

УДК (616.61-006.6:616.71-033.2)-059-089

ПРОЦЕНКО В.В., ІЛЬНИЦЬКИЙ О.В.

Державна установа «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КІСТОК ПРИ РАКУ НИРКИ З ВИКОРИСТАННЯМ СОРАФЕНІБУ

Резюме. У статті повідомляється про комплексне лікування 56 пацієнтів із метастатичним ураженням кісток при нирково-клітинному раку. Основну групу хворих становили 29 пацієнтів, до яких у схемах комплексного лікування застосовано хірургічне лікування, променеву терапію, бісфосфонати (паміредин, золедроновна кислота) і таргетну терапію (сорафеніб). У результаті проведеного лікування вдалося досягти покращення функціональної активності прооперованої кінцівки (відмінні та добрі результати — на 67,7 %), зменшення больового синдрому та досягнення трирічної виживаності пацієнтів (на 41,8 %) у порівнянні з 27 хворими контрольної групи, які отримували променеву терапію, бісфосфонати, хіміотерапію (5-фторурацил), гормоно- та імунотерапію.

Ключові слова: рак нирки, метастази в кістки, комплексне лікування, хірургічне лікування, сорафеніб.

Вступ

Нирково-клітинний рак (НКР) становить 2–3 % у структурі всіх злоякісних новоутворень у дорослих, при цьому захворюваність на рак нирки (РН) зростає в більшості розвинених країн: щорічний приріст становить 1,5–5,9 % [7, 10]. Незважаючи на те, що у більшості (до 70–80 %) хворих РН виявляється на стадії локалізованого пухлинного процесу, у більше ніж половини пацієнтів після хірургічного лікування розвиваються метастази [17]. Прогноз перебігу захворювання при розвитку метастатичного процесу у хворих на НКР украй поганий: за відсутності специфічного лікування період до прогресування становить 2–4 місяці, а середня тривалість життя після виявлення метастазів — не більше 10–13 місяців [11]. Лікування метастатичних новоутворень нирки є дуже важким завданням, оскільки НКР належить до пухлин, що практично не реагують на хіміотерапію цитостатичними препаратами. До впровадження таргетної терапії лікування метастатичного НКР перспективних методів не було, в більшості випадків захворювання швидко прогресувало. Інгібітори рецепторних тирозинкіназ значно змінили клінічний перебіг метастатичного НКР. На сьогодні в клінічній практиці застосовується препарат сорафеніб, схвалений офіційними інстанціями [15]. Використання сорафенібу при лікуванні НКР значно збільшило час до прогресування і підвищило виживаність пацієнтів без його прогресування [13, 15]. Успіхи в хіміотерапії сприяли подальшому розвитку та удосконаленню хірургічних методик лікування метастатичних уражень

кісток скелета [1, 4, 5]. Тому у наш час хірургічний етап є одним із головних методів лікування хворих на кісткові метастази [9, 14, 16].

У літературі [1, 6] повідомляється про різні методи хірургічного лікування метастазів у кістки: ендопротезування, використання апаратів зовнішньої фіксації, армований остеосинтез із використанням пластин та блокуючих стрижнів з аналізом отриманих результатів, як за функціональним станом прооперованої кінцівки, так і за якістю життя та виживаністю хворих на метастатичні пухлини. Хірургічне втручання у випадку метастатичного ураження довгих кісток спрямовано на покращення якості життя цієї категорії хворих (зменшення больового синдрому, стабілізація ураженого метастатичною пухлиною кісткового сегмента), можливість відновлення функції ураженої кінцівки у найкоротші терміни, забезпечення локального пухлинного контролю та продовження специфічного лікування [2, 3, 8], а видалення поодиноких метастазів дозволяє підвищити загальну виживаність хворих на РН [2].

У даній статті ми наводимо отримані нами результати комплексного лікування пацієнтів із НКР при метастатичному ураженні кісток кінцівок, у тому числі з використанням сорафенібу.

Мета дослідження — показати можливість використання сорафенібу в таргетній терапії поширеного РН із метастазами в кістки.

© Проценко В.В., Ільницький О.В., 2015

© «Травма», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Матеріали та методи

У клінічному відділі ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» за період 2012–2015 рр. комплексне лікування з приводу метастазів раку нирки в довгі трубчасті кістки отримали 56 пацієнтів віком від 34 до 76 років, середній вік $55,2 \pm 1,3$ % року. Чоловіків було 34, жінок — 22. Основну групу становили 29 пацієнтів, які в схемах комплексного лікування, крім хірургічного, отримували променевою терапією на вогнище ураження в кістці до сумарної осередкової дози (СОД) 40 Грей, бісфосфонати (паміредин 90 мг або золедронову кислоту 4 мг) і таргетну терапію (сорафеніб (нексавар)). Сорафеніб використовувався за схемою: 400 мг перорально два рази на добу (вранці та ввечері). У разі небажаних побічних явищ терапія сорафенібом переривалась, і тоді дозу сорафенібу знижували до 400 мг один раз на день, а потім до 400 мг через день. У пацієнтів із небажаними явищами токсичності препарату лікування зупиняли, а у подальшому відновлювали, але у меншому дозуванні. В даній групі пацієнтів проводилися такі хірургічні втручання, як сегментарні резекції кістки з ендпротезуванням (в 11 пацієнтів), ендпротезування кульшового суглоба ($n = 7$), плечового суглоба ($n = 2$), діафіза плечової кістки ($n = 2$). Армований металоостеосинтез (з використанням кісткового цементу) застосовано у 10 пацієнтів. Метастази РН локалізувались у стегнової кістці в 7 пацієнтів, плечовій кістці — у 3. Армований остеосинтез із використанням накістної пластини зроблено у 8 пацієнтів, з використанням блокуючого стрижня — у 2. Черезкістковий позавогнищевий остеосинтез з використанням стрижневих апаратів зовнішньої фіксації Костюка застосований у 9 пацієнтів. Метастази РН локалізувались у проксимальному відділі стегнової кістки (4 пацієнти), діафізі стегнової кістки ($n = 2$), діафізі плечової кістки ($n = 2$), діафізі великогомілкової кістки ($n = 1$). Контрольну групу становили 27 пацієнтів, яким у схемах комплексного лікування проводилась променевою терапією на вогнище ураження до СОД 40 Грей, призначався прийом бісфосфонатів (паміредин, золедроновая кислота), хімотерапія (5-фторурацил 1500 мг внутрішньовенно за схемою), гормонотерапія (тамоксифен або золадекс), а також імунотерапія (лаферобіон).

Функцію кінцівки визначали за системою MSTs. Ступінь больового синдрому визначали за шкалою R.G. Watkins (шкала балів від 0 до 4, де 0 — немає болю та порушення функції, 1 — мінімальний біль та порушення функції, 2 — помірний біль та порушення функції, 3 — несильний постійний біль та порушення функції, 4 — постійний сильний біль із постійним прийомом наркотичних анальгетиків). Якість життя визначали згідно з опитувальником EORTC QLQ-30, що складається з 30 питань, які згруповані у 5 функціональних шкал, 3 шкали симптоматики та поодинокі пункти, причому кожному варіанту відповіді присуджений відповідний бал. Вживаність хворих розраховувалася за методом Kaplan — Meier.

Результати та їх обговорення

У результаті застосування методів комплексного лікування 29 хворих на НКР із метастатичним ура-

женням кісток, що складалося з хірургічного лікування (ендпротезування, армований металоостеосинтез, черезкістковий остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації), променевої терапії, використання бісфосфонатів та сорафенібу, післяопераційні ускладнення виявлено у 3 ($10,30 \pm 0,08$ %) хворих ($p > 0,05$); ускладнень у процесі проведення променевої терапії не спостерігалось; рецидиви метастатичної пухлини в місці хірургічного втручання виявлені у 1 ($3,40 \pm 0,04$ %) пацієнта ($p > 0,05$); нові вогнища метастатичного ураження в кістках спостерігались у 2 ($6,80 \pm 0,06$ %) пацієнтів ($p > 0,05$). У групі з 27 хворих, де були використані комірні та комбіновані методи лікування (без використання хірургічних методик лікування), отримані такі результати: ускладнення після лікування спостерігались у 2 ($7,40 \pm 0,07$ %) пацієнтів ($p > 0,05$), рецидиви метастатичної пухлини — у 7 ($31,80 \pm 0,18$ %) пацієнтів ($p > 0,05$), нові метастази у вісцеральних органах і кістках — у 13 ($48,10 \pm 0,21$ %) пацієнтів ($p > 0,05$).

Наводимо приклад з практики (рис. 1–4). Пацієнтка Д. госпіталізована у відділення з діагнозом: рак правої нирки, стан після хірургічного лікування, метастаз у ліву великогомілкову кістку, загроза патологічного перелому. У відділенні хвора обстежена: проведена остеосцинтиграфія, комп'ютерна томографія та біопсія вогнища ураження великогомілкової кістки. Після підтвердження діагнозу морфологічно хворій



Рисунок 1. Рентгенограма хворі Д. Метастаз НКР у великогомілкову кістку, загроза патологічного перелому. Накладено стрижневий апарат зовнішньої фіксації

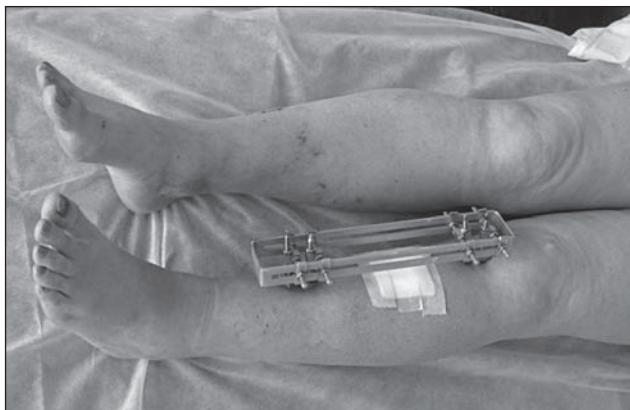


Рисунок 2. Зовнішній вигляд кінцівки хворої Д. з накладеним стрижневим апаратом зовнішньої фіксації

зроблено металоостеосинтез великогомілкової кістки стрижневим апаратом зовнішньої фіксації Костюка, проведено курс променевої терапії на вогнище ураження у великогомілковій кістці до СОД 40 Грей, два курси введення бісфосфонатів (паміредин 90 мг). У динаміці рентгенологічно спостерігалась стабілізація метастатичного процесу у великогомілковій кістці, через



Рисунок 3. Рентгенограма хворої Д. Метастаз НКР у великогомілкову кістку, загроза патологічного перелому. Стан після демонтажу стрижневого апарату зовнішньої фіксації



Рисунок 4. Рентгенограма хворої Д. Стан після проведеного армованого металоостеосинтезу (накістна пластина, порожнина в кістці заповнена кістковим цементом)

6 тижнів апарат зовнішньої фіксації було демонтовано та зроблено армований остеосинтез вогнища ураження у великогомілковій кістці (накістна металева пластина та кістковий цемент).

У табл. 1 подані функціональні результати кінцівки в основній та контрольній групах хворих після проведення лікування.

У табл. 2 поданий ступінь больового синдрому (за шкалою R.G. Watkins) в основній та контрольній групах хворих до і після проведеного лікування.

Як наведено у табл. 2, при порівняльній оцінці больового синдрому в основній групі з 29 пацієнтів до і після комплексного методу (з використанням хірургічних методик) лікування (за шкалою R.G. Watkins) було визначено, що переважна більшість — 25 (86,20 ± 0,18 %) хворих ($p > 0,05$) до операції мали больовий синдром, що відповідав 3–4 балам (за R.G. Watkins). У післяопераційному періоді у 18 (62,10 ± 0,15 %) хворих ($p > 0,05$) зберігався мінімальний больовий синдром (1 бал за шкалою R.G. Watkins) та у 3 (10,30 ± 0,04 %) пацієнтів ($p > 0,05$) больовий синдром був відсутній. При визначенні якості життя хворих із метастатичним ураженням кісток в основній групі із 29 пацієнтів до і після проведення комплексного лікування, згідно з опитувальником EORTC QLQ-C30, відзначалося поліпшення якості життя в середньому від 38 до 86 балів.

При порівняльній оцінці больового синдрому у 27 хворих контрольної групи до і після комплексного методу (без використання хірургічних методик) лікування було встановлено, що переважна більшість — 12 (44,50 ± 0,12 %) хворих ($p > 0,05$) до лікування мали больовий синдром, що відповідав 3 балам (за шкалою R.G. Watkins). У 10 (37,0 ± 0,1 %) хворих ($p > 0,05$) зберігався постійний больовий синдром (4 бали за шкалою R.G. Watkins). Після лікування в 11 (40,80 ± 0,11 %) пацієнтів ($p > 0,05$) зберігався мінімальний больовий синдром (1 бал за шкалою R.G. Watkins). У 13 (48,10 ± 0,13 %) пацієнтів ($p > 0,05$) больовий синдром був середнього ступеня тяжкості. У 3 (11,10 ± 0,05 %) пацієнтів ($p > 0,05$), незважаючи на проведене лікування, больовий синдром дорівнював 4 балам (за шкалою R.G. Watkins), що вимагало прийому наркотичних анальгетиків. При визначенні якості життя хворих із метастатичним ураженням кісток у контрольній групі із 27 пацієнтів до і після проведення комплексного лікування, згідно з опитувальником EORTC QLQ-C30, відзначалося поліпшення якості життя — від 32 до 58 балів.

У результаті трирічного спостереження за 56 пролікованими хворими з метастатичним ураженням кісток встановлено: трирічна загальна виживаність пацієнтів в основній групі хворих, яким проводилось

Таблиця 1. Функціональні результати після проведеного лікування кінцівки в основній та контрольній групах хворих

Функціональні результати	Основна група, n (%)	Контрольна група, n (%)
Відмінні	5 (17,2) (p > 0,05)	–
Добрі	20 (69,0) (p > 0,05)	5 (18,5) (p > 0,05)
Задовільні	4 (13,8) (p > 0,05)	22 (81,5) (p > 0,05)
Всього	29 (100) (p > 0,05)	27 (100) (p > 0,05)

Таблиця 2. Ступінь больового синдрому (за шкалою R.G. Watkins) в основній та контрольній групах хворих до і після проведеного лікування

Кількість балів	Основна група (до лікування), n (%)	Основна група (після лікування), n (%)	Контрольна група (до лікування), n (%)	Контрольна група (після лікування), n (%)
0	–	3 (10,3) (p > 0,05)	–	–
1	1 (3,5) (p > 0,05)	18 (62,1) (p > 0,05)	2 (7,4) (p > 0,05)	11 (40,8) (p > 0,05)
2	3 (10,3) (p > 0,05)	5 (17,2) (p > 0,05)	3 (11,1) (p > 0,05)	9 (33,3) (p > 0,05)
3	10 (34,5) (p > 0,05)	2 (6,9) (p > 0,05)	12 (44,5) (p > 0,05)	4 (14,8) (p > 0,05)
4	15 (51,7) (p > 0,05)	1 (3,5) (p > 0,05)	10 (37,0) (p > 0,05)	3 (11,1) (p > 0,05)
Всього	29 (100) (p > 0,05)	29 (100) (p > 0,05)	27 (100) (p > 0,05)	27 (100) (p > 0,05)

хірургічне втручання та застосовано сорафеніб, становила $88,40 \pm 0,22$ % (p > 0,05). У контрольній групі хворих трирічна загальна виживаність була $46,60 \pm 0,52$ % (p > 0,05).

Обговорення

З урахуванням отриманих результатів можна зазначити, що використання комплексного лікування (хірургічне, променево, бісфосфонати та сорафеніб як препарат таргетної терапії) хворих з метастазами НКР у довгій трубчастій кістці дозволяє досягти покращення функціональної активності прооперованої кінцівки (відмінні та добрі результати — на 67,7 %), зменшити больовий синдром, досягти більшої виживаності пацієнтів та завдяки цьому поліпшити якість життя пацієнтів (на 28 балів). При оцінці загальної трирічної виживаності хворих відзначено значне (на 41,8 %) збільшення виживаності хворих, які приймали сорафеніб, у порівнянні з виживаністю пацієнтів, які отримали променево терапію, бісфосфонати, хімотерапію (5-фторурацил), гормоно- та імунотерапію, що практично збігається з даними літератури [12]. Слід також зазначити, що зменшення розмірів пухлинних вогнищ спостерігалось у 3 рази частіше в основній групі хворих при лікуванні сорафенібом у порівнянні з контрольною групою.

Лікування сорафенібом у цілому добре переносилося хворими, перерви в призначенні сорафенібу спостерігалися у 5 (17,2 %) пацієнтів і, в основному, були пов'язані з нудотою, діареєю або гіпертензією.

У даний час не існує загальновизнаних підходів до проведення ад'ювантного лікування хворих піс-

ля хірургічного втручання з приводу НКР. Ні після-операційна променево терапія, ні ад'ювантна терапія гормональними препаратами та цитокінами не привели до вірогідного зменшення частоти прогресування пухлинного процесу або збільшення тривалості життя хворих після нефректомії. У той же час застосування сорафенібу як препарату для тривалого ад'ювантного лікування має низку переваг порівняно з іншими лікарськими засобами (ефективність щодо НКР, низька токсичність, пероральний шлях уведення).

Таким чином, застосування сорафенібу як етапу комплексного лікування є перспективним напрямком у лікуванні хворих із метастазами РН, у тому числі в кістки, що дозволяє підвищити ефективність лікування у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

1. З огляду на отримані результати можна говорити про те, що використання сорафенібу як препарату таргетної терапії в схемах комплексного лікування пацієнтів із НКР дозволяє досягти більшої виживаності пацієнтів.

2. Застосування комплексного лікування хворих на рак нирки з метастатичним ураженням кісток дозволяє досягти покращення функціональної активності прооперованої кінцівки, зменшити больовий синдром та завдяки цьому поліпшити якість життя даної категорії пацієнтів.

Список літератури

1. Бур'янов О.А. Наш досвід лікування хворих з метастатичним ураженням кісток / О.А. Бур'янов, В.В. Про-

- ценко, В.С. Чорний // Травма. — 2011. — Т. 12, № 2. — С. 112-114.
2. Тепляков В.В. Хирургическое лечение патологических переломов длинных трубчатых костей при метастатическом поражении / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, А.К. Валиева // Вопросы онкологии. — 2005. — Т. 51, № 3. — С. 377-381.
 3. Хирургическое лечение больных с метастатическими поражениями длинных костей / Р.М. Тихилов, П.В. Григорьев, Ф.Ю. Засульский [и др.]: Мат-лы Всероссийской конф. с международным участием «Эндопротезирование крупных суставов» (Москва, 21–22 апреля). — М., 2009. — С. 120.
 4. Bauer H.C. Controversies in the surgical management of skeletal metastases / H.C. Bauer // J. Bone Joint Surg. Br. — 2005. — Vol. 87. — P. 608-617.
 5. Bauer H.C. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients / H.C. Bauer, R. Wedin // Acta Prthop. Scand. — 1995. — Vol. 66, № 2. — P. 143-146.
 6. Bickels J. Surgical management of metastatic bone disease / J. Bickels, S. Dadia, Z. Lilar // J. Bone Joint. Surg. Am. — 2009. — Vol. 91, № 6. — P. 1503-1516.
 7. Cancer statistics, 2004. / A. Jemal, R.C. Tiwari, T. Murray [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2004. — № 54(1). — P. 8-29.
 8. Cappana R. A new protocol of surgical treatment of long bone metastases / R. Cappana, P. De Biase, D. A. Campanacci // Ortop. Traumatol. Rehabil. — 2003. — Vol. 5, № 3. — P. 271-275.
 9. Damron T.A. Surgical treatment for metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur / T.A. Damron, F.H. Sim // Instructional Course Lectures. — 2000. — Vol. 49. — P. 461-470.
 10. Godley P.A. Renal cell carcinoma / P.A. Godley, M. Taylor // Curr. Opin. Oncol. — 2001. — № 13. — P. 199-203.
 11. Interferon-alpha as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma / R.J. Motzer, J. Bacik, B.A. Murphy [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2002. — № 20. — P. 289-296.
 12. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): impact of crossover on survival / T. Elsen, R.M. Bukowski, M. Staehler [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 22 (abstr 4524).
 13. Randomized phase II trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib versus interferon (IFN) in treatment naive patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) / B. Escudier, C. Szczylik, T. Demkow [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 18 (abstr. 4501).
 14. Sim F.H. Metastatic bone disease of the pelvic and femur / F.H. Sim // Instr. Course Lect. — 1992. — Vol. 41. — P. 317-327.
 15. Sorafenib in advanced clear-cell carcinoma / B. Escudier, T. Eisen, W.M. Stadler [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356. — P. 125-134.
 16. Successful limb salvage of pathological fracture of the distal tibia caused by cancer metastasis / H. Futani, S. Kamae, K. Atsui [et al.] // Orthop. Sci. — 2002. — Vol. 7, № 2. — P. 262-266.
 17. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. / N.K. Janzen, H.L. Kim, R.A. Figlin [et al.] // Urol. Clin. North Am. — 2003. — № 30(4). — P. 843-852.

Отримано 06.01.15 ■

Проценко В.В., Ильницький А.В.
Государственное учреждение «Институт травматологии
и ортопедии НАМН Украины», г. Киев

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОРАФЕНИБА

Резюме. В статье сообщается о комплексном лечении 56 пациентов с метастатическим поражением костей при почечно-клеточном раке. Основную группу больных составили 29 пациентов, у которых в схемах комплексного лечения применялось хирургическое лечение, лучевая терапия, бисфосфонаты (памидредин, золедроновая кислота) и таргетная терапия (сорафениб).

В результате проведенного лечения удалось достичь улучшения функциональной активности прооперированной конечности (отличные и хорошие результаты — на 67,7 %), уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни пациентов, достижения трехлетней выживаемости пациентов (на 41,8 %) по сравнению с 27 больными контрольной группы, которые получали лучевую терапию, бисфосфонаты, химиотерапию (5-фторурацил), гормоно- и иммунотерапию.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в кости, комплексное лечение, хирургическое лечение, сорафениб.

Protsenko V.V., Ilhnytskyi A.V.
State Institution «Institute of Traumatology and Orthopedics
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv,
Ukraine

COMPARATIVE RESULTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT FOR METASTATIC BONE DISEASE IN KIDNEY CANCER USING SORAFENIB

Summary. The article deals with the combined treatment of 56 patients with metastatic bone disease in renal cell carcinoma. The main group included 29 patients, in whom we have applied surgical treatment, radiation therapy, bisphosphonates (pamidredin, zoledronic acid) and targeted therapy (sorafenib) in the schemes of comprehensive treatment. As a result of the treatment, there has been achieved an improvement in the functional activity of the operated limb (excellent and good results — by 67.7 %), reduction of pain syndrome and survival rate of patients over 3 years (41.8 %) compared with 27 patients in the control group, who received radiotherapy, bisphosphonates, chemotherapy (5-fluorouracil), hormone therapy and immunotherapy.

Key words: kidney cancer, bone metastases, complex treatment, surgical treatment, sorafenib.