

підтверджено, що ММФ має сильний стримуючий ефект щодо інтерлейкін-IL-6-активності, як на транскрипційному, так і на білковому рівні під час радіотерапії [10].

У дослідження, проведене на базі радіологічного відділення променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні, були включені пацієнти з пухлинами грудної, передміхурової залози, вульви та прямої кишки. Променеву терапію хворим на рак грудної залози проводили після хірургічного втручання, об'єм якого залежав від стадії патологічного процесу. Опромінювали саму залозу та шляхи лімфовідтоку за стандартними протоколами, затвердженими МОЗ України. Наносили ММФ на всі зони опромінення.

У разі опромінювання передміхурової залози, вульви та прямої кишки також використовували стандартні протоколи. Сумарна доза залежала від стадії новоутвору та об'єму хірургічного лікування. Кортикостероїдним кремом обробляли як зони основних полів опромінення, так і поля опромінення шляхів лімфовідтоку, пахові ділянки. У всіх випадках 0,1 %-вий крем мометазон фууроату застосовували двічі на тиждень до досягнення сумарної дози опромінення 24–28 Гр. Далі препаратом змащували зони опромінення один раз на тиждень протягом всього лікування та ще три тижні після завершення опромінення.

Променеве лікування здійснювали за допомогою гамма-опромінювання на апараті РОКУС-М та фотонного опромінювання на лінійному прискорювачі Оспог фірми Siemens енергією 6 або 15 МеВ.

Потенційну ефективність місцевих або системних кортикостероїдів для лікування гострого і хронічного дерматиту після опромінювання широко розглянуто в літературі [1, 2, 8–10]. Але далеко не всі кортикостероїди, за даними літератури, продемонстрували високу ефективність. Відносно обмежене використання цих препаратів під час радіотерапії може бути зумовлене підвищеним ризиком розвитку атрофій, телеангіоектазій на межах полів опромінення. На відміну від попередніх препаратів, ММФ продемонстрував свій високий ступінь ефективності і потенційно низький ризик атрофії шкіри, що підтверджується багатьма авторами [9–11].

Протягом нашого відносно нетривалого спостереження за хворими не було жодних ознак телеангіоектазій або макроскопічної атрофії шкіри. Наступною теоретичною передумовою для відмови від використання сильнодіючих токсичних кортикостероїдів може бути високий ризик пригнічення системи гіпофіз—надниркові залози. При використанні ММФ ризик таких ускладнень значно менший, крім того, препарат використовується на невеликих зонах тіла (менше 5 %), а його підшкірна абсорбція не перевищує 0,4 % [11]. Третьою теоретичною причиною для обмеженого застосування сильнодіючих кортикостероїдів може бути вторинна інфекція шкіри. Але в нашому дослідженні, як і в дослідженнях інших авторів, наведених у праці, жодних ознак вторинної інфекції шкіри не діагностували.

Необхідно також зазначити, що ефективність застосування крему «Мометазон фууроат» була значно вища у разі фотонного опромінення первинного осередку та шляхів лімфовідтоку, ніж при гамма-опроміненні. Але зважаючи на те, що більшість онкологічних закладів України оснащені саме гамма-терапевтичними апаратами різних типів, які спричиняють більш виражені променеві реакції шкіри, використання кортикостероїдного крему набуває ще більшої актуальності та практичної значущості.

Отже, можна зробити такі попередні висновки. Локальне використання сильнодіючого кортикостероїдного крему «Мометазон фууроат» є більш ефективним, ніж застосування лише пом'якшуючих кремів при лікуванні гострого та хронічного променевого дерматиту.

Застосування даного препарату виправдане з першого сеансу опромінювання та протягом 3 тижнів після його завершення як профілактика та лікування радіаційних дерматитів.

Констатовані в праці переваги даного препарату перед іншими кортикостероїдними препаратами вказують на перспективність його подальшого використання з поглибленим вивченням віддалених результатів профілактики та лікування радіаційних дерматитів.

Література

1. Циммерман Дж. и др. // *Strahlether oncol.* – 1998. – № 174. – P. 142–148.
2. Hopewell J. // *Int. J. Radiol. Biol.* – 1990. – № 57. – P. 751–773.
3. Golberg L. // *Lancet.* – 1996. – № 347. – P. 663–667.
4. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с радиационным дерматитом. Приказ МЗ РФ от 06.07.2006 г. № 523. – 14 с.
5. Жербин Е.А. и др. *Биологические эффекты нейтронов разных энергий.* – М.: Атомиздат, 1984. – 144 с.
6. Переводчикова И.И. *Противоопухолевая терапия.* – М.: Медицина, 1986. – С. 6–20, 37–39.
7. Втюрин Б.М. и др. // *Мед. радиол.* – 1992. – № 2. – С. 3–8.
8. Lane A.T. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 1997. – № 8 (Suppl.1). – P. 24–44.
9. Rosenthal D., Duke E. // *Curr. Ther. Res.* – 1998. – № 44. – P. 791–801.
10. Bostrom A. et al. // *Radiother. and Oncol.* – 2001. – № 59. – P. 257–265.
11. Brash J. // *Z.Hautkr.* – 1991. – № 66. – P. 785–789.

Д.С.Мечев, М.М.Фірсова, Н.І.Полякова,
Ю.П.Северін, В.В.Андреева

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

**Досвід тривалого використання
золендронової кислоти в комплексному
лікуванні метастазів раку
передміхурової залози в кістки
(майстер-клас)**

**The experience of long use of Zoledronic
acid in complex treatment of prostate
cancer metastases to the bones
(workshop)**

Summary. This work presented as a workshop reports two case histories of multiple prostate cancer metastases to the bones. It is shown that long use (27 and 32 months) of Zoledronic acid in combination with radiation, radionuclide and hormonal therapy considerably improves the quality of life of the patients and increases mean statistical median of survival (22 ± 3 months) in these patients (observation continues).

Key words: workshop, prostate cancer metastases to the bones, radiation, radionuclide and hormone therapy.

Резюме. В данной работе, представленной в виде «мастер-класса», приводятся две конкретные истории болезней больных с множественными метастазами рака предстательной железы в кости. Показано, что длительное использование (27 и 32 месяца подряд) золендроновой кислоты в сочетании с лучевой, радионуклидной и гормональной терапией значительно улучшает качество жизни пациентов и увеличивает среднестатистическую медиану выживаемости (22 ± 3 мес.) таких больных (продолжают находиться под нашим наблюдением).

Ключевые слова: «мастер-класс», метастазы рака предстательной железы в кости, лучевая, радионуклидная и гормональная терапия.

Ключові слова: «майстер-клас», метастази раку передміхурової залози в кістки, променева, радіонуклідна і гормональна терапія.

У структурі онкологічної захворюваності значна питома вага припадає на нозологічні форми, що часто супроводжуються множинними метастазами в кістки. Так, наприклад, у США від онкологічних захворювань щороку помирають майже 700000 чоловік і близько 500000 з них мають метастази в кістки [1]. Незважаючи на те, що тривалий прогноз у таких хворих є несприятливим, значна частина пацієнтів може жити протягом кількох років за умови адекватно підібраних схем паліативного та симптоматичного лікування. Основним завданням таких схем є зменшення інтенсивності больового синдрому, профілактика розвитку патологічних переломів, підвищення рухливості та функціональної активності, збільшення тривалості і поліпшення якості життя хворих. Всього цього можна досягти за умови використання сучасних високоефективних фармакологічних засобів, які б гармонійно підтримували (“supportive care”) позитивні властивості хемопроменевої терапії.

Серед таких ефективних фармакологічних засобів гідне місце посідають бісфосфонати, які інгібують індуковану остеобластами кісткову резорбцію і дають добрий результат, що зберігається протягом тривалого часу після закінчення лікування за рахунок депонування препаратів у мінеральній частині кісткового матриксу [2, 3].

Використання цих препаратів (особливо золендронату і бондронату) в комплексному лікуванні метастазів у скелет направлене:

на зниження вірогідності небажаних кісткових проявів: остеопорозу, гіперкальціємії, патологічних переломів, компресії кісткового мозку і т. ін.;

зменшення (зникнення) больового синдрому (безбольова ремісія);

поліпшення якості життя (відновлення працездатності);

збільшення медіани виживаності відносно середньостатистичної — 22 ± 3 міс. [4].

З 2000 р. кафедрою радіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика на базі Київської міської онкологічної лікарні

(КМОЛ) проводяться постійні випробування різних схем лікування хворих з метастазами гормональнозалежних пухлин у скелет [5–7].

Метою даної роботи, представленій у вигляді «майстер-класу», є ознайомлення широкого кола спеціалістів з двома історіями хвороб пацієнтів з множинними метастазами в скелет раку передміхурової залози і акцентування ефективності використання бісфосфонатів (у представлених випадках — зомети) в комплексному лікуванні таких хворих.

Спостереження

1. Хворий Т., 67 років (історія хвороби № 1247/07), перебуває під наглядом у КМОЛ з січня 2007 р. зі скаргами на біль у кістках таза, часте затруднене сечовипускання (за ніч 2–3 рази). Ректально: передміхурова залоза — горбиста, 4×5 см, нечітко оконтурована.

Патогістологічне заключення від 8.02.2007 за № 5221: дрібноклітинна аденокарцинома передміхурової залози (індекс Глісона $3 + 5 = 8$).

Рентгенографія і остеосцинтиграфія: множинні (6 осередків) метастази в кістки скелета (тіла здухвинних кісток з обох боків, L_{4,5}, V, X ребра, рукоятка груднини — 160–220 % накопичення ^{99m}Tc-пірофосфату). Ультразвукова діагностика печінки і рентгенографія органів грудної порожнини не виявили суттєвої патології в цих органах. Рівні PSA — 33,5 нг/мл/см³.

Діагноз після обстеження: рак передміхурової залози, множинні метастази в кістки, T3NXM1, стадія IV, клінічна група II.

З 15.03 по 29.03.07 р. — курс радіофосфорної терапії — 320 МБк (2 по 160 МБк) на фоні ін'єкцій дифереліну (375 в/м). Після закінчення курсу радіонуклідної терапії хворому призначено флутамід (250 мг 3 рази на добу) і зомету (4,0 мл інфузійно впродовж 2 годин 1 раз на місяць).

Другий етап обстеження хворий пройшов у жовтні 2007 р. (скарг на болі в кістках не було). Комплексне обстеження (рентгенографія органів грудної порожнини, остеосцинтиграфія, КТ органів малого таза, УЗД печінки і залози) виявило:

легені і печінка без вогнищевих утворів; передміхурова залоза $3,5 \times 3,5$ см з чіткими контурами; кількість метастатичних осередків не збільшилася, але відсоток накопичення ^{99m}Tc-пірофосфату зменшився (140–180 %); рівень PSA — 8 нг/мл/см³.

Третій етап обстеження хворий пройшов у серпні 2008 р. Це обстеження не багато відрізнялося від попереднього; рентгенологічно і остеосцинтиграфічно — виражена позитивна динаміка, кількість метастатичних осередків зменшилася до трьох (140–180 % накопичення РФП), а рівні PSA склали 2,3 нг/мл/см³.

Особливо слід відзначити, що на цей період хворий, незважаючи на певні рекомендації лікарів відносно інфузійного лікування зометою впродовж 4–5 місяців, самолікувався 17 місяців поспіль без перерви на фоні гормонотерапії. При цьому, після додаткового обсте-

ження (УЗД нирок, аналізи крові і сечі) ознак кардіо- і нефротоксичності не відмічено.

Четвертий візит хворого відбувся на початку грудня 2008 р. і був пов'язаний не зі скаргами на болі, а підвищенням рівнів PSA (з 2,3 нг/мл/см³ у серпні до 30 нг/мл/см³).

Нами було прийнято рішення провести курс радіонуклідної терапії з ⁸⁹Sr (в/в 150 МБк препарату), лікування проведено з 17 по 22.12.08 р.

На час написання цієї статті, квітень 2009 р., пацієнт був викликаний на контрольне обстеження. В цей час він продовжував курс гормонотерапії і отримав 27 ін'єкцій зомети (27 місяців без перерви). Рівні PSA склали 5,6 нг/мл/см³. Результати променевої діагностики особливо не відрізнялися від отриманих у серпні 2008 р. Скарги на болі в кістках — відсутні. Ступінь якості життя, згідно зі шкалою Карновського, становив 80.

Таким чином, перебуваючи під наглядом в КМОЛ протягом 27 місяців, пацієнт отримав 2 курси радіонуклідної терапії на фоні прийому флутаміду і 27 введень зомети. Медіана виживаності на квітень 2009 р. склала 27 місяців при середній 22 ± 3 міс. При цьому хворий працює і продовжує вести активний спосіб життя.

2. Хворий І., 65 років (історія хвороби 12395/01), перебуває під наглядом у КМОЛ з червня 2001 р.

Операцію йому проведено 10.07.2001 р.: простатектомія; гістологічне заключення від 17.07.01 р. за № 13771-72: аденокарцинома передміхурової залози (індекс Глісона 2 + 4 = 6).

Після операції проведено курс дистанційної променевої терапії (серпень 2001 р.) і призначено гормонотерапію у вигляді андрокору 1 раз на тиждень протягом 2 місяців і далі з перервами. Через 5 років, впродовж яких контрольні обстеження не виявляли патологічних змін, з'явилися скарги на болі в кістках таза.

У липні 2006 р.: УЗ-діагностика — ознаки метастатичного ураження пахвинних лімфовузлів зліва, рентгенографічно і скінтиграфічно — метастази в L₁-L₂, тіло здухвинної кістки зліва і голівку стегнової кістки зліва. Рівні PSA склали 64 нг/мл/см³.

Проведено курс променевої терапії на тіло здухвинної і в/з стегнової кісток зліва — 40 Гр, після чого — перший курс радіонуклідної терапії ³²P — 348 МБк (серпень-вересень 2006 р.). Після закінчення лікування хворому призначено препарат «Зомета» (4 мг, інфузійно протягом 2 годин, 1 раз на місяць, № 4–5) і гормонотерапію у вигляді препарату «Касодекс» (50 мг/добу).

Далі, незважаючи на рекомендацію про необхідність щоквартальних контрольних обстежень, хворий з'явився в КМОЛ тільки через 1 рік і 4 місяці. У грудні 2007 р.: остеосцинтиграфія — виявлено тільки один осередок підвищеного накопичення ^{99m}Tc-пірофосфату в голівку стегнової кістки (140–160 %); КТ органів малого таза — м'якотканинних новоутворів немає; невеликі остеосклеротичні вогнища в обох здухвинних кістках, лобковій і голівці стегнової кісток. Рівні PSA — 10 нг/мл/см³.

Слід підкреслити, що весь цей час (з липня 2006 до грудня 2007 р.) хворий продовжував приймати зомету (18 ін'єкцій), а замість касодексу йому було призначено флутамід (250 мг 3 рази на добу). Через рік, у лютому 2009 р., зважаючи на появу болю у лівій нозі і підвищення рівнів PSA до 18 нг/мл/см³, йому проведено курс радіонуклідної терапії з ⁸⁹Sr-хлоридом (150 МБк), а в кінці березня — радіологічне обстеження. Результати КТ і остеосцинтиграфії — одиничні дрібні склерозуючі метастази в здухвинні кістки таза і голівку стегнової кістки (накопичення ^{99m}Tc-пірофосфату 130–150 %). Рівень PSA — 4,82 нг/мл/см³. Оцінка якості життя, згідно зі шкалою Карновського, — 80.

На час написання цієї статті (квітень 2009 р.) пацієнт самовільно не припиняв прийому зомети (32 ін'єкції без перерви!) і продовжував гормональну терапію у вигляді флутаміду.

Таким чином, пацієнт продовжує вести активний спосіб життя без особливих болів; медіана виживаності після виявлення метастазів у скелет на квітень 2009 р. склала 32 місяці при середній — 22 ± 3 міс. [4]. При цьому показники аналізів крові, сечі, біохімічного обстеження не виявляють ознак токсичності зомети.

Заклучення. Згідно з вимогами до «майстер-класів», заключення і обговорення результатів лікування представлених спостережень з клінічної практики має відбуватися публічно, за участю всіх учасників зборів.

Для цього слід винести на обговорення деякі дискусійні питання з метою подальшого вивчення проблеми комплексного лікування скелетних метастазів при гормонозалежних пухлинах:

1. Чи є у спеціалістів України схожі випадки довготермінового і безперервного використання бісфосфонатів (бонефосу, зомети, бондронату) у хворих з метастазами в кістках?

2. Чи є у спеціалістів України успішний досвід використання інших оригінальних схем супровідного лікування подібних хворих?

3. Чим можна пояснити успішний ефект (27–32 місяці) лікування хворих (за шкалою Карновського — 80) і високий ступінь комфортності життя на даний момент?

4. Які сучасні методи лікування таких хворих домінують у світі (згідно з даними літератури) і який ступінь їх ефективності?

Література

1. Etle S., Bijwoet O., Cletan F. // *Evr. S. of Cancer and Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 22. – P. 493–500.
2. Mehrota B. et al. *Practical guidance for the safe Use of Bisphosphonates* // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, 15 suppl. – P. 725–727.
3. Fisasi K. et al. // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8, № 11. – P. 994–1000.
4. Coleman R. // *Oncologist.* – 2000. – Vol. 5. – P. 463–470.
5. Мечев Д.С., Івчук В.П. // *Промен. діагност. промен. тер.* – 2000. – С. 56–58.
6. Мечев Д.С., Щербина О.В. *с соавт.* // *Мед. радиол. и РБ.* – 2004. – Т. 49, № 3. – С. 51–62.
7. Мечев Д.С., Крушинський М.В., Полякова Н.І. // *УРЖ.* – 2006. – Т. XIV, вип. 3. – С. 304–308.