

Сравнительные результаты лечения костных метастазов методом сочетанной лучевой терапии и радионуклидным препаратом ^{89}Sr -хлорид

Д.К. Фомин, Ю.Н. Смирнов, О.Б. Тарарухина, В.И. Трушин, Т.С. Жучкова

Российский научный центр рентгенодиагностики Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, г. Москва

Проанализировано 32 истории болезни пациентов. 15 больных получили лечение методом радионуклидной монотерапии ^{89}Sr -хлоридом в стандартной активности 150 МБк и 17 — методом сочетанной лучевой терапии. Сопоставление результатов осуществлялось статистическими методами. Обоснована возможность снижения активности ^{89}Sr -хлорида при применении сочетанной лучевой терапии. Получены количественные оценки эффективности сравниваемых методов.

Сочетанная лучевая терапия обеспечивает равноэффективное обезболивающее действие по сравнению с радионуклидной монотерапией ^{89}Sr -хлоридом у больных с метастатическим поражением скелета при снижении побочных миелотоксических реакций.

Введение

Одним из наиболее частых осложнений злокачественных новообразований является развитие множественного метастатического поражения костной системы, приводящее к стойкому болевому синдрому и значительному снижению качества жизни пациентов [1–3].

Наряду с традиционными методами лечения множественных метастазов в кости при опухолях различной локализации (лучевая терапия, химио- и гормонотерапия) с конца 80-х годов прошлого столетия активно применяется радионуклидная терапия радиофармацевтическим препаратом ^{89}Sr -хлорид (3–5). Следуя по биологическому пути преобразования кальция в организме, стронций активно включается в процесс костеобразования и поэтому быстро накапливается в очагах усиленной ми-

нерализации [3, 6, 8, 9]. ^{89}Sr -хлорид обладает высокой энергией бета-излучения (1,46 MeV), что обеспечивает, особенно в сочетании с длительным периодом полураспада — 50,5 суток, интенсивное воздействие на метастатические очаги. Это проявляется в уменьшении перифокального отека, замедлении роста метастатического очага и обезболивающем эффекте [4, 7]. При этом основным осложнением метода является миелотоксичность различной степени выраженности.

Цель работы. Сравнение результатов лечения радионуклидным препаратом ^{89}Sr -хлорид в стандартной активности 150 МБк и разработанным нами методом сочетанной лучевой терапии, включающей применение ^{89}Sr -хлорида активностью 90 МБк и однократную дистанционную лучевую терапию в качестве физического модификатора.

Материал и методы

Нами проанализированы результаты обследования и лечения 32 больных с метастатическим поражением скелета. Кроме того, для изучения потенцирующего эффекта однофракционного гамма-облучения анализировались результаты остеосцинтиграфии у 10 больных, получавших лучевую терапию по поводу костных метастазов.

В зависимости от метода лечения пациенты были разделены на 2 группы: основная — 17 человек, получившие лечение методом сочетанной лучевой терапии; контрольная — 15 человек, прошедших лечение только препаратом ^{89}Sr -хлорид в стандартной активности 150 МБк. Большинство в обеих группах составляли больные раком молочной железы

(51%) и предстательной железы (47%). Возраст пациентов варьировал от 43 до 79 лет.

Пациентам основной группы была проведена сочетанная лучевая терапия по разработанной нами методике (регистрационный номер патента 2007124490/026671). При этом вначале проводилось однократное дистанционное гамма-облучение области очага с ярко выраженным болевым синдромом или очага с наибольшим риском патологического перелома. Через 3–4 дня после облучения проводилось внутривенное введение ^{89}Sr -хлорида активностью 90 МБк.

Пациенты контрольной группы получали системную лучевую терапию путем однократного введения ^{89}Sr -хлорида общепринятой активностью 150 МБк.

Объем обследования пациентов обеих групп включал: клинический анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), биохимический анализ крови (кальций, щелочная фосфатаза), радиоиммунный анализ (простатспецифический антиген), остеосцинтиграфию.

Динамика болевого синдрома оценивалась по IV степеням согласно модифицированной классификации ВОЗ (8). При этом каждую степень мы обозначали определенным количеством баллов, чтобы иметь возможность статистического анализа: отсутствие болевого синдрома – 0 баллов, слабо выраженный – 1 балл (купируется ненаркотическими анальгетиками), умеренный – 2 балла (не купируется ненаркотическими анальгетиками), выраженный – 3 балла (купируется наркотическими анальгетиками).

Функциональное состояние оценивалось по III степеням указанной выше классификации: 1 балл – функциональное состояние не нарушено; 2 балла – функциональное состояние нарушено, но пациент самостоятельно себя обслуживает; 3 балла – функциональное состояние нарушено, и требуется посторонняя помощь.

Динамика субъективных показателей (болевого синдрома, функциональное состояние) оценивалась по разности баллов, а показателей крови в процессе лечения – величиной, равной относительному изменению показателей.

Таким образом, эффективность лечения исследуемыми методами подтверждалась степенью выраженности болевого синдрома, динамикой функционального состояния, а также выраженностью миелотоксического эффекта.

Результаты и обсуждение

Для изучения вероятного потенцирующего эффекта однофракционной ДГТ на инкорпорацию ^{89}Sr -хлорида в метастатические очаги нами была прослежена динамика фосфатного обмена у 10 больных раком предстательной железы, получавших паллиативную лучевую терапию по поводу костных метастазов. С целью подтверждения этого факта всем больным после облучения проводилась трехфазная сцинтиграфия костной системы с использованием радиофармпрепарата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефор активностью 100 МБк. Повторное исследование выполнялось непосредственно перед сеансом лучевой терапии и на 4 сутки после облучения. При сравнении данных сцинтиграфии, полученных до и после облучения, мы обнаружили: увеличение перфузии в очаге на 18,7%, ускорение накопления РФП в фазе ранней минерализации в среднем на 34,7%, повышение накопления РФП в очаге в фазе поздней минерализации, что проявилось в повышении коэффициента дифференциального накопления на 30–40%. Это дало основание сделать вывод о наличии потенцирующего эффекта однофракционной гамма-терапии на процесс накопления остеотропных веществ в костной ткани и снизить вводимую активность ^{89}Sr -хлорида на 40%, то есть до 90 МБк.

Мы предполагали, что максимум потенцирующего эффекта гамма-терапии может реализовываться в различное время, и для определения этого временного интервала воспользовались косвенным способом оценки интенсивности регионарного кровотока, а именно радиотермометрией.

Для этого в участках кожи, попадающих под действие ионизирующей радиации, проводилось измерение температуры до сеанса лучевой терапии и в течение нескольких дней после сеанса. Измерение температуры выполнялось до того момента, когда температура в определенных точках отличалась от исходной менее чем на 0,2 градуса. Снижение температуры до исходного уровня и ее стабилизация свидетельствуют об исчезновении первичных лучевых реакций (в большинстве случаев это происходит на 3–4-й день). Этот период начала стабилизации температуры мы рассматриваем как оптимальный для введения ^{89}Sr -хлорида.

Основной целью работы была оценка эффективности обезболивающего действия сочетанной лучевой терапии в сравнении с системной лучевой терапией ^{89}Sr -хлоридом. Мы

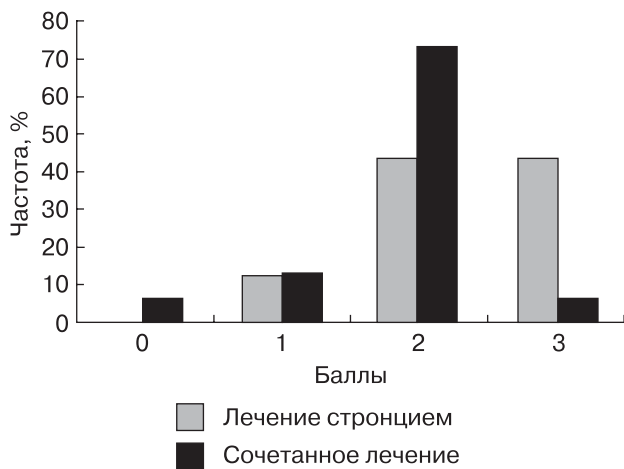


Рис. 1. Гистограммы распределения показателя болевого синдрома у пациентов до лечения в сравниваемых группах.

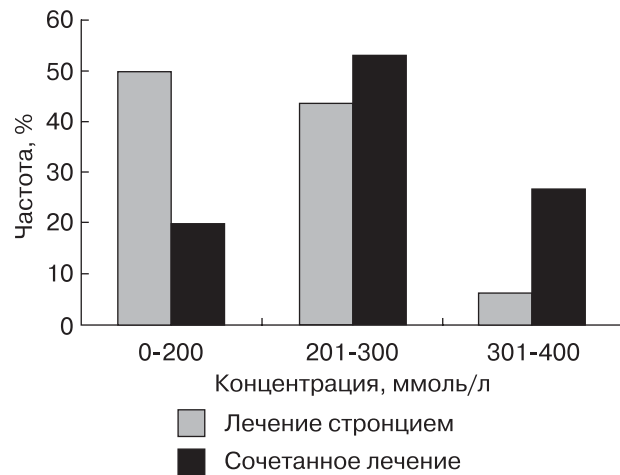


Рис. 2. Гистограмма распределения содержания тромбоцитов в крови пациентов до лечения для сравниваемых групп.

предполагали, что поскольку группы пациентов формировались по медицинским показаниям, то они априорно могут быть не эквивалентны по субъективным признакам и объективным параметрам. Для того чтобы объективно определить результаты лечения, нами была проведена сравнительная оценка исходного состояния обеих групп. При статистической обработке результатов использовался односторонний критерий Стьюдента.

Сравнивались показатели интенсивности болевого синдрома и функционального состояния до лечения. Кроме того, чтобы оценить степень выраженности миелотоксического эффекта, сравнивались показатели концентрации форменных элементов крови: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

В результате было выявлено, что до лечения группы достоверно различались по 2 показателям:

- 1) относительный показатель интенсивности болевого синдрома;
- 2) показатель концентрации тромбоцитов крови. Показатель интенсивности болевого синдрома оказался достоверно выше на 21% ($p = 0,02$) в контрольной группе, чем в исследуемой (рис. 1).

Показатель уровня тромбоцитов был достоверно выше в исследуемой группе. Превышение составило 24% ($p = 0,02$) (рис. 2).

При анализе данных, полученных после лечения, нами было выявлено, что между группами существует достоверное различие также по 2 показателям:

- 1) показатель уровня лейкоцитов крови;

2) показатель концентрации кальция крови.

После проведенного лечения достоверного различия по показателю интенсивности болевого синдрома между группами не выявлено ($p \geq 0,05$). При этом у пациентов обеих групп было отмечено стойкое снижение интенсивности болевого синдрома. Клинически значимый обезболивающий эффект был отмечен у 76% больных в исследуемой группе и у 79% в контрольной, но достоверного различия между группами не выявлено ($p \geq 0,05$). В показателях динамики функционального состояния достоверного различия между группами также не было: улучшение функционального состояния в исследуемой группе наблюдалось в 74%, в контрольной группе – в 75% ($p \geq 0,05$). Тот факт, что после лечения нами не выявлено достоверного различия по показателям интенсивности болевого синдрома, свидетельствует о том, что метод сочетанной лучевой радионуклидной монотерапии ^{89}Sr -хлоридом и, прежде всего, анальгезирующие свойства при условии, что используемая активность ^{89}Sr -хлорида значительно ниже стандартной.

Достоверного различия в показателях уровня тромбоцитов крови после лечения не выявлено ($p \geq 0,05$).

После лечения относительный показатель уровня лейкоцитов оказался достоверно ниже на 19% ($p = 0,02$) в контрольной группе, чем в исследуемой (рис. 3), что свидетельствует о более выраженном миелосупрессивном воздействии ^{89}Sr -хлорида и более щадящем влия-

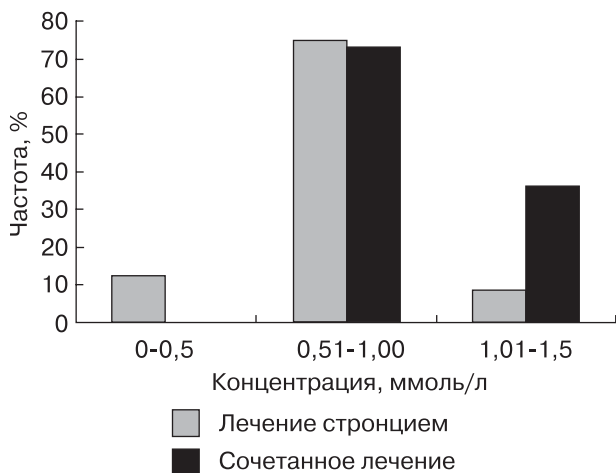


Рис. 3. Гистограмма распределения содержания лейкоцитов в крови пациентов после лечения для сравнимых групп.

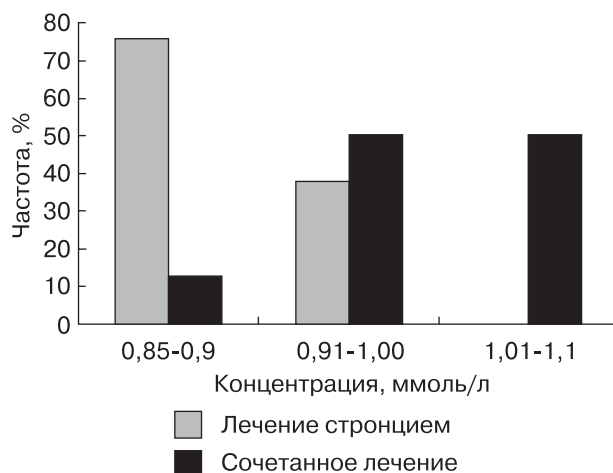


Рис. 4. Гистограмма распределения содержания кальция в крови пациентов после лечения для сравнимых групп.

нии на костный мозг сочетанной лучевой терапии.

Кроме того, после лечения в контрольной группе относительный показатель концентрации кальция крови оказался достоверно ниже на 9% ($p = 0,02$), чем в исследуемой группе (рис. 4). Выявленный факт указывает на более выраженное отрицательное влияние системной радионуклидной терапии на обмен кальция.

Известно, что в статистических критериях, в том числе в критерии Стьюдента, используется условно принятая граница достоверных различий ($p \geq 0,05$). Ввиду условности указанной границы можно отметить возможное существование различий в динамике показателей коэффициента дифференциального накопления ($p = 0,06$) и концентрации простатспецифического антигена ($p = 0,06$). Такое различие может быть выявлено впоследствии при увеличении количества пациентов в сравниваемых группах.

Выводы

1. Сочетанная лучевая терапия является эффективным методом лечения больных с костными метастазами, позволяющим достичь значительного подавления болевого синдрома и повысить качество жизни пациентов.

2. Достоверное различие в степени лейкопении в исследуемой и контрольной группах свидетельствует о менее выраженном миелотоксическом влиянии сочетанной лучевой терапии.

3. Метод сочетанной лучевой терапии снижает ограничения системной радионуклидной терапии, связанные с миелотоксическим воздействием, и в связи с этим имеет более широкие возможности применения.

4. Использование дистанционной лучевой терапии в качестве физического модификатора позволяет уменьшить стандартную активность ^{89}Sr -хлорида на 40–50%, что значительно снижает лучевую нагрузку на пациента.

5. Метод сочетанной лучевой терапии можно рассматривать как новый метод паллиативной терапии множественных метастатических поражений скелета у больных с опухолями различных локализаций.

Список литературы

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. Модников О.П., Родионов В.В., Деньгина Н.В., Панченко С.В. Системная лучевая терапия костных метастазов // Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2002, Т. 47. № 3. С. 38–41.
3. Крылов В.В., Дроздовский Б.Я., Цыб А.Ф. Радионуклидная терапия в паллиативном лечении больных с метастазами в кости // Паллиативная медицина и реабилитация. 2005. № 3.
4. Романова Л.Ф., Станякина Е.Е., Габуня Р.И. и др. Радиоиммунологический анализ при лечении болевого синдрома хлоридом ^{89}Sr у пациентов с метастазами в кости при раке предстательной железы и молочной железы // Мед. радиол. и радиац. безопасн. 2005. Т. 50. № 1. С. 56–61.
5. Кондратьева А.П. Новое в лечении костных метастазов // Рус. мед. журн. 1999. Т. 7. № 10.

6. *Корытова Л.И., Сухов В.Ю., Шутко А.Н. и др.* Применение “Мегастрона” в лечении больных с костными метастазами: Пособие для врачей. СПб., 1997.
7. *Исакова М.Е.* Проблема боли в онкологии // Рус. мед. журн. Т. 8. № 17. 2000.
8. *Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А.* Рандомизированное исследование эффективности различных вариантов крупнофракционной лучевой терапии метастатического поражения скелета // Вопр. онкол. Т. 50. № 3. 2004.
9. *Baczyk M., Baczyk E., Czepczynski R., Sowinski J.* Sr-89 and pamidronate in palliative treatment of osteoblastic-osteolytic breast cancer bone metastases // World J. Nucl. Med. 2002. V. 1 (Suppl. 2) P. 232.
10. *Dafermow A., Colamussi P., Giganti M. et al.* A multicentre observational study of radionuclid therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer // Eur. J. Nucl. Med. 2001. V. 28. P. 788–798.

Подписка

на научно-практический журнал “МЕДИЦИНСКАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ” на 2009 год **Выходит 6 раз в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати
для частных лиц: на год – 1200 рублей (индекс 47934), на полгода – 600 рублей (индекс 71687);
для организаций: на год – 1800 рублей (индекс 47935), на полгода – 900 рублей (индекс 71688).

на научно-практический журнал “Ультразвуковая и функциональная диагностика” на 2009 год **Выходит 6 раз в год**

Подписные индексы и стоимость подписки в каталоге Роспечати
для частных лиц: на год – 1200 рублей (индекс 80694), на полгода – 600 рублей (индекс 79752);
для организаций: на год – 1800 рублей (индекс 80695), на полгода – 900 рублей (индекс 79753).

Кроме того, подписку на год, на любое полугодие или на 1 мес можно оформить непосредственно в Издательском доме Видар-М, а также на нашем сайте (<http://www.vidar.ru>).

**Контакты
по вопросам подписки
и приобретения**

Тел./факс: (495) 589-86-60, 768-04-34, 912-76-70; e-mail: info@vidar.ru <http://www.vidar.ru>
Почтовый адрес: 109028 Москва, а/я 16, Издательский дом Видар-М.
Для посетителей: Москва, ул. Таганская, д. 31/22, подъезд 1а
Часы работы: с 10 до 18, кроме выходных и праздничных дней.