ISSN 0030-5987. Ортопедия, травматология и протезирование. 2012. № 1: 36–40

УДК 616.71-033.2-08

Методи комплексного лікування хворих з метастатичним ураженням кісток

В.В. Проценко[1], О.А. Бур'янов[2], Мансіа Касем[2], В.С. Чорний[2]

[1] ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

[2] Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ. Україна

The article describes methods of combined treatment of 54 patients with metastatic lesions of bones, an individual approach being used for each case depending upon accompanying factors. The combined treatment included different techniques: surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, immunotherapy, bisphosphonates, radionuclides. Satisfactory results of treatment were obtained: after their operations, 42 (97.7%) patients developed restoration of function and support ability of the affected parts of skeleton, and 54 patients reported improvement of quality of life. The overall survival rates were 41.16±8.8% after three years and 21.61±8.6% after five years.

Представлены методы комплексного лечения 54 больных с метастатическим поражением костей, для каждого из которых использован индивидуальный подход в зависимости от сопутствующих факторов. Комплексное лечение включало различные методы: хирургические, химиотерапию, лучевую терапию, гормонотерапию, иммунотерапию, бисфосфонаты, радионуклиды. Получены удовлетворительные результаты лечения: у 42 (97,7%) прооперированных больных наблюдали восстановление функции и опороспособности поврежденных отделов скелета, а у 54 пациентов отмечено улучшение качества жизни. Общая трехлетняя выживаемость составила (41,16±8,8)%, пятилетняя — (21,61±8,6)%.

Ключові слова: метастатичне ураження кістки, комплексне лікування, покращення якості життя

Вступ

Лікування хворих з метастатичним ураженням кісток є одним із найбільш актуальних питань сучасної онкоортопедії, оскільки вирішує проблему покращення якості життя цієї категорії осіб [5]. Відомо, що частота метастазування в кістки скелета залежить від локалізації первинної пухлини: за раку молочної залози — 65–75%, передміхурової залози — 65–75%, легенів — 30–40%, нирки — 20–25%, товстого кишківника — 8–13%, яєчників — 9%, стравоходу — 5–7% [19]. Основними клінічними проявами метастазів у кістках є біль, патологічні переломи, компресія спинного мозку та гіперкальціємія, що значною мірою визначає тяжкість стану хворого, а в ряді випадків стає причиною летальності [9, 18, 21]. Переломи кісток кінцівки на тлі метастатичного ураження ускладнюють догляд та проведення цим хворим лікувальних заходів [3]. У разі патологічних переломів на фоні метастазів хірургічне лікування є паліативним методом у комплексному, воно відіграє провідну роль в адаптації хворих і полегшує проведення у подальшому лікувальних заходів [6]. Своєчасне виявлення та лікування метастазів у кістках забезпечує максимальне підвищення якості життя пацієнта та його функціональну активність. На сьогодні в онкоортопедії хірургічні методи лікування метастатичного ураження кісток, зокрема за умов патологічних переломів, представлені ендопротезуванням, черезкістковим остеосинтезом, інтрамедулярним та накістковим остеосинтезом. Як допоміжні засоби для заповнення дефектів кісток використовують ало- та автотрансплантати, поліметилметакрилат (ПММА) [10, 14, 20]. Незважаючи на певні досягнення сучасної онкоортопедії, метастатичні ураження кісток потребують диференційного підходу до створення хірургічних технологій фіксації і заміщення дефектів у системі комплексного лікування хворих з урахуванням стану пацієнта, типу пухлини, ступеня розвитку процесу, поширеності ураження

Таблиця 1. Розподіл хворих за першопричиною пухлини

Первинна пухлина	Кількість хворих (%)
Метастаз раку нирки	20 (37,03)
Метастаз раку молочної залози	9 (16,7)
Метастаз раку легенів	9 (16,7)
Множинна мієлома	4 (7,4)
Метастаз раку щитовидної залози	2 (3,7)
Метастаз саркоми тіла матки	2 (3,7)
Метастаз раку передміхурової залози	1 (1,85)
Метастаз раку товстої кишки	1 (1,85)
Метастаз раку шийки матки	1 (1,85)
Метастаз раку носоглотки	1 (1,85)
Метастаз раку яєчника	1 (1,85)
Метастаз анонімної пухлини	1 (1,85)
Метастаз ангіосаркоми кістки	1 (1,85)
Метастаз ангіосаркоми м'яких тканин	1 (1,85)
Всього	54 (100)

сегмента кістки, тривалості життя хворих та визначення факторів прогнозу результатів лікування.

Мета дослідження: покращити результати лікування та якість життя хворих з метастатичними ураженнями кісток шляхом розроблення системи комплексного лікування хворих.

Матеріал та методи

За період з 2005 до 2011 рр. у клінічних відділах ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» було обстежено та проліковано 54 хворих (по 27 жінок і чоловіків) з метастатичним ураженням кісток. Вік хворих — від 32 до 79 років, у середньому 56,9 роки. Розподіл хворих за першопричиною пухлини подано в табл. 1.

Розподіл хворих за локалізацією метастатичної пухлини в кістках наведено в табл. 2.

У 17 пацієнтів спостерігали множинне метастатичне ураження кісток скелета та внутрішніх органів. Коли хворі надходили до стаціонару, їх комплексно обстежували, застосовуючи такі методи дослідження, як рентгенографію, сцинтиграфію, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографії, а також трепанобіопсію або відкриту біопсію ураженого сегмента кістки з метою верифікації процесу. До кожного хворого диференційовано підходили у лікуванні. Пацієнти з множинними метастазами в кістки та внутрішні органи отримували курси поліхіміотерапії (ПХТ) згідно з нозологічною та гістологічною формами пухлини, а також бісфосфонати та курси променевої терапії (ПТ) на вогнища ураження. Хірургічне лікування проводили тим хворим, у яких були поодинокі метастази в кістки або патологічні переломи, зокрема у разі множинних метастазів. Хірургічне лікування складалося з металоостеосинтезу перелому, кюретажу пухлини або внутрішньокісткової чи сегментарної резекції кістки

Таблиця 2. Розподіл хворих за локалізацією метастатичної пухлини в кістках

Локалізація	Кількість хворих (%)
Стегнова кістка	27 (50)
Плечова кістка	14 (25,9)
Кістки кисті	2 (3,7)
Лопатка	2 (3,7)
Сіднична кістка	2 (3,7)
Лобкова кістка	2 (3,7)
Здухвинна кістка	2 (3,7)
Великогомілкова кістка	1 (1,85)
Кістки стопи	1 (1,85)
Хребет	1 (1,85)
Всього	54 (100)

з подальшим заповненням утвореного дефекту кістковим цементом. У деяких випадках з протирецидивною і гемостатичною метою проводили кріовплив на стінки кісткової порожнини після видалення метастатичної пухлини.

Для проведення остеосинтезу застосовували металеві кортикальні та спонгіозні гвинти, накісткові пластини (прямі, Г-подібні, Т-подібні), а також апарати зовнішньої фіксації Ілізарова, Костюка, Гофмана. У хворих з переломами кісток на тлі поодинокого метастатичного ураження в зоні суглобів виконували резекцію суглобового сегмента кістки та ендопротезування суглобів. У табл. 3 подано методики лікування хворих з метастатичним ураженням кісток.

За умов консервативного, в перед- і післяопераційному періодах у разі різних нозологічних форм пухлин ми застосували різні схеми хіміотерапії: хворим з первинним дисемінованим раком молочної залози призначали «Тамоксифен» або «Тореміфен» перорально; з рецидивами після первинного лікування — нестероїдний інгібітор ароматази (летрозол перорально) тривало. ПХТ проводили за схемами CAF, курси повторювали кожні 4 тижні, або FAC, курси повторювали кожні 3 тижні, інколи застосовували капецитабін перорально протягом 2 тижнів.

Хворим з первинним раком передміхурової залози призначали «Ципротерон» перорально щодня, а пацієнтам із рецидивами після первинної терапії — фосфестрол, спочатку внутрішньовенно протягом 10–15 діб, потім перорально — 10–20 діб.

Пацієнтам з недрібноклітинним раком легенів проводили ПХТ із використанням схем на основі цисплатину та гемцитабіну («Гемзар») або доцетакселу («Таксотер»), які повторювали кожні 3 тижні. Як монохіміотерапію застосовували капецитабін перорально протягом 2 тижнів.

Хворим на дрібноклітинний рак легенів виконували ПХТ за схемами CAV або TC, TP, GP, які повторювали кожні 3 тижні.

Таблиця 3. Розподіл хворих за методикою лікування метастатичних уражень кісток

Методика лікування	Кількість хворих (%)
Кюретаж пухлини + кріовплив + металоостеосинтез + кістковий цемент + ПХТ + бісфосфонати	12 (22,2)
ПТ + ендопротезування кульшового суглоба + ПХТ	10 (18,5)
ПХТ + бісфосфонати	6 (11,1)
ПТ + ПХТ + бісфосфонати	5 (9,25)
Стержневий апарат зовнішньої фіксації + ПТ + ПХТ+ бісфосфонати	3 (5,55)
ПТ+ендопротезування ліктьового суглоба + ПХТ	3 (5,55)
Сегментарна резекція кістки + металевий імплантат + ПХТ + бісфосфонати	3 (5,55)
Кюретаж пухлини + кріовплив + кістковий цемент + ПХТ + бісфосфонати	3 (5,55)
ПТ + ендопротезування плечового суглоба + ПХТ	2 (3,7)
Сегментарна резекція кістки + алотрансплантат + ПХТ + бісфосфонати	1 (1,85)
Кюретаж пухлини + кріовплив + ПХТ + бісфосфонати	1 (1,85)
Металоостеосинтез пластиною + ПХТ + бісфосфонати	1 (1,85)
ПТ + ендопротезування колінного суглоба + ПХТ	1 (1,85)
Сегментарна резекція кістки + керамічний штифт + ПХТ + бісфосфонати	1 (1,85)
Скапулектомія + ПХТ + бісфосфонати	1 (1,85)
Сегментарна резекція кістки + ПХТ + бісфосфонати	1 (1,85)
Всього	54 (100)

Пацієнтам із саркомою матки виконували ПХТ за схемами CAPO або GP, повторюючи їх кожні 3 тижні.

Пацієнтам з мієломною хворобою призначали терапію мелфаланом упродовж 4 днів у поєднанні з преднізолоном або курси ПХТ за схемами VMCP і VBAP, які повторювали кожні 3–4 тижні.

Хворим з метастазами раку нирки в кістки проводили такий курс хіміотерапії: фторурацил внутрішньовенно, «Тамоксифен» перорально тривало, рекомбінантний α-2β інтерферон 3 млн. од./добу тричі на тиждень тривало.

Хворим з метастазами в кістки у випадку невиявленого первинного вогнища (анонімна пухлина) призначали курси ПХТ.

У разі плоскоклітинного раку за схемами CF або VBP курси повторювали кожні 3 тижні. У випадку аденокарциноми та низькодиференційованого раку лікування виконували за схемами BEP, EP, PCE, курс повторювали кожні 3 тижні; за схемою DM курс повторювали кожні 42 дні. Крім системної протипухлинної терапії, пацієнтам також проводили лікування бісфосфонатами: золедронова кислота («Зомета») — 4 мг внутрішньовенно або памідронова кислота («Паміредін») — 90 мг внутрішньовенно з інтервалом між введеннями 28 днів. Кількість введень коливалась від 6 до 12 залежно від ефекту лікування.

Деяким хворим на рак молочної та передміхурової залози з множинним метастатичним ураженням кісток у лікуванні застосовано радіонукліди: ^{32}P (фосфор) або ^{89}Sr (хлорид стронцію). Під час проведення ^{32}P-терапії, ^{89}Sr-терапії використовували активність від 108 до 154 МБк, в середньому — 140,8 МБк. Проводили від 1 до 4 курсів ^{89}Sr-терапії. ^{32}P у вигляді натрію фосфату, ^{89}Sr у вигляді стронцію хлориду застосовували внутрішньовенно, ^{32}P у вигляді ортофосфату — перорально.

У комплексному лікуванні також використано курси ПТ. Хворим з поодинокими метастазами в кістки скелету у разі вираженого больового синдрому та загрозі патологічного перелому паліативну ПТ проводили разовою осередковою дозою (РОД) 3 Гр до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр з фракціонуванням 5 разів на тиждень. За множинних метастазів насамперед опромінюють ті ділянки, де існує загроза виникнення патологічного перелому.

Хворим, яким планували хірургічне втручання для більш абластичного та радикального видалення метастатичної пухлини, ПТ проводили на уражений сегмент кістки РОД 3 Гр до СОД 30 Гр з фракціонуванням 5 разів на тиждень. За показаннями після закінчення променевого лікування та зменшення променевої реакції хворим виконують хірургічне втручання.

Пацієнтам, яким спочатку було проведено хірургічне втручання (за поодиноких метастазів або загрози патологічного перелому), з метою запобігання рецидиву пухлини після загоєння післяопераційної рани опромінювали уражений сегмент кістки (РОД 2,2–2,5 Гр до СОД 35–40 Гр, фракціонування 5 разів на тиждень).

Важливе значення у комплексному лікуванні належало терапії супроводу (для зменшення побічних ефектів лікування), яка передбачала застосування колоністимулювальних препаратів («Нейпоген», «Граноцит», «Лейкомакс», «Епрекс») та антиеметиків («Ондасетрон», «Новобан», «Зофран»).

До та після операції оцінювали функціональну активність прооперованого відділу скелета за W.F. Ennekingom. Для оцінювання якості життя хворих з метастатичним ураженням кісток ми ско-

Таблиця 4. Результати функції прооперованих відділів скелета за W.F. Ennekingom

Локалізація	Кількість хворих	Функція (%)
Стегно, середня третина	13	82
Стегно, верхня третина	10	75
Плече, середня третина	8	82
Плече, верхня третина	3	60
Плече, нижня третина	3	73
Кисть	1	64
Таз	1	69
Стегно, нижня третина	1	78
Гомілка, верхня третина	1	72
Стопа	1	62
Всього	42	

ристались опитуванням за системою EORTC QLQ-C30 (шкала балів від 0 до 4) згідно з рекомендаціями ВООЗ.

Результати та їх обговорення

У результаті застосування різних методів комплексного лікування 54 пацієнтів з метастатичним ураженням кісток встановлено, що з 43 хворих, яким проведено також хірургічне втручання, у 4 (9,3%) відзначено післяопераційні ускладнення, у 5 (11,6%) розвинулися рецидиви пухлини. Чотирьом хворим після повторних операцій видалено рецидиви пухлини і призначено курс ПТ, одному у зв'язку зі значним її рецидивом виконано ампутацію кінцівки.

Під час спостереження встановлено, що у 42 (97,7%) хворих відбулося відновлення функції та опороспроможності прооперованих відділів скелета, результати подано в табл. 4. Показники якості життя за опитувальником EORTC QLQ-30 у балах визначено у 54 хворих та наведено у табл. 5.

Під час комплексного лікування впродовж першого року померло 20 (37,03%) пацієнтів унаслідок прогресування захворювання — появились нові метастатичні осередки у легенях та інших внутрішніх органах. У динаміці спостереження за результатами проведеного комплексного лікування хворих з метастатичним ураженням кісток (у т. ч. з патологічними переломами) показник загальної трирічної виживаності склав (41,16±8,8)%, а загальної п'ятирічної — (21,61±8,6)%.

Таким чином, для кожного хворого з метастатичним ураженням кісток застосовано індивідуальний підхід до комплексного лікування, який залежав від сукупності факторів: загального стану пацієнта, типу пухлини та її радіочутливості, стадії процесу, включаючи середню тривалість життя хворого, попередню терапію, неврологічний статус, термін від появи перших симптомів ураження скелета, поширеність ураження скелета. З 25 пролікованих хворих з метастатичним ураженням кісток 10 (40%) померли через 2–13 міс після початку лікування. На нашу думку, хірургічне лікування є методом вибору у разі переломів кістки на тлі метастатичного ураження та розглядається як один із етапів комплексного лікування, що дозволяє відновити функцію та опороспроможність кінцівки і поліпшити якість життя хворих.

Висновки

1. Хворі з метастатичним ураженням кісток потребують комплексного підходу (хірургічне лікування, поліхіміотерапія, променева терапія, гормонотерапія, імунотерапія, бісфосфонати, інколи радіонукліди).

2. Показаннями до хірургічного лікування хворих з метастатичним ураженням довгих кісток є загроза патологічного перелому або його наявність у разі неефективності хіміопроменевого лікування.

3. Використання бісфосфонатів у комплексному лікуванні хворих зі злоякісними новоутвореннями з метастатичним ураженням скелета сприяє відновленню кісткової тканини в місці ураження,

Таблиця 5. Показники якості життя хворих з метастатичним ураженням кісток до та після лікування

Проведене лікування	Кількість хворих	Якість життя, бали	
		до лікування	після лікування
ПТ + ендопротезування суглоба + ПХТ	16	40	75
Кюретаж пухлини + кріовплив + кістковий цемент з металоостеосинтезом або без нього + ПХТ + бісфосфонати	15	37	72
Курси ПТ + ПХТ + бісфосфонати	11	45	50
Сегментарна резекція кістки + металевий імплантат або керамічний штифт, або алотрансплантат + ПХТ + бісфосфонати	5	42	72,5
Стержневий апарат зовнішньої фіксації + ПТ + ПХТ	3	25	65
Скапулектомія + ПХТ + бісфосфонати	1	34	62
Сегментарна резекція кістки + ПХТ	1	30	45
Кюретаж пухлини + кріовплив + ПХТ + бісфосфонати	1	40	65
Металоостеосинтез + ПХТ + бісфосфонати	1	43	70
Всього	54		

зменшуючи ймовірність виникнення патологічних переломів.

4. Застосування специфічної хіміотерапії залежно від типу первинної пухлини у лікуванні хворих з метастатичним ураженням скелета сприяє зменшенню кількості вогнищ метастатичного ураження.

5. Комплексне лікування хворих з метастатичним ураженням кісток дозволяє досягти підвищення якості життя та виживаності хворих.

Литература

1. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости / М.Д. Алиев, В.В. Тепляков, В.Е. Каллистов и др. // Практическая онкология. — 2001. — № 1. — С. 39–43.
2. Системна радіонуклідна терапія хворих з метастатичним ураженням скелета / О.С. Бондарук, О.І. Солодяннікова, О.І. Москалець та ін. // Променева діагностика, променева терапія. — 2005. — № 3. — С. 72–79.
3. Зоря В.И. Патологические переломы костей конечностей метастатического происхождения (диагностика и лечение) / В.И. Зоря, Ю.С. Злобина // Травматология и ортопедия России. — 2008. — № 1 (47). — С. 27–34.
4. Опыт хирургического лечения метастазов в кости / В.Е. Каллистов, А.П. Николаев, В.В. Тепляков и др.: материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ.– Минск, 2004. — С. 276.
5. Пташников Д.А. Патологические переломы костей / Д.А. Пташников, В.Д. Усиков, Ф.Ю. Засульский // Практическая онкология. — 2006. — Т. 7, № 2. — С. 117–125.
6. Современные методы ортопедического лечения при осложненных метастатических поражениях скелета / В.В. Тепляков, В.Ю. Карпенко, В.А. Соколовский и др.: материалы VII Российской онкологической конференции. — Москва, 2003. — С. 21–23.
7. Characterization of bone metastases in patients with renal cell cancer / G.U. Adiga, J.P. Dutcher, M. Larkin et al. // BJU Int. — 2004. — Vol. 93. — P. 1237–1240.
8. Coleman R.E. Bisphosphonates: clinical experience / R.E. Coleman // Oncologist. — 2004. — Vol. 9. — P. 14–27.
9. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies / R.E. Coleman // Cancer. Treat. Rev. — 2001. — Vol. 27. — P. 165–176.
10. Fidler M.W. Anterior decompression and stabilisation of metastatic spinal fractures / M.W. Fidler // J. Bone Joint Surg. — 1986. — Vol. 68-B. — P. 83–90.
11. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease / J. Friedland // Urol. Clin. North Am. — 1999. — Vol. 26. — P. 391–402.
12. Janjan N.A. Radiation for bone metastases: Conventional techniques and the role of systemic radiopharmaceuticals / N.A. Janjan // Cancer. — 1997. — Vol. 80. — P. 1628–1645.
13. Malawer M.M. Treatment of Metastatic Cancer of Bone / M.M. Malawer, T.F. Delaney // Cancer Principles and practice of oncology / V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1989. — P. 2298–2316.
14. Malawer M.M. The effect of cryosurgery and PMMA in dogs with experimental bone defects, comparable to tumor defects / M.M. Malawer, A. Marks, D. McChacney // Clin. Orthop. — 1988. — Vol. 226. — P. 299–310.
15. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma / A. Palumbo, L. Giaccone, A. Bertola et al. // Haematologica. — 2001. — Vol. 86. — P. 399–403.
16. Diagnostic and therapeutic management of cancer of unknown primary / N. Pavlidis, E. Briasoulis, J. Hainsworth et al. // Eur. J. Cancer. — 2003. — Vol. 39. — P. 1990–2005.
17. External beam irradiation in the palliation of bone metastases: a practice analysis among Sicilian Departments of Radiation Oncology / S. Pergolizzi, A. Pontoriero, P. Delia et al. // Tumori. — 2004. — Vol. 90. — P. 86–90.
18. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial / L.S. Rosen, D. Gordon, M. Kaminski et al. // Cancer. — 2003. — Vol. 98. — P. 1735–1744.
19. Rubens R.D. Bone metastases / R.D. Rubens, R.E. Coleman // Clinical oncology / D. Abeloff, J.O. Armitge, A.S. Lichter, J.E.M.Y. Niederhuber. — Churchil, Livingstone, 1995. — P. 643–665.
20. Scales J.T. Major bone and joint replacement using custom implants / J.T. Scales, K.W.J. Wright // Tumor Prosthesis for Bone and Joint Reconstruction, the Desing and Application / E.Y.S. Chao, I.C. Irin. — Stuttgart: Thieme Verlag, 1983. — P. 149–168.
21. The impact of skeletal-related events on health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer / K.P. Weinfurt, Y. Li , L.D. Castel et al. // Ann. Oncol. — 2002. — Vol. 13. — P. 180–187.

Стаття надійшла до редакції 05.09.2011