

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский  
университет имени И.И. Мечникова»

*На правах рукописи*

ОВСЯННИКОВ

Александр Александрович

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ  
БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДТИПА ОПУХОЛИ**

14.01.12 — Онкология

Диссертация

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Топузов Эльдар Эскендерович

Санкт-Петербург

2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Эпидемиология рака молочной железы на современном этапе.....	8
1.2 Метастатические поражения костей при раке молочной железы: распространенность и клиническая значимость.....	10
1.3 Проблема осложнений метастатического поражения костей.....	11
1.4 Качество жизни как критерий эффективности лечения рака молочной железы с костными метастазами .....	14
1.5 Определение подтипов, отражающих патогенетическое разнообразие рака молочной железы .....	16
1.6 Современные представления о лечении рака молочной железы с метастазами в кости.....	24
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Патоморфологическое исследование .....	38
2.1.1 Иммуногистохимическое определение ER, PR, Her2/neu, Ki-67	38
2.2 Гистологическое исследование .....	44
2.3 Выявление костных метастазов.....	46
2.3.1 Остеосцинтиграфия	47
2.3.2 Рентгенография костно-суставной системы	48
2.3.3. Компьютерная томография	49
2.4 Исследование уровня качества жизни больных .....	51
2.5 Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования.....	52
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
3.1 Клинико-морфологическая характеристика больных РМЖ с метастазами в костях .....	54
3.1.1 Распределение по стадиям	54
3.1.2 Распределение по гистологическому типу первичной опухоли	55
3.1.3 Оценка времени до метастазирования	59

3.2	Распределение по биологическим подтипам .....	64
3.2.1	Распределение больных с метастатическим поражением костей по молекулярно-биологическим подтипам .....	65
3.2.2.	Оценка времени до метастазирования в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли .....	67
3.2.3.	Частота метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа и первичной терапии .....	68
3.3	Бисфосфонаты в терапии РМЖ с метастазами в кости .....	71
3.3.1	Оценка качества жизни и болевого синдрома .....	75
3.3.2	Оценка болевого синдрома .....	79
4	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	82
	ВЫВОДЫ .....	82
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	93
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	94

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Рак молочной железы – гетерогенное заболевание, патогенез которого обусловлен комплексным взаимодействием генетических, гормональных, метаболических, экзогенных и других факторов [91] и является самым распространенным злокачественным новообразованием среди женщин в мире [27]. Из 184 стран, охватываемых базой данных GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим диагнозом у женщин в 140 странах (76%) и самой частой причиной смерти от рака в 101 стране (55%).

РМЖ характеризуется как опухоль, часто метастазирующая в кости (от 13,5% до 85 %) [3, 6], при этом по частоте локализации метастатического поражения скелет занимает третье место после легких и печени [6, 12, 19, 34]. Изолированное поражение костей метастазами встречается у 17–37 % пациенток с распространенным РМЖ [177].

Следует отметить, что тяжесть состояния больного, а в ряде случаев причину смерти в значительной степени определяют [74] явления, известные под общим термином «skeletal-related events» – «события, связанные с костной системой» или «костные осложнения» (КО) [102]. Эти явления относятся к таким клиническим проявлениям костных метастазов, как боль, компрессия спинного мозга, патологические переломы, гиперкальцемия.

Возникновение любых костных осложнений сопровождается ухудшением как физического и функционального состояния больного, так и эмоционального, а также являются поводом для снижения функциональной независимости пациентов (инвалидности) [23].

Таким образом, помимо наличия потенциально смертельного заболевания и проблемы косметического характера больных раком молочной железы, метастазы в кости так же значительно снижают их качество жизни.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать частоту поражения костей скелета у больных раком молочной железы.

2. Изучить частоту изолированного метастатического поражения костей скелета у больных раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли.

3. Изучить частоту сочетанного поражения костей и других органов у больных раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли.

4. Оценить время до метастазирования в кости у больных раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли

5. Оценить динамику хронического болевого синдрома в зависимости от одномоментного или последовательного назначения химиотерапии и бисфосфонатов с использованием визуально-аналоговой шкалы

6. Оценить динамику качества жизни больных в зависимости от одномоментного или последовательного назначения химиотерапии и бисфосфонатов

### **Научная новизна**

На обширном клиническом материале (11712 больных РМЖ) в период наблюдения с 2000 по 2012 гг. изучены особенности метастатического поражения костей и частота осложнений в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы (люминальный А, люминальный В и т.д.). В связи с этим опреде-

лена группа высокого риска возникновения метастатического поражения костей и научно обоснованы режимы использования бисфосфонатов. Проведено анкетирование больных в целях оценки динамики болевого синдрома и качества жизни в зависимости от времени начала терапии бисфосфонатами.

### **Практическая значимость**

Результаты данной работы позволят усовершенствовать методы лечения пациентов РМЖ с метастазами в кости, направленные на максимальную индивидуализацию лечения и улучшение качества жизни.

**Возможная область применения:** в онкологических отделениях многопрофильных стационаров, поликлиниках, диспансерах.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Биологические подтипы рака молочной железы имеют прогностическое значение при метастатическом поражении костей, как изолированном, так и сочетанном с метастазами в другие органы.
2. У больных раком молочной железы с метастазами в кости целесообразно раннее одновременное применения химиотерапии и бисфосфонатов.
3. Качество жизни больных с метастатическим поражением костей скелета при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов выше, чем при их последовательном назначении.
4. Возраст существенно не влияет на время появления метастазов в кости у больных раком молочной железы.

### **Апробация результатов**

Результаты работы представлены на:

– XII международном конгрессе по пластической хирургии и онкологии (Москва, 26-27 июня 2014 г.);

- Большой конференции RUSSCO по современным методам лечения и диагностики рака молочной железы (Москва, 4–5 февраля 2016 г.);
- 4 междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (Москва, 19–21 мая 2016 г.);
- научно-практической конференции «Современные подходы к лечению рака молочной железы у женщин» (г. Воронеж, 9 июня 2016 г).

Основные результаты исследования опубликованы в 7 печатных работах, в том числе в журналах, рекомендованных ВАК РФ – 5.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописи, включает 29 таблиц и 24 рисунков. Список литературы состоит из 195 источников.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Эпидемиология рака молочной железы на современном этапе

Рак молочной железы является самым распространенным злокачественным новообразованием среди женщин в мире, при этом на слаборазвитые регионы приходится лишь немногим большее количество случаев (883 тыс.), чем на высокоразвитые (794 тыс.). Из 184 стран, охватываемых базой данных GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы является самым распространенным онкологическим диагнозом у женщин в 140 странах (76 %) и самой частой причиной смерти от рака в 101 стране (55 %) [195].

Показатель заболеваемости различается по регионам мира почти четырехкратно: от 27 на 100 тыс. в Центральной Африке и Восточной Азии до 96 на 100 тыс. в Западной Европе, при этом в наиболее развитых странах наблюдаются тенденции к ее повышению.

Рак молочной железы является наиболее распространенной причиной смерти от рака у женщин в слаборазвитых регионах (324 тыс. случаев смерти, или 14 % от общего количества) и второй по распространенности причиной смерти от рака в регионах с более высоким уровнем развития (198 тыс. случаев смерти, или 15,4 % от общего количества) после рака легкого.

Заболеваемость продолжает расти во всех странах, за исключением нескольких стран с высоким доходом. Смертность, напротив, снижается во многих странах с высоким доходом, но повышается в странах с низким и средним доходом.

Различия в уровне смертности между регионами мира (от 6 на 100 тыс. в Восточной Азии до 20 на 100 тыс. в Западной Африке) не так велики, как в показателях заболеваемости, из-за значительно более высокой выживаемости при ра-



ке молочной железы в развитых регионах, обеспечиваемой более широким доступом к средствам ранней диагностики (маммографии) и лечения. Различия в заболеваемости между странами, в которых проводятся программы маммографического обследования, и теми, в которых такие программы не проводятся, также обусловлены диагностикой и супер диагностикой, проведенной в целях выявления рака молочной железы у женщин без симптомов заболевания. В целом, в слаборазвитых регионах значительно большая часть женщин, страдающих раком молочной железы, умирает от этой болезни [195].

В 2016 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 599348 случаев злокачественных новообразований (в том числе 273585 и 325763 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2015 г. составил 1,7%. «Грубый» показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями на 100000 населения России составил 409,4, что на 1,7% выше уровня 2015 г. и на 20,6% выше уровня 2006 г. [48].

Основной объем контингента больных формируется из пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (18,3%). Среди больных, наблюдавшихся 5 лет и более, больший удельный вес составляют пациенты с опухолями молочной железы (20,4%) (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Распространённость злокачественных новообразований в России в 2009–2016 гг. (численность контингента больных на 100 000 населения)

Локализация	Годы							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Все злокачественные новообразования	1897,0	1968,9	2029,0	2029,0	2159,4	2252,4	2403,5	2325,2
Молочная железа	341,5	355,7	366,8	366,8	391,7	410,3	425,5	439,0

## **1.2 Метастатические поражения костей при раке молочной железы: распространенность и клиническая значимость**

Костные метастазы у онкологических больных развиваются достаточно часто. Так, статистика патологоанатомических исследований, выполненных у пациентов, умерших от злокачественных образований, выявляет порядка 25–30% случаев костных метастазов [33], при этом по частоте локализации метастатического поражения скелет занимает третье место после легких и печени [6, 12, 19, 34].

Следует отметить, что, несмотря на то, что метастазы в кости могут развиваться при любой локализации опухоли, они наиболее распространены при раке молочной железы [157].

Вероятность метастазирования РМЖ в кости различными авторами оценивается от 13,5 до 85 % [6]. Так, N.T. Brockton в своем исследовании (2015) обнаружил, что у 50–70% пациентов опухоль молочной железы метастазирует в кости [128]. При этом около 60% больных раком молочной железы имеют либо определяемые, либо доклинические микрометастазы уже в начале первичного лечения и до 75% – в более поздний период, большинство из которых составляют метастазы в кости [106]. По сведениям А.Э. Сторожаковой и Л.Ю. Владимировой (2009), частота метастатического поражения костей скелета при раке молочной железы составляет 73%, а изолированное метастатическое поражение костей при РМЖ встречается у 17–37 % пациенток с распространенным РМЖ [177].

Так же по данным R.E. Coleman (2010), у 70 % умерших пациенток с анамнезом рака молочной железы при вскрытии выявляют метастатическое поражение костной системы.

Оценка частоты развития метастазов в кости занимает многих ученых. Особое внимание уделяется такой оценке в зависимости от различных факторов. Так, В.Е. Каллистов с соавторами (2010) опубликовали результаты исследования, целью которого являлась оценка частоты развития метастазов в кости в зависимости от стадии РМЖ [46]. Средний возраст вошедших в исследование

2075 больных РМЖ, получавших лечение в Центральной клинической больнице МЦ в 1980–2004 гг., составил 59,2 (25–91) года. Из них у 232 (11,2 %) пациенток были выявлены метастазы в кости, которые были диагностированы при всех исходных стадиях заболевания. При этом при I стадии метастазы в кости впоследствии возникли в 5 % случаев, при II – в 10,5 %, при III – в 17,6 %, при IV стадии – в 45,6 %, при инфильтративно-отечной форме – в 28,5 % случаев. Средний период до определения метастазов в кости у этих больных составил 36,8 (30,9–42,6) мес. (I стадия – 53,2 (39,3–67,1) мес., при IIa стадии – 42,9 (23,5–62,2) мес., при IIб – 50,3 (36,3–64,4) мес., при III стадии – 38,7 (26,5–51,0) мес.)».

Оценка средней продолжительности жизни после диагностики распространения РМЖ так же представляет безусловный интерес. В настоящее время известны оценки (R. Nishimura et al.), в соответствии с которыми, средняя продолжительность жизни пациента с диагностированным распространением РМЖ составляет 22 месяца, при изолированном поражении костной системы 26 месяцев, а при комбинированном поражении как костей, так висцеральных органов 21 месяц, и только 18 месяцев при висцеральном поражении [3, 173]. Таким образом, очевидна большая продолжительность жизни у пациенток с метастатическим поражением костей по сравнению с пациентками с поражением висцеральных органов [191].

### **1.3 Проблема осложнений метастатического поражения костей**

Согласно литературным данным, метастатическое поражение костей бывает бессимптомным достаточно редко [102, 162].

Клинические проявления костных метастазов, такие как боль, компрессия спинного мозга, патологические переломы, гиперкальцемия, известны под общим термином «skeletal-related events» – «события, связанные с костной системой» или «костные осложнения» (КО) [102].

Возникновение любых костных осложнений приводит к ухудшению как физического и функционального состояния больного, так и эмоционального, а

так же является поводом для снижения функциональной независимости пациентов, т.е. его способности ухаживать за собой и принимать участие в нормальной повседневной жизни [23].

Боль – первый и основной симптом при поражении длинных костей (в 71 % случаев), заставляющий больных обращаться за медицинской помощью [37]. Болевой синдром имеет постепенно нарастающий характер, не зависит от активности пациента и часто может возникать в покое, при этом более половины пациентов трактуют боль как непереносимую [11]. Для оценки болевого синдрома используют шкалу R.G. Watkins [32].

Происхождение болевого синдрома у больных с метастазами в кости остаётся недостаточно понятным. Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома [20, 37]:

- высвобождаемые при остеоллизе в больших количествах биологически активные пептиды, такие как простагландины (PGE1 и PGE2), провоцируют химическую стимуляцию рецепторов;
- повышение внутрикостного давления растущим метастазом влечет за собой растяжение тканей и провоцирует механическую стимуляцию рецепторов;
- опухолевая инфильтрация нервных окончаний [102].

Нарушение функции конечности, деформации и патологические переломы являются характерными проявлениями метастазов в кости.

Так, по данным Н.В. Жукова (2009), патологические переломы встречаются у 30–35% больных с костными метастазами [34]. Ю.С. Злобина (2009) представляет следующее распределение больных в зависимости от локализации патологических переломов длинных костей: бедренная кость – 88,5%; плечевая кость 9,6%; большеберцовая кость 1,9% [41]. Следует отметить, что переломы плечевой и большеберцовой костей имели преимущественно диафизарную локализацию, а в бедренной кости распределялись следующим образом: проксимальный метаэпифиз – 17 (37%), проксимальный метадиафиз – 13 (28,3%), диафиз – 14 (30,4%), дистальный метадиафиз – 2 (4,3%) [41]. На опыте лечения 27 больных с первич-

ными и метастатическими опухолями костей конечностей, осложнившимися патологическими переломами, М.Д. Алиев с соавторами (2015) отмечают следующие локализации: в области шейки бедренной кости – у 9 больных, в межвертельной области – у 4, в подвертельной области и проксимальном метадиафизе – у 5, в диафизе – у 3 и дистальном метадиафизе бедренной кости – у 3, в диафизе и шейке плечевой кости – у 2 и 1 пациента соответственно [3].

В случаях, когда опухоль прорастает стенки первичного мышечно-фасциального футляра или при значительном увеличении объёма метастаза, в патологический процесс могут вовлекаться магистральные кровеносные сосуды и нервные стволы. Клинически это выражается в виде отёка конечности, трофических нарушений, сопровождается болями, распространяющимися по зоне иннервации, которые тяжело купируются даже наркотическими анальгетиками [11, 12, 30].

Следующим по частоте осложнений метастатического поражения костей является гиперкальциемия. Клинические проявления могут включать астеновегетативный синдром, мышечную слабость, тошноту, рвоту, нарушение сердечного ритма, вплоть до асистолии. Нарушается концентрационная способность почек, что приводит к полиурии и уменьшению объёма внеклеточной жидкости (дегидратации), что ещё больше усугубляет нарушенную клубочковую фильтрацию, приводит к выраженным морфологическим изменениям и завершается развитием почечной недостаточности [20].

Остеопороз – заболевание, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани. Такая патология приводит к ухудшению качества кости, появлению микропереломов, невидимых на рентгенограммах и обуславливающих боли в костях, и макропереломов, прежде всего тел позвонков, шейки бедренной кости, костей предплечья. В литературе описывается много сведений возникновения патологических переломов при метастазах в кости, как следствие остеопороза [33,34,70,110]. Таким образом, остеопороз является серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на качество жизни онкологических больных [110].

Характер анатомических проявлений метастазов в кости, при злокачественных новообразованиях молочной железы, может быть остеолитическим, остеобластическим или смешанным [20]. В среднем, 48% метастазов в кости при РМЖ носят остеолитический характер, 13 % – остеобластический характер, 38 % – смешанный [4]. Наиболее часто поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника (59 и 57 % случаев соответственно). Далее по частоте идут кости таза (49 %), ребра (30 %), бедренные кости (24 %), кости черепа (20 %), шейный отдел позвоночника (17 %) и плечевые кости (13 %)» [19].

Остеолитический процесс кости происходит путём прямого разрушения костной ткани раковыми клетками с участием коллагеназы и других ферментов, а так же вследствие повышенной активности остеокластов, стимулируемых опухолевыми клетками, которые выделяют простагландины, прокатепсин D, трансформирующие факторы роста, т.е. костная резорбция обусловлена непрямым механизмом и сопровождается увеличением числа и повышением активности остеокластов. Прямой же остеолитиз встречается редко, преимущественно на поздних стадиях.

Остеобластический тип поражения кости характеризуется образованием костной ткани вокруг опухолевых клеток в результате активации остеобластов. Одним из факторов, стимулирующим процесс костеобразования, является эндотелин-1, который в больших количествах продуцируется нормальным эпителием предстательной железы. Характер метастатического поражения костей может быть специфичен для определенных опухолей. Так, для рака молочной железы характерно чередование остеолита и образование склеротических очагов.

#### **1.4 Качество жизни как критерий эффективности лечения рака молочной железы с костными метастазами**

Наиболее значимым результатом лечения после общей выживаемости является качество жизни. Данный тезис подтверждает множество работ, посвященных этому вопросу [21, 76, 77, 102, 117, 163].

Оценка качества жизни включает всесторонний анализ психологических, физиологических, эмоциональных и социальных проблем человека. Конечной задачей такой работы является выявление наиболее эффективных методов достижения более качественной жизни пациентов, наряду с сохранением ими работоспособности и хорошего самочувствия [117]. По сути, качество жизни (КЖ) это объективный показатель, основанный на субъективном восприятии, который характеризует разницу между ожиданиями пациента и его достижениями. Чем меньше выражены эти различия, тем выше КЖ. Таким образом, под качеством жизни (КЖ) понимают интегральную характеристику физического, социального, психического и эмоционального функционирования человека, основанную на субъективном восприятии [102].

Рак молочной железы, как и любая онкологическая патология, снижает уровень общего здоровья, чаще других причин приводит к потере трудоспособности, инвалидности и преждевременной смерти [77]. При этом особенности психологического состояния больных раком молочной железы обусловлены тем, что наряду с наличием потенциально смертельного заболевания имеются проблемы косметического характера, связанные с чувством утраты привлекательности, женской сексуальности. Все это приводит к депрессивным реакциям, которые усугубляются осознанием опасности для жизни, и создает у больных состояние постоянного эмоционального напряжения, ведущего к психосоциальной дезориентации [163].

Как уже отмечалось, метастазы в кости еще более отягощают течение болезни, ухудшают качество жизни пациенток, так как возникновение любого костного осложнения сопровождается ухудшением физического, функционального и эмоционального состояния. Наряду с болью, КО могут снижать функциональную независимость пациентов, способность ухаживать за собой и принимать участие в нормальной повседневной деятельности [23]. КО также увеличивают риск госпитализации пациентов и продолжительность пребывания в больнице.

Таким образом, костные осложнения значительно снижают качество жизни у больных РМЖ с метастазами в кости.

При обсуждении проблемы костных метастазов выделяются 2 направления: лечебные возможности при возникших костных осложнениях, и имеющие своей целью профилактику этих осложнений [93, 144].

### **1.5 Определение подтипов, отражающих патогенетическое разнообразие рака молочной железы**

Неоспоримым является то, что сейчас уже нельзя рассматривать рак молочной железы как единообразное заболевание [95]. За последние 10 лет достигнут большой прогресс в области понимания биологических механизмов канцерогенеза при раке молочной железы [78].

В настоящее время для оценки особенностей клинического течения, возможного исхода заболевания и выбора адекватной тактики лечения помимо описания клинико-морфологических характеристик (возраст, размер первичного опухолевого узла, гистологический тип, степень злокачественности и др.) оценивают молекулярно-биологические свойства опухоли. В 2000 г. С.М. Perou [84] и соавторы с помощью микрочипового метода и применения кластерного анализа выделили несколько экспрессионных паттернов РМЖ. В соответствии с уровнем экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (к эстрогенам (ER), к прогестерону (PR)), рецептора фактора роста 2 типа (Her2/neu) и маркера пролиферации (Ki-67) в опухолевых клетках РМЖ авторы разделили все карциномы на следующие молекулярные типы: люминальный А (ER+ и/или PR+, Her2/neu-, Ki-67 (<20%)), люминальный В (1 подтип: ER+ и/или PR+, Her2/neu-, Ki-67 (≥20%); 2 подтип: ER+ и/или PR+, Her2/neu+, уровень Ki-67 не имеет значения); трижды-негативный (ER-, PR-, Her2/neu-), Her2/neu-позитивный (ER-, PR-, Her2/neu+) [129] (таблица 1.2).



Таблица 1.2 – Патоморфологическая гетерогенность рака молочной железы (молекулярная классификация) [Сан-Галлен, 2011]

Типы РМЖ	Характеристика
Люминальный А В С	ЭР+/ПР+. Высокоэндокриночувствительные
HER2/neu-положительный	
Базально-подобный фенотип	ЭР-/ПР-, HER2/neu (-) – «трижды негативные». BRCA-1. EGFR (+), циклин-Е (+). Чувствительны к препаратам Платины и ингибиторам PARP.1 [poly (ADP-ribose) polymerasa-1]

Таким образом, позитивная экспрессия Her2/neu характерна для второго подтипа люминального В рака и для рака с экспрессией Her2/neu. Люминальный В при РМЖ встречается в 14–18% случаев, является эстроген-зависимой опухолью. Обнаруживается у более молодых больных. В сравнении с люминальным А, чаще сопровождается метастатическим поражением лимфатических узлов и рецидивированием. Эти новообразования чаще являются устойчивыми к химио- и гормональной терапии, но чувствительны к транстузумабу в случаях с позитивной экспрессией Her2/neu [74, 149, 226, 286, 333].

Her2/neu-позитивный РМЖ встречается в 8–15% случаев. При иммуногистохимическом исследовании определяется негативная экспрессия рецепторов к половым гормонам (ER, PR), позитивная экспрессия Her2/neu, высокий пролиферативный индекс (экспрессия Ki-67 более 20%). Клинически для таких опухолей характерен большой размер, частое вовлечение в метастатический процесс лимфатических узлов, низкие показатели общей выживаемости. Для этой группы

опухолей эффективно назначение трастузумаба в адъювантном режиме. Опухоли этой группы не чувствительны к гормонотерапии.

Все подтипы РМЖ характеризуются совершенно различной биологией, прогнозом и требуют особых терапевтических подходов [14, 79].

Биологические подтипы РМЖ могут быть надежно определены при генетическом тестировании или иммуногистохимическим методом, приближающимся по точности к генетической классификации [99]. Эти биологические подтипы РМЖ характеризуются различными эпидемиологическими факторами риска [3], отличаются «естественной историей» (клиническим течением) и различным ответом на системную и локальную терапию. По мнению В.Ф. Семиглазова (2009, 2013), эти отличия означают, что клиницисты, осуществляющие лечение РМЖ, должны оценивать должным образом принадлежность опухоли к конкретному подтипу [95, 97].

Таким образом, в многочисленных исследованиях доказано, что определение подтипов РМЖ эффективно в индивидуальном прогнозировании заболевания [8, 37, 99, 122].

В общем плане стандартного обследования пациентов с РМЖ, включая гистохимическое исследование опухоли, можно говорить о четырех основных подтипах РМЖ: люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 70% от всех случаев РМЖ и потенциально чувствительные (особенно люминальный А) к гормонотерапии.

- HER2-экспрессирующий, потенциально чувствительный к анти-HER2-терапии;
- трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2.

В рекомендациях St.Gallen-2015 и ESMO-2015 пациенты с ТНРМЖ подлежат химиотерапии таксанами и антрациклинами, а при наличии мутации BRCA – возможно также применение препаратов платины (54% поддержка экспертов St.Gallen, 2015) [12] (таблица 1.3).

Таблица 1.3 – Иммуногистохимическая и FISH (fluorescent in situ hybridization) «Реконструкция» молекулярного фенотипа рака молочной железы [Сан-Галлен, 2015]

Подтип РМЖ	Иммуногистохимические и FISH признаки
1. Люминальный А	ER+ и /или PR+ и HER 2 -
2. Люминальный В	ER+ и /или PR+ и HER 2 +
3. HER2 экспрессирующий (амплифицирующий)	ER-, PR-и HER 2 +
4. Базально-подобный	ER-, PR-и HER 2 -, СК (цитокератин) 5/6 + и /или EGFR +
5. Не классифицируемый	(ER- , PR-, HER 2 -, СК 5/6 -, EGFR-) Все 5 маркеров – негативные

Даже и такой стандарт, если бы он применялся во всех учреждениях, обеспечил бы пропорциональное снижение частоты рецидивов заболевания на одну треть при десятилетнем наблюдении за пациентами и сокращение показателя смертности от РМЖ также на 30% (мета-анализ Oxford-EBCTCG, [3]). Однако столь заметное снижение смертности от РМЖ наблюдается в немногих странах.

Проведенные в последние годы клинические испытания неоадьювантной эндокринотерапии при люминальных опухолях (ER+/PR+) и HER2-позитивных РМЖ показали, что одно иммуногистохимическое определение (ИГХ) этих мишеней не отражает полную чувствительность к гормонотерапии (при ER+ опухолях) или к анти-HER2 терапии при сверхэкспрессии (+++) или амплификации гена HER2. Рандомизированные клинические испытания неоадьювантной гормонотерапии, включавшие постменопаузальных женщин с ER+/PR+ РМЖ, показали, что чувствительными к лечению ингибиторами ароматазы оказались 40–60% пациентов [4, 5, 6, 7, 8]. Еще ниже чувствительность к неоадьювантной эндокрино-

терапии (овариальная супрессия + тамоксифен или ингибиторы ароматазы) у пременопаузальных пациентов [9, 10].

При этом надо иметь ввиду, что хотя предложенная еще в 2013 году St. Gallen-конференцией иммуногистохимическая классификация РМЖ, поддержанная ESMO и ASCO, представляет собой удобный инструмент для планирования лечения РМЖ, она все же не отражает многие биологические характеристики опухоли в пределах каждого ИГХ-подтипа. В таблице 1.4 представлено сравнение иммуногистохимической и молекулярно-генетической классификаций РМЖ [97, 98].

Таблица 1.4 – Сравнение иммуногистохимической [St.Gallen, 2013] и молекулярно-генетической классификации

ИГХ классификация	Молекулярно-генетическая классификация
Люминальный А Люминальный В (HER2-)	Люминальный РМЖ (8–20% из них трижды негативный или HER2+ позитивных РМЖ)
Люминальный В (HER2+)	Люминальный В (HER2+)
HER2+ сверхэкспрессирующий (ER-)	HER2 – E (HER2 – обогащенный) – 31% Люминальный А, В (ER+) 30%, 30% Базальноподобный, низко-клаудиновый (1%), нормальноподобный (2%)
Трижды негативный	Базально подобный 1 и 2 [BL1 и BL2] Иммуномодулирующий (IM) Мезенхимальный (M) Мезенхимальный – стволоподобный (MSL) Люминальный с экспрессией рецепторов андрогенов (LAR)

Так, генно-экспрессионный анализ, выполненный с помощью 50-генного классификатора PAM50, выявил, что среди ER-позитивных (люминальных) опухолей могут быть идентифицированы другие (нелюминальные) опухоли в 18,7% [11].

Исследование механизмов резистентности и гормонотерапии проецируется или на факторы роста, или на патогенетические пути, вовлекающие регуляцию клеточного цикла. Известно, что циклин-зависимые киназы (CDK 4/5) контролируют рост ER+(позитивные) РМЖ.

Рассмотрим другую важнейшую модель, определяющую высокую агрессивность заболевания, приводившего раньше (до разработки моноклональных антител к HER2) к гибели большинство пациентов с HER2+ РМЖ. Что показали клинические испытания неоадьювантной анти-HER2 терапии? Даже двойная блокада HER2, HER1, HER3 с помощью комбинаций «трастузумаб+пертузумаб» или «трастузумаб+лапатиниб» (без химиотерапии) приводит к полному патоморфологическому регрессу первичной опухоли у 16–27% пациентов [18, 19, 20]. Это означает, что значительное число пациентов с HER2-позитивной опухолью (по ИГХ) не чувствительны к одной таргетной терапии без сопровождающей цитотоксической химиотерапии таксанами, антрациклинами и/или платиной.

Гетерогенность ответа на HER2-таргетную терапию связывается с биологическим подтипом, гормонально-рецепторным статусом, изменениями в сигнальных патогенетических путях, таких как фосфатидилинозитол 3-киназа (PI3K), а также с противоопухолевыми иммунными ответами [24, 25].

Геномный анализ HER2 позитивных опухолей (по ИГХ) с оценкой профилей генной экспрессии выявил шесть подтипов РМЖ: базально-подобный, люминальный А, люминальный В, HER2-обогащенный [HER2E], низкоклаудиновый и нормально-подобный [26].

Другие сигнатуры генной экспрессии, имеющие отношение к HER2 сигнальному пути и ответу на терапию, были также протестированы и включали гены пролиферации, PI3K – путь и 5 сигнатур инфильтрации иммунными клетками

(иммуноглобулин G [IgG], В-клетки, Т-клетки, CD8+ и др. иммунные клетки [27, 28] и корреляцию их с HER2-Е центроидом [29].

В исследовании Carey и соавт. [26] молекулярный (intrinsic) подтип опухоли отличался между ER+ и ER-опухольями. Среди ER-негативных опухолей чаще всего встречался HER2-обогащенный [HER2-Е] подтип [51%], в то время как генетически люминальные подтипы преобладали среди ER+ (позитивных) опухолей у 129 из 156 [83%]. Ответ на анти-HER2 терапию варьировал в зависимости от молекулярного (intrinsic) подтипа ( $p < 0.001$ ) и почти удваивался (70%) при HER2-Е в сравнении с люминальным А и В (34% и 36%, соответственно).

Одна из главных областей интереса к HER2+ РМЖ – идентификация биомаркеров ответа или резистентности к анти-HER2 терапии. Казалось бы, много биомаркеров уже идентифицировано (p95 HER2, инактивация PTEN, амплификация циклина E1, инактивация инсулин-подобного фактора роста, мутация PIK3CA [22]), но ни один из них не пригоден для клинического применения. Замечательно, что один из главных биомаркеров полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) в ответ на неоадьювантную химиотерапию или анти-HER2 терапию все еще остается негативный гормонально-рецепторный статус. Данные клинических испытаний Neo ALTTO [30] и NeoSphere [31] показали, что пациенты с ER-негативными опухолями чаще достигают полный регресс (pCR), чем пациенты с гормон-рецептор позитивными опухолями после одной анти-HER2 терапии или ее комбинации с химиотерапией.

Это, конечно, не исключает потенциальную пользу трастузумаба и при ER-позитивных опухолях. Одно разумное объяснение этим фактам – существование биологического многообразия и в пределах HER2+ позитивных опухолей. На последней международной конференции ASCO-2016 также обсуждались механизмы резистентности к трастузумабу, включая активацию сигнального пути PIK3K/АКТ/ mTOR, изменения в иммунном контроле (инфильтрация опухоли Т, В и CD8+ иммунными клетками), повреждение механизма репарации ДНК и др. Ожидается значительный прогресс в иммунотерапии пациентов с HER2+ РМЖ с

использованием check-point ингибиторов PD-1/PD-L1 и разработкой HER2 – специализированных вакцин [32].

К одной из наиболее неблагоприятной форм опухоли относятся трижды-негативный РМЖ с отсутствием экспрессии стероидных гормонов (ER/PR) и HER2. Трижды-негативный РМЖ (ТН РМЖ) рано метастазирует в различные органы (часто в головной мозг) с нередкими висцеральными метастазами. Согласно рекомендациям St. Gallen-2015 и ESMO пациенты с ТН РМЖ подлежат химиотерапии, включающей таксаны, антрациклины (94% поддержки экспертов St. Gallen), при наличии мутации BRCA 1/2 возможно назначение препаратов платины (51% голосовавших).

Молекулярный транскрипционный анализ позволяет выделить шесть различных подгрупп ТН РМЖ. Молекулярная стратификация ТН РМЖ может отразиться на схемах лечения. От 10% до 20% всех ТН РМЖ обладают экспрессией рецепторов к андрогенам (AR). Блокада данных рецепторов антиандрогенами (бикалутамид и др.) обладает потенциальным лечебным эффектом. Тщательно исследуются и другие направления патогенетической терапии (ипатасертиб, ингибиторы PARP). Учитывая высокую иммуногенность некоторых подтипов ТН РМЖ (в частности, IM – иммуномодулирующий подтип) инициирован ряд клинических испытаний эффективности check-point ингибиторов PD-1/PDL-1.

Идентификация генетической «уязвимости» ТН РМЖ приводит к многообещающим терапевтическим подходам, включая применение ДНК-повреждающих агентов (к примеру, солей платины или ингибиторов PARP), а также иммунотерапии. Соли платины уже сейчас рутинно включаются в режимы лечения метастатического ТН РМЖ, однако наилучшие результаты наблюдаются только среди пациентов с нарушением BRCA-патогенетического пути (мутации BRCA-генов). Хотя включение платины в схемы неoadъювантной терапии ТН РМЖ увеличивает частоту полных патоморфологических регрессов опухоли (pCR), остается неясным влияние этого признака на отдаленные исходы заболевания. Наличие иммунного инфильтрата при ТН РМЖ играет предиктивную и прогностическую роль. Ингибиторы чек-поинт (checkpoint inhibitors), включая PD-1 и PDL-1, исследуемые при ме-

тастатическом ТН РМЖ, показывают ответы на лечение в первоначальных клинических испытаниях.

## **1.6 Современные представления о лечении рака молочной железы с метастазами в кости**

Адекватное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости является одной из актуальных проблем в онкологии [106]. Несмотря на десятилетние исследования, проблема лечения больных РМЖ с болезненными метастазами в кости является сложной и до конца не решённой [6, 127].

В настоящее время выбор тактики лечения пациенток с распространённым РМЖ основывается на:

- 1) гормональном статусе первичной опухоли и статусе по Her-2/neu, или ее метастазов;
- 2) продолжительности безметастатического периода от постановки диагноза и от завершения адъювантной терапии первичной опухоли;
- 3) локализации и распространенности метастатического поражения (висцеральные и невисцеральные метастазы),
- 4) объеме предыдущего лечения (включая его эффект и наличие устойчивости),
- 5) имеющихся симптомах поражения позвоночника,
- 6) ожидаемых побочных эффектах от лечения, доступности лечения [4].

При планировании лечения пациенток с РМЖ с костными метастазами большее значение могут иметь не прогностические факторы, а факторы, определяющие эффект того или иного лечения [80]. В историческом аспекте весьма интересно исследование «Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy» R. Rouzier (2005), авторы которого определяли в биопсийном материале профиль экспрессируемых генов и, соответственно, молекулярно-генетический подтип опухоли у 82 больных РМЖ, подлежащих неoadъю-



вантной ХТ паклитакселом, а затем – флуороурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом [182].

После операции определяли степень морфологической регрессии опухоли вследствие неоадьювантного цитотоксического воздействия. Опухоли базального подтипа и подтипа ERBB2+ имели самую высокую частоту полных морфологических регрессий (ПМР) – по 45%; опухоли люминального типа – 6%; среди опухолей, ОК которых подобны нормальным клеткам, не выявлено ни одного случая ПМР.

Ни один из 61 гена, ассоциированного с ПМР опухолей базального подтипа, не ассоциировался с ПМР опухолей подтипа ERBB2+, что свидетельствует о разных молекулярных механизмах чувствительности опухолей этих подгрупп к ХТ. Молекулярно-генетический анализ РМЖ с тройным негативным фенотипом показал, что только 70% таких опухолей являются истинно базальноподобными, остальные 30% представляют собой другие биологически различные молекулярные подтипы [179].

Кроме базальноподобного рака, который по гистологическому строению обычно принадлежит к низкодифференцированному протоковому, тройным негативным фенотипом обладает ряд опухолей МЖ с более благоприятным прогнозом [82]. К ним относятся медулярный, метапластический, аденокистозный РМЖ и др. Выделен новый агрессивный молекулярно-генетический подтип трижды негативного РМЖ – claudin-low (ER-/PR-/HER2/neu-), что также подтверждает гетерогенность данной группы больных. Опухоли этого подтипа характеризуются низким уровнем ERBB2, ESR1 и белков межклеточной адгезии (claudin 3, 4, 7 и E-кадгерин). Показано, что такая молекулярно-биологическая характеристика предполагает крайне низкий уровень доступности для лекарственного воздействия вследствие практического отсутствия мишеней [76].

Тактика ведения больных раком молочной железы с метастазами в кости сосредоточена главным образом на лечении боли, профилактике костных метастазов и поддержании качества жизни [157].

Однако лечение подразумевает широкий подход к этой проблеме, а современная онкологическая наука в настоящее время располагает значительным арсеналом доступных средств и методов специфической противоопухолевой терапии (таблица 1.5) [171].

Таблица 1.5 – Возможные виды лечения костных метастазов

Паллиативное лечение		
Локо-региональное	Системное	Поддерживающее
хирургическое	химиотерапия	анальгетики
дистанционная	гормонотерапия	психологическая помощь
лучевая терапия	бисфосфонаты	социальная поддержка

Паллиативная дистанционная лучевая терапия костных метастазов в настоящее время располагает локальными и широкопольными методами облучения. Использование разных режимов фракционирования и схем облучения позволяет добиться развития противоболевого эффекта у большинства больных (50–80%), что зарекомендовало метод дистанционной лучевой терапии как наиболее эффективный при лечении болевого синдрома у больных с костными метастазами [171]. Однако возобновление болевого синдрома в ранее облучённых областях в большинстве случаев становится весьма сложной проблемой: толерантность нормальных тканей в значительной степени лимитирует применение повторной дистанционной лучевой терапии. В этом случае наиболее подходящим оказывается использование системной лучевой терапии открытыми изотопами, которая может быть назначена даже в тех ситуациях, когда наружное облучение противопоказано.

В паллиативном лечении рака молочной железы с костными метастазами в современной онкологической практике используется мультидисциплинарный подход, стратегия которого заключается в использовании различных видов те-

рапии, в том числе бисфосфонатов [10, 11, 71], лучевой терапии [6, 15, 25], радионуклидной терапии [47, 57], химиотерапевтических агентов, таких как митоксантрон (ингибирующий синтез ДНК) [82], опиоидов, гормональной терапии [21, 58], интервенционных и хирургических методов [4, 9, 13] и, естественно, комбинированных и комплексных приёмов [72]. Лечение рака молочной железы с метастазами в кости заключается в мультимодальной лучевой терапии, хирургии и системных процедурах, в особенности применении бисфосфонатов [6, 142].

Некоторые исследователи отмечают, что при раке молочной железы с костными метастазами хирургическое лечение, как правило, не рекомендуется [184]. В то же время, есть данные о возможном применении локо-регионального лечения. J. Rhu с соавторами (2015) провели исследование у 262 пациентов, 40 (15,3%) из которых было прооперировано. Другие методы лечения включали химиотерапию ( $n = 213$ , 81,3%), лучевую терапию ( $n = 138$ , 52,7%), гормональную терапию ( $n = 118$ , 45,0%) и HER2 / Neu-рецептор (HER2) -targeted терапию ( $n = 37$ , 14,1 %). По результатам: хирургия (отношение рисков (HR) = 0,51,  $P < 0,01$ ), гормональная терапия (HR = 0,31,  $P < 0,01$ ) и HER2-целевая терапия (OR = 0,33,  $P < 0,01$ ) показали улучшение выживаемости. У больных с метастазами в одном органе, хирургия (HR = 0,43,  $P < 0,01$ ), химиотерапия (HR = 0,62,  $P = 0,05$ ), гормональная терапия (HR = 0,39,  $P < 0,01$ ) и HER2-таргетная терапия (HR = 0,39,  $P = 0,02$ ) показали преимущества в выживаемости. Таким образом, по мнению J. Rhu с соавторами, хирургический контроль опухоли молочной железы с костными метастазами может применяться в сочетании с системной терапией [180].

Лучевая терапия является основным методом лечения рака молочной железы с метастазами в кости, она способна стимулировать повторное окостенение и улучшения стабильности, у значительной части больных удается добиться ремиссии болей в среднем на 3–6 мес. [144]. Зачастую, однако, наступает рецидив болей и возникает необходимость в повторном облучении или в применении наркотических анальгетиков [83].

Ускоренная лучевая терапия всей молочной железы считается приемлемым выбором у больных с костным метастазированием РМЖ [94–98]. Облучение позволяет получить уменьшение болевого синдрома при метастатическом поражении костей у 60–80% пациентов [11].

О.Д. Алиевой и М.М. Асадулаевой (2012) было выявлено, что лучшие результаты в достижении репарации метастатического очага дает комбинированное применение системной лучевой терапии в сочетании с режимом дробно-протяженного фракционирования дистанционной лучевой терапии и химиогормонотерапией. Применение системной лучевой терапии и полихимиотерапии дает неудовлетворительные результаты. Из всех режимов дистанционной лучевой терапии наиболее предпочтителен режим дробно-протяженного фракционирования, который с большей вероятностью создает репаративные изменения в метастатических очагах. Наименьший эффект дает режим крупного фракционирования [5]. По мнению исследовательниц, комплексное применение лучевой терапии, химио- и гормонотерапии при лечении метастатического поражения головного мозга существенно улучшает непосредственные результаты лечения, увеличивает продолжительность жизни и ремиссию у больных раком молочной железы [5].

Вопрос о механизмах уменьшения болевого синдрома в результате проведения лучевой терапии, как локо-региональной, так и системной, до сих пор носит дискуссионный характер [31]. Возможно, уменьшение боли связано с цитотоксическим эффектом облучения на нормальные клетки костной ткани, включая макрофаги и остеокласты, приводящим к торможению высвобождения химических медиаторов боли [168]. Другие данные показывают, что уменьшение болевого синдрома тесно связано с показателями активности остеокластов, что объясняет противоболевой эффект препаратов группы бисфосфонатов, являющихся химическими ингибиторами активности остеокластов [128].

При метастазировании опухоли молочной железы в кости возникает потребность в проведении различного рода паллиативной симптоматической терапии, которая включает применение лекарственных, в том числе и гормональных,

препаратов, а также дистанционной и радионуклидной терапии [15, 47]. Е.В. Лукьяновой с соавторами (2011) была проведена оценка эффективности различных методик лучевой и сочетанной лучевой терапии. В качестве критерия оценки использовалось среднее время отсутствия рецидивов боли и разность рисков рецидивов боли для различных методик лучевой терапии [63].

По данным Е.В. Лукьяновой с соавторами, среднее время без рецидива боли за период наблюдения в течение 1 года максимально для сочетанного метода (9,3 мес.), минимально для терапии  $^{89}\text{Sr}$  (3,8 мес). Разность рисков рецидива боли при терапии стронцием и сочетанной терапии положительна и статистически значима (95 % ДП) в период наблюдения от 5 до 10 мес., что свидетельствует о большей эффективности сочетанного метода по сравнению с терапией стронцием. Разность рисков других методов и сочетанного метода положительна в период 5–10 мес., но статистически не значима (нижний доверительный предел для разницы рисков меньше нуля). Наиболее вероятно, что это связано с недостаточным объемом групп наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного метода паллиативного лечения метастазов в костной ткани при раке молочной железы у женщин [63].

Гамма-терапия давно и прочно заняла свое место как эффективный способ борьбы с метастазами в кости [89, 90]. Различные радиофармпрепараты показали высокую эффективность в купировании костной метастатической боли, способствуя уменьшению потребления наркотических анальгетиков вплоть до полного отказа от них, улучшению двигательной функции и качества жизни больных и, по данным некоторых исследований, увеличению выживаемости [31]. Кроме того, системная лучевая терапия весьма проста в проведении, хорошо переносится всеми больными при правильном назначении и дополняет другие виды специфической терапии, хотя может быть использована и в самостоятельном варианте. Однако при множественном поражении костей, что часто имеет место, применение лучевого лечения ограничено ввиду невозможности облучения практически всех отделов скелета [90]. В последнее десятилетие в клинической практике для лечения болевого синдрома стали использоваться

некоторые радиофармпрепараты (РФП), тропные к костной ткани. К таковым относятся  $^{89}\text{Sr}$ -хлорид,  $^{135}\text{Sm}$ -оксабифор,  $^{186}\text{Re}$ -ГЭДФК и некоторые другие [57, 115]. Терапевтический эффект хлорида стронция основан на непосредственно внутрикостном облучении очагов поражения костей, т.к. РФП при внутривенном введении избирательно включается в костную матрицу и его концентрация в костной ткани тем выше, чем более интенсивен минеральный метаболизм.

По данным литературы, применение хлорида стронция позволяет добиться положительного эффекта в виде полного исчезновения болей у 22% и значительного уменьшения болевого синдрома у 70–80% больных [86, 89].

Некоторые авторы рекомендуют использовать магнитные поля, как и вихревое магнитное поле (ВМП), в купировании болевого синдрома при различных заболеваниях, в том числе и у онкологических больных [103, 128].

Факторами аргументации в пользу включения химиотерапии являются: высокая степень злокачественности, высокая пролиферация, определенная по Ki-67, низкий гормонально-рецепторный статус, позитивный HER-2-статус, «трижды негативный» статус при обычно встречающейся форме инвазивнодуктальной карциномы [99]. Эти факторы в большинстве учтены при определении опухолевого подтипа. Не наблюдался полный консенсус о пороге показаний для включения химиотерапии у больных с люминальным А или люминальным В (HER-2-негативных заболеваний). Люминальный А подтип является наименее чувствительным к химиотерапии и нет предпочтительной схемы или режимов химиотерапии, которые бы подходили для лечения люминального А РМЖ. Для люминального В РМЖ как антрациклины, так и таксаны должны включаться в химиотерапевтические режимы. В то же время, на данный момент не определен какой-то предпочтительный режим химиотерапии для «HER-2-позитивного» заболевания. Для «трижды негативного» заболевания (обычно дуктального типа) рекомендуется включение антрациклинов и таксанов и алкилирующих агентов (обычно циклофосфида) [99].

Существуют убедительные доказательства, что витамин D может препятствовать развитию метастазов в кость [129]. Однако роль витамина D в развитии костных метастазов у человека до сих пор не исследована. Есть несколько вероятных механизмов, с помощью которых витамин D может уменьшить риск или замедлять развитие метастазов в кости. Витамин D обладает антипролиферативными свойствами, в том числе терминальной дифференцировкой остеокластов.

Неотъемлемой частью лечения метастазов рака молочной железы в кости скелета стало использование бисфосфонатов [73]. С их введением в стандарты терапии значительно улучшились результаты лечения, повысилось качество жизни пациентов, снизилось количество нежелательных осложнений со стороны костной системы, таких как патологические переломы, деформация костей, синдром гиперкальциемии [10, 11, 31, 81, 129]. К настоящему времени бисфосфонаты, как и радиофармпрепараты, стали ещё одной альтернативой лечения нелокализованных, распространённых болей либо болей, возникших в области облучения [31]. Все бисфосфонаты характеризуются наличием Р-С-Р связей в своей структуре, что обеспечивает процесс их связывания с минеральным матриком кости и последующее ингибирующее воздействие на процесс резорбции кости. Самый большой опыт по применению бисфосфонатов для купирования болевого синдрома накоплен при лечении распространённых форм рака молочной железы с метастазами в кости [33].

А. Brufsky (2015) отмечает тот факт, что бисфосфонаты путем ингибирования остеокластов играют важную роль в профилактике осложнений костных метастазов рака молочной железы [129]. Более 125 лет назад, в журнале *The Lancet*, была опубликована гипотеза, что «почва», в которой прорастает опухоль, влияет на ее распространение и рост. Прерывание взаимодействия опухолевых микрометастазов с их микросредой «почвы» в настоящее время является предметом многочисленных исследований. Кость является активной микросредой, и избыток активности остеокластов потенциально может привести к избыточной продукции факторов роста, которые могли бы повлиять на рост микрометастазов. Бисфос-

фонаты, уменьшая активность остеокластов, теоретически могут уменьшить экспрессию этих факторов, тем самым предотвращая создание микрометастазов [50, 83].

Клинические испытания бисфосфонатов в качестве адъювантной терапии рака молочной железы дали смешанные результаты. Клодронат, бисфосфонат первого поколения, показал увеличение выживаемости без признаков заболевания по сравнению с плацебо. Рандомизированные исследования, сравнивающие действие золедроновой кислоты, показали значительные преимущества времени до метастазирования [129].

Первое многообещающее использование бевацизумаба при метастатических РМЖ, отмеченное в исследовании E2100, не транслировалось в улучшении выживаемости в последующих исследованиях: мета-анализ отдаленных результатов свидетельствует об отсутствии улучшения выживаемости [8]. Это дало основание FDA (USA) пересмотреть свое слишком скорое одобрение бевацизумаба при РМЖ.

Исследование так называемого «липотрансфера» продемонстрировало потенциал для стромальных взаимодействий, стимулирующих образование сосудов. Это свидетельствует о том, что ожирение может ухудшать прогноз у больных раком через схожие стромальные перестройки.

Исследования при метастатическом РМЖ или неоадъювантные программы продемонстрировали активность трастузумаба и других антиHER-2-агентов без химиотерапии, хотя обычно в меньшей степени, чем при комбинации их с химиотерапией [96]. Нет соответствующих данных в адъювантном лечении, однако представляется логичным предложить одну анти HER-2-терапию или в комбинации с эндокринотерапией (при ER+РМЖ). Такое лечение может быть эффективным у больных, которым по различным причинам невозможно назначить цитотоксическую терапию [99].

С наступлением эпохи бисфосфонатов в терапии метастазов в кости наиболее широко их эффективность исследована у больных с метастазами в кости рака



молочной железы. Использование бисфосфонатов позволяло снизить риск развития скелетных событий от 25 до 40% [92].

Многочисленные исследования результатов лечения рака молочной железы с костными метастазами должны привести к широкому распространению бисфосфонатов в качестве стандарта медицинской помощи для адъювантной терапии рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузе [12, 71, 82, 84, 92, 129]. Доказано абсолютное снижение смертности при раке молочной железы при использовании бисфосфонатов в постменопаузе [129]. Бисфосфонаты, в той или иной форме, являются относительно недорогими препаратами в большинстве стран мира. Токсическое воздействие этих агентов проявляется в относительно легкой форме (т.е. желудочно-кишечное расстройство, артралгии и очень редко некроз челюсти) [136]. Все бисфосфонаты являются эффективными. Учитывая их доступность, относительно низкую токсичность и в целом улучшение выживаемости, широкое применение адъювантной терапии бисфосфонатами при раке молочной железы в постменопаузе имеет большой потенциал для снижения смертности от этого заболевания в дальнейшем [126, 130, 132].

Основываясь на результатах двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у пациентов с остеолитическими костными метастазами РМЖ, которым проведено химиогормональное лечение, FDA (Food and Drug Administration – Американский комитет по пищевым продуктам и лекарственным средствам) разрешил внутривенное введение памидроната для предотвращения костных осложнений. При этом было получено достоверное увеличение времени до появления костных осложнений и снижение общего уровня костных осложнений в промежутке до 2-х лет [12].

Одновременное применение лучевой терапии и бисфосфонатов может быть эффективным для повторного окостенения костей, пострадавших от костных метастазов. Лучевая терапия способна улучшить стабильность в спинальных метастазах в кости путем содействия повторному окостенению [11, 12, 143].

Итак, по результатам аналитического обзора литературы, можно сделать вывод, что лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости является сложным процессом и требует междисциплинарного подхода.

При этом очевидно, что тактика лечения таких больных может отличаться в зависимости от биологических подтипов РМЖ и позволяет:

- 1) улучшить или даже радикально изменить прогноз заболевания;
- 2) модифицировать его течение, снизить летальность;
- 3) продлить трудоспособный период больных.

Кроме того, существует необходимость формирования алгоритма лечения больных с метастазами в кости в зависимости от биологического подтипа РМЖ.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании были проанализированы данные 11712 больных (10255 больных РМЖ, получивших лечение в БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» с 2000 по 2012 гг. и 1457 больных РМЖ, находившихся на лечении в клинике хирургических болезней с курсом детской хирургии СПбГМА им И.И. Мечникова за период с 2002–2012 гг.). Метастатическое поражение костей было зарегистрировано у 1591 больных РМЖ, из них 450 больных включались проспективно. Медиана времени наблюдения составила 74 (1,2–172) мес.

На момент установления диагноза РМЖ у 998 (62,7%) из 1591 проанализированных нами больных был первично-операбельный РМЖ, по поводу которого они получили лечение, соответствующее стадии и рецепторному статусу. У 415 больных с местно-распространенной стадией заболевания была проведена неоадьювантная химиотерапия. В последующем у этих больных в различные сроки развилось прогрессирование болезни с появлением метастазов, в том числе в костях. У 178 (1,5%) больных метастазы были диагностированы при первичном осмотре. У 1413 больных (12%) были выявлены метастазы в кости в течение 5 лет наблюдения. Иммуногистохимическое исследование в полном объеме было выполнено у 675 пациентов, что составило 47,7%. В этой группе оперированных больных, у которых появились метастазы в костях, проводилась клинкоморфологическая оценка результатов лечения в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 37 до 82 лет, медиана – 68 лет.

В таблице 2.1 представлено распределение больных по возрастным группам.

Таблица 2.1 – Распределение больных по возрасту

Возрастная группа (лет)	Количество больных (N = 1591)	
	n	%
до 40	274	17,2
40–49	501	31,5
50–59	570	35,8
60–69	162	10,2
70 и старше	84	5,3

Как видно из таблицы 2.1, самая высокая частота метастатического поражения костей скелета наблюдается в возрастной группе 40–59 лет (67,3%).

Данные о предшествующей терапии представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Предшествующая терапия

Предшествующее лечение	Количество больных (N = 1413)	
	n	%
Хирургическое лечение*	104	7,4
Комплексное с адъювантной х/т*	249	17,6
Комплексное с адъювантной г/т*	292	20,7
Комплексное с адъювантной х/т + г/т*	768	54,4

\*включая лучевую терапию при показаниях (лучевая терапия проведена у 1009 пациентов).

Данные о количестве пациентов, получивших тот или иной объем хирургического лечения, представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Объем хирургического лечения

Вид операции	Количество больных (N = 1413)	
	n	%
Мастэктомия	1309	93%
Органосохранная	104	7%

Подавляющее количество больных после выявления метастатического заболевания получали системное лечение (таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Распределение больных по полученному системному лечению

Проведенное лечение	Количество больных (N = 1413)	
	n	%
Антрациклинсодержащая х/т	636	45%
Таксансодержащая х/т	170	12%
Антрациклин + Таксансодержащая х/т	212	15%
Гормонотерапия	1060	75%

Больные с гормоночувствительной опухолью после достижения эффекта на фоне химиотерапии, в последующем получали эндокринотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Режимы системной терапии больных РМЖ с метастазами в кости

Вид системной терапии	Препараты
1	2
Химиотерапевтические схемы	ТАС/ТС (доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> , доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> ) в/в, в 1-й день, каждые 3 недели
	ФАС (5 фторурацил 600 мг/м <sup>2</sup> , доксорубицин 60 мг/м <sup>2</sup> , циклофосфамид 600 мг/м <sup>2</sup> ), в/в, в 1-й день, каждые 3 недели

Продолжение таблицы 2.5

1	2
Гормональные препараты	Тамоксифен 20 мг в день, ежедневно
	Ингибиторы ароматазы (эксеместан 25 мг/сут, летрозол 2,5 мг/сут, анастрозол 1 мг/сут)
Бисфосфонаты	Клодронат (Бонепос) 300-1500 мг/сут в течение 1–10 дней
	Золедронат 4 мг в/в 1 раз в 4 недели

## 2.1 Патоморфологическое исследование

Диагноз злокачественного заболевания был подтвержден во всех случаях гистологически и/или цитологически. У 675 больных кроме гистологического исследования было выполнено иммуногистохимическое исследование.

Биологические подтипы рака молочной железы определялись по суррогатным иммуногистохимическим параметрам, таким как: степень экспрессии эстрогеновых, прогестероновых и HER2/neu рецепторов, маркера клеточной пролиферации Ki 67 и степени злокачественности, а также степени гистологической злокачественности. Было выделено пять подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В HER2-экспрессирующий и люминальный В HER2-негативный, HER2-позитивный и базально-подобный (трижды негативный).

### 2.1.1 Иммуногистохимическое определение ER, PR, Her2/neu, Ki-67

Определение экспрессии фосфорилированной (p-Hsp27) и нефосфорилированной формы Hsp27, рецепторов ER, PR, Her2/neu и фактора пролиферации Ki-67 осуществлялся ИГХ с соблюдением стандартов методики, инструкций фирмы-производителя, с постановкой реакций на контрольных срезах.

Перед проведением анализа хорошо просушенные стекла (10–12 часов) со срезами биопсийного материала РМЖ помещали в термостат на 30 минут при 60°C. Депарафинизацию проводили в трех сменах ксилола по 10 мин. Затем срезы гидратировали в 3 порциях 95% этанола (5 мин) и промывали в дистиллированной воде (5 мин).

Для демаскировки антигенов стекла помещали в ретривер (Target retrieval solution, Pascal S2800, «Дако», Дания) с достаточным количеством трис-ЭДТА буфера, pH=9,0. Демаскировку Her2/neu проводили в цитратном буфере, pH=6,0. В ретривере устанавливали режим SP1 (p=20 Па; t=120°C; время инкубации 3 мин). После истечения времени стекла выдержали в 2 порциях (5 мин) в натрий-фосфатном буфере (PBS) и однократно в дистиллированной воде 5 мин.

Для нейтрализации эндогенной пероксидазной активности на срезы наносили 3%-й раствор перекиси водорода (Peroxidase blocking reagent «Дако», Дания) и инкубировали 5 мин во влажной камере. После пероксидазного блока стекла однократно промывали в дистиллированной воде и PBS буфере по 5 мин.

Перед инкубацией с первичными антителами вокруг срезов салфеткой удаляли избыток жидкости и обводили гидрофобным карандашом. Во влажной камере на каждый срез по 100 мкл наносили первичные антитела и инкубировали 25 мин при комнатной температуре. К Hsp27 (клон G3.1, рабочее разведение 1:500, мышинные) и к p-Hsp27 (phospho-S78) (клон Y175, рабочее разведение 1:300, кроличьи) использовали моноклональные антитела фирмы «Abcam» (Великобритания). К рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), Her2/neu (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи), фактору пролиферации Ki-67 (клон MIB-1, RTU, мышинные) использовали антитела фирмы «Дако» (Дания). На срезы отрицательного контроля первичные антитела не наносили.

После инкубации стекла промывали PBS буфером 2 раза (5 мин). Затем на срезы наносили универсальную полимерную визуализирующую систему детек-

ции (EnVision FLEX+, Mouse, High pH, Dako Autostainer/Autostainer Plus, «Dako», Дания), инкубировали 30 мин при температуре 25°C. После инкубации стёкла выдерживали 2 раза в PBS буфере (5 мин).

На следующем этапе ИГХ исследования на срезы наносили свежеприготовленный раствор хромогена 3,3-диаминобензидина (ДАБ) (на 1 мл ДАБ-буфера 20 мкл концентрированного раствора ДАБ-хромогена) (Liquid DAB+, «Dako», Дания). Результат реакции контролировали по развитию окраски под микроскопом Primo Star («Carl ZEISS», Германия) в течение 5–10 мин. После появления окрашивания микропрепараты выдерживали в водопроводной воде (10 мин) и докрашивали гематоксилином (30–60 с). Затем стекла промывали проточной водой до получения синей окраски ядер. Далее срезы обезвоживали в 3 порциях по 5 мин в спиртах (95% этанола и ксилола) и заключали в канадский бальзам.

Экспрессию ER, PR, Ki-67, Her2/neu, Hsp27, p-Hsp27 оценивали как процент положительно окрашенных опухолевых клеток на 1000 клеток в 10 полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . Для оценки выраженности экспрессии рецепторов к ER и PR определяли показатель экспрессии (ПЭ-ER, ПЭ-PR) [17].

Для Hsp27 и p-Hsp27 экспрессию оценивали в ядре и цитоплазме опухолевых клеток, учитывалось количество Hsp27 позитивных клеток в каждом варианте структур инфильтративного компонента опухоли (альвеолярных, солидных, трабекулярных, тубулярных и дискретных группах клеток).

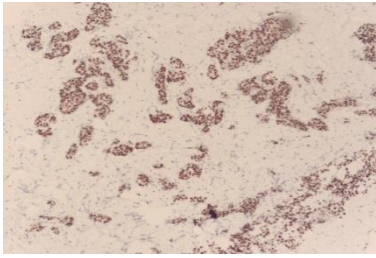
Подробные критерии распределения по подтипам приведены в таблице 2.6.



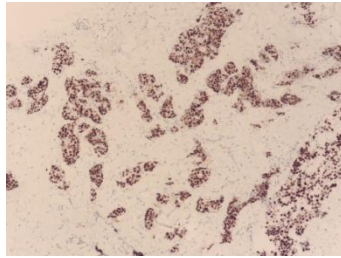
Таблица 2.6 – Клинико-патоморфологическое определение рака молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип (РМЖ)	Суррогатные маркеры
Люминальный А	ER и/или PgR – положительный, низкая степень гистологической злокачественности (G1) и/или Ki-67 < 20%
<p>Люминальный В</p> <p><i>Люминальный В (HER-2 – отрицательный)</i></p> <p><i>Люминальный В (HER-2 – положительный)</i></p>	<p>ER и/или PgR – положительный, экспрессия HER2/neu – 0 или -1+, умеренная (G2) и высокая степень гистологической злокачественности (G3) и/или Ki-67 высокий (&gt; 20%)</p> <p>ER и/или PgR – позитивный, любой Ki-67, HER-2 – сверхэкспрессирован или амплифицирован</p>
Трижды-негативный	отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (РЭ, РП), отсутствие экспрессии HER2/neu (<2+)
HER-2 – позитивный (не люминальный)	HER-2 сверхэкспрессирован или амплифицирован. ER и PgR отсутствуют

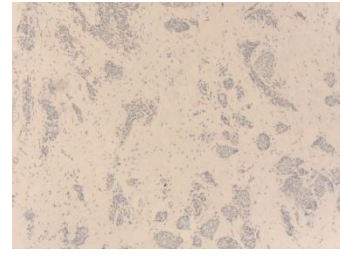
Проиллюстрируем представленную выше классификацию (рисунки 2.1–2.5).

**Люминальный А**

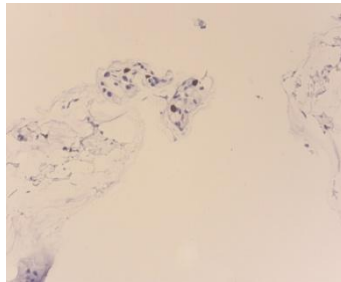
РЭ – высокий



РП – высокий

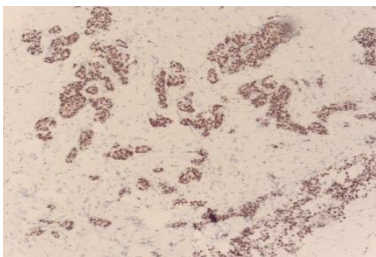


Her 2/neu –отрицательный

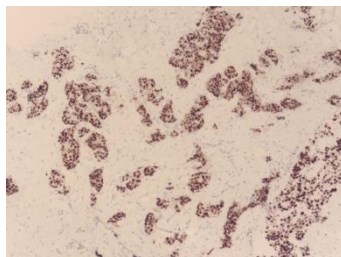


Ki 67 низкий

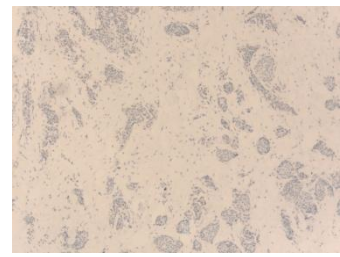
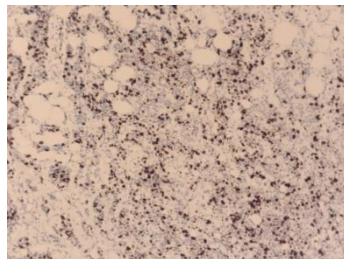
Рисунок 2.1 – Клинико-патоморфологические характеристики биологического подтипа: Люминальный А

**Люминальный В (HER-2 –отрицательный)**

РЭ – высокий



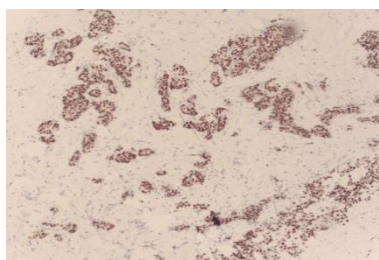
РП – высокий

Her 2/neu –  
отрицательный

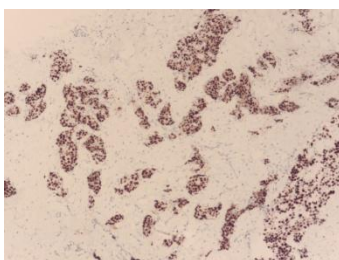
Ki 67 высокий

Рисунок 2.2 – Клинико-патоморфологические характеристики биологического подтипа: Люминальный В (HER-2 –отрицательный)

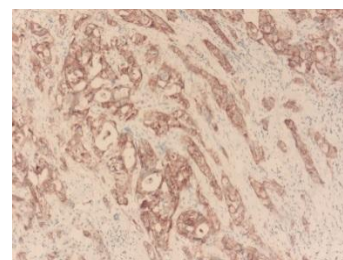
**Люминальный В (HER-2 –положительный)**



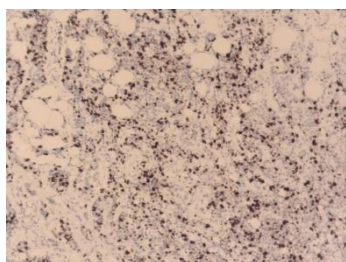
**РЭ – высокий**



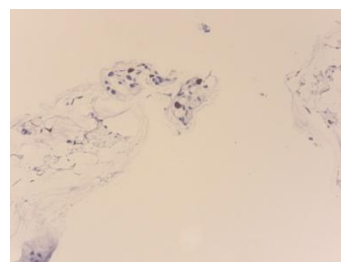
**РП – высокий**



**Her 2/neu (3+)**



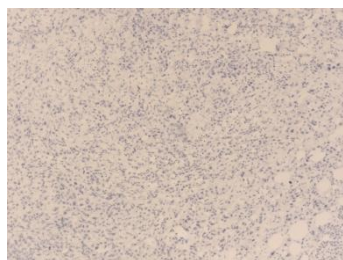
**Кі 67 высокий**



**Кі 67 низкий**

Рисунок 2.3 – Клинико-патоморфологические характеристики биологического подтипа: Люминальный В (HER-2 – положительный)

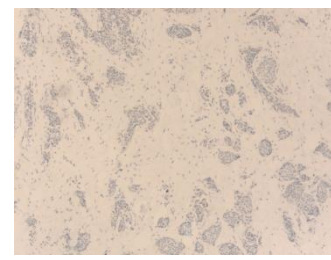
**Трижды-негативный**



**РЭ (0)**



**РП (0)**



**Her 2/neu –  
отрицательный**

Рисунок 2.4 – Клинико-патоморфологические характеристики Трижды-негативного биологического подтипа

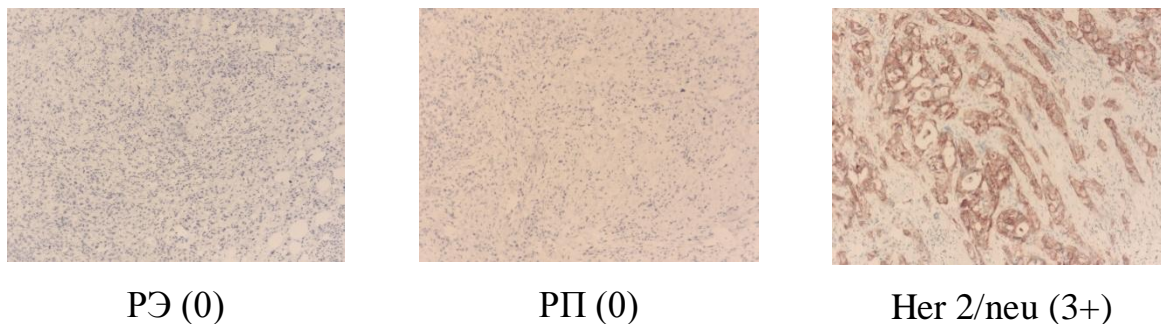
**Сверхэкспрессирующий**

Рисунок 2.5 – Клинико-патоморфологические характеристики  
Сверхэкспрессирующего биологического подтипа

## 2.2 Гистологическое исследование

При анализе гистологического материала определялись следующие параметры:

- 1) гистологический тип рака – протоковый, дольковый и особые формы (рисунки 2.6–2.8);
- 2) степень инвазивности опухоли (инвазивный рак с преобладающим интрадуктальным компонентом, рак *in situ* с начальной инвазией, инвазивный с выраженным интрадуктальным компонентом или инвазией жировой клетчатки);
- 3) размер опухоли (по наибольшему диаметру);
- 4) характер роста опухоли (отграниченный с правильным контуром или инфильтрирующий, без четких границ);
- 5) интегральная оценка степени злокачественности опухоли по Elliston-Ellis (I степень злокачественности – низкая, II степень злокачественности – промежуточная – умеренная, III степень злокачественности – высокая) (рисунки 2.6–2.8);
- 6) патологический митоз (количество, разновидность, преимущественный тип);
- 7) вторичные изменения в опухоли (степень выраженности некроза и наличие кальцификатов);
- 8) наличие инвазии опухолью кровеносных и/или лимфатических сосудов;



9) характер десмопластической реакции (рыхлая, плотная соединительная ткань, гиалинизированная ткань и миксоматоз);

10) характер клеточной инфильтрации (лейкоцитарная, лимфоцитарная, смешанная);

11) фон, на котором развивался РМЖ с учетом степени пролиферации (пролиферативная форма фиброаденоматоза (ФАМ) и непролиферативная);

12) число метастатически пораженных лимфоузлов;

13) реакция лимфатических узлов при отсутствии метастазов (гиперплазия, гистиоцитоз синусов, липоматоз, плазматизация);

14) мультифокальность и мультицентричность опухоли.

На следующих рисунках представлены снимки при увеличении в 100 раз различных гистологических форм РМЖ.

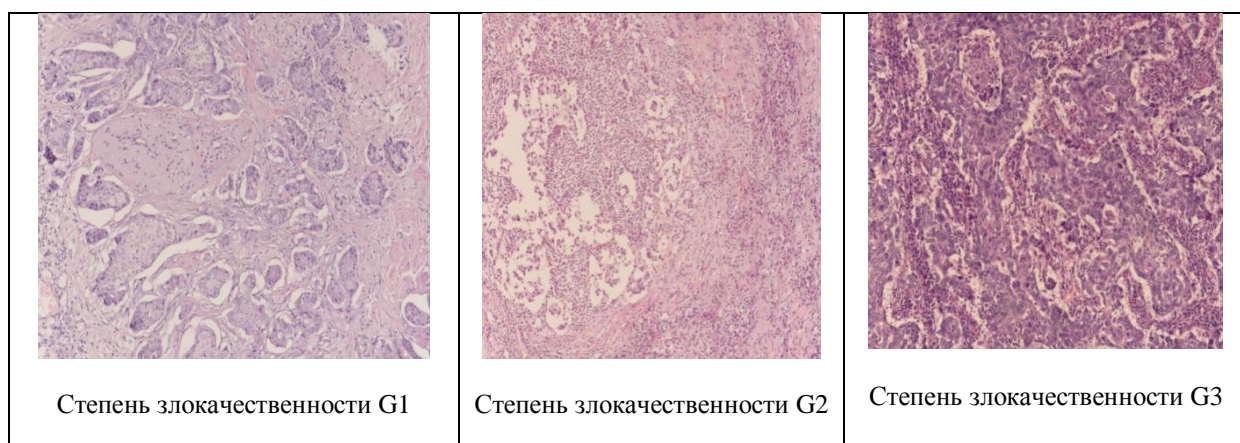


Рисунок 2.6 – Протоковый тип рака

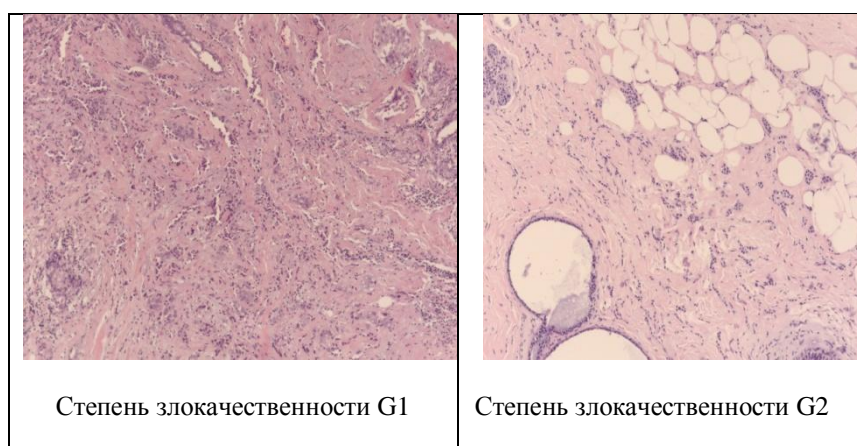


Рисунок 2.7 – Дольковый тип рака

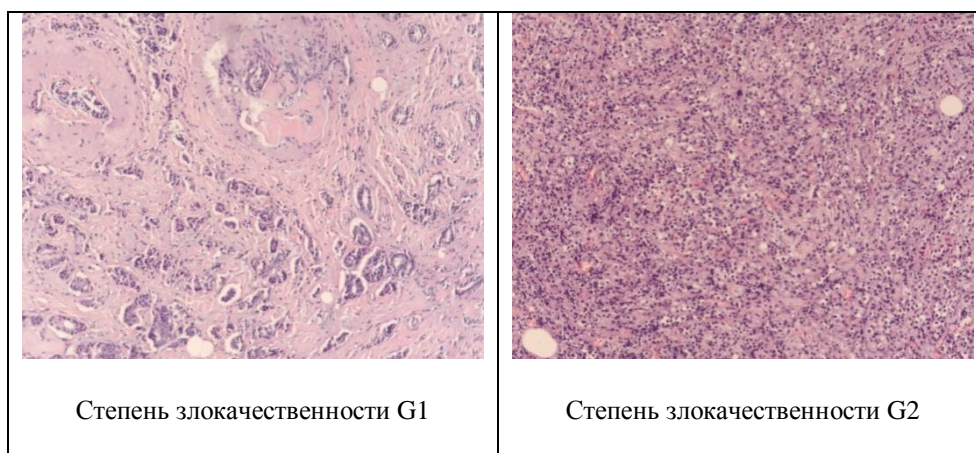


Рисунок 2.8 – Смешанный тип рака

### 2.3 Выявление костных метастазов

Согласно рутинной практике для выявления костных метастазов использовались клинический, изотопный и рентгенологический методы.

В таблице 2.7 приведены сведения о количестве больных, прошедших те или иные виды диагностики костных метастазов.

Таблица 2.7 – Распределение по видам диагностики костных метастазов

Исследование	Количество больных (N = 1413)	
	n	%
Rg-костей скелета	1201	85
Остеосцинтиграфия	918	65
КТ	495	35
МРТ	353	25

### 2.3.1 Остеосцинтиграфия

Остеосцинтиграфия (ОСГ) – проводилась в 2 проекциях в режиме съемки всего тела. Для радиоизотопного сканирования скелета применялся Methylene diphosphonate – органический аналог пирофосфата, содержащий Р-С-Р связь — соединенный с радиоактивным изотопом технеция (Technetium<sup>99m</sup>), который служит так называемой радиоактивной меткой. После внутривенного введения данное вещество сначала депонируется на поверхности кости с помощью процесса хемисорбции. Примерно через 3 часа после внутривенного введения радиофармпрепарата, когда радиоактивный изотоп зафиксировался в костной ткани, пациент укладывался на диагностический стол и с помощью гамма-камеры фиксировалась информация о распределении радиоактивной метки в костной ткани. С помощью компьютерной обработки формировалось изображение человеческого скелета (рисунок 2.9).



Рисунок 2.9 – Остеосцинтиграфическое изображение человеческого скелета

### 2.3.2 Рентгенография костно-суставной системы

На сегодняшний день одним из доступных в комплексе диагностических мероприятий при метастазах в кости является рентгенологический метод. Исследованию подвергались области патологической фиксации радиофармпрепарата по результатам остеосцинтиграфии. Также рентгенологическое исследование назначалось при жалобах больных на боли в костях.

Рентгенологическое исследование выполнялось на следующих аппаратах.

- цифровой телеуправляемый комплекс SONIALVISION; ф. Shimadzu (Япония);
- цифровой телеуправляемый комплекс КРТ «ЭЛЕКТРОН», (Россия);
- 16-срезовый рентгеновский компьютерный томограф «AQILION-16» (Япония), позволяющий при относительно низкой лучевой нагрузке на больного проводить уточняющую диагностику различных патологических состояний (рисунок 2.10).



Рисунок 2.10 – Рентгеновский компьютерный томограф «AQILION-16»



На следующих рисунках 2.11–2.12 представлены примеры рентгенограмм с выявленными метастазами в костях различной локализации.

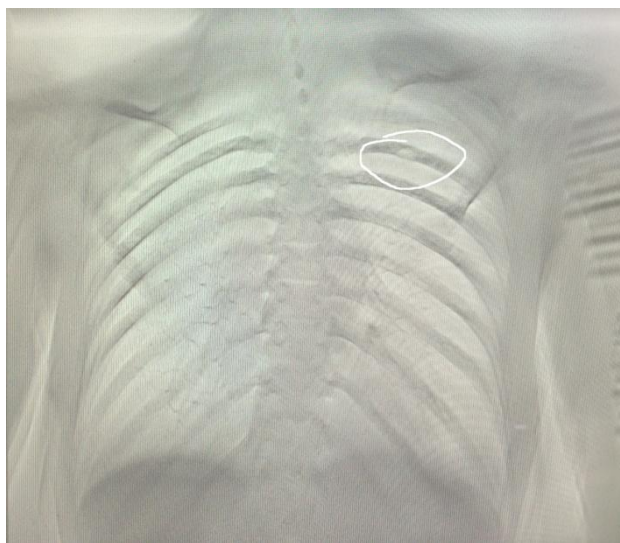


Рисунок 2.11 – Задний отрезок 5-го ребра слева

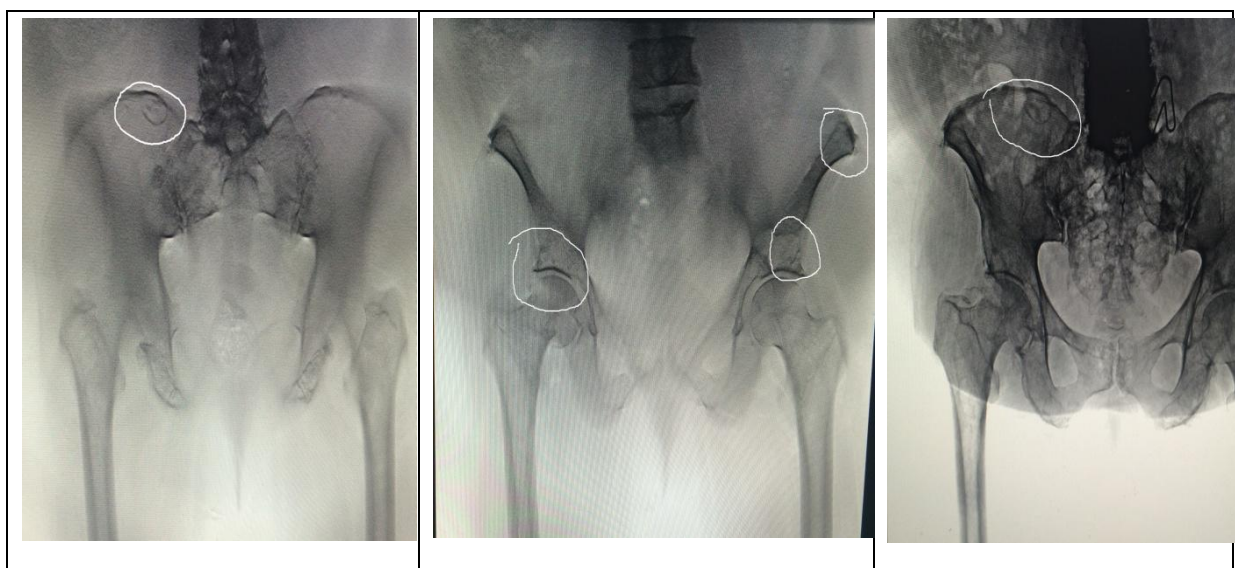


Рисунок 2.12 – Множественное поражение костей таза

### 2.3.3. Компьютерная томография

В некоторых случаях назначались дополнительные, уточняющие исследования, такие как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансное исследование костей скелета (МРТ) (рисунки 2.13–2.14).



Рисунок 2.13 – КТ-сканирование

На следующем рисунке представлены КТ изображения метастазов в костях позвоночника.



Рисунок 2.14 – Метастазы в костях позвоночника

## 2.4 Исследование уровня качества жизни больных

При включении больных в исследование учитывались данные лабораторных тестов, оценивалась боль костного происхождения и используемая обезболивающая терапия, уровень качества жизни, а также сопутствующая лекарственная терапия.

Нами была проанализирована динамика уровней щелочной фосфатазы и кальция крови у больных. При включении в исследование отмечалось превышение верхней границы референсных значений. Медиана показателя щелочной фосфатазы составила 162 (от 64 ед./л до 246 ед./л); показателя общего кальция – 2,43 (от 2,28 ммоль/л до 2,64 ммоль/л). Данные показатели являются косвенным свидетельством разрушения костной ткани и могут служить неспецифическим маркером остеолита.

Оценка интенсивности боли и качества жизни проводилась в ходе динамического наблюдения пациентов. Учитывались динамика изменения дозы и кратности приема противоболевых препаратов, а также определялся показатель среднего изменения интенсивности болевого синдрома и среднего изменения показателей качества жизни в процентах.

Изучение качества жизни больных проводилось с помощью анкеты-опросника EORTC QLQ-C30 V.3 [178]

Опросник включает 30 вопросов, собранных в 5 функциональных шкал, 3 симптоматические шкалы, шкалу глобального статуса здоровья и 6 отдельных показателей. Ни один из вопросов не повторяется дважды в разных шкалах.

В анкете также отражены симптомы, которые ассоциированы с основным заболеванием или его лечением: одышка, нарушение сна, снижение аппетита, запор, понос и денежные затруднения. Состояние 28 шкал оценивается в 4 градациях: очень сильно – 4 балла; существенно – 3 балла; слегка – 2 балла; не было – 1 балл. Вопросы о состоянии здоровья в целом и качества жизни в целом оценивались по 7-бальной системе, где 1 – очень плохое, 7 – отличное. Таким образом, возможная максимальная сумма баллов составляет 126 баллов – 100%. При ана-

лизе данных опросника EORTC QLQ C-30 наилучшее состояние для шкалы общего статуса и функциональных шкал принималось за 100% (или баллов), а худшее состояние — за 0. При оценке симптоматических шкал – наоборот: наилучшее соответствовало 0, а худшее — 100 баллам.

Также, динамика интенсивности болевого синдрома в течение лечения, дополнительно оценивалась с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) каждые 3 мес., которая предназначена для определения интенсивности боли. Данная шкала состоит из 11 пунктов от 0 «нет боли» до 10 «нестерпимая боль» (рисунок 2.15).

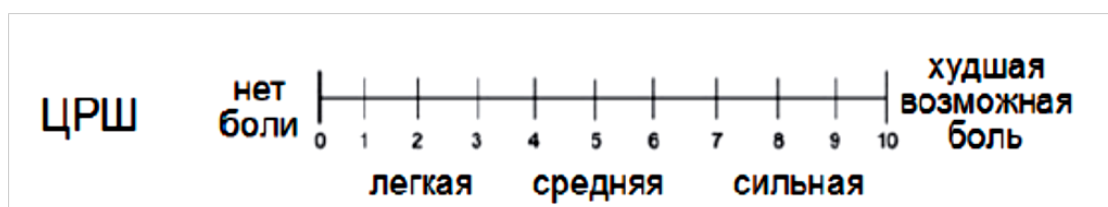


Рисунок 2.15. Цифровая рейтинговая шкала

Анкетирование больных проводилось до начала терапии, через 3, 6 и 12 мес. после начала терапии.

## 2.5 Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования

Кумулятивные показатели общей выживаемости и времени до метастазирования в каждом исследовании при динамическом наблюдении оценивались по методу Kaplan-Meier с использованием пакета STATISTICA (Version 12), позволяющему провести как анализ общей выживаемости и времени до метастазирования с учетом влияния различных факторов, так и выявить достоверность различий между сравниваемыми группами с помощью непараметрических статистических критериев: Wilkoxson, Колмогорова-Смирнова. На основании показателей выживаемости построены графические изображения – кривые выживаемости.

При анализе количественных данных, вид распределения которых был близок к распределению Гаусса (нормальному закону) в соответствии с тестом Колмогорова–Смирнова, оценивались средние арифметические значения ( $M$ ), их ошибки ( $m$ ) и стандартные отклонения ( $\sigma$ ), размах варьирования ( $\min$  и  $\max$ ). При сравнительном анализе средегрупповых значений применялся t-критерий Стьюдента для независимых и связанных выборок.

Кроме того, с использованием метода анализа таблиц сопряженности, реализованного в указанном выше пакете, нами была проведена оценка частоты и зависимости от различных факторов возникновения как местных рецидивов, так и отдаленных метастазов. В данных случаях статистическая достоверность различий изучалась с использованием критерия  $\chi^2$  (Хи-квадрат) и точного критерия Фишера. Различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клинико-морфологическая характеристика больных РМЖ с метастазами в костях

#### 3.1.1 Распределение по стадиям

Стадирование заболевания осуществлялось на основании данных при первичном установлении диагноза по результатам следующих обследований: клинического осмотра, данных ультразвукового и маммографического исследования молочных желез, ультразвукового исследования органов брюшной полости, рентгенологического исследования органов грудной полости, КТ-обследований, остеосцинтиграфии, рентгенографии костей (рисунок 3.1).

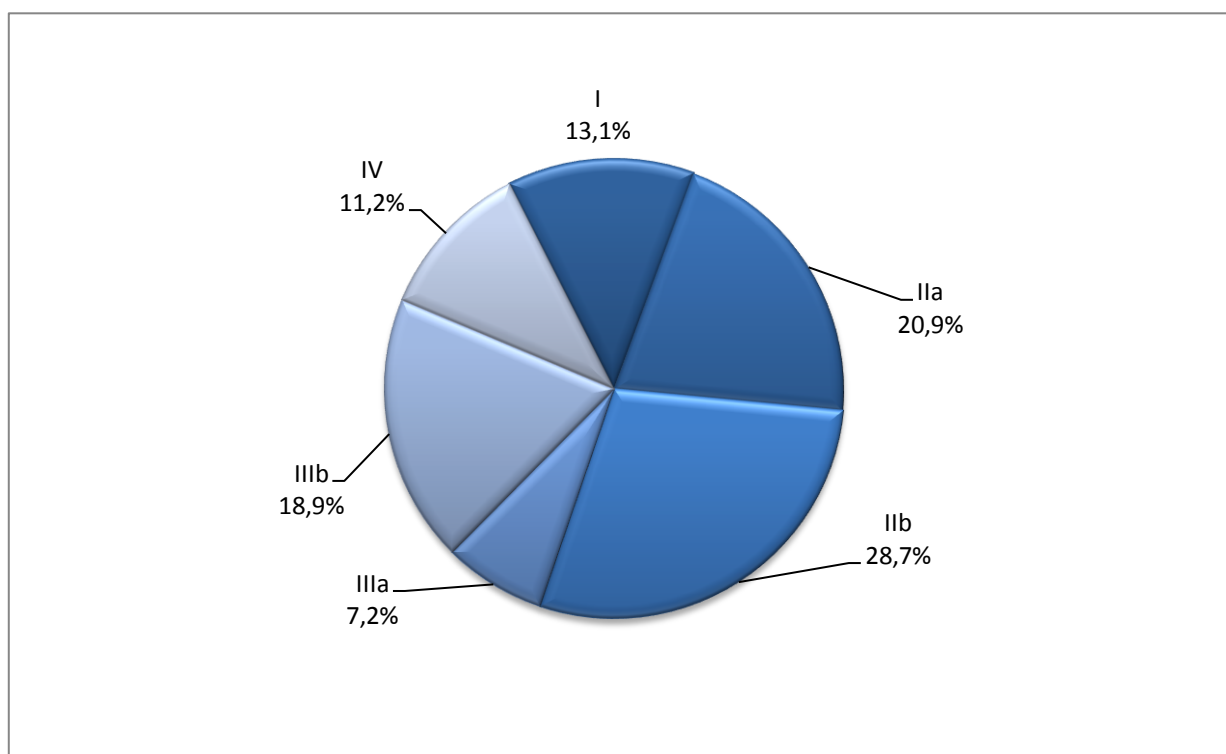


Рисунок 3.1 – Распределение больных РМЖ по стадиям

Первая стадия заболевания была зарегистрирована у 209 больных (13,1%). Почти у половины больных диагностирована вторая стадия заболевания – 789 пациентов (49,6 %): IIa стадия – у 20,9% (332 больных), IIb стадия – у 28,7% (457 пациентов). Третья стадия заболевания была зарегистрирована у 415 больных (26,1%): IIIa – у 115 пациентов (7,2%), IIIb – у 300 больных (18,9%).

Уже на момент постановки диагноза у 178 (11,2%) больных имелись отдаленные метастазы.

### 3.1.2 Распределение по гистологическому типу первичной опухоли

Данные по распределению больных РМЖ с метастатическим поражением костей скелета в зависимости от гистологического строения первичной опухоли представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение больных РМЖ в зависимости от гистологического строения опухоли

Гистологический тип опухоли	Количество больных	
	n	%
инфильтративный протоковый рак	1004	63,1
инфильтративный дольковый рак	178	11,2
рак Педжета	19	1,2
смешанный рак	40	2,5
особые формы рака	57	3,6
рак без уточнения типа	293	18,4
Итого	1591	100,0

В эту часть исследования были включены результаты 1261 больного, т.к. у 330 больных диагноз злокачественного новообразования был подтвержден по данным цитологического исследования (рисунок 3.2).



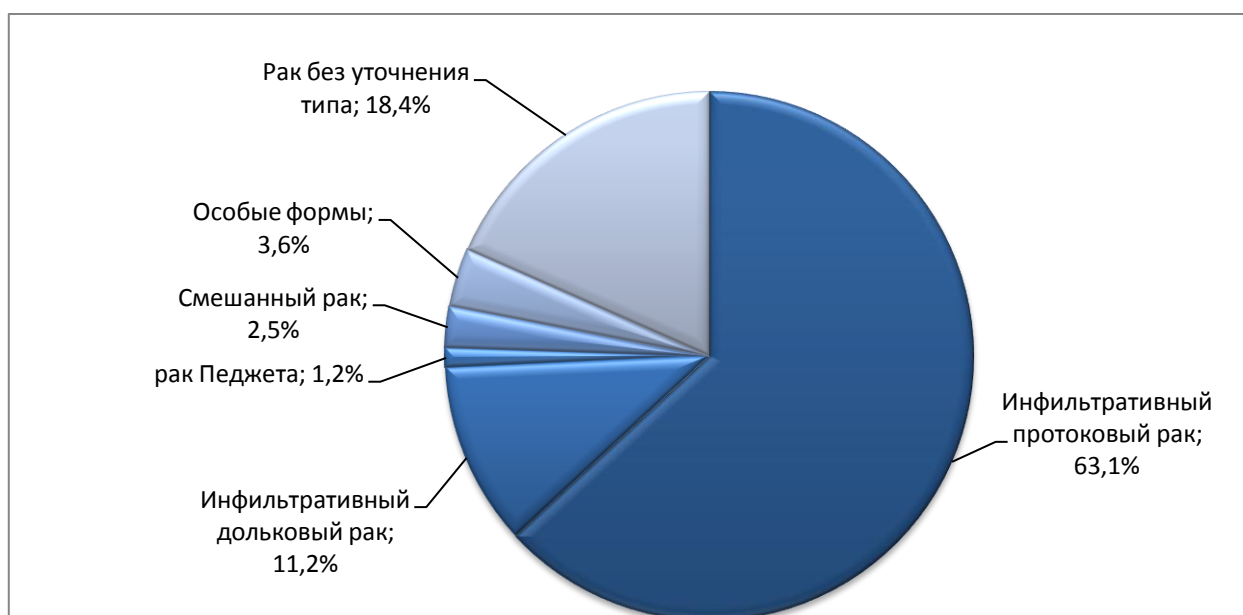


Рисунок 3.2 – Распределение больных РМЖ в зависимости от гистологического строения опухоли

Как показано на рисунке 3.2, в 63,1% случаев выявлялся инфильтративный протоковый рак, инфильтративный дольковый рак – 11,2%, особые формы (слизистый, апокриновый и папиллярный) – 3,6%.

При динамическом наблюдении больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, послеоперационной области и рентгеновское исследование органов грудной клетки. Как уточняющие обследования в некоторых случаях выполнялась КТ-грудной клетки и брюшной полости с контрастированием. Также всем больным назначалась остеосцинтиграфия с Tc99 для оценки состояния костей скелета. При выявлении очагов гиперфиксации радиофармпрепарата назначалось рентгенологическое исследование как уточняющая методика.

Как показал наш анализ, изолированное поражение костей скелета наблюдалось в 32% случаев, сочетанное поражение костей и мягких тканей (включая кожу), а также сочетание с висцеральными метастазами – 68% (таблица 3.2).



Таблица 3.2 – Частота метастазирования при РМЖ

Локализация отдаленных метастазов	Количество больных (N = 1591)	
	n	%
в костях скелета	509	32,0
кости + мягкие ткани, висцеральные	1082	68,0

Наиболее частые локализации метастатического опухолевого поражения – кости, лимфатические узлы, легкие и печень (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Локализации метастазов

Локализация метастазов	Количество больных (N = 1591)	
	n	%
Кости	1591	100
в т.ч. изолированное поражение	509	32
Печень	747	47
Легкие	779	49
Плевра	239	15
Лимфатические узлы	827	52
Кожа	286	18
Молочная железа	112	7

Как видно из таблиц 3.2 и 3.3, изолированное метастатическое поражение костей наблюдалось в 509 (32%) случаях, в сочетании с поражением лимфатических узлов – в 827 (52%), легких – в 779 (49%), плевры – в 239 (15%), печени – в 747 (47%), кожи – в 286 (18%), молочной железы – в 112 (7%).

Также, нами была проанализирована локализация метастатического поражения костей скелета (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Локализация метастазов в костях скелета при РМЖ

Локализация	Количество больных (N = 1591)	
	n	%
Кости черепа	408	25,6
Лобная кость	132	8,3
Височная кость	45	2,8
Затылочная кость	99	6,2
Теменная кость	92	5,8
Свод черепа	40	2,5
Позвоночник	1069	67,2
Шейный отдел позвоночника	111	7,0
Грудной отдел позвоночника	509	32,0
Поясничный отдел позвоночника	382	24,0
Крестцовый отдел позвоночника	67	4,2
Кости таза	659	41,4
Подвздошная кость	302	19,0
Седалищная кость	239	15,0
крестец	32	2,0
Крестцово-подвздошное сочленение	57	3,6
Лонная кость	29	1,8
Трубчатые кости	254	16,0
Плечевая кость	119	7,5
Бедренная кость	111	7,0
Берцовые кости	24	1,5
Кости стопы	8	0,5
Грудина	262	16,5
Ребра	445	28,0
Ключица	40	2,5
Лопатка	104	6,5

Как видно из таблицы 3.4, чаще всего наблюдалось метастатическое поражение грудного (32%) и поясничного (24%) отделов позвоночника, а с учетом всех отделов позвоночника – 67,2%. Также, высокая частота метастазирования отмечалась в костях таза (41,4%), черепа (25,6%), ребрах (28%), в грудину (16,5%).

Монолокальное поражение костей наблюдалось у 109 (6,85%) пациентов.

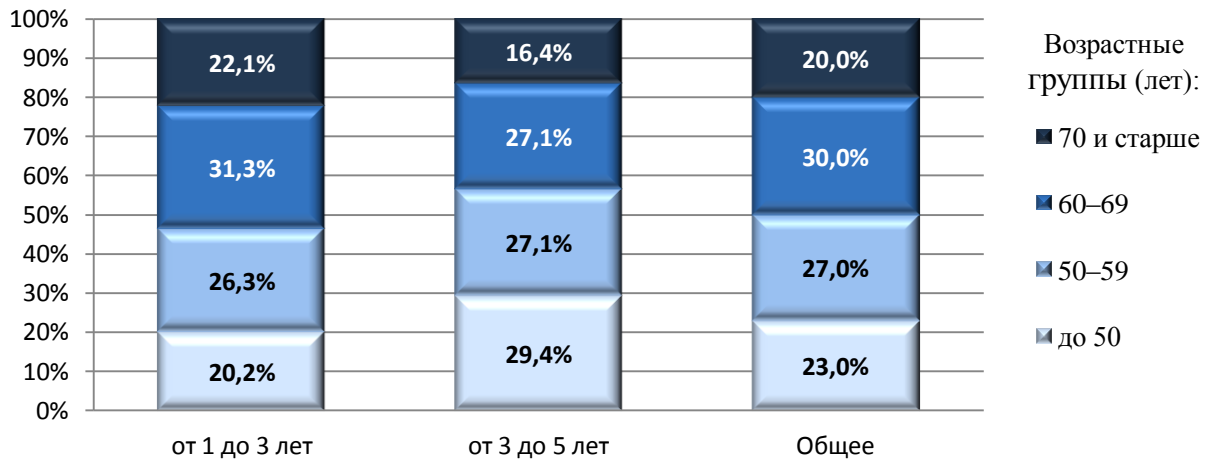
### 3.1.3 Оценка времени до метастазирования

Одной из основных задач исследования была оценка времени до метастазирования и времени до прогрессирования при метастатическом поражении костей в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы. Медиана времени до метастазирования после первичного лечения в группе первично-операбельных больных составила 24,7 (4,3–84,2) мес.

Как видно из таблицы 3.5, анализ времени до метастазирования показал, что риск поражения костей в возрастной группе до 50 лет со временем не снижается, и если доля выявления в интервале от 1 года до 3 лет после проведенного лечения составляет 20,2%, то в интервале от 3 до 5 лет – 29,4%. Напротив, доля больных с метастазами в кости старше 70 лет со временем снижается от 22,1% при времени до метастазирования от 1 до 3 лет, до 16,4% – от 3 до 5 лет (рисунок 3.3).

Таблица 3.5 – Распределение больных с разным временем до метастазирования в зависимости от возраста и стадии заболевания

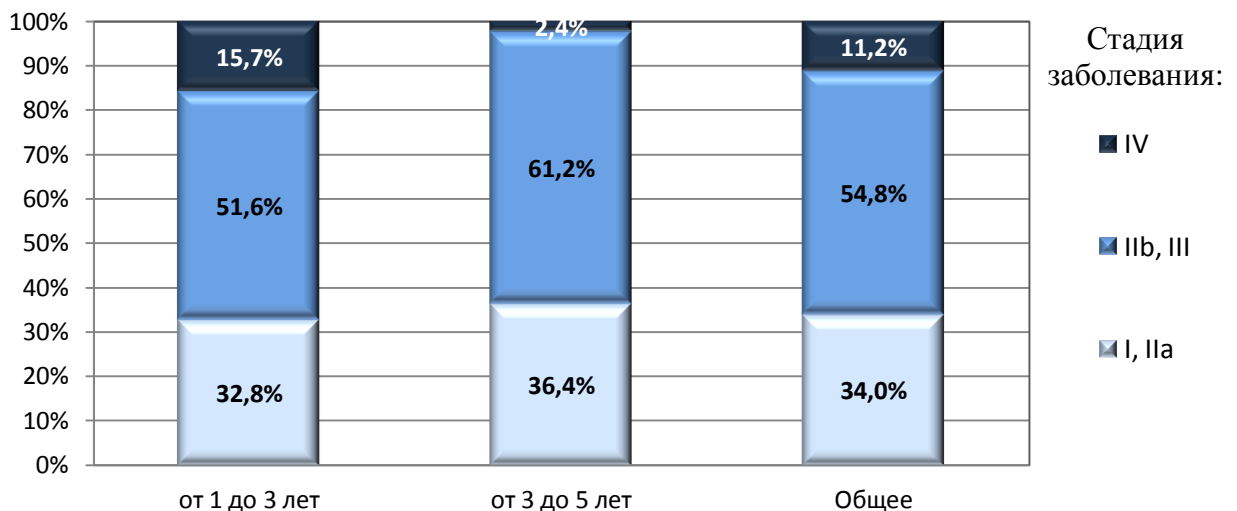
Показатель	Время до метастазирования и до прогрессирования (для IV стадии) в кости				Всего	
	от 1 до 3 лет		от 3 до 5 лет			
	n=1053	66%	n=538	34%	n=1591	100%
<b>Возрастные группы (лет)</b>						
до 50	213	20,2%	158	29,4%	371	23,3%
50–59	277	26,3%	146	27,1%	423	26,6%
60–69	330	31,3%	146	27,1%	476	29,9%
70 и старше	233	22,1%	88	16,4%	321	20,0%
<b>Стадия заболевания</b>						
I, IIa	345	32,8%	196	36,4%	541	34,0%
IIb, III	543	51,6%	329	61,2%	872	54,8%
IV	165	15,7%	13	2,4%	178	11,2%



**Время до метастазирования и до прогрессирования (для IV стадии) в кости**

**Рисунок 3.3 – Распределение больных с разным временем до метастазирования в зависимости от возраста**

Проведенный анализ выявил высокозначимую сопряженность между временем до метастазирования и стадией заболевания ( $p < 0,001$ ). Так, IV стадия заболевания встречается в среднем в 11,2% случаев, при этом в группе с временем до прогрессирования от одного года до 3 лет таких больных 15,7%, а в группе с временем до прогрессирования более 3 лет – в 6,5 раза меньше (2,4%,  $p < 0,001$ ) (рисунок 3.4).



**Время до метастазирования и до прогрессирования (для IV стадии) в кости**

**Рисунок 3.4 – Распределение больных с разным временем до метастазирования в зависимости от стадии заболевания**

Далее была проведена оценка общей выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза и времени метастазирования в кости (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Общая выживаемость больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза и времени метастазирования в кости

Показатель	1-годовая выживаемость % (95% ДИ)	3-летняя выживаемость % (95% ДИ)	5-летняя выживаемость % (95% ДИ)
Стадия РМЖ			
I, IIa	57,5 (52,2–61,7)	33,2 (28,7–39,2)	19,1 (14,3–22,9)
IIb, III	51,5 (47,5–54,5)	24,0 (20,3–25,9)	11,3 (9,4–12,6)
IV	50,3 (45,4–52,7)	20,3 (17,3–24,1)	6,5 (4,6–9,6)
Время метастазирования в кости			
< 1 года	62,1 (59,7–65,8)	36,83 (33,9–40,1)	19,6 (15,8–22,7)
от 1 до 3 лет	38,7 (36,0–41,5)	16,1 (12,8–18,2)	6,3 (4,2–8,3)
от 3 до 5 лет	45,8 (41,5–48,4)	17,9 (14,2–21,5)	6,8 (4,2–9,8)
≥ 5 лет	50,2 (46,4–55,3)	24,8 (19,5–29,3)	8,3 (4,4–11,9)
Общее	50,8 (48,5–53,1)	25,3 (22,8–27,2)	12,2 (10,1–14,3)

Как видно из таблицы 3.6, показатели 1-годовой, 3-летней и 5-летней выживаемости в среднем составили 50,8% (95% ДИ 48,5–53,1%), 25,3% (95% ДИ 22,8–27,2%) и 12,2% (95% ДИ 10,1–14,3%), соответственно.

По сравнению с местно-распространенными и метастатической стадиями, лучшие показатели выживаемости были в группе больных с ранним РМЖ: 1-годовая выживаемость – 57,5% (95% ДИ 52,2–61,7%), 3-летняя – 33,2% (95% ДИ 28,7–39,2%) и 5-летняя выживаемость – 19,1% (95% ДИ 14,3–22,9%) (рисунок 3.5).

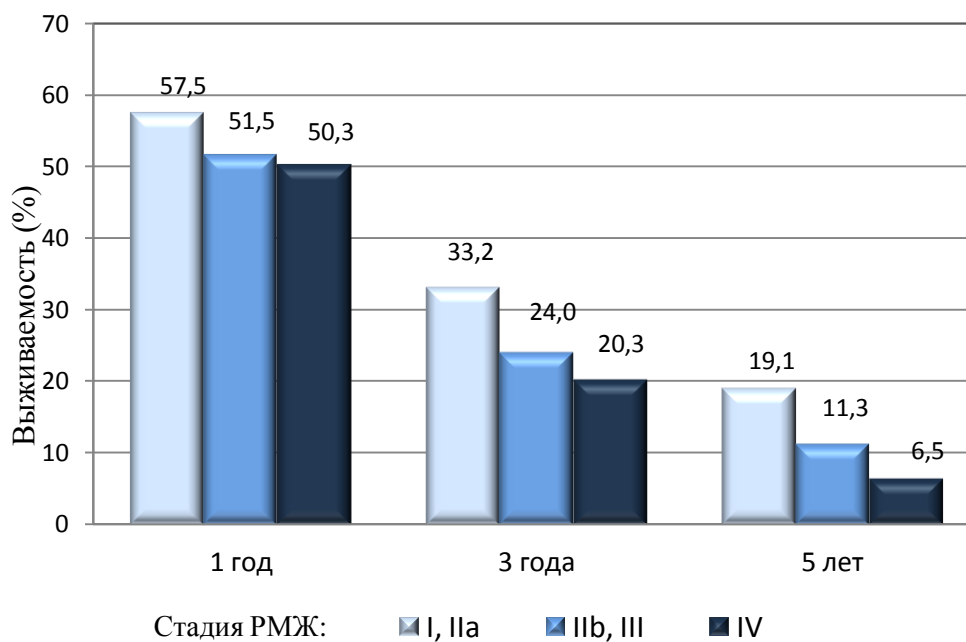


Рисунок 3.5 – Выживаемость больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза

Стадия заболевания на момент постановки диагноза больных РМЖ с метастазами в кости значительно влияла на функцию выживаемости, при этом выживаемость больных 1 и 2а стадий достоверно выше, чем стадий 3а и 4 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 3.5а).

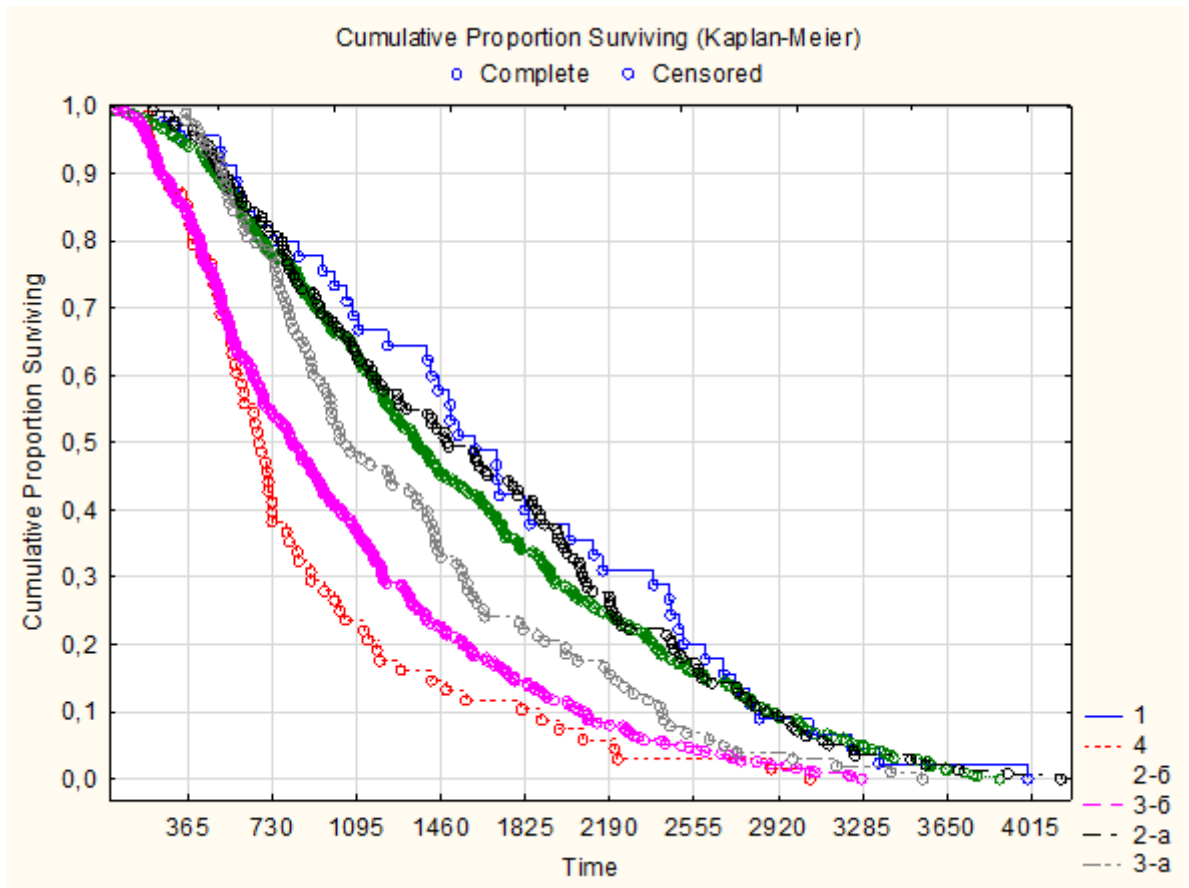


Рисунок 3.5а- Функция выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза

Кроме того, из таблицы 3.6 видно, что лучшая выживаемость отмечалась в группе больных, у которых метастазы в кости были выявлены в течение года после установления диагноза РМЖ (1-годовая и 5-летняя выживаемость – 62,1% (95% ДИ 59,7–65,8%) и 19,6% (95% ДИ 15,8–22,7%), соответственно).

Обращают на себя внимание лучшие показатели выживаемости в группе больных с безрецидивным периодом более 5 лет в сравнении с прогрессированием в течение от 1 до 3 лет и до 5 лет: одногодичная выживаемость составила 50,2% (95% ДИ 46,4–55,3%), 38,7% (95% ДИ 36,0–41,5%) и 45,8% (95% ДИ 41,5–48,4%), соответственно. Данная тенденция сохраняется и при оценке 5-летней выживаемости: 8,3% (95% ДИ 4,4–11,9%), 6,3% (95% ДИ 4,2–8,3%) и 6,8% (95% ДИ 4,2–9,8%), соответственно.

Возможно, лучшие показатели выживаемости у больных с безрецидивным интервалом менее одного года связаны со своевременным выявлением и последующим ранним началом системной терапии, а больные с безрецидивным интервалом более чем 5 лет, вероятно, имеют относительно менее агрессивную опухоль.

После корректировки по важным прогностическим факторам (возраст, биологический подтип, висцеральные метастазы), относительный риск (ОР) смерти в течение первого года после установления диагноза больных с первично установленной IV стадией заболевания оказался почти в два раза выше, чем у больных с ранними стадиями (I, IIa) – стандартизированный ОР: 1,97 (95% ДИ 1,68–2,55) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Грубый и стандартизированный показатель относительно риска смертности в течение первого года после установления диагноза метастатического поражения костей у больных раком молочной железы в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза

Стадия РМЖ	«Грубый» показатель ОР смерти (n=1591)	Стандартизированный ОР смерти (n=754)
I, IIa	1	1
IIb, III	1,24 (1,06–1,54)	1,30 (1,09–1,55)
IV	1,19 (1,01–1,48)	1,97 (1,68–2,55)

### 3.2 Распределение по биологическим подтипам

В этой части работы были проанализированы данные о 675 больных РМЖ с метастатическим поражением костей скелета.

У данных больных имелись результаты иммуногистохимического исследования, что позволило по суррогатным маркерам определить биологический подтип опухоли. К таким маркерам относились: уровень экспрессии эстрогеновых и



прогестероновых рецепторов, HER2/neu, степень гистологической злокачественности (G) и уровень Ki67.

### 3.2.1 Распределение больных с метастатическим поражением костей по молекулярно-биологическим подтипам

Для оценки частоты метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли 675 больных с определенным биологическим подтипом опухоли были распределены в 2 группы: группа с метастазами только в кости и группа сочетанного поражения костей и висцеральных органов и/или мягких тканей (таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Распределение больных с метастатическим поражением костей по молекулярно-биологическим подтипам

Молекулярно-биологические подтипы	Только кости		Кости+		Мтс в кости		$\chi^2$	p
	n	%	n	%	n	%		
Люминальный А	177	62,1	183	46,9	360	53,3	15,84	0,0032
Люминальный В-HER2-негативный	34	11,9	59	15,1	93	13,8		
Люминальный В-HER2-позитивный	14	4,9	31	7,9	45	6,7		
HER2-позитивный	26	9,1	55	14,1	81	12,0		
Трижды-негативный	34	11,9	62	15,9	96	14,2		
Всего	285	100	390	100	675	100		

Проведенный анализ выявил значимые различия в распределении по биологическим подтипам больных с изолированным и сочетанным метастазированием в кости ( $\chi^2=15,84$ ;  $p=0,0032$ ) (таблица 3.8). Эти различия обусловлены, в основном, различиями в доле люминального А подтипа при разном характере поражения. Как видно из рисунка 3.6, среди больных с метастатическим поражением только костей скелета люминальный А подтип встречался в 62,1% случаев (177 боль-

ных), люминальный В HER2-негативный подтип – у 34 больных (11,9%), т.е. 74% больных имели гормон-рецептор-позитивную опухоль.



Рисунок 3.6 – Распределение больных с метастатическим поражением костей по молекулярно-биологическим подтипам

При этом, в группе сочетанного поражения люминальный А подтип выявлялся в 1,3 раза реже – у 46,9% (183 больных,  $p < 0,001$ ); доля люминального В-HER2-негативного подтипа составила 15,1% (59 больных,  $p = 0,23$ ); т.е. гормон-рецептор-позитивные опухоли определялись у 62% пациентов. HER2-экспрессирующие опухоли (люминальным В - HER2-позитивный и HER2-позитивный подтипы) встречались у 14% (40 больных) в группе изолированного поражения костей и в 1,5 раза чаще при сочетанном метастазировании – 22% (86 больных) ( $p = 0,0083$ ). Трижды-негативный подтип был у 34 больных (11,9%) в группе изолированного поражения костей и у 62 больных (15,9%) в группе сочетанного поражения ( $p = 0,14$ ).

### 3.2.2 Оценка времени до метастазирования в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли

Нами была проанализирована частота метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли (таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Время до метастазирования и частота метастатического поражения костей в зависимости от биологического подтипа опухоли

Биологический подтип	Время до метастазирования в кости				Всего n=675 (100%)
	от 1 до 3 лет n=478 (71%)		от 3 до 5 лет n=197 (29%)		
Люминальный А	225	47,1%	134	68,0%	360 (53%)
Люминальный В- HER2 «-»	48	10,0%	45	22,8%	93 (14%)
Люминальный В- HER2 «+»	42	8,8%	3	1,5%	45 (7%)
HER2-положительный	69	14,4%	12	6,1%	81 (12%)
Трижды-негативный	94	19,7%	2	1,0%	96 (14%)

Полученные данные отражают значимое различие в распределении больных с метастатическим поражением костей в группах с временем до метастазирования от 1 до 3 лет и от 3 до 5 лет по биологическим подтипам ( $\chi^2 = 81,52$ ;  $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание 1,5–2-кратное превышение люминального А и люминального В- HER2«-» биологических подтипов при метастазировании от 3 до 5 лет при сравнении с таковыми при метастазировании на более ранних сроках (при  $p < 0,001$ ). Напротив, доли люминального В- HER2 «-», HER2-положительного и трижды-негативного подтипов в 2 и более раз были больше в группе больных с более ранним временем до метастазирования по сравнению с группой больных, у которых время метастазирования варьировало от 3 до 5 лет (при  $p < 0,01$ ).

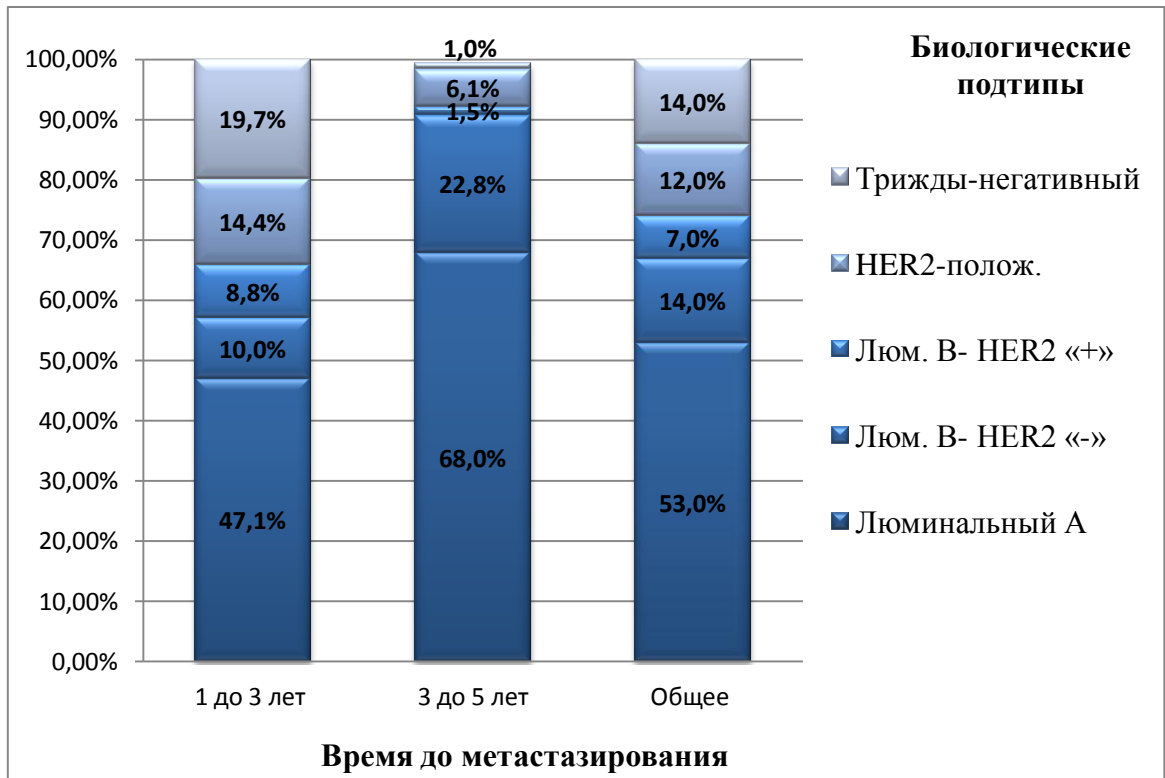


Рисунок 3.7 – Время до метастазирования и частота метастатического поражения костей в зависимости от биологического подтипа опухоли

### 3.2.3 Частота метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа и первичной терапии

Для оценки частоты метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа больные были распределены в 3 группы:

- 1) группа 1: люминальный А и люминальный В HER2-отрицательный подтипы;
- 2) группа 2: HER2-позитивный подтип;
- 3) группа 3: трижды-негативный.

Частота метастазирования в зависимости от проведенной терапии при люминальных подтипах представлена в таблице 3.10

Таблица 3.10 – Частота метастазирования в зависимости от проведенной терапии при люминальном А и люминальном В HER2-отрицательном подтипах

Вид адъювантного лечения	Больные с метастазами в кости	
	n	%
Химиотерапия		
• антрациклин-содержащая +/-лучевая терапия + гормонотерапия	122	27
• таксансодержащая химиотерапия +/-лучевая терапия + гормонотерапия	105	23
Гормонотерапия		
• гормонотерапия Тамоксифен+/-лучевая терапия	123	27
• гормонотерапия ингибиторами ароматазы +/-лучевая терапия	76	17
Без адъювантного лечения	27	6
Всего	453	100

Показанием к назначению химиотерапии в подавляющем количестве случаев (196 из 227 случаев) было поражение подмышечных лимфатических узлов и молодой возраст (45 из 227 случаев). В группе гормонотерапии поражение лимфатических узлов было только у 15 из 199 больных. Адъювантную гормонотерапии не получили 27 больных, в 12 случаях из-за отказа больного. Подгруппы были сравнимы по основным клиническим параметрам: возраст, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли, что позволило сопоставить полученные результаты. Эффективность таксансодержащей химиотерапии оказалась чуть выше, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии (23% против 27%). При оценке гормонотерапии, высокую эффективность показали ингибиторы ароматазы: 76 случая при ингибиторах ароматазы и 123 при тамоксифене (17% против 27%).

Частота метастазирования в зависимости от проведенной терапии при люминальном В HER2-положительном и HER2-положительном подтипах представлена в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Частота метастазирования в зависимости от проведенной терапии при люминальном В HER2- положительном и HER2-положительном подтипах

Вид адъювантного лечения	Больные с метастазами в кости	
	n	%
Химиотерапия*		
• антрациклин-содержащая +/- лучевая терапия	65	52
• таксансодержащая химиотерапия +/- лучевая терапия	34	27
Без адъювантного лечения	27	21
Всего	126	100

\*больные с гормоночувствительной опухолью в адъювантном режиме получали гормонотерапию; анти-HER2 терапию получили только 8 больных.

Группы, получившие химиотерапию, были сравнимы по основным клиническим параметрам: возраст, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли, что позволило нам сопоставить полученные результаты. Эффективность таксансодержащей химиотерапии оказалась выше, почти в 2 раза, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии (27% против 52%). Небольшое количество больных с анти-HER2 терапией не позволили оценить таргетную терапию.

Похожая картина, показывающая эффективность таксансодержащей химиотерапии, отмечается при оценке трижды-негативного подтипа, эффективность которой оказалась выше, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии (39% против 53%) (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Частота метастазирования в зависимости от проведенной терапии при трижды-негативном подтипе

Вид адъювантного лечения	Больные с метастазами в кости	
	n	%
Химиотерапия*		
• Антрациклин-содержащая +/-лучевая терапия	51	53
• Таксансодержащая химиотерапия +/-лучевая терапия	37	39
Без адъювантного лечения	8	8
Всего	96	100

Таким образом, эффективность таксансодержащей химиотерапии при HER2-позитивных и трижды-негативном подтипах выше, чем при антрациклин-содержащей химиотерапии.

### 3.3 Бисфосфонаты в терапии РМЖ с метастазами в кости

В проспективной части нашего исследования была проанализирована эффективность раннего или отсроченного назначения бисфосфонатов (БФ) у больных с гормоночувствительным РМЖ с метастазами в кости.

Все больные получили в первой линии терапии антрациклин- и/или таксан-содержащую химиотерапию в стандартных дозах и с соответствующей сопутствующей терапией, включающей антимиометики и глюкокортикостероиды.

В зависимости от полученной терапии больные были распределены на 2 группы: химиотерапии с одновременной терапией бисфосфонатами и химиотерапии с отсроченной (после завершения химиотерапии) терапией бисфосфонатами (таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Распределение по группам

Вид терапии	Больные с метастазами в кости	
	n	%
ХТ + бисфосфонаты	115	50,44
ХТ → бисфосфонаты	113	49,56
Всего	228	100

В группу химиотерапии с одновременным началом терапии бисфосфонатами (золедроновая кислота или клодронат) было включено 115 пациентов, группу с отсроченной терапией бисфосфонатами составили 113 больных. Группы были сравнимы по основным клиническим параметрам: возраст, биологический подтип опухоли, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли, ранее проведенная терапия. Это позволило сопоставить полученные результаты терапии.

В группе ХТ+БФ для объективной оценки нежелательных явлений, введение бисфосфонатов и химиопрепаратов осуществлялись в разные дни.

После завершения химиотерапии и при отсутствии данных за прогрессирование больные получали эндокринотерапию ингибиторами ароматазы.

Оценка клинического ответа проводилась каждые 3 месяца от начала терапии в течение года.

На этапе включения в исследование болевой синдром присутствовал у подавляющего большинства больных: у 85% в группе ХТ + бисфосфонаты и у 86% в группе ХТ → бисфосфонаты (таблица 3.14).



Таблица 3.14 – Распределение по событиям внутри групп

Событие	ХТ + бисфосфонаты <i>n</i> = 115	ХТ → бисфосфонаты <i>n</i> = 113
Боль	98 (85%)	97 (86%)
Патологический перелом (любой)	31 (27%)	32 (28%)
• Перелом позвоночника	16 (14%)	15 (13%)
• Перелом длинных костей	8 (7%)	7 (6%)
• Перелом других костей	7 (6%)	10 (9%)
Компрессия спинного мозга	7 (6%)	9 (8%)
Гиперкальцемия	37 (32%)	33 (29%)
↑щелочной фосфатазы	65 (56%)	68 (60%)

Патологические переломы имелись у 31 (27%) и 32 (28%), соответственно. При этом почти половина этих переломов были позвоночника – 16 (14%) и 15 (13%), соответственно. У 7 и 9 больных, соответственно, метастазы в костях осложнились компрессией спинного мозга.

При оценке начальных значений уровней кальция и щелочной фосфатазы в крови отмечалось превышение референсных показателей: щелочная фосфатаза колебалась от 57 ед./л до 346 ед./л, диапазон общего кальция крови составил 2,17 – 2,65 ммоль/л. Эти показатели можно считать косвенными признаками деструкции костной ткани и могут быть расценены как непрямые маркеры остеолита.

При включении в исследование повышение одного или обоих маркеров остеолита наблюдалось у 79 (69%) больных из группы ХТ + бисфосфонаты и у 82 (73%) из группы ХТ → бисфосфонаты.

Данные о проведённой терапии представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Общие данные проведенной терапии

Показатель	ХТ + бисфосфонаты <i>n</i> = 115	ХТ→бисфосфонаты <i>n</i> = 113
FDC	73	69
Доцетаксел	42	44
Медиана циклов доцетаксела	6 (4–9)	6 (4–9)
Медиана циклов FDC	6 (4–6)	6 (5–6)
Бисфосфонаты		
• Клодронат	95/79	91/77
• Золедроновая кислота	20/36	22/36

Медиана продолжительности химиотерапии по схеме FDC и препаратом доцетаксел была одинаковой в обеих исследуемых группах – 6 циклов, хотя у некоторых больных терапия доцетакселом продолжалась до 9 курсов.

Средняя длительность интервала между курсами у большинства анализируемых больных составила 23,2 день. Редукция дозы доцетаксела на 25% (до 60 мг/м<sup>2</sup>) из-за гематологических осложнений потребовалась у 4 (10%) больных в группе ХТ + бисфосфонаты и у 5 (11%) больных в группе ХТ → бисфосфонаты; редукция дозы химиопрепаратов в схеме FDC на 25% (5-фторурацил до 450 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин до 45 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан до 450 мг/м<sup>2</sup>) потребовался у 7 (10%) и 6 (9%) больных, соответственно.

В связи с зарегистрированной прогрессией на фоне химиотерапии 8 больных из группы, получавших антрациклинсодержащую химиотерапию на 2-й линии терапии, получили доцетаксел 6 курсов. Больные с зарегистрированной прогрессией, получавшие доцетаксел – 5 пациентов из группы ХТ + бисфосфонаты и 4 из группы ХТ → бисфосфонаты, на 2-й линии терапии получили винорельбин или капецитабин. При этом всем больным продолжалась терапия бисфосфонатами, однако, 16 больным из группы ХТ + бисфосфонаты и 14 из группы

ХТ → бисфосфонаты, получавших клодронат, после регистрации прогрессирующего по костям в последующем назначалась золедроновая кислота. На фоне золедроновой кислоты прогрессия зарегистрирована у 3 и 2 больных, соответственно. В дальнейшем им назначалась 2 линия химиотерапии, а терапия золедроновой кислотой продолжалась.

### **3.3.1 Оценка качества жизни и болевого синдрома**

Для оценки качества жизни больных с метастатическим поражением костей скелета в зависимости от одномоментного назначения химиотерапии и бисфосфонатов или их последовательного назначения нами использовался Опросник качества жизни, разработанный группой оценки качества жизни (Study Group on Quality of Life) при Европейской организации лечения и исследования рака – EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionary Core-30);

Полное анкетирование прошли 103 пациента из группы ХТ + бисфосфонаты и 105 из группы ХТ → бисфосфонаты (таблица 3.16).

При анализе данных опросника EORTC QLQ-C30 наилучшее состояние для шкалы общего статуса и функциональных шкал принималось за 100% (или баллов), а наихудшее состояние — за 0. При оценке симптоматических шкал — наоборот: наилучшее состояние соответствовало 0, а наихудшее — 100 баллам.

Физическую активность пациента в опроснике EORTC QLQ-C30 показывают шкалы физического и ролевого функционирования, отражающие возможность занятий повседневными делами (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Результаты анкетирования по опроснику EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30	ХТ+Б				ХТ→Б			
	До начала	3 мес.	6 мес.	12 мес.	До начала	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Физическое функционирование	58,18±0,12	68,37±0,15	70,53±0,26	72,12±0,18	57,69±0,15	62,55±0,35	68,26±0,32	70,26±0,72
Ролевое функционирование	57,11±0,17	65,3±0,13	67,5±0,2	69,11±0,17	57,06±0,12	61,5±0,3	66,75±0,29	68,58±0,68
Эмоциональное функционирование	73,05±0,16	76,5±0,14	78,3±0,27	80,4±0,16	73,24±0,12	74,57±0,32	78,48±0,3	80,56±0,71
Познавательное функционирование	61,98±0,04	70,4±0,16	75,26±0,19	79,7±0,17	62,14±0,07	67,35±0,37	73,52±0,35	78,63±0,72
Социальное функционирование	48,04±0,10	62,3±0,11	68,7±0,18	70,6±0,2	46,97±0,15	56,54±0,35	68,62±0,31	71,47±0,77
Слабость	43,28±0,12	37,6±0,12	35,7±0,27	32,7±0,23	44,15±0,07	38,47±0,33	35,33±0,29	32,48±0,65
Тошнота/Рвота	9,3±1,6	75,7±0,15	11,3±0,1	8,7±0,24	9,5±1,4	76,56±0,34	12,34±0,33	10,59±0,64
Боль	77,0±3,7	45,6±0,22	41,7±0,17	39,9±0,18	75,8±3,1	54,57±0,36	43,56±0,35	40,64±0,59
Общее состояние здоровья	24,87±0,63	42,8±0,18	47,9±0,18	49,5±0,16	24,25±0,52	36,68±0,31	46,35±0,3	48,38±0,55
Бессонница	47,25±0,45	36,3±0,19	28,7±0,16	27,8±0,15	48,81±0,57	42,44±0,37	29,45±0,35	27,47±0,64
Потеря аппетита	25,35±0,69	33,8±0,2	18,6±0,14	12,1±0,13	25,07±0,42	34,47±0,38	18,54±0,36	13,35±0,65
Констипация	10,23±1,15	13,2±0,15	11,4±0,1	10,2±0,14	9,65±0,98	12,58±0,35	11,57±0,34	10,68±0,72
Диарея	15,73±2,3	18,1±0,17	16,7±0,19	15,3±0,16	14,25±1,6	18,67±0,36	15,77±0,34	14,59±0,71
Финансовые затруднения	75,52±8,6	83,7±0,11	85,4±0,25	89,6±0,15	76,85±7,5	84,63±0,34	87,57±0,33	91,71±0,77

*Шкалы общего статуса и функциональные шкалы*

Как видно из таблицы 3.16, в группе ХТ+БФ уже через 3 месяца после начала терапии отмечается позитивная динамика, в то время как в группе ХТ→БФ подобный уровень показателей достигается только через 6 месяцев. Так, согласно представленным данным, физическое функционирование в группе ХТ+БФ в среднем до лечения оценивается в  $58,18 \pm 0,12$  балла, в группе ХТ→БФ –  $57,69 \pm 0,15$  балла. На фоне терапии через 3, 6 и 12 мес. в группе ХТ+БФ оценка физического функционирования составила  $68,37 \pm 0,15$ ,  $70,53 \pm 0,26$  и  $72,12 \pm 0,18$  балла соответственно, в группе ХТ→БФ –  $62,55 \pm 0,35$ ,  $68,26 \pm 0,32$  и  $70,26 \pm 0,72$  балла соответственно ( $p < 0,05$ ). Подобная картина отмечается и при оценке ролевого, эмоционального, познавательного и социального функционирования. Характер динамики оценок показателей КЖ визуализирован на рисунке 3.8, где представлено изменение каждого показателя в процентах относительно исходного уровня (в показателях наглядности). Так, оценки по шкале физического функционирования в группе ХТ+БФ во всех точках наблюдения демонстрируют более выраженное увеличение по сравнению с группой ХТ→БФ (через 3 мес.: 117,5% и 108,4%; через 6 мес.: 121,2% и 118,3; через 12 мес.: 124,0% и 121,8% соответственно).

*Симптоматические шкалы*

Сравниваемые показатели симптоматических шкал в группе ХТ+БФ и в группе ХТ→Б сопоставимы, значимых различий не наблюдается.

Так, по шкале «Тошнота/рвота» на фоне терапии через три месяца наблюдается резкое ухудшение  $75,7 \pm 0,15$  балла в группе ХТ+БФ и  $76,56 \pm 0,34$  балла в группе ХТ→БФ, по сравнению с состоянием до начала лечения ( $9,3 \pm 1,6$  и  $9,5 \pm 1,4$  балла), что отражается в увеличении показателя наглядности до 814% и 805% соответственно (рисунок 3.8). Однако уже через шесть месяцев состояние стабилизируется ( $11,3 \pm 0,1$  балла – в группе ХТ+БФ и  $12,34 \pm 0,33$  балла – в группе ХТ→БФ) и через 12 месяцев приходит в норму.

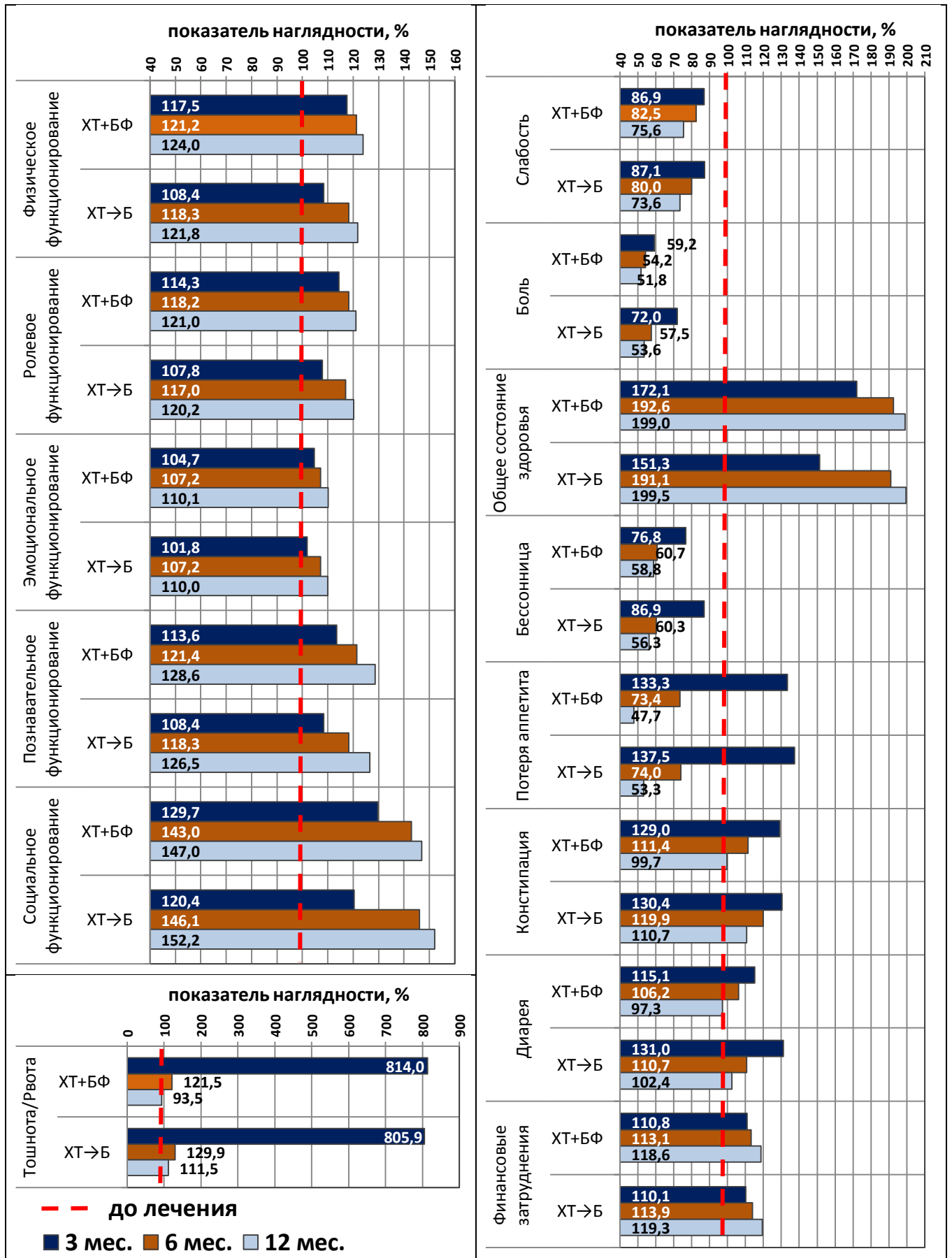


Рисунок 3.8 – Относительное изменение показателей КЖ в процессе лечения в показателях наглядности (уровень до лечения принят за 100%)

При оценке шкалы «Боль» в группе ХТ+БФ уже через 3 месяца отмечается позитивная динамика ( $45,6 \pm 0,22$ , что составляет 59,2% от значения  $77,0 \pm 3,7$  до начала лечения), которая сохраняется и через 12 мес. ( $39,9 \pm 0,18$ , 51,8% от значения до лечения). Немного менее выраженная динамика наблюдается в группе ХТ→БФ (через 3 мес. –  $54,57 \pm 0,36$ , 72,0% относительно исходного значения; через 12 мес. –  $40,64 \pm 0,59$ , показатель наглядности 53,6%).

Шкала «Общее состояние здоровья» показывает самооценку больным своего здоровья и качества жизни. Как и по большинству остальных параметров, в группе ХТ+БФ через 3 месяца общее состояние здоровья было лучше, чем в группе ХТ→БФ ( $42,8 \pm 0,18$  и  $36,68 \pm 0,31$ , что составило 172,1% и 151% от оценок до начала лечения соответственно).

Таким образом, ранняя терапия бисфосфонатами является профилактикой возникновения осложнений, способствует уменьшению болевого синдрома, повышению функциональной независимости пациентов. Бисфосфонаты проникают в костную ткань и концентрируются вокруг остеокластов; остеокласты захватывают бисфосфонаты, что приводит к нарушению формирования цитоскелета остеокласта. В результате остеокласты теряют способность прикрепляться к костной ткани и вырабатывать лизосомальные ферменты, таким образом процесс лизиса кости оказывается блокированным.

Дополнительные экспериментальные исследования последних лет подтверждают положение о том, что бисфосфонаты могут оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, приводя к их гибели.

Применение бисфосфонатов в дополнение к гормоно- и химиотерапии снижает риск осложнений со стороны скелета, включая переломы, боль, гиперкальциемию и компрессию спинного мозга.

### **3.3.2 Оценка болевого синдрома**

Для оценки динамики хронического болевого синдрома нами использовалась цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) каждые 3 мес., которая предназначена для определения интенсивности боли. Данная шкала состоит из 11 пунктов от 0

«нет боли» до 10 «нестерпимая боль». Результаты оценки болевого синдрома в группах ХТ+БФ и ХТ→БФ в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Выраженность болевого синдрома в исследуемых группах, оцененная с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), в %

Выраженность боли	ХТ+бисфосфонаты n=103	ХТ→бисфосфонаты n=105	$\chi^2$	p
До лечения				
нет боли	25	26	0,44	0,93
легкая	38	40		
средняя	30	29		
сильная	7	5		
нестерпимая	0	0		
Через 3 мес.				
нет боли	82	56	18,0	<0,001
легкая	12	24		
средняя	6	18		
сильная	0	2		
нестерпимая	0	0		
Через 6 мес.				
нет боли	85	78	2,80	0,25
легкая	12	14		
средняя	2	5		
сильная	1	3		
нестерпимая	0	0		
Через 12 мес.				
нет боли	83	82	2,65	0,26
легкая	10	12		
средняя	5	4		
сильная	1	2		
нестерпимая	0	0		

На рисунке 3.9 графически отображена динамика оценки болевого синдрома пациентами в группах исследования.



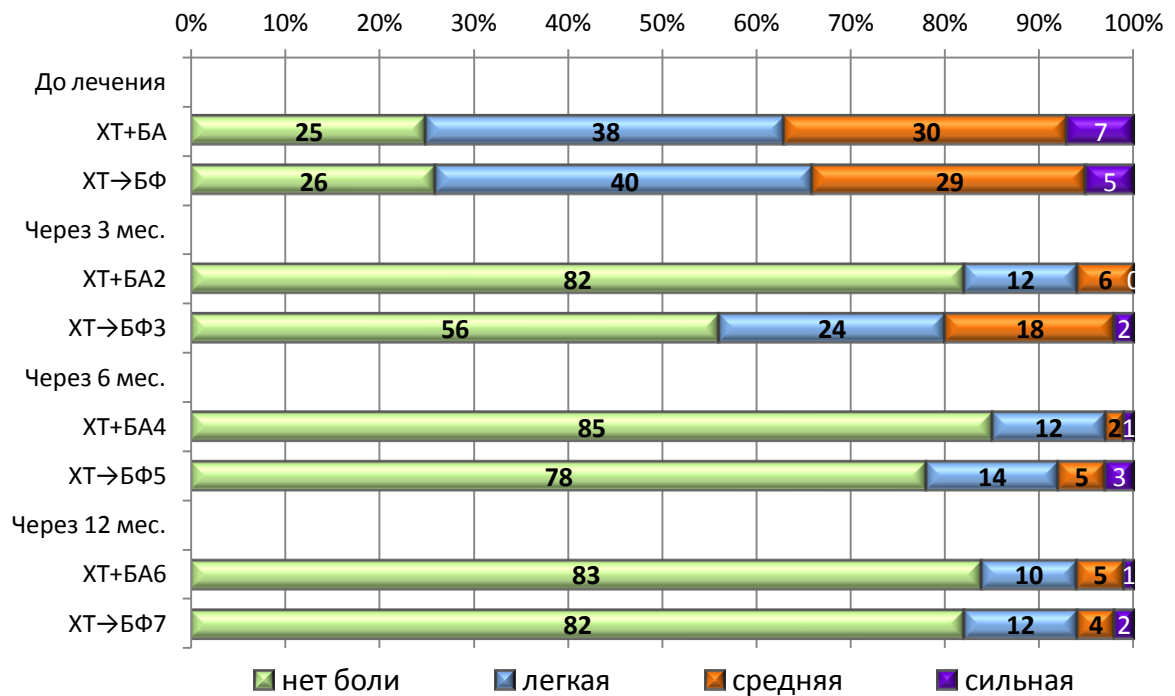


Рисунок 3.9 – Структура оценок выраженности болевого синдрома в исследуемых группах в динамике

По результатам анализа данных ЦРШ, динамика болевого синдрома в исследуемых группах выглядела следующим образом.

При первичном анкетировании распределение по выраженности боли в обеих группах было однородным ( $\chi^2=0,44$ ,  $p=0,93$ ), при этом более чем у половины больных в обеих группах имелся болевой синдром легкой или средней степени выраженности и ни у одной больной из исследуемых групп не было нестерпимого болевого синдрома.

По прошествии 3 мес. лечения, в группе ХТ+бисфосфонаты у 82% больных наблюдалось полное отсутствие болевого синдрома, а в группе ХТ→бисфосфонаты в 1,5 раза реже – только у 56% ( $\chi^2=20,34$ ,  $p<0,001$ ).

Однако начиная с 6 мес. и далее во всех точках наблюдения вплоть до 12 мес. выраженность болевого синдрома стала практически одинаковой в сравниваемых группах (при  $p>0,05$ ).

#### 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Известно, что у 50–70% пациентов опухоль молочной железы метастазирует в кости (Brockton N.T., 2015) [128].

При этом, около 60% больных раком молочной железы имеют либо определяемые, либо доклинические микрометастазы уже в начале первичного лечения и до 75% – в более поздний период, большинство из которых составляют метастазы в кости [106].

По сведениям В.Е. Каллистова с соавт. (2010), установлено, что при I стадии метастазы в кости впоследствии возникают в 5 % случаев, при II – в 10,5 %, при III – в 17,6 %, при IV стадии – в 45,6 %, при инфильтративно-отечной форме – в 28,5 % случаев. Средний период до определения метастазов в кости у больных составил 36,8 (30,9–42,6) мес. (I стадия – 53,2 (39,3–67,1) мес., при IIa стадии – 42,9 (23,5–62,2) мес., при IIб – 50,3 (36,3–64,4) мес., при III стадии – 38,7 (26,5–51,0) мес.).

Наш анализ показал, что метастазы в кости развиваются у больных с первой стадией заболевания в 13,1% случаев. Почти у половины больных была вторая стадия заболевания – 49,59 % (IIa стадия – у 20,9% , IIб стадия – у 28,7%). Третья стадия заболевания была зарегистрирована в 26,1% случаев (IIIa – 7,2%, IIIб – 18,9%). Уже на момент постановки диагноза у 11,2% больных имелись отдаленные метастазы.

При этом в 63,1% случаев выявлялся инфильтративный протоковый рак, инфильтративный дольковый рак – 11,2%, особые формы (слизистый, апокриновый и папиллярный) – 3,6%.

Наиболее частые локализации метастатического опухолевого поражения – кости, лимфатические узлы, легкие и печень

Изолированное поражение костей скелета наблюдалось в 45% случаев, сочетанное поражение костей и мягких тканей (включая кожу) отмечалось в 21% случаев, а в сочетании с висцеральными метастазами – 44%.

Чаще всего наблюдалось метастатическое поражение грудного (32%) и поясничного (24%) отделов позвоночника, а с учетом всех отделов позвоночника – 67,2%. Также, высокая частота метастазирования отмечалась в костях таза (41,4%), черепа (25,6%), ребрах (28%), в грудину (16,%).

Монолокальное поражение костей наблюдалось у 109 (6,85%) пациентов.

Оценка времени до метастазирования при раннем РМЖ и времени до прогрессирования при метастатической форме в зависимости от стадии заболевания показала следующие результаты.

Показатели 1-годовой, 3-летней и 5-летней выживаемости составили 50,8% (95% ДИ 48,5–53,1%), 25,3% (95% ДИ 22,8–27,2%) и 12,2% (95% ДИ 10,1–14,3%), соответственно.

По сравнению с местно-распространенными и метастатическими стадиями, лучшие показатели выживаемости были в группе больных с ранним РМЖ: 1-годовая выживаемость – 57,5% (95% ДИ 52,2–61,7%), 3-летняя – 33,2% (95% ДИ 28,7–39,2%) и 5-летняя выживаемость – 19,1% (95% ДИ 14,3–22,9%).

Кроме того, лучшая выживаемость отмечалась в группе больных, у которых метастазы в кости были выявлены в течение года после установления диагноза РМЖ 1-годовая и 5-летняя выживаемость – 62,1% (95% ДИ 59,7–65,8%) и 19,6% (95% ДИ 15,8–22,7%), соответственно.

Обращают на себя внимание лучшие показатели выживаемости в группе больных с безрецидивным периодом более 5 лет в сравнении с прогрессированием в течение от 1 до 3 лет и до 5 лет: одногодичная выживаемость составила 50,2% (95% ДИ 46,4–55,3%), 38,7% (95% ДИ 36,0–41,5%) и 45,8% (95% ДИ 41,5–48,4%), соответственно. Данная тенденция сохраняется и при оценке 5-летней выживаемости: 8,3% (95% ДИ 4,4–11,9%), 6,3% (95% ДИ 4,2–8,3%) и 6,8% (95% ДИ 4,2–9,8%), соответственно.

Возможно, лучшие показатели выживаемости у больных с безрецидивным интервалом менее одного года связаны со своевременным выявлением и последующим ранним началом системной терапии, а больные с безрецидивным интервалом более чем 5 лет, вероятно, имеют относительно менее агрессивную опухоль.

После корректировки по важным прогностическим факторам (возраст, биологический подтип, висцеральные метастазы), ОР смерти в течение первого года после установления диагноза больных с первично установленной IV стадией заболевания оказался почти в два раза выше, чем у больных с ранними стадиями (I, IIa) – стандартизированный ОР 1,97 (95% ДИ 1,68–2,55).

Проведенная нами оценка и анализ времени до метастазирования при раннем РМЖ и времени до прогрессирования при метастатической форме в зависимости от биологического подтипа опухоли демонстрирует следующие результаты:

- 1) среди больных с метастатическим поражением только костей скелета люминальный А подтип встречался в 62% случаев (177 больных);
- 2) у 34 больных (12%) – люминальный В HER2-негативный подтип, т.е. 74% больных имели гормон-рецептор-позитивную опухоль.

При этом, в группе сочетанного поражения люминальный А подтип выявлялся реже – 47% (183 больных), люминального В HER2-негативный подтип – 15% (59 больных), а гормон-рецептор-позитивные опухоли в целом были у 62%. HER2-экспрессирующие опухоли (люминальный В - HER2-позитивный и HER2-позитивный подтипы) встречались у 40 больных (14%) в группе изолированного поражения костей и у 86 больных (22%). У 34 больных (12%) в группе изолированного поражения костей был трижды-негативный подтип, и у 62 больных (16%) в группе сочетанного поражения.

Т. е., проведенный анализ выявил значимые различия в распределении по биологическим подтипам больных с изолированным и сочетанным метастазированием в кости ( $\chi^2=15,84$ ;  $p=0,0032$ )

Адекватное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости является одной из актуальных проблем в онкологии [106].

При планировании лечения пациенток с РМЖ с костными метастазами большее значение имеют не прогностические факторы, а факторы, определяющие эффект того или иного лечения [80].

Тактика ведения больных раком молочной железы с метастазами в кости сосредоточена главным образом на профилактике костных метастазов, паллиативном лечении боли и поддержания качества жизни [157].

В лечении рака молочной железы с костными метастазами в современной онкологической практике используется мультидисциплинарный подход, стратегия которого заключается в использовании различных видов терапии, в том числе бисфосфонатов [10,11,71], лучевой терапии [6,15,25], радионуклидной терапии [47,57], химиотерапевтических агентов, таких как митоксантрон (ингибирующий синтез ДНК) [82], опиоидов, гормональной терапии [21,58], интервенционных и хирургических методов [4,9,13] и, естественно, комбинированных и комплексных приёмов [72].

Факторами аргументации в пользу включения химиотерапии являются: высокая степень злокачественности, высокая пролиферация, определенная по Ki-67, низкий гормонально-рецепторный статус, позитивный HER-2-статус, «трижды негативный» статус при обычно встречающейся форме инвазивнодуктальной карциномы [99]. Эти факторы в большинстве учтены при определении опухолевого подтипа.

В нашем исследовании показанием к назначению химиотерапии в подавляющем количестве случаев (196 из 227 случаев) было поражение подмышечных лимфатических узлов и молодой возраст (45 из 227 случаев). В группе гормонотерапии поражение лимфатических узлов было только у 15 из 199 больных. Аджьювантную гормонотерапию не получили 27 больных, в 12 случаях из-за отказа больного. Подгруппы были сравнимы по основным клиническим параметрам: возраст, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли, что позволило сопоставить полученные результаты. Эффективность таксансодержащей химио-

терапии оказалась чуть выше, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии (23% против 27%). При оценке гормонотерапии, высокую эффективность показали ингибиторы ароматазы: 76 случая при ингибиторах ароматазы и 123 при тамоксифене (17% против 27%).

Частота метастазирования в зависимости от проведенной терапии при Люминальном В HER2-положительном и HER2-положительном подтипах оценивается следующим образом.

Группы, получившие химиотерапию, были сравнимы по основным клиническим параметрам: возраст, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли, что позволило нам сопоставить полученные результаты. Эффективность таксансодержащей химиотерапии оказалась выше, почти в 2 раза, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии (27% против 52%). В группе контроля большинство больных имели опухоль T1-2N0, однако частота 21% в общей структуре рецидивов указывает на необходимость проведения адъювантной терапии при этих подтипах. Небольшое количество больных с анти-HER2 терапией не позволили оценить эффективность таргетной терапии.

Похожая картина, показывающая эффективность таксансодержащей химиотерапии, отмечается при оценке трижды-негативного подтипа, эффективность которой оказалась выше, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии (39% против 53%).

Таким образом, эффективность таксансодержащей химиотерапии при HER2-позитивных и трижды-негативном подтипах выше, чем при антрациклинсодержащей химиотерапии.

Неотъемлемой частью лечения метастазов рака молочной железы в кости скелета стало использование бисфосфонатов [73]. С их введением в стандарты терапии значительно улучшились результаты лечения, повысилось качество жизни пациентов, снизилось количество нежелательных осложнений со стороны костной системы, таких как патологические переломы, деформация костей, синдром гиперкальциемии [10,11,31, 81, 129]. Все бисфосфонаты характеризуются наличием Р-С-Р связей в своей структуре, что обеспечивает процесс их связыва-

ния с минеральным матриксом кости и последующее ингибирующее воздействие на процесс резорбции кости. Самый большой опыт по применению бисфосфонатов для купирования болевого синдрома накоплен при лечении распространённых форм рака молочной железы с метастазами в кости [33].

Все бисфосфонаты являются эффективными. Учитывая их доступность, относительно низкую токсичность и в целом улучшение выживаемости, широкое применение адъювантной терапии бисфосфонатами при раке молочной железы в постменопаузе имеет большой потенциал для снижения смертности от этого заболевания в дальнейшем [126,130,132].

В нашем исследовании, в зависимости от полученной терапии, больные были распределены в 2 группы: химиотерапии с одновременной терапией бисфосфонатами и химиотерапии с отсроченной (после завершения химиотерапии) терапией бисфосфонатами.

В группу химиотерапии с одновременным началом терапии бисфосфонатами (золедроновая кислота или клодронат) было включено 115 пациентов, группу с отсроченной терапией бисфосфонатами составили 113 больных. Группы были сравнимы по основным клиническим параметрам: возраст, биологический подтип опухоли, стадия заболевания, гистологическая структура опухоли, ранее проведенная терапия. Это позволило сопоставить полученные результаты терапии.

В группе ХТ+БФ для объективной оценки нежелательных явлений, введение бисфосфонатов и химиопрепаратов осуществлялись в разные дни.

На этапе включения в исследование болевой синдром присутствовал у подавляющего большинства больных: у 85% в группе ХТ + бисфосфонаты и у 86% в группе ХТ → бисфосфонаты.

Патологические переломы имелись у 31 (27%) и 32 (28%), соответственно. При этом почти половина этих переломов были позвоночника – 16 (14%) и 15 (13%), соответственно. У 7 и 9 больных, соответственно, метастазы в костях осложнились компрессией спинного мозга.

При оценке начальных значений уровней кальция и щелочной фосфатазы в крови отмечалось превышение референсных показателей: щелочная фосфатаза колебалась от 57 ед/л до 346 ед/л, диапазон общего кальция крови составил 2,17 – 2,65 ммоль/л. Эти показатели можно считать косвенными признаками деструкции костной ткани и могут быть расценены как непрямые маркеры остеолита.

При включении в исследование повышение одного или обоих маркеров остеолита наблюдалось у 79 (69%) больных из группы ХТ + бисфосфонаты и у 82 (73%) из группы ХТ → бисфосфонаты

По результатам анализа данных ЦРШ, динамика болевого синдрома в исследуемых группах выглядела следующим образом.

При первичном анкетировании распределение по выраженности боли в обеих группах было однородным ( $\chi^2=0,44$ ,  $p=0,93$ ), при этом более чем у половины больных в обеих группах имелся болевой синдром легкой или средней степени выраженности и ни у одной больной из исследуемых групп не было нестерпимого болевого синдрома.

По прошествии 3 мес. лечения, в группе ХТ+бисфосфонаты у 82% больных наблюдалось полное отсутствие болевого синдрома, а в группе ХТ→бисфосфонаты в 1,5 раза реже – только у 56% ( $\chi^2=20,34$ ,  $p<0,001$ ).

Однако начиная с 6 мес. и далее во всех точках наблюдения вплоть до 12 мес. выраженность болевого синдрома стала практически одинаковой в сравниваемых группах (при  $p> 0,05$ ).

Оценка динамики качества жизни больных в зависимости от одномоментного назначения химиотерапии и бисфосфонатов или последовательного назначения с использованием анкет-опросников показала следующие результаты.

#### *Шкалы общего статуса и функциональные шкалы*

Результаты анализа показал, что в группе ХТ+БФ уже через 3 месяца после начала терапии отмечается позитивная динамика, в то время как в группе ХТ→БФ подобный уровень показателей достигается только через 6 месяцев. Так, согласно представленным данным, физическое функционирование в группе ХТ+БФ в среднем до лечения оценивается в  $58,18\pm 0,12$  балла, в группе ХТ→БФ –



57,69±0,15 балла. На фоне терапии через 3, 6 и 12 мес. в группе ХТ+БФ оценка физического функционирования составила 68,37±0,15, 70,53±0,26 и 72,12±0,18 балла соответственно, в группе ХТ→БФ –62,55±0,35, 68,26±0,32 и 70,26±0,72 балла соответственно ( $p<0,05$ ). Подобная картина отмечается и при оценке ролевого, эмоционального, познавательного и социального функционирования.

#### *Симптоматические шкалы*

Сравниваемые показатели симптоматических шкал в группе ХТ+БФ и в группе ХТ→Б сопоставимы, значимых различий не наблюдается.

Так, по шкале «Тошнота/рвота» на фоне терапии через три месяца наблюдается резкое ухудшение 75,7±0,15 балла в группе ХТ+Б и 76,56±0,34 в группе ХТ→БФ, по сравнению с состоянием до начала лечения (9,3±1,6 и 9,5±1,4). Однако уже через шесть месяцев состояние стабилизируется (11,3±0,1 в группе ХТ+БФ и 12,34±0,33 в группе ХТ→БФ) и через 12 месяцев приходит в норму.

При оценке шкалы «Боль» в группе ХТ+БФ уже через 3 месяца отмечается позитивная динамика (45,6±0,22 против 77,0±3,7 до начала лечения), которая сохраняется и через 12 мес. (39,9±0,18). Не много менее выраженная динамика наблюдается в группе ХТ→БФ (через 3 мес. – 54,57±0,36, через 12 мес. – 40,64±0,59).

Шкала «Общее состояние здоровья» показывает самооценку больным своего здоровья и качества жизни. Как и по большинству остальных параметров, в группе ХТ+БФ через 3 месяца общее состояние здоровья было лучше, чем в группе ХТ→БФ (42,8±0,18 и 36,68±0,31).

## ВЫВОДЫ

1. Метастазы в кости появились у 1413 (12%) из 11712 ранее оперированных больных по поводу рака молочной железы. У 178 (1,5%) больных имелось метастатическое поражение костей на момент установки диагноза рак молочной железы.

2. Изолированное метастатическое поражение костей наиболее часто встречалось при люминальных А и люминальных В HER2-негативных подтипах опухоли (74%). При этом у HER2-экспрессирующих опухолей (люминальный В - HER2-позитивный и HER2-позитивный подтипы) в 14% случаев и у трижды-негативных подтипов в 12%. ( $p=0,0032$ )

3. Отмечалась зависимость сочетанного поражения костей и других органов от биологического подтипа опухоли. Так, при люминальных подтипах А и люминальных В HER2-негативный подтипах опухоли сочетанное поражение встречалось в 62% против 74% изолированного поражения ( $p<0,001$ ), в то же время при HER2-экспрессирующих опухолях 22% против 14%, при трижды-негативных подтипах 16% против 12% ( $p=0,0083$ ).

4. Больные, у которых появились метастазы в кости в первые три года, распределились равномерно по возрастным группам с частотой от 20,2% до 31%. Однако отмечается тенденция к увеличению риска возникновения метастазов в кости к пяти годам наблюдения в группе больных до 50 лет (с 20,2% до 29,3%).

5. Одновременное применение цитостатической терапии и бисфосфонатов (ХТ + бисфосфонаты) эффективнее их последовательного применения (ХТ→бисфосфонаты). В группе ХТ +бисфосфонаты у 82% больных наблюдалось полное отсутствие болевого синдрома против 56% в группе ХТ→бисфосфонаты. ( $p<0,001$ ).

6. Общее состояние здоровья было лучше при одновременном применении химиотерапии и бисфосфонатов, чем при их последовательном назначении –  $42,8 \pm 0,18$  баллов в группе ХТ+бисфосфонаты, против  $36,68 \pm 0,3$  в группе ХТ→бисфосфонаты.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Рекомендуется одновременное применение цитостатической терапии и бисфосфонатов в целях более эффективного лечения больных РМЖ с метастазами в кости, так как доказано, что качество жизни больных с метастатическим поражением костей скелета при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов существенно выше, чем при их последовательном назначении.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- КО – костные осложнения
- КТ – компьютерная томография
- КЖ – качество жизни
- ЛУ – лимфатический узел
- МГ - маммография
- МЖ – молочная железа
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РМЖ – рак молочной железы
- РФП – радиофармпрепарат
- СМЖ – сцинтиграфия молочных желез
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ASCO – American Society of Clinical Oncology – Американское Общество Клинической Онкологии
- BI-RADS – Breast Imaging Reporting and Data System – система интерпретации и протоколирования визуализации молочной железы
- EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по изучению и лечению рака
- EORTC QLQ C-30 - The European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire
- GLOBOCAN- Международное агентство по изучению рака Всемирной организации здравоохранения
- ER -эстрогены
- PR- прогестероны
- Her-2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии. Национальное руководство / Л.В. Адамян, В.Н. Демидов, А.И. Гус. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 656 с.
2. Аксель, Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2008 г. / Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – № 2. – С. 9–51.
3. Алиев, М.Д. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза / М.Д. Алиев, А.М. Степанова, Э.Р. Мусаев // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 61–67.
4. Алиев, М.Д. Современные подходы к хирургическому лечению больных с метастатическим поражением позвоночника / М.Д. Алиев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
5. Алиева, О.Д. МРТ в оценке эффективности лечения отдаленных метастазов рака молочной железы / О.Д. Алиева, М.М. Асадулаева // Поволжский онкологический вестник. – 2012. – № 4. – С. 26–29.
6. Бахмутский, Н.Г. Объективный эффект лечения болезненных костных метастазов рака молочной железы с использованием вихревого магнитного поля / Н.Г. Бахмутский, В.А. Порханов, И.Н. Василенко // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 629–632.
7. Березький, О.М. Нечеткая база знаний интеллектуальной системы диагностирования видов рака молочной железы / О.М. Березький, Г.М. Мельник // Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки. – 2013. – № 6 (207). – С. 284–291.
8. Бесова, Н.С. Выбор адъювантной лекарственной терапии на основе молекулярной классификации рака молочной железы / Н.С. Бесова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С. 61–73.

9. Божок, А.А. Эффективность хирургического лечения при метастатическом раке молочной железы / А.А. Божок, Э.Э. Топузов, В.Ф. Семиглазов // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (116). – С. 41–47.
10. Болотина, Л.В. Бисфосфонаты – новые грани активности / Л.В. Болотина // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 49–51.
11. Большакова, С.А. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы / С.А. Большакова, Е.В. Хмелевский, Н.Ю. Добровольская // Вестник Российского научного центра рентгено радиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 4, № 12. – С. 15.
12. Большакова, С.А. Метастазы в кости рака молочной железы: механизм развития, осложнения, современный взгляд на сочетание бисфосфонатов и лучевой терапии / С.А. Большакова // Вестник Российского научного центра рентгено радиологии Минздрава России. – 2011. – Т. 3, № 11. – С. 173–218.
13. Бондарь, Г.В. Хирургическое лечение метастатического рака молочной железы / Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков, В.М. Смирнов // Український радіологічний журнал. – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 266–270.
14. Буланов, Д.В. Актуальные аспекты молекулярно-биологической классификации рака молочной железы / Д.В. Буланов // Молекулярная медицина. – 2015. – № 2. – С. 24–26.
15. Булынский, Д.Н. Комбинированное лечение рака молочной железы начальных стадий: место лучевого компонента / Д.Н. Булынский, А.В. Важенин, О.С. Терешин // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 66.
16. Важенин, А.В. Системная лучевая терапия костных метастазов злокачественных опухолей / А.В. Важенин, Е.С. Меньшикова, Н.В. Ваганов, Т.М. Шарбура // Радиология-2005 : материалы Всерос. науч. форума. – М., 2005. – С. 56–57.
17. Валиев, А.К. Хирургическое лечение метастатического поражения костей / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов // Практическая онкология. – 2011. – Т. 12, № 3. – С. 112–116.

18. Винник, Ю.А. Современные тенденции в лечении рака молочной железы / Ю.А. Винник, Т.В. Ткачук // Здоровье женщины. – 2012. – № 6 (72). – С. 188.
19. Вырва, О.Е. Диагностика и хирургическое лечение метастатических поражений длинных костей скелета / О.Е. Вырва, Я.А. Головина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – № 3. – С. 50–54.
20. Вырва, О.Е. Дифференцированный подход к лечению больных с метастатическим поражением длинных костей конечностей / О.Е. Вырва, Я.А. Головина, О.А. Головина // Клиническая онкология. – 2012. – № 5(1). – С. 43-48.
21. Высоцкая, И.В. Современные возможности эндокринотерапии рака молочной железы / И.В. Высоцкая // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 1. – С. 46–50.
22. Герштейн, Е.С. Роль ядерного транскрипционного фактора nf-κb в этиологии, патогенезе и клиническом течении рака молочной железы / Е.С. Герштейн, Л.К. Овчинникова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2009. – Т. 7. № 5. – С. 10–13.
23. Головина, Л. Профилактика костных осложнений в онкологии: приоритет – качество жизни / Л. Головина // Ремедиум. – 2014. – № 11. – С. 40–41.
24. Гулидов, И.А. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы / И.А. Гулидов, В.В. Крылов, Е.В. Лукьянова // Медицинская физика. – 2010. – № 3. – С. 5–10.
25. Гулидов, И.А. Лучевая терапия в паллиативном лечении костных метастазов рака молочной железы / И.А. Гулидов, В.В. Крылов, Е.В. Лукьянова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2009. – № 3. – С. 58–62.
26. Давиденко, И.С. Лечение раннего метастатического рака молочной железы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17; 14.01.12 / Давиденко Ирина Сергеевна. – Барнаул, 2010. – 43 с.
27. Давыдов, М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – № 2. – С. 52–86.



28. Давыдов, М.И. Онкология / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М. : Медицина, 2010. – 920 с.
29. Дашян, Г.А. Роль стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании / Г.А. Дашян, В.Ф. Семиглазов // Традиционная медицина. – 2015. – № 1. – С. 52–58.
30. Дедков, А.Г. Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в длинные кости / А.Г. Дедков, С.И. Бойчук, П.А. Ковальчук // Клиническая онкология. – 2011. – № 3 (3). – С. 28–30.
31. Деньгина, Н.В. Опыт применения системной лучевой терапии в комбинации с бисфосфонатами при лечении онкологических больных с костными метастазами / Н.В. Деньгина, О.П. Модников, В.В. Родионов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2003. – № 3. – С. 5–7.
32. Дутко, В.С. Метастатические поражения длинных костей скелета - диагностика, принципы хирургического лечения / В.С. Дутко, С.Н. Куценко, А.В. Павелко // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 142–150.
33. Жообасарова, Д.Ж. Частота метастатических поражений позвоночника при различных локализациях первичных опухолей / Д.Ж. Жообасарова // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2015. – № 1 (38). – С. 24–28.
34. Жуков, Н.В. Метастатическое поражение костей / Н.В. Жуков // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 125–130.
35. Жукова, Л.Г. Современные подходы к терапии осложнений костных метастазов при раке молочной железы / Л.Г. Жукова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 1. – С. 36–41.
36. Заброда, С.И. Остеопротегерин как прогностический маркер течения рака молочной железы / С.И. Заброда, Е.А. Маслюкова, Л.И. Корытова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 1. – С. 12–18.
37. Завалишина, Л.Э. Особенности амплификации генов на длинном плече 17-й хромосомы в различных молекулярно-генетических подтипах рака молоч-

ной железы / Л.Э. Завалишина, Н.В. Данилова, А.Э. Мационис // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 2. – С. 8–12.

38. Завьялова, М.В. Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы / М.В. Завьялова, Н.С. Телегина, С.В. Вторушин // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 1 (55). – С. 38–41.

39. Зикиряходжаев, А.Д. Алгоритм выбора реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, А.А. Волченко, М.В. Ермощенко // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – № 3. – С. 38–44.

40. Зикиряходжаев, А.Д. Профилактическая подкожная мастэктомия при наследственно отягощенном тройном негативном раке молочной железы / А.Д. Зикиряходжаев, Е.А. Рассказова, М.А. Фролова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 6. – С. 15–17.

41. Злобина, Ю.С. Армированный костно-цементный остеосинтез патологических переломов костей конечности: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.22 / Злобина Юлия Сергеевна. – М., 2009. – 138 с.

42. Иванкова, В.С. Подходы к химиолучевому лечению больных с рецидивными и метастатическими формами рака молочной железы / В.С. Иванкова, Л.М. Барановская, О.М. Иванкова // Український радіологічний журнал. – 2012. – Т. 20, № 2. – С. 153–155.

43. Игнатова, Е.О. Результаты международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования I фазы препарата bcd-022 по сравнению с препаратом герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 / Е.О. Игнатов, М.А. Фролова // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 4 (11). – С. 63–70.

44. Ижанов, М.Т. Современные подходы в лечении ранних, местнораспространенных и диссеминированных форм рака молочной железы / М.Т. Ижанов, А.А. Сарсембаев // Тюменский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 76.

45. Каллистов, В.Е. Метастазирование в кости рака молочной железы / В.Е. Каллистов, А.В. Юдин, Е.Л. Кириллова // Клиническая геронтология. – 2011. – Т. 17, № 3–4. – С. 53–56.

46. Каллистов, В.Е. Опыт выявления и лечения больных с метастазами в кости рака молочной железы в ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» / В.Е. Каллистов, А.В. Юдин, Е.Л. Кириллова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2010. – № 4. – С. 100–101.

47. Каприн, А.Д. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей / А.Д. Каприн, А.А. Костин, А.В. Леонтьев // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 57–61.

48. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М. : МНИ-ОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236 с.

49. Каприн, А.Д. Реализация в клинической онкологической практике результатов инновационных научных исследований / А.Д. Каприн, Л.М. Александрова, В.В. Старинский // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 53–62.

50. Киселев И.Л. Эпидемиология и профилактика рака молочной железы в Курской области / И.Л. Киселев, В.И. Долгин, Г.В. Куденцова // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 2 (263). – С. 10–12.

51. Кит О.И. Частота встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы в зависимости от репродуктивного статуса / О.И. Кит, Ю.С. Шатова, С.С. Тодоров // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 5. – С. 24–27.

52. Когония, Л.М. Оптимизация методов лечения хронического болевого синдрома у больных с метастазами в кости диссеминированного рака молочной железы / Л.М. Когония, В.Г. Моськин // Современная онкология. – 2010. – № 4. – С. 40–42.

53. Когония, Л.М. Профилактика развития костных метастазов при раке молочной железы / Л.М. Когония // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 3. – С. 24–26.

54. Коларькова, В.В. Обоснование лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Коларькова Вера Витальевна. – СПб., 2012. – 27 с.

55. Кондратьева, А.П. Современные подходы к лечению метастазов в кости / А.П. Кондратьев, И.В. Поддубная // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 123–125.

56. Крахмаль, Н.В. Особенности рецепторного статуса опухоли при синхронном и метасинхронном билатеральном раке молочных желез / Н.В. Крахмаль, Е.А. Фесик, Н.С. Телегина // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 8 (122). – С. 40–42.

57. Крылов, В.В. Радионуклидная терапия при метастазах в кости: новые возможности / В.В. Крылов, Т.Ю. Кочетова, Л.В. Волознев // Вопросы онкологии. – 2015. – № 1. – С. 14–19.

58. Кутателадзе, Т.О. Ретроспективный анализ метастазирования рака молочной железы в кости с учетом вида адъювантной терапии и рецепторов стероидных гормонов в опухоли / Т.О. Кутателадзе, С.М. Портной // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 1991. – Т. 2, № 3. – С. 36–38.

59. Лазарев, А.Ф. Особенности лечения костных метастазов у больных раком молочной железы / А.Ф. Лазарев, Л.А. Чурилова, Л.С. Скрябина [и др.] // Материалы VII Рос. онкол. конгр. – М., 2003. – С. 244.

60. Леонтьев, С.Л. Создание системы пересмотра иммуногистохимических исследований при диагностике рака молочной железы / С.Л. Леонтьев, С.В. Сазонов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 1 (38). – С. 18–22.

61. Литвинов, К.А. Опыт применения лучевых методов диагностики в выявлении костных метастазов рака молочной железы / К.А. Литвинов, Т.П. По-

тапова, С.В. Усычкин // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № S1. – С. 79–80.

62. Лукьянова, Е.В. Сочетанная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12, 14.01.13 / Лукьянова Екатерина Владимировна. – Обнинск, 2012. – 18 с.

63. Лукьянова, Е.В. Сравнительная оценка анальгетического эффекта различных методик лучевой терапии костных метастазов рака молочной железы / Е.В. Лукьянова, И.А. Гулидов, В.В. Крылов // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 20–23.

64. Любимова, Н.В. Прогностическое значение биохимических маркеров костного метаболизма у больных раком молочной железы / Н.В. Любимова, Е.В. Кожарская // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2013. – Т. 18. № 6-2. – С. 3298–3302.

65. Любимова, Н.В. С-концевой телопептид коллагена 1-го типа - фактор прогноза поражения скелета у больных раком молочной железы / Н.В. Любимова, Г.В. Кожарская // Молекулярная медицина. – 2014. – № 4. – С. 31–35.

66. Любимова, Н.В. Тартратрезистентная кислая фосфатаза биохимический критерий костного метастазирования / Н.В. Любимова, М.В. Пашков // Сибирский онкологический журнал. – 2004. – № 4. – С. 22–25.

67. Манзюк, Л.В. Современные подходы к системному лекарственному лечению метастазов в кости злокачественных опухолей / Л.В. Манзюк // Фарматека. – 2013. – № 17 (270). – С. 15-19.

68. Манихас, А.Г. Современные аспекты интраоперационной лучевой терапии в лечении рака молочной железы / А.Г. Манихас, А.С. Оганесян // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (116). – С. 23–28.

69. Материалы II Всероссийской XIII межрегиональной с международным участием научной сессии молодых ученых и студентов «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» // Журнал МедиАль. – 2015. – № 1 (15). – С. 23-359.

70. Модников, О.П. Костные метастазы рака молочной железы / О.П. Модников, Г.А. Новиков, В.В. Родионов. – М., 2001. – 255 с.
71. Модников, О.П. Результаты лечения костных метастазов у больных раком молочной железы / О.П. Модников, В.В. Родионов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 49–50.
72. Моисеенко, В.М. Современная тактика лечения больных злокачественными новообразованиями с метастазами в кости : пособие для врачей / В.М. Моисеенко, Н.Н. Блинов. – СПб. : Аир-Арт, 1996. – 97 с.
73. Моськин, В.Г. Анализ фармакоэкономических затрат при применении бисфосфонатов во второй линии терапии остеолитических метастазов рака молочной железы в кости скелета / В.Г. Моськин, Л.М. Когония, В.С. Мазурин // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 57. – С. 30–33.
74. Мусаева, Н.Э. Качество жизни больных при раке молочной железы / Н.Э. Мусаева, Ю.А. Дыхно, Слонимская Е.М. // Сибирский онкологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 50–55.
75. Ненарокомов, А.Ю. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А.Ю. Ненарокомов, Д.Л. Сперанский, Э.В. Аревшатов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 421–425.
76. Новикова, И.А. Пролиферативные и иммунологические характеристики молекулярно-биологических подтипов рака молочной железы / И.А. Новикова, Ю.С. Шатова, Е.Ю. Златник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 11-1. – С. 116–119.
77. Орлова, Р.В. Химиотерапия злокачественных опухолей: проблемы и перспективы / Р.В. Орлова, Р.И. Вайзьян // Вопросы онкологии. – 2015. – № 2. – С. 244–251.
78. Павленко, И.А. Vcl-2 как прогностический фактор в различных молекулярно-генетических подтипах рака молочной железы / И.А. Павленко, П.Е. Повилайтите, М.З. Горелик // Архив патологии. – 2012. – № 5. – С. 36–40.

79. Павленко, Н.Н. Метастатическое поражение костной системы / Н.Н. Павленко, Г.В. Коршунов // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 47–49.

80. Патауллин, И.П. Индивидуальное прогнозирование костного метастазирования у больных раком молочной железы / И.П. Патауллин, С.В. Петров, Я.Ф. Шамсутдинова // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 2. – С. 36–37.

81. Петрова, А.Д. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами / А.Д. Петрова, М.Б. Стенина, Л.В. Манзюк // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1–2. – С. 23–27.

82. Петрова, А.Д. Оценка эффективности лекарственного лечения метастазов в костях у больных раком молочной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.12 / Петрова Александра Дмитриевна. – М., 2014. – 31 с.

83. Поляков, П.Ю. Совместное применение лучевой терапии и бонифоса при лечении костных остеолитических метастазов рака молочной железы / П.Ю. Поляков, Н.А. Ларионова // Альманах клинической медицины. – 1999. – № 2. – С. 160–166.

84. Пономарева, О.М. Современные представления о возможностях лекарственной терапии пациенток с тройным негативным раком молочной железы (ASCO 2011) / Пономарева О.М. // Онкология. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 214–223.

85. Портной С.М. Лечение местно-распространенного рака молочной железы // Современные аспекты диагностики и лечения рака молочной железы : материалы Рос. науч.-практ. конф. (Томск, 24–25 сентября 2008). – Томск, 2008. – С. 14–22.

86. Романова, Л.Ф. Радиоиммунологический анализ при лечении болевого синдрома хлоридом стронция-89 у пациентов с метастазами в кости при раке предстательной и молочной желез / Л.Ф. Романова, Е.Е. Станякина, Р.И. Габуния // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2005. – Т. 50, № 1. – С. 56–61.

87. Романова, Л.Ф. Уровни остеокальцина у больных с костными метастазами рака предстательной и молочной желез после системной терапии хлоридом стронция-89 / Л.Ф. Романова, Е.Е. Станякина, А.Д. Рыжков // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2011. – Т. 56, № 6. – С. 49–56.
88. Ручкин, В.Н. Лечение костных метастазов у онкологических больных / В.Н. Ручкин, К.Ш. Ганцев // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 2. – С. 78–83.
89. Рыжков, А.Д. Лечение болевого синдрома при метастазах в кости рака молочной железы с помощью хлорида стронция-89 / А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2006. – № 3. – С. 54–59.
90. Рыжков, А.Д. Системная радиотерапия болевого синдрома хлоридом стронция-89 при метастазах в кости рака молочной железы / А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня // Российский биотерапевтический журнал. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 90–96.
91. Сарибекян, Э.К. Эпидемиология отечной и узловых форм рака молочной железы / Э.К. Сарибекян, Д.Д. Пак, М.В. Ермощенко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 5. – С. 15–21.
92. Семенов, Н.Н. Бондронат – опыт применения у больных с костными метастазами рака молочной железы / Н.Н. Семенов // Фарматека. – 2014. – № 8 (281). – С. 62–64.
93. Семенов, Н.Н. Особенности костных метастазов различных солидных опухолей / Н.Н. Семенов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 1. – С. 11–17.
94. Семиглазов, В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 176 с.
95. Семиглазов, В.Ф. Молекулярно-генетические обоснования гетерогенности злокачественных опухолей / В.Ф. Семиглазов, Е.Н. Имянитов, Г.А. Дашян, В.В. Семиглазов // Медицинский академический журнал. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 37–40.



96. Семиглазов, В.Ф. Неoadъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы : учебное пособие / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. – М. : МИА, 2008. – 288 с.
97. Семиглазов, В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 288–291.
98. Семиглазов, В.Ф. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов. – СПб., 2013. – С. 149–50.
99. Семиглазов, В.Ф. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов / В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 542–552.
100. Семиглазов, В.Ф. Четыре аспекта адъювантной таргетной терапии HER2-позитивного рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов // Фарматека. – 2013. – № 8 (261). – С. 10–14.
101. Семиглазов, В.Ф. Эндокринотерапия раннего рака молочной железы. Руководство / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 96 с.
102. Семиглазова, Т.Ю. Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы / Т.Ю. Семиглазова, Л.В. Филатова, П.В. Криворотько // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1–2. – С. 17–22.
103. Скарин А.Т. Рак молочной железы / А.Т. Скарин, Э. Уордли, У.И. Чен. – М. : Б.и., 2009. – 205 с.
104. Скил, Роланд Т. Противоопухолевая химиотерапия. Руководство / Роланд Т. Скил. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032 с.
105. Слонимская, Е.М. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток с люминальным раком молочной железы / Е.М. Слонимская, С.В. Вторушин, Н.Н. Бабышкина // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 39–44.

106. Сторожакова, А.Э. Опыт применения препарата резорба в лечении больных раком молочной железы с метастазами в кости / А.Э. Сторожакова, Л.Ю. Владимирова // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 188.
107. Тепляков, В.В. Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в длинные трубчатые кости / В.В. Тепляков, Б.Ю. Карпенко, А.В. Бухаров // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2010. – № 3. – С. 10–15.
108. Терновой, С.К. Влияние абсолютного количества факторов риска на заболеваемость и стадию рака молочной железы / С.К. Терновой, С. Матхев, А.Б. Солопова // Российский электронный Журнал Лучевой Диагностики. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 575–576.
109. Топузов, Э. Э. Пути оптимизации хирургического, комбинированного лечения рака молочной железы и реабилитации больных в послеоперационном периоде : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Топузов Эльдар Эскендерович. – Санкт-Петербург, 2004. – 48 с.
110. Третьякова, Н.Ю. Остеопороз и выраженность болевого синдрома у больных раком молочной железы фертильного возраста / Н.Ю. Третьякова, А.А. Малюгина, Н.С. Чурбакова // Актуальные вопросы медицины в современных условиях : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 132–133.
111. Троценко, С.Д. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. Общая и болезнь-специфичная выживаемость / С.Д. Троценко, В.А. Солодкий, В.М. Сотников // Вопросы онкологии. – 2015. – № 1. – С. 71–76.
112. Федоров, В.Э. Распространенность и факторы риска рака молочной железы / В.Э. Федоров, М.Ю. Чебуркаева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-2. – С. 414–419.

113. Фомин, Д.К. Системная лучевая терапия: варианты лечения метастатического поражения скелета / Д.К. Фомин, О.Б. Тарарухина, А.А. Назаров // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2013. – № 1. – С. 5–9.
114. Хлобыстин, Р.Ю. Хирургическое лечение рака молочной железы как фактор риска развития деминерализации костей лучезапястных суставов / Р.Ю. Хлобыстин, В.Ю. Погребняков // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 83–84.
115. Хмелевский, Е.В. Радиочувствительность метастазов в скелет опухолей с различной первичной локализацией / Е.В. Хмелевский, Н.М. Бычкова // Вопросы онкологии. – 2015. – № 1. – С. 77–84.
116. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
117. Чойнзонов, Е.Л. Методологические подходы к исследованию качества жизни в онкологии / Е.Л. Чойнзонов, Л.Н. Балацкая // Качество жизни онкологических больных / под ред. Е.Л. Чойнзонова, Л.Н. Балацкой. – Томск, 2011. – С. 7–16.
118. Abdel-Fatah, T.M.A. Bcl2 as a surrogate prognostic and predictive marker in triple-negative breast cancer [Электронный ресурс] / T.M.A. Abdel-Fatah, P.D. Dickinson, P. Moseley // ASCO Annual Meet (June 3–7, Chicago, IL, 2011). – 2011. – Post 1024. – Режим доступа: <https://meetinglibrary.asco.org/record/63517/abstract>.
119. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) // Lancet. – 2015. – Vol. 23. – P. 150–154.
120. Aebi, S. Differential efficacy of three cycles of CMF followed by tamoxifen in patients with ER-positive and ER-negative tumors: Long-term follow up on IBCSG Trial IX / S. Aebi, Z. Sun, D. Braun et al. // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22. – P. 179–189.

121. Albain, K.S. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial / K.S. Albain, W.E. Barlow, P.M. Ravdin // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 2055–2063.

122. Albain, K.S. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogenreceptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial / K.S. Albain, W.E. Barlow, S. Shak // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 55–65.

123. Ascolani, G. Modelling circulating tumour cells for personalised survival prediction in metastatic breast cancer / G. Ascolani, A. Occhipinti, P. Liò // *PLoS Comput. Biol.* – 2015. – May 15. – Vol. 11(5). – P. 1004–1009.

124. Baselga, J. First results of the NeoALTTO trial (BIG 01–06/EGF 106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER-2-positive primary breast cancer [Электронный ресурс] / J. Baselga // *San Antonio Breast Cancer Symposium (8–12 December 2010)*. – 2010. – Abstract S3-3. – Режим доступа: [https://www.researchgate.net/publication/273199915\\_Abstract\\_S3-3](https://www.researchgate.net/publication/273199915_Abstract_S3-3).

125. Baselga, J. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor – positive breast cancer / J. Baselga, V. Semiglazov, P. van Dam // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 2630–2637.

126. Bhatia, P. Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB is inversely correlated with metastatic phenotype in breast carcinoma / P. Bhatia, M.M. Sanders, M.F. Hansen // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11(1). – P. 162–165.

127. Blows, F.M. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies / F.M. Blows, K.E. Driver, M.K. Schmidt // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7. – P. 279.

128. Brockton, N.T. The Breast Cancer to Bone (B2B) Metastases Research Program: a multi-disciplinary investigation of bone metastases from breast cancer /

N.T. Brockton, S.J. Gill, S.L. Laborge, A.H. Paterson // *BMC Cancer*. – 2015. – N 10, Vol. 15. – P. 12–15.

129. Brufsky, A. Bisphosphonates, bone, and breast cancer recurrence / A. Brufsky, A. Mathew // *Lancet*. – 2015. – Vol. 23. – P. 140–146.

130. Burstein, H.J. Bevacizumab for advanced breast cancer: All tied up with a RIBBON? / H.J. Burstein // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1281–1288.

131. Byrski, T. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy / T. Byrski, J. Gronwald, T. Huzarski // *Ibid.* – 2010. – Vol. 28. – P. 375–379.

132. Carey, L. Triple-negative breast cancer: disease entity or title of convenience? / L. Carey, E. Winer, G. Vialt // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2010. – N 7 (12). – P. 683–692.

133. Cheang, M.C.U. The responsiveness of intrinsic subtypes to adjuvant anthracyclines versus nonanthracyclines in NCIC.CTG MA.5 randomized trial [Электронный ресурс] / M.C.U. Cheang, D. Voduc, D. Tu // *ASCO Annual (June 3–7, Chicago, IL, 2011)*. – 2011. – Post 1032. – Режим доступа: <https://meetinglibrary.asco.org/record/61003/abstract>.

134. Coleman, R.E. Adjuvant treatment with zoledronic acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04) / R.E. Coleman, H.C. Thorpe, D. Cameron et al. // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70, Iss. 24: Thirty-Third Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium (8–12 December 2010). – Abstract S4-5.

135. Coleman, R.E. Skeletal complications of malignancy / R.E. Coleman // *Cancer*. – 1997. – Vol. 80(8 Suppl). – P. 1588–1594.

136. Coleman, R.E. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy / R.E. Coleman // *Eur. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 45. – P. 1909–1915.

137. Colleoni, M. Adjuvant therapies for special types of breast cancer / M. Colleoni // *Breast*. – 2011. – Vol. 20 (Suppl. 1). – S15.

138. Daly, M.B. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian / M.B. Daly, J.E. Axilbund, S. Buys et al. // *J. Natl. Compr. Cane Netw.* — 2010. — Vol. 8. — P. 562–594.
139. D'Amico, L. The Impact of Immune System in Regulating Bone Metastasis Formation by Osteotropic Tumors / L. D'Amico, I. Roato // *J. Immunol. Res.* — 2015. — Vol. 76. — P.45–49.
140. Dashevsky, B.Z. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype / B.Z. Dashevsky, D.A. Goldman, M. Parsons // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2015. — Vol. 14. — P. 21–24.
141. Eidtmann, H. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study / H. Eidtmann, R. de Boer, N. Bundred // *Ann. Oncol.* —2010. — Vol. 21. — P. 2188–2194.
142. Ejlersen B. Characteristics of breast cancer patients unlikely to benefit from adjuvant therapy // *Breast.* — 2011. — Vol. 20 (Suppl. 1). — S14 (Abstr. S37).
143. Foerster R, Bruckner T, Bostel T. Prognostic factors for survival of women with unstable spinal bone metastases from breast cancer // *Radiat Oncol.* — 2015. — N 15. — Vol.10. — P. 144–148.
144. Foerster, R. Bone density as a marker for local response to radiotherapy of spinal bone metastases in women with breast cancer: a retrospective analysis / R. Foerster, C. Eisele, T. Bruckner // *Radiat. Oncol.* — 2015. — № 7. — P. 62.
145. Fritsche, H. TRAIL-R2 promotes skeletal metastasis in a breast cancer xenograft mouse model / H. Fritsche, T Heilmann, R.J. Tower // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 20, N 6(11). — P. 9502–9516.
146. Fumagalli, C. 0,6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter gene methylation in triple-negative breast cancer (TNBC) / C. Fumagalli, P. Possanzini, M.O. Biasi // *ASCO Annual Meet (June 3–7, Chicago, IL, 2011).* — 2011. — Post 1058.

147. Garber, J. Germline genetic predisposition: Treatment options / J. Garber // *Breast.* – 2011. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P. 11.
148. Gatenby, R.A. Acidmediated tumor invasion: a multidisciplinary study / R.A. Gatenby, E.T. Gawlinski, A.F. Gmitro, et al. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 5216–5223.
149. Gianni. L. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab (H): Antitumor and safety analysis of a randomized phase II study («NeoSphere») / L. Gianni // *San Antonio Breast Cancer Symposium (8–12 December 2010).* – 2010. – Abstr. 1000.
150. Gianni, L. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER-2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER-2-negative cohort/ L. Gianni, Ann. W. Eierm, V. Semiglazov // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 377–384.
151. Ginni, L. Addition of pertuzumab to trastuzumab – based neoadjuvant chemotherapy in women with HER-2 – positive breast cancer / L. Ginni, T. Pienkowski, V. Semiglazov // *Breast.* – 2011. – Vol. 20. – P. 73.
152. Giuliano, A.E. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis / A.E. Giuliano, K.K. Hunt, K.V. Ballman // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 569–575.
153. Gnant, M. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. Gnant, G. Pfeiler, P.C. Dubsy, et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, № 9992. – P.433–443.
154. Haddad, P. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: A randomized clinical trial in Iranian patients / P. Haddad, H. Behrouzi, F. Amouzegar-Hashemi, et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 65 (abstr. 223).
155. Hammond, M.E. American Society of Clinical Oncology / M.E. Hammond, D.F. Hayes, M. Dowsett ; College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 2784–2795.

156. Hammond, M.E. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER-2 testing in breast cancer / M.E. Hammond, D.F. Hayes, A.C. Wolff // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 1152–1162.
157. Hernandez, R.K. Prevalence of bone metastases and bone-targeting agent use among solid tumor patients in the United States / R.K. Hernandez, A. Adhia, S.W. Wade // *Clin. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 17, N 7. – P. 335–345.
158. Ibrahim, M.F. Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis / M.F. Ibrahim, S. Mazzarello, R. Shorr // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 213–215.
159. Khosla, S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system / S. Khosla // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 142 (12). – P. 5050–5055.
160. Kmietowicz, Z. Aromatase inhibitors and bisphosphonates reduce deaths from breast cancer, studies show / Z. Kmietowicz // *BMJ.* – 2015. – Vol. 23. – P. 351–356.
161. Knauer, M. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer / M. Knauer, S. Mook, E.J. Rutgers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 120. – P. 655–661.
162. Krag, D.N. Sentinel lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial / D.N. Krag, S.J. Anderson, T.B. Julian, et al. // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 927–933.
163. Lazar, A.A. Evaluation of treatment-effect heterogeneity using biomarkers measured on a continuous scale: subpopulation treatment effect pattern plot / A.A. Lazar, B.F. Cole, M. Bonetti et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 4539–4544.
164. Levren, G. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer / G. Levren, M. Sadik, P. Gjertsson // *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* – 2011. – № 31(3). – P. 193–5.



165. Lin, J. Influence of Hormone Receptor Status on Spinal Metastatic Lesions in Breast Cancer Patients / J. Lin, L. Goldstein, A. Nesbit, M.Y. Chen // *World Neurosurg.* – 2015. – N 7. – P. 1878–1882.

166. Lohsiriwat, V. Autologous fat transplantation in patients with breast cancer: "silencing" or "fueling" cancer recurrence? / V. Lohsiriwat, G. Curigliano, M. Rietjens // *Breast.* – 2011. – Vol. 20. – P. 71–81.

167. Machado, M. Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastases: a metaanalysis of randomized clinical trials / M Machado, L.S. Cruz, G. Tannus, et al. // *Clin. Ther.* – 2009. – Vol. 31. – P. 962–979.

168. Meng, X. Myeloid-specific TGF- $\beta$  signaling in bone promotes basic-FGF and breast cancer bone metastasis / X. Meng, Ark. A. Vander, P. Lee // *Oncogene.* – 2015. – Vol. 17. – P. 297–302.

169. Murthy, R.K. Bone biology and the role of the RANK ligand pathway / R.K. Murthy, P.K. Morrow, R.L. Theriault // *Oncology (Williston Park).* – 2009. – Vol. 23 (14 Suppl. 5). – P. 9–15.

170. Ng, S.P. Impact of Pretreatment Combined (18)F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Staging on Radiation Therapy Treatment Decisions in Locally Advanced Breast Cancer / S.P. Ng, S. David, M. Alamgeer, V. Ganju // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – N 1. – Vol. 93. – P. 111–117.

171. Nielsen, T.O. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer / T.O. Nielsen, J.S. Parker, S. Leung // *Ibid.* – 2010. – Vol. 16. – P. 5222–5232.

172. Niikura, N. Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET/CT and bone scintigraphy in breast cancer patients with suspected bone metastasis / N. Niikura, J. Hashimoto, T. Kazama // *Breast Cancer.* – 2015. – Jun 3. – P. 89–94.

173. Nijenhuis, M.V. Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer / M.V. Nijenhuis, E.J. Rutgers // *Breast*. – 2015. – N 21. – P. 161–167.
174. Oliveira, M. Prognostic implications of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway alterations in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) / M. Oliveira, L. De Mattos-Arruda, G. Sánchez-Ollé // *ASCO Annual Meet (June 3–7, Chicago, IL, 2011)*. – 2011. – Gen Post Ses: Post 1081.
175. Osborne, C.K. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer / C.K. Osborne, R. Schiff // *Ann. Rev. Med.* – 2011. – Vol. 62. – P. 233–247.
176. Perou, C.M. Molecular portraits of human breast tumors / C.M. Perou, T. Sorlie, M.B. Eisen // *Nature*. – 2000. – Vol. 406. – P. 747–752.
177. Piccardo, A. 18F-FDG PET/CT is a prognostic biomarker in patients affected by bone metastases from breast cancer in comparison with 18F-NaF PET/CT / A. Piccardo, M. Puntoni, S. Morbelli // *Nuklearmedizin*. – 2015. – N 3. Vol.4. – P. 63–72.
178. Prat, A. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer / A. Prat, J.S. Parker, O. Karginova // *Breast Cancer Res.* – 2010. – Vol. 12(5). – R68. – P. 12-18.
179. Radesw, D. Comparison of 1 x 8 Gy and 10 x 3 Gy for functional outcome in patients with metastatic spinal cord compression / D. Radesw, L.J.A. Stalpers, M.C. Hulshof, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62. – P. 514–518.
180. Rhu, J. Surgery of primary tumour has survival benefit in metastatic breast cancer with single-organ metastasis, especially bone / J. Rhu, S.K. Lee, W.H. Kil, J.E. Lee // *ANZ J Surg.* – 2015. – Vol. 85(4). – P. 240–244.
181. Rocca, A. Benefit from CMF with or without anthracyclines in relation to biologic profiles in early breast cancer [Электронный ресурс] / A. Rocca, A. Paradiso, P. Sismondi // *ASCO Annual Meet (June 3–7, Chicago, IL, 2011)*. – 2010. – Post 1031. – Режим доступа: <https://meetinglibrary.asco.org/record/61863/poster>.
182. Roche, H. Ixabepilone, an epothilone analog, is effective in ER-, PR-, HER2-negative (triple-negative) patients: data from neoadjuvant and metastatic breast

cancer trials / H. Roche, E. Perez, A. Llombart-Cussac // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 17 (S9). – P. 256–266.

183. Rouzier, R. Breast cancer molecular subtypes respond differently to pre-operative chemotherapy / R. Rouzier, C.M. Perou, W.F. Symmans // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11 (16). – P. 5678–85.

184. Sharma, P. Association of BRCA1 promoter methylation in triple-negative breast cancer (TNBC) with resistance to standard anthracycline-based adjuvant chemotherapy / P. Sharma, B.F. Kimler, Y.A. Park // *ASCO Annual Meet (June 3–7, Chicago, IL, 2011)*. – 2011. – Post 1123.

185. Stejskal, D. Osteoprotegerin, RANK, RANKL / D. Stejskal, J. Bartek, R. Pastorkova // *Biomed Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech. Repub.* – 2001. – Vol. 145(2). – P. 61–64.

186. Terpos, E. Myeloma bone disease: pathophysiology and management / E. Terpos, M.A. Dimopoulos // *Ann. Oncol.* – 2005. – Vol. 16(8). – P. 1223–1231.

187. Van der Hout, W.B. Single- versus multiple-fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: Cost-utility analysis based on a randomized trial / W.B. Van der Hout, Y.M. van der Linder, et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 222–229.

188. Vassiliou, V. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment / V. Vassiliou, C. Kalogeropoulou, C. Christopoulos, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67. – P. 264–272.

189. Voduc, D. The other triplenegative breast cancer: Immunohistochemical and clinicopathologic characterization of the Claudin-low subtype ASCO / D. Voduc, M.C.U. Cheang, A. Prat // *Annual Meet (June 3–7, Chicago, IL, 2011)*. – 2011. – Post 1129.

190. Wang, W. Overexpression of ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1 enhances multidrug resistance and invasion/metastasis in breast cancer by activating the MAPK/Erk signaling pathway / W. Wang, L. Zou, D. Zhou // *Mol. Carcinog.* – 2015. – N 21. – P. 1281–1284.

191. Xiang, J. CXCR4 Protein Epitope Mimetic Antagonist, POL5551, Disrupts Metastasis and Enhances Chemotherapy Effect in Triple Negative Breast Cancer / J. Xiang, M.A. Hurchla, F. Fontana, X. Su // *Mol. Cancer Ther.* – 2015. – Vol. 12. – P. 103–107.
192. Yamaguchi, M. The flavonoid p-hydroxycinnamic acid mediates anti-cancer effects on MDA-MB-231 human breast cancer cells in vitro: Implications for suppression of bone metastases / M. Yamaguchi, T. Murata, M. Shoji, M.N. Weitzmann // *Int. J. Oncol.* – 2015. – Vol. 28. – P. 32–35.
193. Aaronson, N. K. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology / N. K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1993. – Vol. 85. – P. 365–375.
194. Fayers, P. QLQ C-30 Scoring Manual / P. Fayers, N. Aaronson, K. Bjordal, M. Sullivan ; EORTC Study Group on Quality of Life. – Brussels : EORTC, 1995. – 83 p
195. Jemal, A. Atlas of cancer. Second edition [Электронный ресурс] / A. Jemal, P. Vineis, F. Bray, L. Torre, D. Furman (editor). – Atlanta, GA: American cancer society, 2014. – Режим доступа: [www.cancer.org/canceratlas](http://www.cancer.org/canceratlas).