

*О.В. Пономарева¹
В.М. Пивнюк¹
Д.С. Осинский²
Т.А. Горбатьюк²*

¹Институт
экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого
НАН Украины

²Киевский городской
клинический онкологический
центр, Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в костях, противоопухолевая терапия, лучевая терапия, хирургическое лечение, малоинвазивные вмешательства, бисфосфонаты.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОСТЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Проанализированы современные системные и локальные методы лечения больных раком молочной железы с костными метастазами, профилактики и коррекции скелетных осложнений. В частности, приведена оценка эффективности применения бисфосфонатов, различных курсов (однофракционные, многофракционные) и доз лучевой терапии, а также рассмотрены хирургические и малоинвазивные вмешательства, имеющие клиническое использование. Приведен клинический случай из собственной практики, демонстрирующий эффективность мультидисциплинарного подхода к лечению при костных метастазах рака молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости женщин в Украине занимает первое место: на учете в онкологических учреждениях состоит более 140 тыс. больных РМЖ; ежегодно регистрируют около 17 тыс. новых случаев. Несмотря на то что злокачественные опухоли молочной железы относятся к визуальным локализациям, доля их запущенных случаев в Украине составляет около 20%. Недостатки в организации лечебно-диагностического процесса приводят к смерти 10,8% пациенток с этой патологией в течение 1-го года после установления диагноза (в США — не более 2,0% пациенток) [1].

У более чем 50% больных РМЖ в разные сроки после выявления и первичного лечения развивается локальный рецидив или генерализованный метастатический процесс, требующий дорогостоящего лечения [2]. Метастазы (МЕТ) РМЖ способны развиваться в различных органах и тканях; к локализациям метастатического поражения, способным значительно снизить показатели качества жизни, относится, в частности, костная ткань. Кости — одно из излюбленных мест метастазирования ряда злокачественных опухолей, но частота поражения скелета и форма поражения (литические, бластические, смешанные МЕТ) варьируют в зависимости от первичной локализации опухоли. Наиболее часто МЕТ в костях регистрируют при миеломной болезни (70–95%), а среди солидных опухолей — при раке молочной (47–85%), предстательной (54–85%), щитовидной (28–60%) желез, раке мочевого пузыря (40–42%), легкого (32–40%), почки (33–40) [3, 4]. Костные МЕТ являются следствием комплексных взаимодействий между раковыми клетками и микросредой костной ткани. Влияя на такие факторы, как паратиреоидассоциированный белок (PTHrP), ИЛ-6, ИЛ-8, рецептор-активатор транскрипционного фактора NFκB (RANK), опухолевые клетки активируют остеобласты и остеокласты, в результате чего за-

пускается процесс резорбции костной ткани. Последняя сопровождается выделением ряда ростовых факторов: PDGF (platelet-derived growth factor), BMP (bone morphogenic protein), TGF-β (transforming growth factor β), IGF (insulin-like growth factor), FGF (fibroblast growth factor), — что поддерживает пролиферацию опухолевых клеток, замыкая «порочный круг» [5]. Наиболее часто поражаются МЕТ плоские кости, выполняющие опорную функцию (позвоночник, кости таза, ребра). Это может приводить к развитию серьезных осложнений вплоть до полной инвалидизации пациентов. Так, патологические переломы при РМЖ регистрируют в 52% наблюдений [6], при миеломной болезни — в 37% [7], раке предстательной железы — в 25% [8], раке легкого — в 22% [9]. В ряде случаев компрессионные переломы позвонков становятся причиной сдавления спинного мозга и развития серьезных неврологических нарушений (3–4%).

У больных с МЕТ в костях отмечают в среднем 4 костных осложнения (КО) в год. В табл. 1 представлены данные о частоте таких осложнений, которая зависит от характера опухоли и интенсивности лечения [10]. Развитие осложнений существенно снижает качество жизни больных с костными МЕТ, инвалидируя и причиняя страдания, отягощая течение заболевания, препятствуя продолжению специфического противоопухолевого лечения, и, в итоге, сокращает продолжительность их жизни. Следует отметить, что лечение больных с запущенными формами РМЖ приводит к возрастанию затрат в 25–30 раз в сравнении с терапией при выявлении опухоли в ранней или доклинической стадии [11]. В частности, существенно увеличивает стоимость лечения пациентов с метастатическим поражением костей развитие КО, что с экономической точки зрения делает более целесообразным проведение профилактических мероприятий [12]. Поэтому, помимо противоопухолевого

лечения больных со злокачественными новообразованиями, большое внимание следует уделять профилактике развития КО.

Таблица 1

Частота осложнений при костных МЕТ различных злокачественных опухолей [10]

Осложнения	Частота, %			
	РМЖ	Рак предстательной железы	Миеломная болезнь	Рак легкого
Всего	64	49	51	46
Потребность в лучевой терапии (ЛТ)	43	33	34	34
Патологические переломы	25	37	22	52
Гиперкальциемия	13	1	9	4
Потребность в хирургических вмешательствах	11	4	5	5
Компрессия спинного мозга	3	8	3	4

Своевременное лечение костных МЕТ снижает частоту возникновения новых патологических очагов, повышает выживаемость больных, существенно улучшает качество их жизни за счет минимизации количества КО — болевого синдрома, патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии. Для лечения костных МЕТ, профилактики и коррекции КО возможно использование как системных, так и локальных методов воздействия. Системная (лекарственная) терапия: *противоопухолевая* (цитотоксические препараты, гормонотерапия, таргетные препараты, бисфосфонаты); *симптоматическая* (анальгетики). Местное лечение: *лучевая терапия (ЛТ); хирургическое лечение; радиочастотная абляция; вертебропластика.*

Противоопухолевая лекарственная терапия является важным компонентом лечения метастатического поражения костей, особенно в тех случаях, когда последнее сочетается с поражением других органов. Особое место в терапии МЕТ в костях занимают бисфосфонаты (БФ). Структурно БФ являются химически стабильными производными неорганического пирофосфата (встречающееся в природе соединение), в котором две фосфатные группы связаны этерификацией. БФ классифицируют в зависимости от химической структуры (по содержанию в молекуле азотного остатка):

- *простые БФ* — без замещения азота (медронат, этидронат, клондронат, тилудронат);
- *аминобисфосфонаты* (памидронат, алендронат, неридронат);
- *аминобисфосфонаты с заменой атома азота* (олпадронат, ибандронат);
- *аминобисфосфонаты с основными гетероциклическими соединениями, содержащими азот* (ризедронат, золедронат, минодронат) (табл. 2).

Активность БФ традиционно оценивают в сравнении с этидронатом, эффект которого в ингибировании функции остеокластов приравнивают к условной единице. Так, клондронат и тилудронат в 10 раз активнее этидроната; памидронат и неридронат — в 100, олпа-

дронат и алендронат — в 500, ибандронат — в 1000, ризедронат — в 2000, золедронат — в 10 000 раз.

Таблица 2

БФ, используемые в клинической практике

Международное название	Показания к применению	Способ введения
Медронат	Диагностический радиофармпрепарат, меченный ^{99m}Tc	В/в
Тилудронат	Остеопороз Болезнь Педжета (деформирующий остеооз)	Per os
Клондронат	Гиперкальциемия при злокачественных опухолях МЕТ в костях (преимущественно литические) Миеломная болезнь	Per os В/в
Этидронат	Остеопороз Болезнь Педжета (деформирующий остеооз) Гиперкальциемия при злокачественных опухолях	Per os В/в
Алендронат	Остеопороз	Per os В/в
Неридронат	Osteogenesis imperfecta Остеопороз Болезнь Педжета (деформирующий остеооз)	В/в
Памидронат	Гиперкальциемия при злокачественных опухолях МЕТ в костях (преимущественно литические) Миеломная болезнь Болезнь Педжета (деформирующий остеооз)	В/в
Ибандронат	МЕТ в костях с целью снижения риска возникновения гиперкальциемии, патологических переломов, уменьшения боли, снижения потребности в проведении ЛТ при болевом синдроме и угрозе переломов Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях	Per os В/в
Минодронат	Остеопороз	Per os
Олпадронат	Остеопороз Osteogenesis imperfecta	Per os
Золедронат	Гиперкальциемия при злокачественных опухолях МЕТ в костях Миеломная болезнь Профилактика КО при злокачественных опухолях	В/в
Ризедронат	Остеопороз Болезнь Педжета (деформирующий остеооз)	Per os
Мебифон	Метастатическое поражение костей	В/в

В/в — тут и далее — внутривенно.

БФ, как и их природный аналог пирофосфат, имеют очень высокое сродство к минеральной составляющей костной ткани и связываются с кристаллами гидроксиапатита. Соответственно, от наличия сайтов связывания с последним зависит активность БФ. БФ преимущественно включаются в участки активного ремоделирования кости, что, как правило, происходит в условиях, характеризующихся ускоренным метаболизмом костной ткани. БФ не фиксируются в ней и быстро выводятся из циркуляции путем почечной экскреции. В дополнение к способности ингибировать кальцификацию, БФ подавляют распад гидроксиапатита, тем самым эффективно снижая костную резорбцию [13]. Это фундаментальное свойство БФ обусловило их клиническую эффективность. Высказано предположение, что функцией БФ является ингибирование апоптоза остеоцитов [14].

В последнее десятилетие получены данные, позволяющие утверждать, что БФ обладают умеренным прямым цитотоксическим действием [15]. Лечение БФ не влияет на выживаемость пациентов с диссеминированной формой заболевания [16–18], однако при их применении в адьювантном режиме в некоторых исследованиях отмечено снижение уровня костного метастазирования и/или значимое повышение выживаемости. Это дало основание предположить, что БФ обладают противоопухолевым эффектом [18, 19].

По данным некоторых исследований, при комбинации БФ с цитостатиками может быть получен синергичный эффект. Так, комбинация золедроната с паклитаксолом может вызвать синергичное повышение уровня апоптоза клеток РМЖ *in vitro* [20]. При комбинации ибандроната с таксанами выявлен дополнительный эффект предотвращения адгезии клеток РМЖ к костной ткани [21]. Интересно, что в ряде случаев противоопухолевый эффект *in vivo* зависит от последовательности введения, например, максимальный эффект при назначении доксорубина достигается через 24 ч после введения золедроната [22], что согласуется с более ранними наблюдениями *in vitro* [23]. В большинстве случаев механизм лекарственного взаимодействия остается неясным.

При лечении костных МЕТ используют следующие критерии эффективности проводимой терапии БФ: частота и риск развития КО; время до развития КО; время между первым и вторым КО. Эти критерии были разработаны на основании результатов ряда исследований, которые продемонстрировали возможность снижения частоты КО и увеличения периода до первого осложнения (табл. 3). Оптимальная продолжительность применения БФ в настоящее время не установлена. Счи-

тается целесообразной длительная терапия — это наиболее распространенная точка зрения, в соответствии с которой БФ используют до прогрессирования заболевания при отсутствии клинически значимых побочных эффектов.

В последние годы в арсенале средств, предназначенных для борьбы с КО метастатического процесса, появился таргетный агент — моноклональное антитело деносумаб. Изучение этого перспективного терапевтического направления продолжается.

Важнейшим методом паллиативного лечения метастатического поражения костей является ЛТ, имеющая высокий уровень эффективности [33]. Оптимальные результаты могут быть получены при комбинации ЛТ и БФ. ЛТ воздействует на болевой очаг местно, в то время как БФ имеют профилактическое значение в отношении КО [34].

Существует несколько способов подведения дозы к МЕТ в костях, одним из которых является стандартное фракционирование, когда суммарная очаговая доза (СОД) 30–50 Гр подводится разовыми очаговыми дозами (РОД) по 2 Гр, ежедневно, 5 раз в неделю. Но наряду с этим достаточно широко используют и короткие курсы облучения с применением РОД 3,0–6,5 Гр и СОД 19,5–30,0 Гр, а также однофракционное облучение 8,0–10,0 Гр [35–38]. Имеется большое количество зарубежных исследований, сравнивающих различные дозы облучения при лечении по поводу метастатической костной боли. Продемонстрировано, что однофракционные курсы облучения так же эффективны, как и многофракционные, что подтверждено результатами 5 метаанализов [39, 40]. Всего 2513 больных были рандомизированы для лечения в группу однофракционного облучения и 2487 — в группу многофракционной

Таблица 3

Эффективность БФ у пациенток с костными МЕТ РМЖ [24]

Исследование	Препараты	Первичная цель	Результаты
Rosen L.S. et al. [25] (n = 1643) Rosen L.S. et al. [26] (n = 1648)	Золедронат 4 или 8 мг vs памидронат 90 мг, в/в каждые 3–4 нед (24 мес)	Оценить частоту и риск КО через 13 и 25 мес	13 мес: частота КО в обеих группах схожа; количество пациенток с применением ЛТ меньше в группе золедроната 4 мг (15 vs 20%; p = 0,031). 25 мес: количество пациенток с применением ЛТ меньше в группе золедроната 4 мг (19 vs 24%; p = 0,037); золедронат 4 мг снижает риск развития КО на 16% по сравнению с памидронатом
Rosen L.S. et al. [27] (n = 1130)	Золедронат 4 или 8 мг vs памидронат 90 мг, в/в каждые 3–4 нед (12 мес)	Оценить уровень и время развития КО через 13 мес	Частота КО ≥ 1 : золедронат – 43%, памидронат – 45%. При остеолитических МЕТ золедронат 4 мг снижает уровень КО ≥ 1 (48 vs 58%; p = 0,058) и достоверно увеличивает время до первого КО (p = 0,013)
Kohno N. et al. [28] (n = 228)	Золедронат 4 мг каждые 4 нед vs плацебо (1 год)	Оценить уровень и время развития КО	Уровень КО в группе золедроната составляет 0,63 vs 1,10 – в группе плацебо (p = 0,016). Золедронат снижает уровень КО на 20% (p = 0,003) и увеличивает время до первого КО (p = 0,007)
Carteni G. et al. [29] (n = 312)	Золедронат 4 мг каждые 3–4 нед (12 введений)	Оценить уровень и время развития КО	В 30% случаев выявлено ≥ 1 КО (в 22% – 1 КО). Медиана времени до появления первого КО еще не достигнута. Средний уровень осложнений (до 52 нед) составил 0,9 \pm 3,8
Lipton A. et al. [30] (n = 751)	Памидронат 90 мг каждые 3–4 нед vs плацебо (60–96 нед)	Оценить уровень и время развития КО	Уровень КО достоверно ниже в группе памидроната (53 vs 68%; p < 0,001); памидронат достоверно увеличивает время до появления КО (12,7 vs 7,0 мес; p = 0,001)
Body J.J. et al. [31] (n = 564)	Ибандронат 20 или 50 мг <i>per os</i> ежедневно vs плацебо (до 96 нед)	Оценить уровень и время развития КО	Ибандронат 50 мг достоверно снижает уровень КО для всех впервые возникших событий
Body J.J. et al. [32] (n = 466)	Ибандронат 2 или 6 мг в/в каждые 3–4 нед vs плацебо (60–96 нед)	Оценить уровень и время развития КО	Ибандронат 6 мг достоверно снижает уровень КО (p = 0,032) и увеличивает время до первого осложнения (p = 0,018); достоверно снижает уровень КО для всех новых событий (p = 0,004)

ЛТ. Уровень общей эрадикации при оценке болевого синдрома был сравним и составил в группе однофракционного облучения 58%, многофракционного — 59%.

Изучены уменьшение болевого синдрома и реминерализация при однофракционном (8 Гр) и многофракционном (30 Гр/10 фракций) режимах облучения [41]. Достоверных различий в уменьшении болевого синдрома в двух группах не получено, однако при многофракционном облучении отмечен высокий уровень реминерализации. Через 6 мес после облучения в группе многофракционной ЛТ среднее повышение костной плотности составило 173% по сравнению со 120% в группе однофракционного облучения ($p = 0,0001$). Основной целью облучения пациентов с хорошим прогнозом, особенно с солитарными костными МЕТ и хорошим физикальным статусом, является увеличение реминерализации и получение стабилизации, а не только паллиативное лечение. Авторы подчеркнули, что пациенты с РМЖ являются группой с ожидаемой большой продолжительностью жизни и тенденцией к появлению солитарных МЕТ, что требует проведения многофракционного облучения в клинической практике. Однофракционное облучение оптимально для пациентов, у которых ожидаемая продолжительность жизни коротка.

Роль хирургического лечения в коррекции метастатического поражения костей возрастает по мере развития хирургических технологий. Основной целью оперативного лечения больных с МЕТ в скелете является улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности болевого синдрома, коррекции патологического перелома, декомпрессии невралжных структур, сохранения более высокого функционального статуса, что опосредованно увеличивает продолжительность их жизни. Все пациенты получают комбинированное лечение по поводу основного заболевания, которое определяют на консилиуме с обязательным участием радиолога, химиотерапевта и хирурга-онколога [42]. К хирургическим вмешательствам, применяемым при лечении метастатического поражения длинных трубчатых костей, в настоящее время относят эндопротезирование, интрамедуллярный, накостный, чрескостный внеочаговый остеосинтез, аппараты наружной фиксации, кюретаж опухоли, остеосинтез с использованием костного цемента и другие методы. Арсенал хирургических вмешательств на позвоночнике выглядит следующим образом: декомпрессивные вмешательства, декомпрессивно-стабилизирующие операции, малоинвазивные чрескожные манипуляции, эндоскопические операции [43].

До сих пор не существует строгих показаний и противопоказаний к выбору объема и тактики хирургического лечения у больных с метастатическим поражением скелета. Не выработано критериев, на основании которых можно было бы сказать, когда проводить радикальное хирургическое вмешательство, а когда объем оперативного лечения следует минимизировать до паллиативной стабилизации сегмента [44]. В настоящее время существует множество различных прогно-

стических шкал, на основании которых можно определить объем предполагаемого хирургического вмешательства. Примерами таких шкал являются шкала Mirels [45], шкала Tomita [46], шкала Tokuhashi [47]. Эти шкалы позволяют в ряде случаев достаточно четко и точно определить возможный объем предполагаемого оперативного вмешательства. Например, шкала Tomita [46], разработанная для МЕТ в позвоночнике, включает три прогностических фактора: 1) степень злокачественности (медленный рост — 1; умеренный рост — 2; быстрый рост — 4 балла); 2) висцеральные МЕТ (нет МЕТ — 0; поддающиеся лечению — 2; неизлечимые — 4 балла); 3) МЕТ в костях (одиночные или изолированные — 1; несколько — 2 балла). Эти 3 фактора в сумме могут дать прогностическую оценку от 2 до 10 баллов. Цель лечения для каждого пациента определяли в соответствии с прогностическим показателем: прогностическая оценка 2–3 балла предполагала полное или маргинальное иссечение для продолжительного локального контроля заболевания; 4–5 баллов ограничивали тактику маргинальным иссечением или внутривенными инъекциями для менее продолжительного локального контроля; при 6–7 баллах возможна паллиативная хирургия для краткосрочного контроля; 8–10 баллов указывают на возможность проведения консервативной поддерживающей терапии. Однако есть работы, в которых показано, что ни одна из перечисленных шкал не может быть одинаково эффективна и достоверна при всех возможных морфологических формах злокачественных опухолей [48].

В настоящее время широкое клиническое использование получили малоинвазивные вмешательства. Их основными преимуществами являются: небольшая операционная травма, более короткий восстановительный период, меньшая стоимость проводимого лечения. Часть манипуляций могут быть выполнены под местной анестезией, что дает значительные преимущества в лечении больных с диссеминированным процессом. Чрескожная вертебропластика — один из современных эффективных малоинвазивных методов лечения метастатического поражения позвоночника, вследствие литической деструкции позвонка. Основной задачей, которую выполняет чрескожная вертебропластика, является уменьшение болевого синдрома и снижение риска патологического перелома позвонка вследствие его литической деструкции. Чрескожная кифопластика, помимо уменьшения болевого синдрома, позволяет еще в ряде случаев частично восстановить высоту позвонка, однако это возможно только при «свежем» патологическом переломе [49]. По данным литературы, клиническая эффективность чрескожной вертебро- и кифопластики в виде уменьшения болевого синдрома идентичны и составляют от 78 до 96%, в зависимости от морфологической формы опухоли [50]. Одна из разновидностей малоинвазивных методов лечения — чрескожная остеопластика. Показанием к этому методу лечения являются болевой синдром и/или угроза патологического перелома кости вследствие ее литической деструкции. Основное противопоказание — ло-

кализация дефекта в опоронесущих костях: бедренной, большеберцовой, плечевой. Существующие в настоящее время интервенционные методики лечения метастатического поражения позвоночника позволяют быстро и в короткие сроки избавить пациента от болевого синдрома, вызванного опухолевым поражением костной системы. Такие методы, как микроволновая абляция опухоли, высокочастотная ультразвуковая деструкция, лазерное облучение, радиочастотная абляция, несут в себе противоопухолевый эффект за счет разрушения мягкотканевого компонента частотным воздействием, тем самым снимая напряжение в опухоли и значительно уменьшая сдавление невральных структур [51]. Комбинация интервенционных методов лечения с хирургическими вмешательствами позволяет достичь максимальной эффективности в короткий промежуток времени. Эта методика особенно эффективна при неоперабельных опухолях, нечувствительных к ЛТ. Широкое применение имеет комбинация хирургических методов лечения и криодеструкции [52] либо фотокоагуляции [53]. Корректное планирование лечебной тактики может обеспечить значительную продолжительность жизни при благоприятных параметрах ее качества. Для примера приводим клинический случай.

Пациентка К., 1948 года рождения, в течение 15 лет болеет раком левой молочной железы. В 2000 г. установлен диагноз: РМЖ стадии IIB T2N1M0; предварительное гистологическое заключение — инфильтрирующая протоковая карцинома, ER(+++), PR(+++), Her2neu(-); проведено комплексное лечение; до 2005 г. — ремиссия. В 2005 г. — спонтанный патологический перелом правой плечевой кости; при обследовании выявлен солитарный МЕТ РМЖ. На зону поражения получен курс дистанционной ЛТ в режиме стандартного фракционирования, СОД 35 Гр. В 2005 г. после проведения ЛТ удален фрагмент правой плечевой кости с металлоостеосинтезом. С 2005 по 2010 гг. получала гормонотерапию ингибиторами ароматазы в сочетании с БФ (клюдронат в/в и внутрь). В 2010 г. — эндопротезирование локтевого сустава в связи с признаками постлучевого остеорадионекроза. От лечения временно отказалась. В 2014 г. выявлены новые очаги поражения скелета и печени. Произведена замена гормонотерапевтического агента на торемифен 60 мг/сут, а БФ — на золедронат 4 мг в/в 1 раз в 28 сут. Начат прием капецитабина 4,3 г/сут 2-недельными циклами с 7-дневным перерывом. Выполнено контрольное обследование после 6-месячного лечения, зарегистрированы параметры частичного ответа на терапию. Следует подчеркнуть, что на протяжении всего времени лечения пациентка сохраняла работоспособность и вела активный образ жизни. В настоящее время общее качество жизни больной можно определить как высокое.

Таким образом, как свидетельствуют данные литературы и собственные клинические наблюдения, мультидисциплинарный подход к лечению костных МЕТ обеспечивает противоопухолевую эффективность и способен значительно улучшить качество жизни пациенток с РМЖ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцерреєстру України 2013; (14): 120.
2. http://www.mma.ru/articles/69676/?print=Y&ELEMENT_ID=69676.
3. **Rubens RD, Coleman RE.** Bone metastases. In: *Clinical oncology / le D Abeloff, JO Armitage, AS Lichter, JE Niederhuber, eds.* NY: Churchill, Livingstone 1995: 643–65.
4. **Coleman RE.** Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; **27** (3):165–76.
5. **Бологдина ЛВ.** Современные возможности бисфосфонатов в комплексной терапии гормонально-зависимых опухолей: обзор литературы. *Фарматека*, 2010; (6): 36–9.
6. **Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al.** Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. Long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; **88**: 1082–90.
7. **Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al.** Long-term Pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; **16** (2): 593–602.
8. **Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.** Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Nat Cancer Inst* 2004; **96**: 879–82.
9. **Rosen LS, Gordon D, Tchekmodyan S, et al.** Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patient with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3150–57.
10. **Harvey MA, von Reyn Cream L.** Biology of bone metastases: causes and consequences. *J Clin Breast Cancer* 2007; **7** (Suppl.): S7–S13.
11. **Смоланка П, Скляр СЮ, Головкин ТС, Ганіч ОВ.** Сучасні можливості проведення скринінгу захворювань грудної залози. *Клин онкол* 2014; (1(13)): 32–4.
12. **Каприн АД, Сивков АВ, Ощепков ВН и др.** Резорба в лечении костных осложнений при метастатическом раке предстательной железы. *Эксперим клин урология* 2010; (2): 23–5.
13. **Russell RG, Muhlbauer RC, Bisaz S, et al.** The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite *in vitro* and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res* 1970; **6** (3): 183–196.
14. **Plotkin LI, Aguirre JL, Kousteni S, et al.** Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005; **280**: 7317–25.
15. **Santini D, Martini F, Fratto ME, et al.** *In vivo* effects of zoledronic acid on peripheral gamma delta T lymphocytes in early breast cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009; **58** (1): 31–8.
16. **Pavlakakis N, Schmidt R, Stockler M.** Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **3**: P.CD003474.
17. **Machado M, Cruz LS, Tannus G, et al.** Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Ther* 2009; **31**: 962–79.
18. **Coleman RE.** Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 1909–15.
19. **Mellillo G.** Inhibiting hypoxia-inducible factor 1 for cancer therapy. *Mol Cancer Res* 2006; **4**: 601–5.
20. **Jagdev SP, Coleman Re, Shipman CM, et al.** The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001; **84**: 1126–34.
21. **Magnetto S, Boissier S, Delmas P, et al.** Additive antitumor activities of taxoids in combination with the bisphosphonate ibandronate against invasion and adhesion of human breast carcinoma cells to bone. *Int J Cancer* 1999; **83**: 263–9.

22. Ottwell PD, Mönkkönen H, Jones M, *et al.* Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 1167–78.

23. Neville-Webbe HL, Rostami-Hodjegan A, Evans CA, *et al.* Sequence- and schedule-dependent enhancement of zoledronic acid induced apoptosis by doxorubicin in breast and prostate cancer cells. *Int J Cancer* 2005; **113**: 364–71.

24. Большакова СА. Метастазы в кости рака молочной железы: механизм развития, осложнения, современный взгляд на сочетание бисфосфонатов и лучевой терапии (http://vestnik.mscrr.ru/vestnik/v11/papers/bolsh_v11.htm).

25. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, *et al.* Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001; **7** (5): 377–87.

26. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, *et al.* Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; **98** (8): 1735–44.

27. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr, *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004; **100** (1): 36–43.

28. Kohno N, Aogi K, Minami H, *et al.* Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastasis from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; **23** (15): 3314–21.

29. Carteni G, Bordonaro R, Giotta F, *et al.* Efficacy and safety of zoledronic acid in patients with breast cancer metastatic to bone: a multicenter clinical trial. *Oncologist* 2006; **11** (7): 841–8.

30. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, *et al.* Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; **88** (5): 1082–90.

31. Body JJ, Diel IJ, Bell R, *et al.* Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life on patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004; **111** (3): 306–12.

32. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, *et al.* Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; **14**: 1399–405.

33. Hoskin PJ. Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 2003; **29**: 321–7.

34. Vassilios V, Bruland Q, Janjan N, *et al.* Combining systemic bisphosphonates with palliative external beam radiotherapy or bone-targeted radionuclide therapy: Interactions and effectiveness. *Clin Oncol* 2009; **21**: 665–7.

35. Janjan N. Bone metastases: approaches to management. *Semin Oncol* 2001; **28** (11): 28–34.

36. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastases. *Cancer* 1985; **55**: 1468–72.

37. Braendengen M, Bruland OS, Olsen DR. Radiotherapy of skeletal metastases. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; **20** (120): 1870–74.

38. Saarkar SK, Saarkar S, Pahari B, *et al.* Multiple and single palliative radiotherapy in bone secondaries — a prospective study. *Int J Radiat Imag* 2002; **12** (2): 281–4.

39. Sze W-M, Shelley MD, Held I, *et al.* Palliation of metastatic bone pain: a single fraction versus multifraction radiotherapy — a systematic review of randomized trials. *Clin Oncol* 2003; **15**: 345–52.

40. Chow E, Harris K, Fan G, *et al.* Palliative radiotherapy trials for bone metastases: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1423–36.

41. Koswig S, Budach V. Recalcification and pain relief following radiotherapy of bone metastases: A randomized trial of 2 different fractionation schedules (10 x 3 Gy vs. 1 x 8 Gy). *Strahlenther Onkol* 1999; **175**: 500–8.

42. Валиев АК, Мусаев ЭР, Сушенцов ЕА, Алиев МД. Хирургическое лечение метастатического поражения костей. *Практ онкол* 2011; **12** (3): 112–6.

43. Алиев МД, Тепляков ВВ, Каллистов ВЕ и др. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов злокачественных опухолей в кости. В: Практическая онкология: избранные лекции. СПб: Центр ТОММ, 2004: 738–48.

44. Jacofsky DJ, Papagelopoulos PJ, Sim FH. Advances and challenges in the surgical treatment of metastatic bone disease. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (Suppl 415): S14–8.

45. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1989; **249**: 256–64.

46. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, *et al.* Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; **26** (3): 298–306.

47. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, *et al.* A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; **30** (19): 2186–91.

48. Ulmar B, Richter M, Cakir B, *et al.* The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases. *SPINE* 2005; **30** (19): 2222–6.

49. Валиев АК. Чрескожная вертебропластика в лечении больных с опухолевым поражением позвоночника [Дис... канд мед наук] 2006. 146 с.

50. Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE, *et al.* The biomechanics of vertebroplasty: the effect of cement volume on mechanical behavior. *Spine* 2001; **26** (14): 1537–41.

51. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, *et al.* Tumor ablation with radiofrequency energy. *Radiology* 2000; **217**: 633–46.

52. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, *et al.* Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer* 2013; **119** (5): 1033–41.

53. Gangi A, Dietermann JL, Guth S, *et al.* Percutaneous laser photocoagulation of spinal osteoid osteomas under CT guidance. *Amer J Neuroradiol* 1998; **19** (10): 1955–8.

ALGORITHM OF TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER WITH METASTATIC DEFEAT OF BONES: REVIEW OF LITERATURE AND CLINICAL CASE

O.V. Ponomarova, V.M. Pivnyuk, D.S. Osinsky,
T.A. Gorbatyuk

Summary. *Modern system and local methods of treatment of patients with breast cancer with bone metastases, prevention and corrections of skeletal complications are analyzed. In particular, an estimation over of efficacy of application of bisphosphonates, different courses (one-fractions, multi-fractions) and doses of radial therapy is brought, and also surgical and little invasion interferences having clinical use are considered. A clinical case from own practice, demonstrating efficacy of multidisciplinary approach to treatment the bone metastases of breast cancer is discussed.*

Key Words: breast cancer, bone metastases, antitumoral therapy, radial therapy, surgical treatment, littleinvasion interferences, bisphosphonates.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.

03022 Киев, ул. Васильковская, 45

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

E-mail: pola.pola59@gmail.com

Получено: 09.03.2015