

Лікування метастатичного ураження кісток у хворих на рак молочної залози

О.О. ЛИТВИНЕНКО, В.Ф. КОНОВАЛЕНКО,
Д.В. ПРИГАРА, Є.С. ГОТЬКО

На сьогоднішній день існує декілька методів лікування метастатичних уражень кісток у пацієнтів на рак грудної залози, але визначеного алгоритму лікувальних заходів немає. Жоден з методів (променева терапія, хірургічне чи медикаментозне лікування) не дають 100% ефективності. З метою оцінки ефективності лікування метастатичних уражень в кістки було проведено огляд та аналіз даних отриманих внаслідок проведеного лікування 62 пацієнтів в умовах міського онкологічного центру Ужгородської центральної міської клінічної лікарні (МОЦ УЦМКЛ) за період з червня 2009 по червень 2011 року. Результат, отриманий внаслідок проведеного лікування, дає можливість зробити наступні висновки: застосування методик хірургічного лікування у хворих з метастатичним ураженням довгих кісток дозволяє відновити функцію кінцівки. Застосування бісфосфонатів при комплексному лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісток сприяє відновленню кісткової тканини в місці ураження та зменшує вірогідність патологічних переломів. Поєднання хіміотерапії, бісфосфонатів та променевої терапії при лікуванні хворих з множинним метастатичним ураженням кісток сприяє підвищенню показників виживаності хворих. Методика одноразового крупно фракційного опромінення при лікуванні хворих з метастатичним ураженням кісток дозволяє зменшити больовий синдром. Застосування комплексу розроблених методик сприяє досягненню швидкого знеболення, суттєвому поліпшенню якості і подовженню та тривалості життя хворих з метастатичним ураженням кісток.

Ключові слова: рак грудної залози, метастатичне ураження кісток, лікування раку грудної залози.

Метастатичне ураження кісток є серйозною проблемою для клінічної онкології. Кісткові метастази часто призводять до патологічних переломів, супроводжуються інтенсивним больовим синдромом, обмежують функцію кінцівки або хребта та погіршують якість життя хворого [6]. За даними літератури, метастатичне ураження скелету є третьою за частотою локалізацією після метастатичного ураження легенів та печінки. При цьому ураження хребта злоякісними пухлинами спостерігається у 70% хворих, кісток тазу та кінцівок – у 30% [4]. За даними деяких дослідників патологічні переломи, які потребують хірургічного лікування, зустрічаються лише у 9% хворих з метастазами в кістки [6]. Переважно метастатичне ураження кісток відмічається у хворих на рак молочної залози (РМЗ) – у 65–75% випадків.

За даними літератури ПТ – основний метод лікування хворих з солітарними кістковими метастазами злоякісних пухлин та є засобом знеболювання при метастатичному ураженні скелета, а при множинних кісткових метастазах ПТ є методом вибору, крім того, вона дозволяє досягти консолідації (ремінералізації) патологічних переломів та є ефективним засобом боротьби з компресійним синдромом [7].

Деякі автори рекомендують проведення курсів специфічної ад'ювантної поліхіміотерапії (ПХТ) в комплексному лікуванні метастатичних уражень кісток та застосування коректорів обміну кісткової тканини – бісфосфонатів – синтетичних аналогів неорганічного компонента кісткового матриксу [3].

Хірургічне втручання у хворих з метастатичним ураженням кісток застосовується досить рідко і воно є одним з паліативних методів лікування лише при патологічних переломах довгих трубчастих кісток [1].

Мета дослідження оцінка ефективності лікування хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісток скелету.

Матеріал і методи

В умовах міського онкологічного центру Ужгородської центральної міської клінічної лікарні (МОЦ УЦМКЛ) за період з червня 2009 по червень 2011 року спостерігалось та лікувалось 62 хворих на рак молочної залози з метастатичним ураженням кісток (61 жінка та 1 чоловік). Середній вік пацієнтів склав 59.4 ± 17.9 років. Наймолодшій хворій було 24 роки, найстаршій – 81. Пацієнти отримували наступне лікування: тільки гормонотерапія – 20 хворих, тільки хіміотерапія – 11, тільки променева терапія – 5, терапія бісфосфонатами у поєднанні з хіміо-, гормоно- чи променевою терапією – 21 пацієнт, хірургічне лікування у комплексі з вищеназваними методами – 5 хворих. Ефективність різноманітних видів лікування та їх комбінацій оцінювалася за найбільш показовим критерієм – тривалістю життя хворих.

Статистична обробка матеріалу виконувалася за допомогою прикладної програми STATISTICA, версія 7.0, 2004 Edition компанії StatSoft, Inc. Для дослідження кумулятивної тривалості життя застосовувалися методи survival analysis (аналіз виживаності). Зокрема, за двофакторного аналізу використовувався LogRank (Mantel-Haenszel) тест, за багатофакторного аналізу – Gehan's Wilcoxon тест із побудовою графіків за Kaplan-Meier. Крім того, багатофакторний аналіз проводився методом Coxregression.

Результати

Гормонотерапія. Із 20 пацієнтів, яким застосовувалася гормонотерапія, у 11 випадках призначалися інгібітори ароматази (зокрема, летрозол) і в 9 випадках – антиестрогени (у всіх випадках тамоксифен). Звісно, гормоно-

терапія застосовувалася у пацієнтів із позитивним естроген- та прогестерон-рецепторним статусом. 2-річна виживаність пацієнтів у цій групі становила $37.7 \pm 19.6\%$. При цьому статистично достовірної різниці між групами хворих, які приймали антиестрогени та інгібітори ароматази, не виявлено ($p=0.34$).

Хіміотерапія. Як єдиний метод лікування метастатичного ураження кісток у хворих на рак молочної залози застосовувався у 11 хворих: у 6 випадках схемою вибору було АС (доксорубіцин + циклофосфамід), у 5 – схема хіміотерапії включала таксани (паклітаксел або доцетаксел). Дворічна кумулятивна виживаність у цій групі становила $21.0 \pm 12.3\%$. При цьому невелика чисельність пацієнтів у групах доксорубіцину та таксанів не дозволила зробити статистично обґрунтовані висновки.

Хірургічне лікування. Стосовно хірургічного лікування метастатичного ураження кісток скелету у хворих на рак молочної залози, то найчастіше, як правило, застосовуються різні види кісткових пластик у хворих із патологічними переломами кісток. Здійснюючи порівняння тривалості життя хворих, яким виконувалися паліативні операції, з аналогічним показником у групі пацієнтів, котрі не зазнали хірургічного втручання, достовірної різниці отримати не вдалося. Тому, як правило, при виконанні оперативних втручань у зазначених пацієнтів слід дбати за покращення якості їхнього життя.

Променева терапія. Цей метод застосовувався виключно з паліативною метою при загрозі патологічних переломів та вираженому больовому синдромі. Порівнюючи дві групи хворих із метастатичним ураженням кісток (які отримували та не отримували паліативне опромінення), було зроблено висновок, що променева терапія не дозволяє збільшити тривалість життя цієї категорії пацієнтів і так само, як оперативні втручання, повинна застосовуватися винятково для покращення якості життя.

Терапія бісфосфонатами. У всіх випадках терапії бісфосфонатами застосовувалася зомета. Двохрічна кумулятивна виживаність пацієнтів цієї групи була найвищою – $43.1 \pm 21.4\%$. При порівнянні різних груп пацієнтів – зомета + хіміотерапія, зомета + гормонотерапія, зомета + хіміотерапія + гормонотерапія тощо – статистично достовірних відмінностей не виявлено через невелику кількість пацієнтів у кожній групі. Однак, наше дослідження триває і ми сподіваємося на статистично обґрунтовані результати у майбутньому.

Багатофакторний аналіз. У ході багатофакторного аналізу впливу методів лікування на виживаність хворих із метастазами в кістки раку молочної залози методом Coxregression виявлено певні закономірності. Зокрема, найвагомішим методом лікування, який впливає на тривалість життя цієї категорії хворих, виявилася терапія бісфосфонатами (таблиця 1).

**Ступінь впливу методів лікування
на кумулятивну виживаність хворих на рак молочної залози
з метастатичним ураженням кісток скелету**

Вид лікування	P	Рейтингове місце
Терапія бісфосфонатами	0.035980	1
Гормонотерапія	0.038337	2
Хіміотерапія	0.186020	3
Променеватерапія	0.280162	4
Радикальне оперативне лікування	0.536076	5

Далі за зниженням ступеня впливу розташувалася гормонотерапія та хіміотерапія. При цьому якщо для лікування бісфосфонатами достовірність ступеню впливу на виживаність була практично прийнятною ($p = 0.0507$), то інші методи лікування (променева терапія та хірургічне лікування) суттєво не впливали на кумулятивну виживаність хворих на рак молочної залози із метастатичним ураженням кісток скелету. Однак наполягати на будь-яких категоричних висновках поки що рано, оскільки наше дослідження є проспективним, і поки-що з невеликою кількістю аналізованого матеріалу, що досить суттєво позначається на якості статистичного аналізу.

Висновки

1. Терапія метастатичного ураження кісток у хворих на рак молочної залози із застосуванням у комплексі лікувальних заходів бісфосфонатів дозволяє досягти 43% рівня двохрічної виживаності.
2. Достатньо високого ефекту в цієї категорії пацієнтів дозволяє досягти також гормонотерапія (у хворих із позитивним естроген- та прогестерон-рецепторним статусом). Двохрічна виживаність у них досягає 37%.
3. Хіміотерапія у хворих на рак молочної залози із метастатичним ураженням кісток скелету є дієвим заходом лікування, але повинна застосовуватися у комплексі з іншими заходами та потребує подальшої оптимізації.
4. Хірургічне лікування та променева терапія хворих на рак молочної залози із метастатичним ураженням кісток скелету, незважаючи на високу дієвість щодо покращення якості життя пацієнтів, розглядаються виключно як паліативні методи.

Література

1. Махсон А.Н. Хирургия при метастатических опухолях костей / А.Н. Махсон, Н.Е. Махсон // М: Реальное время, 2002. – 120 с.

2. Органосохраняющие методы хирургического лечения метастазов рака почки при поражении длинных трубчатых костей / М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.А. Соколовский и др. // Онкоурология. – 2006. – № 1. – С. 12–16.
3. Свищенко Ю.А. Эффективность применения бонифоса при проведении паллиативной терапии у больных раком молочной железы / Ю.А. Свищенко, М.Л. Шимановский // Энциклопедия клинической онкологии. – М., 2004. – С. 1339–1341.
4. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости / М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов и др. // Практическая онкология: избранные лекции, СПб. – 2004. – С. 738–748.
5. Хирургическое лечение метастазов в кости / В.Е. Каллистов, А.П. Николаев, М.Д. Алиев и др. // Вестн. Рос. онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – № 2. – С. 76–81.
6. Хирургическое лечение патологических переломов длинных трубчатых костей при метастатическом поражении / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.К. Валиева и др. // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51. – № 3. – С. 377–381.
7. Хмелевский Е.В. Рандомизированное исследование эффективности различных вариантов крупнофракционной лучевой терапии метастатических поражений скелета / Е.В. Хмелевский, Г.А. Паныпин // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50. – № 3. – С. 347–350.

Лечение метастатического поражения костей у больных раком молочной железы

А.А. ЛИТВИНЕНКО, В.Ф. КОНОВАЛЕНКО, Д.В. ПРИГАРА, Е.С. ГОТЬКО

На сегодняшний день существует несколько методов лечения метастатических поражений костей у пациентов с раком грудной железы, но определенного алгоритма лечебных мероприятий нет. Ни один из методов (лучевая терапия, хирургическое или медикаментозное лечение) не дают 100% эффективности. С целью оценки эффективности лечения метастатических поражений в кости был проведен обзор и анализ данных, полученных в результате проведенного лечения 62 пациентов в условиях городского онкологического центра Ужгородской центральной городской клинической больницы (ГОЦ УЦГКБ) в период с июня 2009 по июнь 2011 года. Результат, полученный при проведенном лечении, дает возможность сделать следующие выводы: применение методик хирургического лечения у больных с метастатическим поражением длинных костей позволяет возобновить функцию конечности. Применение бисфосфонатов в комплексном лечении больных с метастатическим поражением костей способствует возобновлению костной ткани в месте поражения и уменьшает достоверность патологических переломов. Сочетание химиотерапии, бисфосфонатов и лучевой терапии в лечении больных с множественным метастатическим поражением костей способствует повышению показателей выживаемости больных. Методика однократного крупно фракционного облучения в лечении больных с метастатическим поражением костей позволяет уменьшить болевой синдром. Применение комплекса разрабатываемых методик способствует достижению быстрого обезболивания, существенному улучшению качества и удлинению продолжительности жизни больных с метастатическим поражением костей.

Ключевые слова: рак грудной железы, метастатическое поражение костей, лечение рака грудной железы.

Treatment of bone metastatic lesions in patients with breast cancer

O.O. LITVINENKO, V.F. KONOVALENKO, D.V. PRYGARA, Y.S. HOTKO

Today there are several treatments for metastatic bone lesions in patients with breast cancer, but the algorithm defined therapeutic measures do not. None of the methods (radiotherapy, surgery or medication) do not give 100% efficiency. To assess the effective of treatment of metastatic bone lesions in a review and analysis of data derived from the treatment of 62 patients in a Municipal oncology center in Uzhgorod Central Municipal Clinical Hospital for the period from June 2009 to June 2011. The result obtained by the treatment allows the following conclusions: the application of techniques for surgical treatment in patients with metastatic lesions of long bones can restore the function of limbs. The use of bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic bone lesions contributes to the restoration of bone tissue at the site of lesions and reduces the likelihood of pathologic fractures. Combination chemotherapy, bisphosphonates, and radiotherapy in patients with multiple metastatic bone lesions improves survival parameters of patients. Methods of single large fraction irradiation in the treatment of patients with metastatic bone lesions can reduce pain. The use of complex techniques developed contributes to the rapid analgesia, significantly improving the quality and length and duration of life of patients with metastatic bone lesions.

Key words: breast cancer, metastatic bone lesions, treatment of breast cancer.

УДК 618.19–006.6–085.832.9

Отдаленные результаты использования криогенной деструкции в комплексном лечении больных раком молочной железы II–III стадий

А.А. ЛИТВИНЕНКО, С.А. ЛЯЛЬКИН, В.Е. САФОНОВ

Отдаленные результаты лечения рака молочной железы по-прежнему остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость разработки новых методов. Криохирургическое вмешательство проведено 89 больным в возрасте от 33 до 72 лет с морфологически верифицированным раком молочной железы IIА–IIВ стадий. Криодеструкция проводилась с помощью базовой универсальной установки «Крио-Пульс». Использовались температурные режимы -50° , -100° , -150° и -190°C . После низкотемпературного воздействия выполнялась радикальная мастэктомия по одной из известных методик, органосохраняющая операция или мастэктомия с одномоментной реконструкцией. Использование криогенной деструкции в комплексном лечении больных раком железы позволяет повысить трехлетнюю общую выживаемость на 20,7% ($p > 0,05$), трехлетнюю безрецидивную выживаемость на 23,6% ($p < 0,05$) и снизить частоту возникновения местных рецидивов на 7,9% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: рак молочной железы, криогенная деструкция, комплексное лечение.