

Стронций-89-хлорид в комплексном лечении гормонорезистентного рака предстательной железы

А.Д. Каприн, Ю.Н. Смирнов, Р.А. Гафанов, А.А. Костин

ФГУ РНЦРР, Москва

Strontium-89 Chloride in Combined Treatment of Hormone Resistant Prostatic Cancer

A.D. Kaprin, Yu.N. Smirnov, R.A. Gafanov, A.A. Kostin

Russian National Center of Roentgenology and Radiology, Moscow

Hormone resistant phase of prostatic cancer develops after 16-24 months of hormone therapy of metastatic prostatic cancer. Radiopharmaceutical method of treatment is essential for pain control in multiple metastases in the bones; we mean the use of beta-emission isotope strontium-89 chloride (metastrone). Total systems radiotherapy by strontium-89 chloride was carried out as stage III of multiple modality treatment in 90 patients with metastatic hormone-resistant prostatic cancer (HRPC) within the framework of randomized study. Before radiopharmaceutical therapy 18% patients complained of pronounced pain syndrome, 50% presented with moderate pain syndrome, and pathological fractures were diagnosed in 12% patients. Therapy with strontium-89 chloride led to stabilization of the pain syndrome during therapy in 72.7% and to its progress in 27.3% patients. This therapy was well tolerated in general. It can be used as a stage in combined treatment of HRPC patients.

В России доля рака простаты в структуре заболеваемости мужского населения неуклонно увеличивалась и в 1996 г. составила 4%. За 1991–2001 гг. число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 5,5 до 8,3 тыс., т.е. на 58% [1, 2]. Число умерших от рака предстательной железы (РПЖ) возросло с 2,7 тыс. в 1980 г. до 5,6 тыс. в 1996 г., т.е. на 108%. С возрастом риск развития этого заболевания повышается на 3–4% в год и прекращает возрастать только тогда, когда у данной популяции начинает увеличиваться уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

На фоне гормональной терапии метастатического рака простаты через 16–24 мес наступает гормонорезистентная фаза заболевания. Наличие гормонорезистентного РПЖ (ГРРПЖ) определяют по продолжению повышения уровня простатспецифического антигена (ПСА) на фоне адекватной андрогенной блокады и по наличию кастрационного уровня тестостерона [3–5]. ГРРПЖ условно подразделяют на 2 стадии: I стадия – субклиническая, когда при стойком повышении уровня сывороточного ПСА отсутствуют клинические проявления заболевания (асимптомная форма), и II стадия – клиническая, когда отмечаются костные боли и другие клинические проявления, ухудшающие качество жизни больного. Переход из субклинической стадии в клиническую может произойти в среднем через 6–9 мес. Основная задача лечения заключается в продлении I стадии ГРРПЖ, тем самым добиваются стабилизации опухолевого процесса. Пациентам при I стадии ГРРПЖ могут быть проведены различные схемы химиотерапии (митоксантрон + преднизолон, таксотер (доцетаксел) + эстрамустин). В комплексном лечении пациентов с I стадией заболевания при наличии множественных костных метастазов могут быть

использованы бисфосфонаты III поколения (золедроновая кислота). При развитии II стадии ГРРПЖ можно продолжить химиотерапию в разных комбинациях в сочетании с другими методами лечения. Большое значение имеют бисфосфонаты, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и радиофармакотерапия (стронций-89-хлорид, самарий-оксабифор-153 и др.), а также симптоматическая терапия (анальгетики, паллиативные хирургические вмешательства). У пациентов с выраженным болевым синдромом и множественными клинически значимыми костными метастазами приемлема комбинация системной лучевой терапии с бисфосфонатами, эффективность которой составляет примерно 82%. У больных с одиночными клинически значимыми костными метастазами хороший эффект (92%) получен при использовании ДЛТ в различных вариантах (крупно- или мелкофракционная).

Для купирования болей при множественных метастазах в кости большое значение имеет радиофармакологический метод лечения – использование β-эмиссионного изотопа хлорида стронция-89 (метастрон). Стронций-89 следует по биологическому пути преобразования кальция в организме, период его полужизни составляет 50,5 дня. Проходя через всю костную систему человека, он накапливается в местах повышенной минеральной плотности, что характерно для остеобластических метастазов.

В опубликованных результатах большого количества исследований показано, что стронций-89 достаточно хорошо переносится и способствует коррекции болевого синдрома у 78% пациентов [6]. Например, в одном рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании обследовано 32 пациента с метастатическим поражением костей, полное исчезновение болей наблюдалось только после введения

стронция-89 [7]. В другом исследовании у 55% больных отмечалось уменьшение болей на 50% [4]. Исследование, проведенное в Великобритании [5], включало 284 пациента с болями при костных метастазах. Больные были рандомизированы в 2 группы, в одной из которых проводили местное облучение, в другой — облучение по методике широкого поля, затем одним больным вводили стронций-89, другим выполняли паллиативную ДЛТ. Эффективность проведенного лечения была приблизительно одинаковой, однако при введении стронция у пациентов реже отмечалось появление новых болевых очагов в костях [8].

Токсические реакции на фоне введения стронция-89 в основном проявляются в виде гематологической токсичности средней степени тяжести (тромбоцитопения). Уровень тромбоцитов может снижаться на 24–70%. Отмечается дозозависимость тромбоцитарного надир, обычно он регистрируется на 5–7-й неделе после введения препарата. Приблизительно в это же время появляется лейкоцитарный надир [9]. Примерно 90% стронция-89 выводится через почки, оставшаяся часть проходит через печень и выделяется с желчью. В связи с изложенным следует внимательно относиться к пациентам с почечной недостаточностью. Также необходимо подвергать специальной обработке мочу, так как она является радиоактивной.

Как правило, уменьшение болей отмечается уже через 1–2 нед после введения препарата, реже через 4 нед и позднее. Если 1-я инъекция препарата не имела эффекта, то, скорее всего, повторное его введение также будет неэффективным. Приблизительно у 80% больных, у которых отмечалось уменьшение болевого синдрома на фоне введения стронция-89, длительность эффекта сохраняется 3 мес и более, после чего может потребоваться повторное применение препарата. Таким образом, следует подчеркнуть, что этот метод лечения используется только при наличии диффузных костных болей, подтвержденных при остеосцинтиграфии.

В РНЦРР в рамках программы рандомизированного исследования, включавшего 90 больных метастатическим ГРПЖ, в качестве III этапа комплексного лечения проводили системную лучевую терапию стронцием-89-хлоридом. Показания к применению стронция-89 у пациентов с костными метастазами следующие [10]:

1. Наличие множественных костных метастазов и диффузных болей.
2. Количество лейкоцитов $> 4 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 100 \cdot 10^9/\text{л}$.
3. Ожидаемая продолжительность жизни > 3 мес.
4. Отсутствие каких-либо изменений на фоне гормональной или химиотерапии в течение 30 дней.

Раствор стронция-89-хлорида вводили внутривенно в объеме 4,0 мл в среднетерапевтической дозе 150 МБк (4,08 мКи) с соблюдением мер радиационной безопасности в специализированном отделении. Дозиметрический контроль проводили при помощи радиометра ДРБП-03. Контроль динамики накопления и выведения радиофармпрепарата в зонах метастатического поражения скелета осуществляли с помощью компьютерно-сцинтиграфической системы, а для оценки изменений плотности костной ткани в очагах применяли рентгеновскую компьютерную остеоденситометрию до и после лечения. Регистрация сцинтиграфической информации осуществлялась в первые 20 мин от начала введения в режиме динамической сцинтиграфии (с периодичностью 1 мин), затем через 3 ч, на 3-и сутки и в течение курса лечения стронцием-89-хлоридом с интервалом 15 дней в режиме статической сцинтиграфии (время исследования 10 мин).

Перед проведением системной лучевой терапии выраженный болевой синдром отмечался у 18% пациентов, умеренновыраженный — у 50%, патологический перелом диагностирован в 12% случаев. После терапии стронций-89-хлоридом стабилизация болевого синдрома при лечении наблюдалась в 72,7% случаев, прогрессирование — в 27,3%.

Как правило, имели место проявления гематологической токсичности I–II степени на фоне лечения стронцием-89-хлоридом. Учитывая тот факт, что радиофармакотерапия являлась III этапом комплексного лечения пациентов с ГРПЖ, уровень токсических реакций при этом был выше по сравнению с таковым на предыдущих этапах лечения. Следует отметить, что анемия III степени была выявлена у 15,7% пациентов, тромбоцитопения III степени — у 10,2%, лейкопения III степени — у 7,7%.

В целом можно считать, что радиофармакотерапия хорошо переносится и может быть использована как этап комплексного лечения больных ГРПЖ.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. — М., 2003. — С. 7–10; 100–102.
2. Partin A.W., Yoo J., Carter H.B. et al. The use of prostate specific antigen clinical stage Gleason and reason score to predict

pathological stage in men with localized prostate cancer // J. Urol. — 1993; 150:110.
3. Scher H., Steinbeck G., Kelly W.K. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept // Urology. — 1995; 46:142–148.
4. Vogelzang N.J., Crawford E.D., Zietman

A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate cancer // Cancer. — 1998; 82:2093–2101.
5. Babbie G.J., Carducci M., Dahur W. et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommenda-

tions from the prostate-specific antigen working group // J. Clin. Oncol. — 1999; 17:3461–3467.

6. Goodin S., Rao K.V., DiPaola R.S. State-of-the-art treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer // Oncologist. — 2002; 7(4):360–370.

7. Rosental M.A. Advanced in the management of prostate cancer // Austral. N. Z. J. Med. — 2000; 30(5):593–599.

8. Isaacs J.T. The biology of hormone-refractory prostate cancer. Why does it develop? // Urol. Clin. North. Am. — 1999; 26:263–273.

9. Oh W.K., Kanthoff P.W. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects // J. Urol. — 1998; 160:1220–1229.

10. Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K. et al. Prostate cancer // Second. edition. — 2001; 187–198.

Положительный хирургический край при радикальной позадилоной простатэктомии: частота, прогностические факторы, медикаментозная профилактика

С.Б. Петров, С.А. Ракул

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Positive Surgical Margin in Radical Retropubic Prostatectomy: Incidence and Prognostic Factors

S.B. Petrov, S.A. Rakul

Military Medical Academy

Increased incidence of radical prostatectomies in the treatment of patients with prostatic cancer (PC) necessitates analysis of causes of the disease relapses after surgery. Positive surgical margin (PSM) is considered as one of the main causes.

Aim — study of the incidence of PSM in patients with a history of retropubic radical prostatectomy for clinically local and locally disseminated PC and evaluation of prognostic factors.

The incidence of PSM was analyzed in 271 patients with a history of retropubic prostatectomy, with consideration for the preoperative level of PSA, tumor differentiation and dissemination; the efficiency of neoadjuvant therapy (NAT) for PSM reduction was evaluated.

PSM was detected in 84 (31.0%) patients. Significant criteria for PSM prognosis are clinical stage of disease, Gleason sum, and relative number of positive biopsy columns. NAT significantly reduced the incidence of PSM only in patients with local PC.

NAT is indicated for patients with clinical signs of extraprostatic extension. It is ineffective in patients with locally disseminated PC because it cannot change the incidence of PSM.

Одним из основных методов лечения больных клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) является радикальная простатэктомия (РПЭ). За последние 2 десятилетия ее роль значительно возросла, что обусловлено проведенным детальным изучением анатомии таза, совершенствованием хирургической техники, а также повышением качества ранней диагностики РПЖ [1]. Выявление при патоморфологическом исследовании в наружном крае макропрепарата предстательной железы (ПЖ) раковых клеток считают признаком положительного хирургического края (ПХК) [2–5]. Частота выявления ПХК после позадилоной РПЭ, по разным данным, составляет от единичных случаев до 70% и зависит от степени распространенности опухоли, ее дифференцировки, объема и локализации, предоперационного уровня простатспецифического антигена (ПСА), а также от опыта хирурга [6–11]. Наличие ПХК является одной из основных причин рецидива РПЖ у пациентов, перенесших РПЭ [12, 13]. По данным Epstein J. I. и соавт. [14], смертность пациентов, перенесших РПЭ, в течение 13,5 года при наличии ПХК составляет 40,0% и при отрицательном хирургическом

крае — только 10,0%. Различают 2 вида ПХК: экстра- и интрапростатический [15, 16]. В первом случае разрез проходит через опухоль, вышедшую за пределы простаты, во втором — непосредственно через ПЖ и опухоль, локализованную в ней. Интрапростатический ПХК еще называют ятрогенным, так как он нередко связан с погрешностями хирургической техники [17–19].

Целью исследования явилось изучение частоты ПХК у пациентов, перенесших позадилоную РПЭ по поводу клинически локализованного и местно-распространенного РПЖ, а также выявление прогностических факторов.

Материал и методы

В период с 1998 по 2005 г. наблюдали 271 пациента, которому в клинике урологии Военно-медицинской академии была выполнена позадилоная РПЭ с двусторонней тазовой лимфаденэктомией. Средний возраст респондентов составил 67 лет (41–80 лет): 28,37% были в возрасте до 60 лет, 55,35% — от 61 до 70 лет и 16,28% — старше 70 лет. Содержание ПСА сыворотки крови на момент операции составляло в среднем 13,24 нг/мл (3,26–50,0 нг/мл). Диагноз РПЖ установлен на основании трансрек-