

УДК 618.19-006.6-032.2-085.849.11

## ОБЪЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕННЫХ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

**Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Василенко И.Н.**

*ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»,  
Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru*

В статье приводятся данные по объективному эффекту лечения костных метастазов рака молочной железы при использовании вихревого магнитного поля в комбинации с лучевой терапией в основной группе больных и только лучевой терапии – в контрольной. В контрольной группе эффект лечебного действия сохраняется в основном в первые 8–12 недель, а затем во многих случаях регистрируется прогрессирование. На всех этапах наблюдения в контрольной группе полная ремиссия не отмечена. В основной группе лечебный эффект сохраняется в течение всех сроков наблюдения с увеличением доли полной и частичной ремиссии в 1,3 раза – с 62,5% в срок через 8 недель до 80,0% в срок через 20 недель наблюдения. Прогрессирования в основной группе за время наблюдения не отмечено.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, костные метастазы, вихревое магнитное поле, лучевая терапия

## OBJECTIVE EFFECT OF TREATMENT OF PAINFUL BONE METASTASES FROM BREAST CANCER BY A VORTICAL MAGNETIC FIELD

**Bakhmutsky N.G., Porkhanov V.A., Vasilenko I.N.**

*Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru*

The article presents data on the objective effect of treatment of bone metastases of breast cancer using a vortical magnetic field in combination with radiation therapy in the study group and radiotherapy alone – in control. In the control group, the effect of therapeutic action is stored mainly in the first 8–12 weeks, and then recorded in many cases progression. At all stages of the observation in the control group, complete remission is not checked. In the study group the therapeutic effect is maintained for all periods of observation with an increase in the proportion of complete and partial remission in 1,3 times – from 62,5% in the period of 8 weeks to 80,0% in the period after 20 weeks of observation. Progression in the study group during the observation period was not observed.

**Keywords:** breast cancer, bone metastases, the vortical magnetic field, radiation therapy

Отмечено, что 75–90% пациентов с метастатической или распространённой стадией рака в дальнейшем могут испытывать упорную, мучительную боль [11]. Наиболее часто метастазирует в кости рак молочной железы (РМЖ). По данным различных авторов, частота метастазирования РМЖ в кости составляет от 13,5 до 85%.

Проблема лечения больных РМЖ с болезненными метастазами в кости является сложной и до конца не решённой. Для этих целей в современной онкологической практике используется мультидисциплинарный подход, стратегия которого заключается в использовании различных видов терапии, в том числе бисфосфонатов [9], лучевой терапии [6], радионуклидной терапии [3], химиотерапевтических агентов, таких как митоксантрон (ингибирующий синтез ДНК) [10], опиоидов [7], гормональной терапии, интервенционных [8] и хирургических методов [12] и, естественно, комбинированных и комплексных приёмов.

Некоторые авторы рекомендуют использовать магнитные поля, как и вихревое магнитное поле (ВМП), в купировании болево-

го синдрома при различных заболеваниях, в том числе и у онкологических больных [1, 4]. Метод лечения злокачественных новообразований ВМП, новизна которого заключается в одновременном и синхронном воздействии на все органы и системы больного вращающимся, плавно изменяющимся по амплитуде магнитным полем разработан в КубГМУ [5].

Исследованиями Лебеда Е.В. [2007] показано, что ВМП ещё и обладает радиомодифицирующим действием, его использование в сочетании с лучевой терапией в предоперационном периоде улучшает клинические факторы прогноза и объективный эффект лечения, улучшается общая и безрецидивная выживаемость больных РМЖ.

**Цель исследования.** Актуальной проблемой в онкологии является поиск и разработка новых схем и методик лечения больных с болезненными костными метастазами РМЖ. Целесообразно было изучить и выявить преимущества сочетанного лечения РМЖ с метастазами в кости, используя ВМП и лучевую терапию.

### Материал и методики исследования

В исследование включены наблюдения за 163 больными с болезненными костными метастазами РМЖ. Методом рандомизации из этих пациентов было сформировано две группы – одна основная, состоящая из 80 пациенток, и вторая контрольная из 83 больных.

Средний возраст больных для контрольной группы был равен  $56,9 \pm 6,0$  лет (разброс от 52 до 62 лет), для опытной –  $56,6 \pm 6,7$  лет (разброс от 51 до 62 лет) ( $p > 0,10$ ).

Локализация метастазов до начала лечения для контрольной группы выглядела следующим образом. Болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях тазобедренного сустава – у 18-ти, в костях таза – у 10-ти, в костях крестца – у 6-ти, в плече – у 4-х, в бедре – у 6-ти, в ребре – у 6-ти. В основной группе локализация метастазов была следующей: в позвонках – у 37 больных, в костях тазобедренного сустава – у 17 женщин, в костях таза – у 7 пациенток, в крестце – у 8 больных, в плече – у 1-й больной, в бедре – у 5 женщин, в ребре – у 5 пациенток.

Для лечебного воздействия магнитное поле, которое использовалось нами в работе, имело следующие параметры: *индукция при* максимальном значении – 2,2 мТ, частота вращения – 6000 об/мин, длительность периода изменения индукции от нуля до максимума и обратно *до* нуля (1 цикл) = 120 с. Продолжительность процедуры – 50 мин (25 циклов).

При предоперационной  $\gamma$ -терапии использовали одно- или двухполюсные варианты фотонной терапии (1,2–6 Мэв). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза – с переднего и заднего противоположащих полей, а крестец, в случае изолированного его поражения, – с двух боковых направлений под углом 45–50°. Учитывая нередко возникающую потребность в последовательном облучении нескольких смежных областей, границы полей располагали во время рентгеновской симуляции в зоне однозначных костных ориентиров. Использовали вариант облучения – 20 Гр за 4-е фракции по 5,0 Гр.

Сочетанная методика лечения болезненных костных метастазов соответствовала патенту на изобретение № 2421256 «Способ лечения метастазов злокачественных новообразований в кости» (авторы: Бахмутский Н.Г., Василенко И.Н.). Использовали на первом этапе осуществление воздействия вращающимся магнитным полем, модулированным по амплитуде. Абсолютная величина вектора магнитной индукции магнитного поля в начале цикла имела нулевое значение, затем плавно увеличивалась до 2,2 мТ и после этого плавно уменьшалась до достижения к концу цикла нулевого значения. Длительность цикла составляла 2 минуты, длительность процедуры – 40 минут. Процедуры проводили ежедневно курсом 10 процедур. Затем метастазы подвергали облучению, методика облучения соответствовала вышеописанной. После окончания облучения осуществляли повторное воздействие магнитным полем в том же режиме – 30 процедур.

Для оценки объективного эффекта использовали рекомендации RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – Критерии ответа солидных опухолей). В них полная ремиссия определяется как исчезновение всех целевых опухолевых очагов, подтвержден-

ная более чем через 4 недели. Частичная ремиссия подразумевает уменьшение суммы всех максимальных размеров целевых образований более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное более чем через 4 недели. Стабилизация заболевания характеризуется отсутствием частичной ремиссии и прогрессирования заболевания. Прогрессирование в свою очередь определяется как увеличение более чем на 20% суммы максимальных размеров целевых очагов либо появление новых.

### Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение распределений частот критериев RECIST в контрольной и основной группах проводили в различные сроки наблюдений – 8, 12 и 20 недель от начала лечения. Данные частот критериев RECIST для контрольной группы приведены в табл. 1. Анализируя табл. 1, отметим, что полная ремиссия для контрольной группы на различных сроках наблюдения не выявлена.

Частичная ремиссия через 8 недель отмечена у 42 женщин, через 12 недель – у 34 пациенток и через 20 – у 29 больных; стабилизация зарегистрирована через 8 недель – у 41 больной, через 12 – у 41 женщины, через 20 недель – у 29 пациенток. Прогрессирование соответственно через 8 недель у больных не отмечено, через 12 недель зарегистрировано у 8 пациенток, через 20 недель – у 15 женщин.

Через 8 недель после лечения в контрольной группе не наблюдали пациентов с полной ремиссией и прогрессированием. Частичная ремиссия (относительная частота – 50,6%) и стабилизация (относительная частота – 49,4%) выявлены у больных через 8 недель от начала лечения в равных долях. Через 12 недель в контрольной группе выявлены пациенты с прогрессированием (относительная частота – 9,6%). Различие распределений частот для выборок в срок 8 и 12 недель статистически значимо, так как  $p_1 = 0,001 < 0,05$ . Также статистически значимо различие между сроками наблюдения в 8 недель и 20 недель ( $p_2 = 0,006 < 0,05$ ), когда доля прогрессирования увеличивается до 18,1%. Не выявлено статистически значимого различия между распределениями частот критериев RECIST для сроков 12 недель и 20 недель ( $p_3 = 0,610 > 0,05$ ).

Для основной группы результаты объективного эффекта по частоте критериев RECIST приведены в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что в основной группе, где в процессе лечения использовалось кроме лучевой терапии вихревое магнитное поле (ВМП), полная ремиссия отмечена через 8 недель у 8 больных, через 12 недель – у 11 женщин, через 20 недель – у 15 пациенток. Частичная ремиссия

зарегистрирована через 8 недель у 42 больных, через 12 недель – у 48 женщин, через 20 недель – у 49 пациенток. Стабилизация после 8 недель отмечена у 30 больных, че-

рез 12 недель – у 21 женщины, через 20 недель – у 16 пациенток. В основной группе больных в течение 20 недель лечения прогрессирования заболевания не отмечено.

**Таблица 1**

Частота наблюдений по критериям RECIST в контрольной группе на различные временные моменты

Критерии RECIST	Время наблюдения после лечения						Критерий Вилкоксона
	8 недель		12 недель		20 недель		
	Частота наблюдений						
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Полная ремиссия	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,006$ $p_3 = 0,610$
Частичная ремиссия	42	50,6%	34	41,0%	39	47,0%	
Стабилизация	41	49,4%	41	49,4%	29	34,9%	
Прогрессирование	0	0,0%	8	9,6%	15	18,1%	
Всего	83	100,0%	83	100,0%	83	100,0%	

**Примечание.** Где  $p_1$  – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 12 недель,  $p_2$  – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 20 недель,  $p_3$  – уровень достоверности различия между выборками для 12 недель и 20 недель.

**Таблица 2**

Частота наблюдений по критериям RECIST в основной группе на различные временные моменты

Критерии RECIST	Время наблюдения после лечения						Критерий Вилкоксона
	8 недель		12 недель		20 недель		
	Частота наблюдений						
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Полная ремиссия	8	10,0%	11	13,8%	15	18,8%	$p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,008$
Частичная ремиссия	42	52,5%	48	60,0%	49	61,2%	
Стабилизация	30	37,5%	21	26,2%	16	20,0%	
Прогрессирование	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Всего	80	100,0%	80	100,0%	80	100,0%	

**Примечание.** Где  $p_1$  – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 12 недель,  $p_2$  – уровень достоверности различия между выборками для 8 недель и 20 недель,  $p_3$  – уровень достоверности различия между выборками для 12 недель и 20 недель.

В основной группе через 8 недель после лечения не наблюдали пациентов с прогрессированием болезни. Распределение частот критериев «полная ремиссия» (относительная частота – 10,0%), «частичная ремиссия» (относительная частота – 52,5%) и «стабилизация» (относительная частота – 37,5%), выявленное у больных в этот срок наблюдения, статистически значимо отличается от распределения частот для срока 12 недель ( $p_1 = 0,002$ ) и для срока 20 недель ( $p_2 = 0,0001$ ) (табл. 2). В срок через 12 недель в основной группе также регистрировали пациентов с полной ремиссией (относительная частота – 13,8%), частичной ремиссией (относительная частота – 60,0%)

и стабилизацией (относительная частота – 26,2%). В срок через 20 недель в основной группе регистрировали пациентов с полной ремиссией (относительная частота – 18,8%), частичной ремиссией (относительная частота – 61,2%) и стабилизацией (относительная частота – 20,0%). Различие распределений частот для выборок в срок 12 недель и срок 20 недель статистически значимо, так как  $p_3 = 0,008 < 0,05$ .

**Заключение**

Таким образом, в контрольной группе эффект лечебного действия сохраняется в основном, в первые 8–12 недель, а затем во многих случаях регистрируется

прогрессирование. На всех этапах наблюдения в контрольной группе полная ремиссия не отмечена.

Во все сроки наблюдения в основной группе не выявлено пациентов с градацией прогрессирования заболевания. В основной группе лечебный эффект сохраняется в течение всех сроков наблюдения с увеличением доли полной и частичной ремиссии в 1,3 раза, с 62,5% в срок через 8 недель до 80,0% в срок через 20 недель наблюдения.

Используя статистический критерий Уитни – Манна, мы сравнили распределение критериев RECIST, предварительно преобразованных в код, для каждого срока наблюдения между контрольной и основной группами. Выявлено, что для всех сроков наблюдения различие между распределениями в сравниваемых группах статистически значимо. К сроку 20 недель доля полной и частичной ремиссии в основной группе составила 80,0%, а в контрольной – только 47,0%, что в 1,7 раза меньше. К этому же сроку в основной группе пациенты с прогрессированием отсутствовали, а в контрольной группе они составляли долю, равную 18,1%.

#### Список литературы

1. Бахмутский Н.Г. Оценка противоопухолевой эффективности вихревого магнитного поля (ВМП) в экспериментальных и клинических условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 56 с.
2. Лебедь Е.В. Комплексное лечение рака молочной железы III «А» стадии (T1-2N2M0, T3N1-2M0) с применением вихревого магнитного поля: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007.
3. Лукьянова Е.В. Сочетанная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 15 с.
4. Сердюк В.В. Магнитотерапия. Прошлое. Настоящее. Будущее. – Киев: Азимут-Украина, 2004. – 536 с.
5. Синицкий Д.А. А.С. 721953 СССР, МКИ А61, N1/42. Способ лечения злокачественных опухолей // Открытия, изобретения, товарные знаки. – 1982. – № 6. – С. 286.
6. Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А., Добровольская Н.Ю., Большакова С.А. Поиск оптимальных доз и режимов дистанционного облучения метастазов в скелет при прогнозируемой продолжительности жизни больных более трёх месяцев // *Вопр. онкол.* – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 380–386.
7. Colson J., Koyyalagunta D., Falco F.J., Manchikanti L. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain // *Pain Physician.* – 2011. – № 14. – E85-E102.
8. Deer T.R., Smith H.S., Burton A.W. et al. Comprehensive consensus-based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain // *Pain Physician.* – 2011. – № 14. – E283-E312.
9. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – № 12. – P. 631–641.
10. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone, plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end point // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – № 14. – P. 1756–1764.
11. van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years // *Ann. Oncol.* – 2007. – № 18. – P. 1437–1449.
12. Wegener B., Schlemmer M., Stemmler J. et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients // *BMC Musculoskeletal Disord.* – 2012. – № 13. – P. 232.

#### References

1. Bahmutskiy N.G. Ocenka protivopuholevoj jeffektivnosti vihrevogo magnitnogo polja (VMP) v jeksperimentalnyh i klinicheskikh uslovijah: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2000. 56 p.
2. Lebed' E.V. Kompleksnoe lechenie raka molochnoj zhelezy III «A» stadii (T1-2N2M0, T3N1-2M0) s primeneniem vihrevogo magnitnogo polja: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Rostov-na-Donu, 2007.
3. Luk'janova E.V. Sochetannaja luchejavaja terapija kostnyh metastazov raka molochnoj zhelezy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2012. 15 p.
4. Serdjuk V.V. Magnitoterapija. Proshloe. Nastojashhee. Budushhee. Kiev: Azimut-Ukraina, 2004. 536 p.
5. Sinickij D.A. A.S. 721953 SSSR, MKA61, N1/42. Spособ lechenija zlokachestvennyh opuholej // *Otkrytija, izobretenija, tovarnye znaki.* 1982. no. 6. pp. 286.
6. Hmelevskij E.V., Pan'shin G.A., Dobrovol'skaja N.Ju., Bob'shakova S.A. Poisk optimalnyh doz i rezhimov distancionnogo oblucheniya metastazov v skelot pri prognoziruemoj prodolzhitel'nosti zhizni bolnyh bolee trjoh mesjacev // *Vopr. onkol.* 2012. T. 58, no. 3. pp. 380–386.
7. Colson J., Koyyalagunta D., Falco F.J., Manchikanti L. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain // *Pain Physician.* 2011. no. 14. E85-E102.
8. Deer T.R., Smith H.S., Burton A.W. et al. Comprehensive consensus-based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain // *Pain Physician.* 2011. no. 14. E283-E312.
9. Gnant M., Mlineritsch B., Stoeger H. et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial // *Lancet Oncol.* 2011. no. 12. pp. 631–641.
10. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al. Chemotherapy with mitoxantrone, plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end point // *J. Clin. Oncol.* 1996. no. 14. pp. 1756–1764.
11. van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years // *Ann. Oncol.* 2007. no. 18. pp. 1437–1449.
12. Wegener B., Schlemmer M., Stemmler J. et al. Analysis of orthopedic surgery of bone metastases in breast cancer patients // *BMC Musculoskeletal Disord.* 2012. no. 13. pp. 232.

#### Рецензенты:

Каде А.Х., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патофизиологии, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Колесникова Н.В., д.б.н., профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ИПС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 14.10.2014.