

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ ХЛОРИДА СТРОНЦИЯ-89

А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня, С.В. Ширяев, В.В. Брюзгин, Н.В. Кочергина
ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

89STRONTIUM CHLORIDE TREATMENT FOR PAIN SYNDROME IN BREAST CANCER METASTASIZING TO THE BONE

A.D. Ryzhkov, R.I. Gabunia, S.V. Shiryaev, V.V. Bryuzgin, N.V. Kochergina
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Objective: to evaluate the clinical effect of 89strontium chloride ($^{89}\text{SrCl}_2$) in the treatment of pain syndrome in breast cancer metastasizing to the bone.

Materials and methods. 168 patients with different tumors metastasizing to the bone were examined. The analgesic effect of $^{89}\text{SrCl}_2$ was evaluated in different variants of bone tissue lesion.

Results. Its analgesic effect was noted in 74% of patients. The best results were achieved in the osteoplastic and mixed forms of the lesion; the efficacy of the agent slightly decreases in osteolytic lesion. A correlation has been found between the efficiency of analgesic treatment and the osteoscintigraphic pattern. $^{89}\text{SrCl}_2$ promotes partial bone tissue reparation.

Conclusions. $^{89}\text{SrCl}_2$ is an effective analgesic agent in treating metastatic bone system lesion and indicated for its use in combination with other treatments and, in some cases, it promotes bone tissue reparation.

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин в структуре заболеваемости злокачественными опухолями занимает первое место. За последние 15 лет отмечены двукратное увеличение уровня заболеваемости и тенденция к дальнейшему повышению этого показателя [1].

РМЖ имеет особенную предрасположенность к развитию метастазов в кости. До 90% аутопсий пациентов с РМЖ выявляют метастазы в кости. Значитель-

ный процент больных имеет метастазы только в кости и ни в какие другие органы [2, 3].

Одной из основных причин преимущественного поражения метастазами РМЖ костей скелета является секреторная активность клеток РМЖ, позволяющая создать в костной ткани максимально благоприятные возможности для роста и развития метастазов.

Метастатическое поражение костей является грозным проявлением опухолевого процесса. Основным клиническим проявлением поражения костей является болевой синдром, нарастающий по мере прогрессирования процесса, резко снижающий качество жизни, способствующий развитию тревоги, депрессии и приводящий к стойкой инвалидизации. Наличие болей отмечают 30–70% больных с установленным метастатическим поражением костей. Как показывает практика, объективный лечебный эффект при лекарственной терапии распространенного РМЖ достигается сравнительно часто, в то же время частота объективного эффекта при костных метастазах ниже.

Гамма-терапия давно и прочно заняла свое место как эффективный способ борьбы с метастазами в кости. Однако при множественном поражении костей, что часто имеет место, применение лучевого лечения ограничено ввиду невозможности облучения практически всех отделов скелета [4].

Применение ненаркотических и наркотических анальгетиков дает лишь временный эффект.

Вышесказанное диктует необходимость поиска дополнительных способов борьбы с болью. В последнее десятилетие в клинической практике для лечения болевого синдрома стали использоваться некоторые радиофармпрепараты (РФП), тропные к костной ткани. К таковым относятся ^{89}Sr -хлорид, ^{153}Sm -оксабифор, ^{186}Re -ГЭДФК (гидроксиэтилдифосфоновая кислота) и некоторые другие. Из пере-

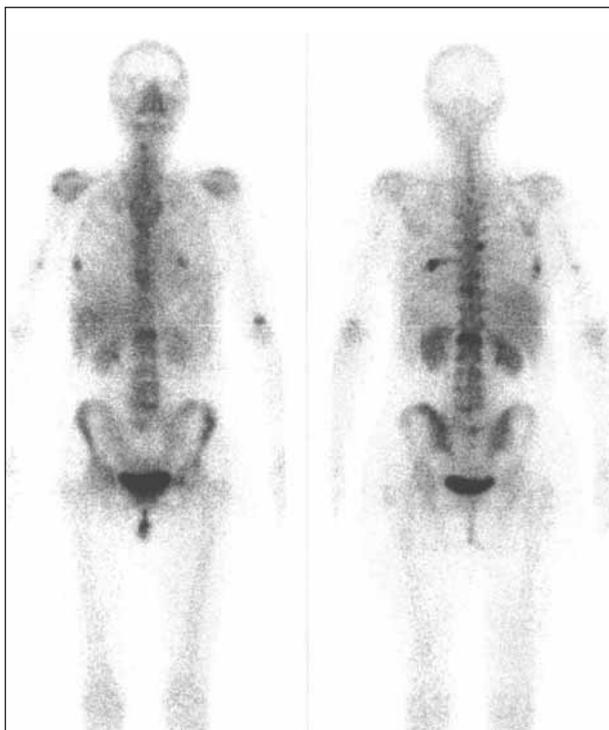


Рис. 1. Остеосцинтиграмма больной Н. до лечения. Определяются очаги повышенного накопления радиоиндикатора в позвоночнике, отдельных ребрах, костях таза, правой плечевой кости

Таблица 1. Мониторинг больных РМЖ в процессе лечения $^{89}\text{SrCl}_2$

Интенсивность боли	До лечения	Срок после лечения, мес		
		3	6–12	18–60
Сильная	56	23	4 (4)	0
Умеренная	104	41	4	4
Слабая	8	55	36 (5)	8
Нет боли	-	49 (11)	54 (5)	30
Всего	168	168	98	42

Примечание. В скобках – число больных, у которых произошел возврат болей.

Таблица 2. Зависимость эффективности лечения $^{89}\text{SrCl}_2$ от рентгенорадионуклидных характеристик метастатического поражения костей

Эффект проведенного лечения, число больных	Количество выявленных метастазов (число больных)	Интенсивность (равномерность) включения РФП в очагах	Рентгенологический вариант
Полный, 54 (в 11 случаях – после 2-го введения)	Более 20 очагов (31) От 10 до 20 очагов (11) От 5 до 10 очагов (8) Менее 5 очагов (4)	Высокая – 23 Средняя – 24 Низкая – 7 Равномерное – 34 Неравномерное – 20	Пластический – 14 Смешанный – 25 Литический – 15
Частичный, 71 (в 6 случаях – после 2–3-го введения)	Более 20 (53) От 10 до 20 (10) От 5 до 10 (5) Менее 5 (3)	Высокая – 29 Средняя – 31 Низкая – 11 Равномерное – 34 Неравномерное – 37	Пластический – 11 Смешанный – 37 Литический – 23
Отсутствие эффекта или нарастание болей, 43	Более 20 (36) От 10 до 20 (3) От 5 до 10 (3) Менее 5 (1)	Высокая – 20 Средняя – 18 Низкая – 5 Равномерное – 13 Неравномерное – 30	Пластический – 8 Смешанный – 17 Литический – 18

численных радионуклидов наибольшее применение получил ^{89}Sr . Этот радионуклид является чистым бета-излучателем, и его применение разрешено в амбулаторных условиях.

Терапевтический эффект хлорида стронция-89 ($^{89}\text{SrCl}_2$) основан на непосредственном внутрикостном облучении очагов метастатического поражения костей, так как РФП при внутривенном введении избирательно включается в костную матрицу и его концентрация в костной ткани тем выше, чем более интенсивен минеральный метаболизм. По данным литературы, применение $^{89}\text{SrCl}_2$ позволяет добиться положительного эффекта в виде полного исчезновения болей у 22% и значительного уменьшения болевого синдрома у 70–80% больных [5–7]. В литературе, однако, отсутствует анализ причин эффективности лечения, декларируемое в отдельных работах антипролиферативное действие не подтверждено, изменение состояния пораженной костной ткани под воздействием лечения не изучено.

Изменение локального костного метаболизма, вызванного метастазированием, достаточно хорошо изучено. Изначально раковая клетка шунтирует малый круг кровообращения через венозно-вертебральные

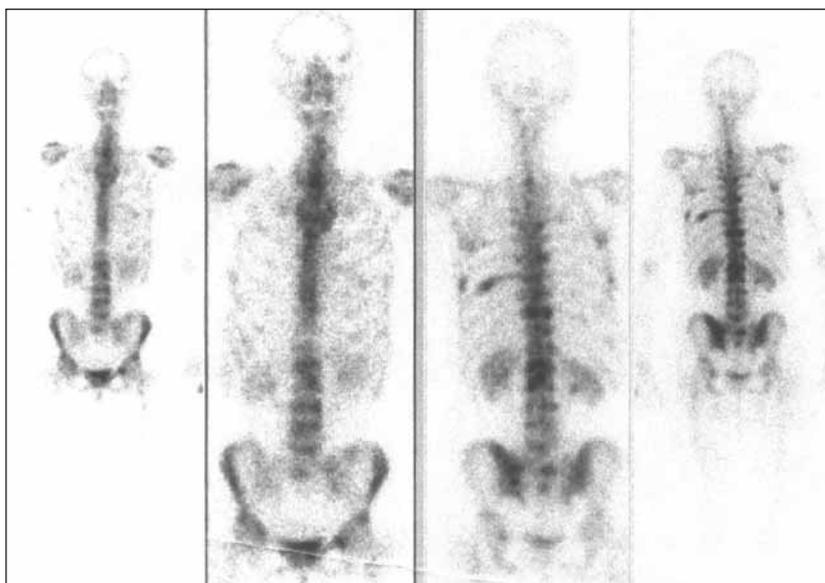


Рис. 2. Остеосцинтиграмма той же больной после 3 курсов химиотерапии FAC. По сравнению с предыдущим исследованием отмечается увеличение количества очагов гиперфиксации РФП в позвоночнике, ребрах, лопатках, груди, костях таза



Рис. 3. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника той же больной в боковой проекции. Определяются множественные смешанные метастазы в костях с превалированием остеопластического компонента в L1 и L4 со снижением высоты тела L1.

сплетения Watson'a. Попавшая в капилляры костного мозга клетка легко мигрирует в кость в связи с отсутствием базальной мембраны в этих капиллярах. При дальнейшем развитии метастатического эмбола происходит продукция паракринных факторов, важнейшее значение среди которых имеет паратгормонподобный пептид, опосредованно стимулирующий резорбцию кости посредством воздействия на рецепторы, имеющиеся на остеобластах [8, 9]. Те, в свою очередь, активизируют остеокласты и клетки-предшественники. Кроме того, остеобласты секретируют коллагеназу, растворяющую остеоид [10]. Параллельно идет процесс деминерализации кости, сопровождающийся исчезновением костных балок и освобождающий место для роста клона опухолевых клеток.

Разрушение костного матрикса приводит к выделению медиаторов, стимулирующих выработку коллагена и снижающих активность остеокластов. Однако ведущая роль в формировании реактивного костеобразования принадлежит собственным ферментам раковых клеток, стимулирующим остеобластическую активность [2].

Патогенез болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей остается не до конца выясненным. Ввиду того, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов, болевая импульсация может исходить только из механорецепторов надкостницы. Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома:

- как следствие химической стимуляции рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь простагландинами, высвобождаемыми в больших количествах при остеолитическом процессе — этот механизм рассматривается как ведущий;
- боль как следствие опухолевой инфильтрации нервных окончаний;
- как следствие механической стимуляции рецепторов из-за растяжения тканей и дальнейшего повышения внутрикостного давления растущим метастазом.

В то же время появление болей может быть обусловлено одновременно несколькими причинами.

Целью настоящей работы было оценить анальгетический эффект $^{89}\text{SrCl}_2$ у больных с костными метастазами РМЖ.

Лечение $^{89}\text{SrCl}_2$ проведено 168 больным с метастатическим поражением костной системы при РМЖ. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически. До применения $^{89}\text{SrCl}_2$ больным было проведено комплексное лечение (оперативное вмешательство, химиотерапия, гормонотерапия, локальное облучение). Метастатическое поражение костей было выявлено с помощью остеосцинтиграфии и рентгенографии скелета. В ряде сомнительных случаев проводились компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Основанием для назначения $^{89}\text{SrCl}_2$ служило наличие метастазов в кости и болевого синдрома. Особо следует отметить, что лечению подлежали больные, у которых после проведенного лечения (в том числе хи-

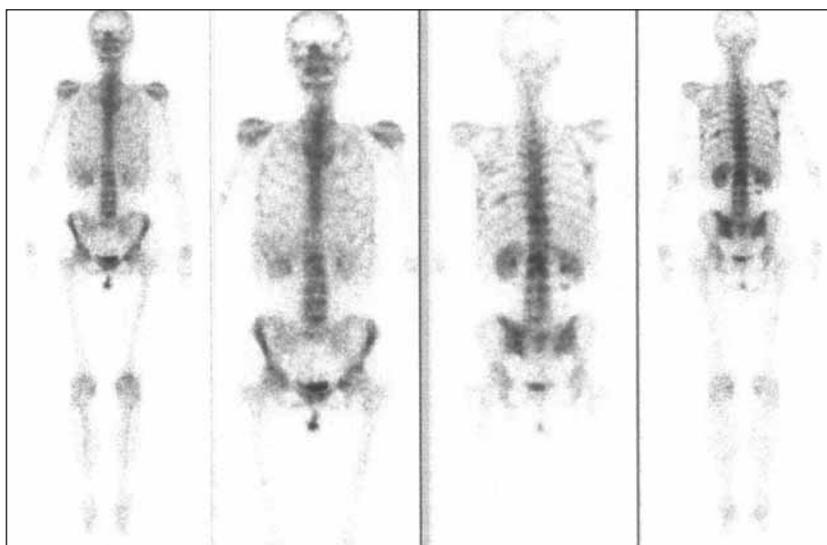


Рис. 4. Рентгенограмма костей таза той же больной в прямой проекции. Определяются множественные остеопластические метастазы в подвздошных, седалищных костях и проксимальном отделе правой бедренной кости

мио- и лучевой терапии) сохранялся болевой синдром различной степени выраженности. Большая часть больных (112 человек) находилась в процессе гормонотерапии и лечения бисфосфонатами, из них 35 больных получали дополнительно химиотерапию; 56 больным проведено лечение $^{89}\text{SrCl}_2$ в изолированном режиме.

Во всех случаях обследование проводили до начала и после каждого курса лечения $^{89}\text{SrCl}_2$ через каждые 3 мес. Анализировали динамику болевого синдрома, изменения на сцинтиграммах и рентгенограммах. Обязательно контролировали гематологическую картину, в первую очередь содержание лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови (не менее 3,5 тыс/мл и 150 тыс/мл соответственно).

Снижение интенсивности болей имело место чаще уже в ранние сроки, как правило, на 1–2-й неделе после инъекции. Максимум эффекта наблюдался через 4–6 нед после начала лечения и сохранялся в течение 2–6 мес. В ряде случаев (менее 20%) больные отмечали некоторое усиление болей на 2–5-й дни; затем боли уменьшались, и к началу 2-й недели их интенсивность была заметно меньше, чем до лечения. Объяснить этот феномен нам не удалось, так как закономерности в его появлении не отмечено. Следует сказать, что у всех таких пациентов поражение костей носило множественный характер.

Полное исчезновение болей после лечения $^{89}\text{SrCl}_2$ зафиксировано нами в 54 (32%) случаях, из них в 11 случаях — после 2-й инъекции. Снижение интенсивности болей отмечено в 71 (42%) случае, в 6 случаях — после 2–3-й инъекции. В 43 (26%) случаях имело место нарастание болевого синдрома. В то же время объективный эффект был зарегистрирован только в 60 случаях из 168 (30%). Таким образом, анальгезирующий эффект $^{89}\text{SrCl}_2$ присутствовал даже при прогрессировании метастатического процесса в костях, только в 26 % случаев облегчения состояния пациентов не наступало. Продолжительность жизни прослеженных нами больных составила от 6 мес до 5 лет. Результаты наблюдения за состоянием больных представлены в табл. 1. Контроль интенсивности болевого синдрома осуществляли с помощью вербальной оценки в баллах: 0 — нет боли, 1 балл — умеренная или слабая боль, 2 балла — средняя боль, 3 балла — сильная боль, 4 балла — очень сильная, невыносимая боль.

При анализе комплексного рентгенорадионуклидного исследования был установлен характер поражения костей по превалированию пластики кости или остеолитиза. Чаще всего выявлялись смешанные метастазы — 89 случаев, преимущественно остеолитическое поражение костей встречалось в 49 случаях, метастазы с превалированием остеопластического компо-

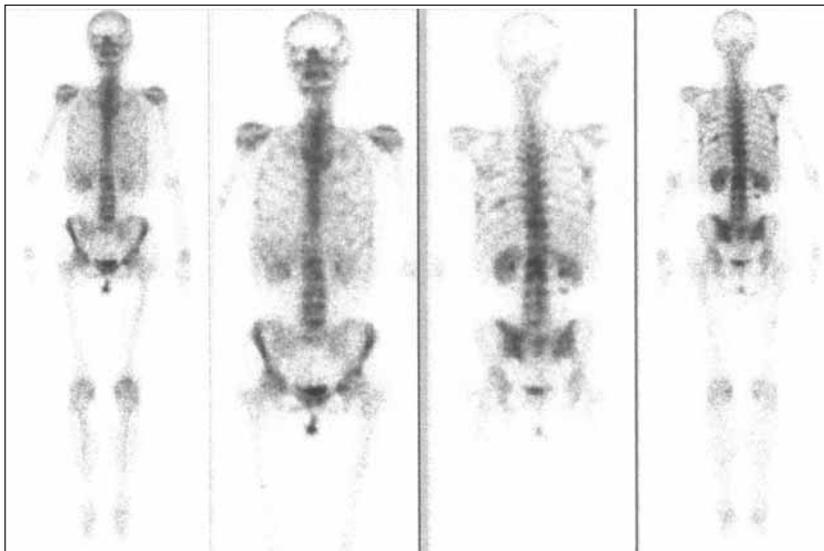


Рис. 5. Контрольная остеосцинтиграфия той же больной после 2 курсов терапии $^{89}\text{SrCl}_2$. Отмечается снижение интенсивности накопления диагностического РФП в очагах поражения костной системы — положительная динамика

нента были более редкими — 30 случаев. На сцинтиграммах все очаги поражения хорошо визуализировались и их количество часто было большим, чем удавалось выявлять рентгенографически.

Мы проанализировали полученный лечебный эффект от характеристики сцинтиграфической картины и установленного рентгенологического варианта поражения (табл. 2).

Полным эффектом мы считали стойкое исчезновение болей. Частичный эффект фиксировали, если боли уменьшались в соответствии с вербальной оценкой не менее чем на 1 балл и до уровня не выше умеренной интенсивности. Были выделены 3 группы по

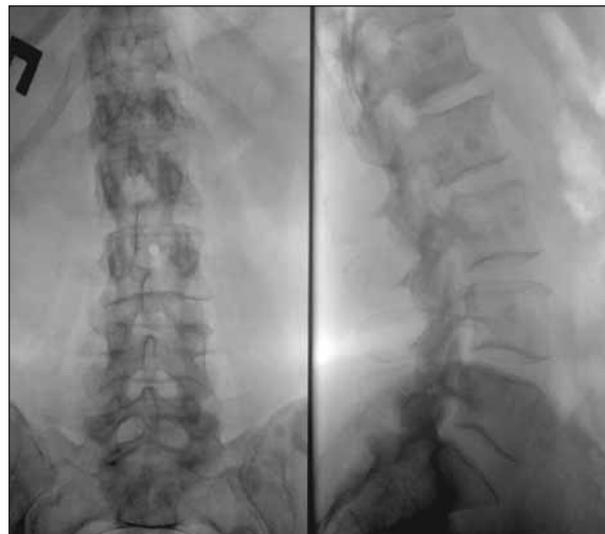


Рис. 6. Контрольная рентгенография поясничного отдела позвоночника той же больной в прямой и боковой проекциях. Определяется увеличение площади остеопластического компонента в рентгенонегативных метастатических очагах, соответствующее репарации. Степень компрессии L_1 прежняя.

В дальнейшем были проведены еще два курса терапии $^{89}\text{SrCl}_2$

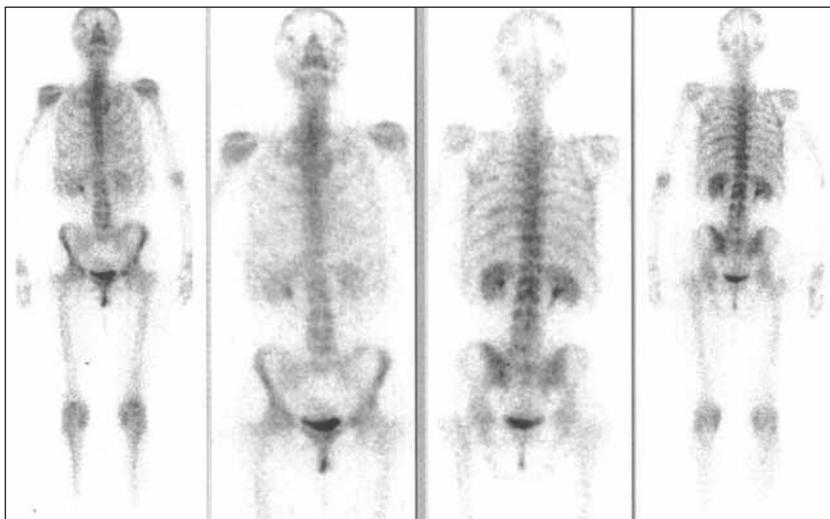


Рис. 7. Остеосцинтиграммы той же больной после лечения. Отмечается незначительное диффузное повышение накопления РФП в отдельных прежде определявшихся очагах. В большинстве ранее визуализировавшихся очагов поражения накопление РФП нормализовалось

степени накопления остеотропного диагностического РФП (накопление в очагах более 180% условно принято как высокая интенсивность, 140–180% – средняя интенсивность и ниже 140% – низкая интенсивность) и 2 группы – по характеру включения (равномерное, неравномерное). Рентгенологически устанавливался преимущественный вариант поражения.

Из табл. 2 видно, что существует определенная зависимость эффективности лечения $^{89}\text{SrCl}_2$ от рентгенологического варианта (чаще эффективность проявлялась при остеопластическом и смешанном варианте) и равномерности распределения остео-



Рис. 8. Контрольные рентгенограммы поясничного отдела позвоночника той же больной в двух проекциях. Сохраняются участки уплотнения костной структуры в позвонках L1 и L11. В остальных позвонках костная структура нормализовалась. Форма L1 не изменилась

тропного диагностического РФП в визуализируемом очаге поражения при остеосцинтиграфии. В то же время интенсивность включения радиоиндикатора какого-либо влияния на конечный результат не оказывала.

В процессе рентгенорадиологического мониторинга нами установлено антипролиферативное действие $^{89}\text{SrCl}_2$.

Положительная динамика отмечалась в виде изменения характера включения РФП и изменения рентгенологической картины в отдельных метастазах. Сцинтиграфически при этом уровень включения РФП, как правило, снижался. Рентгенологически ведущим критерием положительной динамики было уплотнение костной структуры в очаге поражения. Следует отметить, что при сцинтиграфии изменения, как положительные, так и отрицательные, определялись в более ранние сроки, чем при рентгенографии.

Клинический случай 1. Больная Н., 1953 г. р., направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в феврале 2001 г., когда по месту жительства выявлен РМЖ. При обследовании в РОНЦ обнаружены метастазы в лимфатические узлы, кости, легкие, печень. Проведена химиотерапия по схеме FAC (6 курсов), на фоне которой зафиксирована положительная динамика метастазов в печень, легкие и лимфатические узлы. Однако отмечавшиеся изначально боли в кос-



Рис. 9. Рентгенограмма костей таза той же больной. Отмечается исчезновение большинства прежде определявшихся остеопластических метастазов. Визуализируются отдельные участки уплотнения костной структуры, соответствующие зонам репарации

тях не уменьшились, в связи с чем начата радиотерапия $^{89}\text{SrCl}_2$ (рис. 1–9).

Исключение составляли отдельные более крупные остеолитические очаги (установленные рентгено-

графически), в которых за счет репарации (чаще — на фоне терапии бисфосфонатами) происходило уплотнение костной ткани, что проявлялось локальным повышением накопления РФП на остеосцинтиграммах.

Клинический случай 2. Больная Ч., проведено комплексное лечение по поводу РМЖ Т3N1M0 в 1998 г. В 2005 г. выявлены метастазы в кости. В связи с болевым синдромом проведен курс терапии $^{89}\text{SrCl}_2$. Начата терапия аредиа (2 инфузии).

На остеосцинтиграммах, выполненных до лечения $^{89}\text{SrCl}_2$ (рис. 10, а), определяются очаги повышенного накопления радиоиндикатора в грудине (при этом визуализируется очаг сниженного накопления в средней трети тела), грудном отделе позвоночника с паравертебральным отрезком V левого ребра, костях таза. При контрольной сцинтиграфии (рис. 10, б) после проведенного лечения отмечается положительная динамика в виде снижения интенсивности накопления индикатора в очагах в позвоночнике, ребре, костях таза. В грудине распределение РФП стало более равномерным, очаг пониженного накопления РФП исчез.

При изолированном применении $^{89}\text{SrCl}_2$ репарация метастазов зафиксирована в 6 (11%) случаях из 56, при сочетании с гормонотерапией, бисфосфонатотерапией — в 56 (48%) случаях из 112.

Таким образом, $^{89}\text{SrCl}_2$ является эффективным анальгезирующим средством при метастатическом поражении костной системы. Наилучшие результаты получены в лечении болевого синдрома при остеопластическом и смешанном вариантах поражения костей.

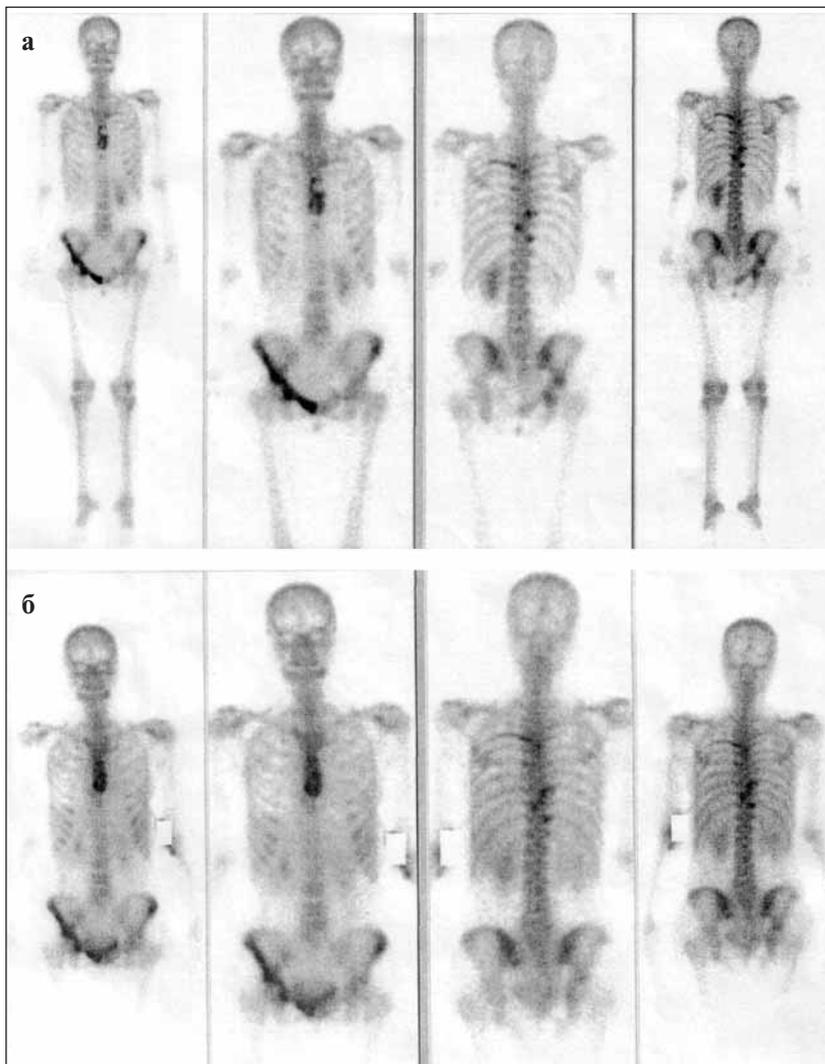


Рис. 10. Остеосцинтиграммы больной Ч. а — до лечения $^{89}\text{SrCl}_2$; б — после лечения

Применение $^{89}\text{SrCl}_2$ обеспечивает частичную репарацию пораженной костной ткани, особенно в сочетании с другими методами лечения.

Комплексное рентгенорадионуклидное обследование больных позволяет спрогнозировать эффективность лечения $^{89}\text{SrCl}_2$ больных с болевым синдромом, обусловленным метастазами в кости при РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2002.
2. Coleman R.E., Smith P., Rubens R.D. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:336–40.
3. Rubens R.D. Bone metastases—the clinical problem. *Eur J Cancer* 1998; 34 (2): 210–4.
4. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клондроната (бонефос) в клинической онкологии. *Вопр онкол* 1996;42(2):17–30.
5. Berna L., Carrio I., Alonso C. et al. Bone pain palliation with strontium-89 in breast cancer patients with bone metastases and refractory bone pain. *Eur J Nucl Med* 1995; 22(3): 1101–4.
6. Breen S.L., Powe J.E., Porter A.T. Dose estimation in strontium-89 radiotherapy of metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 1992; 33(7):1316–23.
7. Robinson R.G., Blake G.M., Preston D.F. Strontium-89: Treatment results and kinetics in patients with painful metastatic prostate and breast cancer in bone. *J Nucl Med Biol* 1989; 29(2): 271–81.
8. Coleman R.E., Paterson A.H., Conte P.F. et al. Advances in the management of metastatic bone disease. *The Breast* 1994;3: 181–5.
9. Plosker G.L., Goa K.L. Clodronate/ A review of its pharmacological properties and efficacy in resorption bone disease. *Drug* 1994;47: 945–82.
10. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб, Грифон; 1997. с. 254.
11. Kanis J.A., O'Rourke N., McCloskey E. Consequences of neoplasma induced resorption and the use clodronate (Review). *Int J Oncol* 1994;5: 713–31.