

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**СИСТЕМНАЯ РАДИОНУКЛИДНАЯ ТЕРАПИЯ КОСТНЫХ
МЕТАСТАЗОВ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ
САМАРИЕМ-153****1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ****1.1. Код(ы) МКБ-10:**

МКБ-10	
Код	Название
C34	Злокачественное новообразование бронхов и легкого
C50	Злокачественное новообразование молочной железы
C61	Злокачественное новообразование предстательной железы
C73	Злокачественное новообразование щитовидной железы

1.2. Дата разработки и пересмотра протокола: 2024 год.**1.3. Сокращения, используемые в протоколе:**

¹⁵³Sm – изотоп самария-153

^{99m}Tc – изотоп технеция-99m

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки боли

Зв – зиверт

КТ – компьютерная томография

КэВ – килоэлектронвольт

МБк – мегабеккерель

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магниторезонансная томография

ОСГ – остеосцинтиграфия

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПК – персональный компьютер

РФП – радиофармпрепарат

СРНТ – системная радионуклидная терапия

ССС – сердечно-сосудистая система

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

мкЗв/час – микрозиверт в час

1.4. Пользователи протокола: онкологи (урологи, маммологи, химиотерапевты), врачи ядерной медицины.**1.5. Категория пациентов: взрослые.****1.6. Шкала уровня доказательности:**

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или случай-контроль исследований; или высококачественное (++) когортное или случай-контроль исследование с очень низким риском систематической ошибки; или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки; результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или случай-контроль исследование; или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию; или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев, неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7. **Определение:** СРНТ с самарий [^{153}Sm] лексидроном пентанатрия – один из методов паллиативного лечения костных метастазов различных злокачественных новообразований, основанный на избирательном накоплении метастатической тканью радиоизотопа [1,2].

РФП с ^{153}Sm обладают [3]:

- β -излучением со средней линейной передачей энергии в 220 КэВ;
- Средним диапазоном излучения в мягких тканях – до 0.33 см;
- γ -излучением с фотопиком в 103 КэВ;
- Периодом полураспада – 46.3 часа.

1.8. **Клиническая классификация:** нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- 1) Повысить эффективность паллиативного лечения больных с костными метастазами [4–14];
- 2) Стойкое подавление болевого синдрома [4,5,11,15,16,16–18];
- 3) Снижение потребности в анальгетиках [5,8,19];
- 4) Повышение качества жизни пациентов [5,7,12,17,20,21];
- 5) Повторно проводимые курсы СРНТ, комбинированные и сочетанные схемы применения РФП позволяют тормозить прогрессирование костных метастазов и увеличивать выживаемость пациентов [2,5,6,8,11,12,19,21–26].

2.2. Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству:

2.3. Показания к процедуре/ вмешательству: [11,19,27,28]

- Множественные метастазы в кости;

- Болевой синдром, в том числе резистентный к наркотическим анальгетикам;
- Прогрессирование костных метастазов на фоне лечения.

2.4. Противопоказания к процедуре/вмешательству:

Абсолютные противопоказания: [19,25,27]

- Беременность;
- Лактация.

Относительные противопоказания: [19]

- снижение показателей крови:
 - уровень тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$;
 - уровень лейкоцитов ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$.
- тяжелое общее состояние пациента, статус активности по Карновскому – менее 60 баллов, ожидаемая продолжительность жизни менее 4 недель.
- тяжелая коагулопатия:
 - фибриноген менее 1,0 г/л;
 - МНО и/или АЧТВ более 1,5 от нормы;
 - гипокоагуляция на тромбоэластографии.
- угроза возникновения патологического перелома позвонков с компрессией спинного мозга.
- быстрое развитие внекостных метастазов (например, метастазы печени, легких, головного мозга и т.п.).
- одновременно проводимая миелосупрессивная терапия.
- острые психические расстройства.
- дети до 18 лет, за исключением ситуаций, когда лечебный эффект превышает риск, связанный с воздействием радиоактивного излучения.

2.5. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий [19].

Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови (определение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов с целью оценки состояния костного мозга), СОЭ (с целью исключения воспалительного процесса); критерии в пределах референтных значений;
- общий анализ мочи (определение удельного веса, белка в моче, количества лейкоцитов, эритроцитов с целью оценки функционального состояния мочевыделительной системы); критерии в пределах референтных значений;
- биохимический анализ крови (общий белок, мочеви́на, креатинин, общий и прямой билирубин, ЛДГ, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза с целью функциональной оценки почек и печени, ионизированный кальций с целью определения послеоперационной гипокальциемии); критерии в пределах референтных значений;
- коагулограмма (протромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, АЧТВ, Клаусс-фибриноген с целью функциональной оценки свертывающей и

противосвертывающей систем крови); критерии в пределах референтных значений;

- ЭКГ с целью исключения сердечно-сосудистой патологии, в частности аритмии;
- рентгенография органов грудной клетки с целью исключения сопутствующей острой легочной патологии и метастатического поражения легких;
- МРТ / КТ вовлеченных анатомических зон с целью определения наличия остеобластических или смешанных форм костных метастазов [19,28,29];
- ОСГ всего тела с остеотропными диагностическими препаратами на основе ^{99m}Tc с целью исследования активного накопления в метастазах и оценки эффективности лечения [19,22];
- мультиспиральная КТ позвоночника (при подозрении на угрозу или наличие патологического перелома позвоночника);
- консультация терапевта с целью, оценки общего соматического статуса;
- консультация онколога (уролога, маммолога) с кратким заключением об анамнезе пациента, направляемого на СРНТ, данных объективного осмотра, проводимых ранее лечебно-диагностических процедурах;
- консультация кардиолога/аритмолога (при наличии сопутствующих заболеваний со стороны ССС).

Перечень дополнительных диагностических мероприятий

- ЭХО-КГ (по показаниям, при наличии сопутствующей патологии ССС);
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства по показаниям с целью исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта;
- Фиброгастродуоденоскопия с целью исключения эрозивного или язвенного процесса в пищеводе или желудке с целью предотвращения кровотечения в процессе лечения;
- Консультация узких специалистов (при наличии сопутствующих заболеваний).

2.6. Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Госпитализация проводится в специализированное отделение Центра ядерной медицины в соответствии с Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 марта 2022 года № ҚР- ДСМ-27 Об утверждении Стандарта оказания медицинской помощи в стационарных условиях в Республике Казахстан (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 25 марта 2022 года № 27218); Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 августа 2022 года № ҚР ДСМ-90 Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к радиационно-опасным объектам" (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 августа 2022 года № 29292); Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2022 года № ҚР ДСМ-71 Об утверждении гигиенических нормативов к обеспечению радиационной безопасности (Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 3 августа 2022 года № 29012).

Для пациентов с метастатическим раком молочной железы и кастрат-резистентным метастатическим раком предстательной железы заключение мультидисциплинарной группы с предоставлением выписного эпикриза (анамнез пациента, данных объективного осмотра, проводимых ранее лечебно-диагностических процедурах);

Оснащение:

- Компьютер с программным обеспечением обработки данных;
- Ламинарный шкаф;
- Свинцовые контейнеры;

Оборудование для контроля радиационной обстановки помещений, персонала и пациента:

- Стационарная система измерения мощности дозы пациента с возможностью калибровки под радионуклиды ^{153}Sm . Наличие программного обеспечения позволяющее отображать на мониторе ПК в режиме реального времени мощность дозы излучения от пациента;
- Измеритель-сигнализатор с многоканальной стационарной системой, предназначенный для проведения контроля радиационной обстановки на территории радиационно-опасных объектов и помещений («активные» палаты). Наличие звуковой и световой сигнализации превышения рабочих и аварийных пороговых уровней для каждого блока детектирования, программное обеспечение позволяющее отображать на мониторе ПК текущую радиационную обстановку на контролируемом участке;
- Термолюминесцентный индивидуальный дозиметр накопительного типа, диапазон измерения: от 20 мкЗв до 10 Зв, диапазон энергий фотонного излучения в соответствии с используем радионуклидом (^{153}Sm);
- Дозиметр индивидуальный гамма-излучения для непрерывного измерения мощности эквивалентной дозы от 0.1 мкЗв/ч до 100 мЗв/ч; и эквивалентной дозы от 1,0 мкЗв до 25 Зв; диапазон энергий фотонного излучения в соответствии с используем радионуклидом (^{153}Sm);
- Дозиметр гамма и рентгеновского излучения импульсный, диапазон измерений излучения: от 0,1 мкЗв/ч до 10 Зв/ч, диапазон энергий излучения в соответствии с используем радионуклидом (^{153}Sm);
- Дозиметр-радиометр для измерения плотности потока бета-частиц с загрязненных поверхностей, диапазон измерения плотности потока бета-частиц: от 6 до 106 $\text{мин}^{-1} \times \text{см}^{-2}$, диапазон энергий бета-частиц в соответствии с используем радионуклидом (^{153}Sm);
- Радиометр для измерения суммарной бета-активности счетных образцов на основе аэрозольных аналитических фильтров типа АФА, диапазон измерения суммарной активности: от 0,1 до 104 Бк (бета-канал), диапазон энергий в соответствии с используем радионуклидом (^{153}Sm);
- Пункт радиометрического контроля - установка контроля поверхностного загрязнения персонала для измерений поверхностной активности гамма-излучающих радионуклидов;
- Свинцовые контейнеры;
- Средства индивидуальной защиты и органов дыхания для персонала;

- Фартук рентгенозащитный;
- Шапочка рентгенозащитная;
- Воротник рентгенозащитный;
- Очки рентгенозащитные;
- Ширма рентгенозащитная;
- Комплект средств ликвидации последствий аварии.

Для проведения сцинтиграфии всего тела;

- ОФЭКТ/КТ, рабочая врачебная станция, программа на СВТ, коллиматор низкой энергии;

Специальное оборудование для отделений радионуклидной терапии;

- Система сбора, хранения жидких радиоактивных отходов (специальная канализация): - бак для агрессивных сред (бак для жидких радиоактивных отходов жизнедеятельности пациентов для выдержки до требуемой активности); - вакуумная насосная станция (для создания отрицательного давления для специальной канализации);
- Специальная вентиляция;
- Специальная прачечная;
- Система дистанционного бесконтактного видеонаблюдения за пациентом в каждой «активной» палате;
- Система обратной связи медицинского работника с каждым пациентом и с кнопкой экстренного вызова.

Оснащение для радиофармацевта для фасовки:

- Вытяжной защитный шкаф с манипулятором для фасовки РФП;
- Дозкалибратор;
- Набор химической посуды для фасовки раствора РФП с ^{153}Sm для СРНТ;
- РФП раствор самарий [^{153}Sm] лексидроном пентанатрия для СРНТ;

2.7. Проведение процедуры.

Подготовка пациентов к процедуре: 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) для улучшения выведения несвязанного препарата естественным путём [27,30,31].

Расчет стандартной активности РФП:

- Раствор следует вводить внутривенно медленно. Стандартная доза для пациента составляет 37 МБк на 1 кг веса [18,19,32,33]. После введения препарата пациент должен выпить жидкость в объеме 100 мл на 10 кг веса. При невозможности перорального потребления жидкости следует обеспечить водную нагрузку путём внутривенного введения 20-30 мл/кг физиологического раствора в течение 4-6 часов, при отсутствии противопоказаний со стороны ССС для адекватного выведения РФП через мочевыделительную систему [30].

Расчет вводимого объема препарата производится следующим образом:

- Стерильным шприцом отмеряется 1 мл РФП и проводится измерение объемной активности препарата на дозкалибраторе (объемной активностью препарата называется активность изотопа ^{153}Sm в 1 мл препарата).
- Расчет объема препарата, который необходимо ввести пациенту зависит от веса пациента и рассчитывается с использованием следующей формулы:

$$V = \frac{37 \times W}{A_{\text{об}}}, \text{ мл}$$

где:

- V – объем препарата для введения в мл,
- W – вес пациента в кг,
- $A_{\text{об}}$ – активность во флаконе в МБк.

Раствор для инъекций самарий ^{153}Sm лексидроном пентанатрия вводится внутривенно однократно. Допустимый интервал между повторным введением от 8 недель [19].

Фасовка РФП для СРНТ:

Фасовка РФП с самарий ^{153}Sm лексидроном пентанатрия осуществляется радиофармацевтом в процедурном кабинете, в вытяжном шкафу:

1. Набрать в асептических условиях, через резиновую пробку, шприцем раствор ^{153}Sm требуемой активности;
2. Произвести измерение активности шприца на дозкалибраторе;
3. Значение набранной активности заносят в протокол;
4. Промаркировать шприц для передачи процедурной медицинской сестре;
5. На готовый шприц надеть защитную свинцовую насадку и поместить в защитный контейнер;
6. Промаркировать контейнер со шприцем для передачи процедурной медицинской сестре;
7. Радиофармацевт передает расфасованный РФП с ^{153}Sm медицинской сестре.

Рекомендации после проведения СРНТ: Мониторинг клинического состояния с целью оценки паллиативного эффекта рекомендовано проводить начиная со 2 недели, с последующей оценкой через 1,5 и 3 месяца от момента введения РФП [4,12,21,34,35]. Осуществляется подробная консультация врачом. Для определения динамики костных метастазов повторное сканирование костей скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ выполняется через 1,5 и 3 месяца от начала лечения. При позитивном ответе на первое введение ^{153}Sm , повторное введение проводится не ранее чем 2 месяца после применения [19].

Меры предосторожности после СРНТ [27,30]:

- Контакты:
 - необходимо избегать тесного контакта с детьми и беременными женщинами в течение 14 дней после получения СРНТ;

- необходимо избегать контакта со взрослыми в течение 5 дней после получения СРНТ: контакт не должен превышать 1 часа, при контакте необходимо соблюдать дистанцию не менее 2 метров;
- необходимо исключить путешествия на самолете и длительные переезды на автомобиле в течение первых 48 часов после СРНТ;
- Беременность:
 - необходимо избегать половых контактов в течение 7 дней;
 - беременность противопоказана после СРНТ в течение 1 года;
 - лактация противопоказана после СРНТ в течение 14 дней;
- Личная гигиена:
 - пациентам следует рекомендовать соблюдать строгие правила гигиены, чтобы избежать заражения групп риска, пользующихся одним и тем же туалетом;
 - пациентов следует предупредить о том, что им следует избегать загрязнения нижнего белья или мест вокруг унитазов в течение 1 недели после инъекции;
 - сильно загрязненную одежду следует стирать отдельно;
 - после мочеиспускания рекомендуется двойной смыв в туалете;
 - пациентам следует мыть руки после мочеиспускания;
 - в случае загрязнения мочой пациентам следует обильно мыть руки холодной водой, не применяя механических средств очистки кожи (щётки, вехотки, скрабы);
 - мужчинам рекомендуется мочиться в сидячем положении;
 - поскольку выведение ^{153}Sm с мочой происходит быстро и происходит преимущественно в течение первых 8–12 часов после инъекции, в этот первый период следует соблюдать особую осторожность в отношении загрязнения мочи;

2.8. Индикаторы эффективности процедуры [4–6,8,9,12,17,22]:

- уменьшение болевого синдрома по данным вербальной описательной шкалы (verbal descriptor scale, VDS), числовой рейтинговой шкалы оценки боли (numeric rating scale, NRS), визуально-аналоговой шкалы боли (visual analogue scale, VAS);
- улучшение качества жизни по шкале Карновского и функционального статуса по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);
- снижение потребления анальгетиков, в том числе наркотических, и общей потребности в них;
- торможение прогрессирования костных метастазов по данным КТ, МРТ, ОСТ (снижение накопления в метастазах диагностических остеотропных РФП) [11];
- увеличение выживаемости пациентов при применении повторных курсов СРНТ, комбинированных схем введения РФП с ^{153}Sm с другими методами терапии костных метастазов [6,8,11,12,19,21,22,35,36].

Критерии эффективности СРНТ болевого синдрома [5]:

Ответ	Оценка ВАШ	Потребность в анальгетиках
-------	------------	----------------------------

Полный ответ	0 баллов (отсутствие боли)	без увеличения потребления анальгетиков; уменьшение потребления анальгетиков на 25% от основного курса или полный отказ от потребления анальгетиков.
Частичный ответ	уменьшение боли не менее 2 баллов относительно исходной оценки	без увеличения потребления анальгетиков; уменьшение потребления анальгетиков на 25% от основного курса без увеличения интенсивности боли.
Прогрессирование / отсутствие ответа	усиление боли на 2 и более баллов относительно исходной оценки	стабильное потребление анальгетиков; или увеличение потребления анальгетиков на 25% и более от основного курса.

3. Организационные аспекты внедрения протокола:

3.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Танатаров Саят Замамбекович, доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управление здравоохранения области Абай;
- 2) Атантаева Баян Жумагазыевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением радионуклидной терапии КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии» Управление здравоохранения области Абай;
- 3) Пак Лаура Алексеевна, доктор PhD, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой клинической онкологии и ядерной медицины им. профессора Д.Р.Мусинова НАО «Медицинский университет Семей»;
- 4) Тулеутаева Райхан Есенжановна, кандидат медицинских наук, профессор Российской академии естествознания, заведующая кафедрой фармакологии имени д.м.н. профессора М.Н. Мусина НАО «Медицинский университет Семей»;
- 5) Есболатова Назигуль Сайлаубайкызы – врач ядерной медицины КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии города Семей»;
- 6) Адильбаев Даурен Нурланович – руководитель службы радиационной безопасности КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии города Семей»;
- 7) Сарсекеев Асет Шакирович – инженер радиохимик медицины КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии города Семей».

3.2. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствуют.

3.3. Рецензенты: Адылханов Тасболат Алпысбесович, доктор медицинских наук, профессор Национального научного онкологического центра.

3.4. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через три года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых данных с уровнем доказательности.

3.5. Список использованной литературы.

1. Jong JMVD de, Oprea-Lager DE, Hooft L, et al. Radiopharmaceuticals for Palliation of Bone Pain in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to Bone: A Systematic Review. *European Urology*. 2016;70(3):416-426. doi:10.1016/j.eururo.2015.09.005
2. Nindra U, Lin P, Becker T, Roberts TL, Chua W. Current state of theranostics in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *J Med Imag Rad Onc*. Published online April 17, 2024:1754-9485.13658. doi:10.1111/1754-9485.13658
3. Bouzekraoui Y, Bentayeb F, Asmi H, Bonutti F. Comparison of image quality of different radionuclides technetium-99m, samarium-153, and iodine-123. *Indian J Nucl Med*. 2019;34(3):201. doi:10.4103/ijnm.IJNM_42_19
4. Correa-González L, Arteaga De Murphy C, Pichardo-Romero P, Pedraza-López M, Moreno-García C, Correa-Hernández L. 153Sm-EDTMP for Pain Relief of Bone Metastases from Prostate and Breast Cancer and Other Malignancies. *Archives of Medical Research*. 2014;45(4):301-308. doi:10.1016/j.arcmed.2014.03.006
5. Tsoucalas G, Sarafianou E, Galanos A, et al. Samarium-153Sm-EDTMP as an equivalent variant to pharmaceutical analgesic treatment. *Journal of BUON*. 2014;19(4):1083-1091.
6. Thapa P, Nikam D, Das T, Sonawane G, Agarwal JP, Basu S. Clinical Efficacy and Safety Comparison of ¹⁷⁷Lu-EDTMP with ¹⁵³Sm-EDTMP on an Equidose Basis in Patients with Painful Skeletal Metastases. *J Nucl Med*. 2015;56(10):1513-1519. doi:10.2967/jnumed.115.155762
7. Solodyannikova O, Danilenko V, National Cancer Institute, 22/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022, Ukraine, Sukach G, National Cancer Institute, 22/43 Lomonosova Str., Kyiv, 03022, Ukraine. ANALGESIC EFFECT OF VARIOUS RADIOPHARMACEUTICALS IN THE COMPLEX TREATMENT OF METASTATIC BONE DISEASE. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2021;26:562-572. doi:10.33145/2304-8336-2021-26-562-572
8. Kolesnikov-Gauthier H, Lemoine N, Tresch-Bruneel E, Olivier A, Oudoux A, Penel N. Efficacy and safety of 153Sm-EDTMP as treatment of painful bone metastasis: a large single-center study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(3):751-758. doi:10.1007/S00520-017-3885-3
9. Gallicchio R, Giacomobono S, Nardelli A, et al. Palliative treatment of bone metastases with samarium-153 EDTMP at onset of pain. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2014;32(4):434-440. doi:10.1007/S00774-013-0507-0
10. Guerra Liberal FDC, Tavares AAS, Tavares JMRS. Comparative analysis of 11 different radioisotopes for palliative treatment of bone metastases by computational methods. *Medical physics*. 2014;41(11). doi:10.1118/1.4897240

11. Wilky BA, Loeb DM. Beyond Palliation: Therapeutic Applications of ¹⁵³Samarium-EDTMP. *Clinical & experimental pharmacology*. 2013;3(3). doi:10.4172/2161-1459.1000131
12. Barai S, Gambhir S, Rastogi N, Mandani A, Siddegowda M. Effects of low-dose capecitabine on Samarium-153-EDTMP therapy for painful bone metastases. *Indian Journal of Nuclear Medicine : IJNM : The Official Journal of the Society of Nuclear Medicine, India*. 2015;30(2):111. doi:10.4103/0972-3919.152955
13. Rasulova N, Lyubshin V, Arybzhhanov D, Sagdullaev Sh, Krylov V, Khodjibekov M. Optimal Timing of Bisphosphonate Administration in Combination with Samarium-153 Oxabifore in the Treatment of Painful Metastatic Bone Disease. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2013;12(1):14. doi:10.4103/1450-1147.113939
14. Liberal FDCG, Tavares AAS, Tavares JMRS. Computational modeling of radiobiological effects in bone metastases for different radionuclides. *International journal of radiation biology*. 2017;93(6):627-636. doi:10.1080/09553002.2017.1294274
15. D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted “bone-seeking” radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56(6):538-543.
16. Barai S, Gambhir S, Rastogi N. Analgesic effect of combination therapy of samarium153-EDTMP and estramustine in prostate cancer patients with skeletal metastasis. *Internal medicine journal*. 2016;46:40-.
17. Ayati N, Aryana K, Jalilian A, et al. Treatment efficacy of ¹⁵³Sm-EDTMP for painful bone metastasis. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology*. 2013;1(1):27. doi:10.7508/AOJNMB.2013.01.006
18. Sharma S, Singh B, Koul A, Mittal BR. Comparative Therapeutic Efficacy of ¹⁵³Sm-EDTMP and ¹⁷⁷Lu-EDTMP for Bone Pain Palliation in Patients with Skeletal Metastases: Patients' Pain Score Analysis and Personalized Dosimetry. *Frontiers in Medicine*. 2017;4(MAY):46. doi:10.3389/FMED.2017.00046
19. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45(5):846-859. doi:10.1007/S00259-018-3947-X
20. Rubini G, Nicoletti A, Rubini D, Asabella AN. Radiometabolic treatment of bone-metastasizing cancer: from ¹⁸⁶rhenium to ²²³radium. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2014;29(1):1-11. doi:10.1089/CBR.2013.1549
21. Taheri M, Azizmohammadi Z, Ansari M, et al. ¹⁵³Sm-EDTMP and ¹⁷⁷Lu-EDTMP are equally safe and effective in pain palliation from skeletal metastases. *Nuklearmedizin*. 2018;57(5):174-180. doi:10.3413/Nukmed-0989-18-07
22. Alavi M, Khajeh-Rahimi F, Yousefnia H, et al. ¹⁷⁷Lu/¹⁵³Sm-Ethylenediamine Tetramethylene Phosphonic Acid Cocktail: A Novel Palliative Treatment for Patients with Bone Metastases. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*. 2019;34(5):280-287. doi:10.1089/cbr.2018.2683
23. El-Amm J, Freeman A, Patel N, Aragon-Ching JB. Bone-Targeted Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Evolving Paradigms. *Prostate Cancer*. 2013;2013:1-10. doi:10.1155/2013/210686

24. Autio KA, Pandit-Taskar N, Carrasquillo JA, et al. Repetitively Dosed Docetaxel and ¹⁵³Samarium-EDTMP as an Anti-Tumor Strategy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer*. 2013;119(17):3186. doi:10.1002/CNCR.28103
25. Крылов ВВ, Кочетова ТЮ. *Новые Возможности Радионуклидной Терапии При Метастазах в Кости*. Всероссийская научно-практическая конференция «Новые технологии в клинической медицине»; 2015. <http://www.palliamed.ru/files/download/file601.html>
26. Влодарчик Ш, Rasulova N, Arybzhhanov D, et al. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ САМАРИЕМ-153 ОКСАБИФОРМ В СОЧЕТАНИИ С БИСФОСФОНАТАМИ И ПРИ МОНОРЕЖИМЕ С ПОМОЩЬЮ ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ОСТЕОСЦИНТИГРАММ. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;0(1-2):32-38. doi:10.24060/2076-3093-2014-0-1-2-32-38
27. Белозерова МС, Кочетова ТЮ, Крылов ВВ. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ. *Злокачественные опухоли*. 2016;4(спецвыпуск):506-512. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-506-512
28. Baczyk M, Milecki P, Pisarek M, Gut P, Antczak A, Hrab M. A prospective randomized trial: a comparison of the analgesic effect and toxicity of ¹⁵³Sm radioisotope treatment in monotherapy and combined therapy including local external beam radiotherapy (EBRT) among metastatic castrate resistance prostate cancer (mCRPC) patients with painful bone metastases. *Neoplasma*. 2013;60(3):328-333. doi:10.4149/NEO_2013_044
29. Kairemo K, Rasulova N, Suslaviciute J, Alanko T. Radionuclide Treatment with ¹⁵³Sm-EDTMP is Effective for the Palliation of Bone Pain in the Context of Extensive Bone Marrow Metastases: A Case Report. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2014;2(2):131-134.
30. Parlak Y, Gumuser G, Sayit E. Samarium-153 therapy for prostate cancer: the evaluation of urine activity, staff exposure and dose rate from patients. *Radiation Protection Dosimetry*. 2015;163(4):468-472. doi:10.1093/RPD/NCU237
31. Tan HY, Yeong CH, Wong YH, et al. Neutron-activated theranostic radionuclides for nuclear medicine. *Nuclear Medicine and Biology*. 2020;90-91:55-68. doi:10.1016/j.nucmedbio.2020.09.005
32. Van Nuland M, Ververs TF, Lam MGEH. Dosing Therapeutic Radiopharmaceuticals in Obese Patients. *IJMS*. 2022;23(2):818. doi:10.3390/ijms23020818
33. Loebe T, Hettwig B, Fischer HW. Detection of long-lived europium-152 in samarium-153-lexidronam. *Applied radiation and isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*. 2014;94:40-43. doi:10.1016/J.APRADISO.2014.06.017
34. Małkowski B, Maruszak M, Dudek A, Wędrawski M, Szefer J. The influence of Sm-153 therapy on bone marrow function. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)*. 2016;20(5):385-388. doi:10.5114/wo.2016.64598
35. Valicenti RK, Pugh SL, Trabulsi EJ, et al. First Report of NRG Oncology/Radiation Therapy Oncology Group 0622: A Phase 2 Trial of

Samarium-153 Followed by Salvage Prostatic Fossa Irradiation in High-Risk Clinically Nonmetastatic Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2018;100(3):695-701. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.024

36. Heery CR, Madan RA, Stein MN, et al. Samarium-153-EDTMP (Quadramet®) with or without vaccine in metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized Phase 2 trial. *Oncotarget*. 2016;7(42):69014-69023. doi:10.18632/oncotarget.10883