

На правах рукописи

ОВСЯННИКОВ
Александр Александрович

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

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Эльдар Эскендерович Топуз**

Официальные оппоненты:

Корытова Луиза Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела клинической радиологии

Исмагилов Артур Халитович, доктор медицинских наук, доцент, Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) – гетерогенное заболевание, патогенез которого обусловлен комплексным взаимодействием генетических, гормональных, метаболических, экзогенных и других факторов (Сарибекян Э.К., 2011), и является самым распространенным злокачественным новообразованием среди женщин в мире (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2010).

На основе оценок молекулярно-биологических свойств опухоли выделяют четыре основных подтипа РМЖ: люминальные (А и В) с экспрессией рецепторов эстрогенов и/или прогестерона (ER+/PR+), составляющие около 70% от всех случаев РМЖ, HER2-экспрессирующий и трижды негативный рак молочной железы с отсутствием экспрессии рецепторов стероидных гормонов и HER2 (Семиглазов В.Ф. и соавт., 2013).

РМЖ характеризуется как опухоль, часто метастазирующая в кости (от 13,5% до 85 %) (Алиев М.Д., 2015), при этом по частоте локализации метастатического поражения скелет занимает третье место после легких и печени (Большакова С.А., 2011). Изолированное поражение костей метастазами встречается у 17–37 % пациенток с распространенным РМЖ (Piccardo A., 2015).

Следует отметить, что тяжесть состояния больного, а в ряде случаев причину смерти в значительной степени определяют явления, известные под общим термином «skeletal-related events» – «события, связанные с костной системой» или «костные осложнения» (КО) (Головина Л., 2014). Эти явления относятся к таким клиническим проявлениям костных метастазов, как боль, компрессия спинного мозга, патологические переломы, гиперкальцемия (Семиглазова Т.Ю., 2013).

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

Степень разработанности темы

Многочисленные исследования результатов лечения рака молочной железы с костными метастазами (Моськин В.Г., Модников О.П., Семенов Н.Н., Петрова А.Д. и др.) привели к широкому применению бисфосфонатов в качестве стандарта медицинской помощи для адъювантной терапии рака молочной железы на ранних стадиях у женщин в постменопаузе. При этом очевидно, что тактика лечения таких больных может отличаться в зависимости от биологических подтипов РМЖ и позволяет улучшить или даже радикально изменить прогноз заболевания, модифицировать его течение, снизить летальность, продлить трудоспособный период больных. Кроме того, существует необходимость формирования алгоритма лечения больных с метастазами в кости в зависимости от биологического подтипа РМЖ.

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

1. Проанализировать частоту поражения костей скелета у больных раком молочной железы.
2. Изучить частоту изолированного метастатического поражения костей скелета у больных раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли.
3. Изучить частоту сочетанного поражения костей и других органов у больных раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли.
4. Оценить время до метастазирования в кости у больных раком молочной железы в зависимости от биологического подтипа опухоли.

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

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

Научная новизна исследования

На обширном клиническом материале (11712 больных РМЖ) в период наблюдения с 2000 по 2012 гг. изучены особенности метастатического поражения костей и частота осложнений в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы (люминальный А, люминальный В и т.д.). В связи с этим определена группа высокого риска возникновения метастатического поражения костей и научно обоснованы режимы использования бисфосфонатов. Проведено анкетирование больных в целях оценки динамики болевого синдрома и качества жизни в зависимости от времени начала терапии бисфосфонатами.

Практическая значимость исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Биологические подтипы рака молочной железы имеют прогностическое значение при метастатическом поражении костей, как изолированном, так и сочетанном с метастазами в другие органы.

2. У больных раком молочной железы с метастазами в кости целесообразно раннее одновременное применения химиотерапии и бисфосфонатов.

3. Качество жизни больных с метастатическим поражением костей скелета при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов выше, чем при их последовательном назначении.

4. Возраст существенно не влияет на время появления метастазов в кости у больных раком молочной железы.

Степень достоверности результатов

Основные положения диссертационного исследования базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты исследования свидетельствуют о решении поставленных задач. Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом для получения статистически значимых оценок проанализированных медицинских данных (11712 больных раком молочной железы, из которых у 1591 было метастатическое поражение костей). Обработка полученных данных производилась с использованием уровня значимости статистических критериев 0,05, что общепринято в медицинских международных исследованиях и гарантирует достоверность полученных результатов и выводов.

Апробация результатов

Результаты работы представлены на:

- XII международном конгрессе по пластической хирургии и онкологии (Москва, 26-27 июня 2014 г.);
- большой конференции RUSSCO по современным методам лечения и диагностике рака молочной железы (Москва, 4–5 февраля 2016 г.);
- 4 междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (Москва, 19–21 мая 2016 г.);
- научно-практической конференции «Современные подходы к лечению рака молочной железы у женщин» (Воронеж, 9 июня 2016 г.).

Работа прошла 24.11.2017г. научную проблемную комиссию ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России и рекомендована к защите на заседании диссертационного совета ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России.

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автором самостоятельно проведен обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам темы диссертации, проведен анализ первичной медицинской документации, по итогам которого, а так же на основе собранного автором клинического материала сформирована база данных, пригодная для статистической обработки. Так же автором проведен статистический анализ данных с использованием современных методов и инструментов и дана оценка полученных результатов. Автором лично проведено анкетирование больных в целях оценки динамики болевого синдрома и качества жизни, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Доля автора в накоплении информации – 100%, в математико-статистической обработке – 80%, обобщении и анализе материала – 100%.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ в научных изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в практической деятельности консультативной поликлиники и онкологического отделения №10 БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», онкологического отделения в стационарном подразделении №1 на ст. Воронеж-1 НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Воронеж-1 ОАО «РЖД», онкологического отделения ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России. Результаты исследования используются в учебных программах на кафедре

госпитальной хирургии им В.А. Оппеля ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертационная работа изложена на 108 страницах машинописи, включает 28 таблиц и 25 рисунков. Список литературы состоит из 197 источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

На момент установления диагноза у 998 (62,7%) из 1591 проанализированных нами больных был первично-операбельный РМЖ, по поводу которого они получили лечение, соответствующее стадии и рецепторному статусу. У 415 больных с местно-распространенной стадией заболевания была проведена неоадьювантная химиотерапия. В последующем у этих больных в различные сроки развилось прогрессирование болезни с появлением метастазов, в том числе в кости. У 178 (1,5%) из 11712 больных метастазы были диагностированы при первичном осмотре, а у 1413 (12%) метастазы в кости были выявлены в течение 5 лет наблюдения. Иммуногистохимическое исследование в полном объеме выполнено у 675 пациентов, что составило 47,7%. В этой группе оперированных больных, у

которых появились метастазы в костях, проводилась клиничко-морфологическая оценка результатов лечения в зависимости от биологического подтипа рака молочной железы

Возраст больных, включенных в исследование, варьировал от 37 до 82 лет, медиана – 68 лет. Подавляющее количество больных после выявления метастатического заболевания получали системное лечение. Больные с гормончувствительной опухолью после достижения эффекта на фоне химиотерапии, в последующем получали эндокринотерапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика больных, включенных в исследование

Признак	Количество больных	
	N = 1591	
Возрастная группа (лет)	n	%
	до 40	274
40–49	501	31,5
50–59	570	35,8
60–69	162	10,2
70 и старше	84	5,3
Вид системного лечения	N = 1413	
	n	%
Хирургическое лечение	104	7,4
Комплексное с адъювантной х/т	249	17,6
Комплексное с адъювантной г/т	292	20,7
Комплексное с адъювантной х/т+г/т	768	54,4
Вид операции	N = 1413	
	n	%
Мастэктомия	1309	93%
Органосохранная	104	7%

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

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

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

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

В анкете также отражены симптомы, которые ассоциированы с основным заболеванием или его лечением: одышка, нарушение сна, снижение аппетита, запор, понос и денежные затруднения. Состояние 28 шкал оценивается в 4 градациях: очень сильно – 4 балла; существенно – 3 балла; слегка – 2 балла; не было – 1 балл. Вопросы о состоянии здоровья в целом и качества жизни в целом оценивались по 7 бальной системе, где 1 – очень плохое, а 7 – отличное. Таким образом, возможная максимальная сумма баллов составляет 126 баллов - 100%. При анализе данных опросника EORTC QLQ C-30 наилучшее состояние для шкалы общего статуса и функциональных шкал принималось за 100% (или баллов), а наихудшее состояние — за 0. При оценке симптоматических шкал – наоборот: наилучшее соответствовало 0, а наихудшее — 100 баллам.

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

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

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

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

Результаты собственных исследований

Клинико-морфологическая характеристика больных РМЖ с метастазами в костях.

Распределение по стадиям. Стадирование заболевания осуществлялось на основании данных при первичном установлении диагноза по результатам следующих обследований: клинического осмотра, данных ультразвукового и

маммографического исследования молочных желез, ультразвукового исследования органов брюшной полости, рентгенологического исследования органов грудной полости, КТ-обследований, остеосцинтиграфии, рентгенографии костей (рисунок 1).

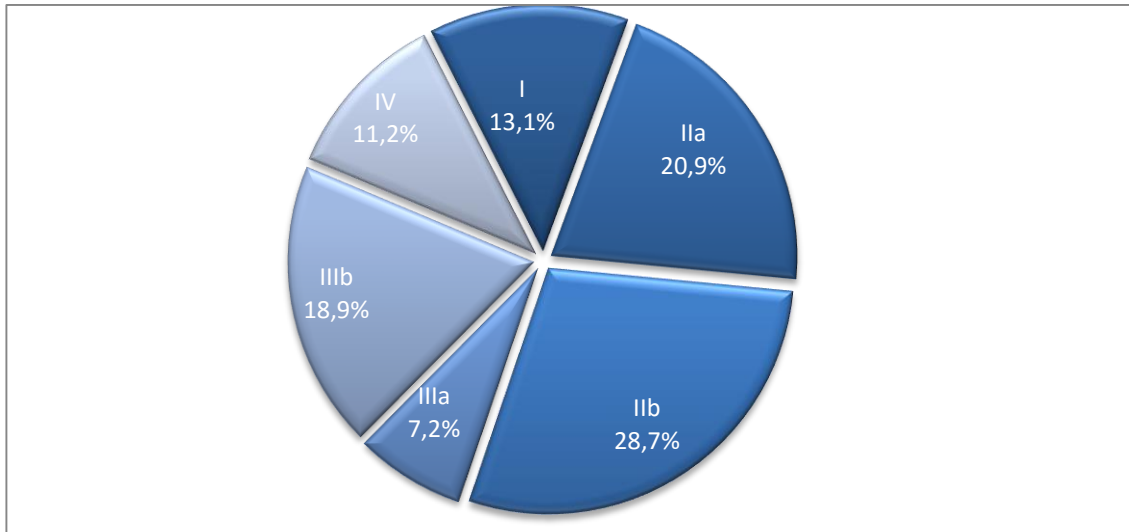


Рисунок 1 – Распределение больных РМЖ по стадиям

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

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

Распределение по гистологическому типу первичной опухоли. Данные по распределению больных РМЖ с метастатическим поражением костей скелета в зависимости от гистологического строения первичной опухоли представлено на рисунке 2. В эту часть исследования были включены результаты 1261 больного, т.к. у 330 больных диагноз злокачественного новообразования был подтвержден по данным цитологического исследования.

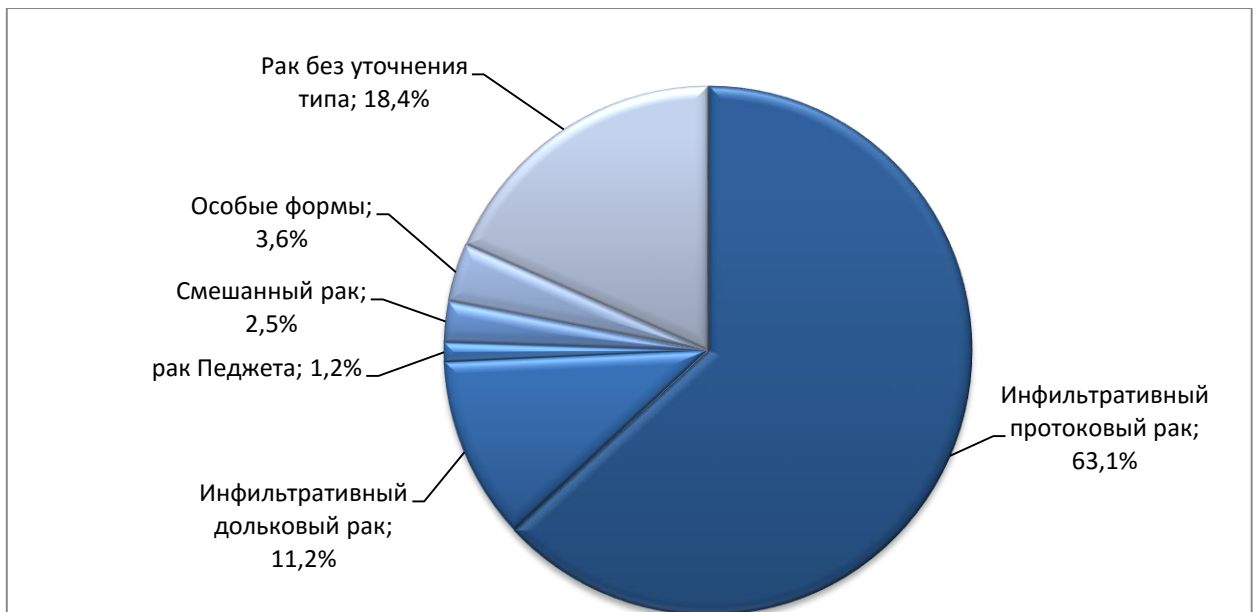


Рисунок 2 – Распределение больных РМЖ в зависимости от гистологического строения опухоли

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

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

Проведенный анализ показал что, изолированное поражение костей скелета наблюдалось в 32% случаев, сочетанное поражение костей и мягких тканей (включая кожу), а также сочетание с висцеральными метастазами – 68% (таблица 2).

Таблица 2 – Частота метастазирования при РМЖ

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

Распределение больных с метастатическим поражением костей по молекулярно-биологическим подтипам. Для оценки частоты метастазирования в кости в зависимости от биологического подтипа первичной опухоли 675 больных с определенным биологическим подтипом опухоли были распределены в 2 группы: группа с метастазами только в кости и группа сочетанного поражения костей и висцеральных органов и/или мягких тканей.

Проведенный анализ выявил значимые различия в распределении по биологическим подтипам больных с изолированным и сочетанным метастазированием в кости ($\chi^2=15,84$; $p=0,0032$). Эти различия обусловлены, в основном, различиями в доле люминального А подтипа при разном характере поражения. Установлено, что среди больных с метастатическим поражением только костей скелета люминальный А подтип встречался в 62,1% случаев (177 больных), люминальный В HER2-негативный подтип – у 34 больных (11,9%), т.е. 74% больных имели гормон-рецептор-позитивную опухоль (рисунок 3).

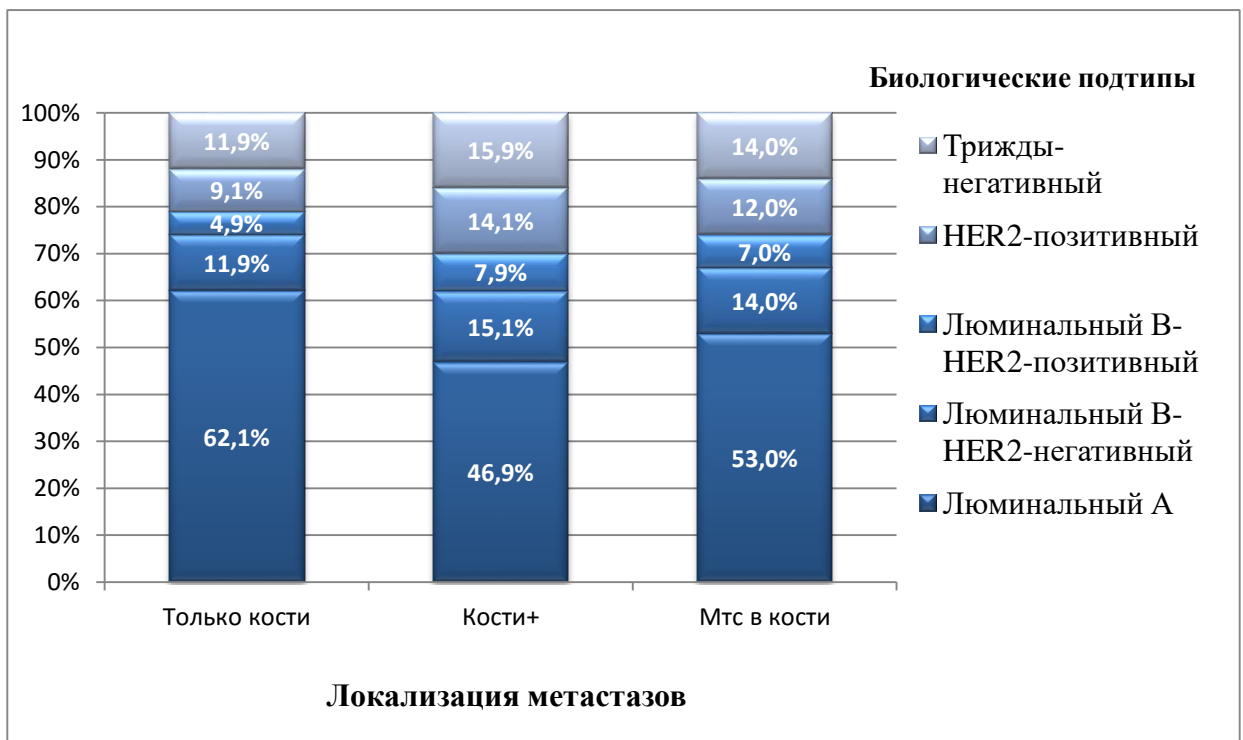
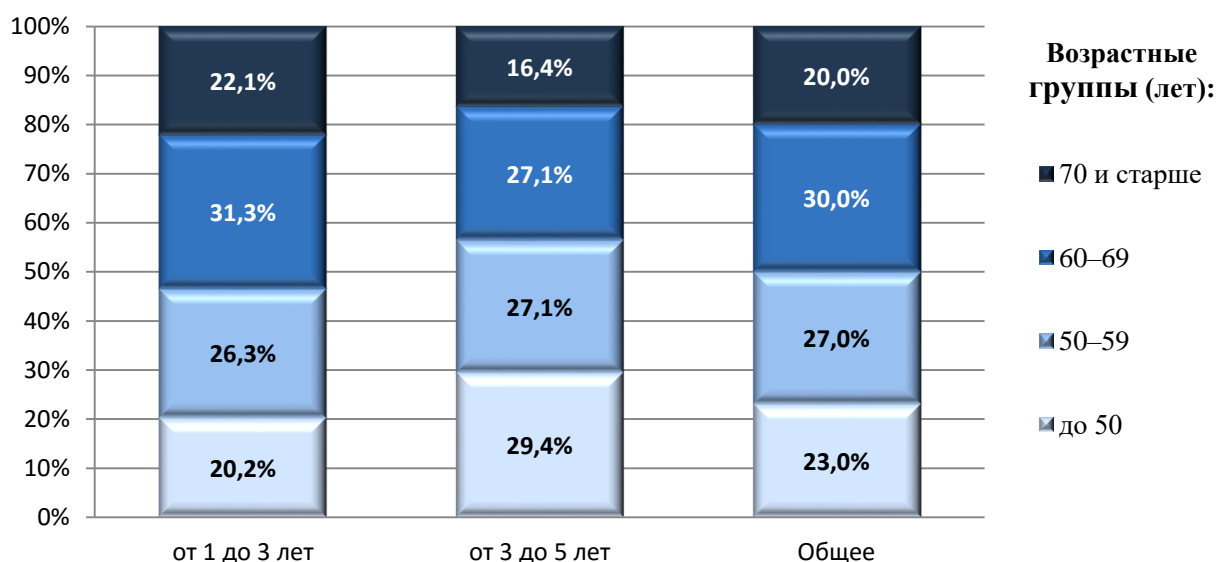


Рисунок 3 – Распределение больных с метастатическим поражением костей по молекулярно-биологическим подтипам

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

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

При оценке времени до метастазирования было установлено, что возраст существенно не влияет на время появления метастазов в кости у больных раком молочной железы. Так, больные, у которых появились метастазы в кости в первые три года, распределились равномерно по возрастным группам с частотой от 20,2% до 31%. При этом тенденция к увеличению риска возникновения метастазов в кости к пяти годам наблюдения в группе больных до 50 лет (с 20,2% до 29,3%) и тенденция снижения риска в группе старше 70 лет (от 22,1% при времени до метастазирования от 1 до 3 лет, до 16,4% – от 3 до 5 лет) является статистически не значимой (рисунок 4).



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

Рисунок 4 – Распределение больных с разным временем до метастазирования в зависимости от возраста

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

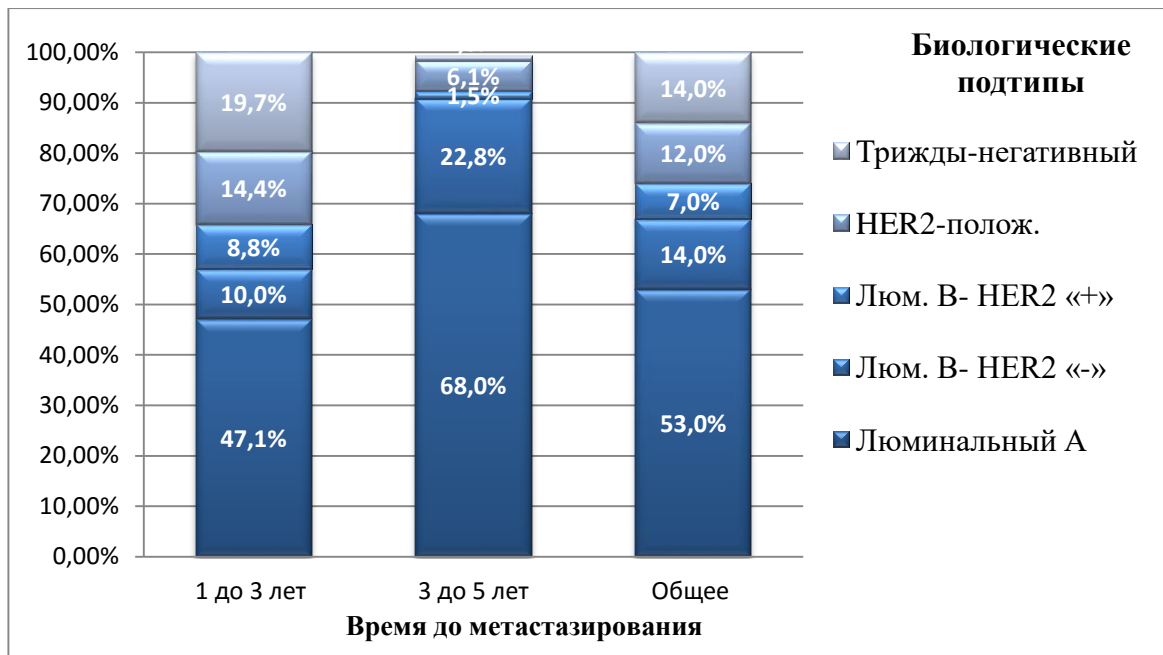


Рисунок 5 – Время до метастазирования и частота метастатического поражения костей в зависимости от биологического подтипа опухоли

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

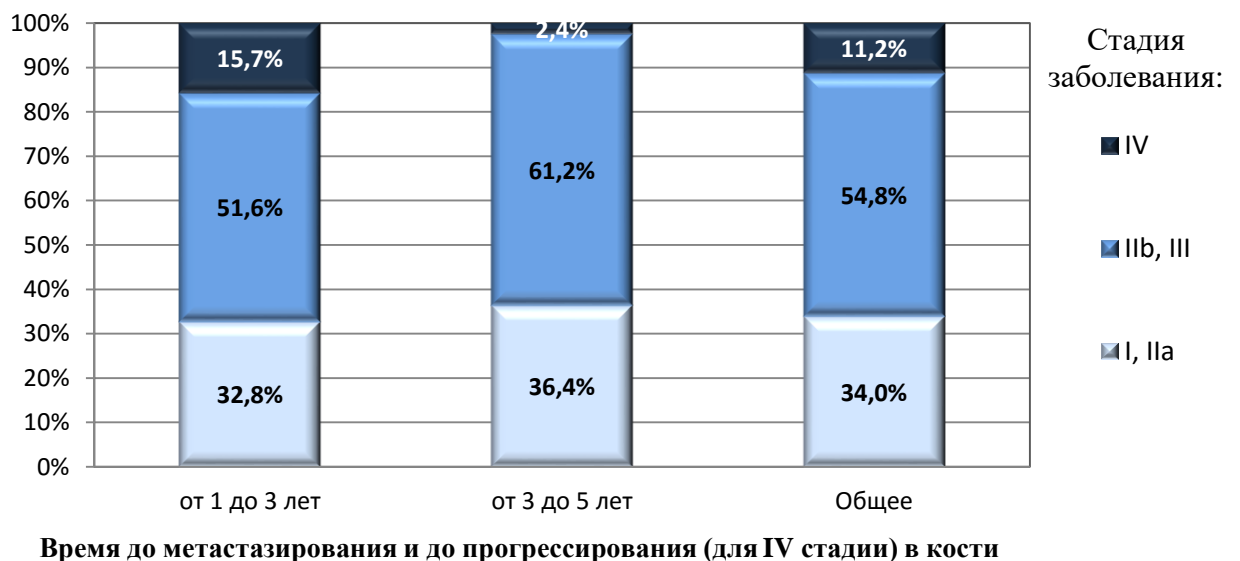


Рисунок 6 – Распределение больных с разным временем до метастазирования в зависимости от стадии заболевания

Далее была изучена общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза с дальнейшим прогрессированием в кости. Установлено, что показатели 1-годовой, 3-летней и 5-летней выживаемости в среднем составили 50,8% (95% ДИ 48,5 - 53,1%), 25,3% (95% ДИ 22,8% - 27,2%) и 12,2% (95% ДИ 10,1% - 14,3%) соответственно (таблица 3).

Таблица 3 – Общая выживаемость больных РМЖ в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза с дальнейшим прогрессированием в кости

Стадия РМЖ	1-годовая выживаемость % (95% ДИ)	3-летняя выживаемость % (95% ДИ)	5-летняя выживаемость % (95% ДИ)
I, IIa	57,5 (52,2 - 61,7)	33,2 (28,7 - 39,2)	19,1 (14,3 - 22,9)
IIb, III	51,5 (47,5 - 54,5)	24,0 (20,3 - 25,9)	11,3 (9,4 - 12,6)
IV	50,3 (45,4 - 52,7)	20,3 (17,3 - 24,1)	6,5 (4,6 - 9,6)
Общее	50,8 (48,5 - 53,1)	25,3 (22,8 - 27,2)	12,2 (10,1 - 14,3)

Стадия заболевания на момент постановки диагноза рака молочной железы значимо влияла на функцию выживаемости, так у больных I и IIa стадий у которых в дальнейшем было прогрессирование в кости, выживаемость была достоверно выше, чем при первоначальной III и IV стадиях ($p < 0,05$) (рисунок 7).

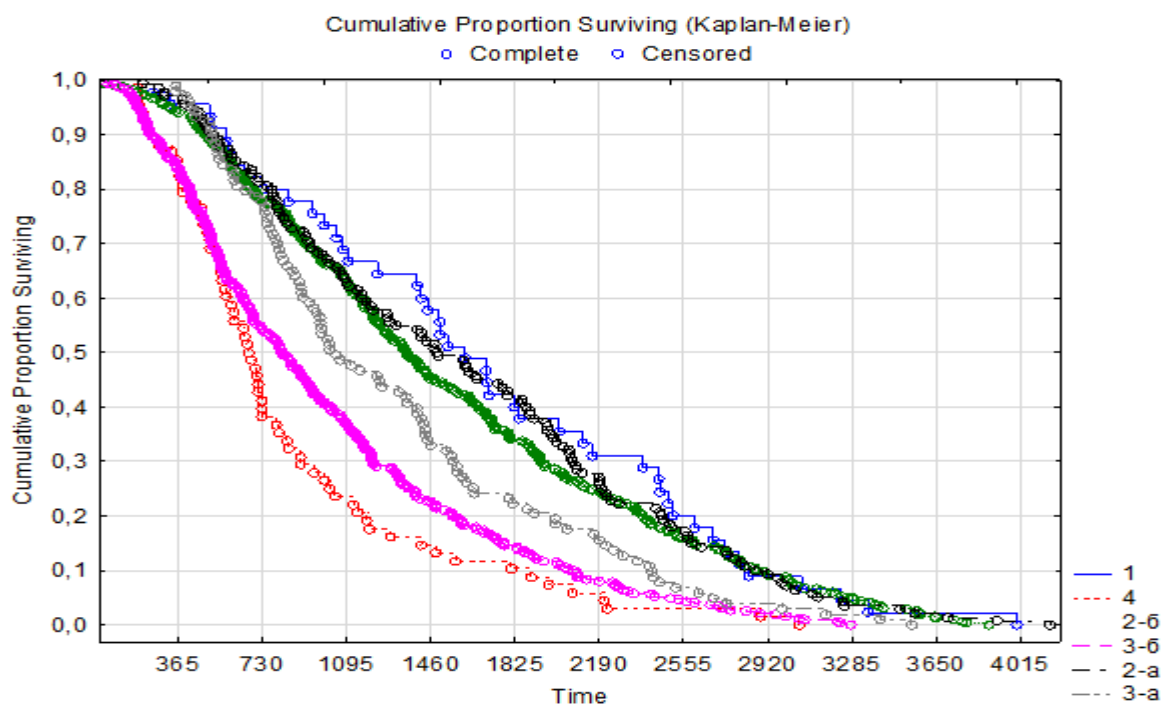


Рисунок 7- Функция выживаемости больных РМЖ с метастазами в кости в зависимости от стадии заболевания на момент постановки диагноза

Оценка качества жизни и болевого синдрома при одномоментном назначении химиотерапии и бисфосфонатов и при их последовательном назначении. В зависимости от полученной терапии больные были распределены на 2 группы: химиотерапии (ХТ) с одновременной терапией бисфосфонатами (БФ) и химиотерапии с отсроченной (после завершения химиотерапии) терапией бисфосфонатами.

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

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

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

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

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

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

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

Данные о проведённой терапии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Общие данные проведенной терапии

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

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

Полное анкетирование прошли 103 пациента из группы ХТ + БФ и 105 из группы ХТ → БФ.

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

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

Шкалы общего статуса и функциональные шкалы. В группе ХТ + БФ уже через 3 месяца после начала терапии отмечается позитивная динамика, в то время как в группе ХТ→БФ подобный уровень показателей достигается только через 6 месяцев. Так, согласно представленным данным, физическое функционирование в группе ХТ+БФ в среднем до лечения оценивается в $58,18 \pm 0,12$ балла, в группе ХТ→БФ – $57,69 \pm 0,15$ балла. На фоне терапии через 3, 6 и 12 мес. в группе ХТ+БФ оценка физического функционирования составила $68,37 \pm 0,15$, $70,53 \pm 0,26$ и $72,12 \pm 0,18$ балла соответственно, в группе ХТ→БФ – $62,55 \pm 0,35$, $68,26 \pm 0,32$ и $70,26 \pm 0,72$ балла соответственно ($p < 0,05$). Подобная картина отмечается и при оценке ролевого, эмоционального, познавательного и социального функционирования.

Симптоматические шкалы. Сравнимые показатели симптоматических шкал в группе ХТ+БФ и в группе ХТ→БФ сопоставимы, значимых различий не наблюдается.

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

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

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

Таким образом, ранняя терапия бисфосфонатами является профилактикой возникновения осложнений, способствует уменьшению болевого синдрома, повышению функциональной независимости пациентов.

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

Оценка болевого синдрома. Для оценки динамики хронического болевого синдрома нами использовалась цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ) каждые 3 мес., которая предназначена для определения интенсивности боли. Данная шкала состоит из 11 пунктов от 0 «нет боли» до 10 «нестерпимая боль».

На рисунке 8 графически отображена динамика оценки болевого синдрома пациентами в группах исследования.

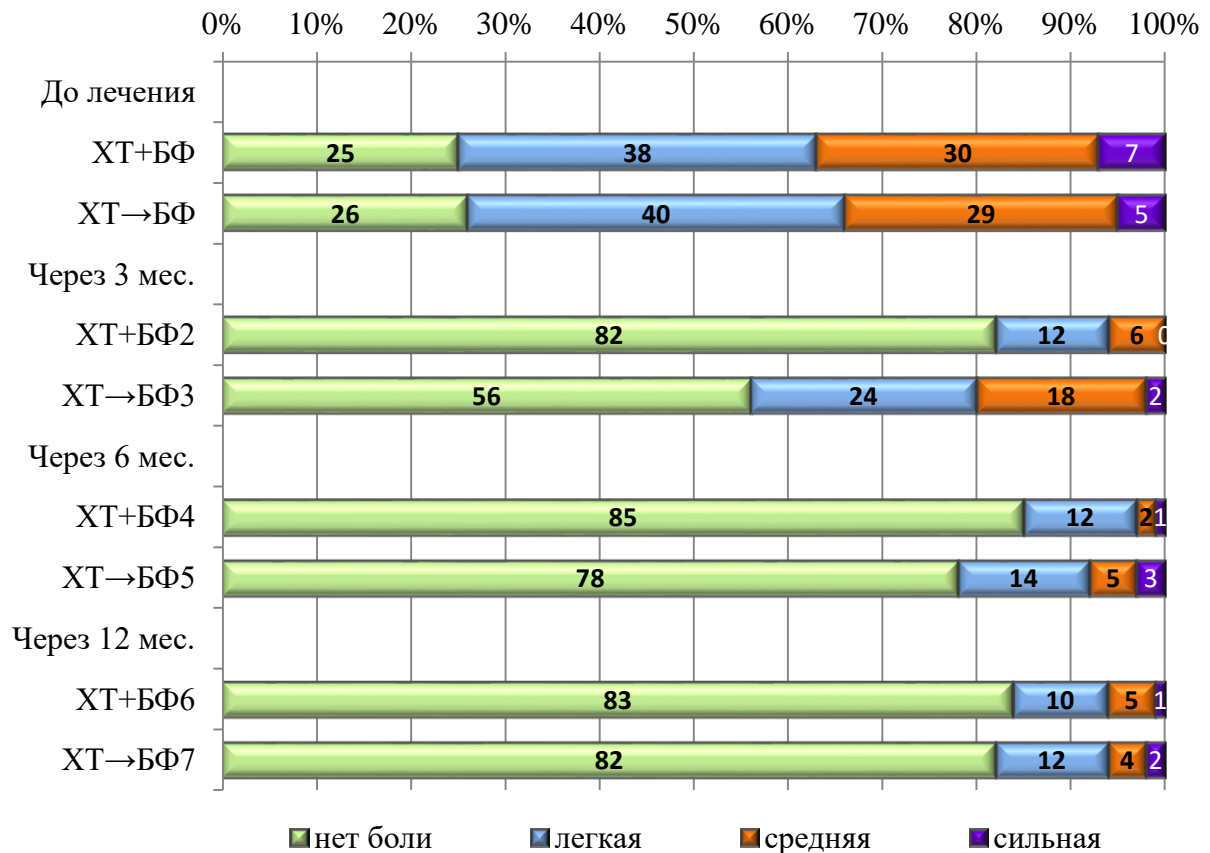


Рисунок 8– Структура оценок выраженности болевого синдрома в исследуемых группах в динамике

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Овсяников А.А.** Перспективы хирургического лечения распадающегося рака молочной железы / **А.А. Овсяников**, Э.Э. Топузов, В.Ф. Семиглазов, Н.А. Климов, М.Н. Касянова, С.Н. Садыгова, В.Г. Лемехов, Р.Л. Аристов, А.Г. Данилов, Е.В., Приходько //Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 34-37.

2. **Овсяников А.А.** Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы / **Овсяников А.А.**, Божок А.А., Топузов Э.Э., Семиглазов В.Ф., Климов Н.А., Касянова М.Н. // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 3. С. 320-327

3. **Овсяников А.А.** Эффективность хирургического лечения при метастатическом раке молочной железы / **А.А. Овсяников**, А.А. Божок, Э.Э. Топузов, В.Ф. Семиглазов, Н.А. Климов, М.Н. Касянова //Уральский медицинский журнал. 2014. № 2 (116). С. 41-47.

4. **Овсяников А.А.** Клинико-морфологические особенности больных раком молочной железы с метастазами в кости /**А.А. Овсяников, Э.Э. Топузов, Н.Г. Аснина** // Врач-аспирант. 2017. Т. 85. № 6.3. С. 311-316.

5. **Овсяников А.А.** Оценка динамики качества жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости в зависимости от одномоментного назначения химиотерапии и бисфосфонатов или последовательного назначения/**А.А. Овсяников, Э.Э. Топузов, Н.Г. Аснина** // Врач-аспирант. 2017. Т. 85. № 6.5. С. 508-513.