

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КЛОДРОНОВОЇ КИСЛОТИ НА ФОНІ ПАЛІАТИВНОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З КІСТКОВИМИ МЕТАСТАЗАМИ

О.С. Бондарук, В.С. Іванкова, В.І. Тарутінов, С.Ю. Скляр, Л.М. Барановська, Т.В. Удатова, А.Р. Палюх, Н.С. Воробйова, С.Ф. Редкоусова

Інститут онкології, Київ

Резюме. Визначено ефективність комбінації дистанційного опромінення та застосування клодронові кислоти (Бонефос, «Schering AG», Німеччина) при паліативному лікуванні хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісток. Променева терапія була проведена 95 хворим. Сумарна вогнищева доза склала 30 Гр, разова доза — 3 Гр при фракціонуванні 5 разів на тиждень. Опромінення проводили на апаратах «РОКУС» або на лінійному прискорювачі з енергією фотонів 6 МеВ. Опромінення проводили 45 хворим на фоні внутрішньовенного введення (сумарна доза 1500 мг за п'ять інфузій) та в подальшому перорального прийому клодронові кислоти (по 1600 мг на день). Застосування клодронові кислоти при проведенні променевої терапії підвищує ефективність лікування, прискорює настання знеболювального ефекту і процесів ремінералізації кісткового матриксу, а в подальшому дозволяє досягти стійкого анальгезуючого ефекту у 82,2±4,3% хворих порівняно з 46,0±3,9% у разі проведення тільки дистанційного опромінення.

Ключові слова: рак молочної залози, кісткові метастази, паліативна променева терапія, клодроніва кислота.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КЛОДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ФОНЕ ПАЛЛИАТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КОСТНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

О.С. Бондарук, В.С. Иванкова, В.И. Тарутинов, С.Ю. Скляр, Л.М. Барановская, Т.В. Удатова, А.Р. Палюх, Н.С. Воробьева, С.Ф. Редкоусова

Резюме. Определена эффективность комбинации дистанционного облучения и применения клодроновой кислоты (Бонефос, «Schering AG», Германия) при паллиативном лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей. Лучевая терапия была проведена 95 больным. Суммарная очаговая доза составила 30 Гр, разовая доза — 3 Гр при фракционировании 5 раз в неделю. Облучение проводили на аппаратах «РОКУС» или на линейном ускорителе с энергией фотонов 6 МэВ. Облучение проводили 45 больным на фоне внутривенного введения (суммарная доза 1500 мг за пять инфузий) и в дальнейшем перорального приема клодроновой кислоты (по 1600 мг в день). Использование клодроновой кислоты при проведении лучевой терапии повышает эффективность лечения, ускоряет наступление анальгезирующего эффекта и процессов реминерализации костного матрикса, а в дальнейшем позволяет достичь стойкого анальгезирующего эффекта у 82,2±4,3% больных по сравнению с 46,0±3,9% при проведении только дистанционного облучения.

Ключевые слова: рак молочной железы, костные метастазы, паллиативная лучевая терапия, клодроновая кислота.

EFFICACY OF PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN COMBINATION WITH CLODRONATE FOR TREATMENT OF BONE METASTASES

O.S. Bondarouk, V.S. Ivankova, V.I. Tarutinov, S.Yu. Skljjar, L.M. Baranovskaja, T.V. Udatova, A.R. Palyuh, N.S. Vorob'ova, S.F. Redkousova

Summary. The efficacy of combination of external beam irradiation and clodronate (Bonafos, «Schering AG», Germany) for palliation of painful bone metastases of breast carcinoma was studied.

External beam irradiation was provided for 95 patients to a total dose 30 Gy/3 Gy/2 weeks by the «ROCUS»-units or linear accelerator with photons energy 6 MeV were used. Forty five women received clodronate intravenously during the first 5 sessions of radiotherapy to a total dose of 1500 mg/5 infusions, than they continued oral taking 1600 mg daily. Simultaneously usage of external irradiation and clodronate has a good tolerance, increases the analgesic effect of irradiation, and increases the remineralization of bone extracellular matrices. The usage of clodronate allowed stabilizing analgetic effect in 82,2±4,3% cases vs. to 46,0±3,9% in the group with external radiotherapy alone.

Key words: breast cancer, bone metastasis, palliative radiotherapy, clodronate.

Адреса для листування:

*Бондарук Ольга Сергіївна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України*

ВСТУП

У онкологічних хворих кісткові метастази часто є першою ознакою дисемінації хвороби.

Незважаючи на те, що довготривалий прогноз у таких хворих є несприятливим, значна частина пацієнток може жити протягом декількох місяців

та навіть років за умови проведення активного паліативного та симптоматичного лікування [17, 22, 25]. Основним проявом метастатичного ураження скелета у 75% хворих є больовий синдром [12, 20, 26]. Крім того, ураження кісток може ускладнюватися патологічними переломами, компресійним синдромом (здавлювання спинного мозку, внутрішньочерепна гіпертензія та ін.), гіперкальціємією [5, 18]. Все це може призводити до іммобілізації хворих та суттєвого погіршення якості їх життя.

Лікування кісткових метастазів у частини хворих з онкопатологією може бути радикальним, але у переважній більшості хворих — лише паліативним. Основними завданнями терапії є зменшення вираженості больового синдрому, запобігання розвитку патологічних переломів, підвищення рухливості та функціональної активності та, за можливості, збільшення тривалості життя. Все це можливе лише за умови застосування комплексу заходів, якій включає:

- 1) локальну терапію (хірургічне лікування, променева терапія);
- 2) системну терапію (хіміотерапія; гормонотерапія; препарати, які впливають на обмін кісткової тканини, наприклад біфосфонати);
- 3) підтримувальну терапію, так зване «supportive care» (анальгетики, психологічна та соціальна допомога) [9, 13, 25].

Променева терапія є традиційним засобом знеболювання при метастатичному ураженні скелета [3, 10, 14]. Крім того, вона дозволяє досягти консолідації (ремінералізації) патологічних переломів та є ефективним засобом боротьби з компресійним синдромом. В останні роки проведена значна кількість досліджень, присвячених вивченню можливостей підвищення знеболювального ефекту при застосуванні різних режимів променевої терапії [15, 21]. Однак проведення напівтотального одноразового опромінення дозою 6–8 Гр та великофракційних режимів, які виявляють швидку та виражену знеболювальну дію, супроводжується значними побічними ефектами (мієлосупресія, ентерит, інтоксикаційний синдром) [3, 15, 24], а скорочення курсу опромінення не прискорює процесів ремінералізації в уражених кістках та майже не впливає на тривалість безрецидивного періоду [8, 12, 14].

Однією зі складових системної терапії метастатичного ураження кісток, в першу чергу при раку молочної залози, є застосування коректорів обміну кісткової тканини — біфосфонатів — синтетичних аналогів неорганічного компонента кісткового матриксу [9, 13, 16]. Ці препарати мають високу афінність до кристалів гідроксиапатиту. Їх застосування сприяє стабілізації неорганічного кісткового матриксу, сповільненню його резорбції, запобіганню адгезії пухлинних клітин на кістковому матриксі [4, 6]. Біфосфонати розривають «порочне коло» змін мікрооточення в кістках при їх метастатичному ураженні. Вони

зменшують кількість остеокластів шляхом інгібування поновлення популяції, знижують активність остеокластів та активують їх апоптоз [11]. Одним з представників біфосфонатів є клодронові кислота (клодронат) — ефективний засіб для усунення больового синдрому та гіперкальціємії при кісткових метастазах. Тривалий пероральний прийом клодронату запобігає рецидивам гіперкальціємії та виникненню патологічних переломів хребців [18, 20, 23]. Крім того, тривалий (протягом 1–2 років) прийом препарату запобігає не тільки утворенню нових остеолітичних вогнищ у скелеті, але й виникненню вісцеральних метастазів [6]. Результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження [24] продемонстрували, що тривалий профілактичний прийом клодронату достовірно знижує частоту виникнення кісткових метастазів та летальність серед хворих з первинно оперованим раком молочної залози. Суттєвою перевагою клодронату, у порівнянні з іншими біфосфонатами, є наявність його пероральної форми та, відповідно, можливість пролонгованого застосування в амбулаторних умовах [7, 19].

Переважаюча більшість проведених за останній час досліджень була присвячена визначенню ефективності поєднання біфосфонатів та різноманітних схем поліхіміотерапії. Однак практично відсутні роботи, спрямовані на з'ясування ефективності комбінації біфосфонатів та променевої терапії при лікуванні хворих з метастатичним ураженням скелета [2, 13, 26].

Мета дослідження — оцінка ефективності поєднання клодронові кислоти (Бонефос, «Schering AG», Німеччина) з паліативною променевою терапією у хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісток.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідження включили 95 жінок, хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісток. Критеріями включення в дослідження були верифікований діагноз раку молочної залози, наявність больового синдрому та інструментально підтвержене метастатичне ураження скелета.

Діагноз злоякісної пухлини, переважно інфільтративної карциноми молочної залози, у всіх хворих був підтверджений даними гістологічного або цитологічного методу дослідження. Усім пацієнткам у різні терміни було проведено комбіноване або комплексне лікування, яке включало: мастектомію з курсами ад'ювантної або неoad'ювантної поліхіміотерапії, переважно із застосуванням схеми CMF, перед- або післяопераційне опромінення, гормонотерапію, частині хворих було проведено консервативне лікування.

Пацієнтки залежно від схеми лікування були розподілені на дві групи. В 1-шу групу увійшли 45 хворих, яким призначили клодронову кислоту на фоні променевої терапії, у 2-гу — 50 хворих, яким проводили тільки променево-терапію.

Середній вік хворих 1-ї групи становив $56,2 \pm 8,6$ року (від 38 до 76 років). Поодинокі кісткові метастази були виявлені у $24,4 \pm 6,2\%$ хворих, множинні — у $75,6 \pm 8,1\%$. Найчастіше зустрічалися ураження хребта, стегнових та тазових кісток. У $13,3 \pm 5,6\%$ хворих діагностували метастатичне ураження медіастинальних лімфатичних вузлів, у $8,9 \pm 4,8\%$ — ураження легень, в $11,1 \pm 6,4\%$ — локальний рецидив. Середній вік хворих 2-ї групи становив $54,7 \pm 9,1$ року (від 41 до 74 років). Поодинокі метастази в кістках були виявлені у $28,0 \pm 6,9\%$ хворих, множинні — у $72,0 \pm 8,7\%$, вісцеральні — у $34,0 \pm 7,1\%$, локальний рецидив — у $12,0 \pm 5,8\%$. За віковим складом та розподілом скелетних та вісцеральних метастатичних вогнищ групи хворих були однорідними ($p > 0,05$).

При визначенні рівня кальцію у сироватці крові помірно виражена гіперкальціємія виявлена у $24,4 \pm 5,7\%$ пацієнток 1-ї групи та у $16,0 \pm 6,8\%$ — 2-ї ($p > 0,05$).

Основними клінічними симптомами у всіх хворих обох груп були біль та обмеження моторної функції. Майже повну іммобілізацію внаслідок патологічних переломів стегнових кісток або хребців спостерігали у $37,8 \pm 6,1\%$ хворих 1-ї групи та у $36,0 \pm 5,9\%$ — 2-ї ($p > 0,05$). Усі пацієнтки вимушені були приймати нестероїдні протизапальні засоби (ортофен, ібупрофен, кетопрофен та ін.), ацетамінофен або агоністи-антагоністи опіатних рецепторів (трамадолу гідрохлорид) у високих дозах, анальгетики в граничних добових дозах приймали $53,3 \pm 8,1\%$ хворих 1-ї групи та $52,0 \pm 7,6\%$ — 2-ї. Наркотичні анальгетики призначали $13,3 \pm 4,8\%$ хворих 1-ї групи та $14,0 \pm 5,2\%$ — 2-ї ($p > 0,05$). Для об'єктивної оцінки інтенсивності больового синдрому використовували п'ятибальну шкалу:

0 балів — відсутність болю,

1 бал — слабкий біль, при якому є потреба в епізодичному застосуванні ненаркотичних анальгетиків,

2 бали — помірний біль, при якому є потреба в регулярному застосуванні ненаркотичних анальгетиків,

3 бали — сильний біль, є потреба в постійному застосуванні ненаркотичних анальгетиків та/або агоністів-антагоністів опіатних рецепторів в граничних добових дозах,

4 бали — нестерпний біль, при якому є потреба в застосуванні наркотичних анальгетиків.

Середня інтенсивність больового синдрому складала $2,86 \pm 0,53$ бала у хворих 1-ї групи та $2,77 \pm 0,53$ — 2-ї ($p > 0,05$).

У пацієнток як 1-ї, так і 2-ї групи відзначали підвищену стомлюваність ($93,3 \pm 8,1$ та $96,0 \pm 7,7\%$ відповідно), слабкість ($64,4 \pm 7,3$ та $62,0 \pm 7,5\%$), порушення сну ($68,9 \pm 6,9$ та $68,0 \pm 7,3\%$), зниження апетиту ($86,7 \pm 8,2$ та $84,0 \pm 9,2\%$), занепокоєність ($37,8 \pm 6,9$ та $42,0 \pm 6,6\%$). Таким чином, за наведеними показниками обидві групи були однорідними ($p > 0,05$).

Обстеження хворих до початку лікування включало проведення маммографії, доплер-ультразвукового дослідження лімфатичних вузлів, ультразвукового дослідження печінки, рентгенографії органів грудної клітки. Лабораторні дослідження, які включали загальний аналіз крові, аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, дослідження системи згортання крові, виконували до початку, в процесі лікування та після його закінчення. Особливу увагу приділяли визначенню рівня кальцію — одному з показників як поширеності процесу, так і ефективності терапії метастатичного ураження скелета. Для визначення рівня кальцію використовували дві уніфіковані методики: трилонметричне титрування в присутності мурексиду та кольорову реакцію з ортокрезолфталейн комплексом [1, 16]. В обох випадках застосовували набори для кількісного визначення кальцію в біологічних рідинах ЧНПП «Філісит діагностика» (Дніпропетровськ). Нормальний рівень кальцію при визначенні із застосуванням обох наборів становив $2,15$ – $2,50$ ммоль/л. Дослідження проводили до початку лікування, через 1 тиждень лікування та після його закінчення.

Діагностику метастатичного ураження кісток проводили з використанням рентгенологічних та/або радіоізотопних методів досліджень. Для остеосцинтиграфії застосовували ^{99m}Tc -пірофосфат з активністю 370 – 550 МБк. Дослідження проводили через 3 – 4 год після введення радіофармпрепарату на гамма-камері «Тамара» або «MG9200». Для математичної обробки даних використовували програму «Microsegams». Оцінювали рівномірність розподілу радіофармпрепарату (РФП), ознакою метастатичного ураження вважали накопичення пірофосфату в окремих ділянках більше 150% . Слід відзначити, що у $22,2 \pm 3,1\%$ хворих 1-ї групи та у $22,0 \pm 3,9\%$ — 2-ї спостерігали так звані німі вогнища — ділянки метастатичного ураження, в яких не було підвищеного накопичення РФП, однак під час рентгенологічного дослідження виявляли літичні вогнища.

Контрольні інструментальні дослідження метастатичних вогнищ виконували через $1,5$ – 2 міс (рентгенологічні) та через 3 – 6 міс (радіоізотопні). Враховуючи можливість конкурентної взаємодії між РФП — ^{99m}Tc -пірофосфатом та клодронатом (який є похідним дифосфонової кислоти), за 2 доби до дослідження пацієнткам відміняли клодронову кислоту [11, 19]. В подальшому інструментальні дослідження повторювали у разі потреби, наприклад, при підозрі на рецидив процесу.

Дистанційну променевою терапію в обох групах проводили за однаковою методикою. Сумарна вогнищева доза складала 30 Гр, разова — 3 Гр при фракціонуванні 5 разів на тиждень протягом 2 тиж [7, 10]. Опромінення проводили на апаратах «РОКУС» (енергія випромінювання $1,25$ MeV) або на лінійному прискорювачі електронів «Mevatron KD2» («Siemens», Німеччина) з енергією гальмо-

вого випромінювання 6 MeV. Розміри та кількість полів опромінення залежали від локалізації та поширеності метастатичних вогнищ. Топометричну підготовку проводили на симуляторі сеансу опромінення «Simview» («Siemens», Німеччина). Патологічні переломи опромінювали в першу чергу [8, 13].

Враховуючи більш швидкий прояв знеболювального ефекту після внутрішньовенного введення клодронові кислоти та наявність гіперкальціємії у частини хворих, лікування розпочинали з внутрішньовенної інфузії препарату щоденно протягом 5 діб у дозі 300 мг протягом 90 хв [7]. Сеанс опромінення проводили через 1–2 год після введення клодронові кислоти. Після закінчення інфузій препарату (сумарна доза — 1500 мг) опромінення продовжували на фоні його перорального прийому. Клодронову кислоту призначали у добовій дозі 1600 мг (2 капсули 2 рази на день за 1–2 год до їди). Хворим, у яких після закінчення курсу опромінення рівень кальцію в сироватці крові залишався вищим ніж 2,5 ммоль/л, додатково проводили 5-денний курс інфузій клодронові кислоти у вищенаведеному режимі.

За наявності вісцерального ураження після курсу променевої терапії хворим проводили 3–6 курсів поліхіміотерапії. Переважно використовували модифіковану схему CAF (доксорубіцину гідрохлорид, циклофосфамід, флуороурацил) або внутрішньовенну CMF (циклофосфамід, метотрексат, флуороурацил). Всім пацієнткам одночасно з променевою терапією проводили гормонотерапію із переважним застосуванням прогестинів (гестонорону капроат, медроксипрогестерону ацетат та ін.) та/або (рідше) антиестрогенів (тамоксифен, тореміфен). Хворим з локальними рецидивами та метастатичним ураженням медіастинальних лімфатичних вузлів додатково проводили відповідно опромінення післяопераційного рубця та середостіння.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі задовільно переносили призначені режими лікування — хіміопроменева терапія була проведена у повному обсязі. Наприкінці курсу опромінення лейкопенія I ступеня розвинулась у 35,6±5,7% хворих 1-ї групи та у 36,0±4,8% — 2-ї; лейкопенія II ступеня мала місце у 28,9±6,1 та у 28,0±6,4% хворих відповідно ($p>0,05$). Її вираженість та термін виникнення залежали від розмірів, локалізації та кількості зон опромінення. Лейкопенія минула самостійно або на фоні призначення короткого курсу глюкокортикоїдів.

Слабку та помірно виражену нудоту спостерігали протягом лікування у всіх хворих обох груп. Ці симптоми були більш виражені у разі опромінення кісток таза та попереково-крижового відділу хребта внаслідок одночасного опромінення ділянок кишечника. В зв'язку з цим 35,6±4,2% хворих 1-ї групи та 30,0±2,7% — 2-ї із зазначеною локалізацією уражень протягом курсу опромінен-

ня вимушені були приймати метоклопрамід. При інших локалізаціях метастатичних вогнищ відзначали епізоди нудоти, при яких не було потреби в призначенні метоклопрамід. Поєднання перорального прийому клодронату та опромінення у 51,1±4,7% хворих 1-ї групи, особливо при опроміненні кісток таза, супроводжувалося незначно вираженими диспепсичними явищами (послаблення стулу, здуття живота, нудота), що не вимагало відміни або корекції лікування. В подальшому (після закінчення опромінення) при пероральному прийомі клодронату на незначні диспепсичні явища скаржилися 35,6±6,4% хворих.

Дерматит I ступеня та помірний дерматофіброз (переважно в ділянці опромінення метастатичних уражень хребта) виявляли у 78,8±6,3% і 42,2±7,8% пацієнток 1-ї групи та у 82,0±8,9% і 40,0±6,1% — 2-ї ($p>0,05$).

Таким чином, ні внутрішньовенне введення, ні пероральний прийом клодронові кислоти не призводило до підвищення частоти та вираженості променевої реакцій. Дані біохімічних досліджень та результати аналізів сечі в динаміці спостереження за хворими підтвердили відсутність нефротоксичності внаслідок внутрішньовенного застосування клодронові кислоти. Тільки в одній хворій з великою кістою нирки спостерігали епізод макрогематурії.

У 90,0±5,1% хворих 2-ї групи перші 4–5 сеансів променевої терапії супроводжувалися короткочасним посиленням больового синдрому, що можна пояснити як набряком тканин, які потрапляють у поле опромінення, так і активацією кінінової системи внаслідок лізису пухлинної тканини [12, 13]. Достатній знеболювальний ефект у хворих цієї групи відзначено наприкінці курсу (через 2 тиж) опромінення або навіть через деякий час після його завершення. Одночасне проведення опромінення та внутрішньовенне введення клодронові кислоти у переважній більшості хворих 1-ї групи (93,3±4,1%) запобігало загостренню болю. Вже в середині курсу опромінення (після закінчення інфузій клодронові кислоти) більшість пацієнток цієї групи (77,8±3,8%) практично відмовились або суттєво знизили дозу анальгетиків. Таким чином, застосування клодронату сприяло суттєвому зменшенню середньої інтенсивності больового синдрому у пацієнток 1-ї групи (1,47±0,89 бала) в порівнянні з таким показником у хворих 2-ї групи (2,44±0,55) ($p>0,05$).

Проведене лікування у хворих 1-ї групи сприяло достовірному ($p<0,05$) зменшенню інтенсивності больового синдрому (2,86±0,53 бала до лікування та 0,8±0,46 бала після) в порівнянні з результатами лікування хворих 2-ї групи (0,8±0,46 та 1,94±0,34 бала). Однак практично всі хворі 2-ї групи продовжували прийом анальгетиків ще протягом 1–2 тиж після завершення лікування.

Таким чином, застосування клодронові кислоти на фоні паліативної променевої терапії метастатичного ураження кісток у хворих на рак молочної

залози достовірно ($p < 0,05$) прискорювало реалізацію знеболювального ефекту лікування.

Через наявність помірної гіперкальціємії, яка зберігалася після закінчення променевого лікування, у 3 (27,3±3,8%) з 11 хворих 1-ї групи були проведені повторні інфузії клодронові кислоти, які сприяли нормалізації рівня кальцію в сироватці крові. У 8 хворих 2-ї групи спостерігали лише тенденцію до зниження рівня кальцію в сироватці крові (до 2,7–2,9 ммоль/л).

Усі хворі 1-ї групи в кінці курсу променевої терапії відзначали покращання загального стану, нормалізацію сну. У частини хворих (35,6±3,6%) спостерігали підвищення апетиту (переважно після нормалізації рівня кальцію в сироватці крові). Проведення паліативного опромінення в обох групах покращувало якість життя хворих, приводило до нормалізації моторної функції кінцівок, дозволяло повертатися до звичного життя.

При проведенні контрольних рентгенологічних досліджень через 1,5–2 міс після лікування в 1-й групі відзначали прискорення ремінералізації уражених кісток. Склеротичні репаративні зміни, які проявлялися ущільненням структури кісткового матриксу, мали місце у 62,2±3,7% хворих. У 2-й групі через зазначений термін ці зміни відзначали лише у третини хворих (32,0±4,1%). Консолидація патологічних переломів хребців рентгенологічно підтверджена у 51,1±4,3% пацієнток 1-ї групи та лише у 24,0±2,9% — 2-ї ($p < 0,05$).

У хворих обох груп при проведенні контрольних скінтиграфічних досліджень через 2–3 міс після лікування встановили зменшення або зникнення патологічного накопичення РФП в зонах ураження. Однак ці позитивні зміни були більш виражені у хворих 1-ї групи. Слід відзначити, що реалізація ефекту опромінення може продовжуватися протягом 2–6 міс після закінчення лікування. Крім того, незначне збільшення накопичення РФП (на 25–60%) може бути симптомом репаративних процесів в уражених кістках. Нормалізація вмісту РФП в кістках мала місце у 55,6±3,7% хворих 1-ї групи та у 38,0±2,8% — 2-ї ($p < 0,05$). У той же час збільшене (на 40–60%) накопичення РФП в зонах патологічних переломів хребців зберігалось у 60,0±4,2% пацієнток 1-ї групи та у 82,0±3,9% — 2-ї ($p < 0,05$) протягом 1 року і більше.

Стійкий знеболювальний ефект протягом 6–9 міс тривав у 82,2±4,3% хворих 1-ї групи і лише у 46,0±3,9% — 2-ї ($p < 0,05$). У всіх хворих 1-ї групи ремісія перевищувала 18,2±3,1 міс, у 2-й — 12,4±4,6 міс, тобто різниця в тривалості безрецидивного періоду була статистично недостовірною. У 5 хворих 1-ї групи з помірною поширеністю процесу (не більше 4 метастатичних вогнищ та відсутність вісцеральних метастазів) ремісія становила 24–30 міс. У хворих цієї групи з ізольованим ураженням скелета цей показник сягав 2–3 роки. Крім того, при тривалому прийомі клодронові кислоти (більше 1 року) серед хворих

з поодинокими метастазами лише у 3 (27,3%) з 11 спостерігали рецидив захворювання через 2 роки та більше, в той час як в серед хворих 2-ї групи, які не отримували клодронат, рецидив процесу відзначено у 9 (64,3%) з 14 вже протягом 1 року. Отже, тривалий прийом клодронату хворими на рак молочної залози статистично зменшує вірогідність виникнення нових метастатичних вогнищ в кістках.

ВИСНОВКИ

1. Застосування клодронові кислоти під час проведення променевої терапії метастатичного ураження кісток (переважно остеолітичні метастази) у хворих на рак молочної залози покращує якість життя хворих, прискорює реалізацію знеболювального ефекту та процеси ремінералізації кісткового матриксу.
2. Застосування клодронові кислоти після закінчення паліативної променевої терапії кісткових метастазів дозволяє досягти стійкого анальгезуючого ефекту протягом 6–9 міс у 82,2±4,3% хворих порівняно з 46,0±3,9% у разі проведення тільки дистанційного опромінення.
3. Тривалий прийом клодронові кислоти запобігає виникненню нових скелетних метастатичних вогнищ у хворих на рак молочної залози.
4. Одночасне застосування клодронові кислоти та проведення паліативної променевої терапії не підвищує частоту та тяжкість побічних ефектів опромінення.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Крылов А.А., Кац А.М.* (1981) Руководство для лаборантов клинико-диагностических лабораторий. Ленинград, Медицина, с. 212–215.
2. *Поляков Р.Ю., Ларионова Н.А., Бычков О.А., Моськин В.Г.* (1999) Опыт комбинированной терапии остеолитических метастазов рака молочной железы с использованием облучения и Бонефоса. *Вопр. онкологии*, 45(3): 311–313.
3. *Algara M., Valls A., Ruiz V., Jaume M., Lacruz M., Foro P.* (1994) Half-body irradiation. Palliative efficacy and predictive factors of response in 78 procedures. *Med. Clin. (Barc.)*, 103(3): 85–88.
4. *Boissier S., Magnetto S., Frappart L., Cuzin B., Ebetino F., Delmas P., Clezarden P.* (1997) Biphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res.*, 57: 3890–3894.
5. *Coleman RE.* (2000) Management of bone metastases. *Oncologist.*, 5: 463–470.
6. *Diel I.J., Solomayer E.F., Costa S.D., Robertson A.G., Reed N.S., Ralston S.H.* (1998) Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N. Engl. J. Med.*, 339: 357–363.
7. *Diel I.J., Marschner N., Kindler M., Reed N.S., Robertson A.G., Ralston S.H.* (1999) Continual oral versus intravenous interval therapy with bisphosphonates in patients with breast cancer and bone metastases. In: *Proc. Ann. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, p. 488.
8. *Eble M.J., Wannemacher M.* (1998) Topical radiotherapy in the management of skeletal metastases. *Orthopade*, 27: 245–249.
9. *Foley K.M.* (1993) Supportive care and the quality of life of the cancer patient. In: *DeVita V.T. Jr., Hellman S., Rosenberg S.A.* (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co, p. 2434–2444.

10. *Friedland J.* (1999) Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urol. Clin. North Am.*, 26: 391–402
11. *Frith J.C., Monkkonen J., Auriola S.* (2001) The molecular mechanism of action of the antiresorptive and anti-inflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.*, 44: 2201–2210.
12. *Hoegler D.* (1997) Radiotherapy for palliation of symptoms in incurable cancer. *Curr. Probl. Cancer*, 21: 129–183.
13. *Hortobagyi G.N.* (1994) Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer. *Cancer*, 74(Suppl. 1): 416–423.
14. *Janjan N.A.* (1997) Radiation for bone metastases: Conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals. *Cancer*, 80: 1628–1645.
15. *Jeremic B., Shibamoto Y., Acimovic L.* (1998) A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 42: 161–167.
16. *Kaplan L.A., Pesce A.J.* (1989) Clinical chemistry — theory, analyses and correlation. C. V. Mosby Company, St. Louis, p. 865–869.
17. *Kori S.* (1996) Pain and symptom management in cancer patients. *J. Fla. Med. Assoc.*, 83: 679–694.
18. *Lipton A.* (1997) Bisphosphonates and breast carcinoma. *Cancer*, 80: 1668–1673.
19. *Major P.P., Lipton A., Berenson J.* (2000) Oral bisphosphonates: a review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer*, 88: 6–14.
20. *Mannix K., Ahmedzai S.H., Anderson H.* (2000) Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat. Med.*, 14: 455–461.
21. *Nielsen O.S., Bentzen S.M., Sandberg E., Gadeberg C.C., Timothy A.R.* (1998) Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother. Oncol.*, 47(3): 233–240.
22. *Parker S.L., Tong T., Bolden S.* (2000) Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J. Clin.*, 46: 5–27.
23. *Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A., McCloskey E., Hanson J., Ashley S.* (1993) Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 11: 59–65.
24. *Powles T., Paterson S., Kanis J., McCloskey E., Ashley S., Tidy A., Rosenqvist K., Smith I., Ottestad L., Legault S., Suovuori A., Pylkkanen L.* (2002) Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 20(15): 3219–3224.
25. *Solomayer E.F., Diel I.J., Meyberg G.C., Marschner N., Kindler M.* (2000) Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res. Treat.*, 59: 271–278.
26. *Theriault R.L., Hortobagyi G.N.* (1992) Bone metastasis in breast cancer. *Anticancer Drugs*, 3: 455–462.