

- Malkowicz S.B. et al. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy // *Urology*. — 1996. — V. 47, № 4 — P. 538–547.
6. Rosen M.A., Goldstone L., Lapin S. et al. Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. Urol.* — 1992. — V. 148, № 2, Pt. 1. — P. 331–337.
7. Watson R.B., Civantos F., Soloway M.S. Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis // *Urology*. — 1996. — V. 48, № 1. — P. 80–90.
8. Tigrani V.S., Bhargava V., Shinohara K., Presti J.C.Jr. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy // *Urology*. — 1999. — V. 54, № 4. — P. 689–693.
9. Gao X., Mohideen N., Flanigan R.C. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection // *J. Urol.* — 2000. — V. 164, № 6. — P. 1982–1986.
10. Horsch R., Jung H., G?tz T. et al. Radical perineal prostatectomy — a single institution study on prospectively controlled results in a consecutive series of 1220 cases // *Eur. Urol.* — 2005. — V. 4, № 3. — P. 102.
11. Patel V. Histopathologic outcomes of robotic radical prostatectomy 400 cases // *Eur. Urol.* — 2005. — V. 4, № 3. — P. 10.
12. Grossfeld G.D., Chang J.J., Broering J.M. et al. Impact of positive surgical margins on prostate cancer recurrence and the use of secondary cancer treatment: data from the CAPSURE database // *J. Urol.* — 2000. — V. 163, № 4. — P. 1171–1177.
13. Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J. et al. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location // *J. Urol.* — 2004. — V. 171, № 1. — P. 129–132.
14. Epstein J.I., Carmichael M.J., Pizov G., Walsh, P.C. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup // *J. Urol.* — 1993. — V. 150, № 1. — P. 135–141.
15. Stamey T.A., Villers A.A., McNeal J.E. et al. Positive surgical margins at radical prostatectomy: importance of the apical dissection // *J. Urol.* — 1990. — V. 143, № 6. — P. 1166–1172.
16. Voges G.E., McNeal J.E., Redwine E.A. et al. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate // *Cancer*. — 1992. — V. 69, № 2. — P. 520–526.
17. Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H. et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — V. 153, № 5. — P. 1565–1569.
18. Stephenson R.A., Middleton R.G., Abbott T.M.: Wide excision (nonnerve sparing) radical retropubic prostatectomy using an initial perirectal dissection // *J. Urol.* — 1997. — V. 157, № 1. — P. 251–255.
19. Shuford M.D., Cookson M.S., Chang S.S. et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy // *J. Urol.* — 2004. — V. 172, № 1. — P. 119–123.
20. Iselin C.E., Robertson J.E., Paulson D.F. Radical perineal prostatectomy: oncological outcome during a 20-year period // *J. Urol.* — 1999. — V. 161, № 1. — P. 163–168.
21. Barocas D.A., Han M., Epstein J.I. et al. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? // *Urology*. — 2001. — V. 58, № 5. — P. 746–751.
22. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *J. Urol.* — 2005. — V. 174, № 3. — P. 903–907.
23. Vallet B.B. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy // *Del. Med. J.* — 1944. — V. 6. — P. 19.
24. Polito M., Muzzonigro G., Minardi D. et al. Effects of neoadjuvant androgen deprivation therapy on prostatic cancer // *Eur. Urol.* — 1996. — V. 30, Suppl. 1. — P. 26–31.
25. Soloway M.S. Role of induction androgen deprivation before radical prostatectomy // *Semin. Urol.* — 1995. — V. 13, № 2. — P. 142–147.
26. Civantos F., Soloway M.S., Pinto J.E. Histopathological effects of androgen deprivation in prostatic cancer // *Semin. Urol. Oncol.* — 1996. — V. 14, № 2, Suppl. 2. — P. 22–31.
27. Witjes, W. P., Schulman, C. C., Debruyne, F. M. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma // *Urology*. — 1997. — V. 49, № 3A, Suppl. — P. 65–69.

Лечение болевого синдрома с помощью хлорида стронция-89 у больных раком предстательной железы с метастазами в кости

А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня, С.В. Ширяев

ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Strontium-89 Chloride Treatment of Pain Syndrome in Patients with Prostatic Cancer Metastasizing into Bones

A.D. Ryzhkov, R.I. Gabunia, S.V. Shiryayev

N.N. Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Aim — to evaluate the clinical efficiency of strontium-89 chloride in the treatment of pain syndrome in patients with prostatic cancer (PC) with metastases in the bones.

99 patients with PC metastases to the bones were examined. Analgesic and antitumor effects of strontium-89 chloride were evaluated. Analgesic effect was noted in 73% of patients with hormone-resistant PC and 92% of patients receiving hormone therapy and biphosphonates, in whom the drug effect did not depend on the extent of tumor involvement. No effect was observed mainly in the patients with lytic lesions. Strontium-89 chloride contributes to bone tissue repair.

Strontium-89 chloride is an effective analgesic for patients with PC metastases in the bones. It can be used in complex with other treatments, promoting bone repair in some cases.

Метастатическое поражение костей — грозное осложнение опухолевого процесса, наиболее часто оно отмечается при раке предстательной железы (РПЖ). Основным клиническим проявлением поражения костей является болевой синдром, нарастающий по мере прогрессирования процесса, резко снижающий качество жизни больных, способствующий развитию тревоги, депрессии и приводящий к стойкой инвалидизации. Наличие болей отмечают 30—70% больных с установленным метастатическим поражением костей при РПЖ. Благодаря успехам гормонотерапии продолжительность жизни таких пациентов в последние годы увеличилась. Однако при развитии гормонорезистентности метастатический процесс прогрессирует, сопровождаясь болевым синдромом.

Гамма-терапия давно используется как эффективный способ борьбы с метастазами в кости. Однако при множественном поражении костей применение лучевой терапии ограничено из-за невозможности облучения практически всех отделов скелета. Применение ненаркотических и наркотических анальгетиков дает временный эффект.

Все это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению болевого синдрома. В последнее десятилетие в клинической практике для лечения болевого синдрома применяют радиофармпрепараты (РФП), тропные к костной ткани: ^{89}Sr -хлорид, ^{135}Sm -оксабифор, ^{186}Re -ГЭДФК (гидроксиэтилдифосфоновая кислота). Среди этих радионуклидов наибольшее применение получил ^{89}Sr . На его основе производится РФП хлорид стронция-89 — чистый бета-излучатель; его использование разрешено в амбулаторных условиях.

Терапевтический эффект хлорида стронция-89 основан на непосредственном внутрикостном облучении очагов метастатического поражения костей, так как при внутривенном введении он избирательно включается в костную матрицу и его концентрация в костной ткани тем выше, чем более интенсив минеральный метаболизм.

Изменение локального костного метаболизма, вызванного метастазированием, хорошо изучено. Изначально раковая клетка шунтирует малый круг кровообращения через венозно-verteбральные сплетения Watson'a. Попавшая в капилляры костного мозга клетка легко мигрирует в кость из-за отсутствия базальной мембраны в этих капиллярах. При дальнейшем развитии метастатического эмбола происходит продукция паракринных факторов, важнейшее значение среди которых имеет паратгормон-

подобный пептид (ПТГ-пб), опосредованно стимулирующий резорбцию кости посредством воздействия на рецепторы, имеющиеся на остеобластах. Те, в свою очередь, активизируют остеокласты и клетки-предшественники. Кроме того, остеобласты секретируют коллагеназу, растворяющую остеоид. Параллельно идет процесс деминерализации кости, сопровождающийся исчезновением костных балок, в результате чего освобождается место для роста клона опухолевых клеток.

Разрушение костного матрикса приводит к выделению медиаторов, стимулирующих выработку коллагена и снижающих активность остеокластов. Однако ведущая роль в формировании реактивного костеобразования принадлежит собственным ферментам раковых клеток, стимулирующим остеобластическую активность. При исследовании клеток РПЖ, при котором формируются в основном остеобластические метастазы, выявлен фактор, названный эндотелин 1, который, возможно, ответствен за активацию остеобластов с последующим повышением синтетической активности и гипертрофированным формированием костного матрикса.

Патогенез болевого синдрома у больных с метастатическим поражением костей не до конца ясен. Из-за того, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов, болевая импульсация может исходить только из механорецепторов надкостницы. Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома:

- вследствие опухолевой инфильтрации нервных окончаний;
- вследствие механической стимуляции рецепторов из-за растяжения тканей и дальнейшего повышения внутрикостного давления растущим метастазом;
- вследствие химической стимуляции рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь простагландинами, высвобождаемыми в больших количествах при остеолитическом процессе.

Последний механизм рассматривается как ведущий. В то же время появление болей может быть обусловлено одновременно несколькими причинами.

Нами обследовано 97 больных с метастатическим поражением костной системы при РПЖ, из них у 73 была гормонорезистентная форма рака простаты. Во всех случаях диагноз верифицирован морфологически. До применения хлорида стронция-89 больные получали комплексное лечение (оперативное вмешательство, химиотерапия, гормо-

нотерапия, локальное облучение). Метастатическое поражение костей было установлено при комплексном исследовании с помощью сцинтиграфии скелета и рентгенографии. В ряде сомнительных случаев проводилась компьютерная или магнитно-резонансная томография. Показанием для назначения хлорида стронция-89 служило наличие метастазов и болевого синдрома на фоне проведенного лечения. Часть больных находилась в процессе гормонотерапии. Во всех случаях обследование проводилось до начала и после каждого курса лечения хлоридом стронция-89 каждые 3 мес. Анализировали динамику болевого синдрома, изменения на сцинтиграммах и рентгенограммах. Контролировали картину крови, в первую очередь — содержание лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови (не менее 3,5 и 150 тыс/мл соответственно).

Полное исчезновение болей зафиксировано у 27 (28%) больных, значительное уменьшение — у 53 (55%). В 9 (9%) случаях существенного изменения состояния больных не отмечалось и в 8 (8%) констатировано прогрессирование болевого синдрома. При гормонорефрактерной форме РПЖ полный или частичный клинический эффект зарегистрирован у 53 (73%) из 73 больных, при сочетанном лечении в комбинации с гормонотерапией, бифосфонатами или локальным облучением — у 22 (92%) из 24.

Снижение интенсивности болей наблюдалось в основном в ранние сроки, как правило, на 2-й неделе после инъекции, максимальный эффект — через 4—6 нед после начала лечения и сохранялся в течение 2—6 мес. В ряде случаев (10—15%) больные отмечали некоторое усиление болей на 2—5-й день после начала терапии, затем боли уменьшались, и к началу 2-й недели их интенсивность была заметно меньше, чем до лечения. Объяснить этот феномен нам не удалось, так как закономерности в его появлении мы не выявили. Следует сказать, что у всех та-

ких пациентов поражение костей носило множественный характер.

При анализе данных комплексного рентгено-радионуклидного исследования был установлен характер поражения костей — превалирование пластики кости или остеолита. Остеопластические метастазы при РПЖ встречались чаще (у 80 больных), смешанные — реже (у 12), остеолитическое поражение было редкостью (у 5) и наблюдалось в основном уже в терминальной стадии при контрольных исследованиях в процессе длительного мониторинга. На сцинтиграммах все очаги поражения хорошо визуализировались и выявлялись лучше, чем при рентгенографии.

Положительная динамика проявилась в изменении характера включения РФП и изменении рентгенологической картины в отдельных метастазах. Сцинтиграфически уровень включения РФП снижался. Отрицательная динамика сопровождалась повышением включения РФП в очагах.

Рентгенологически ведущим критерием положительной динамики было уплотнение костной структуры. При сцинтиграфии изменения как положительные, так и отрицательные определялись в более ранние сроки, чем при рентгенографии.

При изолированном применении хлорида стронция-89 репарация метастазов зафиксирована у 7 (9,5%) из 73 больных, а при сочетании РФП с гормонотерапией и лучевым лечением у 8 (33%) из 24.

Анальгезирующий эффект ^{89}Sr присутствовал даже при прогрессировании метастазов в кости, только у 22% больных не удалось облегчить состояние. Продолжительность жизни прослеженных нами больных составила от 6 мес до 6 лет.

Таким образом, хлорид стронция-89 является эффективным анальгезирующим средством при метастатическом поражении костной системы. Его применение обеспечивает частичную репарацию пораженной костной ткани, более выраженную при дополнении лечения другими методами.

И Н Ф О Р М А Ц И Я

III конгресс Европейской ассоциации онкоурологов пройдет с 13 по 15 января 2006 г. в Брюсселе.

С 5 по 8 апреля 2006 г. в Париже состоится XXI конгресс Европейской ассоциации урологов.

С 20 по 25 мая 2006 г. состоится Конгресс американской урологической ассоциации в Атланте (США).



Первая линия терапии гормонозависимого рака предстательной железы

Диферелин® 3.75

трипторелин

Новое качество жизни

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

ОПИСАНИЕ

Порошок термостабильных лиофилизированных микросфер и растворитель для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения.

СОСТАВ

В каждом флаконе содержится:
 Трипторелин 3,75 мг
 Сополимер DL-молочной
 и гликолиевой кислот 170 мг
 Маннит 85 мг
 Кармелоза натрия 30 мг
 Полисорбат-80 2 мг

СОСТАВ РАСТВОРИТЕЛЯ

Маннит 16 мг
 Вода для инъекций q.s. до 2 мл

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Препарат относится к группе Антигормонов (G: Генитально-уретральная система и половые гормоны).

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Диферелин является синтетическим декапептидом, аналогом природного ЛГРГ. Диферелин после короткого начального периода стимуляции гонадотропной функции гипофиза оказывает ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов с последующим подавлением как женского, так и мужского стероидогенеза. В исследованиях на животных доказан механизм его действия: непосредственное воздействие на гонады путем уменьшения чувствительности периферических рецепторов к воздействию гормона, ответственного за высвобождение гонадотропинов.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После внутримышечного введения пролонгированной формы препарата имеет место начальная стадия высвобождения лекарственного вещества с последующим обычным высвобождением (C₁₂=0,32±0,12 нг/мл), при котором

среднее значение высвобождения трипторелина составляет 46,6±7,1 мкг/день. Биодоступность препарата составляет около 53% за один месяц.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Рак предстательной железы, чувствительный к гормональному воздействию. Лечение рака предстательной железы более эффективно, когда ранее не проводилась другая гормональная терапия. Постоянное применение препарата способствует снижению уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что ведет к снижению секреции тестостерона, концентрации которого могут достигать показателей, наблюдающихся после кастрации. Одновременно отмечается временное повышение уровня кислой фосфатазы в начальной стадии лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Одна внутримышечная инъекция Диферелина 3,75 мг пролонгированного действия, которая повторяется каждые 4 недели. Продолжительность лечения индивидуальна.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ И ВВЕДЕНИЮ ПРЕПАРАТА

Суспензия порошка в прилагаемом растворителе должна готовиться непосредственно перед инъекцией путем осторожного встряхивания флакона с целью получения однородной смеси. Вводят препарат только внутримышечно. Взаимодействия с другими лекарственными не описаны.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

а) Начальная стадия лечения. В некоторых случаях возможно ухудшение клинических признаков и симптомов (в частности, появление болей в костях). Иногда возможно прогрессирование уже существующей гематурии или нарушения мочеиспускания, ощущение слабости или парестезии ног. Подобные проявления обычно непостоянны и исчезают через 1-2 недели после начала лечения. б) В ходе лечения. В ходе лечения могут отмечаться следующие побочные эффекты: приливы жара, боль в месте инъекции, импотенция, временные приступы артериальной гипертензии.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Начальный этап лечения: в редких случаях временное ухудшение клинических симптомов (в частности, боль в костях) отмечают на начальном этапе лечения. Это подтверждает необходимость тщательного медицинского наблюдения в течение первых недель терапии, особенно у больных с метастазами в области позвоночника и у больных, страдающих нарушением мочеиспускания. Рекомендуется при проведении терапии препаратом контролировать содержание тестостерона в крови, значение которого не должно превышать 1 нг/мл.

ФОРМА ВЫПУСКА

Порошок 3,75 мг для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения во флаконах в комплекте с растворителем в ампулах, одноразовыми шприцем и 2 иглами.

Условия хранения: при температуре 15-25°C.
 Срок годности: 2 года.
 Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

