

Д.С. Мечев, О.В. Щербіна,
Я.С. Бабій, Н.І. Полякова,
М.В. Крушинський

Київська медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика

Київська міська онкологічна
лікарня

Радіонуклідна й медикаментозна терапія метастазів у скелет

Radionuclide and drug therapy for skeletal metastases

Цель работы: Анализ результатов сочетанной радионуклидной (^{89}Sr и ^{32}P) и лекарственной (бисфосфонаты – бонефос и аредиа) системной терапии 136 больных с метастазами рака грудной и предстательной желез в кости. Оценка эффективности терапии больных.

Материалы и методы: Исследования пациентов, разделенных на 6 групп (только ^{89}Sr , только ^{32}P , ^{89}Sr и бонефос, ^{32}P и бонефос, ^{89}Sr и аредиа, ^{32}P и аредиа), проводили с помощью шкалы Карнофского и системы баллов оценки степени анальгезии (боли), а также лабораторных (гематологические показатели, определение кальция в крови) и радиологических (РИА ПСА, рентгенография, остеосцинтиграфия, магнитнорезонансная томография) методов диагностики.

Результаты: Показано, что наиболее эффективным методом лечения является сочетанная ^{89}Sr -хлорид- и аредиа-терапия – 87,5% показатель «комфортного» качества жизни больных в течение первого года (показатель при использовании только ^{89}Sr -хлорида – 80,9%).

Отмечено также, что данное сочетание замедляет прогрессирование костных метастазов, стабилизирует имеющиеся изменения и, в ряде случаев, способствует развитию в этих областях остеосклероза.

Выводы: Памидронат (аредиа) по сравнению с клодронатом (бонефосом) обладает большей продолжительностью эффекта и толерантностью к костной ткани, а также сильнее и выраженнее подавляет активность остеокластов. Приведены рекомендуемые схемы лечения больных с метастазами рака грудной и предстательной желез в кости с использованием радионуклидной, гормональной терапии, а также бисфосфонатов и поддерживающей лекарственной терапии.

Ключевые слова: радионуклидная терапия с ^{32}P и ^{89}Sr , бисфосфонаты, аредиа, шкала Карнофского, оценка эффективности терапии, уровни кальция в крови, ПСА, остеосцинтиграфия, магнитнорезонансная томография.

Objective: To analyze the results of combined radionuclide (^{89}Sr and ^{32}P) and drug (bisphosphonates: Bonefos and Aredia) systemic therapy of 136 patients with bone metastases of breast and prostate cancer.

Material and Methods: The patients were divided into 6 groups (only ^{89}Sr , only ^{32}P , ^{89}Sr and Bonefos, ^{32}P and Bonefos, ^{89}Sr and Aredia, ^{32}P and Aredia). The efficacy of the treatment was evaluated using Karnofski's scale and the scale for evaluation of analgesia (pain) degree as well as laboratory (blood count, blood calcium) and radiological (RIA of PSA, radiography, bone scan, magnetic resonance imaging) techniques.

Results: The most effective treatment was combination of ^{89}Sr -chloride and Aredia; the index of "comfort" during the first year after the treatment was 87.5%. When ^{89}Sr -chloride alone was administered, it was 80.9%.

This combination of the preparations decelerated the progress of the bone metastases, stabilized the changes and in a number of cases provided osteosclerosis development in these areas.

Conclusion: Pamidronate (Aredia) produces longer positive effect, is better tolerated by the bone tissue and inhibits osteoclasts more actively when compared with Bonefos. The authors recommend the protocols for treatment of bone breast and prostate metastases using radionuclide, hormone therapy as well as bisphosphonates and supporting drug therapy.

Key words: radionuclide therapy with ^{32}P and ^{89}Sr , bisphosphonates, Aredia, Karnofski's scale, evaluation of treatment efficacy, blood calcium level, PSA, bone scan, magnetic resonance imaging.

У структурі онкологічної захворюваності значна питома вага припадає на нозологічні форми, що часто супроводжуються множинними метастазами в кістки: рак грудної, передміхурової, щитоподібної залоз, рак легені, нирок та ін. (у США від онкологічних захворювань щороку помирають майже 700000 чоловік і близько 500000 з них мають метастазів в кістки). При цьому тільки на рак грудної (РГЗ) і передміхурової (РПЗ) залоз припадає 80% усіх метастатичних уражень кісткової системи [1]. Такі ураження клінічно проявляються больовим синдромом, обмеженням рухової активності, деформацією, симптоматичною гіперкальціемією, а інколи й патологічними

переломами, які значною мірою знижують якість життя хворих.

Поряд із спробами застосування різних схем хемо- і гормонотерапії в таких випадках проводять і симптоматичну терапію, спрямовану в основному на усунення больового синдрому. Для цього використовують нестероїдні анальгетики, наркотичні препарати, променевою радіонуклідну терапію, а також медикаментозні препарати – інгібітори остеокластів (кальцитонін, мікальдік, бисфосфонати) [2, 3]. Анальгетики мають тільки тимчасовий противольовий ефект, променева терапія здійснює місцевий вплив, тому її використання при множинних метастатичних осередках обмежене.

Застосування кальцитоніну дозволяє швидко домогтися певного лікувального ефекту, однак потребує постійного парентерального введення препарату [4]. Розширення спектра хемотерапевтичних препаратів мало вплинуло на ефективність лікування хворих з кістковими метастазами в загальній на ступінь вираженості больового синдрому зокрема. Гормонотерапія — ефективний спосіб лікування генералізованих форм гормонозалежних пухлин (грудна, передміхурова, щитоподібна залози), на жаль, не є самостійним методом лікування.

В останні 10–15 років можливості паліативного лікування метастазів у кістках, особливо щодо поліпшення якості й термінів життя, а також отримання тривалого вираженого анальгезуючого ефекту, значно розширилися за рахунок:

впровадження у клінічну практику нових остеотропних РП для системної радіонуклідної терапії (стронцію — ^{89}Sr , самарію — ^{153}Sm , ренію — ^{186}Re), що прийшли на зміну ^{131}I та ^{32}P , які вживалися раніше [5];

використання відносно нової групи медикаментозних засобів — бісфосфонатів, що є потенційними інгібіторами кісткової резорбції, викликані активацією остеокластів — кінцевої ланки в патогенезі пухлинного остеолізу (етидронат, памідронат, алендронат, клодронат та ін.) [6, 7].

Серед методів системної радіонуклідної терапії як за кордоном, так і в країнах СНД (Росії, Україні та республіці Білорусь) найбільшого поширення набув метод з використанням препарату «Метастрон» ^{89}Sr («Нікомед-Амершам») або ^{89}Sr -хлориду польського («Полатом») і російського виробництва [8–11].

Чистий β -випромінювач з періодом піврозпаду 50,6 днів являє собою ^{89}Sr . Енергія β -частинок 1,463 Мев, їх пробіг у м'яких тканинах не перевищує 8, у кістках — 3,5 мм. Нуклід є хемічним аналогом кальцію, активно укорінюється в матриці кістки й вибірково накопичується кістковими метастазами з мінімальним опроміненням здорових тканин. У патологічних осередках накопичується до 80% введеного ^{89}Sr , що не метаболізується й зберігається в них до 100 днів, тоді як нормальна кісткова тканина втрачає ^{89}Sr протя-

гом перших 14 днів [10]. Близько 10% нефіксованого в кістках нукліда нирки виводять з організму з періодом напіввиведення 1,5 днів (у 1-й день залишається 60, 2-й — 30, 3-й — 20, 5-й — 4%) [12].

Дані [10, 12] та інших авторів, на основі можливостей фармакокінетики ^{89}Sr , підкреслюють, що пацієнти не становлять радіаційної небезпеки для оточуючих (маленький пробіг β -частинок у кістках). Це дозволяє використовувати ^{89}Sr -хлорид в амбулаторних умовах, що значною мірою нівелює його відносно високу вартість.

Бісфосфонати являють собою аналоги пірофосфату — основного мінерального компонента кісткової тканини. На відміну від пірофосфату, що має в своїй структурі P–O–P зв'язок, бісфосфонати мають P–C–P зв'язок (звідси й назва цієї групи), який дає можливість уникнути ферментного гідролізу й забезпечити біохемічну резистентність сполук. Бісфосфонати інгібують індуквану остеокластами кісткову резорбцію. Вони, як правило, дають тривалий ефект, що зберігається протягом довгого часу (місяців) після закінчення лікування й зумовлений депонуванням препарату в мінеральній частині кісткового матриксу [4]. Таким чином, бісфосфонатам властивий лікувальний ефект при гіперкальціємії, больовому синдромі, а також вони дозволяють запобігти деформації та патологічним переломам кісток [6]. Уряді праць вказано на можливість запобігання появі нових кісткових метастазів за допомогою цих препаратів у хворих із дисемінованими злослихими пухлинами [13–15]. У наш час найбільшого поширення у клінічній практиці набули два препарати — «Клодронат» (бо-нефос, з 1985 р.) та «Памідронат» (аредіа, з 1989 р.).

У своєму огляді [15] Е.К. Возний, посилаючись на 28 джерел літератури, відзначає такі основні характеристики цих препаратів:

існування двох лікарських форм бо-нефосу (пероральної і парентеральної), тоді як аредіа використовується тільки в вигляді внутрішньовенної інфузії;

незалежно від способу введення, препарати досить швидко накопичуються у кістковій тканині й досягають піка концентрації вже за 0,5–2 год;

укістковій тканині осідає 50% аредіа, з се-
чею виділяється 20%, решту можна виявити
в тканинах ретикулоендотеліальної системи;

єдані проте, що призначення цих препаратів
укупі з кортикостероїдами, кальцитоніном,
фуросемідом, тамоксифеном, індрометацином,
хемотерапевтичними засобами не викликає
будь-яких побічних ефектів і може навіть
підсилити ефективність їх дії;

основне показання для призначення біс-
фосфонатів – гіперкальціємія, що виявляєть-
ся приблизно у 30% онкологічних хворих.
Терапія даного стану має складатися з трьох
етапів:

а) перед призначенням препаратів необхідна
адекватна регідратація організму (1500 мл
0,5%-ного розчину хлориду натрію);

б) корекція рівня кальцію в крові, при при-
значенні бонифосу можна застосовувати од-
норазове введення в дозі 1500 мг у вигляді
4-годинної інфузії або введення його в дозі
300 мг/день протягом 5 днів (не більше 10
днів); для підтримки рівня кальцію в межах
норми можна продовжувати приймання пре-
парату перорально в дозі 1600 мг у день не
більше 6 місяців;

в) проведення основного комплексного про-
типухлинного лікування, бо від нього також
залежить рівень кісткової резорбції та вміст
кальцію в крові;

призначення препаратів пацієнтам з нор-
мальним рівнем кальцію в крові сприяє змен-
шенню кісткових болів, кількості патологічних
переломів, а також епізодів гіперкальціємії;

при порівняльних дослідженнях двох препа-
ратів ряд авторів відзначають, що при терапії
остеолітичних метастазів РГЗ аредіа в дозі
90 мг у вигляді 2-годинної інфузії кожні 4
тижні протягом 2 років значно (на 33% за рік)
зменшилася кількість хворих з патологічними
переломами та епізодами гіперкальціємії;

при пероральному введенні 1600 мг бонифо-
су протягом 6 місяців рівень зниження пато-
логічних проявів з боку кісткової системи
(значне зменшення кількості епізодів гіпер-
кальціємії й переломів хребта, а також аналге-
зуючий ефект) склало 27% за рік;

при застосуванні обох препаратів як виду
системної терапії різко зменшується (при-
близно в 50% хворих) необхідність проведен-
ня курсів паліативної променевої терапії;

другим, не менш важливим показанням до
застосування бісфосфонатів, є остеопороз
(дисбаланс між процесами формування і ре-
зорбції тканини, що призводить до зменшення
кісткової маси та підвищення ризику пере-
ломів); бісфосфонати зменшують рівень кіст-
кової резорбції й збільшують кісткову масу з
2 до 10–12% протягом 3 років (нормалізація
процесів ремоделювання кісткової тканини)
[1];

перспективним уявляється застосування
бісфосфонатів для ад'ювантного лікування
хворих з високим ступенем ризику метастазу-
вання в кісткову тканину (запобігання мета-
стазуванню). У цьому відношенні цікавим є
вивчення бісфосфонатів третього покоління,
зокрема золідронату.

Отже, якщо звернутися до літератури, то
слід підкреслити, що на фоні численних пуб-
лікацій з системної радіонуклідної й медика-
ментозної терапії ми зустріли лише одну пра-
цю [16] з поєднаного їх застосування при ліку-
ванні метастазів раку передміхурової залози
в кістки.

Таким чином, основною метою даної роботи
був аналіз результатів вивчення ефективності
лікування фармпрепаратами ^{32}P і ^{89}Sr в по-
єднанні з прийманням бісфосфонатів (бонифо-
су аредіа).

Методика дослідження

За 1998–2001 рр. у клініці радіонуклідної терапії Київ-
ської міської онкологічної лікарні лікувалися 64 хворих
 ^{89}Sr -хлоридом («Нікомед-Амершам» і «Полатом») та
278 – радіоактивним фосфором (^{32}P -фосфатом натрію).

Відповідно до поставленої мети для аналізу відібрано
136 пацієнтів (57 – з ^{89}Sr і 79 – ^{32}P), яких поділено на
6 груп: I – тільки ^{89}Sr -хлорид (21 чол.), II – тільки ^{32}P
(48), III – ^{89}Sr -хлорид + аредіа (24), IV – ^{32}P + аредіа
(21), V – ^{89}Sr -хлорид + бонифос (12), VI – ^{32}P + бонифо-
с (10).

Критеріями відбору служили два фактори:
тривалість життя хворих більше року;
відсутність курсів променевої терапії в процесі радіо-
нуклідної й медикаментозної терапії.

Цим критеріям відповідали 57 із 63 хворих, проліко-
ваних ^{89}Sr -хлоридом, та 79 з 278, лікованих ^{32}P .

Оцінку анальгезуючого ефекту, рухових функцій і яко-
сті життя пацієнтів проводили за допомогою лаборатор-
них та інструментальних методів дослідження, а також
за шкалою Карновського й системою балів, що оцінює
анальгезуючий ефект (табл. 1, 2) [17].

Ефект лікування оцінювали як добрий при 60–100% за
шкалою Карновського і 0–1 – за системою балів;
як частковий при 40–50% та 2–3 відповідно; без ефек-
ту – при 10–30% і 4.

Статистичний аналіз параметрів, наведених у табл. 1,
2, проведено за Wilcoxon [17], де $p < 0,05$ – статистич-
но вірогідна відмінність.

Таблиця 1 – Шкала Карновського оцінки якості життя
Karnofski's scale for evaluation of the quality of life

Проц.	Стан хворого
100	Норма
90	Нормальна активність, слабовиражені скарги/ознаки
80	Субнормальна активність, певні скарги/симптоми
70	Неможливість роботи чи продовження нормального активного способу життя
60	Час від часу потрібна допомога
50	Потрібна значна допомога і часта медична активність
40	Непрацездатність, потрібен спеціальний догляд
30	Абсолютна непрацездатність, госпіталізація
20	Виражена слабкість, госпіталізація з активним підтримувальним лікуванням
10	Морбідний стан
0	Смерть

Таблиця 2 – Бальна система оцінки анальгезуючого ефекту і болю
Evaluation of analgizing effect and pain

Бал	Оцінка необхідності приймання анагетиків	Оцінка болю (вираженість, частота)
0	Відсутність анагетиків	Відсутні
1	Ненаркотичні анагетика час від часу	Слабкі, час від часу
2	Ненаркотичні анагетика регулярно	Середні, що чергуються
3	Наркотики час від часу	Сильні, що чергуються
4	Наркотики регулярно	Сильні, постійні

Таблиця 3 – Результати лікування 136 хворих
Results of treatment of 136 patients

Шкала Карновського	Система балів анагезії	I гр. ⁸⁹ Sr (21 пацієнт)		II гр. ³² P (48)		III гр. ⁸⁹ Sr+Ar. (24)		IV гр. ³² P+Ar. (21)		V гр. ⁸⁹ Sr+Б-с (12)		VI гр. ³² P+Б-с (10)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
100	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
90	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
80	0-1	-	6	-	-	-	4	-	1	-	2	-	-
70	0-1	-	8	5	16	-	7	-	2	1	4	-	2
60	0-1	2	3	12	12	-	10	-	10	1	3	-	4
50	2-3	6	3	11	19	-	1	1	5	-	2	4	2
40	2-3	6	1	8	1	7	2	8	2	6	1	3	1
30	4	5	-	8	-	11	-	10	-	3	-	2	1
20	4	2	-	4	-	6	-	2	1	1	-	1	-
10*	4*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. * – хворі з морбідним станом у дану роботу не включені. Ар. – аредія, Б-с – бонефос.

Лабораторні та інструментальні методи дослідження охоплювали:

визначення гематологічних показників до й після лікування, а також за 3, 6, 9, 12 місяців (136 хворих); визначення рівнів кальцію у крові (56 чол.); радіоімунологічне визначення рівнів ПСА крові (загального і вільного) у хворих на РПЗ (38 чол.); рентгенологічне дослідження в динаміці (136 чол.); остеосцинтиграфію в динаміці (136 чол.); магнітнорезонансну томографію (22 чол.).

Внутрішньо вводили ⁸⁹Sr (препарат «Метастрон» – 18 хворим і стронцій-хлорид виробництва «Полатом» – 39) активністю 148 МБк (4 мКі); ³²P – сумарною активністю 350–420 МБк – у 2–3 прийоми, натще, перорально в 50 мл 10%-ного розчину глюкози.

Бонефос (22 хворих) використовували перорально, 1600 мг/добу (2 капсули) протягом 6 місяців після завершення радіонуклідної терапії, аредія (45 хворих) – інфузійно протягом 2 годин, 30 мг, 1 раз за 10 днів протягом місяця (3 інфузії на місяць) двічі на рік.

Аредія призначали 13 хворим до курсу радіонуклідної терапії, 30 – після курсів ⁸⁹Sr- та ³²P-терапії або між ними. Техніка введення: суха речовина для інфузії розчиняють у воді для ін'єкцій (15 мг у 5 мл, 30 мг – у 10 мл). Після того, як суха речовина розчиниться, розчин додатково розводять 0,9%-вим розчином натрію хлориду або 5%-вим розчином глюкози (до 500 мг).

Між курсами радіонуклідної й медикаментозної (біс-фосфонати) терапії хворі з гормонозалежними пухлинами отримували гормонотерапію, комплекси вітаміні/кальцій («Нікомед»), кальцитрин. Слід зазначити, що водночас із бонефосом вживати препарати кальцію й кальцитрину не рекомендується (з аредія – можна).

Результати та їх обговорення

Аналіз ефективності лікування хворих по 6 групах протягом року представлено в табл. 3.

Як видно з неї, в I групі хворих добрий ефект лікування спостерігався в 17 з 21 чоловіка (80,9%), частковий – в 4 (19,1%); у II групі відповідно в 28 з 48 (58,3%) та 20 (41,7%); у III – у 21 з 24 (87,5%) і 3 (12,5%);

у IV – доброго ефекту досягнуто в 13 з 21 хворого (61, 9%), часткового – в 7 (33, 3%), без ефекту – 1 (4, 8%); у V – доброго ефекту в 9 з 12 (75%) та часткового в 3 (25%), у VI – відповідно в 6 з 10 (60%), 3 з 10 (30%) та 1 з 10 (10% – без ефекту).

Інтерпретуючи ці дані, слід підкреслити, що максимальної ефективності лікування хворих протягом року досягнуто в III групі, де ^{89}Sr -хлорид призначали в поєднанні з аредіа (двічі на рік) – 87, 5%, меншої – в I групі (тільки ^{89}Sr) – 80, 9%, V (^{89}Sr + бонефос) – 75%, IV (^{32}P + аредіа) – 61, 9% VI групі (^{32}P і бонефос) – 60% та II групі (тільки ^{32}P) – 58, 3%.

Сумарно зі 136 хворих використані поєднання дали добрий ефект у 94 (69, 4%), частковий – у 40 (29, 3%); без ефекту проліковано тільки 2 хворих (1, 3%), що є непоганим показником.

Привертає увагу той факт, що радіонуклідна терапія в поєднанні з бісфосфонатами (особливо аредіа) дає ліпший ефект лікування, ніж застосована окремо. Так, тільки ^{89}Sr -хлорид приводить до 80, 9% показника доброго ефекту; ^{89}Sr -хлорид укупі з аредіа – 87, 5% (відмінність 6, 6%, $p < 0, 05$); призначення ^{32}P окремо дає 58, 3% доброго ефекту, а спільно з бонефосом і аредіа – відповідно 60 і 61, 9% (різниця 3, 6%, $p < 0, 05$ і 1, 7%, $p > 0, 05$).

Що стосується введення бісфосфонатів, то бонефос використовували в 22, аредіа – в 45 хворих. Дві рази різниця кількості пацієнтів пояснюється тим, що, жодною мірою не применшуючи значущість і ефективність цього препарату (перорально), ми все ж віддаємо перевагу аредіа (інфузійно). На це вказують результати аналізу власних спостережень. Так, при введенні аредіа разом зі ^{89}Sr і ^{32}P добрий

ефект спостерігали в 34 із 45 хворих (75, 5%), а при використанні бонефосу – в 15 з 22 (68, 1%). Різниця 7, 4% вірогідна ($p < 0, 05$).

При обговоренні такого складного питання, яке ефективність лікування хворих за численними групами, доцільно навести дані про поліпшення якості життя пацієнтів, дані яких увійшли в аналіз. Відповідно до рекомендацій D. Fuster et al. [17] ці дані наведені в табл. 4.

Як відомо зі шкали Карновського (див. табл. 1) та системи оцінки анагетиків і болю (див. табл. 2), відсоток 60 і більше за шкалою і оцінка «0–1» за системою балів є цілком «комфортними» при аналізі якості життя пацієнтів і становлять мету всіх можливих видів лікування.

Аналізуючи дані табл. 4, слід підкреслити, що відповідь на лікування була також найвищою в III групі: з 24 хворих з передлікувальним показником Карновського менше 60% у 21 (~ 86%) мало місце значне вірогідне поліпшення ($> 60%$, $p < 0, 05$).

Ці показники по інших групах виглядають таким чином: I група – 15 з 19 (78, 9%), II – 11 з 31 (35, 5%), IV – 13 з 21 (62%), V – 7 з 10 (70%), VI – 6 з 10 (60%).

При аналізі результатів лікування (див. табл. 3) та оцінці відповіді на терапію (див. табл. 4) переваги поєднаного застосування ^{89}Sr з аредіа порівняно зі ^{89}Sr та бонефосом очевидні: 86 і 70% відповідно ($p < 0, 05$). Як не дивно, навіть ^{89}Sr , застосований окремо, дає показник поліпшення якості життя 78, 9%, що на 8, 9% ($p < 0, 05$) більше, ніж у групі, яка отримувала ^{89}Sr з бонефосом.

Таким чином, аналіз результатів лікування в шести групах показав, що кращі показники ефективності отримано в III і I групах (45 чоловік, у яких було 38 оцінок Карновського

Таблиця 4 – Оцінка якості життя 136 хворих протягом року
Evaluation of the quality of life of 136 patients during a year

Шкала Карновського, %	Анагетика (система балів)	Група											
		I		II		III		IV		V		VI	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
60–100	0–1	2	17	17	28	0	21	0	13	2	9	0	6
40–50	2–3	12	4	19	20	7	3	9	7	6	3	7	3
20–30	4	7	–	12	0	17	0	12	1	4	0	3	1
Разом 136		21		48		24		21		12		10	

більше 60%). Щоб визначити залежність між рівнями кальцію в крові та ефективністю лікування в пацієнтів двох зазначених груп, проаналізовано вміст цього важливого елемента в організмі пацієнтів (табл. 5).

Таблиця 5 – Результати лікування 45 хворих у залежності від рівнів кальцію в крові
Results of treatment of 45 patients depending on the blood calcium level

Шкала Карновського, %	Кільк. хворих	Рівень Са в крові, ммоль/л		
		Норма 2,2–2,75	3–20	>20
>60	38	6*	30*	9*
<60	7	22**	18**	5**

Примітка. * – до лікування, ** – після.

Як видно з табл. 5, у 16 із 45 хворих проведене лікування (особливо це стосується пацієнтів III групи – 14 чол.) привело до нормалізації рівнів кальцію в крові. Із 38 хворих, в яких показник за шкалою Карновського після лікування був більшим за 60%, у 22 рівні кальцію не перевищували норму, а в решті 16 – були в межах 3–7 ммоль/л. У той же час при показнику менше 60% у 7 чоловік рівні кальцію залишалися високими – 10–30 ммоль/л (у 1 пацієнтки навіть 44 ммоль/л). Це свідчить, що чим менший рівень гіперкальціємії, тим більш вираженого ефекту лікування можна домогтися. З іншого боку, результати наших досліджень показують, що призначення ^{89}Sr + аредіа пацієнтам з нормальним (або мінімально підвищеним) рівнем кальцію сприяє вірогідному й вираженому зменшенню кісткових болів, а в майбутньому – кількості епізодів гіперкальціємії та ймовірності патологічних переломів.

Це також важливий момент досліджень, бо відомо, що підвищення рівня кальцію вимагає невідкладної медичної допомоги, а рівень 325 ммоль/л становить реальну загрозу для життя хворого й потребує негайної корекції в найближчу добу [15].

У процесі аналізу результатів власних досліджень ми звернули увагу й на ряд інших факторів, від яких може залежати ефективність радіонуклідної й медикаментозної терапії.

Нозологічні форми первинних пухлин

У всіх 100% аналізованих у роботі пацієнтів констатовано метастази гормонозалежних пухлин – новоутворень грудної й передміхурової залоз. Хворі з метастазами в скелет

пухлин інших локалізацій (легень, нирок, ободової кишки, шлунка) не могли бути включені в роботу, тому що або не доживали до року, або до цього терміну мали показник за шкалою Карновського – 10%. З цих причин 7 із 64 хворих, лікованих ^{89}Sr -хлоридом (10,9%), не ввійшли в даний аналіз. Таким чином, незважаючи на те, що нозологічна форма первинних пухлин (теоретично) немає відігравати особливої ролі в виборі хворих для лікування, все ж при гормонозалежних пухлинах основну увагу слід приділяти терапії метастазів у кістках.

Кількість метастатичних осередків

Хворих I і III груп (45 чол.) було умовно поділено на 3 підгрупи: 12 пацієнтів з 2 осередками метастазування, 27 – з 3–4 і 6 – з понад 5. Після лікування в цих підгрупах ми не виявили вірогідних відмінностей у ефективності, в тому числі показників Карновського, бальної системи оцінки болю, результатів інструментальних обстежень. Однак період ремісії в хворих із 5 і більше осередками ураження був вірогідно меншим (на 6 ± 2 тижні), ніж у пацієнтів з 2 осередками. Отже, чим менша кількість метастатичних осередків піддається лікуванню (менш за давні процеси), тим тривалішого періоду «комфортного» життя можна досягти в пацієнтів.

Тривалість ремісії й тривалість життя

Ефективність лікування, як і тривалість ремісії, безпосередньо залежить від кількості курсів радіонуклідної й медикаментозної терапії. З 57 включених у роботу хворих 2 отримали 4 курси ^{89}Sr за 3 роки, 12 – 2 курси за 2 роки, 4 – 2 курси за 1 рік (усього 18 пацієнтів). Крім ^{89}Sr 14 з 18 пацієнтів отримували аредіа (2 курси на рік). Саме в них показники були найкращими за всіма параметрами: якістю життя, тривалістю безболісної ремісії, руховою активністю, що підтверджується результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження. Всі хворі після 1-го курсу живі: 4 чоловіка – 3, 5 року, 5 – 2, 5 року, 9 – 1, 5 року.

Якщо аналізувати результати лікування ^{89}Sr -хлоридом усіх 64 хворих (57 включених і 7 не включених у дану роботу) щодо тривалості життя, то можна зробити такий важливий висновок: вона залежить від моменту початку лікування. У 7 пацієнтів (10,8%) цей

показник становив 11 ± 1 міс., у 38 (3 померло) –1–2 роки (58,1%), у 15 хворих (25%), з яких 6 померли, –2–3 роки. Більше 3 років живуть 4 (6,1%) пролікованих. Максимальний термін спостереження за хворими – 3 роки 7 місяців (3 пацієнти). Сумарно за період від 1 до 3,5 років померло 16 чоловік (25%).

Що стосується тривалості безболісної ремісії, то вона коливається в незначних межах: при одноразовому введенні ^{89}Sr -хлориду – 4–6 місяців. Як показали наші дослідження, введення аредіа (особливо перед або між курсами радіонуклідної терапії) значно (на 3–4 місяці) збільшує тривалість безболісної ремісії. Це означає, що при розумному поєднанні цих двох препаратів можна досягти значно довшої (7–10 міс.) безболісної ремісії та зменшити кількість курсів ^{89}Sr -хлориду.

Отже, оптимальну схему поєднання препаратів можна уявити таким чином: протягом перших 2 років чотириразовий курс аредіа (двічі на рік) і триразовий курс ^{89}Sr -хлориду (раз на 7–10 міс.).

Гематологічні показники й побічні явища

При аналізі результатів лікування 136 хворих у всіх шести групах жодних значних змін у картині крові, складних побічних явищ не виявлено (^{32}P , ^{89}Sr , бонефос, аредіа). Незначне зниження рівнів лейкоцитів і тромбоцитів було у 16 із 79 хворих, що отримували ^{32}P , та 4 з 57, лікованих ^{89}Sr . Ці хворі не потребували якогось серйозного додаткового лікування. Як уже зазначалося, неодноразові введення ^{89}Sr (не рідше 1 за 0,5 року) значно поліпшують результати лікування. При цьому слід підкреслити, що при багаторазових введеннях препарат не викликає значної мієлосупресивності.

З побічних явищ слід виділити нерізно виражену нудоту (у 3 хворих, що отримували тільки бонефос перорально), шкірне висипання – алергічну реакцію (у 1 хворого, пролікованого бонефосом), не тривале підвищення температури (у 2 хворих за 24–28 годин після інфузії аредіа). Змін з боку крові (лейкоцити) при введенні бісфосфонатів не зафіксовано.

У роботах, присвячених оцінці ефективності різних методів лікування, дуже важливим є правильний вибір лабораторних інструментально-діагностичних засобів підтвердження

вдалої чи невдалої терапії. Як ми вже відзначали, крім якісних параметрів (шкала Карновського й система балів для оцінки ступеня аналізів та болю) використано лабораторні (гематологічні й визначення рівнів кальцію в крові) та радіодіагностичні методи. Основними (рутинними) методами обстеження таких хворих слід вважати рентгенографію та остеосцинтиграфію, що за необхідності (сумнівні дані, розбіжності діагнозів, дрібні літні метастази) доповнюються магнітно-резонансною томографією. Як доводить власний досвід, обстеження слід починати з остеосцинтиграфії, чутливість якої в виявленні метастатичних осередків доволі велика (близько 95%). Крім того, метод вельми чутливий щодо оцінки ефективності лікування, бо дає не тільки якісні (отримання зображення), а й кількісні характеристики (рис. 1).

Незважаючи на значно нижчу чутливість рентгенологічного методу, другим етапом слід вважати саме цей спосіб дослідження конкретних (вказаних остеосцинтиграфією) ділянок кістяка з метою уточнення та доповнення радіонуклідних знахідок. До магнітно-резонансної томографії (3-й етап) вдаються тільки за існування неясностей і розбіжностей діагнозів двох перших методів, а також з метою додаткової оцінки ефективності лікування (рис. 2, а, б). Діагностичні паралелі при використанні цих двох методів у 52 хворих з метастазами в кістяк нами опубліковані в [18] і немає необхідності повторювати їх.

Не менш важливими діагностичними способами визначення ефективності лікування є радіоімунологічні методи [19]. У 38 хворих на рак передміхурової залози, лікованих ^{32}P , ^{89}Sr окремо й в поєднанні з бісфосфонатами, до лікування й в його процесі ми визначали рівні специфічного антигена передміхурової залози (ПСА) в крові хворих. Результати досліджень наведено в табл. 6.

Як бачимо, радіоімунологічне дослідження ПСА є високочутливим кількісним методом оцінки ступеня ефективності будь-якого виду терапії, включаючи радіонуклідну й медикаментозну. У всіх 32 хворих I, III, IV, V груп після лікування рівні загального ПСА нормалізувалися, у 6 хворих II та VI груп залишилися підвищеними. Необхідність багаторазових (не менше 1 разу за квартал) досліджень рівнів

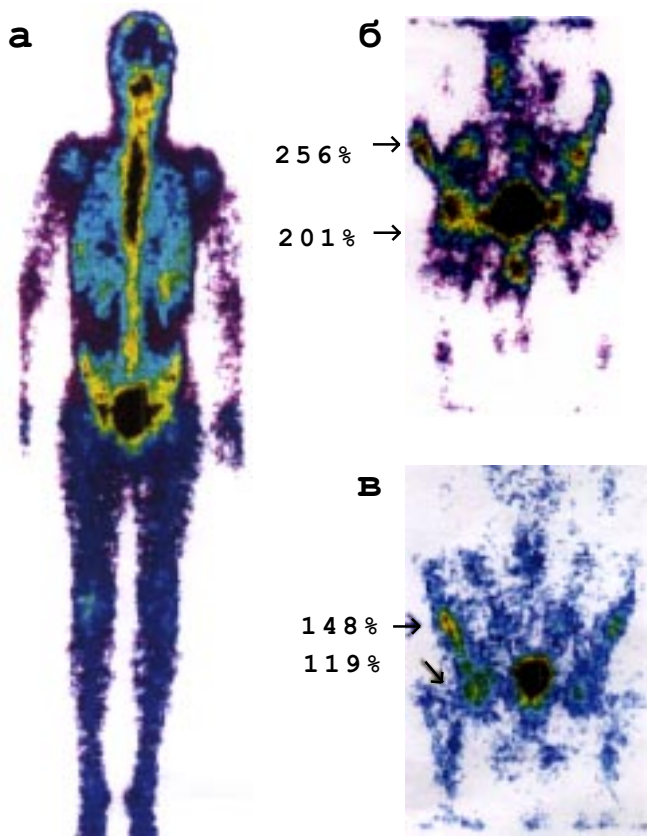


Рис. 1 – Остеосцинтиграма хворого А. Діагноз: метастази раку передміхурової залози у кістки: а – зображення всього кістяка в планарному режимі після лікування; б – зображення кісток таза до лікування; накопичення ^{99m}Tc -пірофосфату в метастазах 256 та 201%; в – зображення кісток таза після лікування (^{89}Sr + аредіа); накопичення РФП у осередках відповідно 148 і 119%

Fig. 1 – Patient A. with metastases of prostate cancer to the bones: bone scan. a – the skeleton in the planar mode after the treatment; б – pelvic bones before the treatment; Tc-99m pyrophosphate accumulation in the metastases 256 and 201%; в – pelvic bones after the treatment (Sr-89 and Aredia); accumulation of RP in the foci is 148 and 119% respectively

Таблиця 6 – Результати РІА ПСА
RIA of PSA

Група хворих	Кількість осіб	Норма (0,4 нг/мл)	Підвищення (5–80 нг/мл)
Прогностична (контроль)	32	25	7
3 лояльні ППЗ з метастазами в кістки до лікування	38	—	38
3 лояльні ППЗ після лікування	38	32	6
Разом	70	—	—

Примітка. ППЗ – пухлина передміхурової залози.

ПСА в крові таких пацієнтів очевидна, оскільки початок прогресування процесу після періоду ремісії і можна своєчасно безпечно для хворого визначити тільки цим методом.

Таким чином, обрані нами якісні й кількісні (лабораторні й радіодіагностичні) методи обстеження хворих з метастазами в кістки – об'єктивні й цілком достатні для всебічної оцінки ефективності аналізованих у роботі методів лікування. Комплексні радіодіагностичні дослідження засвідчили, що максимальний ефект лікування отримано у хворих III групи (^{89}Sr + аредіа) і дещо менше виражений – у пацієнтів I групи (^{89}Sr). Як доводять результати досліджень, аредіа + ^{89}Sr уповільнює прогресування кісткових метастазів, стабілізує наявні зміни, врятує випадків (бчол.), сприяє розвитку остеосклерозу в уражених ділянках (див. рис. 2, рис. 3, а, б). Дані про зворотний розвиток (повну резорбцію) дрібних метастазів у кістки після впливу ^{89}Sr [17, 20] у даних спостереженнях нами не підтверджені.

Підсумовуючи найважливіші результати даної роботи, слід виділити таке:

найефективніший метод системного лікування метастазів (особливо – грудної і передміхурової залози) у кістки – радіонуклідна терапія з ^{89}Sr -хлоридом у поєднанні з бісфосфонатом аредіа та підтримкою гормонотерапією;

показники якості життя, підтверджені результатами радіодіагностичних досліджень, вірогідно вищі при використанні ^{89}Sr -хлориду окремо та в поєднаннях, ніж ^{32}P ;

із збільшенням кількості курсів ^{89}Sr -хлориду всі показники якості життя пацієнтів поліпшуються;

прогноз якості життя пролікованих значною мірою залежить від рівнів кальцію в крові (чим вони вищі, тим гірший прогноз) і не залежить від кількості метастатичних осередків;

введення аредіа (2 курси за рік) значною мірою збільшує період безболісної ремісії, зростає можливість зменшити кількість курсів ^{89}Sr -хлориду з його високою вартістю;

особливих відмінностей у фармакокінетиці ^{89}Sr -метастрону («Амершам») та ^{89}Sr -хлориду («Юлатом») під час власних досліджень не виявили;

дозиметрія ^{89}Sr -хлориду: кісткова поверхня – 63 рад/мКі (17 мГр/Бк), червоний кістковий мозок – 40,7 рад/мКі (11 мГр/Бк), стінка нисхідного кишечника – 17,4 рад/мКі (4,7 мГр/Бк), стінка сечового міхура – 4,8 рад/мКі (1,3 мГр/Бк) [20];

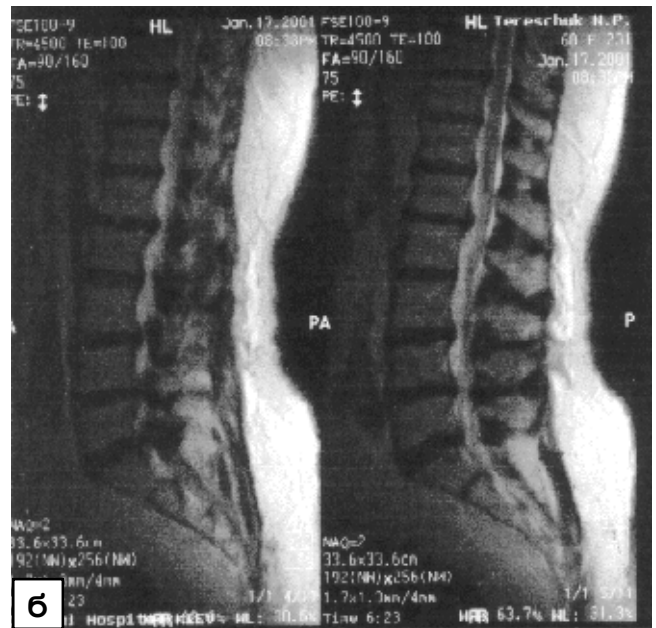


Рис. 2 – Магнітнорезонансна томограма: а – хворої Ф. Діагноз: метастази раку грудної залози в кістки. На Т2-зважених зображеннях зниження інтенсивності сигналу від D₁₁, нерівномірний сигнал від L₁ та тотальне зниження інтенсивності від L₄. Метастатичне ураження тіл хребців D₁₁, L₁, L₄; б – МРТ хворого Т. після лікування ⁸⁹Sr-хлоридом + аредіа. Діагноз: рак передміхурової залози. У нижньогрудному, поперековому та крижовому відділах хребта явища остеосклерозу. Активних метастатичних осередків немає (ефект лікування)

Fig.2 – a – Patient F. with metastases of breast cancer to the bones: magnetic resonance imaging. T2 weighted images demonstrate decreased intensity of the signal from D₁₁, uneven signal from L₁ and total reduction in the signal intensity from L₄. Metastatic involvement of D₁₁, L₁, L₄; б – Patient T. : MRI after treatment with Sr-89 + Aredia. Diagnosis: prostate cancer. In the lower thoracic, lumbar and sacral spine there are phenomena of osteosclerosis. There are no active metastatic foci due to the treatment

біологічний період напіввиведення ³²P з організму дорівнює 11 дням [3], ⁸⁹Sr – 1,5 (власні дослідження). Це також вказує на переваги ⁸⁹Sr як істинно остеотропного препарату й дозволяє використовувати метод навіть в амбулаторних умовах (за аналогією із зарубіжним підходом);

суттєвих гематологічних змін, що загрожують перериванням лікування, а також значних (неминущих) побічних явищ не було зафіксовано в жодній з аналізованих груп. Втім це не означає, що лікування, яке проводиться, можна здійснювати без постійного контролю картини крові;

рівні показників якості («комфортності») життя, включені в шкалу Карновського, і систему балів оцінки болу й анальгезуючого ефекту, цілком витіснюють об'єктивні й достатні для оцінки переваг та недоліків того чи іншого методу лікування. Автори рекомендують їх для всіх наступних порівнянь хемопроменевих, радіонуклідних, медикаментозних, гормональних лікувальних заходів;

при обстеженні хворих на рак передміхурової залози обов'язковим мають стати радіоімунологічний аналіз ПСА, з його високою

чутливістю оцінці ефективності лікування, та визначення початку прогресування патологічного процесу (близько 98%). У багатьох розвинених західних країнах впроваджена державна програма скринінгу чоловіків, починаючи з 50-річного віку;

остеосцинтиграфія, рентгенографія й, за необхідності, магнітнорезонансна томографія є цілком достатніми та інформативними методами сучасної оцінки ефективності радіонуклідної й медикаментозної терапії;

результати цих методів свідчать, що ⁸⁹Sr окремо, й особливо в поєднанні з аредіа, уповільнює прогресування кісткових метастазів, стабілізує наявні зміни, в ряді випадків, сприяє розвитку в них остеосклеротичних процесів (при паралельній нормалізації рівнів кальцію в крові).

Зважаючи на те, що кращі результати були отримані в хворих III групи, слід навести рекомендацію нами схему лікування хворих з метастазами раку грудної й передміхурової залоз кістки.

Рак грудної залози

1. ⁸⁹Sr-метастрон або ⁸⁹Sr-хлорид по 150 МБк тричі за 2 роки (можна двічі за рік).

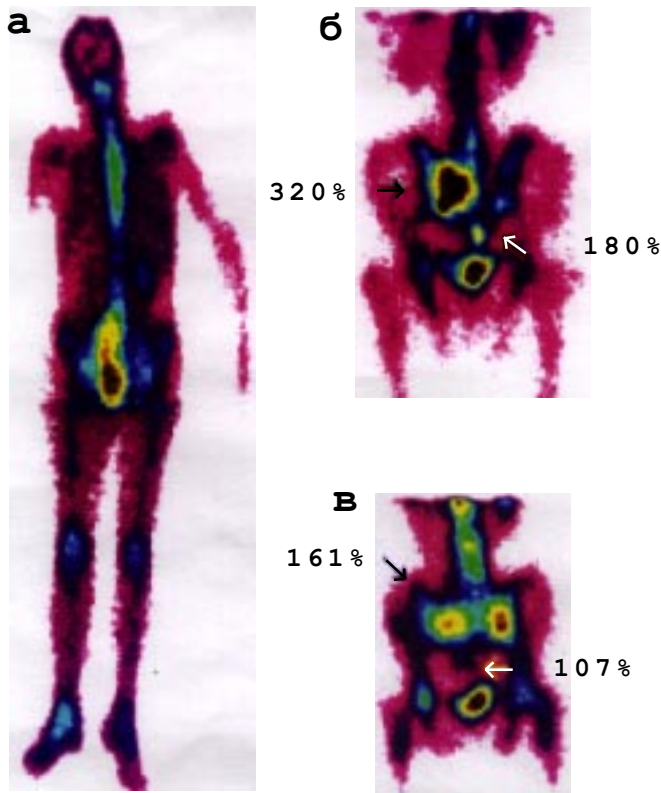


Рис. 3 – Остеосцинтиграма хворої Л. Діагноз: метастази раку грудної залози в кістки: а – зображення всього кістяка в планарному режимі (після лікування); б – зображення кісток до лікування; накопичення ^{99m}Tc -пірофосфату в метастазах 320 і 180%; в – зображення кісток таза після лікування (^{89}Sr + аредіа); накопичення РФП в осередках відповідно 161 і 107%

Fig. 3 – Patient L. with metastases of breast cancer to the bones: bone scan. a – the whole skeleton in the planar mode (after the treatment); б – bones before the treatment; accumulation of Tc-^{99m} pyrophosphate on the metastases 320 and 180%; в – pelvic bones after the treatment (Sr-^{89} + Aredia); accumulation of RP in the foci is 161 and 107 respectively

2. У перервах між лікуванням стронцієм-аредіа – 30 мг, 1 раз у 10 днів інфузійно, курс 3 ін'єкції (місяць), двічі на рік.

3. Гормональна терапія.

3.1. Жінки в менопаузі: тамоксифен – 20 мг/д або фарестон – 60 мг/д чи провера – 20 мг/д щодня, протягом 6 міс.

3.2. Молоді жінки: сустанон (омнадрен) – 1,0 внутрім'язово 1 раз за 2 тижні або тетрастерон (Україна) – 1,0 внутрім'язово, курс лікування – 6–12 міс.

4. Кальцитрин – 7,5 Од., внутрім'язово 2 рази на тиждень, курс лікування – 40 ін'єкцій.

5. Препарати кальцію з вітамінами групи D. Наприклад, кальцій- D_3 («Нікомед») – 500 мг кальцію і 200 МО вітаміну D_3 (по 1 таблетці двічі на день) чи гліконат кальцію – 2 таблетки тричі на день.

6. Як варіанти (якщо не приймати аредіа) можна рекомендувати бонифос – 1600 мг/д, тобто 2 капсули двічі на день, напівсерце, протягом 6 міс., або міакальцик (кальцитонін люсося) – 200 МО, двічі на день протягом 3 міс. з вітамінами групи D.

Слід зазначити, що кальцитрин і препарат кальцій-вітамінів призначають усім хворим незалежно від віку; не рекомендується вживати їх водночас із бонифосом і міакальциком, тоді як з аредіа можна.

Рак передміхурової залози

1. ^{89}Sr -метастрон або ^{89}Sr -хлорид – 150 МБк тричі за 2 роки з аредіа й двічі за рік – без неї.

2. Оскільки хворі на рак передміхурової залози надходять, зазвичай, після лікування ханваном, у дану схему входить стероїдний антиандроген андрокур (100 мг, двічі на день протягом 6 міс.) або нестероїдний – флютамід (250 мг тричі на день, 6 міс.).

3. Кальцитрин – 7,5 Од., внутрім'язово, двічі на тиждень, 40 ін'єкцій.

4. У перервах між лікуванням ^{89}Sr – аредіа, 300 мг, 1 раз на 10 днів, інфузійно (Ззаміс.), двічі на рік.

5. Комплекси кальцію з вітамінами – кальцій- D_3 («Нікомед») – 1 таблетка, двічі на день, чи гліконат кальцію – 1 таблетка тричі на день.

6. Як варіанти – бонифос чи міакальцик, як уп. 6 попередньої схеми.

На завершення, посилаючись на О.Л. Барановського і співавт. [10], доцільно навести зведену (25 авторів) таблицю, що підсумовує ефективність радіотерапії метастазів у кістках за допомогою ^{89}Sr (у її кінці наведено наші дані) (табл. 7).

Зважаючи на профіль роботи, перспективи в такому складному напрямку, яким є ефективне лікування множинних метастазів раку в кістках, бачимо в такому:

подальша розробка методів радіонуклідної терапії в поєднанні з лікарськими засобами (бісфосфонатами): збільшення кількості хворих, віддаленість термінів спостережень, супутні засоби медикаментозної терапії та ін.;

впровадження нових лікувальних РФП (^{153}Sm , ^{136}Re) та порівняльна оцінка їх можливостей із ^{89}Sr ;

Таблиця 7 – Ефективність лікування кісткових метастазів ⁸⁹Sr

The efficacy of bone metastases treatment with Sr-89

Діагноз	Період досліджень (рік)	Кількість пацієнтів	Ефективність*
Рак передміхурової залози	1974–1985	81	68
	1986–1997	630	74
	1999 1999	18	100
	[10]	13	63,8
Рак грудної залози	1995–1998	64	80
	1999 1999	12	66,7
	[10]	17	70,5
Зведені дані по всіх локалізаціях	1974–1999	1451	69
Наші дані**	1998–2000	21	80,9%

Примітка. * – під ефективністю лікувальної дії автори розуміють досягнення стійкого знеболювального ефекту, що веде до припинення прийому анальгетиків та збільшення рухової функції; ** – ⁸⁹Sr застосований окремо (оцінка за рік).

розробка й випробування нових бісфосфонатів третього покоління (наприклад, золідронату) для цих цілей;

застосування радіонуклідної й медикаментозної (бісфосфонати) терапії в плані ад'ювантного лікування хворих з високим ступенем ризику метастазування в кісткову тканину.

Висновки

1. Поєднання радіонуклідна (⁸⁹Sr-хлорид) і медикаментозна (аредіа як представник бісфосфонатів другого покоління) терапія – найефективніший у наш час метод системного лікування множинних метастазів у кістки (87,5% – показник «комфортної» якості життя протягом першого року).

2. На відміну від ³²P, ⁸⁹Sr – істинно остеотропний препарат і має безперечні переваги як лікувальний засіб.

3. Памідронат (аредіа) порівняно з клодронатром (бонефосом) дає більш тривалий ефект і тропність до кісткової тканини, а також сильніше вираженіше пригнічує активність остеокластів.

4. Рекомендовані схеми лікування хворих з метастазами раку грудної й передміхурової залоз у кістки не тільки поліпшують якість життя (відповідно до шкали Карновського), а й уповільнюють прогресування кісткових метастазів, стабілізують наявні зміни в уряді випадків сприяють розвитку остеосклерозу в цих ділянках.

Література

1. Elte J., Bijwoet O., Cleton F. // *Europ. J. of Cancer and Clin. Oncol.* – 1986. – Vol. 22. – P. 493–500.
2. Housyon S., Rubens R. // *Clin. Orth. Rel. Res.* – 1995. – Vol. 312. – P. 95–104.
3. Шишкіна В.В., Чеботарева Э.Д., Мечев Д.С. *Лечебное применение открытых радионуклидов.* – К.: Здоровье, 1988. – 133 с.
4. Моисеенко В.М., Блинов Н.Н., Семглазов В.В. и др. // *Вопр. онкол.* – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 725–728.
5. Riccabona G. // *J. Nucl. Med. Rew.* – 1999. – Vol. 2, № 1. – P. 42–52.
6. Hortobagyl G., Theriault R., Lipton A. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2038–2044.
7. Fleisch H. // *Rec. Res. Canc. Res.* – 1989. – Vol. 116. – P. 1–28.
8. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.А. *Костные метастазы рака молочной железы.* – М., 2001. – 250 с.
9. Усов В.Ю., Баришева Е.В., Обрадович В. та ін. // *УРЖ.* – 2000. – Т. VIII, вип. 4. – С. 355–359.
10. Барановский О.А., Киринок С.Д., Ребеко В.Я. // *Здравоохр.* – 2001. – Т. 1. – С. 45–47.
11. Мечев Д.С., Щербина О.В., Сакало В.С. та ін. // *УРЖ.* – 2000. – Т. 4. – С. 428–429.
12. Charbert H., Eckelman G., Njuman F. *Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine.* – New-York, 1996. – 412 p.
13. Elomaa I., Blomquist C., Grohn P. et al. // *Lancet.* – 1993. – Vol. 1. – P. 146–149.
14. Paterson A., Powles T. et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 59–65.
15. Возный Э.К. // *Матер. рос. онкол. конф. «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей».* – М., 1998. – С. 30–38.
16. Korytova L., Fadeev N., Karelin M. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – Vol. 27, № 8. – P. 1125–1128.
17. Fuster D., Herranz R., Vidal S. et al. // *Nucl. Med. Commun.* – 2000. – Vol. 21. – P. 623–626.
18. Мечев Д.С., Щербина О.В., Зам'ятін С.С., Воскобойник О.Л. *ОФЕКТ та МРТ в діагностиці метастазів в скелет у хворих на рак молочної та передміхурової залоз // Променева діагностика, променева терапія.* – К., 2001. – С. 64–65.
19. Славнов В.Н. *Радиоиммунологический анализ.* – К.: Здоров'я, 1988. – 197 с.
20. Pons F., Herranz R. et al. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1997. – № 24. – P. 1210–1214.

Дата надходження: 20.09.2001.

Адреса для листування:
Мечев Дмитро Сергійович,
КМАПО ім. П.Л. Шупика,
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна