

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

На правах рукописи

УДК 616-006-08

РАДЖАБОВА СОДЖИДАМО ГАДОМАДОВНА

**ЛЕЧЕНИЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ:
ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Юлдошев Равшан Захидович

Душанбе 2021

Оглавление

Перечень сокращений и (или) условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	7
Глава 1. Современные аспекты паллиативного лечения рака молочной железы с метастазами в кости (обзор литературы)	11
1.1. Заболеваемость, выживаемость и смертность от рака молочной железы в мире и по Республике Таджикистан.....	11
1.2. Механизмы метастазирования рака молочной железы в костную систему.....	16
1.3. Значение химио, гормоно - и радиотерапии в лечении больных раком молочной железы с остеогенными метастазами	20
1.4. Роль бисфосфонатов в лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости	27
1.5. Качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости.....	30
Глава 2. Материал и методы исследования	34
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	34
2.2. Методы исследования.....	41
2.3. Статистические методы.....	44
Глава 3. Результаты собственных исследований	46
3.1. Анализ показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Таджикистан	46
3.2. Результаты комплексного и комбинированного лечения больных раком молочной железы, частота и сроки возникновения костных метастазов	52
3.3. Роль хирургической кастрации в генерализации рака молочной железы.....	55
3.4. Паллиативное лечение больных раком молочной железы с метастазами	

В КОСТИ.....	60
Глава 4. Изучение качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от проводимой терапии.....	66
Обсуждение результатов.....	82
Заключение.....	92
Список литературы.....	94

Перечень сокращений и (или) условных обозначений

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

Гр – Грэй

ГУ «РОНЦ» - Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр»

КЖ – Качество жизни

ЛГ – Лютеинизирующий гормон

МК – Метастазы в кости

МЗ СЗН РТ - Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

РМЖ – Рак молочной железы

РТ – Республика Таджикистан

РОД – Разовая очаговая доза

США – Соединенные Штаты Америки

СОД – Суммарная очаговая доза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ER – эстроген

PR – прогестерон

QLQ MY – quality of life questionnaire about myeloma

QLQ BR - quality of life questionnaire about breast cancer

QLQ - quality of life questionnaire

Введение

Актуальность и необходимость проведения исследований по теме диссертации.

По данным статистики последних лет, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения рака молочной железы (РМЖ) с метастазами в кости (МК), в настоящее время нельзя говорить о значительном прогрессе в снижении смертности от данного заболевания, как в России, так и в большинстве развитых стран мира (В.Ф. Семиглазов, и др., 2011; R.E. Coleman, 2006).

Пик заболеваемости раком молочной железы приходится на женщин в возрасте 50-60 лет, хотя процесс имеет тенденцию к омоложению, о чём свидетельствует данные статистического анализа (Л.М. Берштейн, 2000, 2001). По данным некоторых авторов уровень заболеваемости РМЖ с каждым годом неуклонно возрастает на 1-2% (М. Lichinitser 2007).

По данным Центра медицинской статистики и информации при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (МЗ СЗН РТ) в период 2002-2016 гг. зарегистрировано в общей сложности 5044 впервые выявленных случаев РМЖ, из них каждая четвертая-пятая пациентка имело IV стадию заболевания (19,3, 24,5%). За этот период умерло 2620 женщин. В тоже время, именно РМЖ дает 70% всех костных метастазов при онкологических заболеваниях, которые являются причиной смерти 33 до 57% больных в течение 5 лет после радикального лечения (В.Ф. Семиглазов и др., 2007).

Метастатический РМЖ — это неизлечимое состояние. Однако, лечение может продлить жизнь, улучшить качество жизни. Медиана выживаемости таких пациенток варьирует от 18 до 24 месяцев, хотя диапазон выживаемости составляет от нескольких месяцев до многих лет (Rochi H., et al., 2011).

Одним из методов лечения метастазов РМЖ в кости является эндокринная терапия. Наиболее отчетливые успехи в гормонотерапии метастазов РМЖ в кости связаны с применением антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, а также агонистов рилизинг-гормона, лютеинизирующего гормона

(В.Ф. Семиглазов, 2007; О.А. Овчинникова, 2010; Н.И. Переводчикова, 2017; A. Brufsky et al., 2006; Bertolini A. et.al., 2003). Вероятность лечебного эффекта от гормонотерапии зависит от рецепторного статуса опухоли (В.Ф. Семиглазов и др., 2007; М.Б. Стенина, 2005; J.N. Ingle, V.J. Suman, 2003).

Дистанционная лучевая терапия является мощным оружием в борьбе с костными метастазами, однако ее применение ограничено при множественном поражении (А.Д. Рыжков 2008). Несомненные перспективы в паллиативном лечении больных с метастазами в кости, особенно остеолитического характера, открывает использование бисфосфонатов (А.П. Кондратьева, 2000, И.В. Поддубная, 2016).

Введение бисфосфонатов с химиопрепаратами или гормонами в комплекс терапии метастазов РМЖ в кости позволило повысить эффективность лечения по основным критериям: уменьшение болевого синдрома, улучшение общего состояния, увеличение интервала до очередного прогрессирования, уменьшение количества новых очагов поражения, снижение эпизодов гиперкальциемии, сокращение количества переломов костей, позвонков, компрессий спинного мозга. (А.П. Кондратьева, 2000; I.J. Diel, 2000).

Таким образом, высокий процент выявления РМЖ IV стадии и метастазирование его в кости как в нашей республике, так и в других странах побуждает нас продолжить поиск возможностей совершенствования паллиативной помощи для данной категории больных с учетом региональных особенностей, организации системы здравоохранения Республики Таджикистан, и современных тенденций в данной области.

Степень изученности научной задачи

Интерес к изучению лечения рака молочной железы с метастазами в кости нашел свое отражение в многочисленных исследованиях российских и зарубежных авторов. Многочисленным публикациям исследователей присущ большой диапазон мнений при освещении отдельных аспектов по лечению рака молочной железы с метастазами в кости. Изучение лечения РМЖ МК также изучение факторов прогноза несмотря на большое количество литературы не

получило до нашего времени подробного освещения ни в российских и не в зарубежных работах. Причина недостаточного внимания исследователей к проблеме лечения рака молочной железы с метастазами в кости, а также изучение факторов прогноза побуждает нас продолжить поиск возможностей совершенствования паллиативной помощи для данной категории больных с учетом региональных особенностей, организации системы здравоохранения Республики Таджикистан, и современных тенденций в данной области.

Теоретические и методологические основы исследования

Изучение заболеваемости РМЖ осуществлялось на основе отчетных форм №7 и №35 за 2002 и 2015 гг., а также по отчетным данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан за 2002-2015 год.

Для уточнения гистологического варианта использованы цитологический и морфологический методы исследования. Иммуногистохимическое исследование на ER, PR, Her2-neu, Ki-67 ввиду отсутствия в республике данного метода у 60 больных РМЖ проводилось за пределами страны, в ведущих учреждениях стран СНГ – Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (РФ, Москва), МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Непосредственные результаты лечения оценивались в соответствии с рекомендациями EORTC. Рассчитывались общая скорректированная выживаемость и выживаемость по методу Каплан-Мейера, со сравнением кривых по F–критерию Кокса. Для установления стадии и степени распространенности опухолевого процесса было использовано классификация Международного Противоракового Союза по системе TNM (2011года),

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft Inc., USA). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их стандартных ошибок ($\pm m$) для количественных признаков. Парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Уилкокса и U-критерию Манна-Уитни, для определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Кумулятивные соотношения эффективности лечения

основной и контрольной групп сравнивали по методу Каплан-Мейера. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Оценка качества жизни больных РМЖ с метастазами в кости осуществлялось с использованием опросников: EORTC QLQ-C30 (version 3.0), QLQ MY20, QLQ BR 23. Все данные были сформированы по разработанным анкетам и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Office Excel. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона. Построение кривых выживаемости проводилось по методике Kaplan и Meier. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью Logrank тесту.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: Усовершенствовать методы лечения диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости с учетом современных тенденций паллиативной терапии.

Объект исследования: Объектом для исследования служили 95 пациентки находящиеся на учете в ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ с 2004 по 2014гг, для получения лечения по поводу рака молочной железы с метастазами в кости.

Предмет исследования – Предметом исследования послужило больные раком молочной железы с метастазами в кости, а также изучение качества жизни данной категории больных по трем опросникам (EORTC QLQ-C30 (version 3.0), QLQ MY20, QLQ BR 23) в обеих группах до и после получения лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели заболеваемости и смертности больных раком молочной железы.
2. Выявить прогностические факторы в возникновении метастазов с учетом результатов комплексного и комбинированного лечения больных раком молочной железы.
3. Оценить эффективность комплексного паллиативного лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости с применением бисфосфонатов.

4. Изучить качество жизни и выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в кости и разработать современную схему оказания паллиативной помощи с применением бисфосфонатов.

Методы исследования: В работе применялись общеклинические анализы (Са и Р крови), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, для уточнения распространенности заболевания выполнялось УЗИ органов брюшной полости, малого таза, КТ костей скелета, МРТ костей скелета.

Область исследования: Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республике Таджикистан по специальности 14.01.12. - Онкология.

Этапы исследования: Написание диссертации проходило поэтапно. Первым этапом нами было изучено литература по данной проблеме. Затем была сформирована тема и цель диссертации, далее поставлены задачи исследования, определены практическая значимость работы, а также сформулировано научная новизна.

Основная информационная и исследовательская база: Комплексное обследование больных включало общеклинические анализы, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, для уточнения распространенности заболевания выполнялось УЗИ органов брюшной полости, малого таза, КТ костей скелета, МРТ костей скелета.

Достоверность результатов диссертации: Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов лечения пациенток.

Научная новизна

В Республике Таджикистан изучены показатели заболеваемости, выживаемости, и смертности больных раком молочной железы с метастазами в кости. Определены факторы прогноза в возникновении метастазов в кости, их частота и сроки появления после проведенного комплексного и комбинированного лечения по поводу рака молочной железы.

С целью комплексного подхода к паллиативной помощи больным раком молочной железы с метастазами в кости, применялась золедроновая кислота.

Проведена сравнительная оценка качества жизни, и выживаемость больных раком молочной железы с метастазами в кости, получивших комплексную паллиативную помощь, включающую золедроновую кислоту.

Разработаны рекомендации по применению золедроновой кислоты в комплексной терапии больных раком молочной железы с учетом факторов прогноза, и в паллиативном лечении для больных раком молочной железы с метастазами в кости.

Теоретическая значимость исследования: Заключается в том, что полученные результаты, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, внедрены и широко используются в деятельности отделения химиотерапии и паллиативной помощи, маммологии и реконструктивно-пластической хирургии и радиологии

Практическая значимость исследования: Полученные результаты исследования могут быть рекомендованы для использования в учебном процессе кафедры онкологии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино, ГОУ «ИПО в СЗ РТ».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Неудовлетворительные результаты комбинированного и комплексного лечения больных раком молочной железы с последующей генерализацией процесса в виде метастазов в кости ухудшают показатели выживаемости и качество их жизни.
2. Выявленные факторы прогноза метастазирования в кости при раке молочной железы обосновывают необходимость полноценного обследования данной категории больных при первичном обращении, с последующей разработкой протокола комплексной терапии с включением бисфосфонатов с целью предупреждения костных метастазов.

3. Комплексная паллиативная терапия больных раком молочной железы с метастазами в кости с включением золедроновой кислоты может быть рекомендована с целью улучшения качества их жизни и выживаемости.

Личный вклад диссертанта

Автором лично изучены данные архива Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» по злокачественным опухолям молочной железы с метастазами в кости, анализированы статистические отчетные форм №7 и №35, анализирован большой диапазон литературных источников по теме диссертационной работы и тщательно оценены результаты, полученные исследователями ближнего и дальнего зарубежья. Проводилась курация больных, разработан кодификатор по обследованию и диспансерному наблюдению за пациентками. Принимала активное участие в оперативных вмешательствах, проведении полихимиотерапии, в клинических и инструментальных исследованиях пациенток. Проведен статистическая обработка клинического материала и анализ полученных результатов.

Апробация работы и информация о результатах их применения

Основные результаты настоящего исследования обсуждены на: научно-практической конференции «Основные факторы инвалидности и пути развития медицинских и социальных услуг для людей с ограниченными возможностями в Республике Таджикистан» (Душанбе, 2011); годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Проблемы и достижения современной медицины» (Душанбе, 2011); посвященной 20-летию независимости Республики Таджикистан; годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки» (Душанбе, 2013); научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы охраны репродуктивного здоровья населения» (Душанбе, 2013); научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора Б.П.Ахмедова «Современные

подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований» (Худжанд, 2013); Материалы научно практической конференции посвященной 26-летию Независимости Республики Таджикистан «Актуальные вопросы современной онкологии» (Курган-Тюбе, 2017г). Научно практическая конференция с международным участием посвященной 30летию независимости Республики Таджикистан «Современные подходы в диагностике и лечении злокачественных новообразований в Республике Таджикистан» (Куляб 2019г). На заседании Учёного совета ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан 17-июня 2019 года, протокол заседания №3.

Настоящая работа представляет практический интерес, так как ее результаты позволили установить показатели заболеваемости и смертности больных от рака молочной железы в Республике Таджикистан.

Внедрение полученных результатов и разработанных рекомендаций в практическую деятельность онкологических учреждений позволит улучшить результаты лечения больных раком молочной железы с учетом факторов прогноза и снизить случаи генерализации процесса в виде метастазирования в кости, а также повысить качество жизни и выживаемость паллиативных больных раком молочной железы с реализовавшимися метастазами в кости.

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую деятельность отделений химиотерапии и паллиативной помощи, маммологии и реконструктивно-пластической хирургии, лучевой терапии Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр».

Материалы работы используются в чтении лекций и практических занятиях студентам и курсантам на кафедре онкологии и лучевой диагностики Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино и кафедре онкологии Института последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан.

Публикации результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, 4 глав, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 29 рисунками, 21 таблицами. Указатель литературы включает 199 источника, из них 106 отечественных и 93 иностранных.

Глава 1. Современные аспекты паллиативного лечения рака молочной железы с метастазами в кости

(обзор литературы)

1.1. Заболеваемость, выживаемость и смертность от РМЖ в мире и по Республики Таджикистан.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной нозологией в структуре онкопатологии у женщин. Во всем мире, ежегодно, отмечается неуклонный рост РМЖ на 1-2%, который занимает первое место в структуре заболеваемости онкопатологией среди женского пола [2, 48].

По данным ВОЗ ежегодно в мире диагностируется до 1,3 млн. новых случаев РМЖ [149].

Высокие показатели заболеваемости наиболее часто встречаются в США и Западной Европе – 25-30% от всех новых случаев рака у женщин и 18-20% от всех смертей при опухолях у женщин [105, 139, 155, 183, 186].

В России, так же как и в странах Европы и США, отмечается рост заболеваемости РМЖ. Каждый год выявляется более 52 тыс. новых случаев РМЖ, при этом прирост за 5 лет составил 13,4% [22, 75, 91, 95, 186].

Абсолютное число впервые выявленных случаев РМЖ в 1998 г. в России составило 42607, в 2009 г. уже 54315, в 2012г. было зарегистрировано 59,5 тыс. вновь заболевших РМЖ и 23,2 тыс. человек умерли от этой болезни. Начиная с 2010г. отмечено снижение темпа роста заболеваемости и уменьшение стандартизованного показателя смертности с 17,4 в 2007г. до 15,9 на 100 тыс. населения в 2012г. [73].

Показатели онкологической статистики при РМЖ в течение длительного времени в России были неутешительными, и лишь в последние годы наметились позитивные сдвиги, что могло быть связано, как с улучшением ранней диагностики заболевания, так и с применением современных схем лечения [4, 33, 34, 76]. Пик этой патологии приходится на женщин в возрасте 50-60 лет, но 30-45% пациенток, заболевших этой формой рака, находятся в возрасте 60 лет и старше [14, 15].

Согласно данным Grant R., риск развития РМЖ составляет 1 выявленный случай к 14 женщинам в возрасте 60-79 лет, и, по сравнению с 1 к 24 женщинам, в возрасте 40-59 лет, и 1 к 228 женщинам в возрасте 39 лет и младше. Таким образом, женщины в возрастной группе 65 лет и старше станут самой распространенной группой пациентов в популяции РМЖ [142].

По данным российских ученых (Пак Д.Д., 2010; Аксель Е.М., 2012), средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в 2009 г. составил 60,5 лет [5,30]. Грубый показатель заболеваемости за 1999-2009 гг. вырос с 57,42 до 71,22 (на 24,78%) на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста составил 2,24%. В 2010 году в России, РМЖ составил 20,1% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин [5, 30].

Статистические данные последних лет свидетельствуют о том, что, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, в настоящее время нельзя говорить о значительном прогрессе в снижении смертности от данного заболевания, как в России, так и в большинстве развитых стран мира.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется более 500 тыс. случаев смерти женщин от РМЖ [146].

По частоте летальных исходов в мире РМЖ занимает одно из первых мест после рака шейки матки [3, 4, 32, 33, 77).

По уровню смертности от рака молочной железы лидирующие места занимают страны Дания, Ирландия, Голландия (25,5-26,9 на 100 тыс. населения). В странах Европы, Канаде и США РМЖ выступает в качестве основной причины смертельных исходов у женщин 35–54 лет (20,0 на 100 тыс. населения), а в возрасте после 55 лет – второй причиной после сердечно-сосудистой патологии [75, 96, 128, 183].

По данным Поздеева Н.А., отмечен четырехкратный рост заболеваемости и смертности от РМЖ за 1970-2003 года: заболеваемость - с 9,6 до 38,7, а смертность - с 4,2 до 17,4 на 100 тыс. населения [75].

Ежегодно, от этого заболевания в России погибают около 24 тысяч женщин, и более 1000 из них в Санкт-Петербурге [22, 53, 88].

Нор Г.С., Абашин С.Ю., и др. утверждают, что возможной причиной территориальных колебаний могут служить сочетанное воздействие на организм женщин природно-климатических условий региона, где она проживает, национальные особенности уклада жизни (особенности питания и проживания, отношением к планированию семьи), а также предрасположенность к злокачественным новообразованиям, которые в целом могут определяться как факторы риска развития рака [1, 16, 62, 115].

Согласно данным ВОЗ (2009), заболеваемость злокачественными новообразованиями всех локализаций в Республике Таджикистан составила 36,6 на 100 тысяч населения, что значительно ниже по сравнению с другими странами: Туркменистан – 67,6, Узбекистан – 67,7, Кыргызстан – 83,1 [12, 43, 54]. Но, несмотря на это, за период 2002-2009 года в республике отмечена тенденция к повышению показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями с 29,7 до 36,6 на 100 тысяч населения [103].

Ранее Таджикистан относился к регионам со сравнительно низкой заболеваемостью раком молочной железы [53].

Однако, по данным отечественных исследователей (Умарова С.Г., 2014), за 2002-2010 годы в республике зарегистрировано 5447 женщин с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования органов репродуктивной системы, из них больных РМЖ – 2411 (44,3%) случаев. Первое место в структуре онкологической заболеваемости женской популяции Таджикистана в 2010 году занял РМЖ - удельный вес 23,1%, второе – рак шейки матки - 17,5% [103].

По данным Аксель Е.М., в 2012 г. в Российской Федерации средний возраст женщин с диагнозом «рак молочной железы», составил 60,2 года [5]. В странах СНГ в 2007 году данный показатель составил: Кыргызстан - 53,6 года; Узбекистан - 52,1 года [31].

По данным отечественных исследователей (Расулов С.Р., 2018), заболеваемость РМЖ в Республики Таджикистан из года в год растет и занимает первое место среди других злокачественных опухолей женского населения. Ежегодный прирост заболеваемости РМЖ составляет 1,07% [101].

По статистическим данным агентства при Президенте РТ за период с 2002 по 2011 гг. зарегистрировано в общей сложности 2801 впервые выявленных случаев рака молочной железы из них: в I-II стадии – 1728 (61,7%) случаев; в III стадии – 532 (19%) случая; в IV стадии – 541 (19,3%) случай; смертность за эти года зарегистрировано в 1318 (47,1 %) случаев. Пик заболеваемости приходился на возраст 45-55 лет, самой молодой пациентке было 17 лет, и одна пациентка была в возрасте 74 года. Заболеваемость РМЖ в РТ с 2012 по 2016 годам выявлено 2243 случаев из них: I-II стадию составило 1649 больных; в III стадии было зарегистрировано 293 случаев; в запущенной IV стадии состояло 301 больных. Число умерших женщин, от РМЖ за 2012 - 2016гг. составило 1302 случаев.

Таким образом, согласно приведенным выше данным, по нашей республике, также отмечается стабильный рост впервые выявленных случаев РМЖ.

В исследовании Умаровой С.Г. (2014) был рассчитан прогноз заболеваемости злокачественными новообразованиями репродуктивной системы женского населения республики, который показал увеличение стандартизованного показателя заболеваемости РМЖ в 2020 году до 15,3 на 100 тысяч населения [103].

Анализ повозрастных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями репродуктивной системы женщин республики показал неравномерность их распределения. В возрастных группах 45-54 года, 55-64 года, 65 лет и старше отмечаются наиболее высокие показатели заболеваемости РМЖ – 48,2; 52,0; и 22,4‰ соответственно.

Абсолютное число женщин, умерших от злокачественных новообразований органов репродуктивной системы, за период 2002-2010 гг. составило 2549, из них от РМЖ умерло 1049 (41,1%) человек [103].

Основной причиной смерти больных РМЖ является метастазирование. Среди всех случаев метастазирования РМЖ наиболее часто поражаются костная ткань. Костные метастазы являются частым осложнением рака, возникающим у больных в поздних стадиях РМЖ [42, 46, 129].

Как известно, РМЖ как и другие злокачественные новообразование (рак легкого, рак предстательной железы, рак почки, рак щитовидной железы) чаще всего генерализируют в виде метастазов в костную систему [135, 152, 160].

Проявление способности опухоли к метастазированию свидетельствует о прогрессии болезни и обнаруживается на определенном этапе развития первичной опухоли [63].

По данным Meng-Ting Chen и соавт. при сравнении прогноза 4932 больных РМЖ с отдаленными метастазами на основе демографического анализа по возрастным группам за 2010-2013 гг, из них до 50 лет – включало 850 больных, от 50-69 лет – 2540, и в возрасте выше 69 лет были 1542 пациента. Более значимая доля пациенток приходилась на молодой возраст – 34,9% [131].

В США ежегодно от РМЖ с метастазами в отдаленные органы и кости умирает 350000 человек. [124, 175, 177].

По данным российских ученых (В.Ф. Семиглазов, 2011), РМЖ является причиной костных метастазов в 70% всех случаев метастазирования в кости при онкологических заболеваниях. Так, от 33 до 57% больных умирают в первые 5 лет после радикального лечения от генерализованного метастазирования РМЖ в кости [86].

По данным различных авторов, наиболее часто метастазы в кости при РМЖ обнаруживаются в: поясничных (59%) и грудных (57%) отделах позвоночника, костях таза (49%), ребрах (30%), бедренных костях (24%), черепе (20%), шейном отделе позвоночника (17%), плечевой кости (13%), и других локализациях (3%). У 20% больных костные метастазы являются единственным проявлением заболевания [151].

1.2. Механизмы и факторы прогноза метастазирования рака молочной железы в костную систему

Механизмы поражения костной ткани клетками РМЖ, сложны, учитывая уникальные свойства опухоли молочной железы и костной ткани [119].

Наличие венозно-вертебрального сплетения, куда поступает кровь из молочной железы, определяет предрасположенность РМЖ метастазировать в кости осевого скелета. Вышеуказанное сплетение не имеет клапанов и базальных мембран в сосудах костного мозга, а также характеризуется низким внутрисосудистым давлением, что создает благоприятные условия для экстравазации раковых клеток. В то же время, одного попадания раковых клеток в костную систему недостаточно для формирования метастатического очага [45].

Согласно Guise T., злокачественные клетки, вырабатывая протеолитические ферменты, обеспечивают себе возможность проникать через стенку сосуда; сохраняют жизнеспособность в жидкой среде сосудистого русла, а затем снова, пройдя через сосудистую стенку, могут выйти за ее пределы и оказаться уже в отдаленных органах [143, 157, 176, 195].

По мнению Harvey M.A., именно повышенная экспрессия паратропного гормона подобного белку опухолевой клеткой является одним из важнейших условий для костного метастазирования. Различают остеолитическими, остеобластическими и смешанными костные метастазы [14, 144].

Nilay Sethi связывает наличие остеолитических поражений разрушение кости вследствие повышенной активности остеокластов, стимулируемых опухолевыми клетками, которые выделяют простагландины, прокатепсин D, трансформирующие факторы роста путем прямого разрушения костной ткани раковыми клетками с помощью секреции коллагеназы и других ферментов [165].

Кондратьева А.П. утверждает, что при РМЖ костная резорбция, в основном, обусловлена первым механизмом и сопровождается увеличением числа и повышением активности остеокластов, то есть разрушение кости происходит собственными нормальными клетками. Прямой остеолитизис имеет место редко, преимущественно на поздних стадиях процесса [45, 47].

Первым клиническим проявлением повреждения костей является боль, которая поначалу появляется и стихает, а в дальнейшем усиливается и вызывает страдания у больного. Необходимо иметь в виду тот факт, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов. Таким образом, болевая импульсация может исходить только из надкостницы [16].

Ряд авторов (Кондратьев В.Б., Мирзоева Д.С., 2000;) предлагают рассмотреть несколько теорий развития болевого синдрома: опухолевая инфильтрация нервных окончаний; механическая стимуляция рецепторов в результате растяжения тканей из-за повышения внутрикостного давления в связи с растущим метастатическим узлом; субклинический или клинический перелом. Также, рассмотрен вариант химической стимуляции рецепторов простагландинами, высвобождающиеся в большом количестве в процессе остеолита. Последний механизм признан доминирующим [44, 45, 57, 117].

Гиперкальциемия, является важнейшими клиническим проявлением этого процесса, в значительной степени ответственной за тяжесть состояния больных. В случае отсутствия своевременной коррекции гиперкальциемии, последовательно развиваются дегидратация, почечная недостаточность, кома и смерть.

Патологические переломы наблюдаются приблизительно у 25% больных РМЖ с метастазами в кости [104]. Костные метастазы влекут за собой выраженные функциональные нарушения и влияют на качество жизни пациента и его продолжительность. Переломы позвонков в различных отделах позвоночного столба являются наиболее частым последствием костных метастазов, которые также могут сопровождаться увеличением выраженности болевого синдрома, снижением рота, кифозом, параплегией [44, 117, 145].

С целью своевременной и полноценной диагностики микрометастазов в кости на этапе начала специального лечения РМЖ, рядом ученых предлагаются следующие методы исследования - остеосцинтиграфия, сканирование костей скелета с использованием технеция-99, позитронно-эмиссионная томография и МРТ [2, 9, 94, 175].

В результате проведенного исследования В. Fisher получил данные, которые указывают на то, что около 60% больных РМЖ на момент первичного выявления онкологического заболевания уже имеют метастазы, большинство из которых локализуется в костях. Автор утверждает, что метастазы в костные структуры являются благоприятным прогностическим признаком при сравнении с метастатическим поражением висцеральных органов, и показатели выживаемости при остеогенных метастазах значительно выше [165].

При изучении факторов прогноза, влияющих на характер метастазирования рака молочной железы рассмотрен ряд научных работ российских ученых.

По данным Андряшкиной И.И. (2011) на появление ранних метастазов РМЖ в легкие влияли: «двойной отрицательный» гормональный статус рецепторов опухоли (48,8%), опухоли с гиперэкспрессия HER2 neu (75% наблюдений), у больных в возрасте до 50 лет (62%). [7]

Согласно результатам, полученным Наврузовым С.Н. и др. (2014), на вероятность возникновения метастатических поражений в легких и плевре у больных РМЖ, после комплексного курса лечения влияют множество эндо- и экзогенных факторов: менархе после 15 лет, невынашивание беременности, заболевания печени, стадия Т3-4, низкая степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие очага распада первичной опухоли, хроническая анемия, гипокоагуляция, заживление послеоперационной раны вторичным натяжением. [61]

Плотников В.Е. изучил данные 134 больных раком молочной железы, разделенных на две группы: основная группа составила 74 больных РМЖ I-IV стадиями с метастатическим поражением головного мозга, и контрольную группу включали 60 больных РМЖ I-IV стадиями без метастатического поражением головного мозга. Обнаружено, что в основной группе достоверно чаще встречались больные с негативным гормон-рецепторным статусом и гиперэкспрессией Her2 neu, средним (Ki-67 10-30%) и высоким (Ki-67 более 30%) уровнем пролиферации, наследственной формой РМЖ, отсутствием родов

и с прерыванием беременностей в анамнезе, наличием цереброваскулярной патологии, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, вирусных гепатитов, в возрасте 45-55 лет, в пери- и постменопаузе на момент выявления РМЖ, с исходной стадией процесса T2-3N1, инфильтрирующим протоковым гистотипом рака. [74]

Е.А.Соцкая и соавторы не обнаружили достоверного влияния таких факторов прогноза, как морфологическое строение (наличие инфильтрирующего смешанного рака), размер узла, отрицательный рецепторный статус опухоли на метастазирование в парастернальные лимфатические узлы при РМЖ центральной локализации [96].

Таджибаев С.Н. и соавторы исследовали факторы прогноза метастазирования рака молочной железы в яичники, и обнаружили, что больные инвазивным дольковым раком молочной железы с высокой чувствительностью к рецепторам эстрогенов и прогестерона представляют собой группу риска развития метастазов в яичники [98].

Рядом зарубежных авторов сформулирован список основных факторов, влияющих на прогноз метастазирования в кости при РМЖ: наличие более 4 пораженных подмышечных лимфоузлов на момент постановки диагноза, размер опухоли более 2 см, положительный статус по рецепторам эстрогена, отрицательный по рецепторам прогестерона и молодой возраст пациенток [155].

Локализация, характер и сроки появления метастазов у больных раком молочной железы напрямую влияют на показатели выживаемости данной категории больных.

По результатам исследования Rochi H., медиана выживаемости пациентов с метастатическим раком молочной железы составляет от 18 до 24 месяцев, хотя диапазон выживаемости охватывает от нескольких месяцев до нескольких лет [177].

В рандомизированном исследовании Mason M.D., основанном на анализе 489 больных РМЖ с метастазами в кости, медиана выживаемости составила 24 месяца, а при метастазах в печень - лишь 3 месяца [159, 168].

Таким образом, лечение метастатического РМЖ может продлить жизнь, замедлить прогрессирование рака, облегчить симптомы, связанные с метастазами в кости, а также улучшить качество жизни [177].

1.3. Значение химио, гормоно - и радиотерапии в лечении больных раком молочной железы с остеогенными метастазами

План комплексного системного лечения при метастазах РМЖ в кости включает химиотерапевтическое лечение, хотя костные метастазы традиционно являются неблагоприятным прогностическим признаком с точки зрения ее эффективности [104]. В связи с этим, химиотерапии подвергаются больные с метастазами в кости без признаков гормоночувствительности, либо исчерпавшие возможности гормонального лечения [36]. Встречаются данные о повышении доли терапевтических эффектов при сочетании химио- и гормонотерапии, но не увеличивающие продолжительность жизни [80, 84]. В руководстве по химиотерапии опухолевых заболеваний под редакцией Переводчиковой Н.И. приводятся основные режимы химиотерапии диссеминированного (метастатического) РМЖ:

CAF (циклофосфамид 100мг/м²/сут внутрь 1-14-й дни + доксорубицин 30мг/м², 1 - 8-й дни + фторурацил 500мг/м² 1й и 8-й дни каждые 4-нед.

FAC (фторурацил 500мг/м², + циклофосфамид 500мг/м² + доксорубицин 50мг/м²), в/в в 1-й день каждые 4 нед.

FAC₅₀ (фторурацил 500мг/м², + эпирубицин, 50 мг/м², + циклофосфамид 500мг/м²) в/в 1йи 8-й дни каждые 4нед.

FAC₇₅ (фторурацил 500мг/м², + эпирубицин, 75 мг/м², + циклофосфамид 500мг/м²) в/в 1йи 8-й дни каждые 4нед.

AC (доксорубицин, 60мг/м², + циклофосфамид 600мг/м²) в/в 1-й день каждые 3 нед.

EC (эпирубицин, 75 мг/м², + циклофосфамид, 600мг/м²) в/в 1-й день каждые 3 нед.

APtx (доксорубицин, 60мг/м², + паклитаксел, 125 – 200 мг/м²) в/в 1-й день каждые 3 нед.

ADtx (доксорубицин, 50мг/м², + доцетаксел, 75 мг/м²) в/в 1-й день каждые 3 нед.

CMF (циклофосфамид, 1000мг/м²/ внутр в 1- 14-й дни, + метотрексат, 40мг/м²/ в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед.

DtxCap (доцетаксел, 75 мг/м² в/в в 1-й день, + капецитабин (Капаметин), 1500-2000 мг/м²/сут внутрь в 1-14 й дни) в/в каждые 3 нед.

PtxG (паклитаксел, 125 – 200 мг/м² в 1-й день, - гемцитабин, 1250 мг/м² после паклитаксела в 1-й и 8-й дни) в/в каждые 3 нед.

CapVnb (капецитабин (Капаметин), 2000 мг/м²/сут внутрь в 1-14 - й дни винорелбин, 25мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни) каждые 3 нед.

ICap (иксабепилон, 40мг/м² в/в в 1-й день, + капецитабин (Капаметин), 2000 мг/м²/сут внутрь в 1-14 - й дни) каждые 3 нед.

CPtx (карбоплатин AUC 6, + паклитаксел, 175 мг\м²) в/в в 1-й день каждые 3 нед.

CDtx (карбоплатин AUC 6, + доцетаксел, 75 мг/м²) в/в в 1-й день каждые 3 нед [35, 52, 73, 81, 124, 132].

В практике онкологи встречаются с некоторыми трудностями в оценке эффективности терапии метастазов в кости, так как субъективный эффект в виде уменьшения боли наступает быстро, но объективно эффект можно оценить лишь через 3-4 месяца от начала специальной терапии. После достижения максимального эффекта проводится еще 2 цикла химиотерапии [26, 50, 66, 95].

Согласно результатам, полученным в ходе многоцентрового исследования немецких ученых, в процессе анализа 218 историй болезни женщин с метастатическим и первично диссеминированным РМЖ установлено, что сочетание Таксотер+Доксорубицин показал достоверно значимое преимущество в непосредственной эффективности. Также, применение вышеуказанной схемы лечения улучшало показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости при сравнении с Доцетакселом в комплексной терапии РМЖ с костными метастазами: медиана времени общей выживаемости после лечения

комбинацией Доцетоксел с Доксорубицином составила 32,0 месяца, в группе больных без Доксорубицина - 24,0 месяца [35, 99, 106, 114].

Лучевая терапия на зоны костного поражения метастазами как дополнение к гормоно- или химиотерапии позволяет ускорить достижение паллиативного эффекта, а также увеличить его продолжительность [9, 13].

Наряду с системной терапией в лечении костных метастазов РМЖ большую роль играет лучевая терапия. Ее можно проводить параллельно с химио - или гормонотерапией. В течение двух десятков лет прочно утвердилась методика облучения всей зоны поражения с учетом множественности очагов и наличия возможных субклинических микрометастазов. Используют укрупненное фракционирование дозы, подводя РОД = 4-5 Гр и СОД = 24-30 Гр за 5-6 дней. Значительное уменьшение болевого синдрома наступает уже к концу курса лечения или в ближайшие 1-2 недели после его окончания примерно у 70% больных. Репарация же остеолитических очагов поражения наблюдается не ранее чем через 2-3 мес. Лучевая терапия может быть и самостоятельным методом лечения метастазов РМЖ в кости в случае возможности включения в объем облучения всех зон поражения [21, 35, 51, 77].

Дистанционная лучевая терапия, безусловно, является мощным оружием в борьбе с костными метастазами, однако ее применение ограничено при множественном поражении. Наиболее эффективными являются режимы облучения: РОД = 4-5 Гр, СОД = 24-30 Гр [7, 65].

Орловой Р.В. анализирована эффективность применения трех режимов химиотерапевтического лечения (доксорубицин + метотрексат; доксорубицин + 5-фторурацил; доксорубицин + циклофосфан) с последовательным проведением радиотерапии на обе половины таза и поясничный отдел позвоночника с учетом данных о преимущественном поражении данных зон [77]. Разовая очаговая доза составляла 4 Гр, суммарная очаговая доза - 20–24 Гр. Эффект лечения больных РМЖ с костными метастазами оценивался как: полная регрессия у 42 (27,8%) пациенток (108 месяцев), частичная регрессия у 84 (55,6%) (36,9 месяцев), полная и частичная регрессия - у 126 (83,4%) больных (47,6 месяцев),

стабилизация - у 17 (11,3%) женщин (14,3 месяцев), прогрессирование процесса отмечено в 8 (5,3%) случаях (8,4 месяцев) [35, 187].

Гормональная терапия рассматривается многими исследователями одним из ведущих методов в терапии костных метастазов РМЖ в кости, преследующая цели: 1) снижения уровня выработки эстрогенов; 2) конкуренция с эстрогенами за контроль над злокачественной клеткой [71].

В последние годы внедрение в практику таких современных лекарственных препаратов как антиэстрогены, прогестины, агонистов рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы определили новые перспективы в гормональной терапии метастазов [39, 67, 115, 122].

Основными показаниями для проведения гормональной терапии являются уровень рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани. Однако, вероятность лечебного эффекта после гормонотерапии в общем при неизвестных рецепторах составляет около 30%, при ER-позитивных опухолях - около 60%, и при ER-негативных - не достигает 10% [97].

Ряд авторов считают более оправданным применение гормонотерапии пациентам с костными метастазами в постменопаузальном возрасте, у которых имеются данные о гормоночувствительности, используя в качестве первой линии тамоксифен, и далее - ингибиторы ароматазы, прогестины, андрогены. Пациенткам репродуктивного и пременопаузального возраста в качестве 1 линии рекомендовано выполнение овариоэктомии, либо лучевая кастрация или агонисты рилизинг-гормонов в сочетании с тамоксифеном; 2 линия - ингибиторы ароматазы. Адекватно выбранный метод гормонотерапии не оказывает выраженного токсичного действия и нередко приводит к стойкому лечебному эффекту [15, 180].

Больные в постменопаузальном возрасте с костными метастазами РМЖ, даже при наличии негативных рецепторов являются кандидатами для гормональной терапии тамоксифеном. При достижении положительного результата от тамоксифена вероятность эффективности других гормональных препаратов, используемых в последующем, достаточна, высока [87, 116].

У больных репродуктивного возраста, при отсутствии признаков гормоночувствительности опухоли, I линией терапии является химиотерапия. В случае отсутствия эффекта, либо последующего прогрессирования метастатического процесса, химиотерапию дополняют гормонотерапией в той же последовательности препаратов, что и при гормоночувствительных опухолях.

Большинство авторов в последнее время склоняются к тому, что именно содержание рецепторов прогестерона определяет прогноз эффективности гормонотерапии и течения заболевания, а объективный эффект применения тамоксифена колеблется от 27 до 70% [39, 84, 86, 153].

Также одним из перспективных антиэстрогенов является торемифен. Действие Торемифена схоже с тамоксифеном - торможение производства эстрогена и обычно прописывается после наступления менопаузы. Ежедневная доза составляет 60-240 мг. Лечебный курс длится несколько лет. Но существует доказательная база побочных эффектов торемифена (катаракта, токсическое влияние на печен, тромбоцитопения, инфаркт миокарда) [96, 97].

Активно изучается в практике новый антиэстроген - дролоксифен, который может иметь преимущества перед тамоксифеном. Аримидекс (анастрозол), фадразол, летразол являются селективными ингибиторами ароматазы [90, 137, 191, 195].

Наиболее широкое применение в клинической практике получили препараты группы агонистов релизинг-гормонов [114, 122, 155, 197].

Механизм действия агонистов релизинг-гормонов эквивалентен гипофизэктомии за счет снижения уровня эндогенных эстрогенов в результате подавления секреции гонадотропных гормонов, а терапевтический эффект варьирует от 32 до 50% [45].

В ГУ «РОНЦ» проведено проспективное наблюдение за 60 больными с верифицированным диагнозом «Диссеминированный рак молочной железы» в возрасте от 40 до 65 лет. Для улучшения качества жизни больных были использованы различные режимы гормонотерапии. В первой группе в качестве гормонотерапии первой линии был использован Тамоксифен – 20 мг ежедневно

в течение двух лет. Во второй группе в качестве первой линии использовались ингибиторы ароматазы: Летразол - 2,5 мг или Ремифаст - 2,5 мг. Относительное улучшение показателей качества жизни в обеих группах достигло 22,4 и 20,7%, соответственно [55].

Локальное облучение давно признано многими школами эффективным способом облегчения болевого синдрома в костных структурах скелета у 85% пациентов, а полное нивелирование болевого синдрома отмечено в 50% случаев. Более чем у половины больных исчезновение боли отмечается уже через 1–2 недели [40]. Некоторые авторы склонны проводить однократное облучение у тяжелой группы больных с выраженным болевым синдромом, отмечая, что оно не менее эффективно по сравнению с фракционированными курсами и не исключает возможности проведения повторного облучения той же области при рецидивах боли. В случаях множественной локализации боли используется лучевая терапия с расширенным полем облучения или облучением половины тела. Анальгезирующий эффект отмечен у 75% больных, однако у 10% имеет место токсичность с подавлением функции костного мозга, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, развитие пневмонии [40, 110].

В проведенном исследовании авторами получены данные, указывающие, что в случае множественного метастатического поражения костей обычно применяют радиоизотопный стронций-89 (β-лучи), который позволяет добиться анальгезирующего эффекта в 80% случаев, и в 20% происходит полное исчезновение болевого синдрома. Самарий-153 (β- и γ-лучи), в свою очередь, селективно накапливающийся в костных метастазах, обеспечивал быстрое ослабление боли у 60% больных с сохранением анальгезирующего эффекта в течение 16 недель [40, 82].

Метастазирование рака в кости голени, бедра или верхних конечностей могут вызывать значительное разрежение костной ткани, что приводит к нарушению ее структуры, и с целью профилактики переломов костей устанавливаются металлические спицы. В случае перелома производится хирургическая репозиция костных фрагментов с использованием специальных

ортопедических аппаратов, после чего на область перелома воздействуют лучевой терапией [6, 121, 122, 155, 193].

В последние десятилетия в медицинскую практику внедрены методы системной радионуклидной терапии метастазов в кости с использованием различных радионуклидов. Результаты их применения дают основание считать перспективным развитие в ядерной медицине направления по лечению костных метастатических поражений с помощью системной радионуклидной терапии.

Кроме того, при поражении костной ткани метастазами применяются препараты, укрепляющие костную структуру и уменьшающие боль - такие препараты, как аредиа и золедроновая кислота [112, 169, 198].

1.4. Роль бисфосфонатов в лечении больных РМЖ с метастазами в кости

В последние годы определилась ясная перспектива в паллиативной терапии пациентов с костными метастазами, особенно остеолитического характера, связанная с использованием бисфосфонатов [70, 84].

Бисфосфонаты, обладающие свойствами ингибирования резорбционных процессов в кости путем снижения активности остеокластов, подавляют тем самым резорбцию костной ткани, тормозя высвобождение ростовых факторов, и способствуя снижению активности пролиферации злокачественных клеток [16, 17, 66, 121, 138].

Многими исследователями изучена эффективность применения бисфосфонатов при костных метастазах РМЖ, некоторых препаратов группы бисфосфонатов: аредии, бонефоса, этидроната. Менее изучены бондронат и золедроновая кислота, являющиеся представители 4 поколения [17, 19, 20, 66, 113].

Десятилетний клинический опыт лечения метастазов в кости с применением разных бисфосфонатов позволил большинству авторов отдать свое предпочтение аредию, который оказался более эффективным при метастазах остеолитического характера [68].

Введение аредия в комплекс с химиопрепаратами или гормонами при лечении метастазов РМЖ в кости позволило повысить эффективность терапии

по основным критериям: уменьшился болевой синдром, улучшилось общее состояние, увеличился интервал до очередного прогрессирования, уменьшилось количество новых очагов поражения, снизились эпизоды гиперкальциемии [44, 135, 149].

Семенов Н.Н. в своей работе, включающей 34 больных с метастазами рака молочной железы в костях, провел сравнительный анализ применения деносумаба путем подкожного введения 120 мкг с золедроновой кислоты путем парентерального введения 4мг каждые 4 недели в течение 120 недель. Показана высокая эффективность деносумаба при длительном применении у больных с метастазами РМЖ в кости, которая выражалась в снижении частоты развития неблагоприятных исходов со стороны скелета при применении деносумаба до 0.16 против 0.65 после исхода на пациента в год после золедроновой кислоты ($p=0.13$), а болевой синдром к 9-му месяцу уменьшался на 62 и 42% соответственно [92,93].

В комбинации со стандартной противоопухолевой терапией, аредий замедляет прогрессирование костных метастазов, стабилизирует имеющиеся изменения, способствует развитию в этих областях остеосклероза.

Бисфосфонаты позволяют у больных с множественными остеолитическими метастазами в короткие сроки получить уменьшение болевого синдрома, уменьшение количества патологических переломов, улучшение самочувствия [43, 44, 142, 143].

По данным некоторых авторов, после паллиативного лечения прогрессирование процесса наблюдалось у 55,5% больных. Основным методом лечения была гормональная терапия в сочетании или без использования лучевой терапии (45,9%). Системная химиотерапия использовалась у 28,1% пациентов с или без облучения. Бисфосфонаты назначались 68,5% пациентам. Среднее время действие бисфосфонатов составило 15,6 месяцев (диапазон от 0,7 до 71,9 месяцев). После изучения документации больных с костными метастазами, при среднем сроке наблюдения продолжительностью 75 месяцев, установлено, что 5-летняя выживаемость составила 52,3% [70, 182].

Несмотря на то, что бисфосфонаты позволяют добиться стойкого уменьшения боли в костях, укрепить структуру костей, уменьшить риск возникновения патологического перелома, сократить риск развития новых костных метастазов, нивелировать гиперкальцемию, имеют место редкие побочные эффекты в виде некроза костной ткани нижней челюсти и нарушения функции почек. Прием данной группы препаратов обязует практических врачей проводить систематический контроль выделительной функции почек, а возникающая гиперкальциемия может быть корретирована повышенным потреблением жидкости, назначением препаратов, снижающих уровень кальция в крови (аредиа или зомета), которые прекращают вымывание кальция из костной ткани [52, 133].

В университете Шеффилда (Великобритания) проводилось двойное слепое рандомизированное исследование 52 пациенток с диагнозом РМЖ с метастазами в кости с использованием двухчасовой инфузии памидроната 120 мг, в другой группе использовали физиологический раствор. При использовании памидроната наблюдается уменьшение резорбция маркеров костной ткани на 70% [153].

Чиссов В.И считает, что одним из новейших способов лечения костных метастазов заключается в комбинированном использовании бисфосфонатов в течение 5-10 дней и мюстофорана, причем, мюстофоран вводят через 3-5 дней после окончания введения бисфосфонатов в/в капельно 1 раз в неделю в течение 2-3 недель в количестве 208 мг на введение. Курсы лечения повторяют через 6-8 недель под контролем показателей периферической крови. Способ направлен на повышение эффективности паллиативного лечения и позволяет снять болевой синдром и улучшить качество жизни больных с множественными костными метастазами рака молочной железы [16, 105].

Однако, можно констатировать, что в настоящее время РМЖ на стадии клинической и диагностической диссеминации остаётся неизлечимым заболеванием. Диссеминированный рак молочной железы в кости рассматривается как системное заболевание, требующее комплексного подхода,

что и навело нас на мысль изучить проблему качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости.

Таким образом, результаты лечения РМЖ с метастазами в кости, несмотря на совершенствование методов терапии, остаются стабильно сложными, имея тенденцию к улучшению. Для борьбы с этим тяжёлым заболеванием предложены и широко используются все существующие в онкологии специальные методы лечения – от хирургического, до применения самых современных, с включением вертебропластики, высокоэффективных химиопрепаратов, гормоно - и иммунотерапии, местного лучевого воздействия, а также широкого использования неспецифических противоопухолевых препаратов (бисфосфонатов). Наличие такого большого арсенала методов лечения указывает на отсутствие желаемого эффекта. Пятилетняя выживаемость больных колеблется от 30 до 52,3%.

Одной из наиболее важных задач терапии метастатического РМЖ является достижение максимального паллиативного эффекта и улучшение качество жизни, отсрочка насколько возможно, прогрессирования заболевания и смерти, по возможности с минимальным токсическим эффектом [68, 80, 87, 140].

1.5. Изучение качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости

Целью лекарственной терапии диссеминированного РМЖ с МК является адекватный контроль над снижением опухолевых симптомов и интоксикации, предупреждение всевозможных осложнений, связанных с основным заболеванием, а также максимальное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни больных путем оптимальной паллиативной химиолучевой терапии с минимальной ее токсичностью [11,160].

Улучшение показателей качества жизни (КЖ) больных злокачественным заболеванием является одной из приоритетных задач онкологов на современном этапе. КЖ представляет собой совокупность параметров, которые отражают изменения течения жизни с оценкой физического и психологического состояния,

социальных отношений и функциональных способностей во время и после болезни [64, 65, 15, 174].

Исследование КЖ является общепринятым в международной практике, высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом, дающим интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека. Метод основан на субъективном восприятии пациентом событий, наступающих в результате заболевания и влияющего на его повседневную жизнедеятельность. Несколько исследований по оценке КЖ как фактора прогноза выживаемости при химиотерапии по поводу рака молочной железы показали, что индекс КЖ и шкала физического благополучия являются более точным индикатором прогноза, чем показатели объективного состояния больного. Пациенты с лучшими параметрами КЖ жили дольше [64, 98, 120, 147].

По мнению многих авторов, метастатическое поражение органов и тканей является одной из важнейших проблем в лечении онкологических заболеваний, особенно при РМЖ. Однако следует отметить, что при наличии вторичного поражения костей наступление раннего летального исхода нельзя считать неизбежным, как это предполагалось ранее [121, 127, 146].

Не смотря на это, костные метастазы при прогрессировании заболевания часто приводят к патологическим переломам, что в значительной степени ухудшает качество жизни онкологического больного [158].

Возможности метода позволяют использовать оценку КЖ для решения широкого круга научных и практических задач. Большое значение имеет изучение возможностей применения вопросников оценки КЖ при РМЖ с МК. Идеальный инструмент для оценки КЖ, с одной стороны, должен учитывать специфические проблемы нозологической группы, в которой он используется, с другой стороны, должен отражать многомерность понятия КЖ. При оценке КЖ при РМЖ с МК многие зарубежные авторы рекомендуют использовать следующие опросники: опросник QLQ MY20 (quality of life questionnaire about myeloma) сформированной из 20 вопросов, объединённых в 4 шкалах: 1.

Симптомы болезни, 2. Побочные эффекты, 3. Будущая перспектива, 4. Изображение тела, а так же, опросник для больных РМЖ QLQ BR23 (quality of life questionnaire about breast cancer) состоящей из 23 вопросов которое распределяются по 8 шкалам. 1. Функционирование человеческого организма, 2. Сексуальное функционирование, 3 Сексуальное влечение, 4 Будущая перспектива, 5. Побочные эффекты, 6. Симптомы молочной железы, 7. Симптомы руки, 8. Расстройство от потери волос.

Лишь использование стандартных инструментов в оценке качества жизни позволят получить репрезентативные и сопоставимые данные и применить их в клинической практике [107, 108, 109, 111].

Группа ученых Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC Quality of Life Study Group) разработала опросник оценки качества жизни QLQ-C30 (quality of life questionnaire), включающий 30 вопросов, который нашел широкое применение в крупных рандомизированных исследованиях стран Европы и Северной Америки [107,108, 109, 111].

Настоящий опросник высокочувствителен, отвечает критериям надежности, обоснованности и реализуемости, и применим для оценки качества жизни у больных, независимо от вида онкологического заболевания и культурных особенностей населения. Опросник EORTC-QLQ-C30 удобен в заполнении и при обработке и интерпретации данных, высоко коррелирует с данными других инструментальных исследований, и включает следующие шкалы: функциональные, симптоматические и шкала общего здоровья и уровня качества жизни. Также для оценки могут быть включены дополнительные симптомы, нарушения в сфере сексуальной жизни, денежные затруднения, которые вызывало само заболевание и его лечение. Необходимо отметить, что способ заполнения анкеты (заполняет сам больной или его опрашивают) не влияет на представление результатов, на чем сошлись мнения нескольких исследователей [41, 108, 109, 180].

Таким образом, не смотря на достигнутые успехи в профилактике, диагностике, скрининговых программах, лечении, РМЖ на сегодняшний день

занимает второе место среди причин смерти у женщин во всем мире. К сожалению, несмотря на то, что РМЖ относится к онкопатологиям наружной локализации, большое количество больных выявляются в запущенных стадиях, либо имеет место частое рецидивирование или прогрессирование заболевания с метастазированием в различные органы. Наиболее излюбленной локализацией метастазов при РМЖ является костный аппарат. Наличие метастазов в костях значительно ухудшают качество жизни больных, в связи с выраженным болевым синдромом и невозможностью полноценного самообслуживания. Стоит отметить необходимость комплексного подхода в лечении данной категории больных, которая заключается не только в применении специальных методов лечения, но и сопроводительной (иммунотерапия) терапии с применением методики оценки качества жизни с целью индикации результатов лечения.

С учетом вышеизложенного, проведение исследования по возможности оптимизация (усовершенствование) методов лечения РМЖ с метастазами в кости, и анализ клинически значимых прогностических факторов, является весьма актуальным.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика клинического материала

В условиях ГУ «РОНЦ» проведено проспективное и ретроспективное исследование медицинской документации 95 больных с верифицированным заболеванием «раком молочной железы» за период с 2004 по 2015 года, у которых в последующем отмечалось генерализация процесса в виде метастазирования в кости.

Возраст исследуемых пациенток варьировал от 20 до 70 лет. Средний возраст пациенток составил 43,8 лет (табл.2.1).

Таблица 2.1. - Распределение больных РМЖ с МК по возрасту (n=95)

Возраст, лет	Количество больных	
	абс.	%
20 – 29	4	4,2
30 – 39	23	24,2
40 – 49	37	38,9
50 – 59	26	27,4
60 – 69	2	2,1
70 и старше	3	3,2
Итого:	95	100

Из таблицы 2.1. видно, что основная часть больных - 64 (67,3%) женщин приходилась на репродуктивный возраст. На возрастной период пре- и менопаузы приходилось 31 (29,5%) пациенток.

У 24(25,3%) пациенток диагноз подтверждён только цитологическим путём, так как вышеуказанные больные не подвергались хирургическому вмешательству на молочной железе.

Согласно морфологической классификации рака молочной железы предложенной Всемирной организацией здравоохранения 2012г гистологические виды опухолей распределились следующим образом (таблица 2.2).:

Таблица 2.2. - Распределение больных по морфологическим типам РМЖ (n=95)

Гистологические формы РМЖ	Количество больных	
	абс.	%
Инфильтративно-протоковый	47	66,2
Инфильтративно-дольковый	21	29,6
Скиррозный	2	2,8
Медулярный	1	1,4

При первичном обращении у 71 (74,7%) больных, которые подвергались хирургическому лечению, была установлена инфильтративно – протоковая аденокарцинома у 47(66,2%) женщин, инфильтративно-дольковая у 21(29,6%), скиррозный 2(2,8%) случая и медулярный вид составил 1(1,4%) случаев соответственно.

При гистологическом исследовании удаленных лимфатических узлов у 32 (44,7%) пациенток обнаружены метастазы в 3-5 лимфоузлах, у 21 (29,7%) – в 1-2 лимфоузлах, у 9 (12,8%) – в 6-10 лимфоузлах, и у 9 (12,8%) пациенток метастазов в удаленном лимфатическом аппарате не было обнаружено.

У 60 пациентов оценены биологические свойства опухолей методом иммуногистохимического анализа - РЭ РП HER 2neo Ki 67. Положительные рецепторы эстрогена обнаружены у 43 пациенток, отрицательный рецепторный статус у 17 больных. Прогестероновые рецепторы были положительными в 34 случаях, и отрицательными - в 26 случаях. Гиперэкспрессия онкопротеина HER 2neo зарегистрирована у 8 пациенток, отсутствие гиперэкспрессии отмечалось у 46 больных, сомнительный показатель у 6 пациенток. Повышение индекса пролиферации опухолевых клеток было отмечено у 42 пациенток, и низкая пролиферация - у 18 больных (таблица 2.3).

Таблица 2.3. - Оценка иммуногистохимического анализа удаленной раковой опухоли у больных раком молочной железы с метастазами в кости n=60

РЭ		РП		HER 2neo			Ki 67	
Доля (+)	Доля (-)	Доля (+)	Доля (-)	отр	полож	Сомнительно	Повышенная пролиф-я	Низкая Пролиф-я
43	17	34	26	46	8	6	42	18

При изучении степени распространенности опухолевого процесса согласно классификации Международного Противоракового Союза по TNM (2011), больные, впервые обратившиеся в ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ, до диссеминации в кости распределялись следующим образом (таблица 2.4).

Таблица 2.4. - Распределение больных раком молочной железы по TNM до диссеминации опухолевого процесса в кости

Стадия заболевания	Стадия TNM	Количество больных	
		абс.	%
IIa	T0N1M0, T1N1M0, T2N0M0	5	5,3
IIb	T2N1M0, T3N0M0	21	22,1
IIIa	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0 T3N1M0, T3N2M0	29	30,5
IIIb	T4N0M0, T4N1M0, T4N2M0	31	32,6
IIIc	T1-4N3M0	2	2,1
IV	T1-4N1-3M1	7	7,4
Всего		95	100

Согласно таблице 2.4, большинство пациенток 61(64,2%), случаев изначально имели IIIa и IIIb стадии заболевания, 23(24,2%) больных обратились в специализированное учреждение, со IIa и IIb стадией РМЖ.

52(54,8%) пациентки получили комплексную терапию включающую (Операцию+АТГТ+АПХТ+Гормонотерапия); 36(41%) пациентки комбинированное лечение (НПХТ+операция+АПХТ), и симптоматическое

лечение получили 7(7,4%) пациентки соответственно, т.к. эти пациентки при первичном обращении имели IV-ю стадию заболевания РМЖ (таблица 2.5.).

Таблица 2.5. - Виды хирургических операций, произведенных больным РМЖ, до диссеминации опухолевого процесса

Виды операции	Количество больных	
	абс.	%
Радикальная мастэктомия по Мадену	51	53,7
Радикальная мастэктомия по Пейти-Диссону	1	1,0
Простая мастэктомия	14	14,7
Органосохраняющие операции	2	2,1
Оварэктомия	24	25,3
Неоперированные по поводу МЖ	23	24,2

Следует отметить, что большее количество 51 (54,7%) больных перенесли радикальную мастэктомию по Мадену и Пейти Диссону, 24 (25,3%) больных в плане хирургического лечения была выполнена оварэктомия.

До диссеминации опухолевого процесса больные получали различные виды специального лечения, такие как полихимиотерапия (ПХТ), телегамматерапия (ТГТ) и гормонотерапия.

Оценка эффективности предпринятого лечения проводилось по шкале Карновского. От 0-25% оценивалось как продолженный рост, 25-50% стабилизация процесса, 50-80% частичная регрессия, 80 и выше, полная регрессия.

До диссеминации опухолевого процесса больные получали лечение в зависимости от стадии заболевания. В зависимости от получаемой лекарственной терапии, больные были разделены на 2 группы.

При IIa и IIb стадии РМЖ в начале лечения больным производилось оперативное вмешательство в виде радикальной мастэктомии по Мадену затем лучевое лечение, которое дополнялось гормонотерапией. При III стадии заболевания первым этапом больные получали химиотерапевтическое лечение по различным схемам (FAC, CAP, ДДР) от 4 до 6 курсов, затем им

производилась операция, далее - лучевое лечение, а так же химиотерапия, затем гормональное лечение тамоксифеном (по 20мг на протяжении 3-5 лет).

Лучевое лечение проводилось на аппарате TEREГAM (РОД – 2Гр, СОД - 40-44Гр).

Несмотря на проводимую специализированную терапию, у 88(92,6%) из 95 больных местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ) была установлена генерализация опухолевого процесса в виде метастазирования в кости, что свидетельствует об агрессивном клиническом течении этих опухолей. У 7(7,4%) пациенток метастатическое поражение костей было обнаружено уже при первичном обращении.

Паллиативная полихимиотерапия больным РМЖ с МК проводилась по следующим схемам:

(циклофосфамид 100мг/м²/сут внутрь 1-14-й дни + доксорубицин 30мг/м², 1 - 8-й дни + фторурацил 500мг/м² 1й и 8-й дни каждые 4-нед.

FAС (фторурацил 500мг/м², + циклофосфамид 500мг/м² + доксорубицин 50мг/м²), в/в в 1-й день каждые 4 нед.

АС (доксорубицин, 60мг/м², + циклофосфамид 600мг/м²) в/в 1-й день каждые 3 нед.

APtx (доксорубицин, 60мг/м², + паклитаксел, 125 – 200 мг/м²) в/в 1-й день каждые 3 нед.

CMF (циклофосфамид, 1000мг/м²/ внутрь в 1- 14-й дни, + метотрексат, 40мг/м²/ в/в в 1-й и 8-й дни + фторурацил 600мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни) каждые 4 нед.

CPtx (карбоплатин АUC 6, + паклитаксел, 175 мг\м²) в/в в 1-й день каждые 3 нед.

Среднее количество курсов паллиативной полихимиотерапии составило 2,5, и варьировало от 2 до 8 курсов.

Радиотерапевтическое воздействие с паллиативной целью применялось 15 больным на область метастатического поражения костей позвоночного столба по схеме РОД 5Гр, СОД 25Гр.

В ОГ помимо использования ППХТ, ПТГТ, и ГТ использовались неспецифические противоопухолевые препараты Бисфосфонаты. Режим дозирования: Вводят в\в капельно в теч. 5 - 15мин, рекомендуемая доза составляет 4-8мг. Частота ведения зависит от показаний от применяемой схемы лечения, терапевтической эффективности.

При анализе времени возникновения костных метастазов у больных РМЖ, в зависимости от клинико-морфологических характеристик первичной опухоли и особенностей метастазирования в кости, на фоне химио-, гормонотерапиии ТГТ была обнаружена активизация метастазирования первичного процесса у 92,6% больных.

После проведенного лечения по степени диссеминации опухолевого процесса все больные были распределены следующим образом (таблица 2.6).

Таблица 2.6. - Распределение больных РМЖ по степени распространённости опухолевого процесса

Степень распространённости опухолевого процесса	Количество больных	
	абс.	%
Первичный РМЖ с метастазами в кости	7	7,4
Одиночные или множественные метастазы, в кости, развившиеся после комплексного или комбинированного лечения по поводу РМЖ	63	66,3
Сочетанные метастазы (в кости и другие органы) после завершения первичного лечения по поводу РМЖ	24	25,3
Всего	95	100

Таким образом, у 66,3% исследованных больных раком молочной железы после проведения комбинированного или комплексного лечения были обнаружены одиночные или множественные метастазы в кости.

Для выявления костных метастазов мы использовали следующие методы обследования:

1. клинический;
2. рентгенологический;
3. компьютерную томографию (КТ);

4. магнитно-резонансную томографию (МРТ).

В зависимости от распространения метастатического поражения пациентки распределялись следующим образом (таблица 2.7).

Таблица 2.7. - Частота метастатических поражений костей скелета при РМЖ

Основные очаги метастазирования:	Количество больных	
	абс.	%
кости черепа	7	6
шейный отдел позвоночника	16	13,8
грудной отдел позвоночника	25	21,6
поясничный отдел позвоночника	31	26,8
кости верхних конечностей	4	3,4
Ребра	6	5,1
кости таза	14	12,1
кости нижних конечностей	13	11,2
Всего	116	100

Примечание: в общее число случаев метастазирования включены и сочетанные метастазы

Как свидетельствует таблица 2.7, основной мишенью для метастазирования РМЖ являются различные отделы позвоночника – 62,2%; кости таза были поражены в 12,1%; кости нижних конечностей – в 11,2% случаев, реже метастазами поражались кости черепа, ребра и кости верхних конечностей.

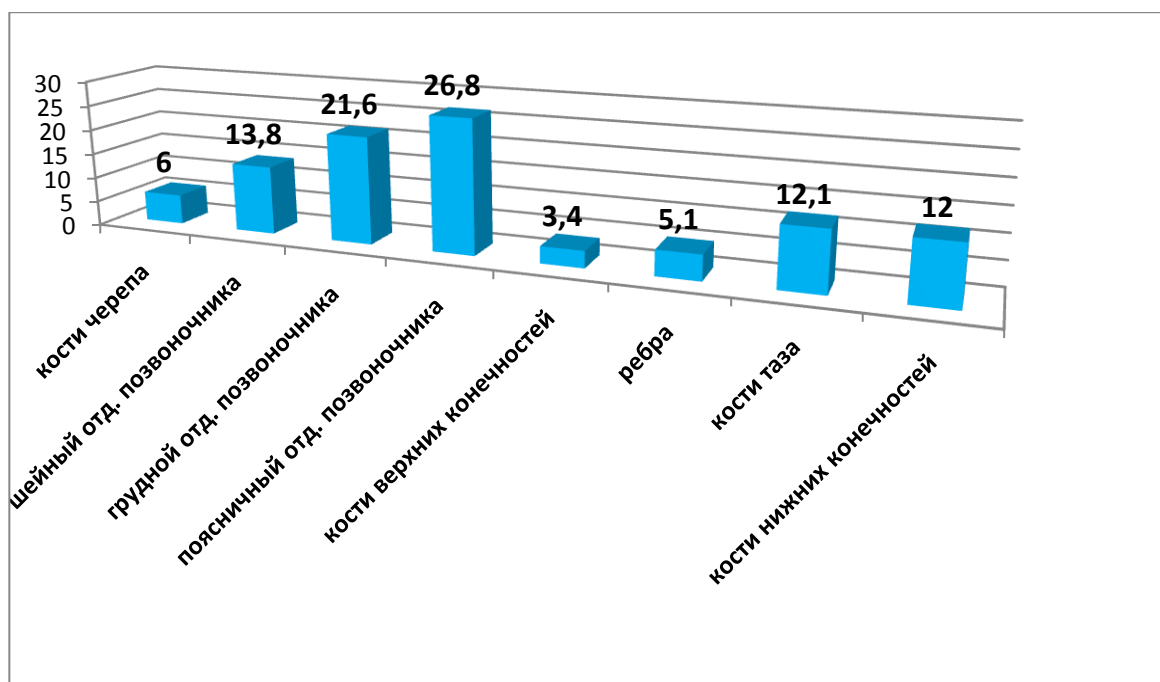


Рисунок 2.1. - Частота поражения метастазами костей скелета у больных РМЖ (n=95)

Помимо распространения метастазов в кости, у 29,5% исследованных больных имелось ещё поражение висцеральных и других жизненно важных органов (рисунок 2.1).

Таблица 2.8. - Сочетание метастатического поражения костей и других органов у больных РМЖ

Локализация метастазов	Количество больных	
	абс.	%
Кость+легкие	10	35,7
Кость+печень	7	25,0
Кость+кожа	3	10,7
Кость+лимфатические узлы	5	17,9
Кость+матка/яичники	2	7,1
Кость+головной мозг	1	3,6
Всего	28	100

В таблице 2.8. ясно прослеживается тот факт, что у исследованных нами больных наиболее часто метастатическое поражение костей сочеталось с метастазами в легкие (35,7%) и печень (25,0%).

2.2. Методы исследования

Изучение заболеваемости РМЖ осуществлялось на основе отчетных форм №7 (отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями) и №35 (отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями) за 2002 и 2015 гг., а также по отчетным данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан за 2002-2015 год.

Анализ заболеваемости РМЖ в РТ осуществлялся на основе экстенсивных, интенсивных, стандартизованных показателей, рассчитанных прямым (мировой стандарт) методом. Исследовались временные тренды заболеваемости: определялся темп прироста и среднегодовой прирост. Для изучения влияния факторов, связанных с изменением численности и возрастного состава населения и с риском заболеть, проводился компонентный анализ приростов заболеваемости по методу Е.М. Аксель. Средний возраст больных РМЖ рассчитывался по методу взвешенной средней величины.

Комплексное обследование больных включало общеклинические анализы, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, для уточнения распространенности заболевания выполнялось УЗИ органов брюшной полости, малого таза, КТ костей скелета, МРТ костей скелета. Для уточнения гистологического варианта использованы цитологический и морфологический методы исследования.

Иммуногистохимическое исследование на ER, PR, Her2-neu, Ki-67 ввиду отсутствия в республике данного метода у 60 больных РМЖ проводилось за пределами страны, в ведущих учреждениях стран СНГ – Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (РФ, Москва), МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Непосредственные результаты лечения оценивались в соответствии с рекомендациями EORTC.

Отдаленные результаты лечения оценивались по следующим критериям:

Общая выживаемость - рассчитывалась от даты поступления в РОНЦ до даты последней явки больного.

Рассчитывались общая скорректированная выживаемость и выживаемость по методу Каплан-Мейера, со сравнением кривых по F–критерию Кокса.

Для изучения демографических процессов, анализа эпидемиологической ситуации и статистических данных по злокачественным новообразованиям органов репродуктивной системы у женщин была использована информация из следующих официальных отчетов: формы №7 «Отчёт о заболеваниях злокачественными новообразованиями»; формы № 35 «Отчёт о контингентах больных злокачественными новообразованиями» по республике, содержащих информацию о распределении случаев злокачественных новообразований отдельно по регионам, локализациям, полу, возрасту, а также о состоящих на учете и умерших от злокачественных новообразований; контрольных карт диспансерного наблюдения больного злокачественными новообразованиями (форма № 030-6/У), извещения о больном с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования (форма № 090/У), выписки из медицинской карты стационарного больного злокачественным новообразованием (форма № 027-1/У), протоколов на случаи выявления у больного запущенной формы злокачественного новообразования (стадии III—IV) (форма № 027-2/У), сборников Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан; статистических демографических ежегодников Республики Таджикистан; Бюллетеней Комитета по охране окружающей среды Республики Таджикистан; базы данных Центра медицинской статистики и информации Министерства здравоохранения республики за 2002-2017 гг.

Для установления стадии и степени распространенности опухолевого процесса было использовано классификация Международного Противоракового Союза по системе TNM (2011года),

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft Inc., USA). Абсолютные значения представлены в виде средних величин (M) и их стандартных ошибок ($\pm m$) для количественных признаков. Парные сравнения абсолютных величин проводились по T-критерию Уилкокса и U-критерию Манна-Уитни, для

определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Кумулятивные соотношения эффективности лечения основной и контрольной групп сравнивали по методу Каплан-Мейера. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Оценка качества жизни больных РМЖ с метастазами в кости осуществлялось с использованием опросников:

EORTC QLQ-C30 (version 3.0), включающая 30 вопросов и состоящая из 5-ти функциональных шкал: 1). Физическая функция (ФФ), 2). Ролевая функция (РФ), 3). Когнитивная функция (КФ), 4). Эмоциональная функция (ЭФ) и 5). Социальная функция (СФ); шкал симптоматики – усталость (У), тошнота/рвота (Т/Р) и боль (Б); шкалы общего статуса здоровья (ОСЗ); 6-ти одиночных пунктов – бессонница (БС), потеря аппетита (ПА), запор (З), понос (П), диспноэ (Д), финансовые трудности (ФТ).

QLQ MY20 сформированной из 20 вопросов, объединённых в 4 шкалах: 1). Симптомы болезни (СБ), 2). Побочные эффекты (ПЭ), 3). Будущая перспектива (БП), 4). Изображение тела (ИТ), а так же, опросник для больных РМЖ.

QLQ BR 23 состоящей из 23 вопросов которые распределяются по 8 шкалам. 1). Функционирование человеческого организма, 2). Сексуальное функционирование, 3). Сексуальное влечение, 4). Будущая перспектива, 5). Побочные эффекты, 6). Симптомы молочной железы, 7). Симптомы руки, 8). Расстройство от потери волос,

Ответы на вопросы каждой шкалы подвергались процедуре линейной трансформации, в результате чего значения шкал имели диапазон от 0 до 100. Чем больше значение для функциональных шкал и шкалы общего статуса здоровья, тем предполагался выше уровень функционирования; для симптомов и одиночных пунктов, наоборот, выше значение – больше выраженность симптома или токсичности.

2.3. Статистические методы

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований».

Все данные были сформированы по разработанным анкетам и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили методами вариационной статистики на ПК с использованием прикладного пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Вычисляли средние показатели (M) и ошибку среднего значения ($\pm m$) для абсолютных величин и относительные доли (P, %) для качественных величин. Дисперсионный анализ для средних величин проводили методами U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок и T-критерия Вилкоксона для зависимых выборок, а для относительных долей использовали критерий χ^2 . Нулевая гипотеза опровергалась при $\alpha < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

Построение кривых выживаемости проводилось по методике Kaplan и Meier. Сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью Logrank тесту.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Анализ показателей заболеваемости и смертности РМЖ в Республике Таджикистан

В Республике Таджикистан РМЖ занимает ведущее место. Исходя из данных отчетных форм 7 и 35 по Республике Таджикистан за 2004-2017 года доля РМЖ варьирует от 11% в 2004 году до 15% в 2014 году. Таким образом, мы можем наблюдать тенденцию к увеличению удельного веса РМЖ в структуре общей онкологической заболеваемости за последние 10 лет на 4%. Второе место в структуре заболеваемости занимает рак желудка – 9-12%, третье – гемобластозы – 7-10%, четвертое место - рак кожи 8%, и рак шейки матки занимает пятое место - 7-9%. (рисунок 3.1)

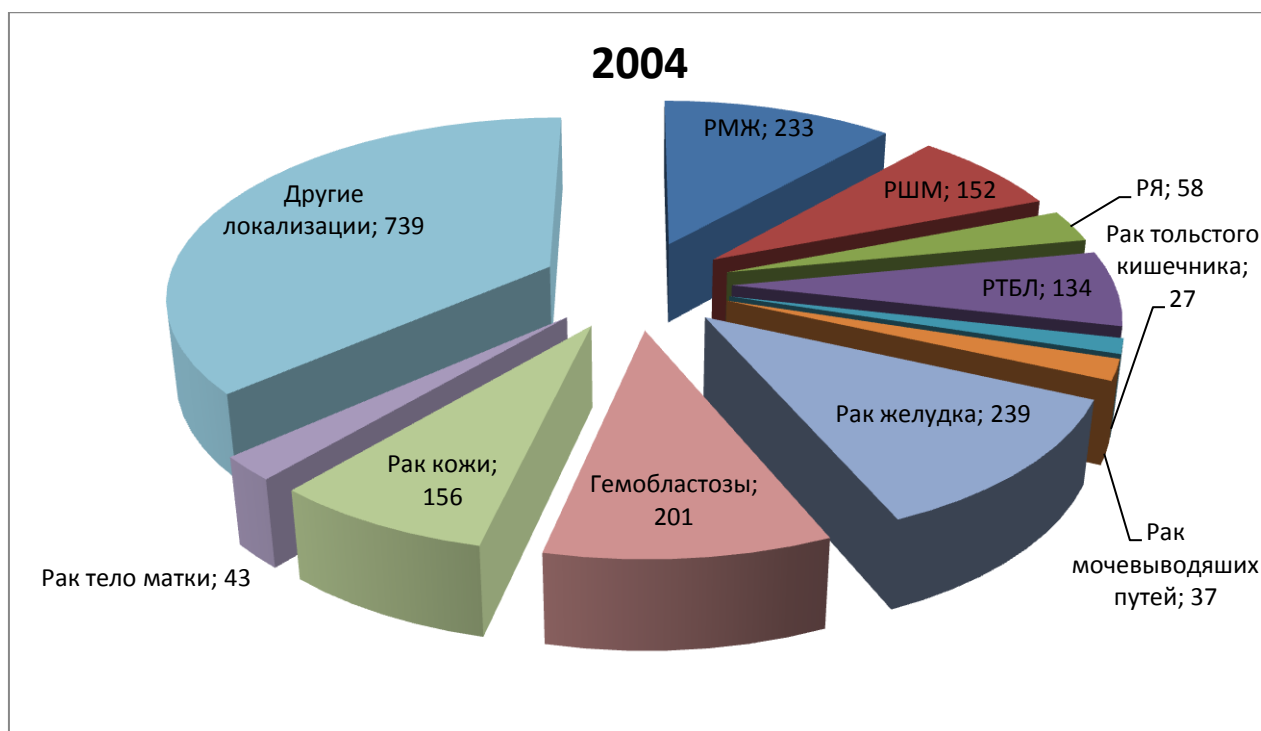


Рисунок 3.1. – Структура онкологической заболеваемости ЗНО в Республике Таджикистан за 2004 год.

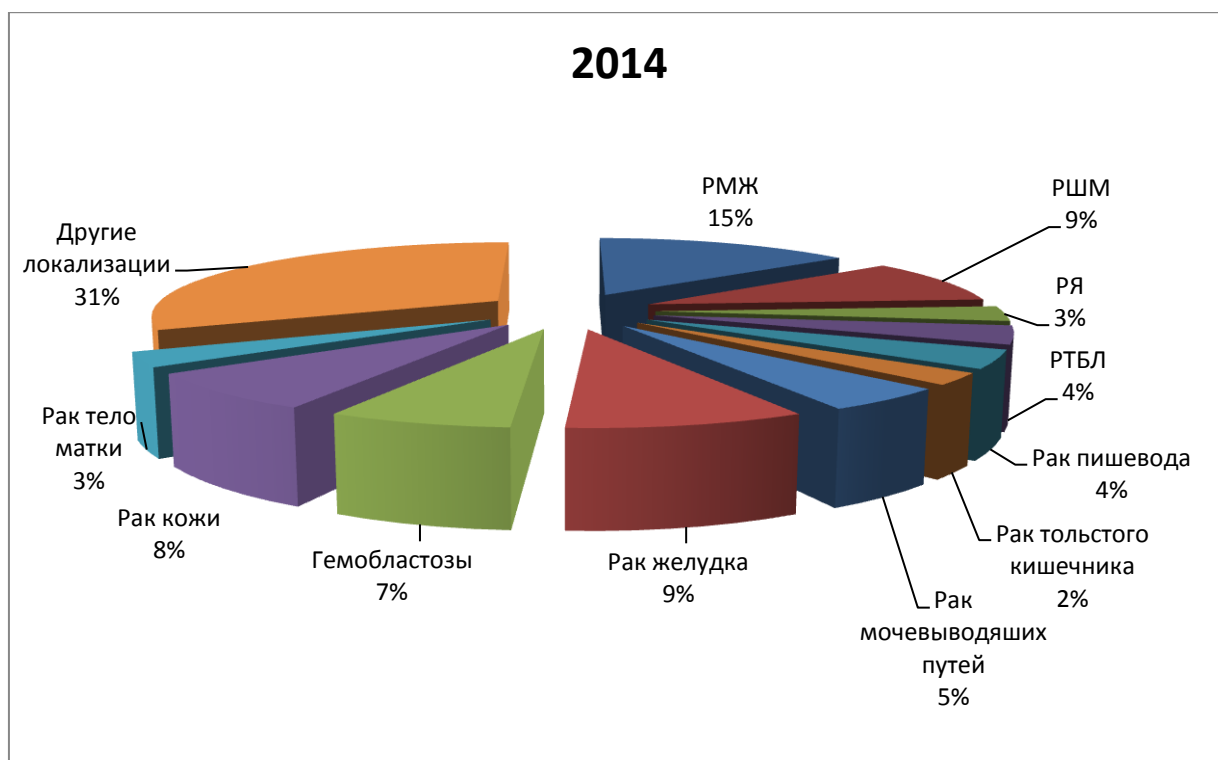


Рисунок 3.2. - Структура онкологической заболеваемости ЗНО в Республике Таджикистан за 2014 год.

В 2014 году зарегистрировано 3203 впервые выявленных больных злокачественными опухолями всех локализаций (38,4 на 100 тыс. нас.).

Согласно рисункам 3.1 и 3.2 за последние 10 лет доля РМЖ увеличилась с 11 до 15%.

За период 2004-2017 гг. на территории Таджикистана зарегистрировано 4873 в первые выявленных случаев РМЖ.

Республика Таджикистан насчитывает 5 регионов: город Душанбе, Районы Республиканского подчинения, Согдийская область, Хатлонская область, Горно-Бадахшанская Автономная область (ГБАО).

В 2014 году треть всех случаев заболевания РМЖ приходилась на Хатлонскую область - 147 (32%), на Согдийскую область - 125 (27%), 89 (19%) - на РРП, Душанбе - 78(17%) и 22(5%) - на ГБАО (рисунок 3.3).

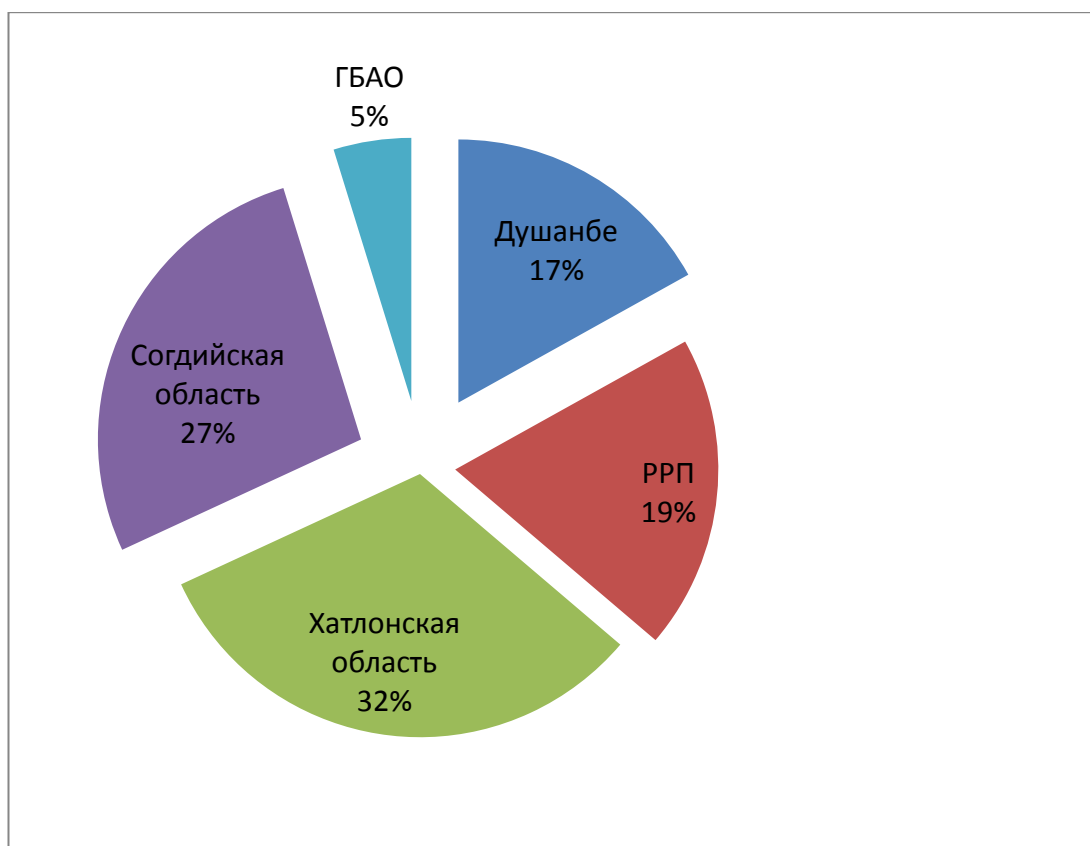


Рисунок 3.3. - Распределение впервые выявленных случаев РМЖ по регионам Республики Таджикистан в 2014 году.

При изучении доли РМЖ в структуре общей онкологической заболеваемости за 2004-2017 года отмечается неуклонный рост этих показателей в два раза (233 случая в 2004 году, 469 – в 2017 году) (рисунок 3.4).

Изучение возрастного аспекта в заболеваемости РМЖ за 2004 и 2017 года показало, что наиболее высокие показатели наблюдаются в возрастных группах от 35 до 64 лет, а пик заболеваемости приходится на возраст 45-54 года (рисунок 3.5).

Таким образом, основная доля больных раком молочной железы заболевают в позднем репродуктивном периоде и являются работоспособной частью общества, что отражается на экономической составляющей развития республики.

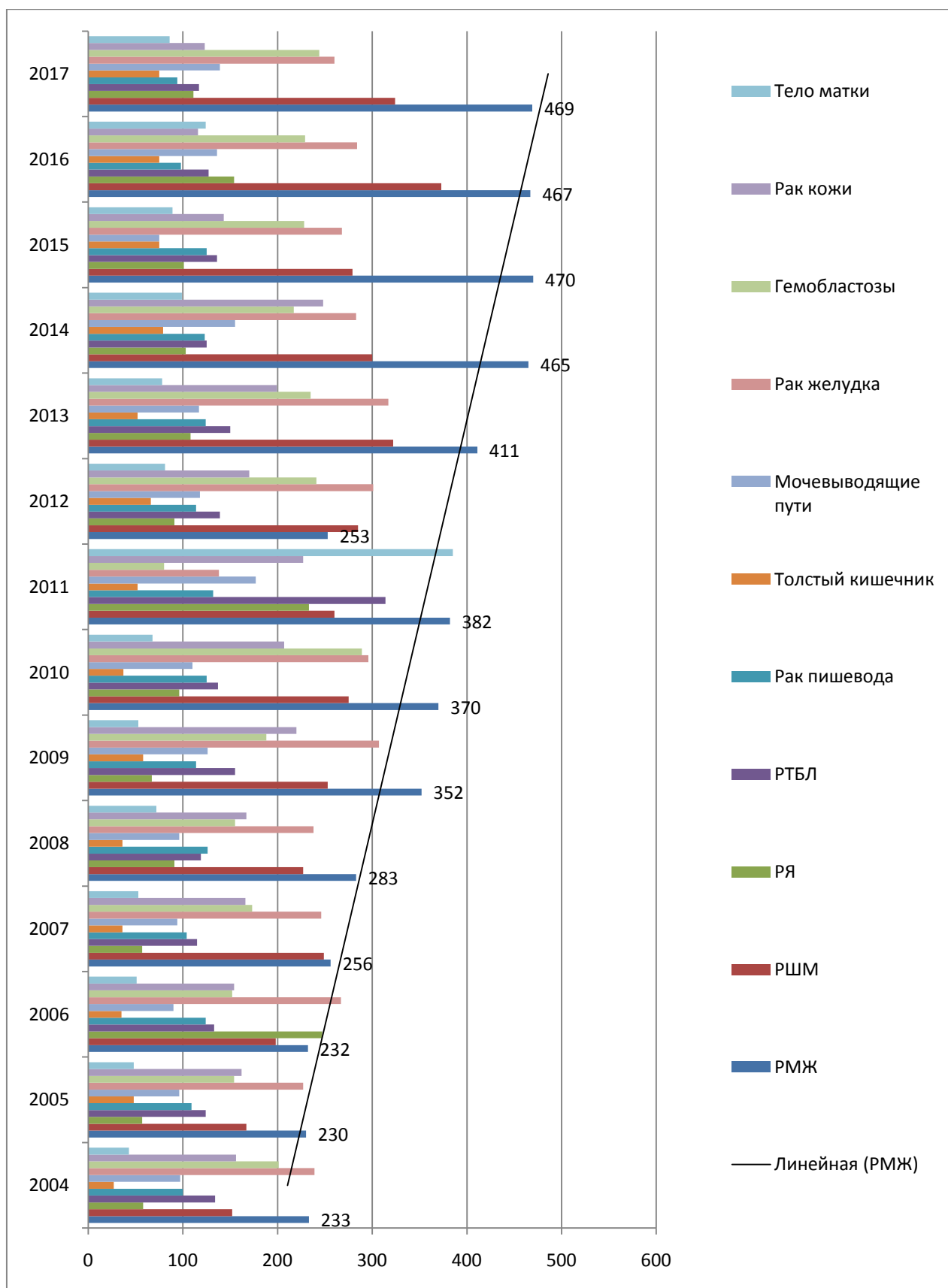


Рисунок 3.4. - Структура общей онкологической заболеваемости по ведущим локализациям за 2004-2017гг.

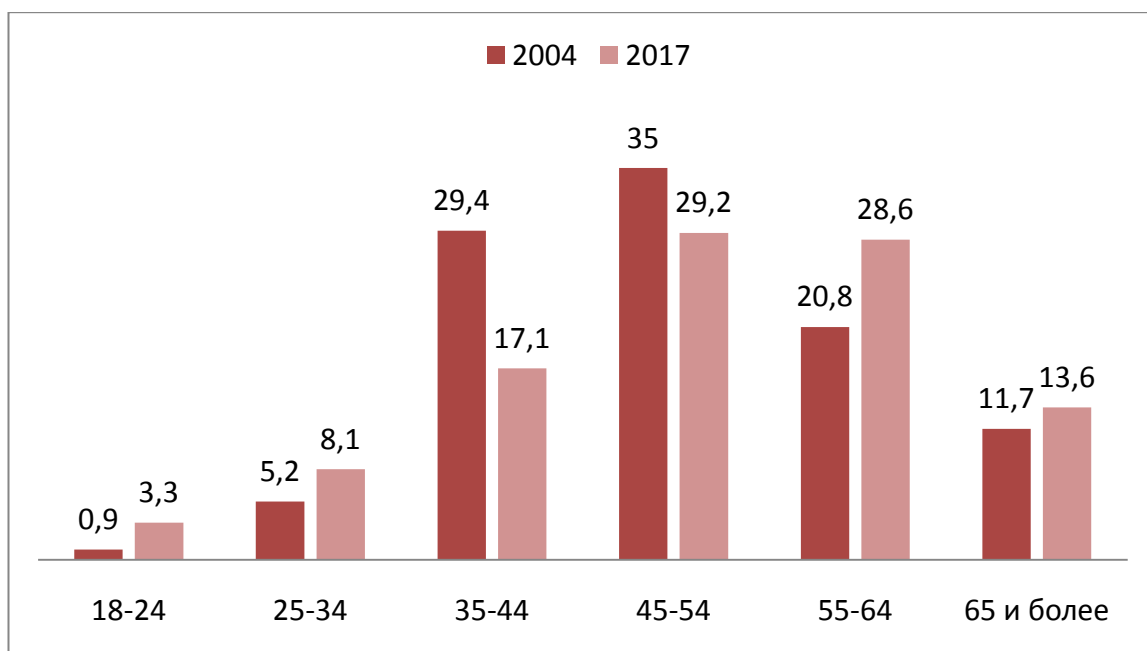


Рисунок 3.5. - Распределение больных РМЖ по возрастам за 2004 и 2017гг.

Изучение заболеваемости РМЖ по стадиям за 2004 и 2017 года показало, что выявляемость больных на ранних стадиях заболевания в 2017 году на 19,3% была выше, чем в 2004 году.

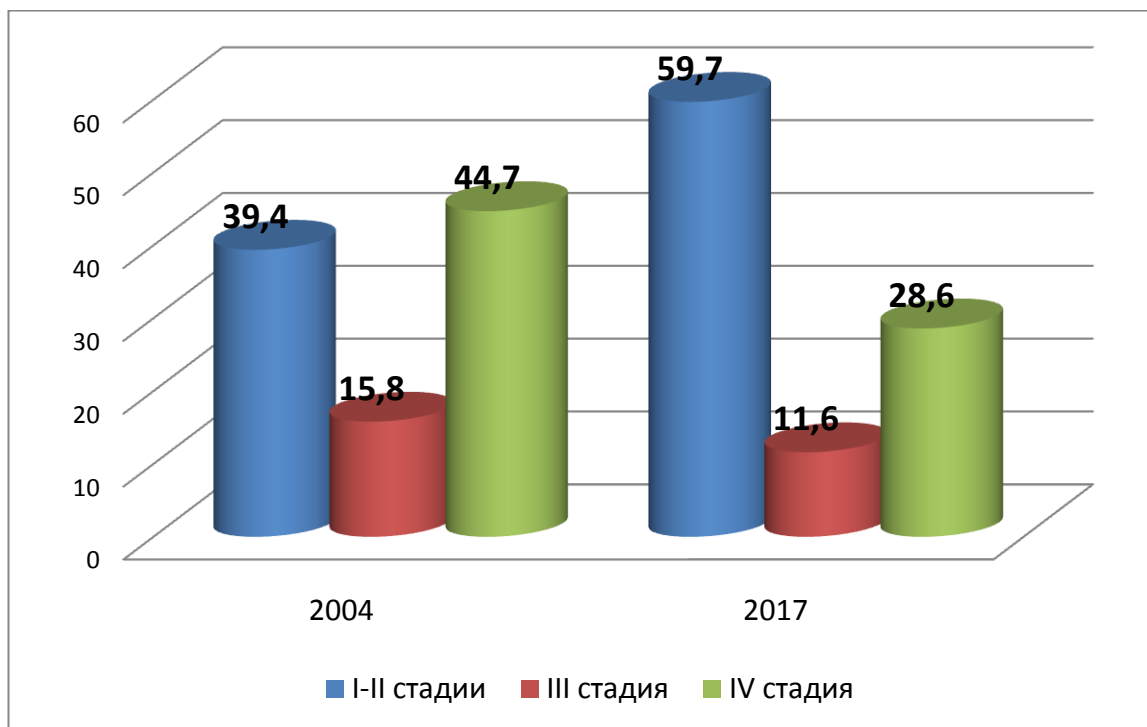


Рисунок 3.6. - Распределение впервые выявленных случаев РМЖ по стадиям за 2004 и 2017 года.

Из рисунка 3.6. количество случаев запущенного РМЖ в 2017 году снизилось на 16,1%. Указанные данные могут свидетельствовать об улучшении осведомленности женщин о данной онкопатологии и мероприятиях по ее раннему выявлению.

Проведенный нами анализ показателей заболеваемости РМЖ за 13 лет (2004-2017гг.) выявил тенденцию к увеличению данного показателя с 7,1 в 2004 году до 10,6-11,2 на 100 тыс.населения в 2015-2017гг. (рисунок 3.7).

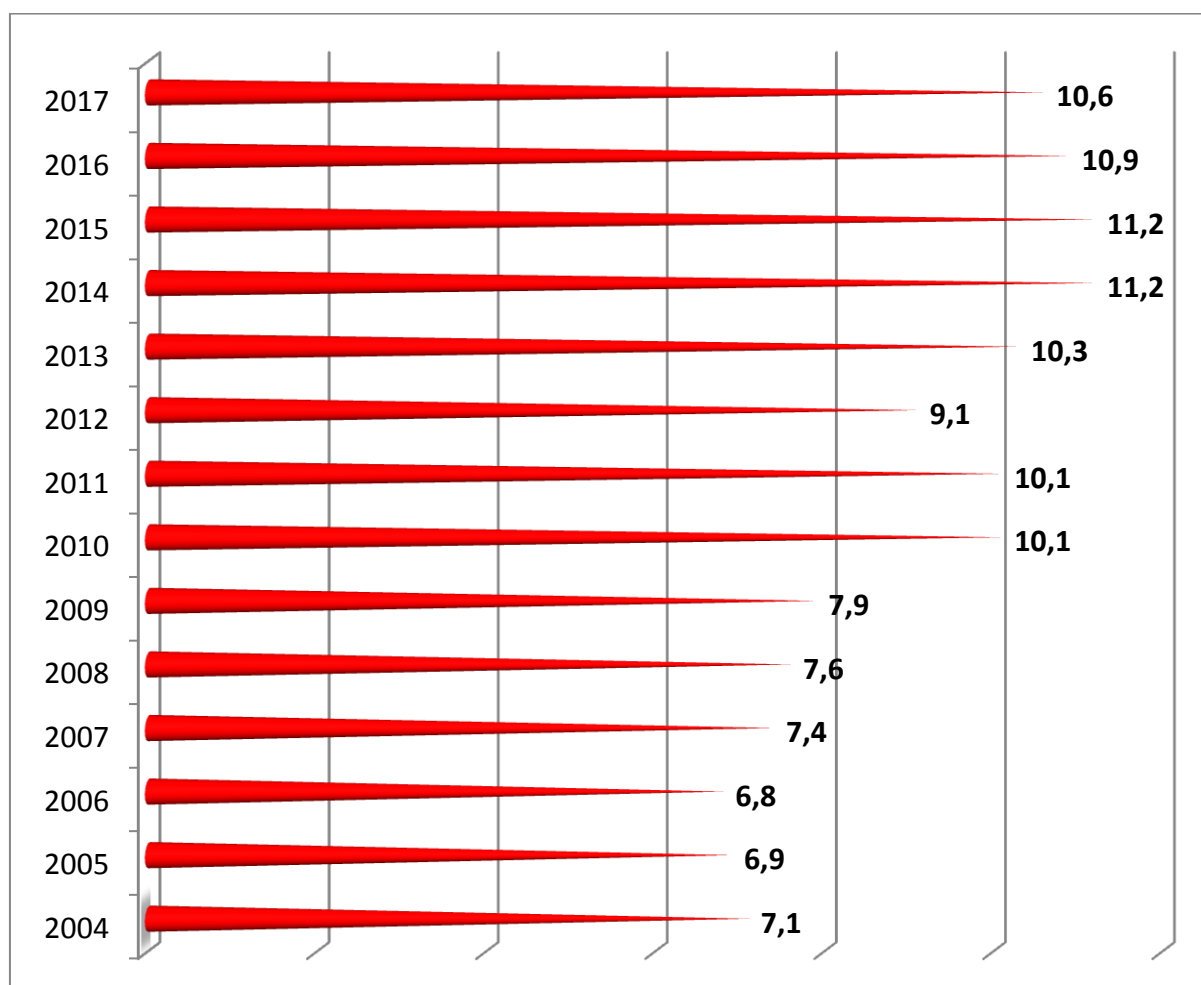


Рисунок 3.7. – Показатели заболеваемости РМЖ на 100 тыс. женского населения за период 2004-2017гг. в Республике Таджикистан

Так же нами были исследованы показатели смертности от РМЖ среди женского населения республики за 2004-2017 года. Полученные данные свидетельствуют об неоспоримом росте данных показателей. Наиболее низкий

показатель смертности встречался в 2006 году и составил 3,8 на 100 тыс. женского населения.

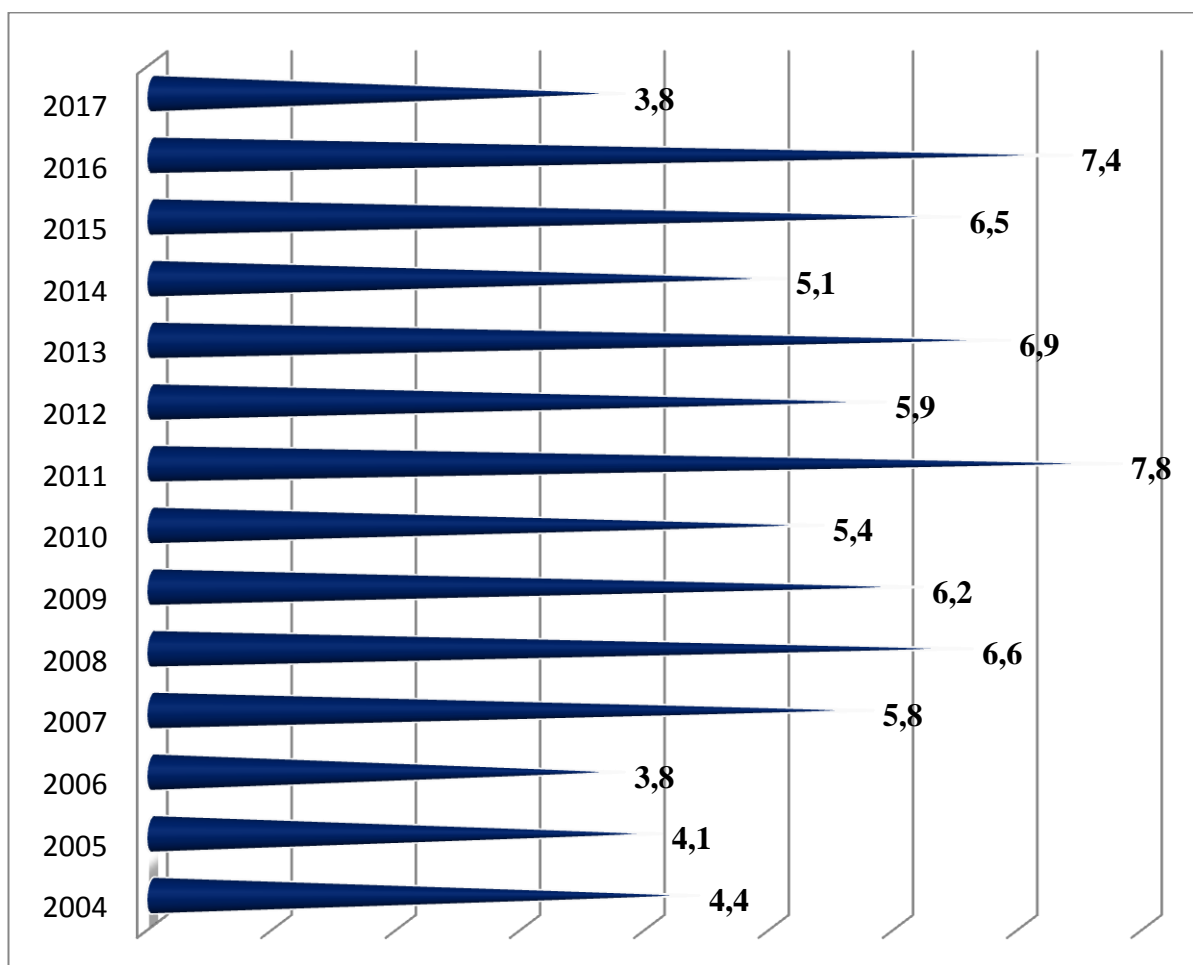


Рисунок 3.8. - Показатели смертности от РМЖ на 100 тыс. женского населения за период 2004-2017гг. в Республике Таджикистан.

Самые высокие показатели смертности от РМЖ отмечены в 2011 (7,8 на 100 тыс. женского населения) и 2016 (7,4 на 100 тыс. женского населения) годах (рисунок 3.8).

3.2. Результаты комплексного и комбинированного лечения больных раком молочной железы, частота и сроки возникновения костных метастазов

Нами проанализированы медицинская документация 95 больных с первичным РМЖ, у которых прогрессия заболевания выражалась в появлении метастазов в костные структуры организма после проведенного специального

лечения, и, лишь у 7 из них метастазы в кости были выявлены при первичном обращении.

При изучении сроков возникновения метастазов после проведенного специального лечения РМЖ, выявлено, что среднее значение последних составило 17,4 мес, и варьировало от 1 мес до 69 мес. При подсчете сроков возникновения метастазов после основного лечения не были включены данные 7 больных, которые имели распространенный процесс в виде метастазов кости при первичном обращении.

Всем больным проведены комбинированные и комплексные методы лечения в соответствии с распространенностью опухолевого процесса при первичном обращении. Варианты проведенных методов лечения приведены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. - Частота метастазирования в кости в зависимости от вида получаемого лечения до диссеминации процесса.

Виды лечения	Кол-во больных	
	абс.	%
НАТГТ+операция+АПХТ+антиэстрогены (тамоксифен, фарестон)	21	22,1
Операция+АТГТ+АПХТ+антиэстрогены (тамоксифен, фарестон)	10	10,5
НАПХТ+операция+АТГТ+АПХТ	24	25,3
НАПХТ+операция+АПХТ	16	16,8
НАТГТ+оварэктомия	8	8,4
НАПХТ+оварэктомия	9	9,5
Симптоматическое лечение	7	7,4
Всего	95	100

Исходя из таблицы 3.1, у пациентов получивших комплексную терапию по схеме НАПХТ+операция+АТГТ+АПХТ наиболее часто отмечалось прогрессирование заболевания, которое выражалось в появлении костных метастазов – 25,3% случаев. В 22,1% случаев метастазы в кости возникали у больных получивших терапию по схеме НАТГТ+операция+АПХТ+антиэстрогены (тамоксифен, фарестон).

По мнению многих авторов, важную роль в прогнозе исхода заболевания при РМЖ отводится размеру первичной опухоли. В ниже приведенной таблице нами указаны данные о размерах первичной опухоли у пациенток с РМЖ (таблица 3.2).

Таблица 3.2. - Размер первичной опухоли (Т) у больных РМЖ МК

Размер опухоли (Т)	Число больных с метастазами в кости (n=95)	
	абс.	%
Т2	6	6,35
Т3	51	53,65
Т4	38	40,0
Всего	95	100

Данные таблицы 3.2. подтверждают, что размер первичной опухоли при РМЖ может служить прогностическим фактором, так как более половины больных (53,65%) с МК изначально имели размеры злокачественного образования более 5см, а у 40% больных с МК изначально имелось поражение кожи/стенки грудной клетки.

Таким образом, не прослеживается четкой тенденции к повышению вероятности вторичного поражения костей скелета у больных при увеличении размеров первичной опухоли.

Морфологическим вариант опухоли, по мнению ряда авторитетных ученых, является одним из основных прогностических факторов в исходе заболевания. Нами анализированы гистологическим типы опухоли у исследуемых больных, имевших прогрессию заболевания в виде МК после проведенного комплексного и комбинированного лечения. У 24 пациенток верификация диагноза осуществлялась путем пункционной биопсии (цитологическое заключение) без уточнения гистологического типа опухоли, из них 17 пациенток, которым было начато комплексное или комбинированное лечение, не дожили до хирургического вмешательства в объеме радикальной мастэктомии.

У 47/72 (49,5,15%) пациенток гистологическим типом первичной опухоли являлась инфильтративно-протоковая аденокарцинома, у 22/72 (23,2%) больных – инфильтративно-дольковая аденокарцинома (таблица 3.3).

Таблица 3.3. - Морфологическое строение опухолей у оперированных больных РМЖ с МК (n=71)

Гистологические формы РМЖ	Количество больных	
	абс.	%
Инфильтративно-протоковая	47	49,5
Инфильтративно-дольковая	22	23,2
Склерозный рак	2	2,1
Медуллярный рак	1	1,

3.3. Роль хирургической кастрации в генерализации рака молочной железы.

В.И. Кулаковыи и его соавторами в национальном руководстве по гинекологии (2009) приводятся результаты по механизму возникновения метастазов в кости. По их мнению, двустороннее удаление придатков матки способствует ускорению процессов остеопороза. При синдроме посттотальной оварэктомии (СПТО) пусковым фактором считают выраженную гипоестрогению, возникающую в результате удаления функционирующих яичников. Гипоестрогения, прекращение секреции ингибина, приводят к прогрессирующему увеличению уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови, нарушению работы органов-мишеней, имеющих рецепторы эстрогена, и атрофическим процессам в эстрогенозависимых тканях. Недостаток половых гормонов приводит к постепенному прогрессированию остеопороза за счёт ускорения остеорезорбции со снижением скорости репарации костей. В результате остеопороза костей раковые клетки через ток крови попадают в уязвимые места поражённой кости, инмплантируясь, начинают процессы разрушения костной целостности.

В связи с вышеуказанными данными, нами исследовано влияние тотальной оварэктомии на частоту появления МК (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Влияние оварэктомии на процесс метастазирования РМЖ в кости скелета

Распределение больных	Количество больных	
	абс.	%
Пациентки, которые подвергались оварэктомии	23	24,2
Пациентки, неподвергающиеся оварэктомии	72	75,8
Всего	95	100

Исходя из данных таблицы 3.4, мы можем заключить, что тотальная оварэктомия, имевшая место у 24,2% больных с МК, не являлась прогностическим фактором.

Также мы изучили влияние оварэктомии на динамическую выживаемость всех исследуемых больных (рисунок 3.9).

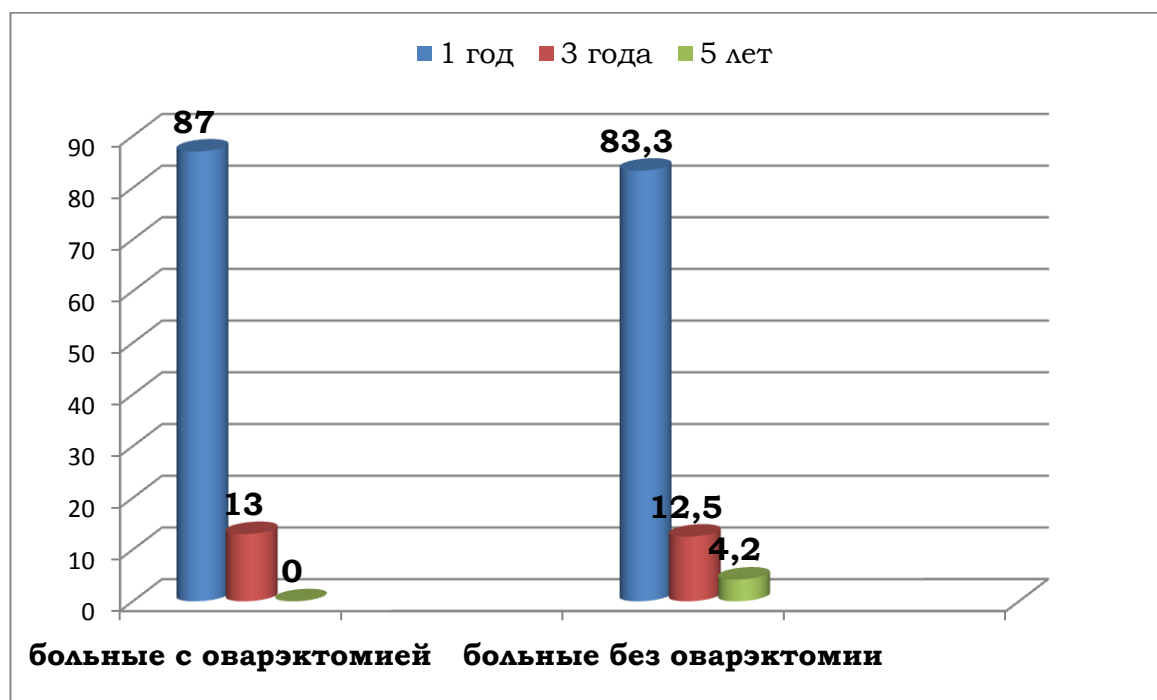


Рисунок 3.9. - Динамическая выживаемость больных РМЖ с МК в зависимости от гормонального статуса (n=95)

При оценке выживаемости оказалось, что из числа больных, которые подвергались оварэктомии, до одного года прожили 87%, 3 года жили – 13%, 5-летний рубеж не преодолела ни одна пациентка. Из пациенток, неподвергающихся хирургической кастрации, 1 год прожили 83,3%, 3 года

прожили 12,5% женщин, 5 лет жили 4,2% больных. Исходя из указанных выше данных, мы не обнаружили достоверно значимой разницы в показателях динамической выживаемости больных между двумя группами в зависимости от гормонального статуса.

Ниже нами исследована частота возникновения метастаза/ов в кости в зависимости от локализации первичного очага в ткани молочной желез/ы. Данные представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5. - Локализация первичного очага у больных с РМЖ МК

Квадранты молочной железы	Правая молочная железа		Левая молочная железа	
	абс.	%	абс.	%
Верхний наружный	17	17,9	26	27,4
Верхний внутренний	12	12,6	12	12,6
Нижний наружный	2	2,1	4	4,2
Нижний внутренний	6	6,3	4	4,2
Центр	5	5,3	1	1,05
Переходная складка	0	0	1	1,05
Вся молочная железа	5	5,3	7	7,4
Всего	47	49,5	52	57,9

Из представленных в таблице 3.3.2. данных, видно, что наиболее часто поражался верхний наружный квадрант левой молочной железы – 27,4%. верхний наружный квадрант правой молочной железы 17,9%, первичное поражение переходной складки встречалось лишь в одном случае (слева). Разница между частотой поражения правой и левой молочной желез составила 8,4 %.

При изучении выживаемости пациенток, получивших в комплексном паллиативном лечении бисфосфонаты, по методу Каплан-Майер, последние были разделены на три подгруппы: 1 группа (15 человек) – пациентки с сохраненной яичниковой функцией, 2 группа (24 человека) – пациентки в менопаузальном возрасте, 3 группа (7 человек) – пациентки подвергшиеся оварэктомии.

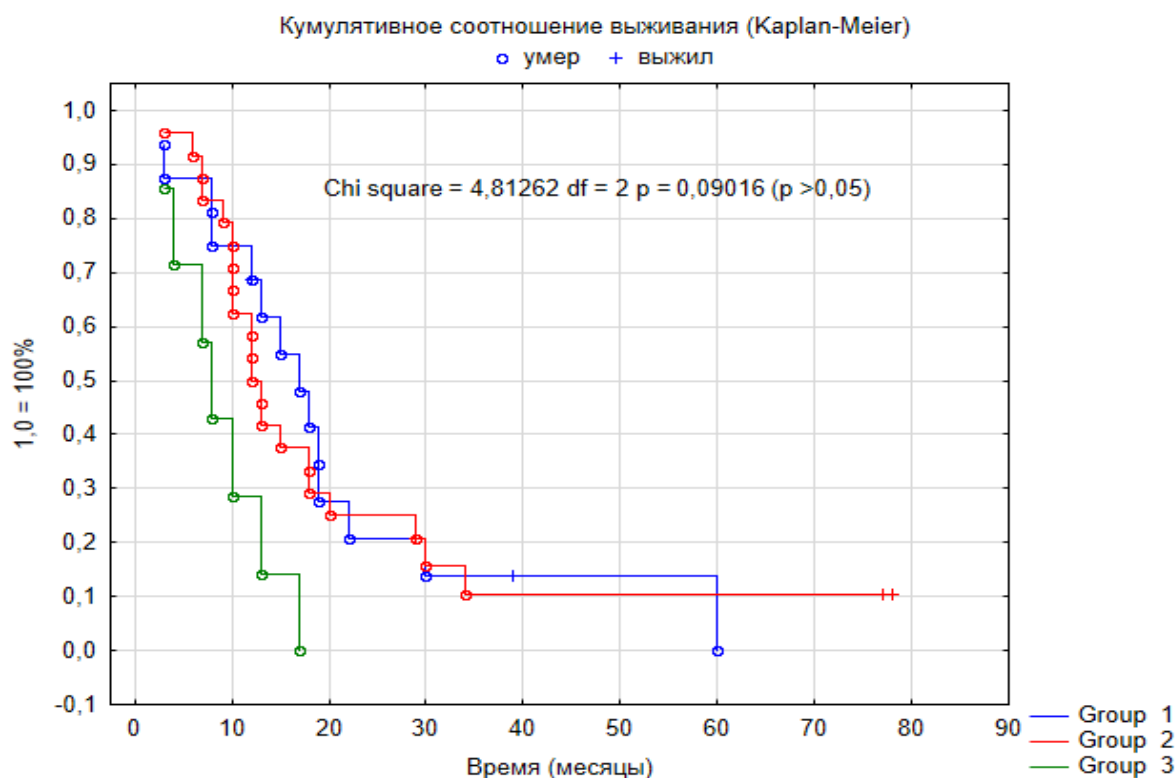


Рис. 3.10. - Выживаемость больных РМЖ МК получивших бисфосфонаты, в зависимости от гормонального статуса (сохраненный менструальный цикл, менопауза, после оварэктомии), в месяцах (n=46)

Как видно из рисунка 3.10, 63% пациенток с сохраненной менструальной функцией (1 группа) жили 12 месяцев, к 22 месяцам живы были 20%, и лишь 1 пациентка дожила до 60 месяцев.

В группе пациенток находившихся в менопаузальном возрасте 12 месяцев жили 58%, 20 месяцев жили – 25%, и лишь 10% дожили до 78 месяцев.

В группе пациенток, подвергшихся оварэктомии в плане комплексного/комбинированного лечения, год жили 30%, до 18 месяцев не дожила ни одна пациентка.

При описании клинической характеристики больных, последние распределились на четыре группы: 1 группа включала женщин с одиночными метастазами в кости (ОМК) – 52(54,7%), 2 группа – больные с множественными метастазами в кости (ММК) – 10(10,5%) человек, 3-я группа представлена пациентами с ОМК в сочетании с мтс в висцеральные органы – 30(31,6%), и 4-ую группу составили 3(3,15%) пациентки с ММК + мтс в висцеральные органы (легкие, печень, кожу, лимфатические узлы). Ниже, в таблице 3.6, мы приводим динамику дожития указанных выше больных в зависимости от вариантов метастазирования.

Таблица 3.6. - Динамика дожития больных РМЖ с МК в зависимости от характера поражения

Выживаемость, лет	Поражение костей и висцеральных органов							
	Одиночные МК (n=52)		Множественные МК (n=10)		ОМК+мтс в висцеральные органы (n=30)		ММК + мтс в висцеральные органы и кожа (n=3)	
	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс.	%
1 год	51	53,7	10	10,5	28	29,5	3	3,15
3 года	5	5,3	0	0	3	3,15	0	0
5 лет	1	1,05	0	0	0	0	0	0

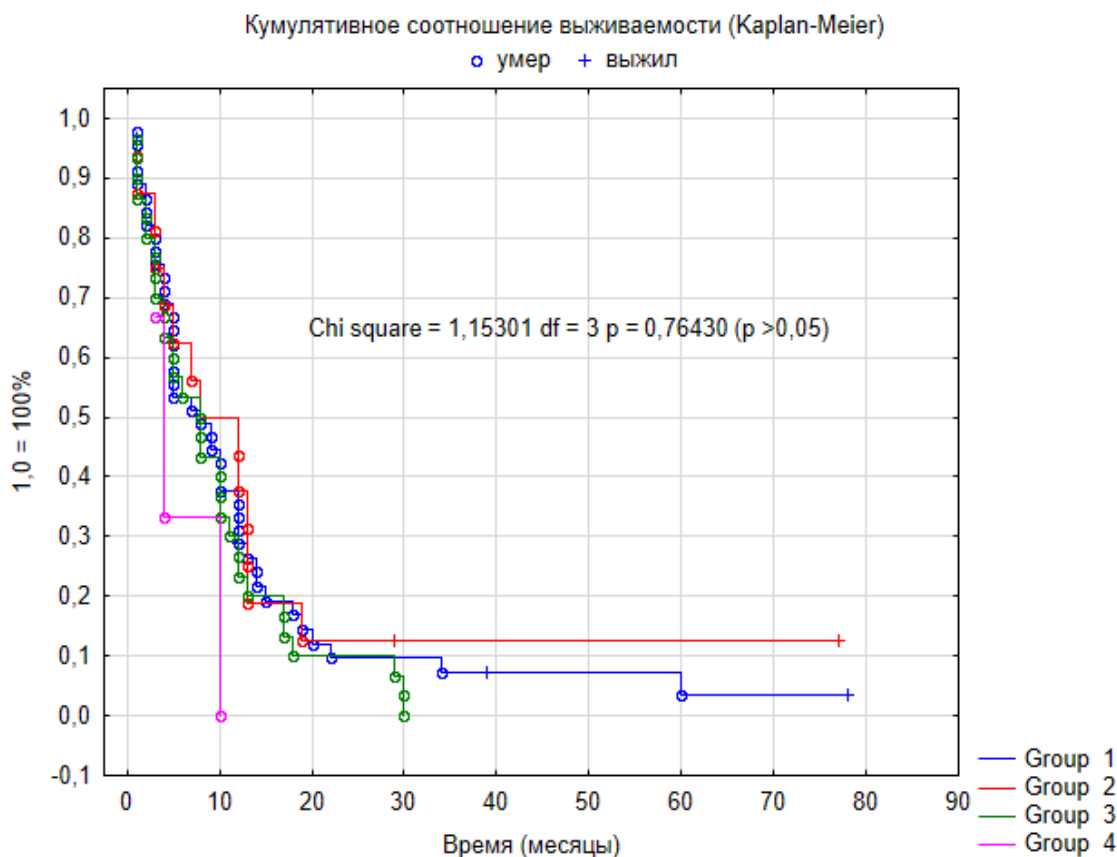


Рисунок 3.11. - Выживаемость пациенток с РМЖ с МК в зависимости от характера и локализации метастазирования

Таким образом, как видно из рисунка 3.11. при сравнении 1-, 3-, 5-годовой динамики дожития больных РМЖ с МК, 3 года и более прожили 5 больных с ОМК и 3 - с ОМК с мтс в висцеральные органы. 5 лет прожила всего 1 пациентка с ОМК. Неблагоприятным фактором прогноза в показателях дожития у данной категории больных являлись множественных метастазы в костях с метастазированием во внутренние органы.

3.4. Паллиативное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости

Нами анализированы результаты паллиативного лечения 95 больных РМЖ с МК за период с 2011 по 2015 года.

Все больные получали различные методы специфического лечения с паллиативной целью: лучевая терапия, химиотерапия, гормонотерапия, неспецифическая противоопухолевая терапия (бисфосфонаты).

Ниже в таблице 3.4.1, мы приводим распределение больных в зависимости от проведенных методов паллиативной терапии МК при РМЖ (таблица 3.7).

Таблица 3.7. - Распределение больных в зависимости от проведенных методов паллиативной терапии МК

Вид лечения	Количество больных абс.ч. (%)
ППХТ+Бисфосфонаты	40 (42,1)
ППХТ	19 (20)
ППХТ+ГТ+Бисфосфонаты	2 (2,1)
ППХТ+ТГТ+Бисфосфонаты	4 (4,2)
ПХТ+ГТ	9 (9,5)
ТГТ	6 (6,3)
ТГТ+Гормонотерапия	8 (8,4)
ППХТ+ТГТ	7 (7,4)

В комплекс паллиативного лечения больных РМЖ с МК также включалась гормональная терапия в виде применения тамоксифена 20мг (20%) больным.

Из общего количества больных (95 человек), с целью улучшения результатов паллиативного лечения РМЖ с МК, 46(48,4%) больным, наряду с традиционными методами паллиативного лечения МК, также применялась неспецифическая противоопухолевая терапия – золедроновая кислота по схеме 4мг/100мл каждые 28 дней в течение года, обладающая избирательным действием на кость, оказывающая ингибирующее действие на резорбцию костной ткани, опосредуемую остеокластами. Показанием к назначению золедроновой кислоты служили остеолитические, остеобластические и смешанные костные метастазы в составе паллиативной комбинированной терапии, а также гиперкальциемия, вызванная злокачественной опухолью.

Золедроновая кислота относится к классу высокоэффективных бисфосфонатов, обладающих избирательным воздействием на костную ткань, является ингибитором костной резорбции. Избирательное воздействие Бисфосфонатов на кость обусловлено их высоким сродством к минерализованной кости, однако, точный молекулярный механизм,

обеспечивающий ингибирование активности остеокластов, до сих пор остается невыясненным. Помимо ингибирующего действия на резорбцию кости, золендроновая кислота обладает определенными противоопухолевыми свойствами, повышающими эффективность лечения метастатического поражения кости.

Эффективность лечения больных РМЖ с МК оценивалась по субъективным ощущениям больных в связи с изменениями их общего состояния, интенсивности болевого синдрома, активности в течение дня, не опираясь на данные объективных методов исследования.

При изучении выживаемости больных РМЖ с МК с момента обращения показатели одногодичной выживаемости в основной группе составили 65%, 3 года прожили 20% больных, пятилетний рубеж пережили 15% исследованных больных. В контрольной группе из 49 больных один год прожили 95,9%, 3 года – 4,1% пациенток, ни одна пациентка не пережила пятилетний рубеж (рисунок 3.12).



Рисунок 3.12. - Кумулятивное соотношение выживаемости больных РМЖ МК с момента первичного обращения и до последней явки (Kaplan-Meier; $p=0,01497$)

При изучении выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости с момента обнаружения метастазов до последней явки выяснилось, что в основной группе до 12 месяцев прожили 80% больных, в то время как в контрольной группе за данное время умерло 95,9% пациентов. В основной группе до 36 месяцев прожили 20% больных, а в контрольной группе 4,1% пациентов. От 36 до 78 месяцев в основной группе прожили 15% пациенток, тогда как до указанного времени в контрольной группе в живых не осталось ни одной больной (рисунок 3.13).

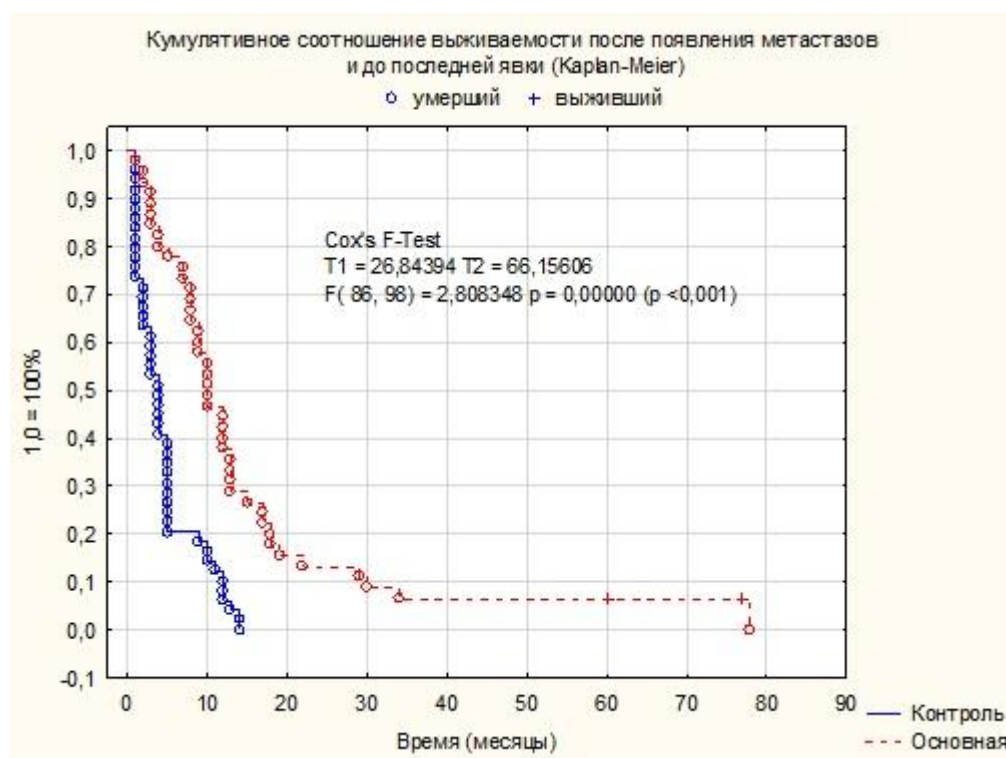


Рисунок 3.13. - Кумулятивное соотношение выживаемости больных раком молочной железы с метастазами в кости с момента обнаружения метастатического поражения до последней явки (Kaplan-Meier; $p=0,001$)

Таким образом, анализ эффективности лечения больных РМЖ с метастазами в кости, по данным нашего материала, показал, что 5-летняя кумулятивная выживаемость в группе больных, получивших бисфосфонаты, составила 15%, в группе больных, не получавших лечение бисфосфонатами, 5-летняя кумулятивная выживаемость была равна 0.

Таким образом, анализ заболеваемости и смертности РМЖ за 2004-2017гг. показал, что в 2004 году на долю РМЖ приходится 11% больных, а в 2014 - 15%

среди всех злокачественных новообразований. Наиболее низкий показатель смертности встречался в 2006 году и составил 3,8, наиболее высокий – в 2011г - 7,8 на 100 тыс.женского населения.

Наиболее часто прогрессирование заболевания выразалось в появлении костных метастазов и отмечалось в 25,3% случаев у пациентов, получивших комплексную терапию по схеме НАПХТ+операция+АТГТ+АПХТ.

Изучение факторов, влияющих на прогноз заболевания, показало, что размер первичной опухоли при РМЖ может служить прогностическим фактором, так как более половины исследуемых больных (53,65%) с МК изначально имели размеры злокачественного образования более 5см, что у 59,15% пациенток гистологическим типом первичной опухоли являлась инфильтративно-протоковая аденокарцинома, что наиболее часто поражался верхний наружный квадрант левой молочной железы (24,2%), что оварэктомия не улучшала показатели выживаемости, а наоборот – после оварэктомии до 5 лет не дожила ни одна пациентка, без хирургической кастрации более 5 лет прожили 4,2% больных.

Анализ показателей выживаемости пациенток, получивших в плане комплексного паллиативного лечения бисфосфонаты, разделенные на три подгруппы, показал наиболее высокие показатели в группе пациенток менопаузального возраста, 12 мес. прожили 58% пациенток, 20мес - 25%, 10% - 78 месяцев.

Неблагоприятным фактором прогноза в показателях дожития у данной категории больных являлись множественных метастазы в костях с метастазированием во внутренние органы, до 1го года дожила лишь 3,15% пациенток, 3х летний рубеж непреодолело не одна пациентка.

Показатели выживаемости больных РМЖ с МК основной группы (получивших бифосфонаты) составили: 1 год жили 65%, 3 года прожили 20% больных, пятилетний рубеж преодолели 15%. В контрольной группе 1 год прожили 95,9%, 3 года – 4,1% пациенток, ни одна пациентка не достигла пятилетний рубеж.

При изучении выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости с момента обнаружения метастазов до последней явки выяснилось, что в основной группе до 12 месяцев прожили 80% больных, в то время как в контрольной группе за данное время умерло 95,9% пациентов. В основной группе до 36 месяцев прожили 20% больных, а в контрольной группе 4,1% пациентов. От 36 до 78 месяцев в основной группе прожили 15% пациенток, тогда как до указанного времени в контрольной группе в живых не осталось ни одной больной.

Глава 4. Изучение качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от проводимой терапии

Оценка качества жизни (КЖ), как на групповом, так и на индивидуальном уровне, является надежным методом определения состояния здоровья больной, а также информативным и экономичным способом охарактеризовать состояние пациенток в различных случаях. В онкологических исследованиях оценка КЖ имеет прогностическое значение и является важным критерием оценки эффективности лечения. Она может дать информацию о прогнозе заболевания помочь врачу индивидуализировать симптоматическую терапию.

В исследовании мы использовали опросники оценки качества жизни, разработанные группой ученых Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC Quality of Life Study Group) – EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, а также QLQ – BREST 23.

Нами дана оценка качества жизни 49 больных из контрольной группы и 46 пациенток из основной группы.

Статистический анализ включал данные описательной статистики и оценку статистической значимости различий. При сравнении показателей качества жизни в группах больных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для таких шкал как функциональный и общий статус здоровья лучшее состояние пациентки соответствует 100% (или баллам), а наихудшее состояние – 0. Для всех симптоматических шкал наилучшее состояние соответствует 0, а наихудшее – 100 баллам.

В данной главе описывается база и программа исследования, а также проводится подробный анализ результатов анкетного опроса онкологических больных. Исследование КЖ – простой, надежный и эффективный инструмент оценки состояния больной со злокачественным заболеванием молочной железы с метастазами в кости до и после лечения (таблица 4.1).

Далее мы представляем результаты исследования КЖ с использованием опросника EORTC QLQ-C30 у больных РМЖ с МК основной группы.

Таблица 4.1. - Показатели качества жизни (EORTC QLQ-C30) у больных основной группы, до и после лечения бисфосфонатами (n=46)

Название шкал		До лечения Me [25q;75q]	После лечения Me [25q;75q]	P
Общий статус здоровья (ОСЗ)		50,0 [40,0; 50,0]	50,0 [40,0; 50,0]*	0,05 [0,344]
Функциональные шкалы	Физическое функционирование (ФФ)	67,0 [47,0; 80,0]	87,0 [74,0; 94,0]*	0,05 [0,955]
	Ролевое функционирование (РФ)	33,0 [17,0; 50,0]	33,0 [17,0; 50,0]*	0,05 [0,979]
	Эмоциональное функционирование (ЭФ)	17,0 [8,0; 25,0]	10,0 [8,0; 25,0]*	0,05[0,353]
	Когнитивное функционирование (КФ)	17,0 [17,0; 33,0]	17,0 [17,0; 33,0]	0,05[0,948]
	Социальное функционирование (СФ)	33,0 [17,0; 50,0]	33,0 [17,0; 50,0]	0,05[0,992]
Симптоматически шкалы	Усталость (У)	33,0 [11,0; 44,0]	33,0 [33,0; 70,0]**	<0,05[0,027]
	Тошнота/рвота (ТР)	17,0 [0,0; 33,0]	0,0 [0,0; 17,0]	<0,05[0,019]
	Боль (Б)	33,0 [17,0; 50,0]	33,0 [17,0;50,0]*	0,05[0,550]
	Диспноэ (Д)	33,0 [0,0; 33,0]	33,0 [0,0; 67,0]*	0,05[0,147]
	Бессонница (БС)	33,0 [0,0; 33,0]	33,0 [33,0; 67,0]	<0,05[0,012]
	Потеря аппетита (ПА)	31,5 [0,0; 33,0]	33,0 [0,0; 33,0]	0,05[0,170]
	Запор/Диарея (ЗД)	0,0 [0,0; 17,0]	0,0 [0,0; 33,0]	0,05[0,149]
	Финансовые трудности (ФТ)	33,0 [33,0; 67,0]	36,5 [33,0; 67,0]	0,05[0,317]

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по T критерию Вилкоксона).

Общий статус здоровья, функциональные шкалы не имели статистически значимой разницы до и после лечения бисфосфонатами. Однако, среди

симптоматических шкал имелись статистически достоверные различия по следующим показателям: усталость $p=0,012$), тошнота/рвота ($p=0,019$), бессонница($p=0,027$).

Таблица 4.2. - Показатели КЖ (опросник EORTC QLQ-C30) у больных контрольной группы, не получавших лечение бисфосфонатами (n=49)

Название шкал		До лечения Me [25q;75q]	После лечения Me [25q;75q]	p
Общий статус здоровья (ОСЗ)		42,0 [42,0; 50,0]	42,0 [33,0; 50,0]*	0,05 [0,053]
Функциональные шкалы	Физическое функционирование (ФФ)	46,0 [33,0; 60,0]	53,0 [40,0; 73,0]*	<0,01 [0,004]
	Ролевое функционирование (РФ)	50,0 [33,0; 67,0]	50,0 [33,0; 67,0]*	0,05 [0,790]
	Эмоциональное функционирование (ЭФ)	33,0 [17,0; 50,0]	33,0 [17,0; 43,0]*	0,05[0,754]
	Когнитивная функционирование (КФ)	33,0 [17,0; 50,0]	33,0 [17,0; 43,0]*	0,05[0,155]
	Социальная функционирование (СФ)	33,0 [33,0; 50,0]	50,0 [33,0; 60,0]	0,05[0,430]
Симптоматические шкалы	Усталость (У)	55,0 [44,0; 67,0]	55,0 [40,0; 70,0]**	0,05[0,943]
	Тошнота/рвота (ТР)	17,0 [0,0; 33,0]	17,0 [0,0; 33,0]	0,05[0,272]
	Боль (Б)	50,0 [33,0; 67,0]	50,0 [33,0;67,0]*	0,05[0,149]
	Диспноэ (Д)	67,0 [33,0; 67,0]	67,0 [33,0; 100,0]*	0,05[0,271]
	Бессонница (БС)	67,0 [33,0; 67,0]	67,0 [33,0; 67,0]	0,05[0,590]
	Потеря аппетита (ПА)	33,0 [0,0; 67,0]	33,0 [0,0; 67,0]	0,05[0,802]
	Запор/Диарея (ЗД)	17,0 [0,0; 33,0]	17,0 [0,0; 33,0]	0,05[0,886]
	Финансовые трудности (ФТ)	33,0 [33,0; 100,0]	67,0 [33,0; 67,0]	0,05[0,206]

Выше мы приводим данные по изучению КЖ в контрольной группе, в которой пациенты в плане паллиативного лечения не получали бисфосфонаты (таблица 4.2). Приведенные данные указывает на то, что у больных контрольной группы статистически значимые различия были выявлены лишь по шкале ФФ ($p=0,01$)

Таблица 4.3. - Показатели качества жизни (опросник EORTC QLQ-C30) после лечения (Me [25q; 75q])

Название шкал	Основная группа (n=46)	Контрольная группа (n=49)	p
ОСЗ	50,0 [40,0; 50,0]	42,0 [33,0; 50,0]	<0,05 (0,021)
Усталость	44,0 [33,0; 70,0]	55,0 [40,0; 70,0]	>0,05 (0,053)
Тошнота, рвота	0,0 [0,0; 17,0]	17,0 [0,0; 33,0]	>0,05 (0,063)
Боль	33,0 [17,0; 50,0]	50,0 [33,0; 67,0]	<0,001 (0,000)
Одышка	33,0 [0,0; 67,0]	67,0 [33,0; 100,0]	<0,001 (0,000)
Бессонница	33,0 [33,0; 67,0]	67,0 [33,0; 67,0]	>0,05 (0,066)
Снижение аппетита	33,0 [0,0; 33,0]	33,0 [0,0; 67,0]	>0,05 (0,400)
Запор, диарея	0,0 [0,0; 33,0]	17,0 [0,0; 33,0]	>0,05 (0,456)
Фин. трудности	36,5 [33,0; 67,0]	67,0 [33,0; 67,0]	<0,05 (0,024)
Физическое функц.	27,0 [20,0; 46,0]	53,0 [40,0; 73,0]	<0,001 (0,000)
Ролевое функц.	33,0 [17,0; 50,0]	50,0 [33,0; 67,0]	<0,001 (0,000)
Когнитивное функц.	17,0 [17,0; 33,0]	33,0 [33,0; 67,0]	<0,001 (0,000)
Эмоцион. функц.	10,0 [8,0; 25,0]	33,0 [17,0; 43,0]	<0,001 (0,000)
Социальное функц.	33,0 [33,0; 50,0]	50,0 [33,0; 60,0]	<0,05 (0,024)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 4.3. по девяти исследуемым шкалам определяются статистически значимые различия, которые приведены ниже в виде рисунков (рисунок 4.1).

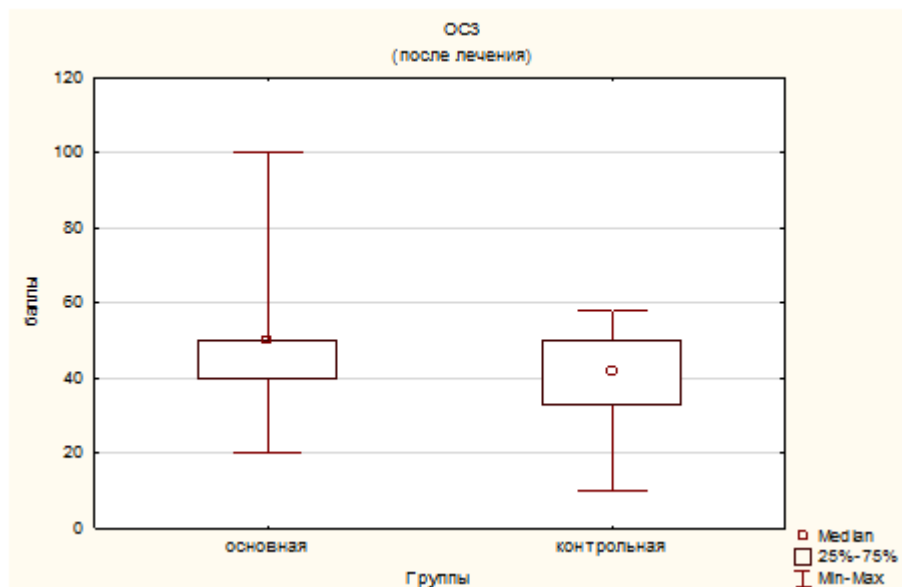


Рисунок 4.1. - Шкала ОСЗ после лечения в обеих группах

При исследовании КЖ приведенные в рисунке 4.1. у больных РМЖ с метастазами в кости после лечения значимое улучшение ОСЗ наблюдается у больных в основной группе, различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$ (0,021)).

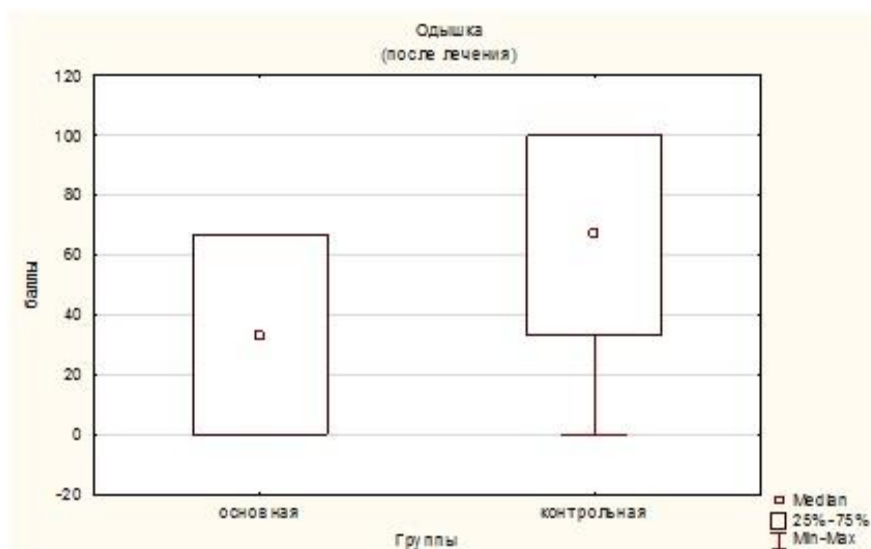


Рисунок 4.2. - Шкала «Одышка» после лечения в обеих группах

Согласно показателям шкалы «Одышка» в рисунке 4.2. после лечения средний показатель составил 33,0 [0,0; 67,0] в основной группе, а в контрольной

67,0 [33,0; 100,0] ($p < 0,001$ (0,0)), что говорит о меньшей частоте случаев одышки, в группе получивших бисфосфонаты.

После лечения показатели шкалы «Финансовые трудности» (рисунок 4.3) в обеих группах больные имели статистически значимые различия: в основной группе средний показатель был ниже 36,5 [33,0; 67,0], чем в контрольной 67,0 [33,0; 67,0], $p < 0,05$.

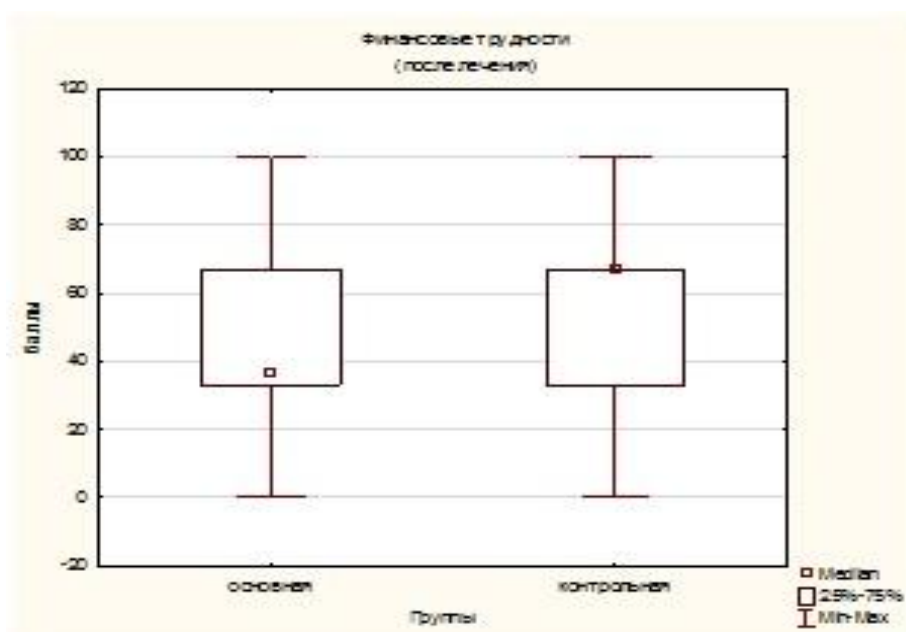


Рисунок 4.3. - Показатель «Финансовые трудности» после лечения.

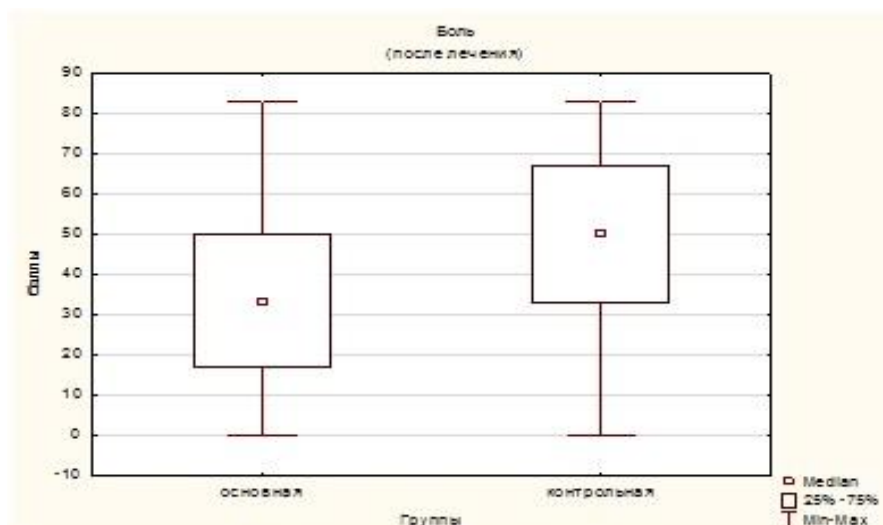


Рисунок 4.4. - Показатели шкалы «Боль» после лечения в обеих группах.

Средняя величина показателей шкалы «Боль» в рисунке 4.4. после лечения в основной группе больных составляла 33,0, в контрольной группе - 50,0, разница между которыми статистически значима ($p < 0,001$).

На рисунке 4.5. можно проследить различия в показателях «Социальное функционирование» в двух группах после лечения: в основной группе медиана его равняется 33,0, в контрольной группе - 50,0. Различия являются достоверными ($p < 0,05$).

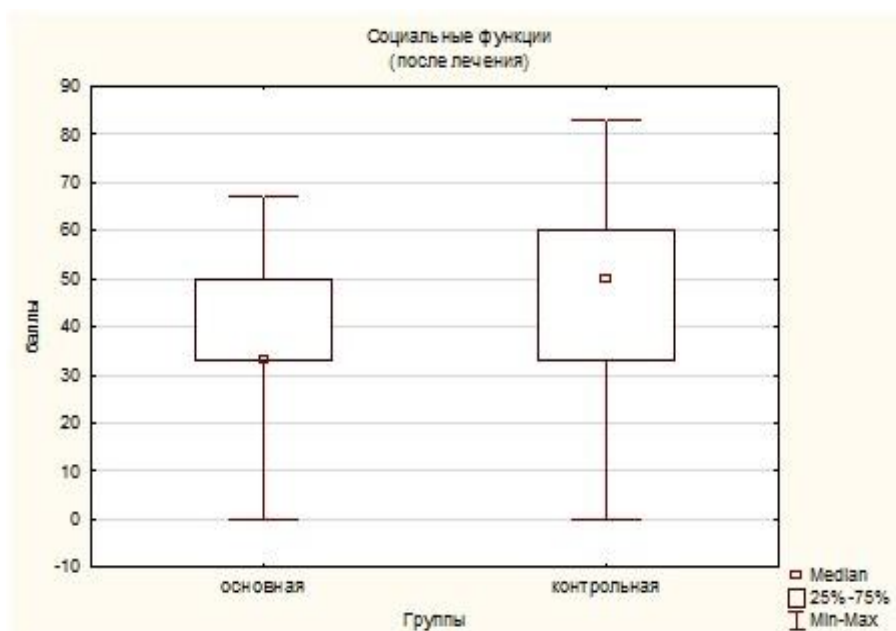


Рисунок 4.5. - Шкала «Социальное функционирование» после лечения.

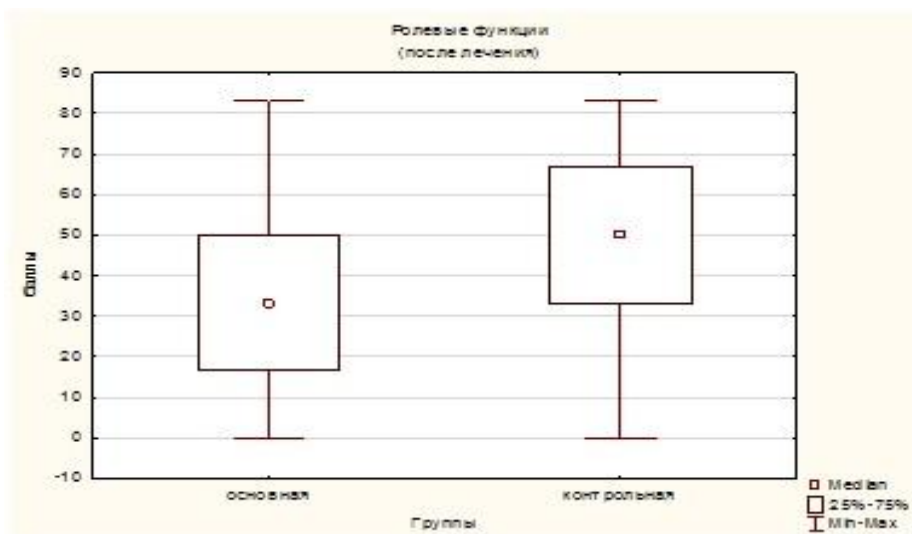


Рисунок 4.6. - Шкала «Рольевое функционирование» после лечения в обеих группах.

Исходя из данных рисунок 4.6, медиана показателей шкалы «Ролевое функционирование» у больных основной группы после лечения составила 27,0. В контрольной группе - 53,0. Статистическая значимость различий результатов достоверна $p < 0,001$.

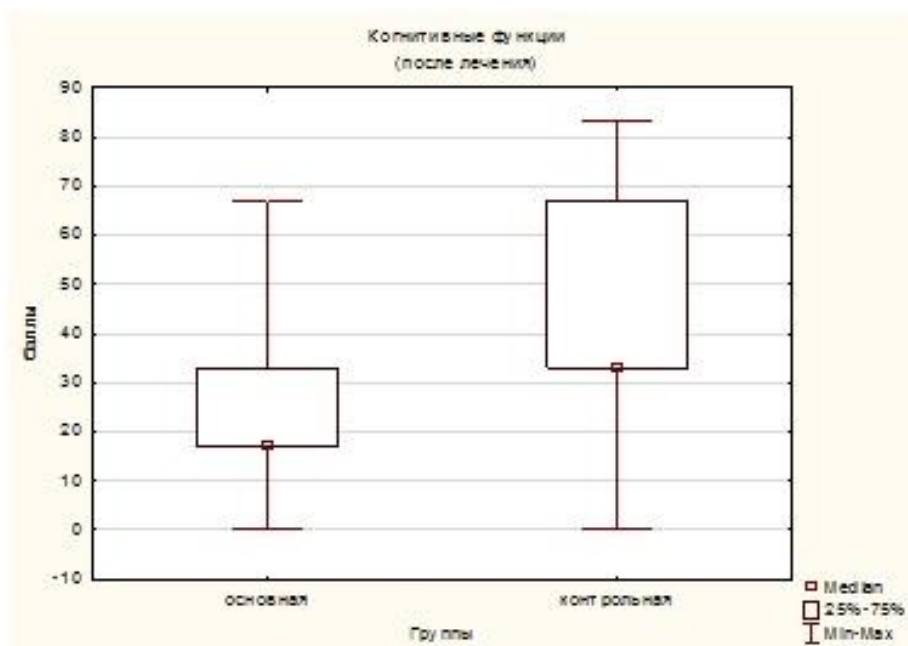


Рисунок 4.7. - Шкала «Когнитивное функционирование» в обеих группах после лечения.

Как видно из рисунка 4.7, после лечения медиана показателей шкалы «Когнитивное функционирование» в основной группе равнялась 17,0, в контрольной группе - 33,0, статистическая значимость различий между группами достоверна $p < 0,001$.

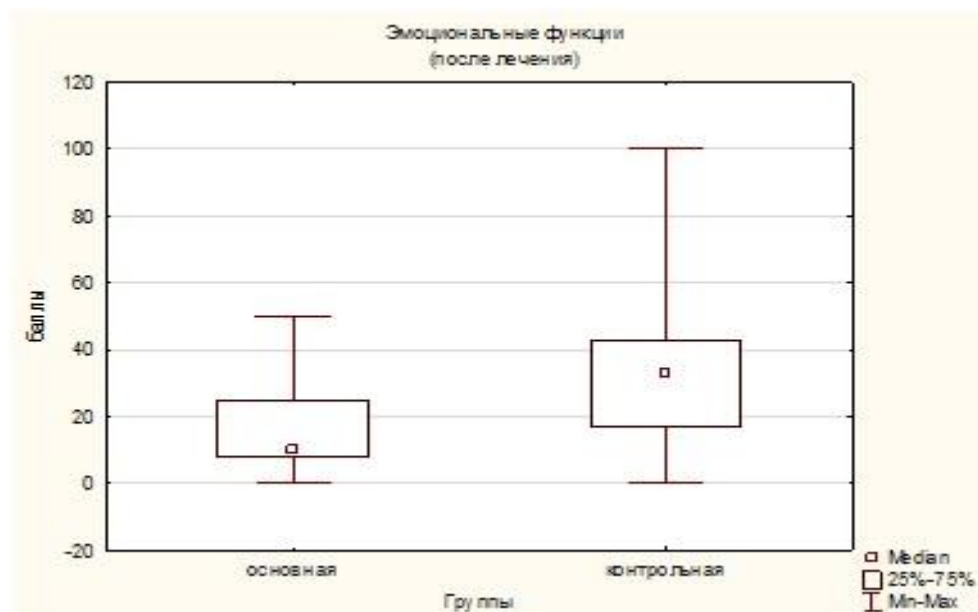


Рисунок 4.8. - Шкала «Эмоциональное функционирование» после лечения.

Как видно из рисунка 4.8. Медиана показателей шкалы «Эмоциональное функционирование» после лечения у больных основной группы составила 10,0, а в контрольной - 33,0, статистическая значимость различий результатов лечения достоверна - $p < 0,001$.

Далее нами исследовано КЖ больных РМЖ с метастазами в кости в основной и контрольной группах с использованием специализированного опросника QLQ BREST 23 для более глубокого анализа социального и эмоционального состояния больных, связанного с перенесенным лечением по поводу РМЖ. Статистическая значимость различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни. В процессе изучения КЖ был проведен опрос пациенток контрольной и основной групп до и после паллиативного лечения по поводу МК. Результаты опроса представлены на рисунке 4.9.

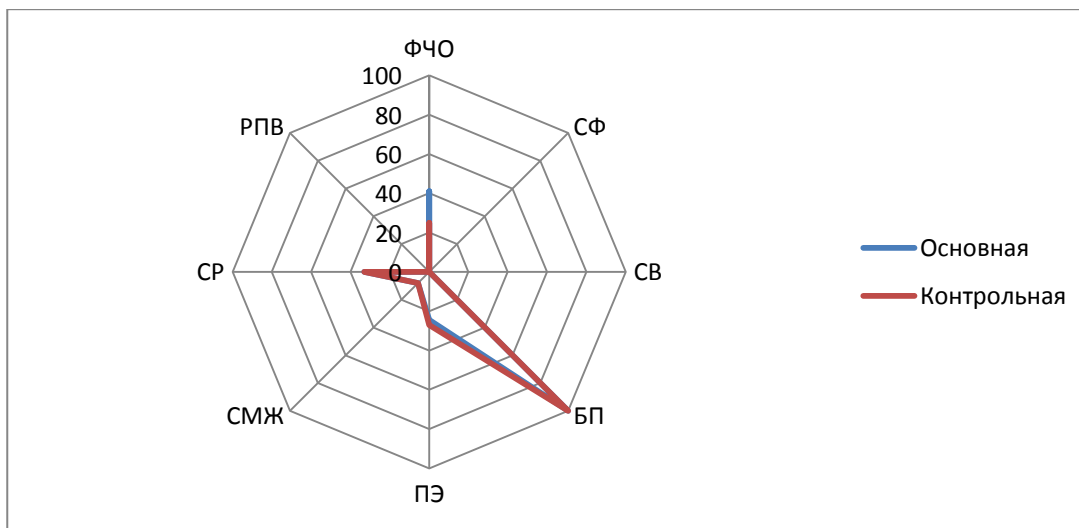


Рисунок 4.9. - Показатели опросника QLQ BREST23 до паллиативного лечения в обеих группах больных РМЖ с МК.

Анализ показателей шкал опросника QLQ BR23 в обеих группах на рисунке 4.9. до лечения не выявил статистически значимых различий в двух группах, за исключением шкалы «Функционирование человеческого организма», чьи показатели в основной группе составили 41,0 бал, а в контрольной – 25 баллов ($P < 0,001$).

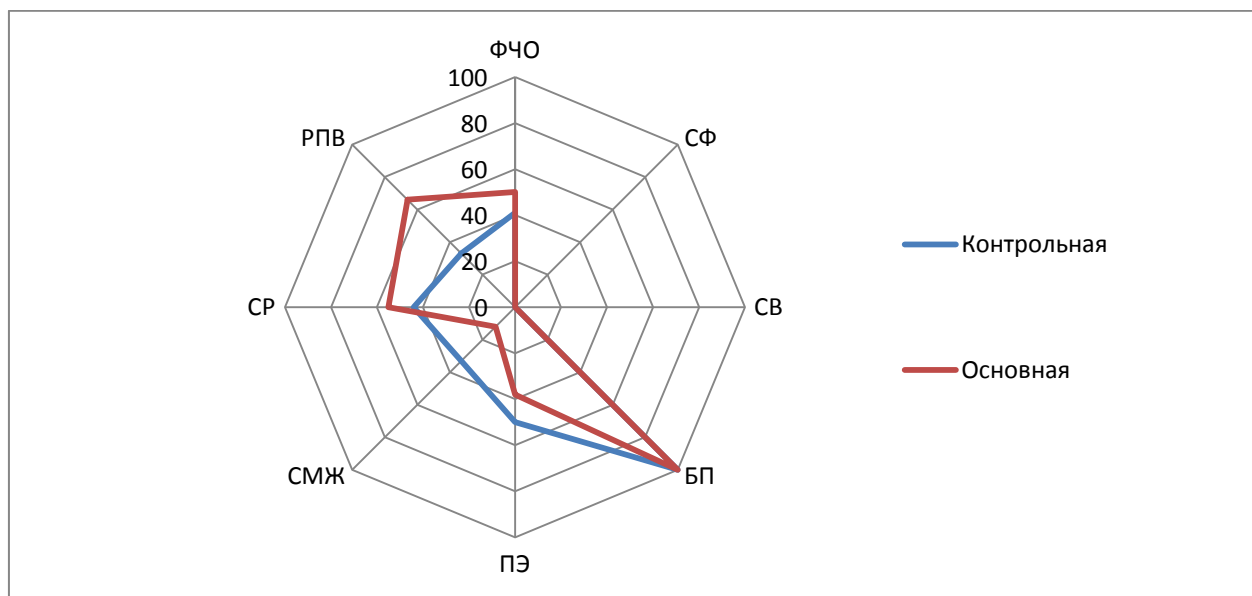


Рисунок 4.10. - Показатели опросника QLQ BREST 23 после паллиативного лечения в контрольной и основной группах больных РМЖ с МК.

По данным из рисунка 4.10. полученные результаты опроса больных в обеих группах после паллиативного лечения имели статистически значимую разницу при сравнении данных по шкале «Функционирование человеческого

организма» в основной и контрольной группах – 55,0 баллов и 41,0 балл соответственно ($p < 0,023$), что указывало на улучшение общего состояния здоровья в основной группе, получивших в комплексе паллиативной терапии бисфосфонаты. По остальным шкалам были отмечены незначительные различия в полученных данных в обеих группах.

При более детальном анализе результатов исследования КЖ согласно опроснику BR23 в основной группе до и после лечения были обнаружены следующие статистически значимые различия: шкала «Побочные явления» до и после лечения – 24,5 и 38,0 баллов; шкала «Симптомы руки» - 33,0 и 55,0 баллов; шкала «Расстройство от потери волос» - 0 и 66,0 баллов соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 4.11).

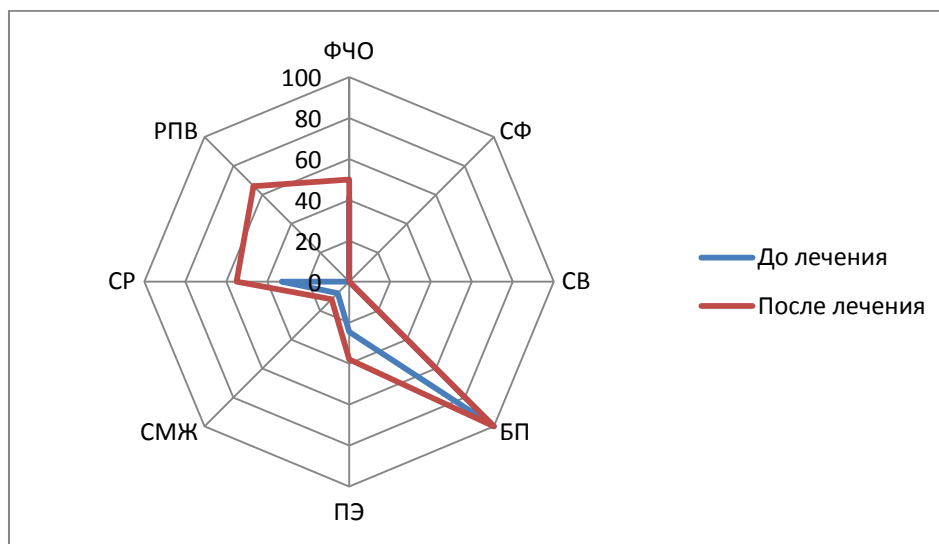


Рисунок 4.11. - Показатели опросника QLQ BREST 23 до и после паллиативного лечения в основной группе больных РМЖ с МК.

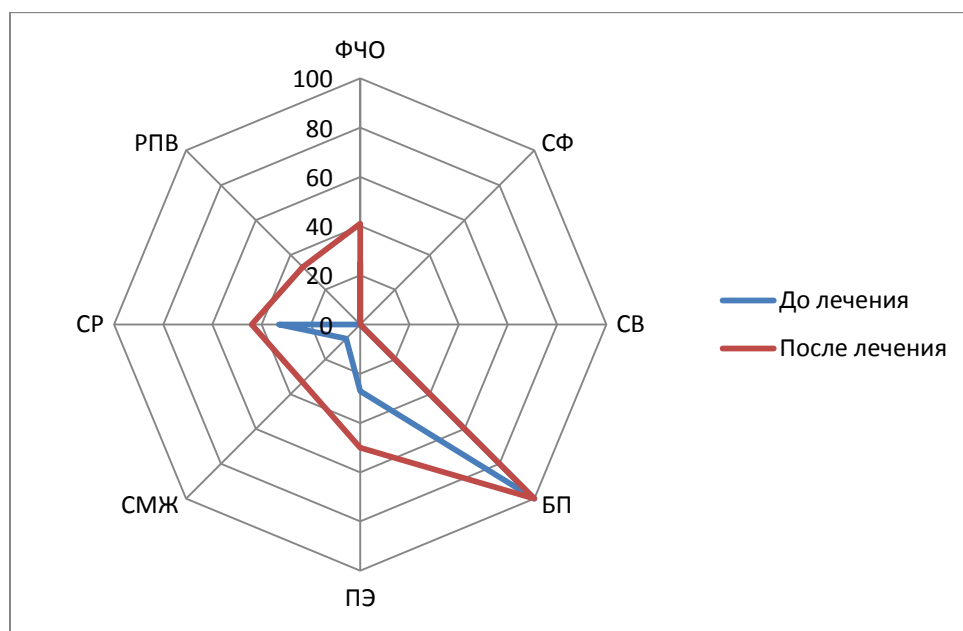


Рисунок 4.12. - Показатели опросника QLQ BREST 23 до и после паллиативного лечения в контрольной группе больных РМЖ с МК.

В контрольной группе до и после лечения выявлены следующие статистически значимые различия: шкала «ФЧО» до и после лечения – 25, и 41,0 балл; шкала «Побочные эффекты» – 27,0 и 50,0 баллов; шкала «Симптомы молочной железы» - 8,0 и 33,0 балла; шкала «Расстройство от потери волос» - 0 и 33,0 баллов соответственно ($p < 0,001$) (рисунок 4.12).

Таблица 4.4. - Показатели КЖ (опросник QLQ-BR-23) в основной (n=46) и контрольной (n=49) группах больных РМЖ с МК

Название шкал	Основная группа		P	Контрольная группа		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Функционирование человеческого организма	41,0[33,0;66,0]	50,0[33,0;66,0]	0,05(0,043)	25,0[8,0;33,0]	41,0[25,0;58,0]	<0,001(0,0)
Сексуальное функционирование	0,0[0,0;16,0]	0,0[0,0;16,0]	0,05(0,113)	0,0[0,0;16,0]	0,0[0,0;16,0]	0,05(0,958)
Сексуальное влечение	0	0,0[0,0;33,0]	0	0	0,0[0,0;27,0]	0
Будущая перспектива	100,0[66,0;100,0]	100,0[66,0;100,0]	0,05(0,560)	100,0[66,0;100,0]	100,0[33,0;100,0]	<0,001(0,0)
Побочные эффекты	24,5[22,0;33,0]	38,0[33,0;55,0]	<0,001(0,0)	27,0[16,0;33,0]	50,0[38,0;61,0]	<0,001(0,0)
Симптомы МЖ	8,0[0,0;16,0]	12,0[0,0;33,0]	0,05(0,177)	8,0[0,0;16,0]	33,0[16,0;50,0]	<0,001(0,0)
Симптомы руки	33,0[0,0;33,0]	55,0[33,0;66,0]	<0,001(0,0)	33,0[22,0;44,0]	44,0[33,0;66,0]	<0,01(0,009)
Расстройство от потери волос	0,0[0,0;33,0]	66,0[33,0;66,0]	<0,001(0,0)	0,0[0,0;33,0]	33,0[33,0;66,0]	<0,001(0,0)

Примечание: p - статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по T критерию Вилкоксона).

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по U-критерию Манна-Уитни).

В связи с тем, что основной целью изучения КЖ у больных РМЖ с МК была оценка болевого синдрома при метастатическом поражении костных структур организма до и после паллиативного лечения с и без применения бисфосфонатов в контрольной и основной группах, нами также была использована анкета опросник QLQ-MY 20. Оценка результатов лечения проводилась по U-критерию Манна-Уитни (таблица 4.5).

Таблица 4.5. - Показатели КЖ по опроснику QLQ MY20 до лечения (Me [25q; 75q])

Название шкалы	Основная группа (n=46)	Контрольная группа (n=49)	P
Симптомы болезни (СБ)	33,0 [30,0; 61,0]	30,0 [29,0; 52,0]	>0,05 (0,304)
Побочные эффекты (ПЭ)	31,0 [0,0; 32,0]	32,0 [19,0; 32,0]	>0,05 (0,121)
Будущая перспектива (БП)	30,0 [29,0; 30,0]	30,0 [30,0; 31,0]	<0,05 (0,032)
Изображение тела (ИТ)	33,0 [33,0; 66,0]	33,0 [33,0; 66,0]	>0,05 (0,736)

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по U-критерию Манна-Уитни).

Данные таблицы 4.5 указывают на отсутствие значимых статистических различий в обеих группах до лечения.

После проведенного паллиативного лечения в обеих группах были обнаружены следующие изменения в показателях КЖ в основном по двум шкалам опросника QLQ MY20: шкала «Симптомы болезни» в основной и контрольной группах – 37,0 и 30,0 баллов; шкала «Будущая перспектива» - 29,0 и 30,0 баллов соответственно (p<0,001-0,01).

Таблица 4.6. - Показатели КЖ у больных раком молочной железы с метастазами в кости по опроснику QLQMY20 после лечения (Me [25q; 75q])

Название шкалы	Основная группа (n=46)	Контрольная группа (n=49)	P
Симптомы болезни	37,0 [30,0; 52,0]	30,0 [28,0; 38,0]	<0,01 (0,003)
Побочные эффекты	23,0 [0,0; 32,0]	0,0 [0,0; 32,0]	>0,05 (0,521)
Будущая перспектива	29,0 [29,0; 30,0]	30,0 [30,0; 31,0]	<0,001 (0,000)
Изображение тела	33,0 [0,0; 66,0]	33,0 [0,0; 33,0]	<0,05 (0,015)

Примечание: P – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по U-критерию Манна-Уитни).

Приведенные данные в таблице 4.6. и рисунках 4.13, 4.14, 4.15. указывают на явное улучшение функционирования костно-суставной системы у больных,

получавших в комплексе паллиативного лечения неспецифические противоопухолевые лекарственные средства.

Рисунок 4.13. - Показатели КЖ у больных РМЖ с МК в основной и контрольной группах по показателю «Симптомы болезни» после лечения, опросник QLQ MY20

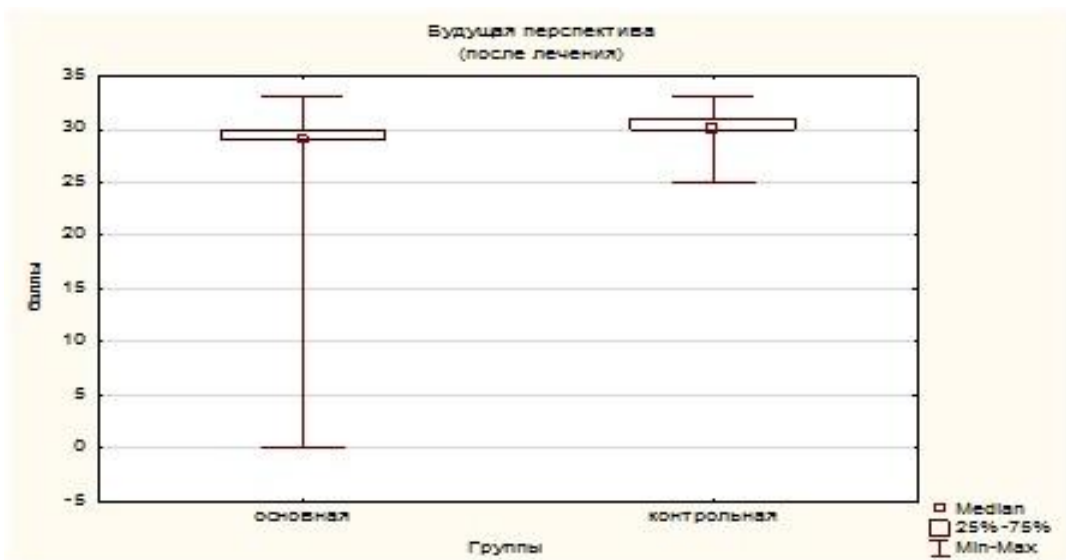
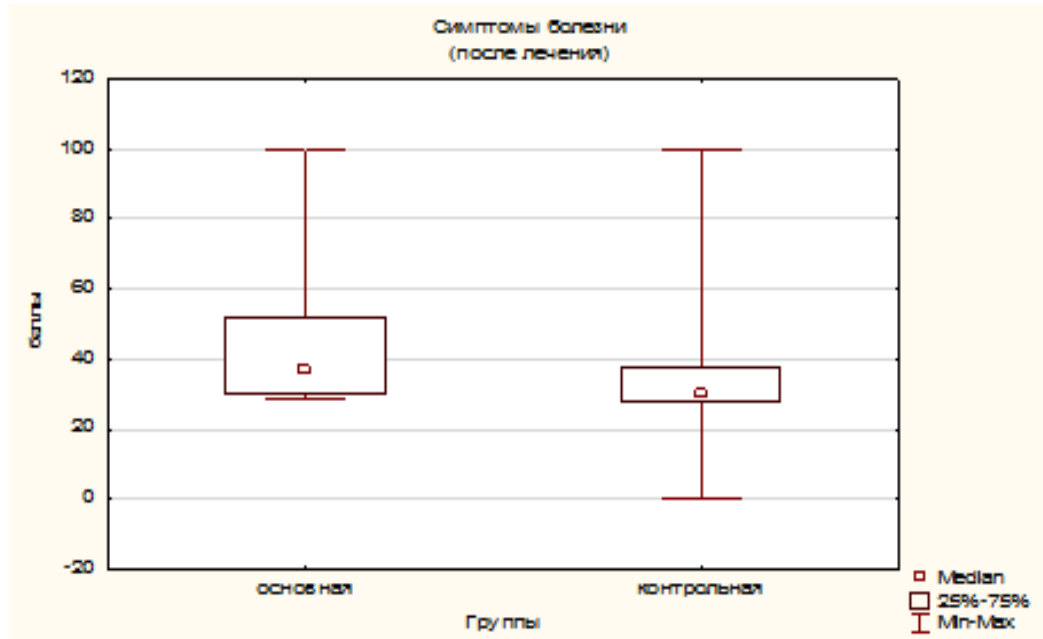


Рисунок 4.14. - Показатели КЖ у больных РМЖ с МК в основной и контрольной группах по показателю «Будущая перспектива» после лечения, опросник QLQMY20

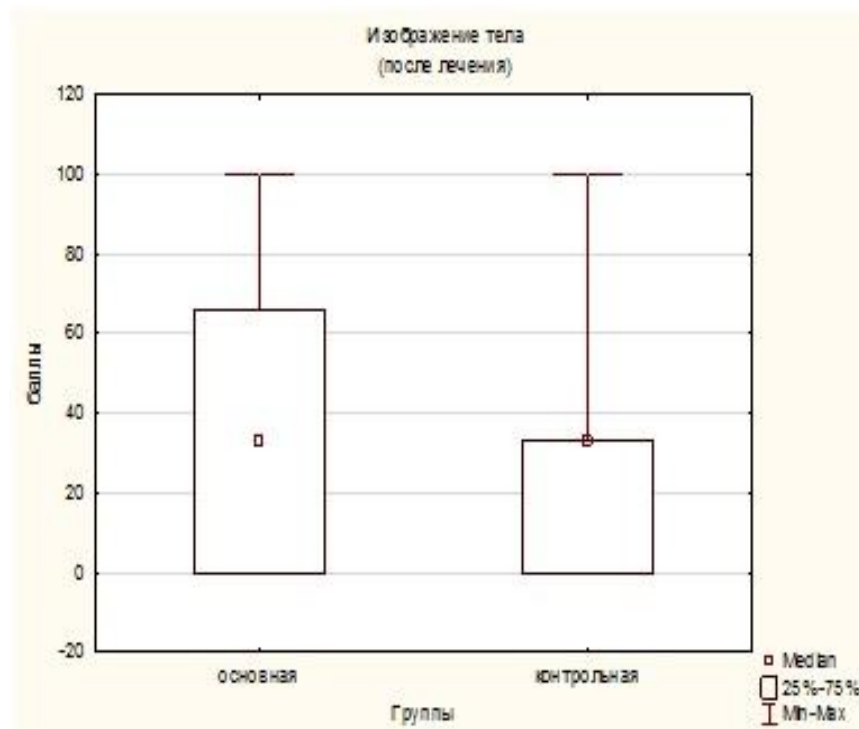


Рисунок 4.15. - Показатели КЖ у больных РМЖ с МК в основной и контрольной группах по показателю «Изображение тела» после лечения, опросник QLQMY20.

Таким образом, проведенный анализ КЖ по трем опросникам EORTC QLQ-C30, QLQ-BREST23, EORTC QLQ-MY20 позволил оценить состояние психо-эмоционального, социального и физического функционирования до и после проведенного комплексного паллиативного лечения по поводу РМЖ с МК. При этом до лечения в обеих группах ОСЗ варьировал от 42,0 до 50,0 баллов, что указывало на неудовлетворительное общее состояние больных. Также, основными жалобами больных до лечения в обеих группах являлись: усталость, бессонница и боль. После паллиативного лечения РМЖ с МК выявленные статистически значимые различия по шкалам ОСЗ, Б, О, ФТ, ФФ, РФ, КФ, ЭФ, СФ указывали на более высокую эффективность применения бисфосфонатов в комплексном лечении костных метастазов.

Более детальный и специфический подход в исследования КЖ у данных больных после лечения согласно опросникам QLQ-BREST23 и EORTC QLQ-MY20 выявил улучшения по шкале «ФЧО» в обеих группах, причем в основной группе данный показатель был статистически значимо

выше. Также в шкалы «Побочные эффекты» баллы в основной группе были статистически достоверно ниже по сравнению с контрольной – 38,0 и 50,0 баллов соответственно. Отмечено явное улучшение функционирования костно-суставной системы у больных, получавших в комплексе паллиативного лечения неспецифические противоопухолевые лекарственные средства исходя из данных опросника EORTC QLQ-MY20.

Обсуждение результатов

По мнению ряда авторов F. Saad., Fleish H., A.Gennari в структуре общей онкологической заболеваемости на долю РМЖ в США и Западной Европе – 25-30% от всех новых случаев рака у женщин и 18-20% от всех смертей при опухолях у женщин [145, 161, 190, 193].

По данным Семиглазова В.Ф. в России каждый год выявляется более 52 тыс. новых случаев РМЖ, при этом прирост за 5 лет составил 13.4% [23, 78, 96, 97, 100, 136, 193].

Ежегодно отмечается неуклонный рост данного заболевания во всем мире на 1-2% [2].

Согласно данным WHO Cancer Facts, 2011 ежегодно в мире диагностируется до 1,3 млн. новых случаев РМЖ [155].

данным Агентства по статистике при Президенте Республики Таджикистан за 2017 год пик этой патологии приходится на женщин в возрасте 50-60 лет, но 30-45% пациенток, заболевших этой формой рака, находятся в возрасте 60 лет и старше.

Согласно приведенным данным ряда авторов Поздеева Н.А., Стенина М.Б., Coleman R.E., Gennari A по уровню смертности от рака молочной железы лидирующие места занимают страны Дания, Ирландия, Голландия (25,5-26,9 на 100 тыс. населения). В странах Западной Европы и Северной Америки РМЖ является ведущей причиной смерти женщин 35–54 лет (20,0 на 100 тыс. населения), а после 55 лет – второй причиной после сердечнососудистых заболеваний [78,101, 134,190].

Таджикистан относится к странам, в которых регистрируется относительно низкая заболеваемость населения злокачественными новообразованиями. Так, по данным ВОЗ (2009), заболеваемость раком всех локализаций составила 36,6 на 100 тыс. В 2010 г. первое ранговое место занял РМЖ с удельным весом 23,1%, второе – РШМ - 17,5% [107] и оказалась намного ниже, чем в соседних странах: в Туркменистане – 67,6, Узбекистане – 67,7 и Кыргызстане – 83,1 соответственно [12]. Однако, по

данным отечественных исследователей (Умарова С.Г., 2014), за период 2002-2010 гг. на территории Таджикистана зарегистрировано 5447 женщин с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования репродуктивной системы, из них больных раком молочной железы (РМЖ) – 2411 (44,3%).

По статистическим данным агентства при Президенте РТ за период с 2012 по 2016 годам выявлено 2243 случаев из них: I-II стадию составило 1649 больных; в III стадии было зарегистрировано 293 случаев; в запущенной IV стадии состояло 301 больных. Число умерших женщин, от РМЖ за 2012 - 2016гг. составило 1302 случаев [107].

По данным некоторых отечественных и зарубежных авторов Калантаев Д.Б, Coleman R.E и др. основной причиной смерти больных РМЖ является метастазирование. Среди всех случаев метастазирования РМЖ наиболее часто поражаются костная ткань. Костные метастазы являются частым осложнением рака, возникающее у больных в поздних стадиях РМЖ [44, 50, 135,141,158,166].

В нашей работе изучение механизмов метастазирования не являлось нашей целью. Первым клиническим проявлением повреждения костей является боль, которая усиливается и вызывает страдания у больного [16, 46, 123]. По данным Кондратьев В.Б и Bilezikian J.P патологические переломы наблюдаются приблизительно у 25% больных РМЖ с метастазами в кости [46, 122]. При метастазах в кости химиотерапию проводят в основном при наличии гормонорезистентности опухоли. В руководстве по химиотерапии опухолевых заболеваний под. ред. Переводчиковой Н.И. приводятся основные режимы химиотерапии диссеминированного (метастатического) РМЖ [77, 82, 131, 138, 146, 173, 186, 196]. Другим методом лечения является лучевая терапия. Ее можно проводить параллельно с химио - или гормонотерапией. Используют укрупненное фракционирование дозы, подводя РОД = 4-5 Гр и СОД = 24-30 Гр за 5-6 дней.

По мнению Лубенец Э.Н., и Редди Т.Г лучевая терапия может быть и самостоятельным методом лечения метастазов РМЖ в кости в случае возможности включения в объем облучения всех зон поражения [55, 82]. Объективный эффект применения тамоксифена при метастазах РМЖ в кости колеблется от 27 до 70% [41, 87, 89, 91, 93, 101, 159]. Паллиативном лечении больных с метастазами в кости, особенно остеолитического характера, открывает использование бисфосфонатов [86]. Бисфосфонаты позволяют у больных с множественными остеолитическими метастазами в короткие сроки получить уменьшение болевого синдрома, уменьшение количества патологических переломов, улучшение самочувствия [45, 46, 148, 149]. Улучшение показателей качества жизни больных злокачественным заболеванием является одной из приоритетных задач онкологов на современном этапе [68, 69, 153, 179].

С учетом вышеизложенного, проведение исследования по возможности оптимизация (усовершенствование) методов лечения РМЖ с метастазами в кости, и анализ клинически значимых прогностических факторов, является весьма актуальным. Научных исследований в данном направлении до настоящего времени в РТ не проводилось.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** являлось оптимизация (усовершенствование) методов лечения РМЖ с МК с учетом прогностических факторов.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить показатели заболеваемости и смертности больных РМЖ
2. Анализировать результаты комплексного и комбинированного лечения больных РМЖ, частоту и сроки возникновения костных метастазов, прогностические факторы.
3. Проанализировать эффективность комплексного паллиативного лечения рака молочной железы с метастазами в кости с применением бисфосфонатов у больных РМЖ с метастазами в кости.

4. Изучить качество жизни и выживаемость больных РМЖ с метастазами в кости при помощи опросников EORTC Модуль миелома (QLQ-MY20), QLQ-30 (версия 3.0), а также QLQ – BR23, а также разработать современную схему оказания паллиативной помощи с применением бисфосфонатов.

В исследовании использованы данные 95 больных с верифицированным заболеванием «раком молочной железы», состоящие на учете и получавшие лечение в ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (ГУ РОНЦ МЗ СЗН РТ) за 2004-2015гг, у которых в последствии отмечалось генерализация процесса в виде метастазирования в кости. Возраст пациенток варьировал от 20 до 70 лет. Средний возраст пациенток составил 43,8 лет.

По данным Аксель Е.М., в 2010 г. в России средний возраст женщин с диагностированным РМЖ, составил 60,2 года [5]. А в соседних странах Средней Азии в 2007 году: в Кыргызстане средний возраст больных РМЖ составил 53,6 года; в Узбекистане - 52,1 года, [32].

Было выявлено, что основная часть больных - 65 (68,4%) женщин приходилась на репродуктивный возраст. На возрастной период пре- и менопаузы приходилось 30 (27,4%) пациенток. Инфильтративно – протоковая аденокарцинома верифицирована - у 41(43,15%) женщин, инфильтративно-дольковая - у 27(28,4%). Согласно литературным данным, так же отмечается преобладание инфильтративно–протоковой аденокарциномы МЖ.

Большинство больных при поступлении 34 (35,8%) пациентки имели IIIa стадию распространения опухолевого процесса, IIIb - 27 (3, 27). IVb стадию имели 18(18,9%) пациенток. Комплексную терапию (Операция+АТГТ+АПХТ+Гормонотерапия) получили 52(54,8%), 36(41%) пациенток получили комбинированное лечение (НПХТ+операция+АПХТ), и симптоматическое лечение - 7(7,4%) пациенток. Следует отметить, что

большее количество 35 (36,8%) больных перенесли радикальную мастэктомию по Мадену и Пейти-Диссону, 23 (24,2%) больных в плане хирургического лечения была выполнена оварэктомия.

Несмотря на проводимую специализированную терапию, у 88(92,6%) из 95 больных местно-распространенным раком молочной железы (МР РМЖ) была установлена генерализация опухолевого процесса в виде метастазирования в кости. У 7(7,4%) пациенток метастатическое поражение костей было обнаружено уже при первичном обращении.

С целью паллиативного лечения пациентки получали химиотерапевтическое (CAF, FAC, AC, APtx, CMF, CPtx), лучевое, гормональное, неспецифическое противоопухолевое лечение (бисфосфонаты). Результаты лечения оценивались согласно результатам опроса о качестве жизни согласно опросникам EORTC QLQ-C30 (version 3.0), QLQ MY20, QLQ BR23 и показателям выживаемости по методу Каплан-Майера.

В третьей главе изучены и представлены данные о заболеваемости РМЖ за 2004 и 2014гг. В 2004 году на долю РМЖ приходится 11% больных, а в 2014 - 15% от всех видов злокачественных новообразований женского населения, что свидетельствует об увеличении заболеваемости РМЖ, что также отмечалось в странах СНГ [12]. Согласно отчетным формам №7 и 35 в показателях заболеваемости РМЖ за 13 лет (2004-2017гг.) выявилась тенденция к увеличению числа впервые выявленных больных - с 7,1 в 2004 году, до 10,6-11,2 на 100 тыс. населения в 2015-2017гг.

По данным российских ученых (Аксель Е.М., 2012; Пак Д.Д., 2010), средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ в 2009 г. составил 60,5 лет. Грубый показатель заболеваемости за 1999-2009 гг. вырос с 57,42 до 71,22 (на 24,78%) на 100 тыс. населения, среднегодовой темп прироста составил 2,24%. В 2010г., в России, РМЖ составил 20,1% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди женщин [6, 31,].

Так же были изучены показатели смертности от РМЖ в республике среди женского населения за 2004-2017 года. Полученные данные свидетельствуют о неоспоримом росте данных показателей. Наиболее низкий показатель смертности встречался в 2006 году и составил 3,8 на 100 тыс. женского населения. Самые высокие показатели смертности от РМЖ отмечены в 2011 (7,8 на 100 тыс. женского населения) и 2016 (7,4 на 100 тыс. женского населения) годах. По результатам исследования Rochi H., а также в рандомизированном исследовании Mason M.D основанном на анализе 489 больных РМЖ с метастазами в кости, медиана выживаемости составила 24 месяца, а при метастазах в печень - лишь 3 месяца [165, 174, 184].

В США ежегодно по этой причине умирает 350000 человек. [130, 134, 135, 182, 184].

Также были изучены результаты комбинированного и комплексного лечения больных РМЖ и частота и вариант прогрессирования заболевания.

У пациентов получивших комплексную терапию по схеме НАПХТ+операция+АТГТ+АПХТ наиболее часто отмечалось прогрессирование заболевания, которое выражалось в появлении костных метастазов – 25,3% случаев. В 22,1% случаев метастазы в кости возникали у больных получивших терапию по схеме НАТГТ+операция+АПХТ+антиэстрогены (тамоксифен, фарестон).

В результате изучения факторов, влияющих на прогноз заболевания, было выявлено, что размер первичной опухоли при РМЖ может служить прогностическим фактором, так как более половины исследуемых больных (53,65%) с МК изначально имели размеры злокачественного образования более 5см.

Морфологический вариант опухоли, по мнению ряда авторитетных ученых, является одним из основных прогностических факторов в исходе заболевания. В этой главе показана связь гистологического типа опухоли у исследуемых больных, имевших прогрессию заболевания в виде МК после проведенного комплексного и комбинированного лечения. У 42/71 (59,15%)

пациенток гистологическим типом первичной опухоли являлась инфильтративно-протоковая аденокарцинома.

В.И. Кулаковы и его соавторами в национальном руководстве по гинекологии (2009) приводятся результаты изучения механизма возникновения метастазов в кости. По их мнению, двустороннее удаление придатков матки способствует ускорению процессов остеопороза. В результате стремительно развивающегося остеопороза костей раковые клетки через ток крови попадают в уязвимые места поражённой кости, инмплантируясь, начинают процессы разрушения костной целостности. Однако, в нашем исследовании, мы не обнаружили связь между проведенной тотальной оварэктомией, имевшая место у 24,2% больных с МК, не являлась прогностическим фактором в прогрессировании процесса в виде метастазирования в кости.

В то же время, при оценке выживаемости оказалось, что из числа больных, которые подвергались оварэктомии, до одного года прожили 87%, 3 года жили – 13%, 5-летний рубеж не преодолела ни одна пациентка. Из пациенток, неподвергающихся хирургической кастрации, 1 год прожили 83,3%, 3 года прожили 12,5% женщин, 5 лет жили 4,2% больных. Исходя из указанных выше данных, мы не обнаружили достоверно значимой разницы в показателях динамической выживаемости больных между двумя группами в зависимости от гормонального статуса.

Исследование частоты возникновения метастаза/ов в кости в зависимости от локализации первичного очага в ткани молочной желез/ы показало, что наиболее часто поражался верхний наружный квадрант левой молочной железы – 24,2%. Реже поражались левый верхний – 12,6%, верхний наружный квадрант правой молочной железы, первичное поражение переходной складки встречалось лишь в одном случае (слева). Разница между частотой поражения правой и левой молочной желез составила 17,8%.

Нами анализированы показатели выживаемости пациенток, получивших в плане комплексного паллиативного лечения бисфосфонаты,

которые были разделены на три подгруппы: 1 группа (15 человек) – пациентки с сохраненной яичниковой функцией, 2 группа (24 человека) – пациентки в менопаузальном возрасте, 3 группа (7 человек) – пациентки подвергшиеся овариэктомии.

Наиболее высокие показатели выживаемости отмечены в группе пациенток находившихся в менопаузальном возрасте: 12 месяцев жили 58%, 20 месяцев жили – 25%, и лишь 10% дожили до 78 месяцев.

Сравнение 1-, 3-, 5-годовой динамики дожития больных РМЖ с МК, показало, что 3 года и более прожили 5 больных с ОМК и 3 - с ОМК с мтс в висцеральные органы. 5 лет прожила всего 1 пациентка с ОМК. Неблагоприятным фактором прогноза в показателях дожития у данной категории больных являлись множественных метастазы в костях с метастазированием во внутренние органы.

В плане паллиативного лечения 95 больных РМЖ с МК за период с 2011 по 2015 года, наряду со стандартными методами лечения, изучена эффективность неспецифической противопухоловой терапии (золедроновая кислота по схеме 4мг/100мл каждые 28 дней в течение года). Эффективность лечение больных РМЖ с МК оценивалась по субъективным ощущениям больных в связи с изменениями их общего состояния, интенсивности болевого синдрома, активности в течение дня, не опираясь на данные объективным методов исследования.

Анализ выживаемости больных РМЖ с МК с момента обращения показатели одногодичной выживаемости в основной группе (получивших бифосфонаты) составили 65%, 3 года прожили 20% больных, пятилетний рубеж пережили 15% исследованных больных. В контрольной группе из 49 больных один год прожили 95,9%, 3 года – 4,1% пациенток, ни одна пациентка не пережила пятилетний рубеж.

При изучении выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости с момента обнаружение метастазов до последней явки выяснилось, что в основной группе до 12 месяцев прожили 80% больных, в то время как в

контрольной группе за данное время умерло 95,9% пациентов. В основной группе до 36 месяцев прожили 20% больных, а в контрольной группе 4,1% пациентов. От 36 до 78 месяцев в основной группе прожили 15% пациенток, тогда как до указанного времени в контрольной группе в живых не осталось ни одной больной.

Четвертая глава посвящена изучению качества жизни больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от проводимой терапии. Используются опросники оценки качества жизни, разработанные группой ученых Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC Quality of Life Study Group) – EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, а также QLQ – BREST 23. Дана оценка качества жизни 49 больных из контрольной группы и 46 пациенток из основной группы.

Таким образом, проведенный анализ КЖ по трем опросникам EORTC QLQ-C30, QLQ-BREST23, EORTC QLQ-MY20 позволил оценить состояние психо-эмоционального, социального и физического функционирования до и после проведенного комплексного паллиативного лечения по поводу РМЖ с МК.

Согласно результатам опросника EORTC QLQ-C30, общий статус здоровья, функциональные шкалы не имели статистически значимой разницы до и после лечения бисфосфонатами. Однако, среди симптоматических шкал имелись статистически достоверные различия по следующим показателям: усталость ($p=0,012$), тошнота/рвота ($p=0,019$), бессоница ($p=0,027$).

Изучению КЖ в контрольной группе до и после плане паллиативного лечения без применения бисфосфонатов, выявило статистически значимые различия лишь по шкале ФФ ($p=0,01$).

Сравнение показателей КЖ после лечения в обеих группах показало статистически значимое улучшение последних в основной группе по девяти шкалам: ОСЗ, Боль, Одышка, Финансовые трудности, Физическое функционирование, Ролевое функционирование, Когнитивное

функционирование, Эмоциональное функционирование, Социальное функционирование.

При этом до лечения в обеих группах ОСЗ варьировал от 42,0 до 50,0 баллов, что указывало на неудовлетворительное общее состояние больных. Также, основными жалобами больных до лечения в обеих группах являлись: усталость, бессонница и боль. После паллиативного лечения РМЖ с МК выявленные статистически значимые различия по шкалам ОСЗ, Б, О, ФТ, ФФ, РФ, КФ, ЭФ, СФ указывали на более высокую эффективность применения бисфосфонатов в комплексном лечении костных метастазов.

Более детальный и специфический подход в исследования КЖ у данных больных после лечения согласно опросникам QLQ-BREST23 и EORTC QLQ-MY20 выявил улучшения по шкале «ФЧО» в обеих группах, причем в основной группе данный показатель был статистически значимо выше. Также баллы шкалы «Побочные эффекты» в основной группе были статистически достоверно ниже по сравнению с контрольной – 38,0 и 50,0 баллов соответственно. Отмечено явное улучшение функционирования костно-суставной системы у больных, получавших в комплексе паллиативного лечения неспецифические противоопухолевые лекарственные средства исходя из данных опросника EORTC QLQ-MY20.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Доля РМЖ в структуре общей онкологической заболеваемости в 2014 году составила 39%, высокие показатели наблюдаются в возрастных группах 35-64 лет, а пик приходится на возраст 45-54 года. Показатель заболеваемости РМЖ варьировал с 7,1 на 100 тыс. населения в 2004 году до 11,2 на 100 тыс. населения - в 2017г. Наиболее низкий показатель смертности встречался в 2006 году - 3,8%, наиболее высокий в 2011г который составило 7,8% на 100 тыс. женского населения [3-А, 7-А].
2. 57,9% пациентов РМЖ с МК первоначально получили комплексную терапию и 34,7% получили комбинированное лечение. Среднее значение сроков появления метастазов после специального лечения РМЖ составило 10,1 месяцев, и варьировало от 1 до 50 месяцев [6-А, 7-А, 8-А].
3. Анализ факторов прогноза выявил наиболее значимые из них: возраст 40-49 лет, оварэктомии не влияла на частоту метастазирования и ухудшала выживаемость больных, локализация первичного очага в верхнем наружном квадранте левой молочной железы, размер первичной опухоли 5 см в наибольшем измерении, гистологический вариант «инфильтративно-протоковый рак», отсутствие влияние протокола лечения на частоту метастазирования, наличие метастазов в 3-5 лимфатических узлах [1-А, 3-А].
4. Эффективность комплексной паллиативной терапии РМЖ с МК была выше в группе больных с включением бисфосфонатов, которая выражалась в увеличении показателей общей пятилетней выживаемости на 15%. Наиболее высокие показатели выживаемости имели пациентки, достигшие менопаузального возраста на момент выявления основного заболевания (12 месяцев жили 58%, 20 месяцев – 25%, и лишь 10% дожили до 78 месяцев). Пациентки после оварэктомии в плане

комплексного/комбинированного лечения, год жили 30%, до 18 месяцев не дожила ни одна [3-А].

5. Статистически значимое улучшение КЖ согласно опроснику QLQ-30 после паллиативного лечения с применением бисфосфонатов отмечалось по шкалам ОСЗ, Боль, Одышка, Финансовые трудности, ФФ, РФ, КФ, ЭФ, СФ; по шкалам ФЧО, БП, СМЖ согласно опроснику QLQ-BR23; по шкалам «Симптомы болезни» и «Будущая перспектива» согласно опроснику QLQ-MY20 в основной группе [1-А, 8-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Применение бисфосфонатов в дополнение к гормоно - и химиотерапии в паллиативном лечении РМЖ с МК улучшает показатели качества жизни больных и выживаемости.
2. Выполнение овариэктомии в процессе комплексного/комбинированного лечения РМЖ без иммуногистохимического исследования на наличие рецепторов к стероидным гормонам в опухоли, неоправданно в связи с ухудшением показателей выживаемости и качества жизни пациенток в процессе паллиативной терапии по поводу МК.
3. Целесообразно сочетание бисфосфонатов с химиотерапией в комплексном лечении больных РМЖ Т3, Т4 с целью снижения риска возникновения МК.

Список литературы

Список использованных источников

- [1]. Абашин С.Ю. Неoadьювантная системная терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы / С.Ю. Абашин // Современная онкология. – 2000. - Т. 2. - № 4. - С. 15-19.
- [2]. Акберов Н.К. Сцинтиграфия скелета в раннем выявлении метастазов рака легких / Н.К. Акберов, С.В. Андриенко, А.В. Ларюков // Казан. мед. журн. - 2002. - Т. 83. - № 1. - С. 31-32.
- [3]. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов / Е.М. Аксель. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2009. - № 1-2. – С. 76-80.
- [4]. Аксель Е.М., Горбачева И.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них в Москве и Санкт-Петербурге. С. 120. 2008 г.
- [5]. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель. // Онкогинекология. – 2012. - № 1. – С.18-23.
- [6]. Алиев М.Д. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости: М.Д. Алиев [и др.]. // Практическая онкология. - 2001. - №1. - С. 1.
- [7]. Андряшкина И.И., Плохов В.Н. Биологические факторы опухоли, определяющие клинические варианты метастазирования рака молочной железы в легкие /Казанский медицинский журнал, 2011, том 92, № 4, с. 497-99
- [8]. Арзуманов А.С. Современная лучевая диагностика и комплексное лечение больных раком молочной железы с высоким риском прогрессирования: автореф. дисс.д-ра мед. наук. /А.С. Арзуманов. - СПб.,2002. – 42 с.
- [9]. Аркадьева Т.В. Приоритетные направления противораковой борьбы в г. Краснодаре: автореф. дисс. д-ра мед. наук / Т.В. Аркадьева. – М., 2000. – 42 с.

[10]. Артамонова Е.В. Применение комбинации карбоплатина, доксорубицина и 5-фторурацила в предоперационном химиолучевом лечении местно-распространенного рака молочной железы// Е.В. Артамонова, Л.В. Манзюк, В.А. Хайленко[и др.]-Русский медицинский журнал. - 2003. - № 26. – С. 1452-1454.

[11]. Артамонова Е.В. Место таксотера в терапии метастатического рака молочной железы // Современная онкология.- 2010 - Т. 12, № 2. -С.38-44.,

[12]. Бажадуг О.Б. Значение выявления микрометастазов в крови и костном мозге у больных раком, молочной железы / О.Б. Бажадуг, Н.Н. Тупицин, С.А. Тюляндин // Современная онкология. Актуальные вопросы клинической онкологии. - 2004. - №4. – Т. 6. - С. 149-150.

[13]. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии) / Л.М. Берштейн. - СПб.: Наука, 1998. – 172 с.

[14] Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47. - № 2. – С. 148-155.

[15]. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. - СПб.: Наука. – 2000. – 52 с.

[16]. Большакова С.А. Комбинация бисфосфонатов и облучение с различными режимами фракционирования дозы в комплексном лечении больных с метастазами в кости рака молочной железы: Автореферат дисс. к.м.н С.А. Большакова. М-2012.

[17]. Бондронат в форме для приема внутрь эффективен у больных с костными метастазами рака молочной железы. Опыт одного центра / Г.В. Вышинская [и др.] // Современная онкология. - 2008. - № 3. - С. 45-49.

[18]. Василенко А.М. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета / А.М. Василенко, Л.А. Захарова // Совр. биол. - 2000. — Т. 12. - № 2. - С. 174-189.

- [19]. Верещагин Г.В., Русаков И.Г. Бондронат в лечении злокачественных новообразований / Г.В. Верещагин, И.Г. Русаков. // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14. - № 14. - С. 1036-1041.
- [20]. Возный Э.К. Адьювантная химиотерапия рака молочной железы: от алкилирующих препаратов и антиметаболитов к антрациклинам и таксанам / Э.К. Возный. // Современная онкология. - 2001. - № 2. - С. 72-73.
- [21]. Вышинская Г.В. Результаты лечения больных раком молочной железы: дис. д-ра мед. наук / Г.В. Вышинская. - М., 2004. - 252 с.
- [22]. Гарин А.М., Барин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. // Москва. Макс-Пресс. – 2010. – 380с
- [23]. Гершанович М.Л. Лекарственная терапия опухолей // Под ред. М.Л. Гершановича, М.А. Бланка. - СПб.: МКА, 2009. - С. 217-232.
- [24]. Гершанович М.Л. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей / М.Л. Гершанович, В.А. Филов, А.А. Акимов // Российский биотерапевтический журнал. - 2004. - № 3. - С. 9-15
- [25]. Герштейн Е.С. Биологические маркеры рака молочной железы: методологические аспекты и клинические рекомендации / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский. // Маммология. - 2005. - № 1. - С. 65-69.
- [26]. Гладилина И.А. Современная стратегия лучевой терапии рака молочной железы / И.А. Гладилина, Г.Д. Монзуль, Ю.В. Ефимкина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2006. - № 4. - С. 71-80.
- [27]. Горбунова В.А. Значение таксанов в лечении рака молочной железы / В.А. Горбунова, Н.С. Бесова. // Вопросы онкологии. - 2004. - № 2. - С. 54-57.
- [28]. Государственный доклад. О состоянии здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Челябинской области в 2005 году. - Челябинск, 2006. - С. 62-64.
- [29]. Гоншина И.П. Место герцептина в онкологической практике / И.П. Гоншина, Е.В. Степанова – Регулярные выпуски РМЖ №11, 2003. - 680с.
- [30]. Д.Д. Пак [и др.]. Исследование TRAP 5B – маркера резорбции костной ткани у доноров и у больных раком молочной железы без метастазов в костях

// Московский научно исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена.

[31]. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и стран СНГ в 2007 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. - 2009. – Т. 20. - № 3 (Прил. 1). - С. 82-92.

[32]. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и странах СНГ в 2009 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 3 (77). – Прил. 1. – 54- 92с.

[33]. Давыдов М.И. Смертность населения России и странах СНГ от злокачественных новообразований в 2009 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2011. - Т. 22. - № 3. (Прил. 1). - С. 93-123.

[34]. Давыдов М.И., 2012; Чиссов В.И., В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году.- М., 2010. – 196 с;).

[35]. Еженедельный опыт применения паклитаксела в лечении больных ранним раком молочной железы О.В. Панамарева. // Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Кавецкого Р.Е. НАН Украины, Киев 2017г. С

[36]. Жукова Л.Г. Принципы лечения рака молочной железы с метастазами в кости / Л.Г. Жукова // Маммология. - 2006. - №3. - С. 30-34.

[37]. Иванова Л.И. Возможности комплексного ультразвукового исследования в дифференциальной лучевой диагностике образований молочных желез: дисс. канд. мед. наук. / Л.И. Иванова. - СПб., 2007. - 198с.

[38]. Иванова В.Г. Таргетная терапия рака молочной железы / В.Г. Иванова, (и др). // Практическая онкология., 2007. - С. 12-15.

[39]. Изменение болевого синдрома при проведение лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы / С.А. Большакова, Е.В. Хмелевский, Н.Ю.

Добровольская, Ю.М. Бычков // Журнал Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.-2012.-Т. 4., №12. С. 84-85.

[40]. Ингибиторы ароматазы в первой линии эндокринотерапии больных метастатическим раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов [и др.]. // Русский медицинский журнал. - 2007. - С. 35-40.

[41]. Исакова М.Е. Симптоматическое / М.Е. Исакова // Русский медицинский журнал. - 2003. - № 11. - С. 653-657.

[42]. Казатова Ю.Д. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы: дисс. канд. мед. наук / Ю.Д. Казатова. - Киргизия, 2006.- 134 с.

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

[44]. Кондратьева А.П. Роль бисфосфонатов в лечении рака молочной железы / А.П. Кондратьева, И.В.Поддубная // Современная онкология. - 2004. - № 2. - С. 63-64.

[45]. Кондратьева А.П. Современные подходы к лечению метастазов в кости / А.П. Кондратьева // Consilium Medicum. – 2000. - Т. 2. - № 4.

[46]. Кондратьева А.П. Современные подходы к лечению метастазов кости / А.П. Кондратьева //Современная онкология. - М.: Медиа медика, 2000. -С. 123-125.

[47]. Корженкова Г.П. Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы / Г.П. Корженкова, А.Б. Лукьянченко, Д.И. Зернов // Маммология. - 2006. - № 1. - С. 39-45.

[48]. Крылов В.В. Радионуклидная терапия при метастатических поражениях костей / В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский, А.Ф. Цыб. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. - 2006. - Т. 51. - № 3. - С. 65-73.

[49]. Кулиева И.Э. Опыт применения резорбты (золендроновой кислоты) при лечении костных метастазов рака легкого// И.Э Кулиева., Т.Д

Корпенко., В.А Горбунова //Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология.-2012.- С. 656.

[50]. Кукушкин М.Л. Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. // М.: Медицина, 2004. – 141 с.

[51]. Летрозол в лечении больных метастатическим раком молочной железы в постменопаузе / В.Н.Плохово (и др). // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении. - М. - 2005. - С. 51.

[52]. Манзюк Л.В. Гемцитабин в химиотерапии некоторых солидных опухолей / Л.В. Манзюк,. // Материалы конгресса ASCO Регулярные выпуски «РМЖ» №11. 2003г. С 636.

[53]. Манзюк Л.В. Современные подходы к системному лекарственному лечению метастазов в кости злокачественных опухолей / Л.В. Манзюк,. //Фарматека.- 2013.-№17.-С.15-19.

[54]. Мелиева Ф.Ю. Патоморфология рака молочной железы женского населения Таджикистана: автореф. дисс. канд. мед.наук: 14.03.02 / Ф.Ю. Мелиева. – Санкт-Петербург, 2012. – 21 с.

[55]. Мерабишвили В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование) /В.М. Мерабишвили. // Вопросы онкологии. - 2011. - Т. 57 - № 5. - С. 609-615.

[56]. Метастастазы в кости рака молочной железы: механизм развития, осложнения, современный взгляд на сочетание бисфосфонатов и лучевой терапии./ С.А. Большакова. //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии №11. г. Москва. 2011г.

[57]. Мирзоева Д.С. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, получавших различные режимы гормонотерапии в зависимости от возраста / Д.С. Мирзоева. Д.З.

Зикирходжаев, С.Г.Раджабова, Ф.Г. Солиев. // Ж. Вестник Авиценны. – 2012. - № 2. – С. 88-92.

[58]. Моисеенко В.М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей / В.М. Моисеенко // Практическая онкология. - 2001. – Т. 1. - № 5. - С. 33-38.

[59]. Молекулярно биологические и биохимические факторы прогноза при раке молочной железы / М.Н. Добренский (и др). – Вестник РНЦРР МЗ РФ №5, 2005г

[60]. МРТ в оценке эффективности лечения отдаленных метастазов рака молочной железы / О.Д Алиева, М.М Асадулаева, М.М. Алиев. // Поволжский онкологический вестник УДК 618., 2012г.

[61]. Наврузов С.Н., Хайрутдинов Р.В., Пулатов Д.А., Алимходжаева Л.Т., Усманов Б.Б. Прогностические факторы и частота метастазирования рака молочной железы в легкие и плевру /Практическая медицина, 2014, 5(81), с. 88-91.

[62]. Нор Г.С. Некоторые демографические и эпидемиологические особенности возникновения рака молочной железы в различных этнических группах населения Крыма / Г.С. Нор [и др.]. // Онкология. – 2010. – Т. 12. - № 2. – С. 122-125.

[63]. Новые подходы в хирургии рака молочной железы. / Е.В. Бит-Сава., В.В. Егоренков (и др). // Практическая онкология. Т.18, №3 – 2017. С 232-243.

[64]. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание /Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. М.: ЗАО "ОЛМА Медиа Групп", 2007. 320 с.

[65]. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастазами в кости с использованием зометы и самария-153 оксабифора /Н.В. Расулова, В.И. Любшин, В.В. Крылов, Д.Т. Арыбжанов, М.Х. Ходжибеков. //Медицинская наука и образование Урала.-2012.-№2.-С. 57-59.

[66]. Обоснование лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости: автореф. дисс. канд. мед, наук / В.В.Коларькова. – Санкт Петербург., 2011г.

[67]. Овчинникова О.А. Возможности препарата Индинол для профилактики и лечения гормонозависимых и гормоннезависимых опухолей молочной железы: автореф. дисс. канд. мед. наук / О.А. Овчинникова. – М., 2010. – 23 с.

[68]. Опыт лечения костных метастазов хлоридом стронция-89 / А.Д. Рыжков, Р.И. Габуня, [и др.]. // Журнал маммология. - 2006. - № 3. - С. 1-6.

[69]. Орлова Р.В. Бисфосфонаты в системе паллиативного лечения костных метастазов / Р.В. Орлова, Н.В. Тюкавина // Материалы VII Российской онкологической конф. – М., 2003.

[70]. Павлов А.Ю. Опыт применения резорбты в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в костях скелета./ А.Ю. Павлов и др. //Сибирский онкологический журнал.-2012.-№3.-С.51.

[71]. Переводчикова Н.И. Бисфосфонаты и их роль в лечении больных с костными метастазами / Н.И. Переводчикова // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т. 14.- С. 1100-1105.

[72]. Переводчиковой Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчиковой., В.А. Горбуновой // Практическая медицина 4-е издание расширенное и дополненное М., 2017.- С. 241-242.

[73]. Переводчиковой Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний: Н.И. Переводчиковой., В.А. Горбуновой // Практическая медицина 4-е издание Москва 2017г. С254-257.

[74]. Плотникова В.Е., Непомнящая Е.М., Григоров С.В. Факторы риска метастатического поражения головного мозга при раке молочной железы / Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013. № 11 (154). Выпуск 22. с. 84-89.

[75]. Поздеев Н.А. Заболеваемость, запущенность, смертность при раке молочной железы на Южно-Уральской железной дороге / Н.А. Поздеев, И.А. Жевлакова, В.Л. Гетманенко // Мат. научно-практ. конф. «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи». – М., 2010. – С. 5-6.

[76]. Поддубная И.В. Колядина Неоадьювантная химиотерапия HER2 положительного рака молочной железы. Практическое руководство Москва 2016г.

[77]. Принципы лекарственного лечения больных диссеминированным раком молочной железы. / Р.В. Орлова, В.М. Моисеенко. //Практическая онкология №2 –Санкт Петербург., 2000г. – 19-21 с.

[78]. Регистрация лекарственных средств России 2014, вып. 22.

[79]. Редди Т.Г. Паллиативная лучевая терапия при костных метастазах / Т.Г. Редди [и др.]. // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2005. - № 2. - С. 60.

[80]. Результаты лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости / Г.В. Вышинская [и др.] // Современная онкология. - 2004. - Т. 6. - № 4. – С. 158-162.

[81]. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова (ред.). 3-е изд., переработанное и дополненное. – М.: Практическая медицина, 2011. - 305 с.

[82]. Рыжков А.Д. Современная тактика системной радиотерапии хлоридом стронция-89 в комплексном лечении больных с метастатическим поражением костей: дисс. д-ра мед.наук: 14.00.14, 14.00.19. /А.Д.Рыжков - М., 2008. – 245 с.

[83]. Семиглазов В.Ф. Адьювантная эндокринотерапия больных раком молочной железы в пременопаузе / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетсель. // Мат. II междунар. ежегодн. конф.: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы. - СПб, 2005. - С. 65-78.

[84]. Семиглазов В.Ф. Нанотехнологии в онкологии // В.Ф. Семиглазов, Р.М. Палтуев, А.С. Ремизов, В.В. Коларькова. // Материалы VIII Международной ежегодной конференции: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы - 2011. - С. 36-41.

[85]. Семиглазов В.Ф. Обоснование стандартов лечения рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев. – СПб., 2007. – 364 с.

[86]. Семиглазов В.Ф. Индивидуализация адьювантной терапии рака молочной железы // В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, В.В. Коларькова и др. // Фарматека № 7 (220). - 2011. - С. 8-13.

[87]. Семиглазова Т.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование новых подходов к лекарственному лечению метастатического рака молочной железы: дисс. доктора.мед.наук. / Т.Ю. Семиглазова. – Санкт-Петербург., 2013. –224 с.

[88]. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы / Под ред. В.Ф. Семиглазова - М.: Медпресс-информ, 2009. - 172 с.

[89]. Семиглазов В.Ф. Адьювантная эндокринотерапии гормон-рецептор положительного РМЖ. // В.Ф. Семиглазов, А.Г. Манихас, В.В. Семиглазов, В.В. Коларькова. // Материалы VIII Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечение рака молочной железы».- 2011.- С.117-134.

[90]. Семиглазов В.Ф. Адьювантное лечение HER2 позитивного рак молочной железы // В.Ф. Семиглазов, (и др). Регулярные выпуски «РМЖ» №2, 2013. – 49с.

[91]. Семенов Н.Н. Метастазы рака молочной железы в кости: Новые возможности в терапии. // Автореферат дисс. д.м.н. Н.Н. Семенов М., 2011.- 11с.

[92]. Семенов Н.Н. Особенности костных метастазов различных солидных опухолей . /Н.Н. Семенов// Саркомы костей, мягких тканей и опухолей кожи.-2011.-№1.-С 11-17.

[93]. Семенов Н.Н/ Эффективность деносумаба при метастазах рака молочной железы в костях Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, т 22 №3 2011г.

[94]. Соколова В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге метастатических опухолей позвоночника после лучевой терапии / В.А. Соколова. // Мат. научно-практ. конф. «Новые технологии в диагностике и лечении рака молочной железы и меланомы кожи». – М., 2010. – С. – 4-5.

[95]. Соколова В.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике и мониторинге метастатических опухолей позвоночника после лучевой терапии: дисс. канд. мед. наук: 14.00.19. / В.А. Соколова. – М., 2009. – 161 с.

[96]. Соцкая Е.А., Петровский А.В., Нечушкин М.И., Бекузарова Н.В., Поддубная И.В. Факторы, влияющие на метастазирование в перестернальные лимфатические узлы при раке молочной железы центральной локализации / Сибирский онкологический журнал. 2009. №6 (36). с. 19-22

[97]. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году/ В.И. Чиссова и др. под ред. В.И. Чиссова – М: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития РФ», 2012. – С. 240.

[98]. Таджибаев С.Н., Поликарпова С.Б., Кочоян Т.М., Мехтиева Н.И., Керимов Р.А., Беришвили А.И. Метастазы рака молочной железы в яичники: выживаемость и факторы прогноза / Опухоли женской репродуктивной системы. 2017. №2. Том 13. с. 27-32..

[99]. Тюландин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы / С.А. Тюландин. // Практическая онкология. – 2000. – № 2. – С. 3-11.

[100]. Тарутинов В.И. Фарестон (Торемифен): многогранность эффекта при предопухолевой и опухолевой патологии / В.И. Тарутинов. // Онкология. – 2010. – Т. 12. - № 2. – С. 14-19.

[101]. Тенденции рака молочной железы в Республике Таджикистан (Заболеваемость, смертность) / С.Р. Расулов., З.Х. Рофиева., К.С. Расулов. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2018 №2. - С. 79-83.

[102]. Тютин Л.А. Возможности динамической контрастной магнитно-резонансной маммографии в диагностике опухолей молочной железы / Л.А. Тютин [и др.]. // Вопросы онкологии. - 2008. - Т. 54. - № 4. - С. 445-451.

[103]. Умарова С.Г. Злокачественные новообразование органов репродуктивной системы у многорожавших женщин Таджикистана: дисс. докт. мед. наук. 14.00.14. / С.Г. Умарова. - Душанбе – 2014. -72 с.

[104]. Хазова Т.В. Способ лечения множественных костных метастазов при раке молочной железы / Т.В. Хазова, Л.И. Корытова, С.Л. Гуло. // Энциклопедия лекарств. – М., 2004. –С. 937-944.

[105]. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. – М, 2009. – 241 с.

[106]. Юрашко К.В. Современные аспекты применения Таксотера при диссеминированном раке молочной железы: дисс. канд. мед. наук: 14.00.14. / К.В.Юрашко. - М., 2009. - 111 с.

[107]. Aaronson, N.K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Modular Approach to Quality of Life Assessment in Oncology / N. K. Aaronson, A. Cull, S. Kaasa, M. Sprangers// Int J Ment Health. - 1994. - 23. - P. 75-96.

[108]. Aaronson, N.K. The European Organization 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 Instr. - 1993. – 85 (5). - P. 365-75.

[109]. Aaronson NK, Cull A, Kaasa S. et al. The EORTC modular approach to quality of life assessment in oncology. // Int J Mental Health. 1994. V. 23. P. 75–96.;

[110]. Assessing treatment response in Metastatic Breast Cancer Shlomit Strulov Shachar, MD, and Hyman B. Muss, MD Breast Cancer Res Treat. Published online 2016.

[111]. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). URL: http://groups.eortc.be/qol/questionnaires_qlqc30.htm

[112]. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma / F. Saad [et al.]. // J. Nat. Cancer Inst. - 2002. – V. 94. – P. 1458–1468.

[113]. Anastasilakis A,D. Circulating activin-A is elevated in postmenopausal women with low bone mass: the three-month effect of zoledronic acid treatment / A,D Anastasilakis // Osteoporos Int. - 2013.

[114]. Abikhzer G, Whole-body bone SPECT in breast cancer patients: the future bone scan protocol ?/ G Abikhzer [et al.]. // Nucl Med Commun. – 2016;37: . – P. 247-253.

[115]. Bertolini A.HER2 status in advanced breast cancer: which option for aromatase inhibitors? // A. Bertolini., G. Scognamiglio., O. Fusco [et al.]. // The Breast. - 2003.- Vol. 12, Suppl. 1.- P. S24.

[116]. Bieche I, Relationship between intratumoral expression of genes coding for xenobiotic-metabolizing enzymes and benefit from adjuvant tamoxifen in estrogen receptor alpha-positive postmenopausal breast carcinoma. I Girault, E Urbain, S Tozlu, R Lidereau. // Breast Cancer Res. 2004;6:R252–R263. doi: 10.1186/bcr784

[117]. Bisphosphonates and bone metastases: current status and future directions / R. Krempien [et al.]. // Expert Rev. Anticancer Ther. – 2005. - V: 5 (suppl. 2). - P. 295-305.

[118]. Bone Targeted Therapies For bone metastasis in breast cancer: / W Razaq. // Journal of Clinical Medicine. - 2013. – №2.-C.176 -187.

[119]. Bone Metastasis Treatment with Bisphosphonates: /Julia Draznin Maltzman, MD and Modified by Lara Bonner Millar, MD Affiliation The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. - 2011.

- [120]. Bone metastasis from breast carcinoma: histopathological-radiological correlation and prognostic features / J.J. James [et al.]. // *Br. J. Cancer.* - 2003. - V. 89. - P. 660-665.
- [121]. Breast cancer, version 4.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. // WJ Gradishar, BO Anderson, R Balassanian et al. // *J Natl Compr Canc Netw.* - 2018; 16: V.310-320.
- [122]. Brufsky A. Integrated analysis of zoledronic acid (ZA) for prevention of aromatase inhibitor associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women (PMW) with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (LET) / A. Brufsky, N. Bundred, K. Coleman. // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2006. - V. 100. - Abs. 107.
- [123]. Calaminus, G. Economic evaluation and health-related quality of life / G. Calaminus, R. Barr // *Pediat. N Blood Cancer.* - 2008. - 50 (5). - P. 1112-5.
- [124]. Cancer risk in women with previous breast cancer / F. Levi [et al.]. // *Ann. Oncol.* - 2003. - V. 14. - No 1. - P. 71-73.
- [125]. Chu E., DeVita V.T. Cancer chemotherapy drug manual. Sudbury, M.A: Jones & Bartlett Publishers, 2011.
- [126]. Cook G J. Imaging bone metastases in breast cancer: staging and response assessment / GJ Cook, GK Azad, V Goh. // *J Nucl Med.* - 2016; 57 (Suppl 1): - P. 27-33.
- [127]. Coleman R.E. Bone metastases from breast cancer and other solid tumors / R.E. Coleman // Educational book. - 37th Annual Meeting ASCO. - 2001. - San Francisco, CA. - P. 152-163.
- [128]. Coleman R.E. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer / R.E. Coleman, P. Smith, R.D. Rubens. // *Br. J. Cancer.* - 1998. - V. 77.
- [129]. Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity / R.E. Coleman // *Clin. Cancer Res.* - 2006. - V. 12 (20 suppl.). - P. 6243s-6249s.

- [130]. Colzani E. Time-dependent risk of developing distant metastasis in breast cancer patients according to treatment, age and tumour characteristics // E. Colzani, AL Johansson, A Liljegren et al // J. Cancer. – 2014;110: . - V. 1378-1384.
- [131]. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis Meng-Ting Chen, He-Fen Sun, Yang Zhao, Wen-Yan Fu, Li-Peng Yang, Shui-Ping Gao, Liang-Dong Li, Hong-lin Jiang, Wei Jin, Scientific Reports volume 7, Article number: 9254 (2017).
- [132]. Cardoso F, Costa A, Norton L/ et al. International consensus guidelines for advanced breast cancer (FBC 1). Breast. 2012; 21: 242-252.
- [133]. Current role of bone scan with phosphonates in the follow-up of breast cancer / L. Maffioli [et al.]. // Eur. J. Nucl. Med. Moll. Imaging. - 2004. - V. 31 (Suppl. 1). - P. 143-148.
- [134]. Diel I.J. Therapeutic value of aredia in treatment of breast carcinoma / I.J. Diel. // Med. Klin. (Munich). - 2000. – V. 15. – No 95 (Suppl. 2). - S. 9-18.
- [135]. Distant metastases of differentiated thyroid cancer: diagnosis, treatment and outcome / M. E. Toubert [et al.]. // Nuclear Medicine Review Central and Eastern Europe. - 2007. – V. 10. - № 2. - P. 106-109.
- [136]. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer / M. Gnant [et al.]. // N. Engl. J. Med. - 2009. - V. 360. - P. 679-691.
- [137]. False negative bone scan therapy in a patient with primary breast cancer: a possible transient phenomenon of bisphosphonate (alendronate) treatment / B. Demirkan [et al.]. // Tumori. - 2005. - V. 9. - No 1. - P. 77-80.
- [138]. Fifteen-year trends in metastatic breast cancer survival in Greece / U. Dafni [et al.]. // Breast Cancer Res. Treat. – 2010. – V. 119. – P. 621.
- [139]. Fleish H. Bisphosphonates in bone disease. // Academic press. — 2000.
- [140]. Goldhirsch A., Winer E.P., Coates A.S. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert consensus on the primary Therapy of Early Breast cancer 2013. Annals of Oncology. 2013; 24: 2206-2223.

[141]. Good clinical response of breast cancers to neoadjuvant chemoendocrine therapy is associated with improved overall survival / S.J. Cleator [et al.]. // *Ann. Oncol.* - 2005. - No 2. - P. 267-272.

[142]. Grant R. Williams, MDa , Ellen Jones, MD, PhDa , Hyman B. Muss, MD Challenges in the Treatment of Older Breast Cancer Patients *Hematology/Oncology Clinics of North America* Volume 27, Issue 4, August 2013, Pages 785–804.

[143]. Guise T. Molecular mechanisms of osteolytic bone metastases / T. Guise. // *Cancer.* – 2000. - V.88. – No 12. – P. 2892-2898.

[144]. Harvey M.A. Biology of bone Metastases: Causes and Consequences / M.A. Harvey, L.von Reyn Cream // *J. Clin. Breast Cancer.* – 2007. - V.7. - P. S7–S13.

[145]. Hayes D.F. Treatment *of* metastat breast cancer/ *D.F. Hayes.* // *Режим доступа: www.uptodate.com//treatment-of-metastatic.*

[146]. Hayes D.F. Prognostic and Predictive Factors Revisited / D.F. Hayes. // *The Breast.* - 2005. - V. 14. - Suppl. 1. - P. S6.

[147]. Heutte, N. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC–GELA H8 randomised controlled trial [Электронный ресурс] / N. Heutte, H. H. Flechtner, N. Mounier, W. A. M. Mellink, J. H. Meerwaldt, H. Eghbali, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, J. C.Kluin-Nelemans, E. Lampka, J. Thomas, P. J. Lugtenburg, L .Viterbo, P. Carde, A. Hagenbeek, R. W. M. van der Maazen, W. G. J. M .Smit, P. Brice, M. van MarwijkKooy, J. W. Baars, P. Poortmans, U. Tirelli, O. C. Leeksa, R. Tomšič, P. Feugier, G. Salles, J. Gabarre, M. J. Kersten, E. Van Den Neste, G-J. M. Creemers, I. Gaillard, P. Meijnders, G. Tertian, O. Reman, H. P. Muller, J. Troncy, M. Blanc, W. Schroyens, P. J. Voogt, P. Wijermans, C. Rieux, C. Fermé, M. Henry-Amar // *Lancet.* – 2009. – 10 (12). – P. 1160–70. – Режим доступа: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70258-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70258-X).

- [148]. Heindel W, The diagnostic imaging of bone metastases // W Heindel, R Gubitz, V Vieth, O Schober, M Schafers, // Dtsch Arztebl Int. – 2014; 111: – V. 741-747.
- [149]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/> WHO Cancer Facts, 2011.
- [150]. James J.J., Bone metastasis from breast carcinoma: histopathological-radiological correlation and prognostic features // A.J. Evans., S.E. Pinder., E. Gutteridge., Kh Cheung., S Chan., J.F Robertson. R. Br. J. Cancer. - 2003. – V. 89. – P. 660-665.
- [151]. Imaging bone metastases in breast cancer: Techniques and recommendations for diagnosis / C.M. Costelloe [et al.]. // Lancet Oncol. - 2009. - V. 10. - P. 606-614.
- [152]. Imaging bone metastases in Breast Cancer: Gary J.R. Cook, Gurdip K. Azad and Vicky Goh Cancer Imaging Department, E-mail: gary.cook@kcl.ac.uk. 2016r.
- [153]. Ingle J.N. Aromatase inhibitors versus tamoxifen for management of postmenopausal breast cancer in the advanced disease and neoadjuvant settings / J.N. Ingle, V.J. Suman. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. - 2003. - No 4.- P. 313-319.
- [154]. Lichinitser M. Efficacy of i.v. ibandronate in bone metastases breast cancer patients and some clinical aspects of bisphosphonates studies: Clinical experience of trials center / M. Lichinitser, N. Semenov. // J. Clin. Oncol. - 2007. - V. 25. – No 185. - P. 56.
- [155]. Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice // J. Clin. Med. 2014. Vol. 3 (1). P. 1–24. doi:10.3390/jcm3010001.
- [156]. Lecouvet F.E, Talbot J.N, Messiou C, et al. Monitoring the response of bone metastases to treatment with magnetic resonance imaging and nuclear medicine techniques: a review and position statement by the European

Organization for Research and Treatment of Cancer imaging group. *Eur J Cancer.* // – 2014;50. – V. 2519 – 2531.

[157]. Lorusso G, New insights into the mechanisms of organ-specific breast cancer metastasis. G Lorusso, C Ruegg. // *Semin Cancer Biol.* 2012;22:226–233.

[158]. Lutz S. *Int J Radiat Palliative radiotherapy for bone metastases: S Lutz Oncology Bid Phys.* – 2011. An ASTRO evidence based guideline.

[159]. Mason M.D. The use of bisphosphonates in prostatic cancer / M.D. Mason, J. Glaholm, D.P. Dearnaley. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* – 1994. – V. 6. - No 2. - P. 77-78.

[160]. Mayer EL, Burstein HJ. Chemotherapy for metastatic breast cancer. // *Hematol Oncol Clin North Am.*- 2007.-Vol. 21.-p. 257–272.

[161]. Mosconi P., Colozza M., Delaurenis M. et al. Survival, quality of life and breast cancer // P Mosconi., M Colozza., M Ann Delaurenis. *Oncol.* 2001. V. 3. P. 15-19.

[162]. Mundy G.R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities / G.R. Mundy. // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – V. 2. – No 8. – P. 584-593.

[163]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology for breast cancer. In. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/guidelines.asp, 2012.

[164]. Neoadjuvant Chemotherapy in breast cancer: Past, Present, and Future / P. Simon Gampenrieder [et al.]. // *Journal of Oncology Volume.* - 2013.<http://dx.doi.org>.

[165]. Nilay Sethi, Xudong Dai, Christopher G. Winter, Yibin Kang. Tumor-Derived Jagged1 Promotes Osteolytic Bone Metastasis of Breast Cancer by Engaging Notch Signaling in Bone Cells. *Cancer Cell*, 03 February 2011.

[166]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. V 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

[167]. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of randomised trials / W.M. Sze [et al.]. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2002. - V. 15. - No 6. – P. 345-352.

[168]. Pharmacokinetic evaluation of zoledronic acid / L.A. De [et al.]. // *Expert Opin. Drug Metab.Toxicol.* - 2011. - V. 7 (Suppl. 7). - P. 911-918.

[169]. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line Zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy / M.J. Clemons [et al.]. // *J. Clin. Oncology*. - 2006. – V. 24. – P. 4895–4900.

[170]. Piccart M.J. Proposed treatment guidelines for HER 2-positive metastatic breast cancer in Europe / M.J. Piccart. // *Ann. Oncology*. - 2001. - V. 12. - Suppl. 1. - P. 89-94.

[171]. Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma / A.F. Jacobson [et al.]. // *Cancer*. - 2001. – V. 91. - No 1. - P. 17-24.

[172]. Katz, S. The science of quality of life / S. Katz, / *J chron dis*. - 1987. – 40. - P. 459-63.,

[173]. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer / G. Levren [et al.]. // *Clin. Physiol. Funct.* -2011. - V. 31 (Suppl. 3). - P. 193-195.

[174]. Reliability of X-rays and bone scans for the assessment of changes in skeletal metastases from breast cancer / M. Shackleton [et al.]. // *Intern. Med. J.* - 2004. - V. 34. – No 11. - P. 615-620.

[175]. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases:/ N Ramakrishna, S Tennis, N.U. Lin. ASCO clinical practice guideline update summary.// *Oncol. Pract.* – 2018; 14:V. 505-507.

[176]. Roodman D.G. Mechanism of bone metastases / D.G. Roodman. // *N. Eng. J. Medicine*. – 2004. - V. 350. – No 16. - P. 1655–1664.

- [177]. Rochi H., Vahdat L.T. Treatment of metastatic breast cancer. Second line and beyond+ / H.Rochi, L.T. Vahdat.// Ann. Oncol. – 2011. – V. 22. – No 5. – P. 1000-1010.
- [178]. Rubens R.D. Bone metastases / R.D. Rubens, R.E. Coleman. // J. E. Clinical oncology. - 1995. - P. 643-665.
- [179]. Senkus E., Kyriarides S., Penault - Llorca F. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2013. 24(Suppl 6): vi 7-vi 23.
- [180]. Sprangers, M.A.G. The European Organization for Research and Treatment of Cancer approach to quality of life assessment guidelines for developing questionnaire modules / M. A. G. Sprangers, A. Cull, K. Bjordal // Quality of Life Research. – 1993. – 2. - P. 287-295.
- [181]. Sieuwerts AM, Willis S, Burns MB, Look MP, Meijer-Van Gelder ME, Schlicker A, Heideman MR, Jacobs H, Wessels L, Leyland-Jones B, Gray KP, Foekens JA, Harris RS, Martens JW. Elevated APOBEC3B correlates with poor outcomes for estrogen-receptor-positive breast cancers. Horm Cancer. 2014;5:405–413.
- [182]. Su Jin Lee Implications of Bone-Only Metastases in Breast Cancer: Favorable Preference with Excellent Outcomes of Hormone Receptor Positive Breast Cancer / Su Jin Lee [et al.]. // Cancer Res. Treat. – 2011. – V. 43. – No 2. – P. 89–95.
- [183]. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies /A.Gennari [et al.]. // Cancer. - 2005. – V. 104. – P. 1742.
- [184]. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor / J. Chang [et al.]. // Cancer. – 2003. – V. 97. – P. 545-553.
- [185]. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer /M.J.Piccart-Gebhart [et al.]. // J Clin. Oncol. – 2008. – V. 26. – P.1980.

[186]. Tiang JM, Affects of human arylamine N-acetyltransferase I knockdown in triple-negative breast cancer cell lines. NJ Butcher, RF Minchin. / *Cancer Med.* 2015; 4:565–574. doi: 10.1002/cam4.415.

[187]. Turanli S., Oksuzoglu B., Bulak H., et al. What is the best treatment option in postmenopausal, hormone responsive breast cancer patient with isolated bone metastases? // *Indian Journal of Cancer.*-2013.-№50. – C. 52-57.

[188]. Vinholes [J.J.F.](#) Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate for metastatic bone disease / [J.J.F. Vinholes](#), [O. Prakash Purohit](#), [M.E. Abbey](#), [R. Eastell](#),[R.E. Coleman](#). // *Annals of Oncology*–1997. – V. 8. - No 12. - P.1243-1250.

[189]. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Eds. S.R. Lakhani, J.O/ Ellis, S.J. Schnitt et al. Lyon: IARC Press, 2012.

[190]. Whole-body MRI in comparison to skeletal scintigraphy for detection of skeletal metastases in patients with solid tumors / N. Ghanem [et al.]. // *Radiologe.* - 2004. - V. 44. - No 9. - P. 864-873.

[191]. Whole body MRI for detecting metastatic bone tumor: comparison with bone scintigrams / K. Nakanishi [et al.]. // *Magn. Reson. Med. Sci.* - 2005. - V. 4. - No 1. - P. 11-17.

[192]. World Health Organization. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. - Geneva: WHO, 2006.

[193]. Yavas O. Factors affecting survival in breast cancer patients following bone metastasis / O. Yavas, M. Hayran, Y. Ozösök. // *Tumori – J. Experimental and Clinical Oncology.* – 2007. - www.tumorionline.it

[194]. Zhang Y. Mechanisms of breast cancer bone metastasis / Y. Zhang, B. Ma, Q. Fan. // *Cancer Lett.* - 2010. - V. 292 (Suppl. 1). - P. 1-7.

[195]. Zhang XH, Jin X, Malladi S, Zou Y, Wen YH, Brogi E, Smid M, Foekens JA, Massague J. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. *Cell.* 2013; 154:1060–1073.

[196]. Zhang XH, Wang Q, Gerald W, Hudis CA, Norton L, Smid M, Foekens JA, Massague J. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals. *Cancer Cell*. 2009;16:67–78.

[197]. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial / L.S. Rosen [et al.]. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21. – P. 3150-3157.

[198]. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion / L.S. Rosen [et al.]. // *Cancer*. – 2004. – V. 100. – P. 36-43.

[199]. Zometa (zoledronic acid). Injection product label. - 2004. - Novartis Pharm Corp., NJ.

Список публикаций соискателя учёной степени кандидата наук

Статьи в рецензируемых журналах:

1-А. Раджабова, С.Г. Анализ показателей качества жизни больных диссеминированным раком молочной железы, получавших различные режимы гормонотерапии в зависимости от возраста / С.Г. Раджабова, Д.С. Мирзоева, Д.З. Зикрияходжаев, Ф.Г. Солиев // *Журн. Вестник Авиценны №2 (51) /2012. Апрель-июнь. – С. 88-90.*

2-А. Раджабова, С.Г. Влияние иммуномодулятора «Тимоцин» на уровень В-эндорфина у больных диссеминированным раком молочной железы / С.Г. Раджабова, Д.С. Мирзоева, З.Х. Хусейнов, Г.М. Бобиев. // *Журн. Известия Академии наук Таджикистана. - №3. (191). -2015.- С. - 90-93.*

3-А. Раджабова С.Г. Современный подход к лечению диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости с применением Бисфосфонатов / С.Г. Раджабова. // *Журн. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. -№2. 2018.- С.- 74-78.*

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

4-А. Раджабова С.Г. Паллиативное лечение больных десиминированным раком молочной железы с метастазами в кости / С.Г. Раджабова // материалы годичной научно-практ. конф молодых ученых и студентов. ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки. / 2013. –С. 141.

5-А. Раджабова С.Г. Значение иммунотерапии в паллиативном лечении больных диссеминированным раком молочной железы / Д.С. Мирзоева. С.Г. Раджабова // Сборник трудов научно – практ. конф., к дню независимости РТ. – 2017.- С. 66-68.

6-А. Раджабова С.Г. Паллиативное лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости / С.Г. Раджабова. Х.К. Боева. А.Б. Нуъмонова. Н.К. Гайратова. // материалы научно-практ. конф., посвященной 80-летию проф. Б.П. Ахмедова. – 2013. – С. 189-194.

7-А. Раджабова С.Г. Химиолучевые методы лечения в паллиативной помощи больных раком молочной железы / Д.З. Зикирияходжаев, Д.С. Мирзоева, С.Г. Раджабова, С.Г. Умарова, Ш.Р. Сатторов, И.В. Анохина // сборник VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. Астана Республика Казахстан 5-7 сентября 2012г. 273-274 стр

8-А. Раджабова С.Г. Анализ показателей качества жизни ДРМЖ / Д.С. Мирзоева, С.Г. Раджабова, Ф.Г. Солиев // международный научно-практич. Журнал. Евразийский онкологический журнал. – 2014. –№3. (03) (Казань, Россия). - С 293-294.