

Г. В. ГРУШКА

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

## ПАЛІАТИВНА РАДІОНУКЛІДНА ТЕРАПІЯ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ (лекція)

### PALLIATIVE RADIONUCLIDE THERAPY OF BONE METASTASES (lecture)

Онкологічні хворі з метастазами у кістки — одна з найбільш важких категорій пацієнтів, що потребують проведення ефективного і ретельно спланованого курсу паліативного лікування. Метастатичне ураження кісткової системи надто часто призводить до розвитку таких ускладнень, як біль у кістках, патологічні переломи, гіперкальціємія, а також погіршення загального стану і якості життя пацієнта. Багатофакторний підхід до лікування такої категорії хворих полягає, передусім, у пошуках найбільш доцільних методів терапії кісткового метастатичного синдрому.

Необхідність розробки оптимальних методів лікування зумовлена не лише збільшенням захворюваності на рак таких локалізацій, як молочна і передміхурова залоза, при яких метастази в кістки складають понад 80 % випадків кісткових уражень, але і тим, що середня тривалість життя пацієнтів з кістковими метастазами без ураження внутрішніх органів відносно велика, тому адекватне лікування може на значний термін повернути пацієнта до активного громадського життя, роботи, звичайного дозвілля [1–3].

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, а сучасна онкологічна наука налічує в арсеналі доступні засоби і методи спеціальної протипухлинної терапії, що включає локорегіонарну, системну і підтримуючу терапію [4–7].

**Мета.** Лекція присвячена радіонуклідній терапії (РНТ) із застосуванням різних радіофармпрепаратів (РФП) як альтернативному методу лікування больового синдрому у пацієнтів з кістковими метастазами, які несприйнятливі до ненаркотичних анальгетиків, хіміо- та гормонотерапії, а також у тих хворих, для яких неможливо провести дистанційну радіотерапію через множинне ураження кістяка.

Для лікування кісткових метастазів у більшості лікувальних установ використовують паліативну дистанційну променевою терапію (ДПТ), при якій застосовують локальні й широкопільні методи опромінення. Застосування різних режимів фракціонування і схем опромінення в поєднанні з призначенням бісфосфонатів дозволяє отримати анальгезивний ефект

у більшості хворих (50–80 %), що зарекомендувало метод ДПТ як найбільш ефективний при лікуванні больового синдрому у хворих з кістковими метастазами [8–12].

Проте відновлення больового синдрому в раніше опромінені ділянках у більшості випадків стає дуже складною проблемою: толерантність оточуючих патологічне вогнище здорових тканин значною мірою лімітує застосування повторного курсу ДПТ. У цих випадках найбільш доцільним є використання системної РНТ відкритими ізотопами, яка може бути призначена навіть у тих ситуаціях, коли зовнішнє опромінення протипоказане [13].

Використання різних РФП показало високу ефективність у зменшенні метастатичного кісткового болю, сприяючи зменшенню споживання наркотичних анальгетиків аж до повної відмови від них, поліпшенню рухової функції і якості життя пацієнтів і, за даними деяких досліджень, збільшенню виживаності хворих [14]. Крім того, системна РНТ дуже проста в проведенні, добре переноситься усіма хворими при правильному призначенні і доповнює інші види спеціальної терапії, хоча може бути використана і в самостійному варіанті. До того ж, РФП мають низку переваг перед ДПТ: вони можуть використовуватися внутрішньовенно і багаторазово у пацієнтів із множинними кістковими метастазами та з незначною депресією кісткового мозку. Також РФП викликають менше побічних ефектів, таких як нудота, блювання, діарея і ушкодження тканин [15].

Розроблено декілька РФП для проведення системної РНТ; кожен з радіонуклідів має певні фізичні характеристики; їх вибір залежить від стану пацієнта та визначає початок та тривалість відповіді на даний вид терапії. Однак найчастіше і з досить швидким позитивним ефектом дане лікування проводять пацієнтам із множинними остеобластичними скелетними метастазами без компресійного перелому та здавлення спинного мозку. Дані літератури для кожного з РФП вказують на часткову відповідь на лікування (тобто, будь-який ступінь паліативного ефекту) у 45–92 % (в середньому 75 %) та повну паліативну відповідь, тобто повну відсутність болю у 10–30 %, у середньому в 25 % хворих. Початок і тривалість анальгезивного ефекту відрізняється для різних РФП. Так, для таких довгоживучих ізотопів як  $^{32}\text{P}$ ,  $^{89}\text{Sr}$  і  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ , незважаючи на те, що знеболювальна дія відчувається через 1–4 тижні після початку введення, відмічається більш пролонгована дія, ніж для короткоживучих

© Г. В. Грушка, 2015

$^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  і  $^{153}\text{Sm}$ , для яких спостерігається менший інтервал від моменту введення препарату і до початку знеболювання (2–7 діб), що порівнянно з анальгезивним ефектом дистанційної променевої терапії. Тривалість анальгезивного ефекту також різна і в середньому складає від 2 до 6 місяців. Деякі проспективні дослідження, що порівнюють терапевтичні остеотропні РФП з плацебо, продемонстрували, що паліативний ефект пов'язаний саме з дією іонізуючого випромінювання. Було продемонстровано, що покращення відповіді на РНТ може бути досягнуто при комбінації з іншими методами лікування, наприклад, хіміотерапією. Дослідники вказують на позитивний терапевтичний ефект комбінованого застосування хіміотерапії з  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP при лікуванні метастазів у кістці гормонорезистентного раку простати [16–19].

Радіонуклідна терапія кісткових метастазів може бути проведена за допомогою специфічних туморотропних радіофармпрепаратів; РНТ може також бути проведена для лікування первинних пухлин кісток, наприклад, остеогенної саркоми, коли остеотропний РФП виявляє себе як туморотропний РФП, що накопичується не тільки в остеїдопродукуючій первинній пухлині та в її кісткових метастазах, але також і в позакісткових метастазах. Начасі досліджується застосування  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP в лікуванні остеогенної саркоми [20–24]. Доведена висока ефективність використання  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP для абляції патологічних осередків кісткового мозку гематологічної неоплазми [25], а також при комбінованому лікуванні рефрактерної множинної мієломи [26].

Наступний вид РНТ — застосування остеотропних РФП для зниження больового синдрому кісткових метастазів. На відміну від терапії за допомогою туморотропних РФП, які накопичуються та фіксуються в пухлинних клітинах, ця форма паліативної РНТ кісткових метастазів призначається для реактивної остеобластичної реакції в нормальній кістковій тканині, яка прилягає до метастатичного вогнища, що є причиною болю.

З використанням пропонувананих лікувальних доз всі ці РФП мають низький ризик токсичності, за винятком  $^{32}\text{P}$ , для якого характерно більше гематологічних ускладнень.

### РАДІОФАРМПРЕПАРАТИ

У табл. 1 наведено доступні радіонукліди для терапії кісткових уражень та їх фізичні характеристики.

Чисті  $\beta$ -випромінювачі з відносно тривалим фізичним періодом напіврозпаду (14 і 50 діб відповідно)  $^{32}\text{P}$  використовують як ортофосфат і  $^{89}\text{Sr}$  як хлорид. Rhenium-186 hydroxyethylidene-diphosphonate (HEDP або etidronate), Rhenium-188 HEDP і Samarium-153 ethylenediaminetetramethylene-phosphonate (EDTMP або lexidronam) характеризуються значно коротшим періодом напіврозпаду та на додаток до  $\beta$ -випромінювання мають  $\gamma$ -випромінювання, яке дозволяє отримати постлікувальне скінтиграфічне

зображення та провести дозиметрію. Більш нові агенти —  $^{117\text{m}}\text{Sn}$  diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) і Radium-223 phosphate мають конверсійні електрони та альфа-випромінювання, коротким и ультракоротким пробігом відповідно.

Таблиця 1

### Терапевтичні остеотропні РФП для паліативної РНТ кісткових метастазів

Радіонуклід	Хімічна форма	Фізичний період напіврозпаду, доби	Максимальна енергія $\beta$ -випромінювання (MeV)	Максимальний діапазон	$\gamma$ -емісія keV
$^{32}\text{P}$	orthophosphate	14,3	1,7	8,5 mm	–
$^{89}\text{Sr}$	chloride	50,5	$\beta$ 1,4	7 mm	–
$^{186}\text{Re}$	HEDP	3,7	$\beta$ 1,07	5 mm	137
$^{188}\text{Re}$	HEDP	16,9 год	$\beta$ 2,1	10 mm	155
$^{153}\text{Sm}$	EDTMP	1,9	$\beta$ 0,81	4 mm	103
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	DTPA	13,6	CE 0,16	0,3 mm	159
$^{223}\text{Ra}$	phosphate	11,4	$\alpha$ 5,78	< 10 $\mu\text{m}$	154

Вибір РФП базується на необхідному періоді напіврозпаду, ступені метастатичного ураження, залежить від розміру уражень (відносно діапазону радіонукліду), резервних можливостей кісткового мозку, доступності та вартості РФП.

Наприклад, пацієнтів з невеликою кількістю кісткових метастазів та достатнім резервом кісткового мозку із медикаментозним анальгезивним ефектом больового синдрому можна лікувати за допомогою  $^{89}\text{Sr}$ -хлориду або  $^{32}\text{P}$ -ортофосфату [27–29].

Для пацієнтів із множинними кістковими метастазами, обмеженим резервом кісткового мозку, та/або для тих, кому необхідна більш рання відповідь на терапію, доцільно використовувати  $^{186}\text{Re}$ -HEDP або  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP [30].

Паліативна терапія рефрактерного болю при множинних кісткових метастазах особливо ефективна у пацієнтів з карциномою простати або з раком грудної залози [31, 32]. У табл. 2 наведено терапевтичні дози кількох остеотропних РФП для лікування кісткових метастазів пухлин різних локалізацій і рекомендовані інтервали часу між курсами РНТ.

Таблиця 2

### Терапевтичні дози остеотропних РФП та інтервал часу для їх для повторного застосування

Остеотропні РФП	Терапевтичні дози	Інтервал часу для повторного лікування, міс.
$^{32}\text{P}$ -orthophosphate	450 МБк	3
$^{89}\text{Sr}$ -chloride	148 МБк	3
$^{186}\text{Re}$ -HEDP	1,4 ГБк	2
$^{188}\text{Re}$ -HEDP	2,5–3,3 ГБк	не встановлено
$^{153}\text{Sm}$ -EDTMP	37 МБк/кг	2
$^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA	2–10 МБк/кг	2

## ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ

### Показання/Критерії включення

1. Показання до радіонуклідної терапії кісткових метастазів — рефрактерні до анальгетиків кісткові метастази бластичного або змішаного типу карциноми простати та раку грудної залози, також інших пухлин з больовим синдромом із підвищеним накопиченням РФП у кісткових метастазах за даними остеосцинтиграфії.

2. Пацієнтам необхідно провести остеосцинтиграфію з  $^{99m}\text{Tc}$ -methylene diphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) незадовго до запланованого лікування. Вогнища підвищеного накопичення РФП повинні корелювати із симптоматикою пацієнта, що може гарантувати причину виникнення больового синдрому від остеобластичних кісткових метастазів. Біль іншої природи (перелом хребця, корінцевий синдром, вісцелярний біль) не буде мати відповіді на РНТ. Оптимальні результати лікування отримують у вогнищах найбільшого накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP, де концентруються і затримуються остеотропні РФП. Знеболювальний ефект менш передбачуваний у пацієнтів, у яких переважають остеолітичні метастази, що, напевне, пов'язано з низьким накопиченням і незадовільною затримкою РФП, а отже і недостатньою поглинутою дозою в метастатичному вогнищі.

3. До лікування пацієнти повинні мати стабільні гематологічні і біохімічні показники. Рекомендовані гематологічні показники: гемоглобін понад 90 г/л, кількість лейкоцитів, що перевищує  $4 \times 10^9/\text{л}$  і кількість тромбоцитів понад  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Гемопоетичний резерв може бути оцінений при зіставленні розгорнутого аналізу периферичної крові і ступеня пухлинного ураження на звичайній остеосцинтиграмі. Дифузна інфільтрація, наявність суперскану або підвищена фіксація РФП у проксимальних трубчастих кістках вказують на значне заміщення червоного кісткового мозку пухлиною, що є несприятливими прогностичними показниками.

4. Знижена функція нирок сприятиме затримці виведення більшості остеотропних РФП, це призведе до вищої поглинутої дози на все тіло і потенційно збільшеної токсичності. Незначна ниркова недостатність відзначається у літніх пацієнтів з карциномою простати, але порушення відтоку у везикуляральному сегменті і шийці сечового міхура має бути проліковане безпосередньо перед проведенням РНТ. Рекомендовані ниркові показники: рівень сечовини менше 12 ммоль/л, креатиніну — менше 200 ммоль/л.

### Протипоказання/Критерії виключення

Протипоказання для РНТ кісткових змін — мієлосупресія, ниркова недостатність, вагітність, компресія спинного мозку і загрозливі переломи кісток.

Ризик патологічного перелому і гострої компресії спинного мозку має розцінюватися як невідкладна хірургічна або радіотерапевтична ситуація, при цьому РНТ не проводять. Нетримання сечі становить ризик радіоактивного забруднення, тому пацієнтові проводять катетеризацію сечового міхура перед введенням РФП.

### Клінічна оцінка пацієнта перед лікуванням, зображення, аналізи крові та інші дослідження:

- недавня остеосцинтиграма (переважно впродовж 4 тижнів до радіонуклідної терапії);
- картографія болю (відповідність ділянок болю) з осередками підвищеного накопичення РФП на остеосцинтиграмі);
- недавні гематологічні показники (впродовж 14 днів до РНТ);
- недавні геморенальні проби (протягом 14 днів до радіонуклідної терапії);
- оцінка болю, вживання анальгетиків, стан за шкалою Карновського;
- пухлинні маркери, якщо можливо (наприклад, PSA при карциномі простати).

### Ліки, які необхідно почати або припинити вживати

Може відзначатися транзиторний «ефект спалаху», тому анальгезивна терапія має бути продовжена.

Попередня терапія бісфосфонатами може зменшити накопичення терапевтичного агента метастазами в кістках, і таким чином знизити ефективність радіонуклідної терапії (інтервал, що рекомендується, принаймні 48 годин).

Лікування може бути вдало поєднане з локальною дистанційною радіотерапією, але проведення радіотерапії широким полем опромінення впродовж 3 місяців до РНТ може призвести до збільшення мієлосупресії і є відносним протипоказанням.

### Терапія. Співробітництво та узгодженість з іншими клініцистами

Загальну підготовку до лікування і подальше спостереження здійснюють лікарі — уролог, терапевт, онколог, радіаційний онколог та ін. Лікар — фахівець ядерної медицини оцінює стан кожного пацієнта для вирішення питання щодо проведення РНТ, надає інструкції пацієнтові, також здійснює терапію ізотопами, дозиметрію та постлікувальну сцинтиграфію (якщо це можливо).

### СПОСІБ УВЕДЕННЯ РФП

#### При внутрішньовенній ін'єкції

Усі використані медичні витратні матеріали дезактивуються і знищуються, згідно з нормами і рекомендаціями з радіаційної безпеки.

#### Для стаціонарної терапії

У більшості країн радіонуклідна терапія кісткових метастазів може бути проведена в амбулаторних умовах, проте з метою радіаційної безпеки бажано виконувати терапію при перебуванні пацієнта впродовж 6–8 годин у спеціалізованому відділенні ядерної медицини (не обов'язково в кімнаті ізоляції), де є окрема каналізаційна система. В цьому випадку під час початкової швидкої фази виділення забезпечується утилізація радіоактивної сечі пацієнта, яка може скласти приблизно 75 % введеної активності. Для пацієнтів, яким було введено РФП з бета/гамма-випроміненням, додаткова перевага полягає в тому, що може бути виконана постлікувальна

сцинтиграфія. РНТ проводиться з дотриманням норм і правил радіаційної безпеки. У пацієнтів перевіряють гематологічні показники впродовж 2–3 місяців після терапії.

#### Найближчі та віддалені ускладнення

Найближчі: ефект (феномен) спалаху болю. Пацієнти, що приймають анальгетики, повинні продовжити це лікування і можуть поступово зменшувати дозу через 1 тиждень.

Віддалені: потенційна мієлосупресія, особливо тромбоцитопенія.

Частота і вираженість побічних ефектів і ускладнень РНТ залежить від характеру пухлини та інтенсивності лікування. Гематологічні ускладнення можуть перешкоджати продовженню спеціального протипухлинного лікування, тим самим знижуючи тривалість життя таких пацієнтів. У деяких випадках необхідно проводити додаткову гемостимулювальну терапію, що істотно збільшує загальну вартість лікування кісткової метастатичної хвороби і з економічної точки зору робить боротьбу з профілактики ускладнень доцільнішою і для пацієнта, і для суспільства.

#### Дієта

Не передбачена.

#### Радіаційна безпека для пацієнта, домашнього оточення і громадськості

Пацієнт повинен отримати письмову інформацію про рекомендації щодо радіаційного захисту, наприклад, відносно контакту з партнером, вагітними

жінками, дітьми і гігієнічних заходів у помешканні (наприклад, сечовипускання має робитися сидячи, для запобігання забрудненню туалету).

**Висновок.** Радіонуклідна терапія з паліативною метою є ефективним системним лікуванням для пацієнтів, що страждають на метастатичне ураження кісток, і повинна застосовуватися на ранніх етапах метастазування у кісткову систему. РНТ знижує рівень смертності і поліпшує якість життя пацієнтів. Застосування цього виду терапії вимагає безперервного освітнього процесу і навчання онкологів. Упровадження і широке застосування у практичну охорону здоров'я цього виду лікування є одним із основних завдань лікаря ядерної медицини. Важливо визнати, що РФП вибору ще не створений, тому радіонуклідна терапія має бути індивідуалізованою. Радіофармпрепарат треба вибирати з огляду на доступність, токсичність і мету терапії.

Опубліковано безліч оглядових статей про використання РФП у лікуванні кісткових метастазів [33, 34]. Втім існує багато питань, що стосуються остеотропних РФП і вони вимагають конкретних відповідей: чи дійсно має позитивний вплив поєднання їх із хіміотерапією або бісфосфонатами? Які чинники є предикторами доброї відповіді? Чи безпечно використовувати РФП у хворих з великою кількістю кістково-мозкових метастазів? Подальші клінічні випробування потрібні не лише для з'ясування цих питань, а також для оцінки потенційної ролі остеотропних РФП не лише з паліативною метою, але й для поліпшення виживаності пацієнтів із кістковими метастазами.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Coleman R. E. Uses and abuses of bisphosphonates / R. E. Coleman // *Annals of Oncology* — Vol. 11, suppl. 3. — 2000. — P. 179–184.
2. Paes F. M. Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain / F. M. Paes, A. N. Serafini // *Semin. Nucl. Med.* — 2010. — Vol. 40, N 2. — P. 89–104.
3. Bone seeking radiopharmaceuticals for palliation of pain in cancer patients with osseous metastases / M. G. Lam, de J. M. Klerk, van P. P. Rijk // *Anticancer. Agents. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 7, N 4. — P. 381–397.
4. Nielsen O. S. Present status of palliative radiotherapy / O. S. Nielsen // *European J. of Cancer.* — 2001. — Vol. 37, suppl. 7. — P. 279–288.
5. Serafini A. N. Therapy of metastatic bone pain / A. N. Serafini // *J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 42, N 6. — P. 895–906.
6. Finlay I. G. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review / I. G. Finlay, M. D. Mason, M. Shelley // *Lancet. Oncol.* — 2005. — Vol. 6, N 6. — P. 392–400.
7. Pandit-Taskar N. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases / N. Pandit-Taskar, M. Batraki, C. R. Divgi // *J. Nucl. Med.* — 2004. — Vol. 45, N 8. — P. 1358–1365.
8. Nielsen O. S. Should single fraction be recommended as radiotherapy for all uncomplicated bone metastases? / O. S. Nielsen // *International J. of Cancer.* — 2002. — Suppl. 13. — P. 7.
9. Palliation of metastatic bone pain: Single fraction versus multifraction radiotherapy — A systematic review of randomized trials / W. M. Sze, M. D. Shelley, I. Held et al. // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* — 2003. — Vol. 15. — P. 345–352.
10. Chow E. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review / E. Chow, K. Harris, G. Fan // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1423–1436.
11. Большакова С. А. Метастазы в кости рака молочной железы: механизм развития, осложнения, современный взгляд на сочетание бисфосфонатов и лучевой терапии / С. А. Большакова // *Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиологии Федер. а-ва по высокотехнол. мед. помощи.* — 2011. — № 3. — С. 173–218.
12. Комбинированное лечение пациентов с метастазами злокачественных опухолей в позвоночник и болевым синдромом / Ю. А. Миронова, А. С. Шершевер, А. О. Дубских и др. // *Урал. мед. журн.* — 2012. — № 4. — С. 97–102.
13. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы / И.А. Гулидов, В.В. Крылов, Е.В. Лукьянова и др. // *Мед. физика.* — 2010. — № 3. — С. 5–10.
14. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain / L. Bodei, M. Lam, C. Chiesa et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2008. — Vol. 35. — P. 1934–1940.

15. *Smith H.* Radiopharmaceuticals for palliation of painful osseous metastases / H. Smith, A. Navani, S. M. Fishman // *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* — 2004. — Vol. 21. — P. 303–313.
16. *Bone-targeted* therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial / S. M. Tu, R. E. Millikan, B. Mengistu et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 336–341.
17. *Clinical* benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with <sup>153</sup>Sm-EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer / S. Ricci, G. Boni, I. Pastina et al. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2007. — Vol. 34. — P. 1023–1030.
18. *Combining* <sup>153</sup>Smlexidronam and docetaxel for the treatment of patients with hormonerefractory prostate cancer: first experience / H. Suttman, A. Grgic, J. Jan Lehmann et al. // *Cancer. Biother. Radiopharm.* — 2008. — Vol. 23. — P. 609–618.
19. *Phase II* trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer / K. Fizazi, P. Beuzeboc, J. Lumbroso et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 2429–2435.
20. *Gemcitabine* radiosensitization after high-dose samarium for osteoblastic osteosarcoma / P. M. Anderson, G. A. Wiseman, L. Erlandson et al. // *Clin. Cancer. Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 6895–6900.
21. *High-dose* samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases / P. M. Anderson, G. A. Wiseman, A. Dispenzieri et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 189–196.
22. *Dose-finding* study of <sup>153</sup>Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma / D. M. Loeb, E. Garrett-Mayer, R. F. Hobbs et al. // *Cancer.* — 2009. — Vol. 115. — P. 2514–2522.
23. *Tandem* dosing of samarium-153 ethylenediamine tetramethylene phosphoric acid with stem cell support for patients with high-risk osteosarcoma / D. M. Loeb, R. F. Hobbs, A. Okoli et al. // *Cancer.* — 2010. — Vol. 116. — P. 5470–5478.
24. *Tumor* dosimetry and response for <sup>153</sup>Sm-ethylenediamine tetramethylene phosphonic acid therapy of high-risk osteosarcoma / S. Senthamizhchelvan, R. F. Hobbs, H. Song et al. // *J. Nucl. Med.* — 2012. — Vol. 53. — P. 215–224.
25. *Dosimetry* and toxicity of Quadramet for bone marrow ablation in multiple myeloma and other haematological malignancies / M. L. Bartlett, M. Webb, S. Durrant et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 29. — P. 1470–1477.
26. *A phase I* study of samarium Lexidronam/Bortezomib combination therapy for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma / J. R. Berenson, O. Yellin, R. Patel et al. // *Clin. Cancer. Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1069–1075.
27. *Taylor AJ Jr.* Strontium-89 for the palliation of bone pain due to metastatic disease / AJ Jr. Taylor // *J. Nucl. Med.* — 1994. — Vol. 35, N 12. — P. 2054.
28. *A multicentre* observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer / A. Dafermou, P. Colamussi, M. Giganti et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* — 2001. — Vol. 28, N 7. — P. 788–798.
29. *Windsor P. M.* Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10-year experience / P. M. Windsor // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* — 2001. — Vol. 13, N 3. — P. 219–227.
30. *Liepe K.* A comparative study of <sup>188</sup>Re-HEDP, <sup>186</sup>Re-HEDP, <sup>153</sup>Sm-EDTMP and <sup>89</sup>Sr in the treatment of painful skeletal metastases / K. Liepe, J. Kotzerke // *Nucl. Med. Commun.* — 2007. — Vol. 28, N 8. — P. 623–630.
31. *Оптимизация* комбинированного лечения больных с метастазами в кости с использованием зометы и самария-153 оксабифора / И. В. Расулова, В. И. Любшин, Д. Т. Арыбжанов и др. // *Мед. наука и образование Урала.* — 2012. — Т. 13, № 2. — С. 57–59.
32. *Beyond Palliation: Therapeutic Applications of <sup>153</sup>Samarium-EDTMP* / Breelyn A. Wilky and David M. Loeb // *Clin. Exp. Pharmacol.* — 2013. — Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1459.1000131> 2013, 3:3
33. *Paes F. M.* Systemic metabolic radiopharmaceutical therapy in the treatment of metastatic bone pain / F. M. Paes, A. N. Serafini // *Semin. Nucl. Med.* — 2010. — Vol. 40, N 2. — P. 89–104.
34. *Multimodality* therapy: bone-targeted radioisotope therapy of prostate cancer / S. M. Tu, S. H. Lin, D. A. Podoloff et al. // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2010. — Vol. 8, N 5. — P. 341–351.

**Резюме.** Лекція посвящена радіонуклідній терапії (РНТ) болювого синдрому у пацієнтів з костними метастазами. Приведені доступні радіонукліди та їх фізичні характеристики; показання та протипоказання до РНТ костних метастазів. Підтверджується, що РНТ є ефективним системним лікуванням, яке знижує смертність та покращує якість життя пацієнтів.

**Ключові слова:** радіонуклідна терапія, костні метастази.

**Summary.** The lecture is devoted to radionuclide therapy (RNT) pain syndrome in patients with bone metastases. Shown the available radionuclides and their physical characteristics, indications and contraindications for RNT bone metastases. It is concluded that RNT is an effective systemic treatment that reduces mortality and improves the quality of life of patients.

**Keywords:** radionuclide therapy, bone metastases.