

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616-006.04-085.849-033.2:616.71-009.7

Р.И. Габуня, А.Д. Рыжков, Н.В. Кочергина, С.В. Ширяев,
О.Г. Зимина

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ ^{89}Sr -СТРОНЦИЙ-ХЛОРИДОМ

НИИ клинической онкологии

Одним из проявлений тяжести больных с метастазами в кости рака различных локализаций (предстательной железы, молочной железы и др.) является болевой синдром. Боли встречаются в 30—70% случаев с первично установленным диагнозом рака. Боли в костях приводят к иммобилизации, способствуют развитию тревоги, депрессии и значительно снижают качество жизни пациентов. Имеющийся арсенал анальгетиков, гормонов, химиотерапевтических средств лишь временно снижает боли у 50% больных. Частичный или полный обезболивающий эффект достигается у 70—80% больных после внешней лучевой терапии одиночных метастатических очагов.

В настоящее время как альтернатива внешней лучевой терапии стало применение внутрикостного облучения с помощью радиоактивных изотопов, тропных к костной ткани. К таким радионуклидам относятся ^{89}Sr , ^{135}Sm и ^{186}Re . Из перечисленных радионуклидов наиболее широкое применение получил ^{89}Sr -хлорид, так как этот препарат является чистым бета-излучателем и может применяться в амбулаторных условиях.

Терапевтический эффект ^{89}Sr -хлорида основан на непосредственном действии бета-частиц стронция на костные метастазы. При внутривенном введении ^{89}Sr -хлорида этот нуклид как аналог кальция избирательно внедряется в минеральную матрицу кости. При этом в метастатических депозитах, где происходит активный остеобластический процесс, остается от 20 до 80% введенной активности в течение 100 дней. Непоглощенное количество радиофармпрепарата (РФП) выводится с мочой в течение 7—14 дней после инъекции. По данным G. Blake и соавт. [1], при введении больному 148 МБк ^{89}Sr -хлорида общая поглощенная доза колеблется от 1,3 до 64 Гр, в зависимости от количества и объема поражения метастазами костной ткани.

При лечении костных метастазов с помощью ^{89}Sr -хлорида 360 больных раком простаты, молочной железы и др. получили положительный эффект в виде полного исчезновения болей у 22% больных, значительного снижения болевого синдрома у 70—80% [2—4]. Снижение болей начиналось в период с 10-го до 20-го дня после инъекции препарата и достигало максимума через 6 нед. Эффект лечения сохранялся в течение 6 мес. При возобновлении болей или при появлении новых болевых участков повторный курс лечения проводился через 3 мес после начала лечения в той же дозе.

Наш опыт применения ^{89}Sr -хлорида основан на лечении 51 больного: рак простаты — 25, молочной железы — 16, легкого — 3, с невыявленным первичным очагом — 3, с другими локализациями опухолей с множественными метастазами в кости — 4. Показанием для назначения ^{89}Sr -хлорида служили

R.I.Gabunia, A.D.Ryzhkov, N.V.Kochergina, S.V.Shiryayev,
O.G.Zimina

^{89}Sr STRONTIUM CHLORIDE TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH BONE METASTASES

Institute of Clinical Oncology

Pain is a common disease manifestation in patients with bone metastases of different cancer sites (prostate, breast, etc.). 30–70% of cases with primary cancer suffer from pain. Bone pain leads to immobilization, anxiety, depression and decreases considerably quality of life of cancer patients. Available analgesics, hormones and other groups of drugs provide but temporal pain control in 50% of the patients. External radiotherapy of solitary metastatic tumors induces partial or complete analgesic effect in 70–80% of the patients.

Intraosteal irradiation with bone-tropic radioactive isotopes is a modern alternative of external radiotherapy. The irradiation is performed using ^{89}Sr , ^{135}Sm and ^{186}Re . ^{89}Sr chloride is most widely used because it is a pure beta-emitter and may be administered outpatiently.

^{89}Sr strontium chloride effect is based on direct action of strontium beta-particles on bone metastases. After intravenous administration this nuclide is selectively uptaken by bone mineral matrix as a calcium analogue. Metastatic deposits in which active osteoblastic process proceeds retain 20% to 80% of radioactivity for 100 days. Non-absorbed radionuclide is excreted in urine within 7–14 days after administration. According to G.Blake et al. [1] administration of ^{89}Sr chloride at 148 MBq provides a total absorbed dose of 1.3 to 64 Gy depending upon metastasis number and volume of metastatically affected bone.

^{89}Sr chloride radiotherapy of 360 patients with bone metastases of prostate and breast cancer resulted in complete pain disappearance in 22% and considerable pain relief in 70–80% of patients [2–4]. Amelioration of pain started between days 10 and 20 from drug administration and reached maximum after 6 weeks. Treatment effect was preserved for 6 months. Treatment was repeated at the same dosage at 3 months in cases with reappearance of pain or appearance of new painful lesions.

We have an experience in the ^{89}Sr chloride treatment of 51 patients including 25 with prostate cancer, 16 with breast cancer, 3 with lung cancer, 3 with metastases of unknown origin and 4 with other cancer sites and multiple bone metastases. Indications of ^{89}Sr chloride radiotherapy were pain, scintigraphic and x-ray evidence of bone metastases and adequate hematological parameters (WBC 3,500 or higher, platelets 150,000). All the patients received surgical or chemohormonal treatment before ^{89}Sr chloride radiotherapy. Patients with solitary metastases received external irradiation at 4 Gy, 5–7 sessions, to a total tumor dose 20–28 Gy.

The purpose of this study was to assess effect of treatment with ^{89}Sr chloride at 150 MBq on metastatic lesion number and volume, scintigraphic and x-ray changes after treatment against baseline.

наличие болевого синдрома, метастатических очагов на скинтиграммах и рентгенограммах и адекватная гематологическая картина (лейкоциты — не менее 3,5 тыс., тромбоциты — 150 тыс.). Все больные до применения ^{89}Sr -хлорида были оперированы или получали химиогормонотерапию. При солитарных метастазах пациенты получали наружное облучение по 4 Гр 5—7 сеансов, СОД 20—28 Гр.

Целью исследования были: оценка эффективности лечения ^{89}Sr -хлоридом активностью 150 МБк, в зависимости от количества и объема метастатического очага; изменение скинтиграфических и рентгенографических показателей после лечения по сравнению с исходными.

^{89}Sr -хлорид («Медрадиопрепарат», Москва) активностью 150 МБк в 4,0 мл раствора вводился внутривенно. 38 больных получили один и 12 — два курса лечения. Пациентам с литическими метастазами назначали бифосфонаты, способные ингибировать резорбцию костной ткани и увеличение захвата ^{89}Sr -хлорида. Исследование проводилось непосредственно перед введением ^{89}Sr -хлорида, через 2—3 нед и 6 мес и более после начала лечения. До лечения болевой синдром был резко выражен у 30 пациентов, умеренно — у 9, слабо — у 11. Синдром Корновского составлял 60—80%. После приема ^{89}Sr -хлорида через 2—3 нед боли прошли у 18, уменьшились у 32 больных. Через 3 мес повторно исследовали 21 больного, из них 10 жалоб не предъявляли, 11 отмечали незначительные боли. На скинтиграммах и рентгенограммах у 12 пациентов с обширными метастазами количество патологических очагов и их объем уменьшились, у 9 — стабилизировались, у 2 больных раком простаты с повышением титра простатического антигена (ПСА) до 400—500 нг/мл увеличилось количество метастазов в кости.

Результаты лечения костных метастазов ^{89}Sr -хлоридом представлены в таблице. На рис. 1 и 2 представлены скинтиграммы и рентгенограммы костей таза больной Ф., 50 лет, с диагнозом: рак правой молочной железы с метастазами в кости. Состояние после радикальной мастэктомии, лучевой терапии и иммунотерапии. Объективно отмечались боли в позвоночнике, костях таза. При скинтиграфии скелета определялись очаги гиперфиксации РФП (^{99}Tc -технефора) в СVII и ТI позвонках, медиальных отделах крыльев подвздошных костей. Рентгенологически определялись очаги смещенной деструкции в указанных костных

Таблица

Результаты лечения костных метастазов ^{89}Sr -хлоридом
Results of ^{89}Sr chloride radiotherapy for bone metastases

Диагноз	Число больных	Характер основного заболевания			Боль по шкале до лечения	Состояние через 2 нед после приема	Длительность эффекта лечения	
		х/л	х/г	х			3-4 мес	более 6 мес
Рак предстательной железы Prostate cancer	51	22	29	-	(+++)-3 (++)-20 (+)-20 (-)-8	(++)-14 (+)-22 (-)-15	(+)-12 (-)-22	(+)-4 (-)-22 (х)-3
Рак молочной железы Breast cancer	29	20	-	9	(+++)-4 (++)-17 (+)-8	(++)-3 (+)-19 (++)-3	(+)-5 (-)-11	(+)-2 (+)-11
Рак легкого Lung cancer	3	3	-	1	(+++)-0 (++)-3	(+)-2 (-)-1	(+)-1 (-)-1	(-)-2
Опухоли других локализаций Other	5	4	-	1	(+++)-1 (++)-4	(++)-3 (-)-2	(+)-2 (х)-1	(-)-3 (х)-2
Итого Total	88	49	29	11				
Diagnosis	No.of patients	c/r	c/h	c	Pain severity at baseline	Pain sever- ity at 2 weeks after treatment	3-4 months	more than 6 months
		Treatment					Duration of response	

Примечание. Боль по шкале: (+++) — очень сильная, (++) — сильная, (+) — умеренная, (—) — отсутствует, (x) — умершие.
 Характер лечения: х/л — химиолучевая терапия, х/г — химиогормональное лечение, х — химиотерапия.

Note. Pain severity: (+++) extremely severe, (++) severe, (+) moderate, (—) no pain, (x) death.
 Treatment: c/r, chemoradiotherapy; c/h, chemohormonotherapy; c, chemotherapy.

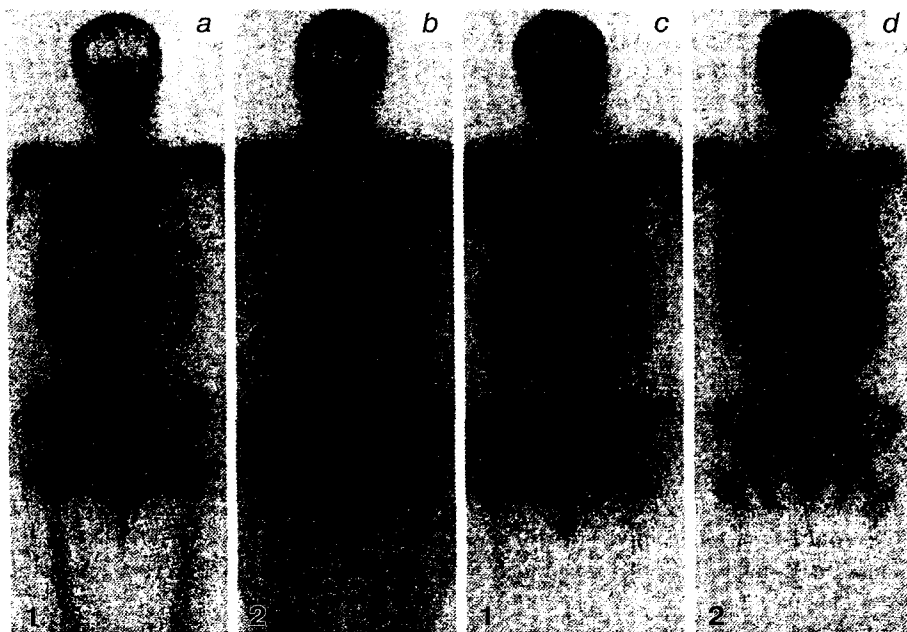


Рис. 1. Скинтиграммы больной Ф., 50 лет.

Здесь и на рис. 3—4: а—б — до лечения, с—д — после лечения; 1 — передняя проекция, 2 — задняя проекция. Объяснение в тексте.

Fig. 1. Scintigram of patient F., age 50 years.

Here and in figs. 3-4: a-b, at baseline; c-d, after treatment; 1, frontal view; 2, rear view. For explanation see the text.

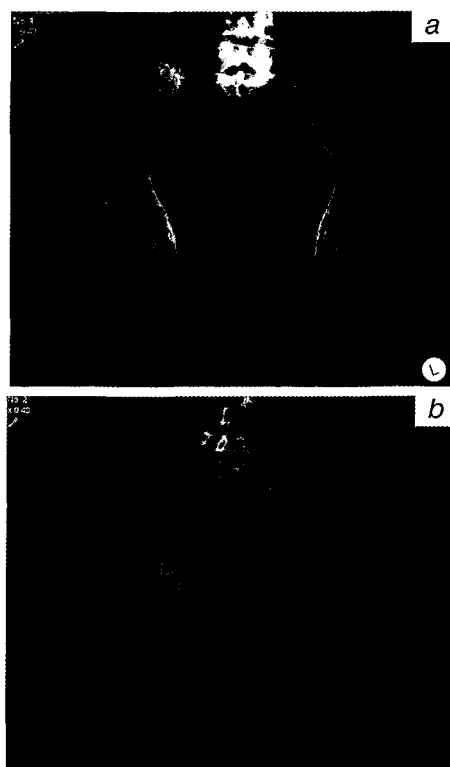


Рис. 2. Рентгенограмма костей таза той же больной.

Здесь и на рис. 5—6: *a* — до лечения, *b* — после лечения. Объяснение в тексте.

Fig.2. X-ray of pelvic bone, the same patient. Here and in figs. 5-6: *a*, at baseline; *b*, after treatment. For explanation see the text.

структурах. При контрольных исследованиях скинтиграфически отмечается снижение уровня накопления и уменьшение их площади. Рентгенологически отмечается увеличение пластического компонента, соответствующее репарации.

На рис. 3 представлены скинтиграммы больного П., 62 лет, с диагнозом: рак простаты, состояние после гормонального лечения (золадекс + флуцином), на фоне которого уровень ПСА снизился со 100 до 0,9 нг/мл. Однако развились боли в ребрах, позвоночнике, костях таза. Больному проведен курс лечения ^{89}Sr -хлоридом. В динамике отмечается значительное снижение уровня накопления индикатора в очагах поражения с одновременным сокращением их площади. Боли прекратились.

На рис. 4—6 приведены скинтиграммы и рентгенограммы больного Р., 60 лет, с диагнозом: рак простаты. Специфического лечения больной не получал. Скинтиграфически при первичном обследовании выявлены очаги гиперфиксации РФП в костях свода черепа, отдельных ребрах, позвоночнике, костях таза. При рентгенографии отмечалась преимущественно остеобластическая деструкция костной ткани в выявленных при скинтиграфии очагах. В связи с болевым синдромом больному был проведен курс терапии ^{89}Sr -хлоридом.

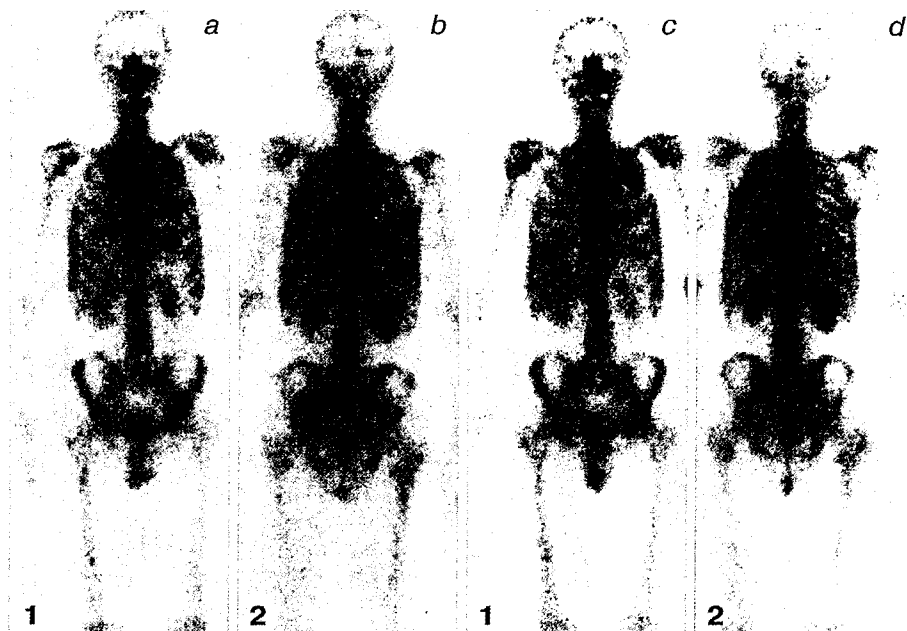


Рис. 3. Скинтиграммы больного П., 62 лет. Объяснение в тексте.

Fig.3. Scintigram of patient P., age 62 years. For explanation see the text.

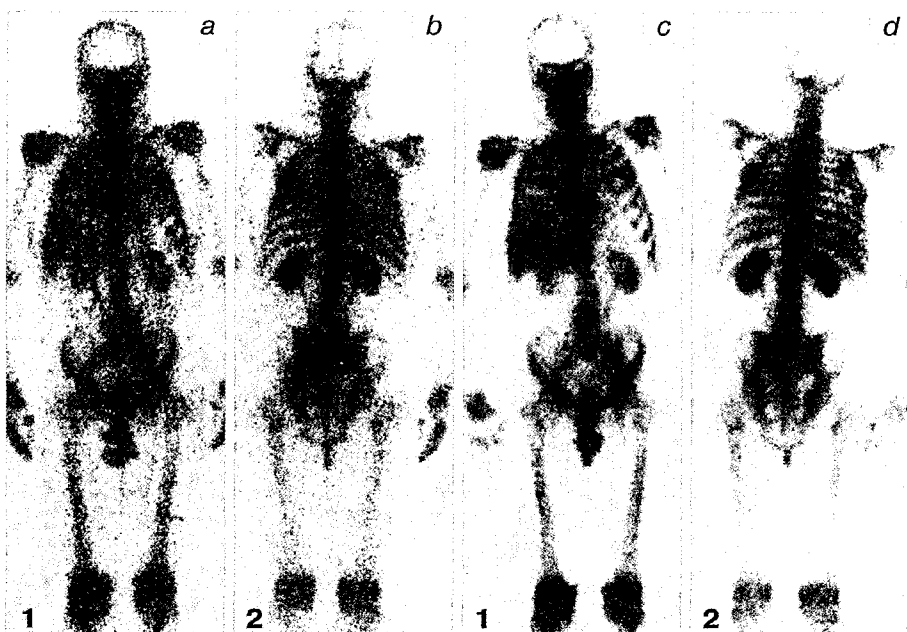


Рис. 4. Скинтиграммы больного Р., 60 лет. Объяснение в тексте.

Fig.4. Scintigram of patient R., age 60 years. For explanation see the text.

^{89}Sr chloride (Medradiopreparat, Moscow) at 150 MBq in 4.0 ml solution was administered intravenously. 38 patients received one and 12 received two treatment cycles. Patients with lytic metastases also received biphosphonates to inhibit bone resorption and enhance ^{89}Sr chloride uptake. Assessments were made immediately before ^{89}Sr chloride administration, at 2-3 weeks, 6 months and more after treatment start. At baseline pain was assessed as severe in 30, moderate in 9 and mild in 11 patients. The patients' Kornofsky performance status was

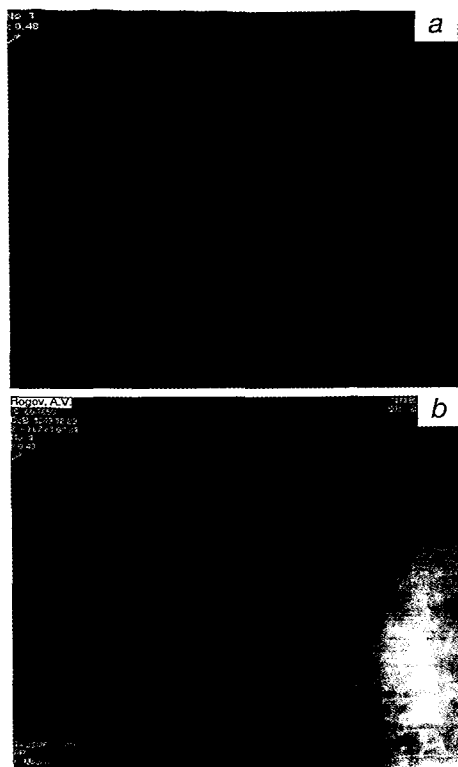


Рис. 5. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника и правых ребер того же больного.

Объяснение в тексте.

Fig.5. X-ray of thoracic spine and right ribs of the same patient.

For explanation see the text.

При контрольном обследовании через 3 мес боли исчезли, а на скинтиграммах отмечено уменьшение уровня накопления РФП. Рентгенологически существенной динамики за этот период не выявлено.

Результаты исследования показали, что ^{89}Sr -хлорид является эффективным средством системной лучевой терапии и в сочетании с внешним локальным облучением или химиогормонотерапией обеспечивает не только снятие болевого синдрома, но и частично регрессию метастазов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Blake G. M., Zivanovic M. A., Blaquiére R. M. et al. //J. Nucl. Med. — 1988. — N 2999. — P. 547—557.
2. Robinson R. G., Blake G. M., Preston D. E. //J. Nucl. Med. Biol. — 1989. — Vol. 9, N 2. — P. 271—281.
3. Breen S. L., Powe J. E., Porter A. T. //J. Nucl. Med. — 1992. — Vol. 33, N 7. — P. 1316—1323.
4. Berna L., Carrio I., Alonso C. et al. //Eur. J. Nucl. Med. — 1995. — Vol. 22, N 3. — P. 1101—1104.

Поступила 19.03.01 / Submitted 19.03.01

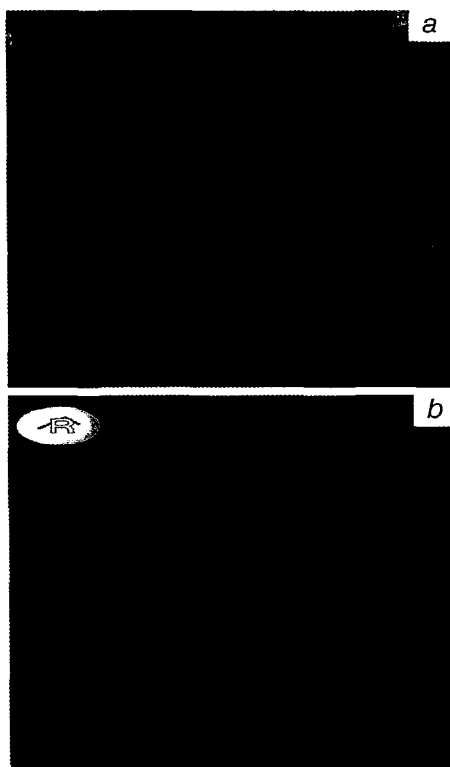


Рис. 6. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника того же больного.

Объяснение в тексте.

Fig.6. X-ray of lumbar spine of the same patient.

For explanation see the text.

60-80%. At 2-3 weeks after ^{89}Sr chloride administration pain disappeared in 18 and ameliorated in 32 patients. Repeated assessments were performed at 3 months in 21 patients of whom 10 had no complaints and 11 reported mild pain. Scintigrams and x-ray films of patients with massive metastatic involvement demonstrated decrease in number and volume of metastatic lesions in 12, stabilization in 9 and increased number of bone metastases in 2 prostate cancer cases with PSA elevation up to 400-500 ng/ml.

Results of ^{89}Sr chloride therapy of bone metastases are summarized in the table.

Figures 1 and 2 demonstrate skeleton scintigrams and x-ray films of patient F, a 50-year old female with the diagnosis of right breast cancer with bone metastases after radical mastectomy, radiotherapy and immunotherapy. The patients complained of spine and pelvic bone pain. Bone scintigraphy identified radiopharmaceutical ^{99}Tc -technetate hyperfixation in CVII and TI vertebrae, medial segments of iliac wings. X-ray found mixed destruction foci in the above-mentioned structures. Check scintigraphy discovered deposition level and area to decrease. There was an increase in plastic component corresponding to repair by x-ray.

Fig.3 presents scintigrams of patient P, a 62-year old male, with prostate cancer after hormonal therapy (zoladex+flucinom) resulting in PSA decrease from 100 ng/ml to 0.9 ng/ml. However the patient developed rib, spine and pelvic bone pain. The patient was given ^{89}Sr chloride treatment resulting in a considerable fall of indicator radioactivity in the lesions and reduction in their area. Pain disappeared.

Figures 4-6 demonstrate scintigrams and x-ray films of patient R., a 60-year old male with prostate cancer. This patient received no specific treatment. First scintigraphy identified radiopharmaceutical hyperfixation in the skull-cap, some ribs, spine, pelvic bones. X-ray found predominantly osteoblastic bone destruction in the foci identified scintigraphically. The patient received ^{89}Sr chloride therapy for pain. At check assessment at 3 months the patient presented with pain disappearance and decrease in radiopharmaceutical level by scintigraphy. There were no significant x-ray changes.

Our study demonstrated that ^{89}Sr chloride is an effective systemic radiotherapy that in combination with external irradiation or chemohormonal therapy results both in amelioration of pain and partial regression of metastases.