болевой синдром	Умеренный	Любой, в т.ч. сильно выраженный
Функция костного мозга	Не рекомендовано при нарушении функции	Допустимо при ослаблении функции
Минимальный интервал между курсами	3 месяца	2 месяца
Время до наступления эффекта	2-4 недели	2-7 дней
Продолжительность эффекта	До 6 месяцев	До 6 месяцев

-

-

-