

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.В. Лукьянова², И.А. Гулидов¹, В.В. Крылов¹, А.Д. Рыжков², И.Н. Иванова¹,
А.И. Горский¹, С.В. Королева¹, А.Ю. Шуринов¹, О.В. Тимохина¹

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Обнинск¹
Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва²
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4
e-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru¹

Проведена сравнительная оценка анальгетического эффекта при использовании паллиативной дистанционной, радионуклидной (¹⁵³Sm и ⁸⁹Sr) и сочетанной (дистанционное облучение + радионуклидная терапия ¹⁵³Sm) лучевой терапии у 579 больных раком молочной железы с костными метастазами. Показана высокая эффективность сочетанной лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в кости, болевой синдром, паллиативная лучевая терапия.

COMPARATIVE EVALUATION OF ANALGESIC EFFECT OF VARIOUS RADIATION THERAPY TECHNIQUES ON BONE METASTASES OF BREAST CARCINOMA

E.V. Lukyanova², I.A. Gulidov¹, V.V. Krylov¹, A.D. Ryzhkov², I.N. Ivanova¹,
A.I. Gorskiy¹, S.V. Koroleva¹, A.Yu. Shurinov¹, O.V. Timokhina¹
Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk¹
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow²
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region
e-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru¹

The comparative evaluation of analgesic effect of palliative external beam, radionuclide (¹⁵³Sm and ⁸⁹Sr) and combined (external beam plus radionuclide ¹⁵³Sm) radiation therapy for 579 patients with bone metastases of breast carcinoma was carried out. High efficiency of combined radiation therapy was shown.

Key words: breast cancer, bone metastases, painful syndrome, palliative radiotherapy.

Одним из наиболее распространенных проявлений прогрессирования рака молочной железы являются метастазы в кости. Болевой синдром, сопровождающий этот процесс, и возможные осложнения оказывают существенное влияние на качество жизни таких больных. В этих случаях возникает потребность в проведении различного рода паллиативной симптоматической терапии, которая включает применение лекарственных, в том числе и гормональных, препаратов, а также дистанционной и радионуклидной терапии [1, 3–5]. Последняя может не только купировать болевой синдром, но и приостанавливать прогрессирование заболевания. Сравнительной оценке эффективности сочетания этих методов посвящены лишь единичные публикации [6, 7].

Цель исследования – уточненная сравнительная оценка эффективности сочетанной лучевой, дистанционной и радионуклидной паллиативной лучевой терапии.

Материал и методы

Представлен сравнительный стратификационный анализ эффективности паллиативной дистанционной, радионуклидной и сочетанной лучевой терапии у 579 больных с метастазами рака молочной железы в кости. Из них паллиативную и симптоматическую дистанционную лучевую терапию получили 252 пациентки, радионуклидную терапию с использованием самария оксабифор, ¹⁵³Sm – 85 и ⁸⁹Sr-хлорид – 198 больных. Сочетанная терапия, включавшая дистанционную лучевую терапию и радионуклидную терапию самарием оксабифор, к

моменту завершения исследования проведена 44 пациенткам.

Дистанционная лучевая терапия при костных метастазах была использована в виде трех методик: ежедневное облучение – разовая очаговая доза 3 Гр, 5 раз в нед до СОД 30 Гр – 85 больных; РОД 5 Гр через день до СОД 25 Гр – у 99 больных; однократное облучение в дозе 8 Гр – у 68 больных. Лучевая терапия проводилась на аппаратах типа «Рокус», а также линейных ускорителях Philips SL-20 и SL-75. Выбор параметров и количество полей облучения, а также режим статической или подвижной лучевой терапии зависели от локализации, числа и размеров очага поражения (метастазов).

Радионуклидную терапию самарием-оксабиформом, ^{153}Sm в клинике ФГБУ МРНЦ проводили путем внутривенного введения активностью 0,5–1,5 МКи/кг. Хлорид стронция ^{89}Sr в клинике РОНЦ РАМН вводили внутривенно в объеме 4,0 мг, активность во флаконе составляла 4,0 МКи. При сочетанной лучевой терапии вначале проводилась мегавольтная фотонная терапия однократной дозой 8 Гр на 1–3 наиболее проблемных метастаза. Радионуклидная терапия ^{153}Sm назначалась в основном через сутки после дистанционной лучевой терапии. Ранее нами были подробно представлены в сравнительном плане статистические данные об этих больных [2]. За период после публикации этого сообщения до настоящего времени группа больных, получивших сочетанную лучевую терапию, увеличилась до 44 человек.

За основной критерий оценки приняли время снижения или исчезновения болевого синдрома, продолжительность периода стабилизации и риск рецидива боли в зависимости от методики лечения. Сравнительный статистический анализ проведен по методике Каплана–Мейера.

Алгоритм исследования:

1. Определение факторов, максимально влияющих на разброс (дисперсию) данных и характеризующих каждую группу (использован метод главных компонент (Principal Component Analysis));

2. Градация факторов и подбор контролей к каждой пациентке основной группы (сочетанная лучевая терапия);

3. Анализ эффективности паллиативной

противоболевой терапии сочетанным методом по сравнению с другими методами (контрольные группы).

Среди основных критериев для формирования контрольных групп по степени важности факторов были определены:

- степень злокачественности (дифференцировка опухоли): высокодифференцированная, умеренно дифференцированная, низкодифференцированная опухоль;

- возраст: 35–45 лет, 46–55 лет, 56–65 лет, 66–75 лет;

- накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при остеосцинтиграфии: 100–150 %, 151–200 %, >200%;

- рентгенодиагностический вариант метастазов: остеобластический, остеолитический, смешанный.

Результаты и обсуждение

Численность основной группы больных, получивших сочетанную лучевую терапию, составила 44 человека. Каждой пациентке из основной группы сопоставлялись пациенты из других групп (отдельно для каждого метода), с совпадающими вышеуказанными четырьмя факторами (градациями). Важным критерием однородности сравниваемых групп являются средние значения факторов, легли в основу распределения на группы. Они представлены в таблице, где приведены такие средние значения параметров.

Данные свидетельствуют, что средние значения факторов в исследуемой и контрольных группах близки. Представленная таблица дает возможность предварительной оценки эффективности лечения. Заметим, что, хотя мы не классифицировали данные по начальному уровню боли, средние значения также близки. Сравняя принятый главный показатель эффективности паллиативного лечения – время без рецидива боли после лечения, можно сделать вывод, что наиболее эффективной является сочетанная терапия, наименее эффективной – терапия изотопами стронция (таблица). Среднее время без рецидива рассчитывалось как сумма времен, когда произошел рецидив боли, деленная на число пациентов в исследуемых группах, определенных на основании критериев формирования контрольных групп. По этому критерию наиболее эффективным является метод сочетанного воздействия, а наименее эффективным – терапия ^{89}Sr .

Таблица

Результаты формирования сравниваемых клинических групп

Исходная численность наблюдений	Методика лучевой терапии			
	Сочетанная лучевая терапия (n=44)	Дистанционная лучевая терапия (n=252)	Радионуклидная терапия ^{153}Sm (n=85)	Радионуклидная терапия ^{89}Sr (n=198)
Численность основной и отобранных контрольных групп	n=44	n=144	n=57	n=114
Злокачественность	$2,3 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,4$
Возраст	$2,4 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,8$	$2,6 \pm 0,8$
Степень гиперфиксации $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при остеосцинтиграфии	$2,0 \pm 0,9$	$1,5 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,5$
Число очагов	$2,1 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,9$	$2,5 \pm 0,8$
Рентгеновский вариант	$1,9 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,6$	$1,9 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,5$
Начальный уровень боли	$2,4 \pm 0,6$	$2,0 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,6$
Средний срок наблюдения отсутствия рецидива боли (мес)	$9,3 \pm 4,2$	$7,3 \pm 4,6$	$6,8 \pm 4,9$	$3,8 \pm 1,3$

На рис. 1 приведены распределения вероятности избежать рецидива боли с 95 % доверительными пределами для различных методов лечения по сравнению с сочетанной терапией. По оси абсцисс приведено время после лечения в мес, по оси ординат – вероятность (доля) пациентов, избежавших возврата болевого синдрома, от общей численности больных в группе. Например, за 10 мес наблюдения в группе сочетанной

терапии доля пациентов без рецидива боли составляет 50 %, в группе ДЛТ – 30 %. Для контроля ^{153}Sm – 20 %, для ^{89}Sr этот показатель приближается к нулю. Эти результаты также свидетельствуют о большей эффективности сочетанного метода лечения.

Чтобы ответить на вопрос о статистической значимости отличий в эффективности, была рассмотрена разность рисков рецидива (риск

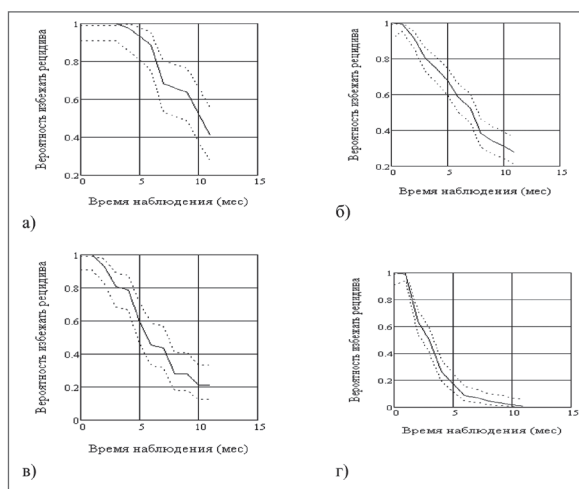


Рис. 1. Зависимость вероятности избежать рецидива боли от времени после паллиативного лечения для различных методов лучевой терапии: а) основная группа (сочетанная лучевая терапия); б) группа сравнения (дистанционная лучевая терапия); в) группа сравнения (терапия ^{153}Sm); г) группа сравнения (терапия ^{89}Sr)

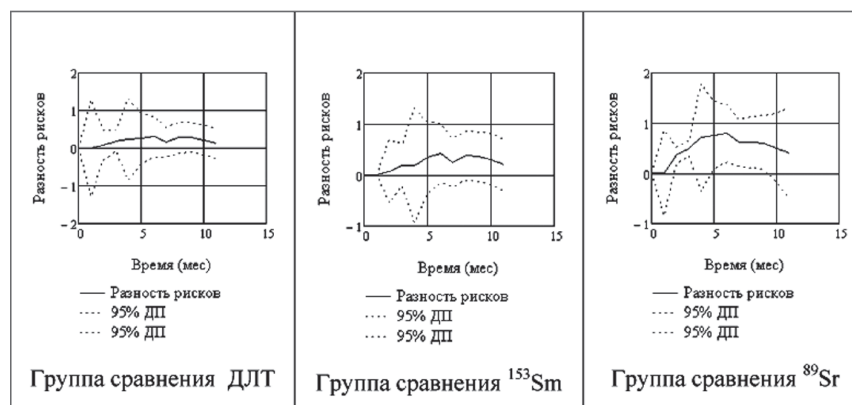


Рис. 2. Динамика разности рисков рецидива боли (группа сравнения минус группа сочетанной терапии)

рецидива боли в сравниваемой группе минус риск рецидива боли при сочетанной терапии) в зависимости от времени (рис. 2). Установлено, что разность положительна, риск рецидива для ДЛТ больше, чем при сочетанной терапии, но нижний доверительный предел меньше нуля, поэтому разность, строго говоря, статистически не значима. Что означает с точки зрения статистики эквивалентность эффективностей рассматриваемых методов терапии. С другой стороны, видно, что в период наблюдения 6–8 мес нижний доверительный предел близок к нулю. Возможно, при увеличении численности групп наблюдения разность будет значима, что будет доказательством большей эффективности сочетанного метода. Также статистически не значима разность рисков для терапии самарием и сочетанной терапии. С другой стороны, разность рисков для терапии стронцием статистически значима для периода наблюдения от 5 до 9 мес (нижний ДП больше нуля).

Таким образом, нами была проведена оценка эффективности различных методик лучевой и сочетанной лучевой терапии. В качестве критерия оценки использовалось среднее время отсутствия рецидивов боли и разность рисков рецидивов боли для различных методик лучевой терапии. Показано, что среднее время без рецидива боли за период наблюдения в течение 1 года максимально для сочетанного метода (9,3 мес), минимально для терапии ^{89}Sr (3,8 мес).

Разность рисков рецидива боли при терапии стронцием и сочетанной терапии положительна и статистически значима (95 % ДП) в период наблюдения от 5 до 10 мес, что свидетельствует о

большей эффективности сочетанного метода по сравнению с терапией стронцием. Разность рисков других методов и сочетанного метода положительна в период 5–10 мес, но статистически не значима (нижний доверительный предел для разницы рисков меньше нуля). Наиболее вероятно, что это связано с недостаточным объемом групп наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного метода паллиативного лечения метастазов в костной ткани при раке молочной железы у женщин. Проводимые наблюдения следует продолжить для увеличения статистической мощности анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулидов И.А., Краснов Е.В., Лукьянова Е.В. и др. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы // Медицинская физика. 2010. № 3. С. 5–10.
2. Гулидов И.А., Крылов В.В., Лукьянова Е.В. Лучевая терапия в паллиативном лечении костных метастазов рака молочной железы // Паллиативная медицина и реабилитация. 2008. № 3. С. 58–61.
3. Модников О.П., Родионов В.В., Деньгина Н.В., Панченко С.В. Системная лучевая терапия костных метастазов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2002. Т. 47, № 3. С. 38–44.
4. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюлядин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб.: Грифона, 1997. С. 176–201.
5. Рыжков А.Д., Габуния Р.И., Ширяев С.В. и др. Лечение болевого синдрома при метастазах в кости рака молочной железы с помощью хлорида стронция-89 // Маммология. 2006. № 3. С. 54–59.
6. Фомин Д.К., Смирнов Ю.Н., Тарарухина В.И. и др. Сравнительные результаты лечения костных метастазов методом сочетанной лучевой терапии и радионуклидным препаратом ^{89}Sr хлорид // Радиология-практика. 2008. № 6. С. 48–62.
7. Hartsell W., Santosh Y. Palliation of Bone Metastases. In.: Principles and Practice of Radiation Oncology / Ed. C. Perez, L. Brady. Walters Kluwer. USA, 2008. P. 1986–1999.

Поступила 6.05.11