

На правах рукописи



**ГЛУШКОВ
ЕВГЕНИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОСТАТЫ
С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ**

14.01.12 – онкология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск–2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Кисличко Анатолий Григорьевич доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Зырянов Александр Владимирович доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе.

Зуков Руслан Александрович

доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом последипломного образования, заведующий кафедрой.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Фролова Ирина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Метастатическое поражение скелета у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) до настоящего времени остается серьезной проблемой современной онкологии. Метастазы в кости развиваются у 20% онкологических больных, причем наиболее часто вторичное поражение костей происходит у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) (Wasserman J., 2008). В свою очередь, в структуре онкологической заболеваемости РМЖ является ведущей патологией у женщин (20%), а РПЖ занимает второе место (14%) у мужчин (Каприн А.Д., 2018).

Выживаемость больных с вторичным поражением скелета напрямую зависит от сроков выявления метастазов. К сожалению, подавляющее большинство больных на этапе диагностики костных метастазов (КМ) уже имеют болевой синдром, который зачастую является единственным проявлением поражения скелета (Ripamonti C., 2013). Следует отметить, что в результате прогрессирования опухолевого процесса неизбежно развиваются костные осложнения (патологические переломы, злокачественная гиперкальциемия и др.), которые значительно снижают качество жизни больных и напрямую влияют на её продолжительность (Phanphaisarn A., 2016). В связи с этим особое внимание уделяется исследованию скелета, которое проводится для оценки распространенности опухолевого процесса, изучения объективного ответа на лечение и мониторинга течения заболевания.

В настоящее время с целью диагностики метастатического поражения скелета в клинической практике наиболее широко применяется остеосцинтиграфия (ОСГ), которая обладает высокой чувствительностью при относительно низкой специфичности (Kang S.R., 2016). В результате применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ / КТ), включающей радионуклидную и рентгеновскую технологии одновременно, эффективность диагностики КМ значительно повышается (Крживицкий П.И., 2013; Helyar V., 2010). При этом признаки метастатического поражения скелета могут быть выявлены в наиболее ранние сроки (Ларюков А.В., 2016; Hassan F.U., 2011; Zhang Y., 2011).

Лечение больных с КМ является перспективным направлением, требующим активного развития и широкого внедрения в клиническую практику. Показано, что при современном и своевременном терапевтическом подходе у больных с метастатическим поражением скелета в большинстве случаев в результате паллиативного лечения может быть достигнут положительный эффект (Мусаев Т.Н., 2011; Razaq W., 2013), заключающийся в снижении частоты костных осложнений и увеличении выживаемости больных при сохранении необходимого уровня качества жизни (Ручкин В.Н., 2010; Smith M.R., 2012).

Таким образом, представляются актуальными дальнейшие исследования по совершенствованию методов ранней диагностики КМ у больных РМЖ и РПЖ, а также изучению результатов паллиативного лечения у данной категории больных.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме совершенствования диагностики метастатического поражения скелета у больных РМЖ и РПЖ, направленной на ранее выявление КМ, и оценке результатов паллиативного лечения посвящены работы многих авторов (Мусаев Т.Н., 2011; Крживицкий П.И., 2013; Ларюков А.В., 2016; Zhang Y., 2011; Razaq W., 2013; Kang S.R., 2016). Несмотря на то, что в литературе встречаются данные о возможном влиянии определенных факторов на риск развития КМ (Демешко П.Д., 2013; Choueri T.K., 2008; Ahn S.G., 2013; Mosheli M., 2013; Li B.T., 2014), на практике вторичное поражение скелета в большинстве случаев регистрируется только после дообследования по поводу развившихся костных осложнений или выявления внекостных метастазов. К сожалению, подобная тактика не позволяет диагностировать костные метастазы на ранней стадии, до клинических проявлений (бессимптомные КМ), что негативно влияет на сроки начала паллиативного лечения и, соответственно, качество жизни и выживаемость больных. Таким образом, несмотря на высокую клиническую значимость темы, в настоящее время в литературе отсутствуют исследования, направленные на разработку алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ, и оценку результатов паллиативного лечения у больных РМЖ и РПЖ.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику и проанализировать результаты паллиативного лечения больных раком молочной железы и простаты с клинически бессимптомными метастазами в кости.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-морфологическую характеристику опухолевого процесса у больных раком молочной железы и простаты с метастатическим поражением скелета.
2. Разработать алгоритм диагностики клинически бессимптомных костных метастазов при раке молочной железы и простаты с использованием остеосцинтиграфии и ОФЭКТ / КТ, и оценить его эффективность.
3. Изучить непосредственные результаты паллиативного лечения, включающего применение бисфосфонатов и гормональной терапии, у больных раком молочной железы и простаты с метастазами в кости.
4. Оценить качество жизни больных раком молочной железы и простаты с метастатическим поражением скелета.
5. Провести анализ выживаемости больных раком молочной железы и простаты с метастазами в кости.

Научная новизна

Впервые на основании анализа клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса и построения модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) показано, что на сроки выявления метастазов в кости при РМЖ оказывают влияние такие параметры, как стадия заболевания, размер первичной опухоли и степень злокачественности, а при РПЖ – стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА.

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики клинически бессимптомных КМ, включающий проведение ОСГ и ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза, что позволяет повысить частоту выявления вторичного поражения скелета у больных РМЖ и РПЖ до клинической манифестации.

На большом клиническом материале в сравнительном аспекте проведен анализ непосредственной эффективности паллиативного лечения с применением БФ и ГТ у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости. Показано, что при удовлетворительной переносимости проводимое лечение обеспечивает высокий объективный ответ у больных с метастатическим поражением скелета, при этом выживаемость больных с клинически бессимптомными КМ была статистически значимо выше, чем у больных с симптомными КМ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании изучения клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости выявлен ряд параметров по формированию групп больных с высоким риском развития КМ.

Разработана методика и определены показания для применения диагностического алгоритма, который в группе больных с высоким риском вторичного опухолевого поражения скелета позволяет повысить частоту выявления клинически бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.

В результате проведения паллиативного лечения у больных с метастазами в кости при РМЖ и РПЖ достигнут выраженный объективный ответ со стороны опухоли и отмечено статистически значимое увеличение выживаемости больных с бессимптомными КМ относительно больных с симптомными КМ.

Методология и методы исследования

В основе методологии диссертационной работы – современные теоретические и практические представления об особенностях метастатического поражения скелета у больных РМЖ и РПЖ, совершенствовании диагностики КМ и изучении результатов паллиативного лечения.

Диссертационное исследование выполнялось в 2 этапа с использованием диагностических, клинических, морфологических, аналитических и статистических методов.

На первом этапе (ретроспективное исследование, 69 больных) проведен анализ клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с симптомными КМ, которые были подтверждены при помощи ОСТ, КТ и ОФЭКТ / КТ. На основании полученных данных был разработан алгоритм диагностики бессимптомных КМ.

На втором этапе (проспективное исследование, 141 больной) изучена возможность выявления бессимптомных КМ с применением разработанного диагностического алгоритма в сравнении со стандартным подходом к диагностике вторичного поражения скелета. Учитывая разнонаправленность выявленных изменений, все больные были разделены на две группы: с бессимптомными КМ и с симптомными КМ. Далее была проведена оценка непосредственной эффективности и переносимости паллиативного лечения с использованием бисфосфонатов и гормональной терапии. Кроме того, изучено влияние проводимого лечения на качество жизни и выживаемость больных РМЖ и РПЖ с метастатическим поражением скелета.

Положения, выносимые на защиту

1. Сроки выявления метастатического поражения скелета у больных РМЖ зависят от стадии заболевания, размеров первичной опухоли и степени её злокачественности, в то время как у больных РПЖ от стадии опухолевого процесса, суммы баллов по шкале Глисона и уровня ПСА, при этом наиболее часто метастазы локализуются в костях таза и поясничном отделе позвоночника.
2. Разработанный алгоритм диагностики позволяет выявить вторичное поражение скелета до клинической манифестации и может быть использован для мониторинга течения заболевания у больных РМЖ и РПЖ.
3. Паллиативное лечение при удовлетворительной переносимости обеспечивает высокий объективный ответ и статистически значимо повышает выживаемость больных РМЖ и РПЖ с клинически бессимптомными метастазами в кости относительно больных с симптомными КМ.

Степень достоверности результатов

Достоверность проведенного исследования подтверждается достаточным числом больных, репрезентативностью выборки, высоким методологическим уровнем с использованием современных информативных методов исследования (клинико-морфологических и диагностических). Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой материала с использованием методов описательной, параметрической и непараметрической статистики.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XV, XVI и XVII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2014–2016 гг.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию КНИИиГПК «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины» (Киров, 2015 г.); XIII международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015 г.); объединенном заседании кафедр онкологии, общей, факультетской и госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (Киров, 2016 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер».

Полученные результаты исследования используются в процессе обучения студентов лечебного и педиатрического факультетов 5-го курса и клинических ординаторов на кафедре онкологии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет».

Публикации

По теме опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна и определения методологии исследования, непосредственном участии на этапах отбора больных, вошедших в исследование, проведении больным диагностических исследований, включая ОФЭКТ / КТ, оценке результатов исследования, их обработке, интерпретации, динамическом наблюдении за больными, а также подготовке научных публикаций и оформлении диссертации.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и указателя литературы, включающего 154 источника, из них 60 отечественных и 94 иностранных. Работа содержит 43 таблицы и 9 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования

Проведено ретро- и проспективное исследование по оптимизации диагностики и изучению результатов лечения больных раком молочной железы и простаты с клинически бессимптомными метастазами в кости. Работа выполнена на кафедре онкологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России с 2011 по 2015 гг. В основу работы были положены результаты наблюдений за 210 больными с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, из них 134 женщины с гормонально зависимым РМЖ и 76 мужчин с РПЖ I–III стадии. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

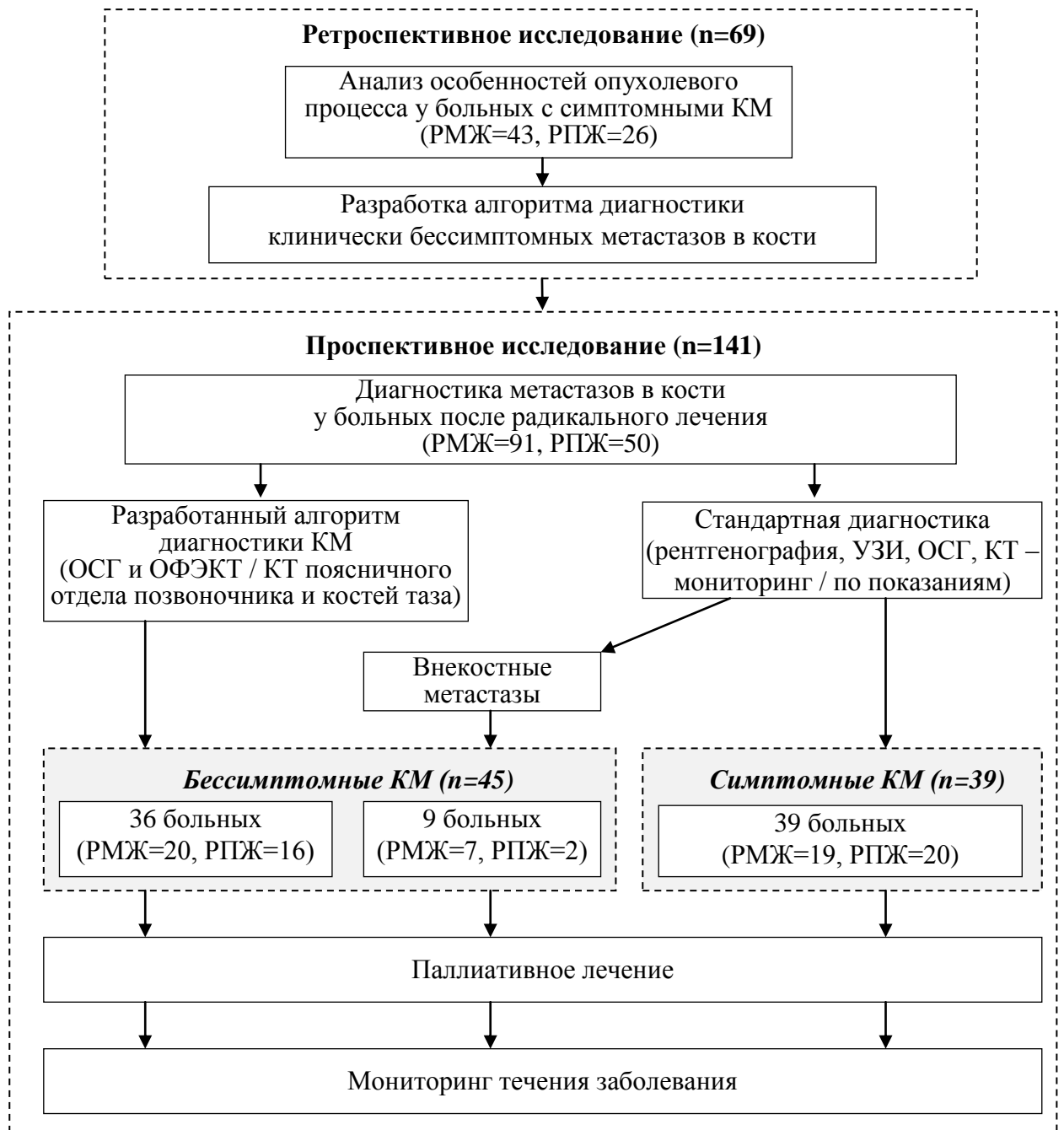


Рис. 1. Дизайн исследования

Ретроспективное исследование: проведен анализ клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса у 69 больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости, выявленными различными лучевыми методами (ОСГ, КТ, ОФЭКТ / КТ), на основании чего был разработан алгоритм диагностики бессимптомных КМ.

Перспективное исследование: Из 141 больных РМЖ и РПЖ, прошедших лечение по радикальной программе в соответствии со стадией заболевания, были сформированы 2 группы:

- с бессимптомными КМ – поражение скелета выявлено за счет разработанного диагностического алгоритма (36 больных) и в результате дообследования при обнаружении внекостных метастазов (9 больных);
- с симптомными КМ – при возникновении клинических проявлений (болевой синдром) поражение костей подтверждено стандартными лучевыми методами диагностики (39 больных).

Группы больных с бессимптомными и симптомными КМ были сопоставимы по возрасту и особенностям поражения скелета, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов паллиативного лечения.

Методы исследования

Исследование ОФЭКТ / КТ и сцинтиграфия скелета проводились при помощи комбинированной диагностической системы “AnyScan” фирмы Mediso (Венгрия), включающей в себя спиральный 16-ти срезовый компьютерный томограф (КТ), совмещенный с 2-х детекторной гамма-камерой. Достоверность метастатического поражения скелета оценивалась ретроспективно.

Компьютерная томография выполнялась с помощью 16-ти срезового аппарата «LightSpeed RT 16» фирмы General Electric Healthcare (США).

Для систематизации результатов проведенных сканирований скелет условно был разделен на 10 анатомических зон: кости черепа, шейный отдел позвоночника, ключицы и лопатки, проксимальные отделы плечевых костей, грудной отдел позвоночника, грудина, ребра, поясничный отдел позвоночника, кости таза и проксимальные отделы бедренных костей. При этом, независимо от количества вторичных опухолевых очагов в отдельной анатомической зоне, данное поражение расценивалось как одиночное.

Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса с определением параметров (ковариат), используемых в диагностическом алгоритме КМ, проводилась посредством ретроспективного анализа. Влияние ковариат на вероятность обнаружения КМ в определенные сроки оценивалось с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Проводился расчет коэффициента риска (КР) – отношение вероятности события (обнаружения КМ) для первой группы больных к вероятности наступления этого же события для второй группы больных.

Больные, радикально пролеченные по поводу РМЖ и РПЖ (n=141), состояли на диспансерном учете в КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер». При выявлении КМ проводилось паллиативное лечение: все больные получали бисфосфонаты (Зомета 4 мг 1 раз в 28 дней), при гормонально активном РМЖ – продолжалась гормонотерапия (смена Тамоксифена на Анастрозол 1 мг в день), при РПЖ – продолжалась антиандрогенная терапия (Бикалутамид 150 мг в день) и использовались аналоги гонадотропин-релизинг гормона (Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней). При наличии выраженного болевого синдрома по показаниям проводилась дистанционная лучевая терапия до СОД 30 Гр.

Оценка непосредственной эффективности паллиативного лечения проводилась через 3 месяца с использованием критериев RECIST 1.1. (у больных с литическими и смешанными КМ) и ВОЗ (у больных с бластическими КМ (WHO, 1979).

Переносимость паллиативного лечения оценивалась с использованием шкалы CTCAE v.4.0 (2010 г.).

Анализ качества жизни проведен через 3 месяца после начала паллиативного лечения с использованием опросников Европейской организации исследования и лечения рака (European Organization for Research and Treatment Cancer), специфичных для больных РМЖ – EORTC QLQ-BR23 и для больных РПЖ – EORTC QLQ-PR25.

Выживаемость больных после паллиативного лечения определялась по следующим критериям: медиана времени до прогрессирования, медиана общей выживаемости и 3-летняя выживаемость больных с КМ. Кривые наблюдаемой 3-летней выживаемости строились по методу Каплана–Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценивали по критерию Кокса-Ментела. Полученные данные обрабатывались с использованием офисной системы OpenOffice Calc и пакетов статистического анализа GraphPad Prism 6 Version 6.01 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных раком молочной железы и простаты с метастатическим поражением скелета

Изучение клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса проводилось посредством ретроспективного анализа данных 69 больных с симптомными КМ при РМЖ и РПЖ. Анализировались такие параметры как возраст, стадия заболевания, сроки выявления КМ, локализация, распространенность, тип и размеры КМ, а также дополнительные критерии: при РМЖ – размер первичной опухоли и степень злокачественности, при РПЖ – сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА (табл. 1).

Показано, что при РМЖ метастазы в кости чаще регистрировались в возрасте 45–59 лет (48,8%) при наличии II–III стадии (74,4%) с размерами

первичной опухоли 2–3 см (67,4%) и степенью злокачественности G III (46,5%), сроки выявления – от 23,2 до 51,3 мес.

Таблица 1 - Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости, абс.ч. (%)

| Параметры | | РМЖ (n=43) |
|-----------------------------|--------------|------------------------------------|
| Возраст | 18–44 | 5 (11,6) |
| | 45–59 | 21 (48,8) |
| | 60–74 | 17 (39,5) |
| | 75–90 | --- |
| Размер первичной опухоли | < 2 см | 3 (6,9) |
| | 2–3 см | 29 (67,4) |
| | > 3 см | 11 (25,6) |
| Степень злокачественности | G I | 6 (13,9) |
| | G II | 17 (39,5) |
| | G III | 20 (46,5) |
| Стадии и сроки выявления КМ | I | 2 (4,6) 38,9 (36,2–41,7) месс |
| | IIa | 9 (20,9) 36,1 (24,7–58,3) месс |
| | IIb | 12 (27,9) 35,7 (24,3–51,2) месс |
| | III | 20 (46,5) 32,6 (23,2–51,3) месс |
| Параметры | | РПЖ (n=26) |
| Возраст | 18–44 | --- |
| | 45–59 | 6 (23,1) |
| | 60–74 | 15 (57,7) |
| | 75–90 | 5 (19,2) |
| Уровень ПСА | до 20 нг/мл | 5 (19,2) |
| | 21–50 нг/мл | 19 (73,1) |
| | 51–100 нг/мл | 2 (7,7) |
| Сумма баллов по Глиссону | 2–6 баллов | 7 (26,9) |
| | 7 баллов | 10 (38,5) |
| | 8–10 баллов | 9 (34,6) |
| Стадии и сроки выявления КМ | II | 8 (30,8) 39,8 (25,7–54,2) месс |
| | III | 18 (69,2) 33,5 (22,6–47,3) месс |

При РПЖ метастазы в кости преобладали в возрасте 60–74 года (65%) с III стадией заболевания (69%), с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 (73,1%) и уровнем ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл (73,1%), сроки выявления – от 22,6 до 47,3 мес.

При анализе сроков развития КМ установлено, что при РМЖ и РПЖ со II и III стадией метастатическое поражение скелета происходит с 24-го месяца наблюдения, в связи с чем этот срок был выбран начальной точкой для поиска бессимптомных КМ. Анализ метастатического поражения скелета у больных с симптомными КМ представлен в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика поражения скелета у больных с симптомными КМ, абс.ч. (%)

| Критерии | | РМЖ (n=43) | РПЖ (n=26) |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------|
| Анатомическая зона скелета | Кости черепа | 10 (23,3) | 5 (19,2) |
| | Шейный отдел позвоночника | 4 (9,3) | 2 (7,7) |
| | Ключицы, лопатки | 3 (6,9) | 4 (15,4) |
| | Проксимальные отделы плечевых костей | 4 (9,3) | 2 (7,7) |
| | Грудной отдел позвоночника | 24 (55,8) | 14 (53,8) |
| | Грудина | 7 (16,3) | 5 (19,2) |
| | Рёбра | 13 (30,2) | 10 (38,4) |
| | Поясничный отдел позвоночника | 27 (62,8) | 16 (61,5) |
| | Кости таза | 31 (72,1) | 22 (84,6) |
| | Проксимальные отделы бедренных костей | 7 (16,3) | 5 (19,2) |
| Размеры КМ | < 1 см | 2 (4,6) | 1 (3,8) |
| | 1–3 см | 27 (62,8) | 14 (53,8) |
| | > 3 см | 14 (32,5) | 11 (42,3) |
| Тип КМ | Остеолитические | 15 (34,9) | 1 (3,8) |
| | Остеобластические | 4 (9,3) | 7 (26,9) |
| | Смешанные | 24 (55,8) | 18 (69,2) |
| Распространенность КМ | Единичные (1 зона) | 4 (9,3) | 2 (7,7) |
| | Множественные (≥ 2 зоны) | 39 (90,7) | 24 (92,3) |

Наиболее часто при РМЖ и РПЖ метастазы развивались в костях таза (72,1% и 84,6%), поясничном (62,8% и 61,5%) и грудном (55,8% и 53,8%)

отделах позвоночника соответственно. В большинстве случаев размеры КМ составили от 1 до 3 см – 27 (62,8%) больных РМЖ и 14 (53,8%) больных РПЖ. В большинстве случаев встречался смешанный тип КМ – 24 (55,8%) при РМЖ и 18 (69,2%) при РПЖ. При этом единичные метастазы были выявлены только у 4 (9,3%) больных РМЖ и у 2 (7,7%) больных РПЖ.

Алгоритм диагностики клинически бессимптомных костных метастазов при раке молочной железы и простаты

На основании исследования клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных с метастатическим поражением скелета были выделены параметры для разработки диагностического алгоритма: при РМЖ – возраст больных, стадия заболевания, размер первичной опухоли и степень злокачественности; при РПЖ – возраст больных, стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА. С целью оценки влияния перечисленных факторов на сроки выявления КМ были проведены статистические расчеты с построением модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Данные об оценке рисков выявления КМ у больных РМЖ и РПЖ представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Результаты построения модели пропорциональных рисков выявления КМ у больных РМЖ и РПЖ

| Переменные в уравнении | ЗНО | | Ковариаты | | | |
|------------------------------------|---------|---------|-------------------------|--------|---------------------------|-------|
| | РМЖ | Возраст | Размер опухоли | Стадия | Степень злокачественности | |
| | РПЖ | | Сумма баллов по Глисона | | ПСА | |
| В (коэффициент регрессии) | РМЖ | - 0,020 | 0,258 | 1,120 | 0,773 | |
| | РПЖ | - 0,009 | 0,518 | 2,013 | 0,067 | |
| S.E. (стандартная ошибка) | РМЖ | 0,014 | 0,095 | 0,359 | 0,293 | |
| | РПЖ | 0,031 | 0,208 | 0,616 | 0,293 | |
| Wald (тест Вальда) | РМЖ | 2,131 | 7,407 | 9,730 | 6,967 | |
| | РПЖ | 0,095 | 6,216 | 10,686 | 6,967 | |
| Df (степень свободы) | РМЖ | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | РПЖ | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| P (значимость) | РМЖ | 0,144 | 0,006 | 0,002 | 0,008 | |
| | РПЖ | 0,758 | 0,013 | 0,001 | 0,008 | |
| Exp (B) или коэффициент риска (КР) | РМЖ | 0,980 | 1,294 | 3,065 | 2,167 | |
| | РПЖ | 0,991 | 1,679 | 7,488 | 2,167 | |
| 95,0% CI для Exp (B) | Нижняя | РМЖ | 0,953 | 1,075 | 1,516 | 1,220 |
| | | РПЖ | 0,932 | 1,117 | 2,239 | 1,220 |
| | Верхняя | РМЖ | 1,007 | 1,558 | 6,195 | 3,848 |
| | | РПЖ | 1,052 | 2,524 | 25,039 | 3,848 |

Согласно данным проведенного анализа, по завершении 24-х месяцев наблюдения у 13 (30,2%) из 43 больных РМЖ и у 7 (26,9%) из 26 больных РПЖ были диагностированы КМ. При выявлении КМ в указанные сроки больные РМЖ (n=13) имели IIb–III стадию заболевания, размеры первичной опухоли 2–3 см и степень злокачественности G III; в свою очередь больные РПЖ (n=7) имели III стадию заболевания, сумму баллов по шкале Глисона ≥ 7 , а также уровень ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл. В остальных случаях у 30 (69,8%) больных РМЖ и у 19 (73,1%) больных РПЖ ковариаты были другими и КМ диагностировались в более поздние сроки наблюдения.

Таким образом, представленные данные указывают на статистически значимое влияние на развитие события (КМ) таких ковариат, как стадия заболевания, степень злокачественности и размер первичной опухоли (при РМЖ), а также стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА (при РПЖ).

Результаты, полученные при построении модели пропорциональных рисков, были положены в основу для разработки алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ у больных, радикально пролеченных по поводу РМЖ и РПЖ (рис. 2). В связи с тем, что возраст больных не влиял на риск выявления КМ, данный критерий из анализа был исключен.

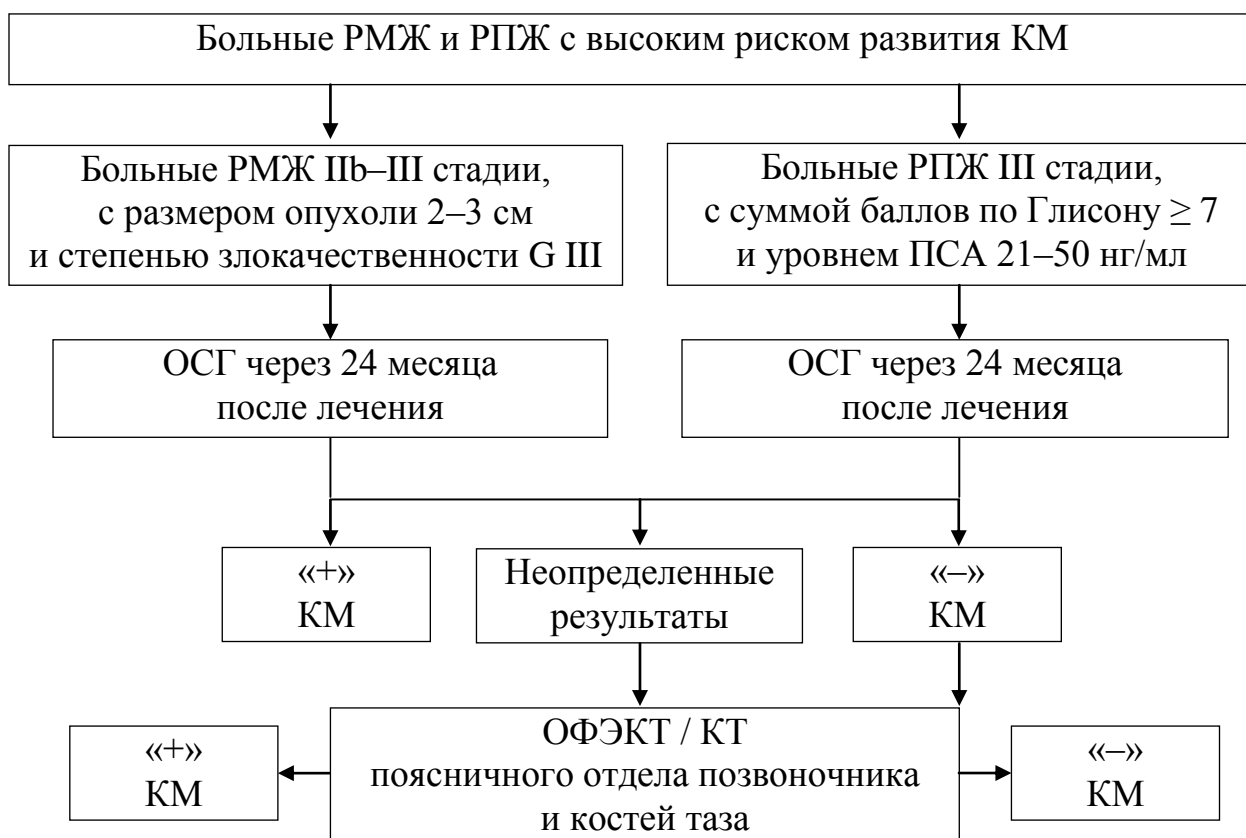


Рис. 2. Алгоритм диагностики клинически бессимптомных КМ у больных РМЖ и РПЖ

Применение алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ у больных после радикального лечения по поводу РМЖ и РПЖ

При проведении проспективного исследования, включающего радикально пролеченных больных РМЖ и РПЖ (n=141), в результате обследования у 20 (22%) из 91 больных РМЖ и у 16 (32%) из 50 больных РПЖ были выявлены бессимптомные КМ. Следует отметить, что с помощью ОСГ метастазы в кости были выявлены только у 7 (7,7%) больных РМЖ и у 4 (8%) больных РПЖ, в то время как дополнительное применение ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза позволило выявить КМ еще у 13 (14,3%) больных РМЖ и 12 (24%) больных РПЖ.

В соответствии с предложенным алгоритмом диагностики (рис. 2) из общего числа больных РМЖ и РПЖ были выбраны пациенты с высоким риском развития КМ – 45 (49,5%) из 91 больных РМЖ и 42 (84%) из 50 больных РПЖ. При проведении ОСГ и ОФЭКТ / КТ у данной категории больных были подтверждены бессимптомные КМ у 20 (44,4%) из 45 больных РМЖ и 16 (38,1%) из 42 больных РПЖ. Таким образом, было показано, что применение разработанного диагностического алгоритма в группе больных с высоким риском вторичного опухолевого поражения скелета позволило повысить частоту выявления бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.

Кроме того, у 7 (7,7%) больных РМЖ и 2 (4%) больных РПЖ бессимптомные КМ были диагностированы при стандартном дообследовании, которое проводилось при выявлении внекостных метастазов различных локализаций.

В целом, в результате применения разработанного алгоритма диагностики и стандартных обследований метастазы в кости без клинических проявлений были выявлены у 27 (29,7%) больных РМЖ и 18 (36%) больных РПЖ, которые составили группу больных с бессимптомными КМ (n=45).

При анализе бессимптомных КМ по типам поражения костной ткани установлено, что при РМЖ наиболее часто встречались литические КМ – 17 (63%), а при РПЖ преобладали бластические КМ – 16 (88,9%). В то же время при симптомных КМ у больных РМЖ и РПЖ (табл. 2) в подавляющем большинстве регистрировались смешанные типы КМ – 24 (55,8%) и 18 (69,2%) соответственно. Выявленные отличия в типах поражения костной ткани были обусловлены, по нашему мнению, более ранними сроками диагностики бессимптомных КМ.

В процессе динамического наблюдения при развитии клинических проявлений (болевого синдром) по данным стандартного обследования скелета метастазы в кости были диагностированы у 19 (20,9%) больных РМЖ и у 20 (40%) больных РПЖ, которые составили группу больных с симптомными КМ (n=39).

В остальных случаях у 45 (49,5%) больных РМЖ и 12 (24%) больных РПЖ в течение всего периода наблюдения метастатического поражения скелета зафиксировано не было.

Непосредственные результаты паллиативного лечения больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости

При оценке непосредственной эффективности паллиативного лечения было показано, что полной регрессии не было достигнуто ни в одной группе больных. При РМЖ с бессимптомными КМ объективный ответ (табл. 4) на проводимое лечение получен у 19 (70,4%) больных, включая частичную регрессию – 11 (40,7%) и стабилизацию – 8 (29,6%). У больных РМЖ с симптомными КМ объективный ответ зафиксирован в 12 (63,2%) случаях, из них частичная регрессия составила – 4 (21,1%) случая и стабилизация – 8 (42,1%). В результате проведения паллиативного лечения при РПЖ с бессимптомными КМ объективный ответ достигнут у 13 (72,2%) больных, из них у 5 (27,8%) была подтверждена частичная регрессия и у 8 (44,4%) – стабилизация. В то же время у больных РПЖ с симптомными КМ объективный ответ получен в 12 (60%) случаях, включая частичную регрессию – 5 (25%) и стабилизацию – 7 (35%). Несмотря на то, что результаты лечения были лучше у больных РМЖ и РПЖ с бессимптомными КМ, чем с симптомными КМ, статистической достоверности между сравниваемыми группами получено не было ($p>0,05$).

Таблица 4 - Непосредственная эффективность паллиативного лечения
больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости, абс.ч. (%)

| Эффект лечения | Больные с бессимптомными КМ (n=45) | | Больные с симптомными КМ (n=39) | |
|--------------------------|--|---------------|---------------------------------------|---------------|
| | РМЖ (n=27) | РПЖ (n=18) | РМЖ (n=19) | РПЖ (n=20) |
| Частичная регрессия (ЧР) | 11 (40,7) | 5 (27,8) | 4 (21,1) | 5 (25) |
| Стабилизация (С) | 8 (29,6) | 8 (44,4) | 8 (42,1) | 7 (35) |
| Прогрессирование | 8 (29,6) | 5 (27,8) | 7 (36,8) | 8 (40) |
| Объективный ответ (ЧР+С) | 19 (70,4) | 13 (72,2) | 12 (63,2) | 12 (60) |

При анализе результатов эффективности паллиативного лечения в зависимости от типа КМ было показано, что у больных РМЖ (n=46) и РПЖ (n=38) объективный ответ был выше при бластических метастазах – 81,3% и 71,4%, чем при литических – 60,9% и 50%, а также смешанных очагах поражения – 57,1% и 50% соответственно.

При проведении паллиативного лечения в группах с бессимптомными и симптомными КМ из нежелательных реакций у больных РМЖ (n=46) наиболее часто встречались: гипертермия – 6 (13%), приливы – 4 (8,7%), сухость во влагалище – 4 (8,7%) и анемия – 4 (8,7%). При РПЖ во время паллиативной терапии у больных в обеих группах (n=38) были зафиксированы следующие побочные явления: гинекомастия – 6 (15,8%), снижение либидо 5 (13,2%), эректильная дисфункция – 5 (13,2%),

гипертермия – 5 (13,2%), тошнота и рвота – 4 (10,5%). Следует отметить, что у всех больных РМЖ и РПЖ паллиативное лечение переносилось удовлетворительно, нежелательные явления соответствовали I–II степени токсичности и значимых отличий в сравниваемых группах не имели ($p>0,05$).

Качество жизни больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости при проведении паллиативного лечения

До начала паллиативного лечения у больных РМЖ с симптомными КМ низкие показатели качества жизни (КЖ) по функциональным и симптоматическим шкалам были обусловлены наличием диссеминированного опухолевого процесса, болевым синдромом, а также депрессивным состоянием вследствие информирования больного о диагнозе, вариантах и сроках планируемого лечения. Так, при анализе функциональных шкал установлено, что “внешний вид” больных составил $43,2\pm 3,1\%$, “восприятие будущих возможностей” – $49,1\pm 3,1\%$, “сексуальная функция” и “сексуальная удовлетворенность” – $59,3\pm 3,3\%$ и $38,2\pm 7,6\%$ соответственно; из симптоматических шкал особо следует отметить “симптомы со стороны молочной железы” – $14,7\pm 0,9\%$ и “симптомы со стороны верхней конечности” – $27,2\pm 3,9\%$. При выявлении бессимптомных КМ у больных РМЖ показатели КЖ были несколько выше, однако статистической значимости получено не было ($p>0,05$).

Через 3 месяца после начала паллиативной терапии у больных РМЖ с симптомными КМ показатели КЖ остаются практически прежними в сравнении с данными до начала лечения ($p>0,05$), за исключением показателя “побочные эффекты лечения”, который значимо повысился с $11,3\pm 1,5\%$ до $14,2\pm 1,2\%$ ($p<0,05$). При оценке КЖ у больных РМЖ с бессимптомными КМ были получены аналогичные результаты, включая повышение “побочных эффектов лечения” с $8,4\pm 0,7\%$ до $14,1\pm 1,2\%$ ($p<0,05$). Однако, при сравнении показателя “побочные эффекты лечения” между группами достоверной разницы получено не было ($p>0,05$).

У больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества жизни до начала паллиативного лечения также были низкими, что объясняется распространенным опухолевым процессом и наличием болевого синдрома. При оценке КЖ по функциональным шкалам показано, что “сексуальная активность” и “сексуальное функционирование” составили $74,6\pm 3,3\%$ и $19,1\pm 5,6\%$ соответственно, а “урологические” и “кишечные” симптомы – $36,4\pm 2,5\%$ и $36,4\pm 2,5\%$ соответственно. В группе больных РПЖ с бессимптомными КМ показатели качества жизни были сопоставимы ($p>0,05$).

По прошествии 3-х месяцев лечения установлено, что в группе больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества жизни существенно не изменились относительно исходных данных ($p>0,05$), за исключением того, что значимо снизились “урологические” симптомы – с $36,4\pm 2,5\%$ до $20,5\pm 1,8\%$ и повысились “симптомы, связанные с лечением” – с $20,3\pm 1,5\%$ до

25,1±1,7% ($p<0,05$). При анализе показателей качества жизни у больных РПЖ с бессимптомными КМ зафиксированы подобные результаты, в том числе снижение “урологических” симптомов – с 32,0±2,3% до 17,1±1,6% и повышение “симптомов, связанных с лечением” – с 18,5±0,9% до 22,61±1,2% ($p<0,05$).

Выживаемость больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости

Основным критерием оценки эффективности лечения является выживаемость онкологических больных. Для анализа выживаемости были прослежены исходы паллиативного лечения у 84 больных РМЖ и РПЖ с метастатическим поражением скелета.

Медиана времени наблюдения составила 27,4 месяцев (6–57 мес.). На протяжении всего периода наблюдения 19 (41,3%) из 46 больных РМЖ и 16 (42,1%) из 38 больных РПЖ умерло в связи с прогрессированием основного заболевания. Стабилизация заболевания за время наблюдения отмечена у 3 (6,5%) из 46 больных РМЖ и у 10 (26,3%) из 38 пациентов с РПЖ.

Медиана времени до прогрессирования у больных РМЖ в группе с бессимптомными КМ составила 15 мес (95% ДИ: 6–30 мес) и была значимо выше ($p=0,003$), чем в группе с симптомными КМ – 8 мес (95% ДИ: 3–22 мес) (рис. 3).

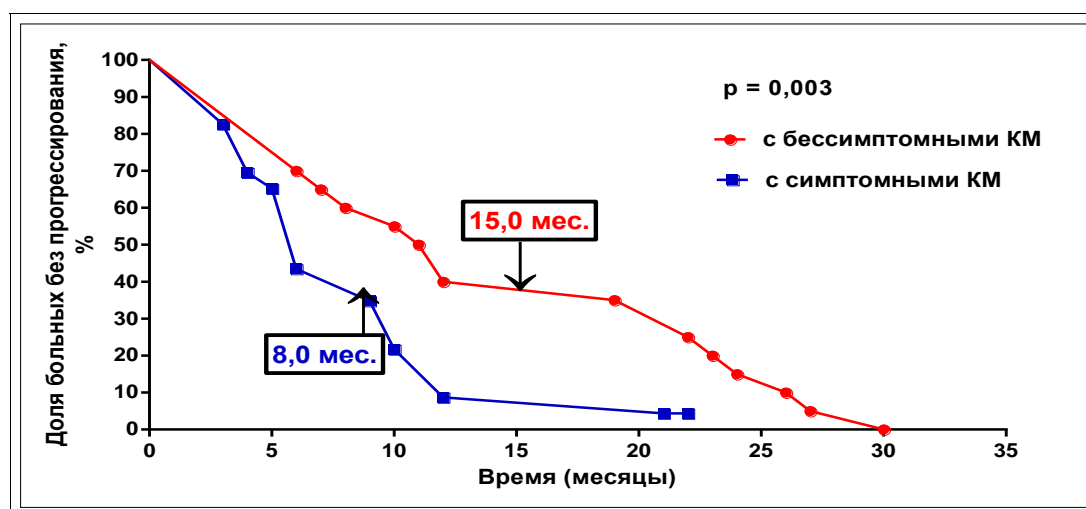


Рис. 3. Медиана времени до прогрессирования у больных РМЖ с КМ

Медиана общей выживаемости больных РМЖ в группе с бессимптомными КМ также была достоверно выше ($p=0,002$) и составила 31,5 мес (95% ДИ: 6–57 мес) против 18,2 мес в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–46 мес) (рис. 4).

У больных РПЖ медиана времени до прогрессирования в группе с бессимптомными КМ составила 18 мес (95% ДИ: 3–49 мес) и была достоверно выше ($p=0,01$) относительно группы с симптомными КМ – 8,6 мес (95% ДИ: 3–23 мес) (рис. 5). Медиана общей выживаемости больных РПЖ в группе с бессимптомными КМ также была значимо выше ($p=0,03$) и

составила 33,6 мес (95% ДИ: 18–53 мес) против 25,2 мес в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–54 мес) (рис. 6).

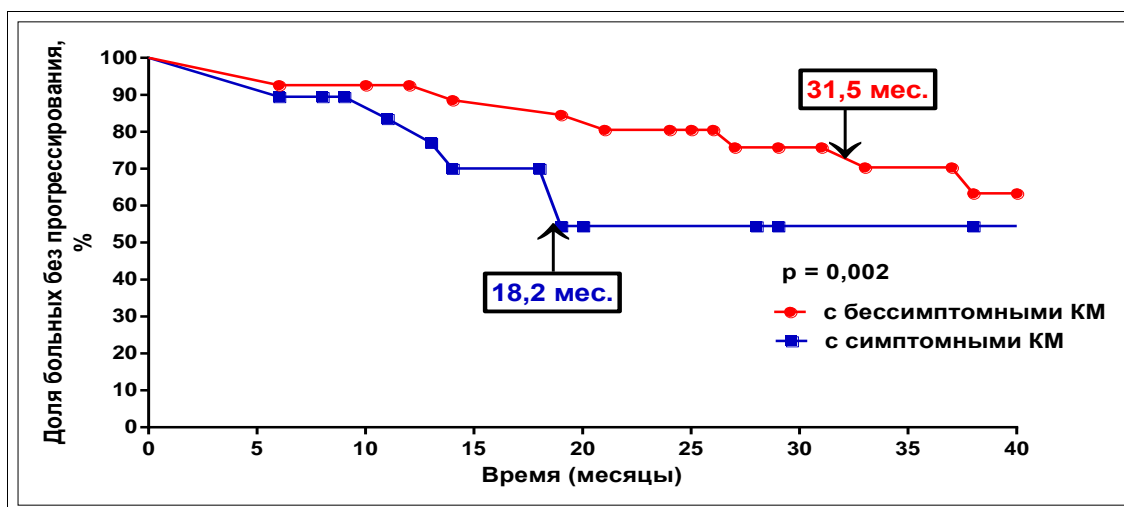


Рис. 4. Медиана общей выживаемости больных РМЖ с КМ

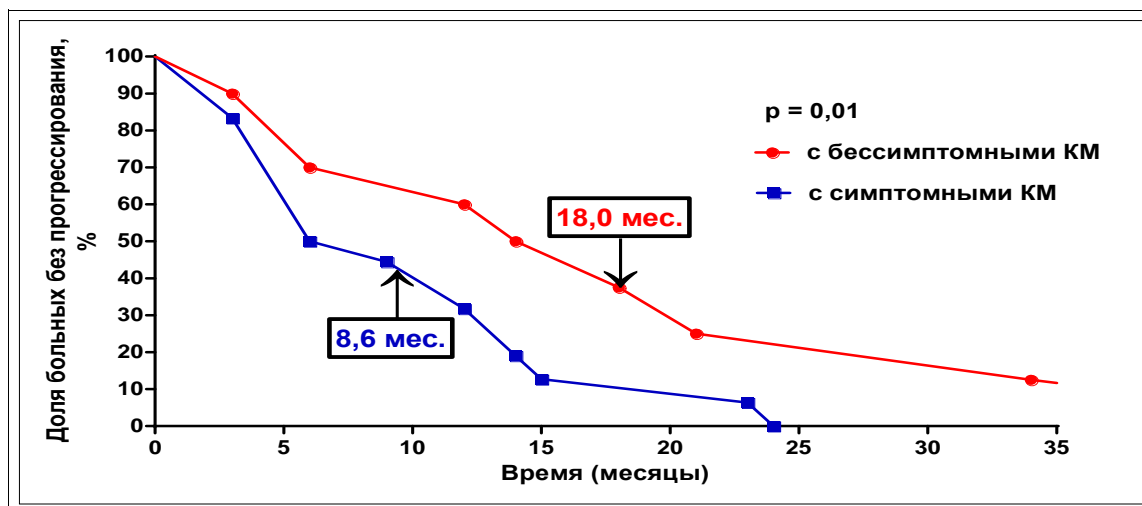


Рис. 5. Медиана времени до прогрессирования у больных РПЖ с КМ

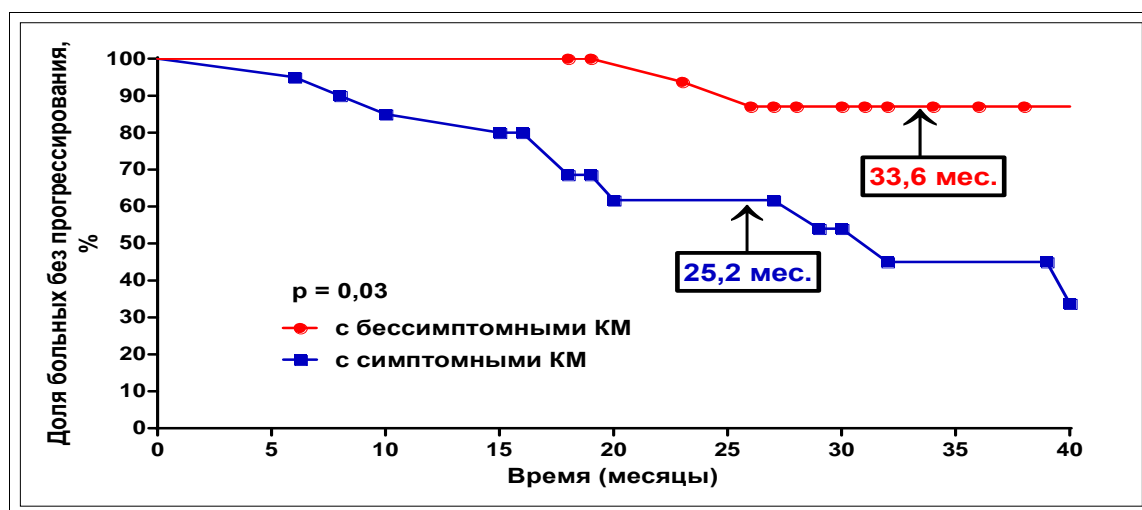


Рис. 6. Медиана общей выживаемости больных РПЖ с КМ

При анализе результатов паллиативного лечения было показано, что выживаемость больных РМЖ и РПЖ в группе с бессимптомными КМ была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе с симптомными КМ (табл. 5). Так, показатели 3-летней выживаемости при РМЖ с бессимптомными и симптомными КМ составили $70,4 \pm 8,7\%$ и $52,6 \pm 11,4\%$ соответственно, а при РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ – $88,9 \pm 7,4\%$ и $45,0 \pm 11,1\%$ соответственно.

Таблица 5 - Выживаемость больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости ($X \pm m$)

| Выживаемость | С бессимптомными КМ | | С симптомными КМ | |
|--------------|---------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| | РМЖ (n=27) | РПЖ (n=18) | РМЖ (n=19) | РПЖ (n=20) |
| 1-летняя | $92,6 \pm 5,0$ | $100,0 \pm 1,0$ | $84,2 \pm 8,3$ | $85,0 \pm 7,9$ |
| 2-летняя | $81,5 \pm 7,4$ | $94,4 \pm 5,4$ | $68,4 \pm 10,6$ | $61,7 \pm 10,9$ |
| 3-летняя | $70,4 \pm 8,7$ | $88,9 \pm 7,4$ | $52,6 \pm 11,4$ | $45,0 \pm 11,1$ |

Таким образом, в результате проведенной работы на основании анализа клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости был разработан алгоритм диагностики, направленный на выявление клинически бессимптомных КМ, а своевременно назначенное паллиативное лечение с использованием БФ и ГТ позволило значимо улучшить выживаемость данной категории больных.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто в период 2-летнего наблюдения КМ развиваются у больных гормонально зависимым РМЖ IIb–III стадии с размерами первичной опухоли 2–3 см и степенью злокачественности G III, у больных РПЖ – при наличии III стадии с суммой баллов по шкале Глисона ≥ 7 и уровнем ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл.
2. Разработан диагностический алгоритм для выявления бессимптомных метастазов в кости у больных РМЖ и РПЖ с применением ОСГ и ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза, позволяющий повысить частоту выявления клинически бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.
3. При удовлетворительной переносимости паллиативного лечения, включающего применение бисфосфонатов и гормональной терапии, объективный ответ у больных РМЖ и РПЖ с бессимптомными КМ составил 70,4% и 72,2% соответственно и был выше, чем у больных РМЖ и РПЖ с симптомными КМ – 63,2% и 60% соответственно, однако статистической достоверности получено не было ($p > 0,05$).
4. Качество жизни больных с бессимптомными КМ в процессе паллиативного лечения остается прежним в сравнении с исходными данными ($p > 0,05$), кроме достоверного повышения показателя “побочные

эффекты лечения” при РМЖ с $8,4 \pm 0,7\%$ до $14,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), а при РПЖ – снижения “урологических” симптомов с $32,0 \pm 2,3\%$ до $17,1 \pm 1,6\%$ и повышения “симптомов, связанных с лечением” с $18,5 \pm 0,9\%$ до $22,61 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$). Межгрупповых отличий не получено ($p > 0,05$).

5. Выживаемость больных с бессимптомными КМ статистически значимо выше, чем у больных с симптомными КМ ($p < 0,05$): при РМЖ – медиана времени до прогрессирования – 15 мес против 8 мес, медиана общей выживаемости – 31,5 мес против 18,2 мес, 3-летняя выживаемость – $70,4 \pm 8,7\%$ против $52,6 \pm 11,4\%$; при РПЖ – данные показатели составили 18 мес против 8,6 мес, 33,6 мес против 25,2 мес и $88,9 \pm 7,4\%$ против $45,0 \pm 11,1\%$ соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным гормонально зависимым РМЖ и РПЖ с высоким риском развития КМ через 24 месяца после завершения радикального лечения показано применение разработанного диагностического алгоритма с целью выявления бессимптомных метастазов в кости, оценки эффективности лечения, а также для динамического наблюдения за данной категорией больных. Разработанный и апробированный в клинике алгоритм диагностики может быть рекомендован для практического применения в онкологических учреждениях Российской Федерации.
2. С целью повышения объективного ответа при вторичном опухолевом поражении скелета и увеличения выживаемости больных РМЖ и РПЖ с клинически бессимптомными метастазами в кости целесообразно проведение паллиативного лечения, включающего применение БФ и ГТ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Глушков, Е.А. Механизмы формирования костных метастазов солидных опухолей: поиск терапевтических мишеней [Текст] / А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова, М.Ю. Попов, С.А. Кисличко, Е.А. Глушков // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2014. – № 3. – С. 48-54.
2. Глушков, Е.А. ОФЭКТ / КТ в диагностике костных метастазов рака молочной и предстательной желез [Текст] / Е.А. Глушков, М.С. Рамазанова // Сборник трудов XV всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 15–17 апреля 2014 г., г. Киров. – С. 388.
3. Глушков, Е.А. Эффективность ОФЭКТ / КТ в обнаружении метастазов в кости при раке молочной и предстательной желез [Текст] / Е.А. Глушков, А.Г. Кисличко // Сборник трудов XVI всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 15–17 апреля 2015 г., г. Киров, 2015. – С. 281.

4. Глушков, Е.А. ОФЭКТ / КТ в обнаружении метастазов в кости при раке молочной и предстательной желез [Текст] / Е.А. Глушков // Сборник трудов XIII международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований», 29–30 апреля 2015 г., г. Москва. – С. 102-105.
5. Глушков, Е.А. Диагностические возможности совмещенной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с компьютерной томографией в обнаружении метастазов в кости при раке молочной и предстательной желез [Текст] / Е.А. Глушков, А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова, Н.М. Поздеев // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию КНИИиГПК «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины», 6–7 октября 2015 г., г. Киров. – С. 249-250.
6. Глушков, Е.А. Эффективность ОФЭКТ / КТ в обнаружении костных метастазов при раке молочной железы и простаты [Текст] / Е.А. Глушков, А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №6. – С. 19-25.
7. Глушков, Е.А. Вклад в выживаемость и качество жизни ОФЭКТ / КТ при выявлении метастазов в кости у больных раком молочной железы и предстательной железы [Текст] / Е.А. Глушков, А.Г. Кисличко, М.С. Рамазанова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2015. – № 4. – С. 34-37.
8. Глушков, Е.А. Анализ отдаленных результатов ОФЭКТ / КТ диагностики метастазов в кости рака молочной железы и предстательной железы [Текст] / Е.А. Глушков // Сборник трудов XVII всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 13–15 апреля 2016 г., г. Киров. – С. 205-206.
9. Глушков, Е.А. Возможности позитронно-эмиссионной томографии в диагностике метастатического рака молочной железы [Текст] / М.С. Рамазанова, А.Г. Кисличко, Е.А. Глушков // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 262-267.
10. Глушков, Е.А. ОФЭКТ / КТ в диагностике вторичного опухолевого поражения костей [Текст] / Е.А. Глушков, А.Г. Кисличко // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – № 5. – С. 82-88.
11. Глушков, Е.А. Результаты лечения симптомных и бессимптомных костных метастазов при раке молочной и предстательной желез [Текст] / Е.А. Глушков, Н.А. Никитин, А.Г. Кисличко // Вятский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 4-7.

Список используемых сокращений

| | |
|------------|---|
| БФ | – бисфосфонаты |
| ГТ | – гормональная терапия |
| КМ | – костные метастазы |
| КТ | – компьютерная томография |
| ОСГ | – остеосцинтиграфия |
| ОФЭКТ / КТ | – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией |
| РМЖ | – рак молочной железы |
| РПЖ | – рак предстательной железы |