

Опыт выявления и лечения больных раком легкого с метастазами в кости

В.Е. Каллистов¹, А.П. Николаев², М.Д. Алиев², С.В. Одинцов¹, А.В. Юдин³
¹ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,
²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ³Главное медицинское управление УД Президента РФ

Костная система является "излюбленным" местом локализации метастазов некоторых злокачественных опухолей. С учетом частоты метастазирования в кости и удельного веса в структуре онкологической заболеваемости одним из особо «значимых» является рак легкого (РЛ). Возможности постоянного наблюдения пациентов и длительного мониторинга больных РЛ в «Центральной клинической больнице» позволили провести исследование динамики развития заболевания от момента диагностики РЛ до появления метастазов в кости и последующего их лечения с изучением эффективности консервативного лечения у данных пациентов. За 1985–2008 гг. в Центральной клинической больнице находились на обследовании и лечении 1229 больных РЛ. Средний возраст заболевших составил 71,3 года, минимальный возраст – 35 лет, а максимальный – 89 лет. Своевременная диагностика РЛ (I+II стадия) составила 44,6%. Вклад хирургического метода лечения наиболее значим при I и II стадиях заболевания. Значимость химиотерапии возрастает с увеличением стадии заболевания. Роль лучевой терапии особенно велика при лечении пациентов с III стадией заболевания. Для определения наиболее вероятных сроков выявления костных метастазов РЛ рассчитан средний период до их установления при различных стадиях первичной опухоли. При I стадии он составил 22,0 (29,3–33,1) мес, что соответствует 1,8 года; при II стадии – 17,8 (21,5–29,2) мес, что соответствует 1,4 года; при III стадии – 10,6 (6,5–19,2) мес, или 0,9 года.

Ключевые слова: рак легкого, метастазы в кости.

In some malignant tumors the skeletal system is "a favourite place" for metastasis location. Lung cancer (LC) is one of the most "meaningful" in this list if to consider incidence of metastatic invasion into bones and specific weight of this disease in the structure of oncological pathologies. Having a possibility of permanent and long-lasting follow-up of LC patients in the Central Clinical Hospital the authors could study dynamics of the abovementioned disease from the moment of its diagnostics till metastasizing into bones. They could also assess effectiveness of conservative treatment of this pathology in this group of patients. 1 229 patients with lung cancer were treated in the Central Clinical Hospital during 1985-2008. Average age was 71.3 (range 35–89). Timely revealing of the disease (LC stages I+II) was recorded in 44.6%. Effectiveness of surgical treatment is the most evident at stages I and II. Importance of chemotherapeutic treatment increases with disease progressing. Radial therapy is especially important in treating LC patients at stage III of their disease. To determine the most probable terms of revealing bone metastases in LC patients the authors have calculated an average period for bone metastases diagnosing depending on the primary tumor stage. For the first stage it was 22.0 (29.3–33.1) months (1.8 years); for stage II – 17.8 (21.5–29.2) months (1.4 years); for stage III – 10.6 (6.5–19.2) months (0.9 years).

Введение

Костная система является «излюбленным» местом локализации метастазов некоторых злокачественных опухолей. С учетом частоты метастазирования в кости и удельного веса в структуре онкологической заболеваемости одним из особо «значимых» является рак легкого (РЛ) [1, 4]. Метастазы РЛ в кости имеют в основном остеолитический характер. При мелкоклеточном раке костные метастазы чаще характеризуются множественностью поражения и наличием метастазов в лимфоузлах или других органах [2, 3]. При плоскоклеточном раке и аденокарциноме нередко встречаются и солитарные метастазы в костях [1].

Характер поражения и гистологическая природа опухоли оказывают влияние как на прогноз заболевания, так и на выбор тактики лечения. Возможности постоянного наблюдения пациентов и длительного мониторинга больных РЛ в «Центральной клинической больнице» позволили провести исследование динамики развития заболевания от момента диагностики РЛ до появления метастазов в кости и последующего их лечения с изучением эффективности лечения у данных пациентов.

Материалы и методы

За 1985–2008 гг. в Центральной клинической больнице находилось на обследовании и лечении 1229 больных РЛ. Средний возраст заболевших составил 71,3 года, минимальный возраст – 35 лет, а максимальный – 89 лет.

Таблица 1

Распределение больных РЛ по степени распространения процесса, ЦКБ, 1985–2008 гг.

Показатели	Всего больных	Стадия			
		I	II	III	IV
Абсолютное число	1229	245	304	296	384
% ко всем случаям	100	19,9	24,7	24,1	31,1

Из этого числа больных у 120 (9,8%) пациентов были выявлены метастазы в кости. При длительном наблюдении установлено, что метастазы в кости были диагностированы при всех стадиях РЛ.

Своевременная диагностика РЛ (I+II стадия) составила 44,6% (табл. 1).

В общем числе больных РЛ наибольшую долю составляют лица 70–79 лет (37,3% мужчин и 35,2% женщин). Отметим, что 56% заболеваний РЛ были выявлены у лиц 70 лет и старше. В целом возрастное распределение заболевших следующее: до 70 лет – 45%, 70–79 лет – 37%, 80 лет и старше – 18%. Центральный рак составил 46,7%, периферический – 53,3%.

Результаты и обсуждение

Основным методом лечения больных РЛ при всех стадиях заболевания являлся комбинированный (табл. 2).

Таблица 2

Лечение первичных больных раком легкого в ЦКБ в 1985–2008 гг. в зависимости от стадии процесса (N=1229)

Лечение	Всего больных	Стадия			
		I	II	III	IV
Хирургическое	252	140	78	24	10
Комбинированное	315	21	124	115	55
Лекарственное	141	12	18	38	72
Лучевое	75	-	3	24	48
Симптоматика, уход, отказ	446	72	81	94	199
Всего...	1229	245	304	296	384

Таблица 3

Вклад различных методов лечения в общую структуру лечения первичных больных РЛ в ЦКБ в 1985–2008 гг. в зависимости от стадии процесса (в %)

Лечение	Всего больных	Стадии			
		I	II	III	IV
Хирургическое	36,2	61,3	57,9	47,9	16,3
Химиотерапия	41,0	13,9	29,7	63,4	69,8
Лучевое	15,9	5,1	21,4	31,5	13,9

Значительное число пациентов при РЛ (36,3%) получили только симптоматическую терапию.

Вклад хирургического метода лечения наиболее значим при I и II стадиях заболевания. Значимость химиотерапии очень четко возрастает с увеличением стадии заболевания. Роль лучевой терапии особенно велика при лечении пациентов с III стадией заболевания (табл. 3).

Метастазы в кости выявлены у 120 (9,8%) больных, метастазы в висцеральные органы – у 533 пациентов (43,4%) (рис. 1). Наиболее частой локализацией метастазов явились пояснично-крестцовый отдел позвоночника и кости таза. Солитарные метастазы отмечены у 28 пациентов, множественные – у 92 больных. Источником

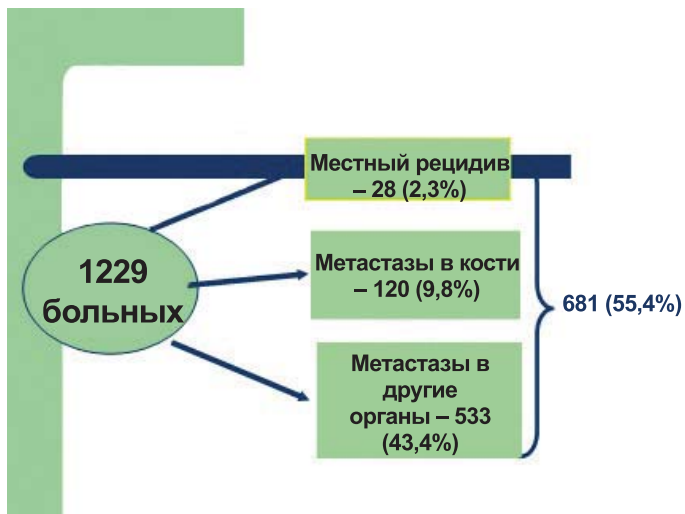


Рис. 1. Результаты лечения первичных больных раком легкого (1980–2004 г.).

костных метастазов наиболее часто являлся мелкоклеточный рак легкого (в 55,8% случаев), реже – железистый и плоскоклеточный. Средний возраст больных с метастазами в кости – 72,6 года.

Средний период до определения метастазов в кости у больных с I–III стадией составил 16,2 (9,9–22,1) мес, что соответствует 1,4 года.

Для определения наиболее вероятных сроков выявления костных метастазов РЛ рассчитан средний период до их установления при различных стадиях первичной опухоли. При I стадии он составил 22,0 (29,3–33,1) мес, что соответствует 1,8 года, при II стадии – 17,8 (21,5–29,2) мес, что соответствует 1,4 года, при III стадии – 10,6 (6,5–19,2) мес, или 0,9 года.

Основным методом лечения костных метастазов при РЛ являлась химиотерапия на основе препаратов платины (цисплатин + гемцитабин, цисплатин + паклитаксел либо цисплатин + винарельбин). При наличии множественных метастазов РЛ в кости, особенно сопровождающихся болевым синдромом, использовали бифосфонаты, такие как золема (4 мг 1 раз в 28 дней) либо аредия (90 мг 1 раз в 28 дней). При упорном болевом синдроме проводилась симптоматическая лучевая терапия. Хирургическое лечение метастатического РЛ в кости было выполнено 2 больным при локализации солитарных метастазов в ребре (1 больной) и плечевой кости (1 пациент).

При генерализации мелкоклеточного рака в качестве 1-й линии лечения чаще проводилась химиотерапия цисплатином + эпозидом, 2-й линии – по схеме CAV (циклофосфамид + доксорубин + винкристин), далее назначали комбинацию карбоплатин + паклитаксел либо

Таблица 4

Наблюдаемая выживаемость больных РЛ после установления костных метастазов по возрастным группам, %

Выживаемость	Возрастные группы		
	до 50 лет	50–59 лет	60 лет и старше
1-летняя	23	25	21
3-летняя	7	9	6

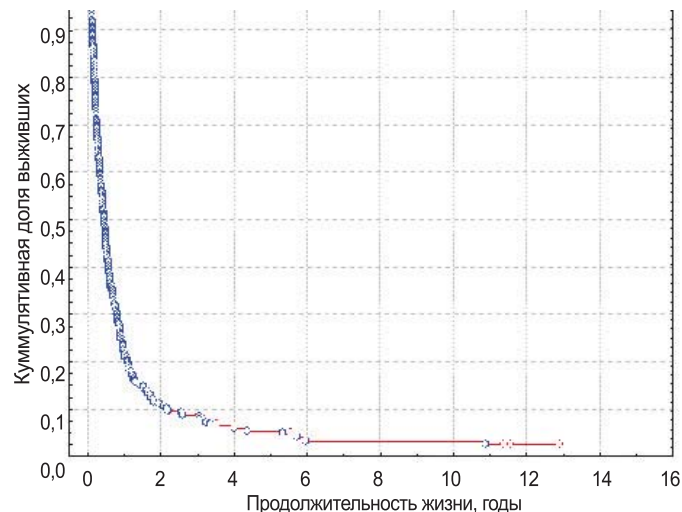


Рис. 2. Выживаемость больных РЛ с метастазами в кости. График функции выживания (Каплан–Мейер). 0 – завершенные; + – цензурированные.

гемцитабин. В ряде случаев, при выраженном болевом синдроме, химиотерапия проводилась в сочетании с палиативной лучевой терапией на область отдельных метастатических очагов с наибольшей клинической симптоматикой или угрозой переломов.

При солитарных метастазах в кости немелкоклеточного рака легкого при выраженном болевом синдроме методом выбора лечения являлась лучевая терапия.

Средняя продолжительность жизни больных с костными метастазами РЛ составила 17,7 мес, без лечения – 5,8 мес (рис. 2, табл. 4).

Заключение

Из 1229 больных РЛ прогрессирование заболевания отмечено у 653 (53,2%) пациентов. Метастазы в кости выявлены у 120 больных (9,8%), метастазы в висцеральные органы – у 533 пациентов (43,4%). Наиболее частой локализацией метастазов в кости явились пояснично-крестцовый отдел позвоночника и кости таза. Солитарные метастазы отмечены у 28 пациентов (23,3%), множественные – у 92 больных (76,7%). Источником костных метастазов наиболее часто являлся мелкоклеточный РЛ (в 55,8% случаев). Средний период до выявления метастазов в кости при I стадии 22,0 (29,3–33,1) мес (1,8 года), при II стадии – 17,8 (21,5–29,2) мес (1,4 года), при III стадии – 10,6 (6,5–19,2) мес (0,9 года). Средняя продолжительность жизни больных с костными метастазами РЛ составила 17,7 мес, без лечения – 5,8 мес. В связи с невысокой продолжительностью жизни и в большинстве случаев множественным характером метастазирования

возможности хирургического лечения данной категории пациентов ограничены (операции выполнены у 2 больных с солитарными метастазами). Основным методом лечения костных метастазов при РЛ являлась химиотерапия на основе препаратов платины. При наличии множественных метастазов РЛ в кости, особенно сопровождающихся болевым синдромом, использовали бифосфонаты. Химиотерапию чаще всего сочетали с лучевой терапией на область отдельных метастатических очагов с наибольшей клинической симптоматикой или угрозой переломов. При солитарных метастазах в кости дифференцированных форм РЛ основным методом лечения являлась лучевая терапия.

Литература

1. Кутателадзе Т.О. *Метастатические опухоли костей (Современные методы диагностики, лечения и прогноз)*. – Дис. док. мед. наук. – М. – 1991. – 246 с.
2. Переводчикова Н.И., Бычков М.Б. *Мелкоклеточный рак легкого*. – М.: Медицина, 1984. – 159 с.
3. Arriagada R., Le Chevalier T., Pignon J.P. *Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer*. *N. Engl. J. Med.* Dec 16. – 1993. – Vol. 329 (25). – P. 1848–52.
4. Ahmedin Jemal, DVM, PhD, Rebecca Siegel, MPH, Elizabeth Ward. *Cancer Statistics, 2008*. *CA Cancer J. Clin.* - 2008. - Vol. 58. - P. 71-96.