

Пяти (26,3%) больным с профузным ректальным кровотечением дополнительно потребовалось применение местно гемостатических губок (спонгостан, тахокомб с фибриновым клеем и др.).

Продолжительность стационарного лечения больных с профузными кровотечениями после применения лучевой терапии РПЖ составляла 1,5–3 мес (в среднем 52 дня). Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, тяжелые формы лучевого повреждения мочевого пузыря или прямой кишки, осложнившиеся профузным кровотечением, следует расценивать как следствие превышения толерантности облучаемых сегментов этих органов. Целенаправленное местное и общее лечение с учетом патогенетических механизмов лучевого повреждения позволяет добиться положительных результатов и у таких сложных для реабилитации больных.

Литература

1. Lebesque J., Koper P., Slot A. et al. Acute and late GI and GU toxicity after prostate irradiation to doses of 68 Gy and 78 Gy: results of a randomized trial. *Int J Radiat Biol Phys* 2003; 57: 152.
2. Sydes M.R., Stephens R.I., Moore A.R. et al. Implementing the UK Medical Research Council (MRC) RTOG trial:

methods and practicalities of a randomized controlled trial of conformal radiotherapy in men with localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2004; 72: 199–211.
3. Аспекты клинической дозиметрии, 2000.
4. Бардычев М.С., Терехов О.В. Лучевые циститы и их лечение с применением

гепона — иммуномодулятора с противовоспалительной активностью. *Фарматека* 2004; 12: 65–8.
5. Kaneda T., Akita S., Usami Y. et al. Clinical radio-protective anti-inflammatory effects by superoxide dismutase. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1984, 19: 811–9.

Эффективность повторных курсов системной лучевой терапии ($^{89}\text{SrCl}_2$) при метастатическом раке предстательной железы

Е.Н. Киселев, Л.И. Корытова, М.И. Карелин

ФГУ Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт МЗ и СР РФ, Санкт-Петербург

EFFICIENCY OF REFRESHER COURSES OF SYSTEMIC ($^{89}\text{SrCl}_2$) RADIOTHERAPY FOR METASTATIC PROSTATE CANCER

Ye.N. Kiselev, L.I. Korytova, M.I. Karelin

Central Research Institute of Radiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint Petersburg

For patients with metastatic prostate cancer, palliative treatment is largely based on relief of skeletal pain. To evaluate a palliative effect and to reveal the positive and negative effects of a refresher course of systemic radiotherapy with strontium-89 chloride ($^{89}\text{SrCl}_2$), the authors assessed the results of comprehensive examination and the parameters of life quality in patients with metastatic prostate cancer who had taken 2–3 courses of systemic ($^{89}\text{SrCl}_2$) radiotherapy.

Материал и методы

Работа основана на результатах комплексного клинического, лабораторного и лучевого обследования 172 больных, получавших лечение в клинике ФГУ ЦНИРРИ МЗ и СР РФ в период с 1999 г. по 2003 г. по поводу рака предстательной железы (РПЖ) IV стадии.

Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 58 человек, получивших комбинированное лечение с включением 2 курсов системной лучевой терапии (СЛТ), и 14 пациентов, получивших 3 курса СЛТ хлоридом стронция-89 («Медрадиофармпрепарат», Россия) или препаратом метастрон («Amersham International», Великобритания). Контрольная группа состояла из 100 человек после однократной СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$.

Средний возраст больных составлял 64 года (47–84 года), первичный диагноз — РПЖ T2N0–XМ1.

Все пациенты подвергались общему клиническому обследованию до лечения, через 3, 6 и 9 мес после него. Обследование включало сбор анамнеза, исследование объективного статуса, а также общепринятые лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки болевого синдрома и определения степени ограничения подвижности у пациентов применялись рекомендованные ВОЗ шкалы — вербальных оценок (ШВО), регистрации болей (ШРБ), общей активности пациента (ШОАП).

При статистической обработке рассчитывали средние арифметические величины, среднеквадратичную ошибку среднего арифметического, асимметрию и эксцесс. Распределение считали близким к нормальному, если среднее арифметическое выборки было близким к своему значению и медиане, а абсолютные значения эксцесса и асимметрии по модулю не превыша-

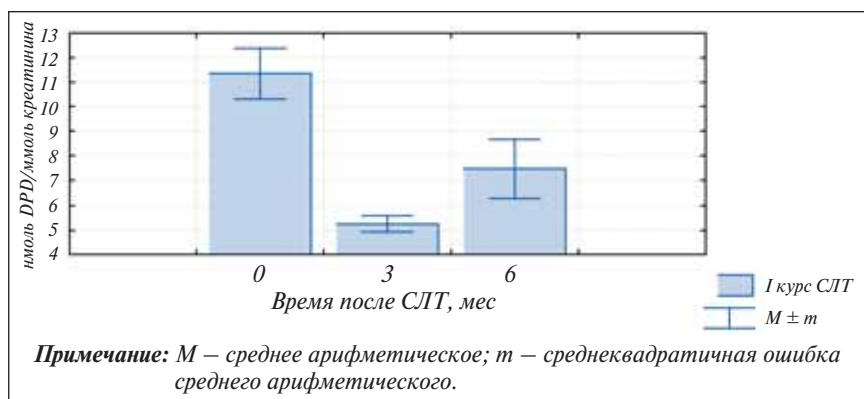


Рис. 1. Динамика уровня пирилинкса-Д после 1-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$

ли 2,0. Статистическая гипотеза считалась достоверной при уровне значимости $p < 0,05$.

Оценка значимости различий средних значений показателя осуществлялась с использованием параметрического t -критерия Стьюдента для независимых и связанных выборок, а также непараметрического U -критерия Вилкоксона — Манна — Уитни для независимых выборок. Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартных программ статистического анализа.

Результаты и обсуждение

Сравнение клинко-лабораторных показателей в контрольной и основной группах до 1, 2 и 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявило лейко- и тромбоцитопению до 2-го и 3-го курса, связанную с гематологической токсичностью $^{89}\text{SrCl}_2$ после предыдущих введений. Показатели эритроцитов и гемоглобина в основной и контрольной группах оставались в пределах нормы ($p > 0,05$). Через 3 мес после 1, 2 и 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ не определялось различия показателей периферической крови ($p > 0,05$). Через 6 мес после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ наблюдалось снижение количества эритроцитов ($2,99 \pm 0,15 \times 10^{12}/\text{л}$) и гемоглобина ($95,00 \pm 6,33 \text{ г/л}$) по сравнению с исходными данными. Количество лейкоцитов и тромбоцитов через 6 мес после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ достоверно не различалось ($p > 0,05$). Через 9 мес после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ определялись достоверная тромбоцитопения ($96,70 \pm 24,67 \times 10^9/\text{л}$), эритропения ($2,42 \pm 0,18 \times 10^{12}/\text{л}$) и снижение уровня гемоглобина ($84,00 \pm 8,53 \text{ г/л}$) по сравнению с предыдущими сроками наблюдения. Содержание лейкоцитов через 9 мес после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ достоверно не различалось ($p > 0,05$).

Для оценки степени гематологической токсичности в контрольной и основной группах были использованы рекомендации ВОЗ по стадированию острых и подострых проявлений токсичности (1979).

При сравнении степени гематологической токсичности через 3 и 6 мес после 1-го и 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявлялись более длительная лейкопения и

тромбоцитопения после 2-го введения $^{89}\text{SrCl}_2$ (6 мес).

В контрольной и основной группах до 1, 2 и 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ было выявлено увеличение уровня простатической фосфатазы (ПФ), общей щелочной фосфатазы (ЩФ) и пирилинкса-Д. В основной группе после 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ во всех точках исследования наблюдалось повышение уровня общей ЩФ и ПФ. Уровень кальция, ионизированного кальция и фосфора после 1-го и 2-го введения $^{89}\text{SrCl}_2$ оставался в пределах стандартных норм.

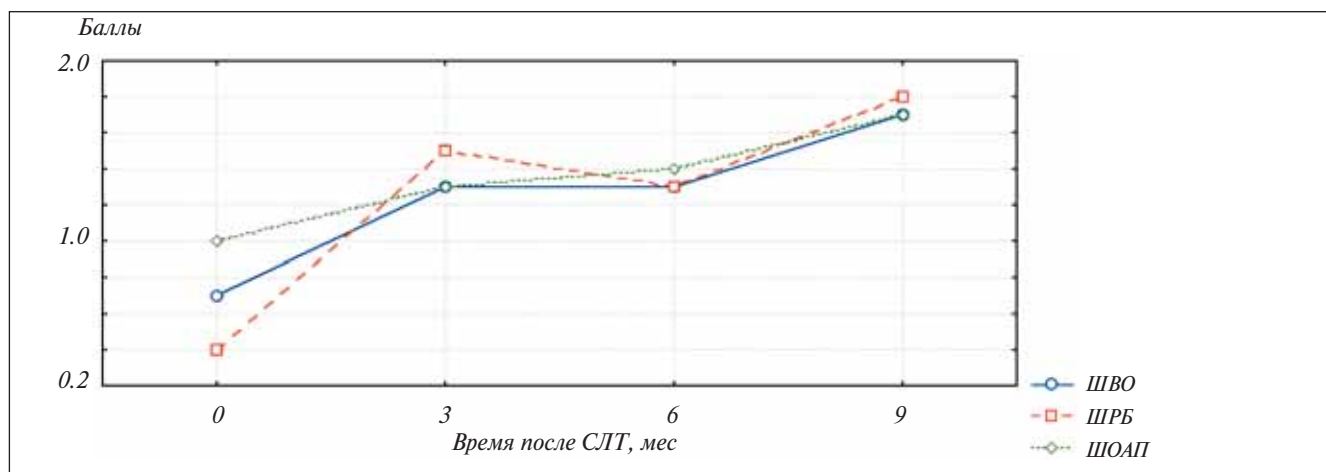
После 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ определялась достоверность различия ПФ через 6 ($4,97 \pm 1,17 \text{ Ед/л}$) и 9 мес ($11,93 \pm 6,90 \text{ Ед/л}$) после лечения, что было обусловлено увеличением ее уровня ($p < 0,05$). Уровень общей ЩФ до и после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ не изменился ($p > 0,05$). При оценке показателей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани после 1-го и 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ определялось различие уровней ПФ и общей ЩФ через 6 мес после лечения ($p < 0,05$). Показатели кальция и фосфора после лечения оставались в пределах нормы и достоверно не различались ($p > 0,05$). Сравнение активности общей ЩФ до ($970,30 \pm 285,63 \text{ Ед/л}$), через 3 ($431,20 \pm 68,13 \text{ Ед/л}$) и 6 мес ($550,50 \pm 217,07 \text{ Ед/л}$) после 3-го курса не выявило различия ($p > 0,05$) с показателями после 1-го введения СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$.

Исследование уровня пирилинкса-Д через 3 ($5,25 \pm 0,33 \text{ нмоль DPD/ммоль креатинина}$) и 6 мес ($7,48 \pm 1,19 \text{ нмоль DPD/ммоль креатинина}$) после 1-го курса обнаружило его достоверное понижение по сравнению с результатами до ($11,35 \pm 1,03 \text{ нмоль DPD/ммоль креатинина}$; $p < 0,05$; рис. 1) проведения СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$.

Наблюдалась тенденция к уменьшению активности общей ЩФ через 3 и 9 мес после 2-го курса, через 3 и 6 мес после 1-го и 3-го курса и увеличению через 6 мес после 2-го курса и 9 мес после 1-го и 3-го курса ($p > 0,05$).

Остеосцинтиграфия была выполнена 98 (98%) пациентам контрольной группы, 52 (52%) больным до 2-го курса и 11 (11%) до 3-го введения $^{89}\text{SrCl}_2$. Диагноз метастатического поражения скелета был поставлен у 94 (94 %) пациентов.

После 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявлены достоверные различия в максимальном накоплении радиофармпрепарата (РФП) через 6 мес ($p < 0,05$), прослеживалась тенденция к уменьшению количества скинтиграфических очагов гиперфиксации через 3 мес ($10,30 \pm 1,78$) и увеличению через 6 ($15,70 \pm 2,68$) и 9 мес ($15,90 \pm 5,58$; $p > 0,05$). После 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ наблюдалась тенденция к уменьшению количества скин-

Рис. 2. Динамика ШВО, ШРБ, ШОАП после 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$

тиграфических очагов гиперфиксации через 3 ($15,20 \pm 3,67$), 6 ($13,30 \pm 5,27$) и 9 мес ($9,70 \pm 1,73$), увеличению уровня максимального и минимального накопления РФП через 3 мес и уменьшению через 6 и 9 мес после лечения ($p > 0,05$).

Сравнение количества остеосцинтиграфических очагов гиперфиксации после 1, 2 и 3-го курса не выявило различия ($p > 0,05$) во всех точках исследования, за исключением показателя через 9 мес ($9,70 \pm 1,73$) после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$. Наблюдалась тенденция к их уменьшению через 3 мес после 2-го курса, через 6 и 9 мес после 1-го и 3-го введения ($p > 0,05$). Через 6 мес после 2-го введения и 9 мес после 1-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ определялась тенденция к увеличению количества остеосцинтиграфических очагов гиперфиксации.

У больных РПЖ IV стадии в контрольной группе до лечения при сравнении с основной группой определялось достоверное увеличение показателей ШВО, ШРБ и ШОАП ($p < 0,05$).

Сопоставление показателей ШВО, ШРБ и ШОАП в основной группе после 2-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявило увеличение показателей через 3 и 9 мес после введения ($p < 0,05$). Через 6 мес ($1,30 \pm 0,34$ балла) определялись тенденция к уменьшению показателей ШРБ ($p < 0,5$), а также отсутствие изменений ШВО ($1,30 \pm 0,29$ балла; $p > 0,05$) и увеличение ШОАП ($1,40 \pm 0,16$ балла; $p > 0,05$; рис. 2).

В основной группе через 3 мес после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ наблюдалось достоверное увеличение показателей ШРБ и ШОАП ($p < 0,05$), а также недостоверное — ШВО ($p > 0,05$). Через 6 мес определялась тенденция к уменьшению показателей ШВО ($1,00 \pm 0,18$ балла), ШРБ ($0,90 \pm 0,33$ балла) и ШОАП ($1,40 \pm 0,30$ балл; $p > 0,05$).

Сравнение показателей ШРБ и ШОАП в контрольной и основной группах после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ выявило достоверное увеличение ШРБ через 3 мес после введения $^{89}\text{SrCl}_2$ и ШОАП через 9 мес после 3-го курса СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ ($p < 0,05$). Во всех остальных точках исследования

различия показателей ШВО, ШРБ и ШОАП не выявлено ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность жизни в контрольной и основной группах после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ составляла от $24,73 \pm 1,78$ до $30,13 \pm 4,71$ мес. Средняя продолжительность жизни у больных контрольной и основной групп после 1, 2 и 3-го курса СЛТ достоверно не различалась ($p > 0,05$).

Таким образом, повторные курсы СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ являются малоэффективным профилактическим способом воздействия на качество жизни при метастазах РПЖ, так как определяется увеличение болевого синдрома ($1,30 \pm 0,23$ балла), потребности в анальгетиках ($1,50 \pm 0,40$ балла) и степени ограничения подвижности ($1,30 \pm 0,18$ балла) через 3 мес после лечения. Динамика показателей кальция, ионизированного кальция, фосфора и ПФ как критериев, отражающих изменения костных метастазов после повторных курсов СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$, является малоинформативной. Уровень маркера костной резорбции пирилинкса-Д понижается через 3 ($5,25 \pm 0,33$, нмоль DPD/ммоль креатинина) и 6 мес ($7,48 \pm 1,19$ нмоль DPD/ммоль креатинина) после СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$, что позволяет использовать его в качестве критерия оценки изменений костных метастазов. Повторные курсы СЛТ ($^{89}\text{SrCl}_2$) рекомендуется проводить через 6–9 мес после первого введения при отсутствии эффекта от паллиативного лечения (гормонотерапия, локальная лучевая терапия, химиотерапия). Показаниями для их назначения являются: ухудшение качества жизни (болевого синдром), повышение уровня пирилинкса-Д и общей ЩФ, увеличение количества скintiграфических очагов и уровня накопления РФП в костных метастазах. Отсутствие болевого синдрома и тромбоцитопения ($< 170 \times 10^9/\text{л}$) являются абсолютными противопоказаниями к назначению повторных курсов СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$. Проведение повторных курсов СЛТ $^{89}\text{SrCl}_2$ не способствует увеличению средней продолжительности жизни больных ($25,89 \pm 2,25$ мес) генерализованным РПЖ.