

УДК 618.19-006.6:616.71-033.2:615.849

*A.D. Ryzhkov, R.I. Gabuniya, S.V. Shiryaev, N.V. Kochergina,
O.G. Zimina, A.S. Krylov, M.O. Goncharov*

89Sr-RADIONUCLIDE THERAPY OF PAINFULL BREAST CANCER BONE METASTASES

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

ABSTRACT

The treatment efficacy of patients with a metastatic pain syndrome at breast cancer bone metastases by strontium-89 chloride was estimated. 195 patients with bones metastases of breast cancer received treatment. The analgesic efficacy of systemic radiotherapy by strontium-89 chloride for breast cancer bone metastases was marked in 79 % of patients. The systemic radiotherapy with strontium-89 sodium chloride promotes partial reparation of bone. The systemic radiotherapy with strontium-89 sodium chloride is an effective treatment tool of a metastatic pain syndrome at breast cancer bone metastases.

Key words: strontium-89 chloride, breast cancer, bone metastases, the systemic radiotherapy.

*А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня, С.В. Ширяев, Н.В. Кочергина,
О.Г. Зими́на, А.С. Крылов, М.О. Гончаров*

СИСТЕМНАЯ РАДИОТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ХЛОРИДОМ СТРОНЦИЯ-89 ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

Оценен клинический эффект хлорида стронция-89 в лечении болевого синдрома при метастазах в кости рака молочной железы. Проведена системная радиотерапия хлоридом стронция-89 195 пациентам с метастазами в кости рака молочной железы. Анальгезирующий эффект отмечен у 79 % больных. Системная радиотерапия хлоридом стронция-89 способствует частичной репарации костной ткани. Хлорид стронция-89 является эффективным анальгезирующим средством при метастатическом поражении костной системы при раке молочной железы и способствует частичной репарации костной ткани.

Ключевые слова: хлорид стронция-89, рак молочной железы, метастазы в кости, системная радиотерапия.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы у женщин в структуре заболеваемости злокачественными опухолями занимает 1-е место. За последние 15 лет отмечено 2-кратное увеличение уровня заболеваемости и имеется тенденция к дальнейшему повышению этого показателя [1].

Рак молочной железы имеет особенную предрасположенность к развитию метастазов в кости. До 90 % аутопсий пациентов с раком молочной железы выявляют метастазы в кости. Значительный процент больных имеют метастазы только в кости [7; 11].

Одной из основных причин преимущественного поражения метастазами рака молочной железы костей

скелета является секреторная активность клеток рака молочной железы, позволяющая создать в костной ткани максимально благоприятные возможности для роста и развития метастазов [9].

Метастатическое поражение костей – грозное проявление 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 у 30–70 % больных с установленным метастатическим поражением костей. Как по-

казывает практика, объективный лечебный эффект при лекарственной терапии распространенного рака молочной железы достигается сравнительно часто, в то же время частота объективного эффекта при костных метастазах ниже [5].

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 анальгетиков дает лишь временный эффект [2].

Вышесказанное диктует поиск 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, ^{135}Sm -оксабифор, ^{186}Re -ГЭДФК (гидроксизилдифосфоновая кислота) и некоторые другие [3; 8; 10]. Из перечисленных радионуклидов наибольшее применение получил ^{89}Sr . Это чистый бета-излучатель, и его применение разрешено в амбулаторных условиях.

Терапевтический эффект хлорида стронция-89 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 хлорида стронция-89 позволяет добиться положительного эффекта в виде полного исчезновения болей у 22 % и значительного уменьшения болевого синдрома у 70–80 % больных [6; 7; 10]. В литературе однако отсутствует анализ причин эффективности лечения, декларируемое в отдельных работах противоопухолевое действие не подтверждено, изменение состояния пораженной костной ткани под воздействием лечения не изучено.

Патогенез болевого синдрома у больных 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 остеоллизе, 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 [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все больные проходили обследование и лечение на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 1997 г. При обращении в лабораторию радиоизотопной диагностики РОНЦ выяснялись жалобы, оценивалось субъективное состояние. При осмотре пациента устанавливались локализация болей, характер и тяжесть болевых приступов, двигательная активность, возможность самообслуживания. Интенсивность болей определялась по общепринятой методике по визуальной аналоговой шкале (шкале вербальных оценок) (0-отсутствие болей, 1-слабые, 2-умеренные, 3-сильные, 4-очень сильные). Выяснялась эффективность применяемых анальгетиков.

Проведено лечение 195 больных метастазами в кости рака молочной железы. Во всех случаях диагноз злокачественной опухоли был верифицирован после патологоанатомического исследования материалов пункционной биопсии или послеоперационного материала. Метастазы в кости и их число определялись с помощью радиологических исследований: остеосцинтиграфии с обязательным подтверждением рентгенологическими методами – планарной рентгенографией, КТ или МРТ. Через 3 мес после каждого курса радиотерапии проводился рентгенорадионуклидный контроль. Присутствовал обязательный контроль гематологической картины, в первую очередь, содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови.

Основанием для назначения хлорида стронция-89 служило наличие метастазов в кости и болевого синдрома. Особо следует отметить, что лечению подлежали больные, у которых после проведенного лечения сохранялся болевой синдром различной степени выраженности. Большая часть больных (140 человека) находилась в процессе гормонотерапии и лечения бисфосфонатами, 55 больных получали дополнительно химиотерапию. 55 больным проведено лечение хлоридом стронция-89 в изолированном режиме.

Для лечения использовался радиофармпрепарат ^{89}Sr -хлорид отечественного производства активностью 148 МБк в 4,0 мл раствора во флаконе. $^{89}\text{Стронций}$ (^{89}Sr) распадается с бета-эмиссией до $^{89}\text{Иттрия}$ с периодом полураспада 50,6 дня. Средняя энергия бета-частиц (E_{β}) – 1,46 МэВ. Один флакон является стандартной дозировкой для одной инъекции. РФП вводился однократно, не чаще 1 раза в 3 мес. Инъекция производилась внутривенно, медленно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первостепенной задачей явилось определение эффективности системной радиотерапии в лечении болевого синдрома. Эффективность обезболивания (случаи частичного и полного эффектов) составила при метастазах рака молочных желез 79 %. Более подробно результаты лечения приведены в табл. 1.

Таблица 1

Анальгезирующий эффект от применения хлорида стронция-89 при болевых метастазах рака молочной железы

Наличие эффекта	Всего больных*	Оценка боли			
		«4»	«3»	«2»	«1»
Полный эффект	55 (28,2)	1 (11,1)	9 (18)	39 (30)	6 (100)
Частичный эффект	99 (50,8)	6 (66,7)%	27 (54)	66 (50,8)	0
Отсутствие эффекта	41 (21)	2 (22,2)	14 (28)	25 (19,2)	0
Всего	195 (100)	9 (100)	50 (100)	130 (100)	6 (100)

*В скобках – %.

Снижение интенсивности болей имело место чаще уже в ранние сроки, как правило, на 1-й – 2-й нед после инъекции. Максимум эффекта наблюдался через 4–6 нед после начала лечения и сохранялся в течение 2–6 мес.

Очевидно, что эффективность радиотерапии хлоридом стронция-89 тем выше, чем менее выражен болевой синдром. Это обуславливает необходимость назначения системной радиотерапии в максимально ранние сроки появления болей.

Была проанализирована также зависимость анальгезирующего эффекта системной радиотерапии от количества метастазов и варианта метастатического поражения (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют, что системная радиотерапия обладает противоопухолевым эффектом, хотя и невыраженным. Доказанная регрессия метастазов при применении только хлорида стронция-89 составила 16,4 %. У ряда больных достигнута стабилизация (34,5 %). При сочетании системной радиотерапии с другими видами противоопухолевого лечения положительные результаты выше; в частности, чаще отмечается репарация метастатических очагов на рентгенограммах.

Пример. Больная Н., 1953 г.р., направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в феврале 2001 г., когда по месту жительства был выявлен рак молочной железы. При обследовании в РОНЦ выявлены метастазы в

Таблица 2

Зависимость анальгезирующего эффекта системной радиотерапии от количества метастазов

Количество метастазов	1–5	6–10	11–20	Более 20
Всего случаев наблюдения (195)	9 (100 %)	30 (100 %)	30 (100 %)	126 (100 %)
Наличие эффекта (154)	8 (88,9 %)	26 (86,7 %)	24 (80 %)	96 (76,2 %)

Очевидно, что с увеличением числа очагов поражения при раке как простаты, так и молочных желез прослеживается тенденция к снижению эффективности системной радиотерапии. Это вполне естественно, так как очаговая доза пропорционально снижается с увеличением количества мишеней для связывания лечебного агента. Однако существенного различия при количестве очагов от 1 до 10 не обнаруживается. При 10 метастатических очагах и более разница выглядит более значимой.

В процессе исследования мы неоднократно получили объективные свидетельства регрессии метастатического процесса. По результатам комплексного рентгенорадионуклидного мониторинга мы провели анализ противоопухолевого эффекта системной радиотерапии хлоридом стронция-89. При этом разделили больных, которым была проведена радиотерапия хлоридом стронция-89 в монорежиме и которым параллельно проводилось специфическое противоопухолевое лечение (табл. 3).

лимфатические узлы, кости, легкие, печень. Проведена химиотерапия по схеме FAC (6 курсов), на фоне которой зафиксирована положительная динамика метастазов в печень, легкие, лимфоузлы. Однако отмечавшиеся изначально боли в костях не уменьшились, в связи с чем начата радиотерапия хлоридом стронция-89 (рис. 1–9).

Уже после 1-го курса радиотерапии у больной исчезли боли. В дальнейшем периодически боли возобновлялись, имея незначительную интенсивность, в связи с чем проводилась повторная радиотерапия. Всего проведено 5 курсов в разные сроки в течение 3 лет. В процессе наблюдения по данным сканирования скелета и рентгенографии была зафиксирована регрессия метастазов в костях.

ВЫВОДЫ

1. Анальгезирующий эффект от системной радиотерапии хлоридом стронция-89 при метастазах в кости рака молочной железы зависит от интенсивности болевого синдрома.

Таблица 3

Противоопухолевый эффект системной радиотерапии хлоридом стронция-89 при метастазах рака молочной железы

Лечение	Данные рентгенорадионуклидного мониторинга*			Всего больных	
	Регрессия	Стабилизация	Прогрессия	Абсолютное количество больных	Относительное количество, %
	Всего больных	Всего больных	Всего больных		
Хлорид стронция-89 в монорежиме	9 (16,4)	19 (34,5)	27 (49,1)	55	100
Хлорид стронция-89 + другие виды лечения**	56 (40)	40 (28,6)	44 (31,4)	140	100

*В скобках – %;
 **Гормонотерапия, химиотерапия, бисфосфонаты.

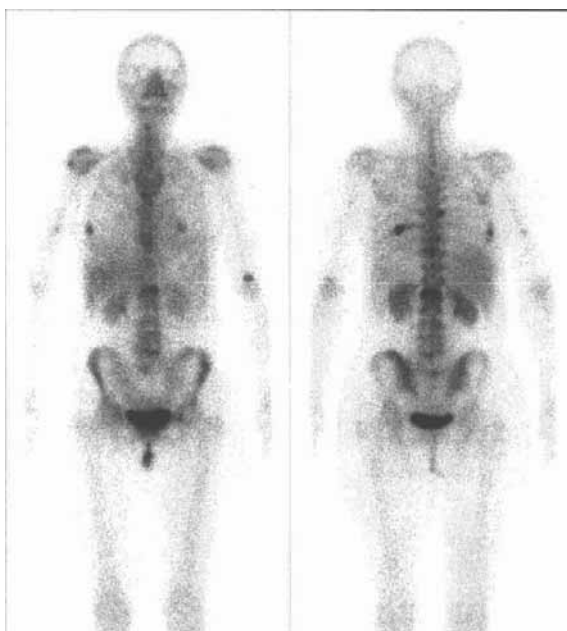


Рис. 1. Остеосцинтиграмма больной до лечения:

На снимках определяются очаги повышенного накопления РФП в позвоночнике, отдельных ребрах, костях таза, правой плечевой кости.

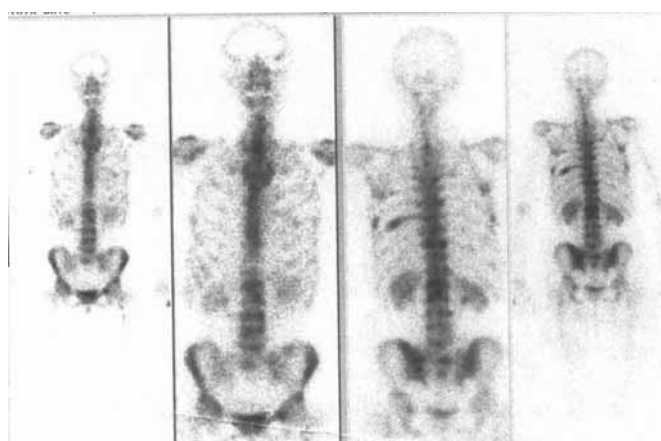


Рис. 2. Остеосцинтиграмма больной после 3 курсов химиотерапии:

По сравнению с предыдущим исследованием отмечается увеличение количества очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в позвоночнике, ребрах, лопатках, грудине, костях таза.



Рис. 3. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в боковой проекции:

Определяются множественные смешанные метастазы в костях с превалированием остеопластического компонента в L1 и L2 со снижением высоты тела L1.



Рис. 4. Рентгенограмма костей таза в прямой проекции:

Определяются множественные остеопластические метастазы в подвздошных, седалищных костях и проксимальном отделе правой бедренной кости.

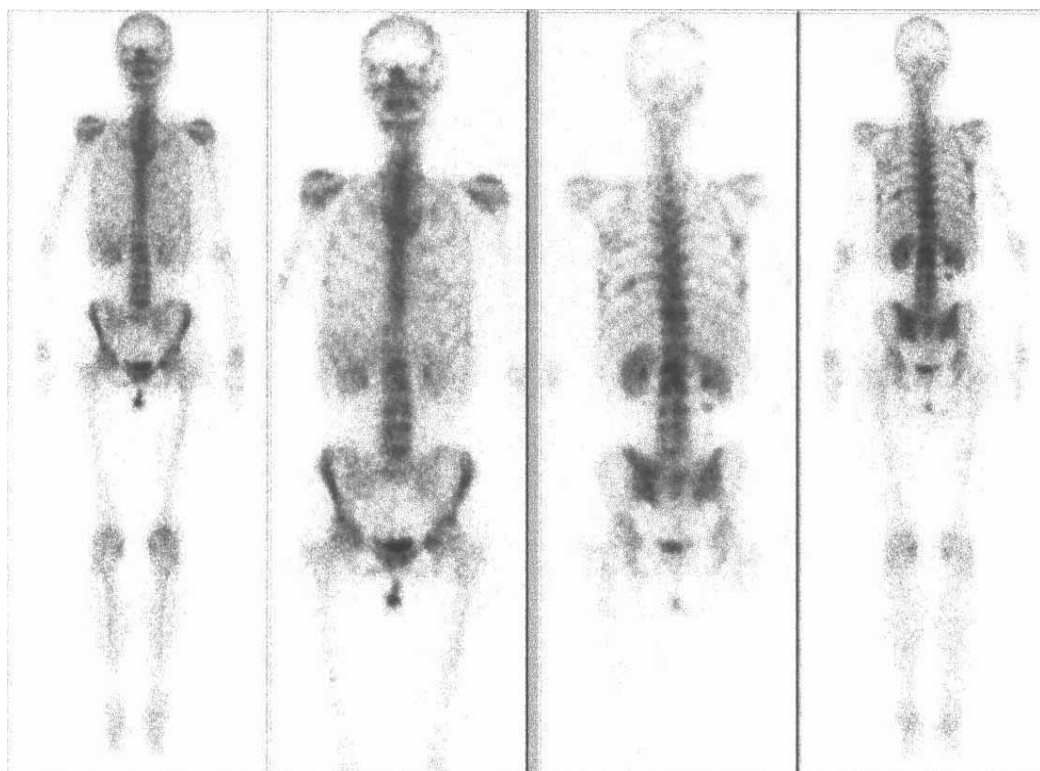


Рис. 5. Контрольная остеосцинтиграфия, проведенная после 2-х курсов терапии хлоридом стронция-89:

Отмечается снижение интенсивности накопления диагностического РФП в очагах поражения костной системы – положительная динамика.



Рис. 6. Контрольная рентгенография:

На снимках поясничного отдела позвоночника в прямой и боковой проекциях определяется нарастание остеопластического компонента в ранее рентгенонегативных метастатических очагах, соответствующее репарации. Степень компрессии L1 прежняя. В дальнейшем были проведены еще два курса терапии хлоридом стронция-89.

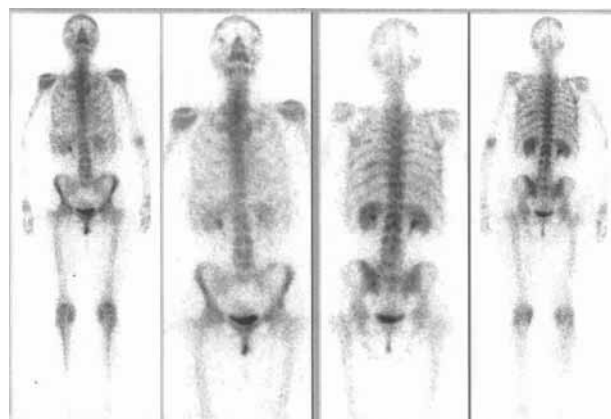


Рис. 7. Остеосцинтиграммы после лечения:

Отмечается незначительное, диффузно повышенное накопления РФП в отдельных прежде определявшихся очагах – дальнейшее снижение уровня гиперфиксации РФП. В большинстве ранее определявшихся очагов поражения накопление РФП нормализовалось.



Рис. 8. Контрольные рентгенограммы поясничного отдела позвоночника:

В двух проекциях сохраняются участки уплотнения костной структуры в L1 и L2 позвонках. В остальных позвонках костная структура нормализовалась. Форма L1 не изменилась.



Рис. 9. Контрольные рентгенограммы костей таза:

Отмечается исчезновение большинства прежде определявшихся остеопластических метастазов. Визуализируются отдельные участки уплотнения костной структуры, соответствующие зонам репарации.

2. Эффективность обезболивания составила при метастазах в кости рака молочной железы 79 %.

3. Системная радиотерапия обладает противоопухолевым эффектом. Доказанная регрессия костных метастазов составила 16,4 %.

4. Результаты лечения больных с метастазами в кости рака молочной железы обуславливают необходимость системной радиотерапии на возможно более ранних сроках возникновения болей, что обеспечивает более стойкий и продолжительный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2002.

2. Исакова М.Е., Павлова З.В., Лактионов Л.П. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. – М.: Медицина, 1994. – 280 с.

3. Кондратьева А.П. Современные подходы к лечению метастазов в кости. – Современная онкология. М.: Медиа медики, 2000. – С. 123–125.

4. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н. Метастатическое поражение костей при солидных опухолях и возможности использования клодроната (бонефос) в клинической онкологии // Вопросы онкологии. – 1996. – Т. 42, № 2. – С. 17–30.

5. Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение метастатического и метастатического рака молочной железы. – С-Пб.: Изд. «Грифон», 1997г. – 254 с.

6. 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). – P. 1101–4.

7. 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). – P. 1316–23.

8. Enrique O., Zhongyun P., Parma E.P. et al. Efficacy and toxicity of Sm-153- EDTMP in the palliative treatment of painful bone metastases // World J Nucl Med. – 2002. – 1(1). – P. 21–7.

9. Plosker G.L., Goa K.L. Clodronate. A review of its pharmacological properties and efficacy in resorption bone disease // Drug. – 1994. – 47. – P. 945–82.

10. 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). – P. 271–81.

11. Rubens R.D. Bone metastases-the clinical problem // European Journal of Cancer. – 1998 –34(2). – P. 210–4.

Поступила 13.12.2007.