

Пяти (26,3%) больным с профузным ректальным кровотечением дополнительно потребовалось применение местно гемостатических губок (спонгостан, тахокомб с фибриновым клеем и др.).

Продолжительность стационарного лечения больных с профузными кровотечениями после применения лучевой терапии РПЖ составляла 1,5–3 мес (в среднем 52 дня). Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, тяжелые формы лучевого повреждения мочевого пузыря или прямой кишки, осложнившиеся профузным кровотечением, следует расценивать как следствие превышения толерантности облучаемых сегментов этих органов. Целенаправленное местное и общее лечение с учетом патогенетических механизмов лучевого повреждения позволяет добиться положительных результатов и у таких сложных для реабилитации больных.

*Литература*

1. Lebesque J., Koper P., Slot A. et al. Acute and late GI and GU toxicity after prostate irradiation to doses of 68 Gy and 78 Gy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 57: 152.  
2. Sydes M.R., Stephens R.I., Moore A.R. et al. Implementing the UK Medical Research Council (MRC) RTOI trial:

methods and practicalities of a randomized controlled trial of conformal radiotherapy in men with localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 72: 199–211.  
3. Аспекты клинической дозиметрии, 2000.  
4. Бардычев М.С., Терехов О.В. Лучевые циститы и их лечение с применением

гепона – иммуномодулятора с противовоспалительной активностью. *Фарматека* 2004; 12: 65–8.  
5. Kaneda T., Akita S., Usami Y. et al. Clinical radio-protective anti-inflammatory effects by superoxide dismutase. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1984, 19: 811–9.

## **Эффективность повторных курсов системной лучевой терапии (<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>) при метастатическом раке предстательной железы**

**Е.Н. Киселев, Л.И. Корытова, М.И. Карелин**

*ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург*

**EFFICIENCY OF REFRESHER COURSES OF SYSTEMIC (<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>) RADIOTHERAPY FOR METASTATIC PROSTATE CANCER**

*Ye.N. Kiselev, L.I. Korytova, M.I. Karelin*

*Central Research Institute of Radiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint Petersburg*

*For patients with metastatic prostate cancer, palliative treatment is largely based on relief of skeletal pain. To evaluate a palliative effect and to reveal the positive and negative effects of a refresher course of systemic radiotherapy with strontium-89 chloride (<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>), the authors assessed the results of comprehensive examination and the parameters of life quality in patients with metastatic prostate cancer who had taken 2–3 courses of systemic (<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>) radiotherapy.*

**Материал и методы**

Работа основана на результатах комплексного клинического, лабораторного и лучевого обследования 172 больных, получавших лечение в клинике ФГУ ЦНИРРИ МЗ и СР РФ в период с 1999 г. по 2003 г. по поводу рака предстательной железы (РПЖ) IV стадии.

Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 58 человек, получивших комбинированное лечение с включением 2 курсов системной лучевой терапии (СЛТ), и 14 пациентов, получивших 3 курса СЛТ хлоридом стронция-89 («Медрадиофармпрепарат», Россия) или препаратом метастрон («Amersham International», Великобритания). Контрольная группа состояла из 100 человек после однократной СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>.

Средний возраст больных составлял 64 года (47–84 года), первичный диагноз – РПЖ T2N0–XМ1.

Все пациенты подвергались общему клиническому обследованию до лечения, через 3, 6 и 9 мес после него. Обследование включало сбор анамнеза, исследование объективного статуса, а также общепринятые лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки болевого синдрома и определения степени ограничения подвижности у пациентов применялись рекомендованные ВОЗ шкалы – вербальных оценок (ШВО), регистрации болей (ШРБ), общей активности пациента (ШОАП).

При статистической обработке рассчитывали средние арифметические величины, среднеквадратичную ошибку среднего арифметического, асимметрию и эксцесс. Распределение считали близким к нормальному, если среднее арифметическое выборки было близким к своему значению и медиане, а абсолютные значения эксцесса и асимметрии по модулю не превыша-

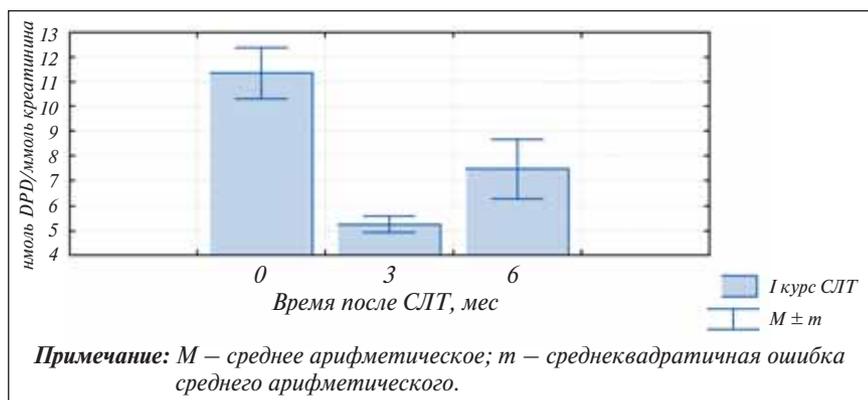


Рис. 1. Динамика уровня пирилинкса-Д после 1-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>

ли 2,0. Статистическая гипотеза считалась достоверной при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Оценка значимости различий средних значений показателя осуществлялась с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок, а также непараметрического U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни для независимых выборок. Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартных программ статистического анализа.

**Результаты и обсуждение**

Сравнение клинико-лабораторных показателей в контрольной и основной группах до 1, 2 и 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> выявило лейко- и тромбоцитопению до 2-го и 3-го курса, связанную с гематологической токсичностью <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> после предыдущих введений. Показатели эритроцитов и гемоглобина в основной и контрольной группах оставались в пределах нормы ( $p > 0,05$ ). Через 3 мес после 1, 2 и 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> не определялось различия показателей периферической крови ( $p > 0,05$ ). Через 6 мес после 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> наблюдалось снижение количества эритроцитов ( $2,99 \pm 0,15 \times 10^{12}/л$ ) и гемоглобина ( $95,00 \pm 6,33 г/л$ ) по сравнению с исходными данными. Количество лейкоцитов и тромбоцитов через 6 мес после СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ). Через 9 мес после 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> определялись достоверная тромбоцитопения ( $96,70 \pm 24,67 \times 10^9/л$ ), эритропения ( $2,42 \pm 0,18 \times 10^{12}/л$ ) и снижение уровня гемоглобина ( $84,00 \pm 8,53 г/л$ ) по сравнению с предыдущими сроками наблюдения. Содержание лейкоцитов через 9 мес после СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> достоверно не различалось ( $p > 0,05$ ).

Для оценки степени гематологической токсичности в контрольной и основной группах были использованы рекомендации ВОЗ по стадированию острых и подострых проявлений токсичности (1979).

При сравнении степени гематологической токсичности через 3 и 6 мес после 1-го и 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> выявлялись более длительная лейкопения и

тромбоцитопения после 2-го введения <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> (6 мес).

В контрольной и основной группах до 1, 2 и 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> было выявлено увеличение уровня простатической фосфатазы (ПФ), общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и пирилинкса-Д. В основной группе после 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> во всех точках исследования наблюдалось повышение уровня общей ЩФ и ПФ. Уровень кальция, ионизированного кальция и фосфора после 1-го и 2-го введения <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> оставался в пределах стандартных норм.

После 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> определялась достоверность различия ПФ через 6 ( $4,97 \pm 1,17 Ед/л$ ) и 9 мес ( $11,93 \pm 6,90 Ед/л$ ) после лечения, что было обусловлено увеличением ее уровня ( $p < 0,05$ ). Уровень общей ЩФ до и после СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> не изменился ( $p > 0,05$ ). При оценке показателей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани после 1-го и 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> определялось различие уровней ПФ и общей ЩФ через 6 мес после лечения ( $p < 0,05$ ). Показатели кальция и фосфора после лечения оставались в пределах нормы и достоверно не различались ( $p > 0,05$ ). Сравнение активности общей ЩФ до ( $970,30 \pm 285,63 Ед/л$ ), через 3 ( $431,20 \pm 68,13 Ед/л$ ) и 6 мес ( $550,50 \pm 217,07 Ед/л$ ) после 3-го курса не выявило различия ( $p > 0,05$ ) с показателями после 1-го введения СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>.

Исследование уровня пирилинкса-Д через 3 ( $5,25 \pm 0,33$  нмоль DPD/ммоль креатинина) и 6 мес ( $7,48 \pm 1,19$  нмоль DPD/ммоль креатинина) после 1-го курса обнаружило его достоверное понижение по сравнению с результатами до ( $11,35 \pm 1,03$  нмоль DPD/ммоль креатинина;  $p < 0,05$ ; рис. 1) проведения СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>.

Наблюдалась тенденция к уменьшению активности общей ЩФ через 3 и 9 мес после 2-го курса, через 3 и 6 мес после 1-го и 3-го курса и увеличению через 6 мес после 2-го курса и 9 мес после 1-го и 3-го курса ( $p > 0,05$ ).

Остеосцинтиграфия была выполнена 98 (98%) пациентам контрольной группы, 52 (52%) больным до 2-го курса и 11 (11%) до 3-го введения <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>. Диагноз метастатического поражения скелета был поставлен у 94 (94%) пациентов.

После 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> выявлены достоверные различия в максимальном накоплении радиофармпрепарата (РФП) через 6 мес ( $p < 0,05$ ), прослеживалась тенденция к уменьшению количества скинтиграфических очагов гиперфиксации через 3 мес ( $10,30 \pm 1,78$ ) и увеличению через 6 ( $15,70 \pm 2,68$ ) и 9 мес ( $15,90 \pm 5,58$ ;  $p > 0,05$ ). После 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> наблюдалась тенденция к уменьшению количества скин-

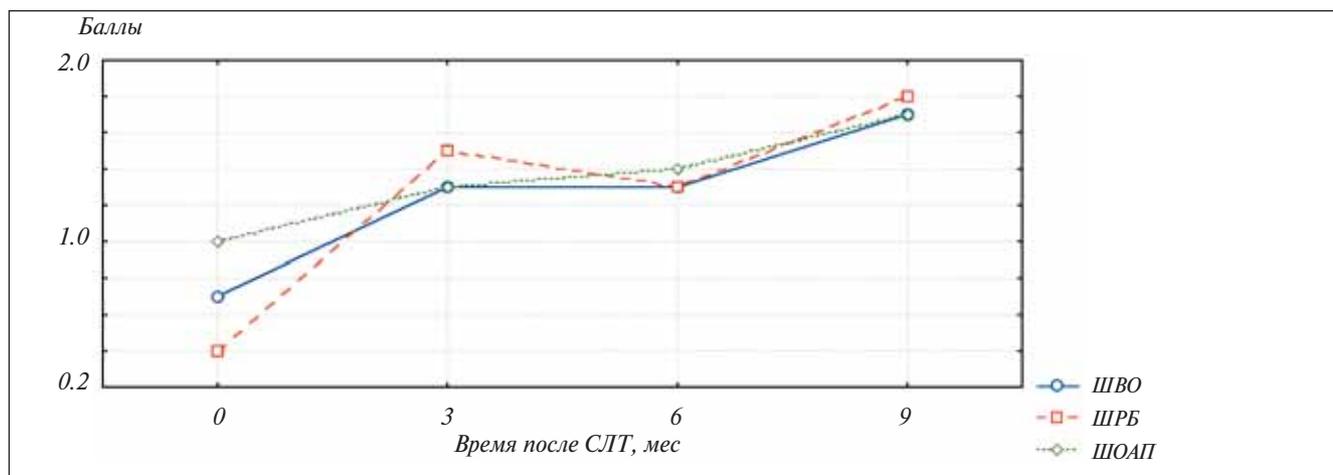


Рис. 2. Динамика ШВО, ШРБ, ШОАП после 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>

тиграфических очагов гиперфиксации через 3 (15,20 ± 3,67), 6 (13,30 ± 5,27) и 9 мес (9,70 ± 1,73), увеличению уровня максимального и минимального накопления РФП через 3 мес и уменьшению через 6 и 9 мес после лечения ( $p > 0,05$ ).

Сравнение количества остеосцинтиграфических очагов гиперфиксации после 1, 2 и 3-го курса не выявило различия ( $p > 0,05$ ) во всех точках исследования, за исключением показателя через 9 мес (9,70 ± 1,73) после 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>. Наблюдалась тенденция к их уменьшению через 3 мес после 2-го курса, через 6 и 9 мес после 1-го и 3-го введения ( $p > 0,05$ ). Через 6 мес после 2-го введения и 9 мес после 1-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> определялась тенденция к увеличению количества остеосцинтиграфических очагов гиперфиксации.

У больных РПЖ IV стадии в контрольной группе до лечения при сравнении с основной группой определялось достоверное увеличение показателей ШВО, ШРБ и ШОАП ( $p < 0,05$ ).

Сопоставление показателей ШВО, ШРБ и ШОАП в основной группе после 2-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> выявило увеличение показателей через 3 и 9 мес после введения ( $p < 0,05$ ). Через 6 мес (1,30 ± 0,34 балла) определялись тенденция к уменьшению показателей ШРБ ( $p < 0,5$ ), а также отсутствие изменений ШВО (1,30 ± 0,29 балла;  $p > 0,05$ ) и увеличение ШОАП (1,40 ± 0,16 балла;  $p > 0,05$ ; рис. 2).

В основной группе через 3 мес после 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> наблюдалось достоверное увеличение показателей ШРБ и ШОАП ( $p < 0,05$ ), а также недостоверное — ШВО ( $p > 0,05$ ). Через 6 мес определялась тенденция к уменьшению показателей ШВО (1,00 ± 0,18 балла), ШРБ (0,90 ± 0,33 балла) и ШОАП (1,40 ± 0,30 балл;  $p > 0,05$ ).

Сравнение показателей ШРБ и ШОАП в контрольной и основной группах после СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> выявило достоверное увеличение ШРБ через 3 мес после введения <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> и ШОАП через 9 мес после 3-го курса СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ). Во всех остальных точках исследования

различия показателей ШВО, ШРБ и ШОАП не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Средняя продолжительность жизни в контрольной и основной группах после СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> составляла от 24,73 ± 1,78 до 30,13 ± 4,71 мес. Средняя продолжительность жизни у больных контрольной и основной групп после 1, 2 и 3-го курса СЛТ достоверно не различалась ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, повторные курсы СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> являются малоэффективным профилактическим способом воздействия на качество жизни при метастазах РПЖ, так как определяется увеличение болевого синдрома (1,30 ± 0,23 балла), потребности в анальгетиках (1,50 ± 0,40 балла) и степени ограничения подвижности (1,30 ± 0,18 балла) через 3 мес после лечения. Динамика показателей кальция, ионизированного кальция, фосфора и ПФ как критериев, отражающих изменения костных метастазов после повторных курсов СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>, является малоинформативной. Уровень маркера костной резорбции пирилинкса-Д понижается через 3 (5,25 ± 0,33, нмоль DPD/ммоль креатинина) и 6 мес (7,48 ± 1,19 нмоль DPD/ммоль креатинина) после СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>, что позволяет использовать его в качестве критерия оценки изменений костных метастазов. Повторные курсы СЛТ (<sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>) рекомендуется проводить через 6–9 мес после первого введения при отсутствии эффекта от паллиативного лечения (гормонотерапия, локальная лучевая терапия, химиотерапия). Показаниями для их назначения являются: ухудшение качества жизни (болевого синдром), повышение уровня пирилинкса-Д и общей ЩФ, увеличение количества скнтиграфических очагов и уровня накопления РФП в костных метастазах. Отсутствие болевого синдрома и тромбоцитопения (<170x10<sup>9</sup>/л) являются абсолютными противопоказаниями к назначению повторных курсов СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub>. Проведение повторных курсов СЛТ <sup>89</sup>SrCl<sub>2</sub> не способствует увеличению средней продолжительности жизни больных (25,89 ± 2,25 мес) генерализованным РПЖ.