

Гулидов И. А.,

д-р мед. наук, профессор, Медицинский радиологический научный центр им. Цыба А. Ф., филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

Крылов В. В.,

д-р мед. наук, Медицинский радиологический научный центр им. Цыба А. Ф., филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

Лукьянова Е. В.,

канд. мед. наук, Медицинский радиологический научный центр им. Цыба А. Ф., филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

Мардынский Ю. С.,

д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, Медицинский радиологический научный центр им. Цыба А. Ф., филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, Россия

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В статье представлены результаты лечения 579 больных раком молочной железы с костными метастазами с помощью дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), радионуклидной терапии (РНТ) (самарий оксабифор, ^{153}Sm и стронция хлорид, ^{89}Sr), сочетанной терапии (ДЛТ и РНТ ^{153}Sm –оксабифор). Среднее время без рецидива боли за период наблюдения один год при сочетанной лучевой терапии составило 9,3 месяца, ДЛТ – 7,3 месяца, РНТ ^{153}Sm и ^{89}Sr – 6,8 и 3,8 месяца, соответственно. Согласно этому критерию наиболее эффективным оказался сочетанный метод терапии. Представленные данные подтверждают сложившееся мнение о высокой эффективности методов паллиативной лучевой терапии при костных метастазах, а предлагаемая нами методика сочетанной терапии, включающая однократную ДЛТ в РОД 8 Гр и РНТ ^{153}Sm -оксабифором, подтвердила ожидаемый эффект в виде дальнейшего улучшения результатов на фоне допустимого проходящего токсического эффекта.

Ключевые слова: рак молочной железы; костные метастазы; дистанционная лучевая терапия; радионуклидная терапия; сочетанная лучевая терапия.

Рак молочной железы (РМЖ) в России занимает первое место в структуре новообразований женщин. Метастазы в кости – одно из наиболее распространенных проявлений прогрессирования РМЖ, диагностируемое в 45–85 % случаев (Модников О. П. и др., 2001; Новиков Г. А. и др., 2004; Coleman R., 1997).

При лечении больных с метастазами в кости используются различные варианты химиотерапии, гормонотерапии, лучевые методы, в том числе радионуклидная терапия (РНТ). В России для РНТ при метастазах в кости используются в основном два радиофармпрепарата: ^{153}Sm -оксабифор и ^{89}Sr -хлорид. Эффект этих препаратов в паллиативном лечении по данным различных авторов отмечен у 60–80 % больных РМЖ (Крылов В. В., 2007; Рыжков А. Д., 2008).

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) также является эффективным методом лечения костных метастазов. Методики дистанционной лучевой терапии в разных странах значительно варьируют. Этот метод терапии чаще используется при единичных метастазах. При диссеминированных поражениях его возможности снижаются в связи с увеличением частоты побочных эффектов (Ли Л. А. 1990; Модников О. П. и др., 2002).

Усиление общего эффекта лучевого лечения может быть достигнуто при сочетании радионуклидной терапии и локального облучения отдельных, наиболее проблемных, очагов. Применение лучевой терапии в комплексном лечении генерализованных форм РМЖ весьма перспективно как при одиночных метастазах (ДЛТ), так и при множественных (РНТ).

В связи с тем, что вопросам сочетанной лучевой терапии посвящены единичные работы, содержание которых носит противоречивый характер, нами представлен сравнительный анализ результатов использования различных методик паллиативной лучевой терапии у 579 больных РМЖ с костными метастазами, находившихся на лечении в клиниках ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» и ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» в период с 2000 по 2011 годы.

ДЛТ получили 252 пациентки, РНТ с использованием самарий оксабифор, ^{153}Sm – 85 больных и стронция хлорид, ^{89}Sr – 198 больных. Сочетанная терапия, включившая ДЛТ и РНТ самарием оксабифром, ^{153}Sm , проведена 44 пациенткам.

При ДЛТ были использованы три методики: ежедневное облучение – разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы (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. Выбор параметров и количество полей облучения зависел от локализации, числа и размеров очага поражения (метастазов).

Терапию самарием оксабифром, ^{153}Sm проводили путем внутривенного капельного введения с использованием активности из расчета 0,5–1,5 мКи/кг. В 50 % случаев препарат вводился однократно. В отдельных случаях его вводили многократно (от 4 до 6 раз). Стронция хлорид, ^{89}Sr вводили внутривенно болюсно, используя стандартную активность, которая составляла 150 МБк (4 мКи) в объеме 4,0 мл во флаконе.

РНТ предшествовала скинтиграфия скелета с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефором, позволяющая оценить накопление остеотропного препарата. Важно отметить, что $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефором (технеций оксабифор, $^{99\text{m}}\text{Tc}$) является тераностик-парой самария оксабифора, ^{153}Sm , что, несомненно, повышает точность сопоставления результатов диагностического и посттерапевтических сканов.

Существенно сниженные показатели крови: тромбоциты ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты ниже $2,5 \times 10^9/\text{л}$, а также, тяжелое общее состояния являлись противопоказанием для РНТ.

Сочетанная лучевая терапия проводилась в тех случаях, когда при наличии множественных костных метастазов, отдельные из них характеризовались наиболее выраженным болевым синдромом или опасностью последующего патологического перелома с угрозой функциональных нарушений.

Среди методик обследования и оценки результатов лечения были использованы: шкала оценки динамики костных болей, анальгетическая шкала ВОЗ, шкала Карновского и др. Их применение позволило оценить физическое состояние пациентов и терапевтический эффект: до, в процессе и после лечения. Оценка динамики результатов лечения проводилась в первые шесть месяцев. При вынужденном применении дополнительных средств лечения из-за обострения болей эффект сочетанного лечения считался отсутствующим.

Проведению лучевой терапии предшествовало клинико-радиологическое обследование, включавшее анамнез, лабораторные данные, данные радиологического

обследования (рентгенография, компьютерная томография), в необходимых случаях магниторезонансная томография. Проводилась оценка степени функциональных нарушений, клинико-рентгенологической структуры метастазов.

В соответствии с главной задачей исследования за основную группу сравнения была принята группа больных ($n=44$), получивших сочетанную лучевую терапию.

Поскольку распределение больных в зависимости от возраста, числа метастазов, интенсивности накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефора, степени злокачественности опухоли и других признаков имело определенные различия в группах сравнения, мы сочли целесообразным произвести сравнительную оценку результатов лучевой терапии путем стратификации каждой группы по комплексу наиболее значимых прогностических признаков, совпадающих с основной группой сравнения, за которую согласно задачам исследования была принята группа пациенток, получивших сочетанную лучевую терапию.

Проведение уточненной сравнительной оценки эффективности сочетанной лучевой дистанционной и радионуклидной паллиативной лучевой терапии по критерию времени снижения или исчезновения болевого синдрома, периода стабилизации и риска рецидива боли осуществлялось по методике Каплана-Мейера.

Основными критериями для формирования контрольных групп по степени важности факторов были:

- степень злокачественности (дифференцировка опухоли): 1 – высокодифференцированная, 2 – умереннодифференцированная, 3 – низкодифференцированная опухоль;
- возраст: 1) 35–45 лет; 2) 46–55 лет; 3) 56–65 лет; 4) 66–75 лет;
- накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -технефора: 1) 100–150 %; 2) 151–200 %; 3) >200 %;
- число очагов (метастазов);
- рентгенодиагностический вариант метастазов: 1) остеобластический, 2) остеолитический, 3) смешанный.

К каждой пациентке из основной группы подбирались пациентки из других групп (отдельно для каждой методики), с совпадающими указанными выше факторами, после чего были определены средние значения (факторы). Результаты формирования контрольных групп представлены в таблице № 1, где приведены средние значения факторов.

Полученные данные свидетельствовали о том, что средние значения факторов после соответствующего подбора в сравниваемых группах близки. Оценка эффективности лечения в таких группах дает возможность получить более объективные данные. Среднее время без рецидива рассчитывалось как сумма времен, когда произошел рецидив боли, деленная на число пациентов в исследуемых группах, определенное на основании критериев формирования контрольных групп.

Среднее время без рецидива боли за период наблюдения 1 год при сочетанной лучевой терапии составило 9,3 месяца, ДЛТ – 7,3 месяца, РНТ ^{153}Sm и ^{89}Sr – 6,8 и 3,8 месяца, соответственно. Согласно

этому критерию наиболее эффективным оказался сочетанный метод терапии. Были исследованы распределения вероятности избежать рецидива боли с 95 % доверительными интервалами для различных методов лечения по сравнению с сочетанной терапией. Так, за 10 месяцев наблюдения в группе

сочетанной терапии доля пациентов без рецидива боли составляет 50 %, а в группе ДЛТ – 30 %. Для контроля ¹⁵³Sm – 20 %, для ⁸⁹Sr – приближается к нулю. Данные результаты также убедительно свидетельствуют в пользу большей эффективности сочетанного метода лечения.

Таблица 1

Результаты формирования контрольных групп по грациям факторов

Исходная численность наблюдений / Исследуемый фактор	Методика лучевой терапии				
	Основная группа. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ)	ДЛТ (n=252)	РНТ ¹⁵³ Sm (n=85)	РНТ ⁸⁹ Sr (n=198)	ДЛТ 8 Гр (n=68)
Численность основной группы и отобранных контрольных	n=44	n=144	n=57	n=114	n=34
Злокачественность	2.3±0.6	2.6±0.5	2.4±0.6	2.2±0.4	2.6±0.5
Возраст	2.4±0.9	2.4±0.7	2.2±0.8	2.6±0.8	2.2±0.4
Степень накопления фармпрепаратов	2.0±0.9	1.5±0.5	1.7±0.5	1.3±0.5	1.6±0.5
Число очагов	2.1±0.8	1.5±0.8	2.1±0.9	2.5±0.8	1.8±0.9
Рентгеновский вариант	1.9±0.7	1.9±0.6	1.9±0.6	2.1±0.5	2.0±0.5
Начальный уровень боли	2.4±0.6	2.0±0.9	2.0±0.9	2.4±0.6	2.0±0.8
Среднее время снижения боли (мес.)	9.3±4.2	7.3±4.6	6.8±4.9	3.8±1.3	7.0±6.4

Аналогичная тенденция была выявлена при определении разности рисков рецидива (риск рецидива боли в сравниваемой группе минус риск рецидива боли при сочетанной терапии) в зависимости от времени. В результате анализа полученных данных не было выявлено статистически значимых отличий по этому критерию сочетанной лучевой терапии ДЛТ и РНТ ¹⁵³Sm. Определялась только тенденция увеличения периода стабилизации процесса при сочетанной лучевой терапии.

С другой стороны разность рисков рецидива боли для сочетанной терапии и терапии стронцием оказались статистически значима для периода наблюдения от 5 до 9 месяцев.

Разность рисков других методов и сочетанного метода положительна в период 5–10 мес., но статистически не значима (нижний доверительный предел для разницы рисков рецидива боли меньше нуля). Вероятно, что дальнейшее накопление клинических наблюдений может дать значимые различия.

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности сочетанного метода паллиативного лечения метастазов в костной ткани при РМЖ у женщин.

При оценке анальгетического эффекта в группе сочетанной терапии по динамике использования анальгетиков был подтвержден факт высокой эффективности паллиативной сочетанной терапии. Так, у 23 % пациентов анальгетики были отменены, а у 50 % произошло снижение доз анальгетиков в течение трех месяцев наблюдения. Только у 12 % больных возникла необходимость в увеличении доз анальгетиков.

Непосредственная переносимость лечения во всех группах больных после ДЛТ, РНТ ⁸⁹Sr и ¹⁵³Sm была вполне удовлетворительной, что впоследствии при необходимости позволяло проводить повторную паллиативную лучевую терапию.

Среди побочных действий отмечалась умеренная миелотоксичность в виде снижения уровня лейкоцитов и тромбоцитов, восстановление показателей которых до исходного уровня происходило в течение 6-8 недель.

Угнетение кроветворения ни в одном случае не представляло угрозы здоровью пациенток. По критериям гематологической токсичности (CNC – NCIC) после сочетанного лечения минимальный уровень лейкоцитов кратковременно достигал II или III степени у 21 % больных (табл.2), тромбоцитопения II или III степени выявлена в 28 % случаев.

Таблица 2

Динамика миелотоксичности после сочетанного лечения (количество лейкоцитов в периферической крови)

Количество лейкоцитов	Через неделю после лечения	Через 1 месяц после лечения	Через 3 месяца после лечения
Норма	26 (59,0 %)	23 (76,7 %)	26 (86,7 %)
1 ст. снижения	9 (20,0 %)	4 (13,3 %)	3 (10,0 %)
2 ст. снижения	7 (16,0 %)	3 (10,0 %)	1 (3,3 %)
3 ст. снижения	2 (5,0 %)	0	0
Всего	44	30	30

Структура изменений показателей состояния уровня тромбоцитов после сочетанной дистанционной (8 Гр) и радионуклидной (¹⁵³Sm оксабифор 1,0 мКи/кг) по критерию CNC – NCIC состояла в том, что у 84 % (25) пациенток показатели тромбоцитов в течение трех месяцев почти полностью восстанавливались.

Статистически значимых отличий в продолжительности жизни по группам на момент сравнитель-

ной оценки результатов (log rank тест, p=0,44) не отмечено. Медиана выживаемости в группе дистанционной и сочетанной лучевой терапии составила 10,4 и 13,7 месяца, соответственно.

При оценке результатов сочетанной лучевой терапии по динамике болевого синдрома значительный интерес представляет исследование состояния психоэмоциональной и духовной сферы пациенток, инфор-

мированных о своем заболевании и методе лечения. С помощью неспецифического опросника качества жизни SF-36 (J. E. Ware с соавт. 1997) был проведен опрос 26 больных через 3 месяца после окончания сочетанной лучевой терапии. В результате было отмечено достоверное улучшение таких показателей, как ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и психическое здоровье.

У этой же группы больных была исследована динамика психо-эмоционального состояния пациенток по методике Ч. Д. Спилборга-Ю. Л. Ханина «шкала реактивной личностной тревожности», позволяющей уточнить качество интегральной самооценки личности.

Было обнаружено достоверное снижение уровня тревожности у больных через 3 месяца после сочетанной лучевой терапии. Уменьшение тревожности происходило на фоне хорошей переносимости и эффективности сочетанной лучевой терапии.

Представленные данные подтверждают сложившееся мнение о высокой эффективности методов паллиативной лучевой терапии при костных метастазах, а предлагаемая нами методика сочетанной терапии, включающая однократную ДЛТ в РОД 8 Гр и РНТ ^{153}Sm -оксабиформом, подтвердила ожидаемый эффект в виде дальнейшего улучшения непосредственных результатов на фоне допустимого проходящего токсического эффекта. Методика не представляет технических трудностей и может быть легко реализована при наличии возможностей проведения РНТ в профильных учреждениях.

Выводы

1. Разработана и апробирована новая методика сочетанной лучевой терапии, включающая однократ-

ное облучение в РОД-8 Гр 1–3 наиболее болезненных и проблемных костных метастазов у больных раком молочной железы и системную радионуклидную терапию ^{153}Sm -оксабиформом. Определены показания к ее проведению.

2. Паллиативная сочетанная лучевая терапия удовлетворительно переносится больными. Гематологический токсический эффект от ее проведения носит временный характер. Так, через 1 неделю, 1 и 3 месяца после окончания СЛТ количество лейкоцитов возвращалось к норме в 59, 77 и 87 % случаев. По критериям гематологической токсичности (CNC-NCIC) минимальный уровень лейкоцитов кратковременно достигал II-III степени лишь у 30 % больных и тромбоцитов у 26 % больных. Количество тромбоцитов через 1 месяц восстанавливалось до нормы у 72 % больных.

4. При сравнительной оценке анальгетической эффективности основной группы СЛТ, ДЛТ и РНТ при сроках наблюдения 1 год было выявлено, что среднее время без рецидива боли в каждой из них составило соответственно 9,3; 7,3; 6,8–3,8 месяца и носило достоверный характер различия для сочетанной лучевой терапии и РНТ хлоридом стронция, ^{89}Sr .

5. При оценке качества жизни с помощью неспецифического опросника SF-36, у больных после сочетанной терапии была отмечена достоверная динамика позитивных изменений по 7 из 8 шкал, что свидетельствует в пользу ее высокой непосредственной эффективности.

6. Под влиянием сочетанной лучевой терапии у 73 % больных было отменено (у 23 %) или снижено (у 50 %) потребление анальгетиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В. В. Радионуклидная терапия самарием оксабиформом, ^{153}Sm при метастатических поражениях костей : автореферат докт. дисс. / В. В. Крылов. – 2007. – 30 с.
2. Ли Л. А. Клиника, диагностика и лечение метастазов рака молочной железы : [пособие для врачей] / Л. А. Ли. – Ленинград. – 1990.
3. Модников О. П. Костные метастазы рака молочной железы / О. П. Модников, Г. А. Новиков, В. В. Родионов. – 2001. – С. 77–78.
4. Модников О. П. Системная лучевая терапия костных метастазов / О. П. Модников, В. В. Родионов, Н. В. Деньгина, С. В. Панченко // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2002. – Т. 47. – № 3. – С. 38–44.
5. Новиков Г. А. Хроническая боль у онкологических больных: патофизиологические основы, диагностика и лечение / Г. А. Новиков, Н. Л. Вайсман, Б. М. Прохоров // В кн. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным под редакцией Новикова Г. А., Чисова В. И., Модникова О. П. – Москва. – 2004. – Т. 1. – С. 392–413.
6. Рыжков А. Д. Современная тактика системной радиотерапии хлоридом стронция-89 в комплексном лечении больных с метастатическим поражением костей : автореферат докт. дисс. / А. Д. Рыжков. – Москва. – 2008.
7. Coleman R. E. Skeletal complications of malignancy / R. E. Coleman // Cancer. – 1997. – № 80. – P. 1588–1594.

І. А. Гулідів, В. В. Крилов, Є. В. Лук'янова, Ю. С. Мардинський,
Медичний радіологічний науковий центр ім. Циба А. Ф., філія
Федеральної державної бюджетної установи «Національний медичний
дослідний радіологічний науковий центр», м. Обнінськ, Росія

ПОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ ПРИ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗАХ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

У статті представлені результати лікування 579 хворих на рак молочної залози з кістковими метастазами за допомогою дистанційної променевої терапії (ДЛТ), радіонуклідної терапії (РНТ) (самарій оксабіформ, ^{153}Sm та стронцію хлорид, ^{89}Sr), поєднаної терапії (ДЛТ і РНТ ^{153}Sm -оксабіформ). Середній час без рецидиву болю за період спостереження один рік при поєднаної променевої терапії склало 9,3 місяця, ДЛТ – 7,3 місяця, РНТ ^{153}Sm і ^{89}Sr – 6,8 і 3,8 місяця, відповідно. Згідно з цим критерієм найбільш ефективним

виявився поєднаний метод терапії. Представлені дані підтверджують сформовану думку про високу ефективність методів паліативної променевої терапії при кісткових метастазах, а запропонована нами методика поєднаної терапії, що включає одноразову ДЛТ в РІД 8 Гр і РНТ ^{153}Sm -оксабіфором, підтвердила очікуваний ефект у вигляді подальшого поліпшення результатів на тлі допустимого проходять токсичного ефекту.

Ключові слова: рак молочної залози; кісткові метастази; дистанційна променева терапія; радіонуклідна терапія; поєднана променева терапія.

I. A. Gulidov, V. V. Krylov, O. V. Lukyanova, Yu. S. Mardynsky,
Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia

RADIATION THERAPY OF BONE METASTASES OF THE BREAST CARCINOMA

Results of treatment of 579 patients with breast carcinoma with bone metastases by external beam radiation therapy (EBRT) and radionuclide therapy (RNT) (samarium-oksabifor, ^{153}Sm and strontium chloride, ^{89}Sr), the mixed therapy (EBRT and RNT ^{153}Sm – oksabifor) are presented in article. Average time without recurrence of pain with follow-up one year for mixed radiation therapy 9,3 months, EBRT – 7,3 months, RNT ^{153}Sm and ^{89}Sr – 6,8 and 3,8 months, respectively. According to this criterion the mixed method of therapy appeared the most effective. The presented data confirm the developed opinion on high efficiency of methods of palliative radiation therapy at bone metastases, and the technique of the mixed therapy offered by us including single EBRT in the dose 8Gy and RNT ^{153}Sm -oksabifor confirmed the expected effect in the form of further improvement of results against the admissible passing toxic effect.

Key words: breast cancer, bone metastases, external beam radiation therapy, radionuclide therapy, mixed radiation therapy.

Рецензенти: *Томілін Ю. А.*, д-р біол. наук, професор;
Григор'єва Л. І., д-р біол. наук, професор.

© Гулидов І. А., Крылов В. В.,
Лукьянова Е. В., Мардынский Ю. С., 2015

Дата надходження статті до редколегії 22.04.2015