

УДК 616-006.66

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Радченко, А.Г. Жуковец, Ю.М. Богдаев

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

Ключевые слова: рак молочной железы, патологический перелом, длинные трубчатые кости, хирургическое лечение

Цель работы. Проанализировать результаты хирургического лечения патологических переломов длинных трубчатых костей у пациенток, страдающих раком молочной железы.

Методы. В ретроспективное исследование были включены 22 пациентки, которым было проведено хирургическое лечение по поводу патологических переломов длинных трубчатых костей. Использовались интрамедуллярный и на- костный остеосинтез (53,8%), эндопротезирование (46,2%).

Результаты. Общая 1- и 3-летняя выживаемость составила 66,2 и 36% соответственно (медиана выживаемости — 16,6 мес). Висцеральные метастазы статистически значимо негативно влияют на выживаемость ($p=0,011$). Частота послеоперационных осложнений составила 27,3%. Хирургическое лечение позволило статистически значимо улучшить функцию конечности и качество жизни пациенток ($p=0,005$).

Выводы. Активное хирургическое лечение пациенток с патологическими переломами длинных трубчатых костей, обусловленных метастазами рака молочной железы, позволяет улучшить качество жизни, получить удовлетворительный функциональный результат и создать условия для проведения специального лечения.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой нозологической формой опухоли среди злокачественных новообразований у женщин. В Республике Беларусь в 2012 г. частота злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения составила 17,7%, среди трудоспособного возраста — 24,1% [1]. По литературным данным, на момент установления диагноза рака молочной железы у 5–6% женщин выявляется метастатическое поражение костей скелета [2]. При аутопсии метастазы в костях скелета выявляются в 65–75% случаев, что сопоставимо с частотой выявления метастазов в легких [3]. Характер костных метастазов рака молочной железы преимущественно литический, что и обуславливает развитие метастаз-ассоциированных осложнений (МАО), таких как болевой синдром, патологические переломы, гиперкальци-

емия, компрессия спинного мозга. В исследовании Jensen и соавт. (2011) частота развития МАО среди пациенток, у которых диагностировались костные метастазы, составила 46,7%, медиана времени развития МАО от момента выявления поражения скелета — 8,4 мес [4].

Наиболее тяжелым осложнением метастатического поражения скелета является развитие патологического перелома, который не только ухудшает качество жизни, затрудняет проведение адекватного системного лечения, но и негативно влияет на выживаемость. Отмечено, что у пациентов с патологическими переломами риск смерти увеличивается на 32% [5], а вероятность развития второго костного осложнения увеличивается в 2 раза после возникновения первого [3].

В настоящее время в лечении симптомных костных метастазов РМЖ с успехом применяются лучевая терапия и химиотерапевтическое лечение. Широкое использование бисфосфонатов позволяет снизить риск МАО, а также увеличить время до их развития [6, 7]. В исследовании Hortobagyi и соавт. (1998) было установлено, что применение бисфос-

Адрес для корреспонденции

А.И. Радченко

E-mail: aradchenko@mail.ru

фонатов на 60% снижает риск развития патологического перелома, на 45% — необходимость облучения метастатических очагов и на 52% — необходимость хирургического вмешательства [8].

Лучевая терапия позволяет устранять болевой синдром, связанный с метастазами в костях, у 20–45% пациентов [9, 10]. Тем не менее после облучения в 5% случаев в последующем развивается патологический перелом облученной кости [11]. Что касается радионуклидной терапии, то она снижает болевой синдром у 37–80% пациентов [12, 13].

Таким образом, современные консервативные методы лечения костных метастазов рака молочной железы достаточно эффективны в большинстве случаев. Однако у 17% пациенток с метастазами РМЖ в костях скелета в последующем развиваются МАО, требующие хирургического вмешательства [14].

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные о 22 пациентках с установленным диагнозом рак молочной железы (I стадия — 2; II стадия — 13; III стадия — 5; IV стадия — 2), которым в период с 2003 по 2015 г. было выполнено хирургическое лечение по поводу патологических переломов длинных трубчатых костей. Средний возраст пациенток составил 56,7 года (диапазон: 39–69 лет). Минимальный период наблюдения после паллиативного хирургического лечения — 11 мес.

Время с момента установления диагноза рака молочной железы до выявления костных метастазов варьировало от 0 до 215 мес (средние сроки — 45 мес; медиана — 31,8 мес). Одиночный костный метастаз был выявлен в 1 случае. У 15 из 22 пациенток поражение трубчатых костей сочеталось с метастазами в губчатых костях (кости таза, позвонки). У трех пациенток на момент развития патологического перелома диагностированы метастазы в печени, у двух — в печени и легких. У одной пациентки солитарное поражение диафиза бедренной кости сочеталось с метастазом в головной мозг.

Наиболее часто течение заболевания осложнялось развитием патологического перелома бедренной кости (рис. 1).

В 6 (27,3%) случаях патологический перелом развился в течение первого года, в 12 (54,5%) случаях в сроки от 1 до 5 лет и в 3 (13,6%) наблюдениях в сроки от 5 до 10 лет после выявления первичной опухоли. Среднее время от момента выявления костных метастазов в длинных трубчатых костях до развития перелома составило 4,4 мес (медиана — 1 мес).

Химио-гормональное лечение в связи с выявлением костных метастазов до выполнения хирургического вмешательства получили 8 пациенток. В 5 (22,7%) наблюдениях перелом развился на фоне проводимого специального лечения.

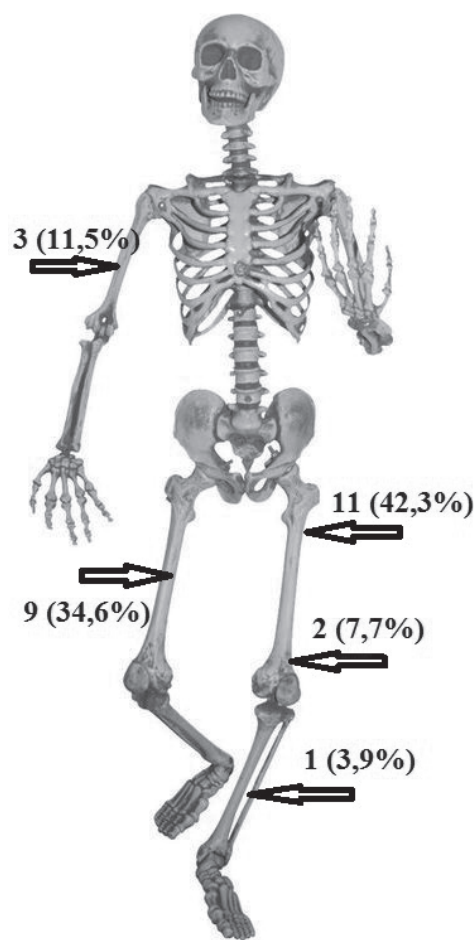


Рис. 1. Локализация метастатических очагов в длинных трубчатых костях

Перед хирургическим лечением 10 (45,5%) пациенткам проводилась дистанционная лучевая терапия (РОД 4 Гр/СОД 28 Гр — 6 пациенток; СОД/РОД 8 Гр — 4 пациентки) на метастатический очаг в трубчатой кости. Трем пациенткам после интрамедуллярного остеосинтеза проводилась ЛТ (РОД/СОД 8 Гр) на зону перелома с противоопухолевой целью и для создания условий консолидации перелома. Химио-гормональное лечение в послеоперационном периоде проводилось 19 пациенткам. Лечение было начато в среднем через 16 дней после хирургического вмешательства.

Выбор оперативного вмешательства основывался на локализации метастатического очага, степени деструкции кости, распространенности опухолевого процесса. Интрамедуллярный остеосинтез выполнен в 13 случаях, накостный остеосинтез — в 1 случае, эндопротезирование тазобедренного сустава — в 11 случаях, эндопротезирование коленного сустава в 1 случае (табл. 1).

В рамках исследования изучали влияние на показатели выживаемости возраста пациенток, распространенности опухолевого процесса, гормонального и Her-2new статуса опухоли, характера хирургическо-

Таблица 1. Структура выполненных органосохраняющих хирургических вмешательств

Локализация	Интрамедуллярный остеосинтез	Эндопротезирование	Всего
Бедренная кость	10	12	22
в/3	1	10	11
с/3	8	1	9
н/3	1	1	2
Плечевая кость	3	0	3
Б/берцовая кость	1	0	1
Итого	14	12	26

го вмешательства, применения в до- и послеоперационном периоде химио- и лучевой терапии.

Функциональный результат оценивался не ранее, чем спустя 3 мес, по общепринятой международной шкале MSTS (Musculoskeletal Tumor Society Score). При сумме баллов от 12 до 17 функциональный результат расценивается как удовлетворительный, от 18 до 23 баллов – хороший, свыше 24 – отличный.

Качество жизни наших пациентов оценивалось с помощью русифицированного опросника EORTC QOL-30. Он является валидным в отношении онкологических пациентов и применялся в ряде исследований, посвященных хирургическому лечению костных метастазов [19].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Показатели выживаемости рассчитывались методом Kaplan–Meier. Статистическая значимость влияния различных факторов на выживаемость оценивалась с помощью теста log-rank ($p < 0,05$).

Результаты

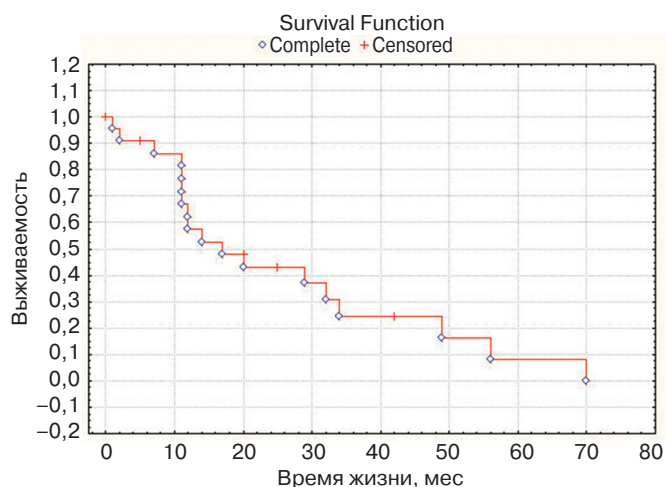
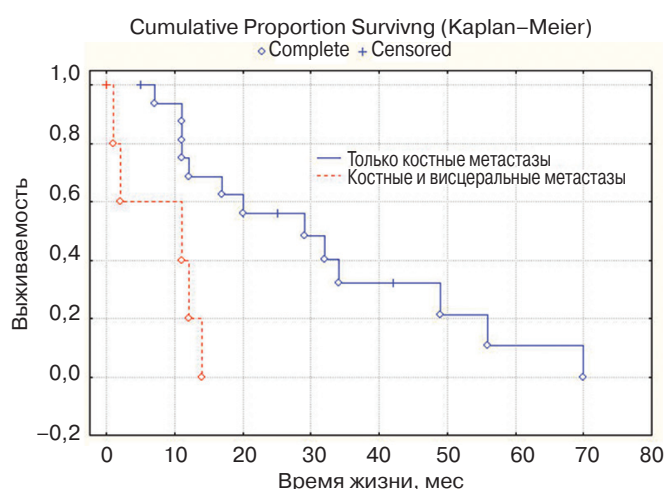
В результате выполненных хирургических вмешательств по поводу патологического перелома восстановить функцию конечности удалось у 19 (86,4%) из 22 пациенток.

Местные послеоперационные осложнения развились в 6 (27,3%) наблюдениях. В одном случае в раннем послеоперационном периоде развилось перипротезное нагноение с вывихом бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава, что потребовало в последующем его открытого вправления. Перелом и миграция фиксирующей конструкции имели место в 5 (19,2%) наблюдениях в сроки от 1,5 до 6 мес. Одной из этих пациенток было выполнено повторное хирургическое вмешательство в объеме резекции верхней трети бедренной кости, удаления интрамедуллярного гвоздя и эндопротезирования. В остальных случаях лечение осложнений проводилось консервативно.

Медиана выживаемости всех пациенток с момента операции составила 16,6 мес, годовичная

общая выживаемость – $66,2 \pm 10,4\%$, двухгодичная – $47,3 \pm 11,3\%$, трехгодичная – $36 \pm 11,9\%$ (рис. 2).

При анализе влияния различных факторов на выживаемость установлено, что наиболее значимым критерием является наличие висцеральных метастазов ($p = 0,011$) (рис. 3).

**Рис. 2. Выживаемость пациенток с патологическими переломами длинных трубчатых костей, обусловленными метастазами рака молочной железы****Рис. 3. Выживаемость пациенток в зависимости от распространенности опухолевого процесса**

Так, медиана выживаемости пациенток с наличием висцеральных метастазов с момента операции составила 4,5 мес. Один год (14 мес) пережила только 1 пациентка с висцеральными метастазами в печени. Медиана выживаемости пациенток при отсутствии висцеральных метастазов составила 34,7 мес, а 1-, 2-, 3-летняя выживаемость – $78,1 \pm 10,3$, $60,7 \pm 12,6$, $46,1 \pm 14,2\%$ соответственно.

При оценке роли других факторов статистически значимых различий выявлено не было. Однако это может быть связано с недостаточной представительностью выборки пациенток.

При оценке результатов анкетирования по опроснику QLQ-C30 и шкале MSTS было установлено,

что хирургическое лечение позволило статистически значимо улучшить как функцию конечности, так и качество жизни пациенток (табл. 2).

Таблица 2. Оценка функции конечности и качества жизни пациенток до и спустя 3 мес после хирургического вмешательства

	Шкала MSTS		Опросник QLQ-C30	
	До	Через 3 мес	До	Через 3 мес
	21,3%	48,3%	83,4	60,2
Значение p (Т-критерий)	0,005		0,005	

Из 22 пациенток у 3 не удалось уменьшить степень выраженности болевого синдрома и восстановить опорность конечности. В целом функциональный результат через 3 мес после хирургического лечения расценивался как удовлетворительный (средний показатель по шкале MSTS составил 48,3%). При этом на качество жизни и функциональный результат операции оказывали статистически значимое влияние два фактора: вид операции и проведение предоперационной лучевой терапии. Так, пациентки, которым выполнялась резекция пораженного сегмента кости с эндопротезированием, имели лучшую функцию конечности в сравнении с остеосинтезом ($p=0,034$). В группе пациенток, которым выполнялся остеосинтез, функциональный результат оказался хуже, если перед операцией проводилась ЛТ ($p=0,031$).

Обсуждение

Исследуемая группа пациенток является достаточно гетерогенной по степени распространенности опухолевого процесса и наличию резервов специального противоопухолевого лечения, что определило в целом относительно невысокие показатели выживаемости (медиана 16,6 мес). Между тем медиана выживаемости пациенток при отсутствии экстраскелетных метастазов составила 34,7 мес, что в целом сопоставимо с данными литературы [15, 16].

Как показало исследование, патологические переломы при метастазах рака молочной железы в трубчатых костях скелета развиваются преимущественно в течение первого года после их выявления (среднее время развития перелома $10,6 \pm 3,1$ мес, медиана — 4,5 мес). В связи с этим представляется целесообразным более тщательный, целенаправленный мониторинг состояния метастазов в длинных трубчатых костях, несущих значительную осевую нагрузку, даже при проведении в целом эффективного комплексного лечения, с целью своевременного выполнения превентивных хирургических вмешательств, поскольку патологический перелом является негативным прогностическим признаком и существенно снижает выживаемость. Так, в ис-

следовании Вауег и соавт. (1995) было установлено, что медиана выживаемости пациентов с патологическим переломом составила 10 мес, что оказалось значительно ниже в сравнении с пациентами, у которых перелома не было, — 25 мес [17].

Вид хирургического лечения по поводу патологического перелома в нашем исследовании не оказал статистически значимого влияния на выживаемость, однако функциональный исход операций существенно хуже при выполнении остеосинтеза. Наряду с этим на функциональный результат в группе остеосинтеза негативное влияние оказало проведение лучевой терапии на костный метастаз до момента развития патологического перелома.

Таким образом, при принятии решения о выполнении остеосинтеза, который может рассматриваться как самостоятельный и конкурирующий метод восстановления опороспособности конечности при патологических переломах у пациенток с костными метастазами РМЖ, следует учитывать не только сроки ожидаемой продолжительности жизни, но потенциальную возможность последующей консолидации перелома на фоне специального лечения [18].

Выводы

1. Хирургическое лечение патологических переломов является эффективным методом, позволяющим повысить качество жизни пациенток с костными метастазами РМЖ, создать условия для проведения своевременного специального лечения и получить хорошие функциональные результаты.
2. При ранее проведенной лучевой терапии предпочтительным вариантом лечения патологического перелома является резекция пораженного сегмента кости с эндопротезированием.
3. Наличие висцеральных метастазов рака молочной железы при патологических переломах трубчатых костей является независимым прогностически неблагоприятным фактором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний. Минск: РНПЦ ОМР. 2013, 124 с.
2. Sogaard K.K., Cronin Fenton D.P., Pedersen L. et al. Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2008, v. 14, p. 519–525.
3. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.* 2006, v. 12, p. 6243–6249.
4. Jensen A.O., Jacobsen J.B., Norgaard M. et al. Incidence of bone metastases and skeletal-related events in breast cancer patients: a population-based cohort study in Denmark. *BMC Cancer.* 2011, v. 11, p. 329–338.
5. Saad F., Lipton A., Cook R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer.* 2007, v. 110 (8), p. 1860–1867.
6. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative

- treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. *Cancer*. 2000, v. 88, p. 1082-1090.
7. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate, Protocol 19, Aredia Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* 1998, v. 16, p. 2038-2044.
 8. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N. Engl. J. Med.* 1996, v. 335, p. 1785-1791.
 9. Hird et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, v. 75, p. 193-197.
 10. Hamouda et al. Single versus conventional fractionated radiotherapy in the palliation of painful bone metastases. *Gulf. J. Oncolog.* 2007, v. 1, p. 35-41.
 11. Hartsell et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J. Nat. Cancer Inst.* 2005, v. 97, p. 798-804.
 12. Liepe et al. A comparative study of ¹⁸⁸Re-HEDP, ¹⁸⁶Re-HEDP, ¹⁵³Sm-EDTMP and ⁸⁹Sr in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl. Med. Commun.* 2007, v. 28, p. 623-630.
 13. Liepe et al. Systemic radionuclide therapy in pain palliation. *Am. J. Hosp. Palliat. Care.* 2005, v. 22, p. 457-464.
 14. Wedin R., Bauer H.C., Rutqvist L.E. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. *Cancer*. 2001, v. 92 (2), p. 257-262.
 15. Choi B.S., Robins H.I. Primary disease resection in metastatic breast cancer improves survival. *J. Clin. Oncol.* 2007, v. 25 (5), p. 603-604.
 16. Jubelirer S.J., Wilson R., Summers L., Richardson S. Prognostic factors determining survival in breast cancer patients presenting with metastatic disease. *W. V. Med. J.* 1990, v. 86 (1), p. 7-9.
 17. Bauer H.C., Wedin R. Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop. Scand.* 1995, v. 66, p. 143-146.
 18. Тепляков В.В., Амирасланов А.Т., Карпенко В.Ю. с соавт. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. *Вопросы онкологии*. 2005, № 3, с. 377-381.
 19. Sukirtha T. et al. Quality of life measurement in bone metastases: a literature review. *Journal of pain research*. 2008, v. 1, p. 49-58.

Статья поступила 19.10.2016 г., принята к печати 07.11.2016 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

TREATMENT RESULTS OF PATHOLOGICAL FRACTURES OF THE LONG BONES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Radchenko A.I., Zhukovec A.G., Bogdaev Ju.M.

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Key words: breast cancer, pathological fracture, long bones, surgical treatment

Background. To analyze results of surgical treatment of pathological fractures in patients with long bones metastasis from breast cancer.

Methods. 22 patients with pathological fractures of the long bones were analyzed retrospectively. Methods of bone reconstruction were intramedullary and plate osteosynthesis (53,8%), arthroplasty (46,2%).

Results. The overall survival was 66,2% at 1 year and 36,0% at 3 years (the mean survival time was 16,6 months). Visceral metastases have exerted statistically significant negative impact on survival ($p=0,011$). The complication rate after surgery was 27,3%. Quality of life and extremity function were significantly improved after surgical treatment ($p=0,005$).

Conclusions. Active surgical treatment of long bone pathological fractures in patients with breast cancer allows to improve quality of life, get good functional results and make conditions for special treatment.