

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТРОНЦИЯ-89 ХЛОРИДА В СОЧЕТАНИИ С ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЁЗ

Е.С. Меньшикова, А.В. Важенин, Т.М. Шарабура, Н.В. Ваганов

ГЛПУ «Челябинский областной онкологический диспансер» – Уральская клиническая база ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росздрава, Южно-Уральский научный центр РАМН, Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава, г. Челябинск

Представлены результаты лечения 93 больных с костными метастазами рака предстательной и молочной желез с использованием препарата стронций-89 хлорид в комбинации с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ). В основной группе (43 пациента) была применена сочетанная лучевая терапия (ДЛТ + стронций-89 хлорид), в контрольной группе (50 больных) применялось дистанционное наружное облучение. Дистанционная лучевая терапия проводилась в режиме среднего фракционирования на 1–2 зоны метастатического поражения. Стронций-89 хлорид вводился внутривенно через 2–4 нед после завершения ДЛТ в объеме 4,0 мл, активностью 150 МБк.

В основной группе болевой синдром был полностью купирован в 72 %, в контрольной – в 39 % случаев. Противоболевой эффект сохранялся в среднем $7,0 \pm 5,1$ мес в основной группе и $4,1 \pm 2,7$ мес – в группе контроля. При среднем сроке наблюдения – 12 мес прогрессирование при рентгенографическом исследовании отмечено в основной группе в 35 (68,6 %) случаях, в группе контроля – в 47 (94 %) случаях ($p < 0,05$).

Ключевые слова: костные метастазы, рак молочной железы, рак предстательной железы, лучевая терапия.

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF STRONTIUM-89 CHLORIDE COMBINED WITH REMOTE BEAM THERAPY OF BONE METASTASIS OF PROSTATE CANCER AND BREAST CANCER

Menshikova E.S., Vazhenin A.V., Sharabura T.M., Vaganov N.V.

Chelyabinsk Regional Oncological Hospital Chelyabinsk

Present study estimated the efficiency of combination of external radiotherapy (ERT) with strontium-89 chloride in comparison with external radiotherapy alone in patients with bone metastasis of prostate cancer and breast cancer. 43 patients received combined treatment and 50 patients received only external radiotherapy. Strontium-89 chloride was entered intravenously 2-4 weeks later after ERT in volume of 4,0 ml, activity 150 MBk.

In the investigated group the painful syndrome has been completely stopped at 72% of patients, in control group at 39% of patients. The effect was kept $7,0 \pm 5,1$ months in the investigated group and $4,1 \pm 2,7$ months - in the control group. Relapse of a painful syndrome in a zone of a local external irradiation was noted at 9 (21%) patients of the investigated group and at 33 (66 %) patients of the control group.

Key words: bone metastasis, breast cancer, prostate cancer, radiotherapy.

Среди злокачественных опухолей наиболее часто метастазируют в кости злокачественные опухоли молочной и предстательной желез [3–8]. Больные с метастазами этих новообразований имеют наиболее высокие показатели выживаемости, в связи с чем проводимая терапия должна обеспечивать не только выраженный, но и стойкий противоболевой эффект. Для лечения хронического болевого синдрома, сопровождающего костные метастазы, применяется лучевая терапия [2, 6]. Возможны два способа подведения энергии: дистанционное наружное облучение и системная лучевая терапия (СЛТ) радиоактивными изотопами, вводимыми парентерально [8]. Преимущества системной

лучевой терапии заключаются в возможности воздействовать на очаги клинического и субклинического опухолевого поражения и в снижении лучевой нагрузки на здоровые ткани за счет избирательного накопления изотопов в костной системе [4].

Для СЛТ костных метастазов используют ряд изотопов, среди которых оптимальными клиническими и физическими параметрами обладает изотоп стронция-89 [4, 6, 9]. Литературные данные свидетельствуют о высокой эффективности стронция-89 у больных с метастазами опухолей различных локализаций. Сообщается о противоболевом эффекте в 47–100 % случаев, при этом наиболее выраженный эффект

отмечен у больных с метастазами рака молочной и предстательной желез [1, 3–7].

Вместе с тем анализ собственного опыта показал, что системная лучевая терапия в самостоятельном варианте у больных с выраженным болевым синдромом оказалась недостаточно эффективной. Для повышения эффективности лечения было предложено сочетанное лучевое воздействие, включающее на первом этапе локальное дистанционное облучение очагов наиболее выраженной болевой активности с последующим введением хлорида стронция-89. Поводом для этого послужили сведения об усилении остеобластической активности в ранней фазе репарации костной ткани в ответ на успешную терапию костных метастазов [4]. В качестве подобной терапии мы использовали дистанционное локальное облучение. Усиление репаративной активности способствует, в свою очередь, более интенсивному поглощению стронция-89 в очаге метастатического поражения.

Цель настоящего исследования заключалась в проспективной оценке эффективности препарата стронция-89 хлорида в комбинации с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) у больных с костными метастазами рака молочной железы и предстательной железы.

Материал и методы

В исследование вошли 93 больных с метастазами в кости рака молочной или предстательной железы. Тип исследования: проспективное когортное. В основную группу были включены 43 больных (22 больных с метастазами рака предстательной железы и 21 – с метастазами рака молочной железы), которым была применена сочетанная лучевая терапия (ДЛТ + стронций-89 хлорид). Дистанционная лучевая терапия проводилась в режиме среднего фракционирования на зоны метастатического поражения, в которых наблюдался наиболее выраженный болевой синдром. Стронций-89 хлорид вводился внутривенно через 2–4 нед после завершения ДЛТ в объеме 4,0 мл, активностью 150 МБк. Группу сравнения составили 50 больных с метастазами рака молочной и предстательной желез, получивших только дистанционное наружное облучение.

Показаниями для системной лучевой терапии препаратом хлорид стронция-89 являлись:

1. Одиночные или множественные костные метастазы остеобластического типа при наличии или отсутствии хронического болевого синдрома;

2. Хронический болевой синдром, обусловленный костными метастазами рака молочной железы (osteолитического или смешанного типа) при наличии противопоказаний к химиотерапии;

3. Предполагаемая продолжительность жизни не менее 3 мес.

Критерии включения в исследование: возраст более 16 лет, наличие верифицированного диагноза рака молочной или предстательной железы, рентгенологическое и скинтиграфическое подтверждение наличия костных метастазов, костное прогрессирование на фоне полихимиотерапии или отказ от химиотерапии больных раком молочной железы, согласие на участие.

Критерии исключения из исследования: ожидаемая продолжительность жизни менее трёх месяцев; анемия (гемоглобин менее 90 г/л); тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$; лейкопения менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$; компрессия спинного мозга, вследствие патологического перелома позвонков с метастатическим поражением; тяжёлая органная недостаточность (печеночная, дыхательная, почечная, сердечная); беременность; лактация; ментальные расстройства, затрудняющие продуктивный контакт с пациентом.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям:

- частота, выраженность и продолжительность противоболевого эффекта с использованием шкал вербальных оценок (ШВО), ECOG;

- частота рецидивирования болевого синдрома;

- частота костного прогрессирования;

- рентгенологическая динамика и результаты остеосцинтиграфии. Использованы критерии объективного эффекта, предложенные в 1977 г. на UICC Hayward;

- гематологическая токсичность по критериям CTC-NCIC [8].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTIKA 6.

Результаты и обсуждение

В исходной характеристике по возрасту, полу, стадии заболевания, сопутствующей терапии группы были сопоставимы. Средний возраст больных составил соответственно $58 \pm 9,3$ и 60 ± 10 лет. До начала лечения в обеих группах преобладали больные с выраженным болевым синдромом, он наблюдался у 75 % больных в основной, у 80 % пациентов – в контрольной группе и соответствовал 2–3 баллам по ШВО, ESOG.

Противоболевой эффект после завершения лечения развивался в течение 1 мес. Через месяц после лечения противоболевая эффективность в обеих группах составила 86 % у больных с метастазами рака предстательной железы и 83 % у пациенток с костными метастазами рака молочной железы. Причем эффект был более выраженным и стойким у больных с метастазами остеобластического типа.

Положительный эффект сочетанного лучевого лечения отмечен у 92 % больных основной и у 82 % больных контрольной группы. При этом болевой синдром был полностью купирован у 72 % пациентов основной группы и у 39 % больных из группы контроля. Изучение динамики интенсивности болевого синдрома показало, что наибольшее количество неудач лечения в обеих исследуемых группах имело место у больных с болевым синдромом, соответствующим 3 баллам по ШВО. При этом положительный эффект получен у 70 % больных с тяжелым болевым синдромом в основной группе и у 40 % больных из группы контроля.

Противоболевой эффект сохранялся в среднем $7,0 \pm 5,1$ мес в основной группе и $4,1 \pm 2,7$ мес – в группе контроля. Рецидив болевого синдрома в зоне локального наружного облучения отмечен у 9 (21 %) больных основной группы и у 33 (66 %) пациентов группы контроля. При этом хронический болевой синдром вне зоны локального наружного облучения был зафиксирован у 27 (60 %) больных в основной и у 40 (93 %) больных в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют об усилении противоболевого эффекта лучевой терапии за счет сочетанного системного воздействия.

Объективный эффект оценивался на основании данных рентгенографии, остеосцин-

тиграфии, выполненных через 3, 6 и 12 мес. Остеосцинтиграфия в основной группе была выполнена всем 43 пациентам, в контрольной группе – 45 больным. При средних сроках наблюдения, составивших 12 мес, в основной группе при остеосцинтиграфии у 29 (67 %) больных была отмечена стабилизация процесса, у 10 (23 %) больных получен частичный эффект, в контрольной группе стабилизация отмечена у 33 (73 %) больных, частичный эффект не зафиксирован.

Рентгенография костей скелета в основной группе была выполнена 43 больным и 42 больным группы контроля. При рентгенографии у 30 (70 %) больных основной группы и у 30 (71 %) больных группы контроля зафиксирована стабилизация процесса, частичный эффект отмечен соответственно у 12 (28%) и 1 (2 %) больного. Под прогрессированием заболевания понимали появление новых очагов метастатического поражения в костной системе. В течение года прогрессирование при рентгенографическом исследовании было отмечено в основной группе в 35 (68,6 %) случаях, в группе контроля в 47 (94 %) случаях, различия достоверны ($p < 0,05$). Следует отметить, что в связи с замедленной репарацией костной ткани данные рентгенографии и остеосцинтиграфии отставали от клинических проявлений и в первые 6 мес были более информативны для диагностики новых очагов поражения, чем для контроля за эффективностью проведенного лечения.

Оценка гематологической токсичности осуществлялась по Шкале токсичности CTC-NCIC. У больных, получивших сочетанное лучевое лечение, анемия I и II степени наблюдалась в 11 % и 38 % случаев, тромбоцитопения III степени – в 7 % случаев, гранулоцитопения I и II степени – в 13 % и 2 % случаев соответственно. Гематологические изменения были зафиксированы через 1–2 мес после введения стронция-89 хлорида и не потребовали корректирующей фармакотерапии.

Таким образом, сочетанная лучевая терапия, включающая системную терапию препаратом хлорид стронция-89 и локальную лучевую терапию, позволяет повысить противоболевой эффект на 10 %, в том числе у больных с тяжелым болевым синдромом – на 30 %, и увеличить

на 3 мес его продолжительность по сравнению с локальной лучевой терапией. Сочетанная лучевая терапия является методом выбора при лечении больных с костными метастазами рака предстательной и молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышева Е.В., Селиванов С.П., Усов В.Ю. и др. Системная радиотерапия стронций-89 хлоридом в комплексном лечении диссеминированного рака предстательной железы // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 4–5. С. 593–596.
2. Киселева Е.С. Лучевая терапия злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1996. 164 с.
3. Корытова Л.И., Фадеев Н.П., Жаринов Г.М. и др. Системная радонуклидная лучевая терапия в практике ведения онкоурологических больных // Иероглиф. 2001. Т. 4, № 17. С. 560–563.
4. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Костные метастазы рака молочной железы (Патогенез, клиника, диагностика и лечение). М., 2001. 256 с.
5. Моисеенко В.И. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей // Практическая онкология. 2001. № 1. С. 33–39.
6. Новиков Г.А., Чиссов В.И., Модников О.П. Современные подходы к лечению множественного метастатического поражения костей // Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. М., 2006. 493–540 с.
7. Coleman R., Rubens R.D. Clinical aspects of metastatic bone disease. Carnforth: The Parthenon Publishing Group Ltd., 1992. P. 11–25.
8. Perez C.A., Grigsby P.W., Thorstad W. Nonsealed radionuclide therapy // Principles and Practice of radiation oncology / eds. Carlos A. Peter et al. 4th ed., 2004. P. 636–652.
9. Practical A. Guide to EORTC Studies. Brussels, 1996. 142 p.

Поступила 15.08.07