

А. С. САВЧЕНКО, Г. В. ГРУШКА, Г. І. ТКАЧЕНКО, Н. І. ЛУХОВИЦЬКА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

## ХАРАКТЕРИСТИКА УСКЛАДНЕНЬ РАДІОНУКЛІДНОЇ ТЕРАПІЇ САМАРІЄМ ОКСАБІФОРМ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

### THE CHARACTERISTIC OF COMPLICATIONS OF RADIONUCLIDE THERAPY BY SAMARIUM OXSABIFOR AT ONCOLOGIC PATIENTS

Метастатичне ураження кісток — один із найбільш розповсюджених проявів прогресування онкологічного захворювання. Частота кісткових метастазів у хворих на рак грудної залози (РГЗ) становить від 47 до 85 %, рак передміхурової залози (РПЗ) — від 33 до 85 %, на рак щитоподібної залози (РЩЗ) — від 28 до 60 % [1].

Метастатичне ураження кісток проявляється злоякісною гіперкальціємією, патологічними переломами та стійким больовим синдромом, що дуже погіршує якість життя пацієнтів. Традиційно для лікування кісткових метастазів застосовують такі методи: дистанційну променеву терапію (ДПТ), хіміотерапію (ХТ), введення бісфосфонатів, гормонотерапію (ГТ), радіонуклідну терапію (РНТ) із використанням  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ , анальгетичні препарати [2].

Радіонуклідна терапія з використанням остеотропних РФП спрямована на зменшення інтенсивності больового синдрому, подальшого прогресування та потреби в анальгетичних засобах, а також на поліпшення якості життя пацієнтів.

Починаючи з грудня 2012 року в ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» у програмі комплексного паліативного лікування онкологічних хворих з кістковими метастазами застосовують остеотропний радіофармацевт  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфор. За даними деяких авторів,  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфор, порівняно з іншими остеотропними РФП, зокрема  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ , має більш високий профіль безпеки за рахунок меншої кількості та вираженості побічних ефектів [3, 4].

Клінічний досвід і підсумки попередніх досліджень свідчать, що проведення комплексного протиопухлинного лікування з використанням РНТ остеотропними РФП інколи призводить до гематологічних ускладнень, порушень з боку кардіопульмональної, нервової систем, ниркової недостатності та ін. [5]. Відзначено, що чинниками, які сприяють розвитку зазначених вище ускладнень та обтяжують їх перебіг, є супутні соматичні захворювання. Це може призвести до небажаної перерви або відмови від спеціального протиопухлинного лікування.

Отже, одними з найважливіших напрямків поліпшення якості життя онкологічних хворих сьогодні визнані прогнозування, діагностика та корекція ускладнень комплексного лікування.

© А. С. Савченко, Г. В. Грушка, Г. І. Ткаченко,  
Н. І. Луховицька, 2015

У зв'язку з цим, метою нашого дослідження були облік та аналіз ускладнень РНТ  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфором у хворих з кістковими метастазами.

Для досягнення означеної мети у дослідження було включено 15 хворих (7 — на РГЗ, 7 — на РПЗ, 1 — на РЩЗ) віком 52–77 років (середній вік —  $62,9 \pm 1,8$  р.), яким проводили радіонуклідну терапію самарієм оксабіфором протягом 2013–2015 рр. і які склали основну групу. До контрольної групи ввійшли 15 хворих (7 — на РГЗ, 5 — на РПЗ, 3 — на РЩЗ) віком 54–79 років (середній вік —  $65,0 \pm 1,8$  р.), яким РНТ не проводили. Слід зазначити, що програма спеціального лікування хворих на РГЗ та РПЗ обох груп включала ДПТ, ХТ, ГТ, лікування бісфосфонатами (від 3 до 6 циклів). Хворим на РЩЗ основної та контрольної груп проводили хірургічне лікування, радіойодотерапію, супресивну гормонотерапію, паліативний курс ДПТ на осередки метастатичного ураження кісток), цикли лікування бісфосфонатами (від 3 до 6 циклів). Водночас хворі обох груп отримували анальгетичні засоби, адекватну супровідну терапію, медикаментозне лікування супутньої патології.

Діагностику РГЗ, РПЗ та РЩЗ проводили на основі загальноприйнятих стандартів (Наказ МОЗ України №554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження протоколів з надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія», «Протоколи надання медичної допомоги хворим на злоякісні новоутвори» (ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», 2011 р.). Радіонуклідну терапію з використанням  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфору проводили згідно з офіційними міжнародними рекомендаціями [3]. Хворим основної групи було проведено від 1 до 3 введень самарію оксабіфору (з них 10 (75 %) хворих — один цикл, 3 (20 %) — два цикли, 2 (13 %) — три цикли РНТ) за розрахунком —  $0,5\text{--}1,5$  мКі/кг 1 раз на 6 міс. Ускладнень під час введення препарату ми не спостерігали. У 3 (20 %) пацієнтів було зафіксовано збільшення інтенсивності больового синдрому протягом 24–48 год після РНТ.

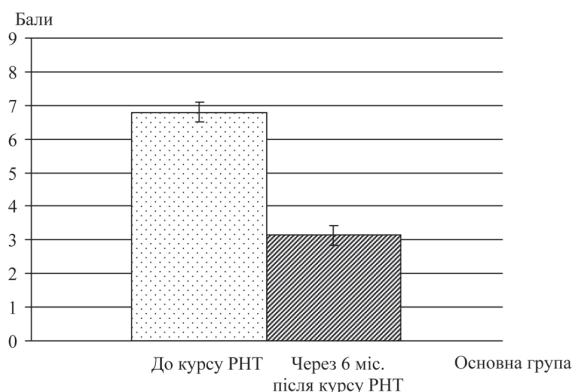
Ефективність РНТ оцінювали за ступенем зменшення больового синдрому, зниженням добової дози анальгетиків та динамікою якості життя. Ступінь пригнічення больового синдрому визначали за допомогою 10-бальної шкали болю («Лакомед», 2002). Вживання анальгетиків аналізували за 5-бальною (0–4 бали) анальгетичною шкалою ВООЗ [3].

Аналіз токсичності РНТ з оцінкою ступеня інтенсивності променевої реакції та ускладнень

виконували за Протоколом градації токсичних ефектів терапії усіх видів, який розроблено Національним інститутом раку США — Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 (CTCAE). Якість життя пацієнтів наприкінці лікування оцінювали за допомогою шкали стану активності ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Хворих основної та контрольної групи обстежували перед початком та наприкінці курсу спеціального лікування, із проведенням загальних клінічних досліджень: клінічного аналізу крові, біохімічного аналізу крові, коагулограми, електрокардіограми.

Статистичне опрацювання отриманих даних виконували за допомогою пакетів Statistica V. 5.0 і Biostatistics V. 4.03 для Windows 7.

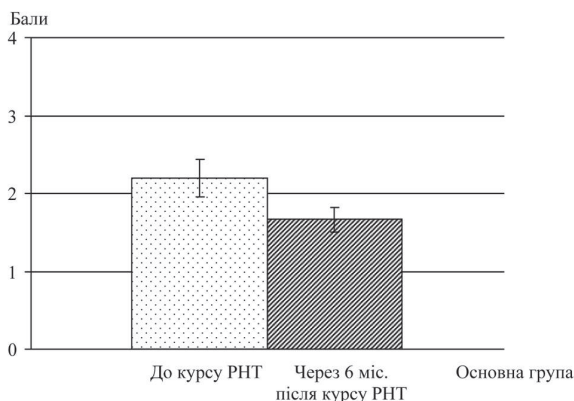
Згідно з даними медичних карт стаціонарних хворих, на фоні радіонуклідної терапії  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфором у 14 (93 %) пацієнтів основної групи було відзначено стійке зниження інтенсивності больового синдрому від трьох діб до двох місяців. Тривалість безбольового періоду складала від 4 до 5 місяців. Динаміку больового синдрому у хворих із метастатичним ураженням кісток на фоні РНТ представлено на рис. 1.



**Рис. 1.** Порівняльна характеристика інтенсивності болю у хворих основної групи перед початком та через 6 місяців після завершення курсу РНТ

З даних рис. 1 видно, що після курсу РНТ у пацієнтів основної групи середні значення інтенсивності болю (в балах) знизились з  $(6,80 \pm 0,34)$  до  $(3,10 \pm 1,06)$  бала через 6 міс. ( $p = 0,0001$ ).

Вплив РНТ  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфором на вживання анальгетиків продемонстровано на рис. 2.



**Рис. 2.** Порівняльна характеристика вживання анальгетиків хворими основної групи на різних етапах лікування за анальгетичною шкалою ВООЗ

Згідно з даними рис. 2, у хворих з кістковими метастазами через 6 міс. після РНТ  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфором середні показники в балах за анальгетичною шкалою зменшилися з  $(2,20 \pm 1,67)$  до  $(1,66 \pm 1,16)$  бала ( $p = 0,041$ ).

Аналіз даних медичних карт продемонстрував, що ускладнення спеціального протипухлинного лікування у хворих основної та контрольної групи представляли анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, аритмія, серцева недостатність (СН), променевиї цистит та нефрит, медикаментозний гепатит.

Аналіз токсичної дії РНТ показав, що переважна більшість зазначених ускладнень (60 %), крім 1 випадку хронічного нефриту з подальшим розвитком хронічної ниркової недостатності, не потребували ургентної терапії і відповідали 1-му та 2-му ступеням токсичності РНТ. У 20 % зафіксовано зміни, які відповідали 3-му ступеню токсичності РНТ.

Частота ускладнень РНТ пролікованих хворих більш детально представлена у табл. 1.

Таблиця 1

#### Ускладнення радіонуклідної терапії, ознаки $\Delta \pm \Delta \%$

Показник	Основна група I, n = 15		Контрольна група II, n = 15		$P_{\text{тис}}$
	Абс.	$\Delta \pm \Delta \%$	Абс.	$\Delta \pm \Delta \%$	
Анемія	12	80,0 ± 10,3	13	86,7 ± 8,7	1,000
Лейкопенія	10	66,7 ± 12,2	6	40,0 ± 12,6	0,272
Тромбоцитопенія	5	33,3 ± 12,2	3	20,0 ± 10,3	0,682
Цистит	4	26,7 ± 11,4	5	33,3 ± 12,1	1,000
Нефрит	5	33,3 ± 12,2	4	26,7 ± 11,4	1,000
Аритмія	1	6,7 ± 6,4	5	33,3 ± 12,2	0,140
Ішемія	1	6,7 ± 6,4	8	53,3 ± 12,9	0,014
СН	1	6,7 ± 6,4	7	46,7 ± 12,9	0,035
Гепатит	2	13,3 ± 8,8	4	26,7 ± 11,4	0,651

Примітка:  $p$  — значення вірогідності у порівнянні груп між собою ( $p \leq 0,05$ ).

Дані табл. 1 продемонстрували, що ускладнення комплексного лікування частіше зустрічались у пацієнтів контрольної групи — ішемія ( $p = 0,014$ ) та прогресування СН ( $p = 0,035$ ). Збільшення частоти виникнення гематологічних ускладнень, нефриту, циститу та гепатиту на фоні радіонуклідної терапії  $^{153}\text{Sm}$ -оксабіфором не відзначено.

Дані лабораторних обстежень наприкінці курсу радіонуклідної терапії наведені у табл. 2.

Згідно з даними табл. 2 показники, що характеризують стан червоного кровотворення у процесі лікування піддавалися таким змінам, які виходили за межі нормальних значень: зменшення рівня гемоглобіну та еритроцитів в обох групах. У пацієнтів обох груп також спостерігалось прискорення ШОЕ.

Таким чином, проведене гематологічне дослідження доводить, що паліативне комплексне лікування негативно впливає на показники гематологічного стану хворих із кістковими метастазами,

Таблиця 2  
Дані лабораторних обстежень ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )

Показники	Основна група I, n = 15	Контрольна група II, n = 15	$P_{t-test}$
Дані клінічного аналізу крові			
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	3,7 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,2	0,450
Гемоглобін, г/л	112,5 $\pm$ 3,1	103,3 $\pm$ 5,1	0,137
Кольоровий показник	0,9 $\pm$ 0,01	0,9 $\pm$ 0,01	0,117
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	195,1 $\pm$ 11,2	221,7 $\pm$ 21,1	0,275
ШОЕ, мм/год	18,3 $\pm$ 3,7	28,7 $\pm$ 4,5	0,085
Базофіли, %	0,1 $\pm$ 0,1	0,03 $\pm$ 0,03	0,582
Еозинофіли, %	1,7 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,8	0,062
Паличкоядерні, %	5,4 $\pm$ 0,5	5,9 $\pm$ 1,0	0,648
Сегментоядерні, %	65,8 $\pm$ 1,7	64,1 $\pm$ 3,1	0,643
Лімфоцити, %	19,4 $\pm$ 1,9	20,4 $\pm$ 2,5	0,751
Моноцити, %	7,8 $\pm$ 0,8	6,6 $\pm$ 0,8	0,312
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	4,4 $\pm$ 0,4	6,6 $\pm$ 1,1	0,068
Дані біохімічного аналізу крові			
Загальний білок	66,4 $\pm$ 1,6	65,9 $\pm$ 1,6	0,8291
Сечовина, ммоль/л	6,3 $\pm$ 0,4	6,7 $\pm$ 0,7	0,5661
Креатинін, мкмоль/л	91,9 $\pm$ 7,7	94,3 $\pm$ 9,2	0,8408
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,6 $\pm$ 0,9	14,8 $\pm$ 0,8	0,5596
АСТ, Од/л	27,9 $\pm$ 2,5	29,7 $\pm$ 5,3	0,7524
АЛТ, Од/л	25,3 $\pm$ 4,3	28,6 $\pm$ 5,9	0,6451
Глюкоза, ммоль/л	5,9 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,4	0,7567
Кальцій, ммоль/л	2,2 $\pm$ 0,0	2,3 $\pm$ 0,1	0,346
Дані коагулограми			
Протромбіновий час, с	16,9 $\pm$ 1,4	16,7 $\pm$ 1,8	0,929
АЧТЧ, с	34,2 $\pm$ 1,8	34,3 $\pm$ 1,7	0,985
МНВ	1,2 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,896
ПІ, %	90,3 $\pm$ 5,2	92,5 $\pm$ 4,4	0,746
Фібриноген, г/л	3,1 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,7	0,034
РФМК, мг/дл	3,8 $\pm$ 0,2	5,3 $\pm$ 1,0	0,143

Примітка:  $p$  — значення вірогідності у порівнянні груп між собою ( $p \leq 0,05$ ).

а саме — зменшення кількості еритроцитів, гемоглобіну, що призводить до гіпоксії, яка обтяжує прояви ХСН і може знижувати чутливість пухлинних клітин до РНТ. Генез дії опромінення на еритроцитарний паросток (розвитку анемії) неоднаковий — від прямої пригнічуючої дії до гемолізу. Прискорення ШОЕ після завершення курсу РНТ може бути зумовлене розпадом пухлини, розвитком променевих ускладнень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Радионуклідная терапия самарием оксабиформом  $^{153}\text{Sm}$  при раке молочной железы и предстательной железы с метастазами в кости / А. Ф. Цыб, В. В. Крылов, Б. Л. Дроздовский, О. Б. Крякин и др. // Сиб. онкол. журн. — 2006. — № 3, вып. 19. — С. 8–16.
2. Самарий-153 оксабиформ в комплексной терапии метастатического поражения костей / О. И. Солодяникова, В. В. Даниленко, Г. Г. Сукач и др. // Укр. радіол. журн. — 2014. — Т. XXII, вип. 3. — С. 110–117.
3. Efficacy and toxicity of  $^{153}\text{Sm}$ -EdTMP in the palliative treatment of metastatic Bone Pain: results of IAEA coordinates research project / O. Enrique, P. Zhongyun, E.P. Parma et al. // World J. Nucl. Med. — 2003. — Vol. 2, N 3. — P. 226–231.
4. Silberstein E. B. Society of nuclear medicine for palliative treatment of painful bone metastases / E. B. Silberstein, J. R. Mc. Ewans Taylor A. T. // Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. — 2003. — P. 145–153.

Усі інші показники клінічного та біохімічного аналізу крові не перевищували референтних значень і вірогідно не відрізнялись у порівнянні між групами.

Проведене за методикою ECOG дослідження якості життя хворих основної групи наприкінці курсу РНТ продемонструвало, що в 5 хворих була збережена здатність до активного способу життя, вони могли виконувати всі дохворобні обов'язки (0-й ступінь). У 5 пацієнтів спостерігалось обмеження напруженої фізичної діяльності (1-й ступінь), та у 3 відзначалась нездатність виконувати легку роботу (2-й ступінь). Обмеження самообслуговування (3-й ступінь) зафіксоване у 2 пацієнтів. Слід зазначити, що обмеження самообслуговування та тяжкість стану таких хворих були зумовлені наявністю гематологічної токсичності променевих ускладнень (анемії, лейкопенії, тромбоцитопенії), хронічною нирковою недостатністю, медикаментозним гепатитом, фібриляцією передсердь.

Наші результати підтверджують спостереження інших науковців, які зазначають, що променеві реакції та ускладнення при включенні РНТ до програми комплексного паліативного лікування виникають нечасто, їх перебіг залежить від дози опромінення, наявності чи відсутності супутньої патології [3, 4].

Втім, перебіг ускладнень РНТ на фоні супутньої патології та ускладнень попереднього хіміопроменевого лікування (в поєднанні з бісфосфонатами), гормонотерапії потребує продовження накопичення клінічних спостережень та детального вивчення. Особливо це стосується стану серцево-судинної системи та функції нирок. З нашого погляду, саме серцево-судинні та нефрологічні ускладнення здатні створювати загрозу для продовження спеціального лікування хворих із кістковими метастазами.

Таким чином, проведені попередні дослідження можуть бути підставою для формування таких висновків. По-перше, радіонуклідна терапія самарієм-оксабиформом підвищує ефективність паліативного комплексного лікування хворих із кістковими метастазами; по-друге, має добру переносимість і не супроводжується збільшенням частоти променевих реакцій та ускладнень.

Необхідне широке подальше вивчення перебігу реакцій та ускладнень РНТ онкологічних хворих з наявними кістковими метастазами, розробка стандартів (нормативних документів) діагностики та медикаментозної корекції зазначених ускладнень, методів прогнозування і профілактики.

5. *Діагностика і лікування ускладнень променевої терапії в онкологічних хворих : метод. рек. / Л. О. Гайсенюк, Г. В. Кулініч, С. М. Філіппова та ін. — Київ, 2008. — 34 с.*

**Резюме.** На основе данных клинико-инструментального обследования 30 онкологических больных с костными метастазами проведены учет и анализ осложнений радионуклидной терапии (РНТ) самарием-оксабифором ( $^{153}\text{Sm}$ ).

Определено, что РНТ  $^{153}\text{Sm}$  повышает эффективность комплексного паллиативного лечения больных с костными метастазами, имеет хорошую переносимость и не сопровождается усилением частоты лучевых реакций и осложнений.

**Ключевые слова:** радионуклидная терапия, самарий-оксабифор, костные метастазы, лучевые осложнения.

**Summary.** On the basis of data of clinical-laboratory evaluation of 30 oncologic patients with bone metastasis the account and the analysis of complications of radio nuclide therapy (RNT) by samarium-oksabiforom are carried out. It is defined that RNT  $^{153}\text{Sm}$  increases efficiency of complex palliative treatment of patients with bone metastasis, has high tolerability and isn't followed by intensifying of frequency of radial reactions and complications.

**Keywords:** radionuclide therapy, samarium oksabifor, bone metastasis, radial complications.

О. В. ДЬОМІН, С. В. БАРАННИК, О. О. ХАРЮК, А. В. ЧЕРГІНЕЦЬ

*Інститут сцинтиляційних матеріалів НАН України, Харків*

## ВИКОРИСТАННЯ ГРІД-СЕРВІСІВ ВІРТУАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ MEDGRID ДЛЯ ЗБЕРІГАННЯ МЕДИЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

### USING OF GRID-SERVICES OF VIRTUAL ORGANIZATION MEDGRID FOR STORAGE OF MEDICAL IMAGES

Починаючи з 2010 року в Україні здійснюється Національна науково-технічна програма впровадження і використання Грід-технологій. Найбільше застосування Грід-технології знайшли в галузі фізики високих енергій. Тим не менш, у рамках програми підтримуються Грід-проекти і для інших галузей знань, у тому числі медицини [1]. Один із них — проект «Створення системи зберігання медичних зображень з використанням Грід-технологій». Інститут сцинтиляційних матеріалів (ІСМА) протягом останніх 15 років проводить роботи у сфері проектування і виробництва сцинтиляційного діагностичного обладнання для ядерної медицини. Нині у різних містах України встановлено більше 40 систем радіонуклідної діагностики, розроблених і виготовлених в ІСМА. Останніми роками в ІСМА активно розвивається кластер Грід. На сьогодні він займає друге місце в Україні за обчислювальними можливостями. Ці два фактори стали передумовою для створення системи зберігання медичних зображень із використанням Грід-технологій.

Хоча сучасне обладнання дозволяє отримувати медичні зображення в цифровому вигляді, довготривале зберігання в Україні зазвичай не проводиться. Медичні дані про пацієнта збирають у різних лікувальних установах. Лікарі зазвичай не мають доступу до історій хвороб усіх своїх пацієнтів. Ці недоліки повинні подолати Грід-система. Грід [2] (англ. Grid — сітка, мережа) — модель обчислень, яка надає

можливість виконувати найскладніші обчислення шляхом використання багатьох комп'ютерів, приєднаних до мережі (наприклад Інтернет) за рахунок розподілення задачі виконання процесу в паралельній інфраструктурі. Грід-технології застосовують для проектів, які потребують великих обчислювальних потужностей і сховищ даних великого обсягу, що працюють з географічно розподіленою інформацією або вимагають швидкого гарантованого доступу. Для створюваної системи основним ресурсом є обсяг розподіленої інформації та швидкість доступу. Грід-інфраструктура дозволяє досягти географічного розподілення, гарантованості і швидкості доступу. У розподіленій системі забезпечується заданий рівень надмірності, що дозволяє відновлювати дані при падінні будь-якого з вузлів і збільшувати швидкість доступу до даних.

Метою дослідження було створення діючого прототипу системи зберігання медичних зображень на базі української національної Грід-інфраструктури.

Медичні зображення представлені величезними обсягами даних: одне зображення може займати від кількох мегабайт до гігабайта і більше. Правові питання, що стосуються архівування медичних даних, вирішуються в різних країнах по-різному, але є загальна європейська тенденція — довготривале зберігання (не менш як 20 років) та надання права власності на ці дані пацієнту.

Для реалізації алгоритмів обробки і зберігання медичних даних сьогодні використовуються автоматизовані системи зберігання даних — PACS (Picture

© О. В. Дьомін, С. В. Баранник, О. О. Харюк,  
А. В. Чергінець, 2015