

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

Глушков Евгений Александрович

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ  
И РЕЗУЛЬТАТЫ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОСТАТЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор  
Кисличко Анатолий Григорьевич

Киров – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Современное состояние проблемы диагностики костных метастазов.....	11
1.2 Тактика лечения больных с метастазами в кости.....	21
1.3. Осложнения вторичного опухолевого поражения костей.....	25
1.4 Факторы прогноза и выживаемость больных с метастазами в кости.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика клинического материала.....	32
2.2 Основные методы исследования.....	39
2.3 Статистическая обработка результатов.....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1 Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастатическим поражением скелета.....	47
3.2 Алгоритм диагностики клинически бессимптомных костных метастазов при РМЖ и РПЖ.....	55
3.3 Применение алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ у больных после радикального лечения по поводу РМЖ и РПЖ.....	61
3.4 Непосредственные результаты паллиативного лечения больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости.....	65
3.5 Качество жизни больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости при проведении паллиативного лечения.....	72
3.6 Выживаемость больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости.....	80

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	118

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БФ – бисфосфонаты

ГТ – гормональная терапия

ИГХ – иммуногистохимический анализ

КМ – костные метастазы

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОСГ – остеосцинтиграфия

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ОФЭКТ / КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РГ – классическая рентгенография

РМЖ – рак молочной железы

РП – рецепторы прогестерона

РПЖ – рак предстательной железы

РФП – радиоактивный фармацевтический препарат

РЭ – рецепторы эстрогена

СЛУ – сигнальный лимфатический узел

СОД – суммарная очаговая доза

ХТ – химиотерапия

RANK / RANKL – система активации ядерного фактора каппа В

SRE – события, связанные со скелетом

Tc – технеций

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Метастатическое поражение скелета у больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) до настоящего времени остается серьезной проблемой современной онкологии [107]. Метастазы в кости развиваются у 20% онкологических больных, причем наиболее часто вторичное поражение костей происходит у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) [108, 110, 148, 151]. В свою очередь, в структуре онкологической заболеваемости РМЖ является ведущей патологией у женщин (20%), а РПЖ занимает второе место у мужчин (14%) [22].

Выживаемость больных с вторичным поражением скелета напрямую зависит от сроков выявления метастазов. К сожалению, подавляющее большинство больных на этапе диагностики костных метастазов (КМ) уже имеют болевой синдром, который зачастую является единственным проявлением поражения скелета [62, 124]. Следует отметить, что в результате прогрессирования опухолевого процесса неизбежно развиваются костные осложнения (патологические переломы, злокачественная гиперкальциемия и др.), которые значительно снижают качество жизни больных и напрямую влияют на её продолжительность [1, 75, 119]. В связи с этим особое внимание уделяется исследованию скелета, которое проводится для оценки распространенности опухолевого процесса, изучения объективного ответа на лечение и мониторинга течения заболевания [13, 103, 112, 131, 138].

В настоящее время с целью диагностики метастатического поражения скелета в клинической практике наиболее широко применяется остеосцинтиграфия (ОСГ), которая обладает высокой чувствительностью при относительно низкой специфичности [99]. В результате дополнительного применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ / КТ), включающей

радионуклидную и рентгеновскую технологии одновременно, эффективность диагностики КМ значительно повышается [26, 93]. При этом признаки метастатического поражения скелета могут быть выявлены в наиболее ранние сроки [92, 152].

Проблеме совершенствования диагностики метастатического поражения скелета у больных РМЖ и РПЖ, направленной на ранее выявление КМ, и оценке результатов паллиативного лечения посвящены работы многих авторов [26, 41, 99, 123, 152]. Несмотря на то, что в литературе встречаются данные о возможном влиянии определенных факторов на риск развития КМ [61, 106], на практике вторичное поражение скелета в большинстве случаев регистрируется только после дообследования по поводу развившихся костных осложнений или выявления внекостных метастазов. К сожалению, подобная тактика не позволяет диагностировать костные метастазы на ранней стадии, до клинических проявлений, что негативно влияет на сроки начала паллиативного лечения и, соответственно, качество жизни и выживаемость больных.

Лечение больных с КМ является перспективным направлением, требующим активного развития и широкого внедрения в клиническую практику [10, 106]. Показано, что при современном и своевременном терапевтическом подходе у больных с метастатическим поражением скелета в большинстве случаев в результате проведения паллиативного лечения может быть достигнут положительный эффект [41, 46, 123], заключающийся в повышении объективного ответа, снижении частоты костных осложнений и увеличении выживаемости больных при сохранении высокого уровня качества жизни [47, 132].

Таким образом, представляются актуальными дальнейшие исследования по совершенствованию методов ранней диагностики КМ у больных РМЖ и РПЖ, а также изучению результатов паллиативного лечения у данной категории больных.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику и проанализировать результаты паллиативного лечения больных раком молочной железы и простаты с клинически бессимптомными метастазами в кости.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-морфологическую характеристику опухолевого процесса у больных раком молочной железы и простаты с метастатическим поражением скелета.
2. Разработать алгоритм диагностики клинически бессимптомных костных метастазов при раке молочной железы и простаты с использованием ОСГ и ОФЭКТ / КТ, и оценить его эффективность.
3. Изучить непосредственные результаты паллиативного лечения, включающего применение бифосфонатов и гормональной терапии, у больных раком молочной железы и простаты с метастазами в кости.
4. Оценить качество жизни больных раком молочной железы и простаты с метастатическим поражением скелета.
5. Провести анализ выживаемости больных раком молочной железы и простаты с метастазами в кости.

### **Научная новизна**

Впервые на основании анализа клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса и построения модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) показано, что на сроки выявления метастазов в кости при РМЖ оказывают влияние такие параметры, как стадия заболевания, размер первичной опухоли и степень злокачественности, а при РПЖ – стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА.

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики клинически бессимптомных КМ, включающий проведение ОСГ

и ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза, что позволяет повысить частоту выявления вторичного поражения скелета у больных РМЖ и РПЖ до клинической манифестации.

На большом клиническом материале в сравнительном аспекте проведен анализ непосредственной эффективности паллиативного лечения с применением БФ и ГТ у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости. Показано, что при удовлетворительной переносимости проводимое лечение обеспечивает высокий объективный ответ у больных с метастатическим поражением скелета, при этом выживаемость больных с клинически бессимптомными КМ была статистически значимо выше, чем у больных с симптомными КМ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании изучения клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости выявлен ряд параметров по формированию групп больных с высоким риском развития КМ.

Разработана методика и определены показания для применения диагностического алгоритма, который в группе больных с высоким риском вторичного опухолевого поражения скелета позволяет повысить частоту выявления клинически бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.

В результате проведения паллиативного лечения у больных с метастазами в кости при РМЖ и РПЖ достигнут выраженный объективный ответ со стороны опухоли и отмечено статистически значимое увеличение выживаемости больных с бессимптомными КМ относительно больных с симптомными КМ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Сроки выявления метастатического поражения скелета у больных РМЖ зависят от стадии заболевания, размеров первичной опухоли и степени её злокачественности, в то время как у больных РПЖ от стадии опухолевого процесса, суммы баллов по шкале Глисона и уровня ПСА, при этом наиболее часто метастазы локализуются в костях таза и поясничном отделе позвоночника.
2. Разработанный алгоритм диагностики позволяет выявить вторичное поражение скелета до клинической манифестации и может быть использован для мониторинга течения заболевания у больных РМЖ и РПЖ.
3. Паллиативное лечение при удовлетворительной переносимости обеспечивает высокий объективный ответ и статистически значимо повышает выживаемость больных РМЖ и РПЖ с клинически бессимптомными метастазами в кости относительно больных с симптомными КМ.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: XV, XVI и XVII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и медицинская наука в XXI веке» (Киров, 2014–2016 гг.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию КНИИиГПК «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины» (Киров, 2015 г.); XIII международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2015 г.); объединенном заседании кафедр онкологии, общей, факультетской и госпитальной хирургии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России (Киров, 2016 г.).

### **Публикации**

По теме опубликовано 11 научных работ, в том числе 6 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в разработке дизайна и определения методологии исследования, непосредственном участии на этапах отбора больных, вошедших в исследование, проведении больным диагностических исследований, включая ОФЭКТ / КТ, оценке результатов исследования, их обработке, интерпретации, динамическом наблюдении за больными, а также подготовке научных публикаций и оформлении диссертации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и указателя литературы, включающего 154 источника, из них 60 отечественных и 94 иностранных. Работа содержит 43 таблицы и 9 рисунков.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Современное состояние проблемы диагностики костных метастазов

В настоящее время для изучения состояния костной системы у онкологических больных применяются различные методы лучевой диагностики [52, 59, 67, 140], которые можно разделить на:

1) анатомические – классическая рентгенография или томография костей скелета (РГ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ);

2) функциональные – остеосцинтиграфия (ОСГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

3) совмещенные (сочетание анатомических и функциональных методов) – совмещенная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной томографией (ОФЭКТ / КТ), позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ / КТ), позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ / МРТ).

Показаниями для исследования скелета является, как правило, наличие местнораспространенной или диссеминированной формы злокачественного новообразования, а также клинические проявления, позволяющие заподозрить метастатическое поражение скелета [80].

В последние годы достаточно широкое распространение получила радионуклидная визуализация костной ткани, которая занимает второе место по количеству процедур в ядерной медицине за счет возможности исследования всего тела и относительно низкой стоимости исследований [72]. Как известно, радионуклидное исследование выполняется на гамма-камере с использованием изотопов или их соединений в виде радиоактивных фармацевтических препаратов (РФП), что позволяет дифференцировать

нормальное и патологическое состояние органов и систем больного [30, 37].

При проведении радиоизотопных исследований большое внимание уделяется интерпретации полученных данных. В результате изучения характера накопления и локализации поражения часто можно определить этиологию патологического процесса, при которой не требуется дальнейшей обработки изображений. Однако, повышенное поглощение РФП при сканировании костей не всегда является специфичным для метастатического поражения и заключение может оставаться неопределенным. Сравнительная оценка распределения РФП в костях позволяет определить более частую локализацию метастатических поражений при различных злокачественных опухолях [29, 145].

Эволюция радионуклидных методов сканирования скелета берет свое начало с внедрения в клиническую практику ОСГ. Сцинтиграфия костей с бисфосфонатами (БФ), мечеными технецием, широко используется у больных злокачественными опухолями внекостной локализации как функциональный метод визуализации с целью оценки распространенности и мониторинга течения заболевания. Данный метод сохранил свою актуальность до наших дней, благодаря своей доступности и высокой чувствительности. Однако, ОСГ имеет относительно низкую специфичность, связанную отчасти с накоплением РФП в нормальных тканях или при доброкачественных процессах. Тем не менее, в настоящее время проведение планарной ОСГ в статическом режиме «все тело» («whole body») является стандартом в оценке распространенности поражения костной системы при большинстве злокачественных новообразований. Кроме того, ОСГ используется для оценки объективного ответа костных метастазов (КМ) на противоопухолевую терапию. В связи с этим необходимо учитывать исходную сцинтиграфическую картину поражения костной ткани и последующие её изменения в процессе противоопухолевого лечения, при этом немаловажным является вид проведенного лечения [48]. Важно, что диагностическая эффективность ОСГ в обнаружении доброкачественных и

злокачественных процессов костей может меняться в зависимости от использования различных РФП [28], а в интерпретации полученных данных может применяться как количественная [23, 25, 60], так и визуальная оценка метастатического поражения скелета. Однако, визуальная оценка скелетных сцинтиграмм изменения опухолевого метаболизма дает противоречивые результаты в сравнении с количественной примерно в трети случаев [68].

В свою очередь все виды томографического исследования, исходя из свойств излучаемого объекта, подразделяются на две категории: трансмиссионную КТ, а так же эмиссионную КТ [33]. Примером эмиссионной КТ в клинической практике выступает ОФЭКТ, которая с 1980 г. широко используется в отечественной медицине. В частности, ОФЭКТ позволяет получить трехмерные изображения при распределении РФП в организме с помощью серии снимков. Данный метод в дополнении к ОСГ усиливает контраст изображения, улучшает обнаружение поражения и оказывает значительную помощь в уточнении анатомической локализации очагов поглощения РФП. Кроме того, ОФЭКТ значительно повышает чувствительность и специфичность ОСГ. Таким образом, по сравнению со статической сцинтиграфией ОФЭКТ позволяет проводить более объективную оценку распределения РФП. При этом ОФЭКТ удаляет из получаемых изображений нежелательную информацию, которая находится перед и за томографической плоскостью исследуемой области. Следует отметить, что при ОФЭКТ могут применяться те же РФП, что и при ОСГ, которые являются специфичными для определенных групп опухолей. Тем не менее, часто встречающаяся сопутствующая патология в позвоночнике, такая как тяжелые дегенеративно-дистрофические изменения и компрессионные переломы, затрудняет диагностику опухолевой инфильтрации. Исследования в данной области, проведенные с помощью ОФЭКТ, обладают большей анатомической информацией в сравнении с КТ и МРТ [84]. Однако, несмотря на то, что ОФЭКТ дает точную картину костных поражений, она не позволяет одномоментно оценить поражения мягких и костных тканей [10].

Появление комбинированной диагностической системы ОФЭКТ / КТ повышает точность ОФЭКТ в определении как первичных, так и вторичных злокачественных новообразований молочной железы, простаты, легкого, щитовидной железы, почки, нейроэндокринных опухолей и множественной миеломы [78].

Использование в практической медицине современных лекарственных препаратов диктует необходимость внедрения новых диагностических методов для определения характера патологического процесса и динамической оценки эффективности лечения. С целью решения данных задач разработаны гибридные диагностические установки, такие как ПЭТ / КТ, ПЭТ / МРТ и ОФЭКТ / КТ, которые обеспечивают одновременное получение высокоточных мультимодальных изображений исследуемой анатомической области [32].

Разработка совмещенной ОФЭКТ гамма-камеры с компьютерной томографией (КТ), кардинально изменившей лицо ядерной медицины, произошла в 1990 году и принадлежит Bruce Hasegawa [141]. В последующем данная технология активно развивалась и улучшалась, в результате чего с 2007 года получила широкое распространение в клинической практике. Метод ОФЭКТ / КТ позволяет точнее диагностировать наличие или отсутствие заболевания, степень его выраженности, а также скорректировать результаты ОСГ [99]. Интеграция спиральной КТ способствует получению ценной анатомической информации, которая способствует уточнению локализации патологического очага [8]. Так, дополнительное проведение ОФЭКТ / КТ оказывается эффективным у 74% больных с неопределенными результатами после предыдущих исследований костной системы [64]. Данная технология позволяет получить информацию о начальной локализации патологического очага, определить физиологическую активность и дополнить полученную картину компьютерным моделированием исследуемой анатомической области [2]. Кроме того, значительно уменьшаются проблемы, связанные с движением и позиционированием больного [74]. Следует

отметить, что различные ОФЭКТ / КТ системы в диапазоне от низкодозовой Hawkeye-генерации до мультиспиральной ОФЭКТ / КТ характеризуются практически аналогичным числом неоднозначно интерпретируемых поражений (86%–92%). В свою очередь, количественная оценка накопления РФП при ОФЭКТ позволяет уточнить степень злокачественности опухоли и планировать тактику лечения. Гибридный метод позволяет более точно отметить горячие очаги поглощения технеций (Tc)-содержащего РФП, выявленные при сцинтиграфии, а также определить соответствуют они опухолевым или нет [65]. Высокая точность и качество изображения ОФЭКТ / КТ при обнаружении поражений костной ткани дает возможность дифференцировать поглощение между физиологическим и патологическим, а так же характеризовать процесс по функциональным и морфологическим свойствам до и после проводимого лечения. При этом в большинстве случаев дальнейшее исследование не требуется, поскольку ОФЭКТ / КТ позволяет практически полностью исключить другие состояния [87].

В настоящее время одним из последних достижений в ядерной медицине является разработка ПЭТ / КТ сканеров. Данный гибридный метод, наряду с ОФЭКТ / КТ, обладает высокими диагностическими возможностями. В то же время выполнение ПЭТ / КТ, также, как и ПЭТ, сопряжено с применением короткоживущих радионуклидов, входящих в состав РФП (18-фтордезоксиглюкоза), получение которых требует от медицинского учреждения определенного оснащения.

Комбинированные установки ОФЭКТ / КТ и ПЭТ / КТ нашли свое применение в онкологической, кардиологической, неврологической практике, а так же при различных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, где результаты только ОФЭКТ или ПЭТ были неубедительными [105]. Оба метода отличаются высокой диагностической способностью, хотя в ряде случаев ОФЭКТ / КТ уступает позитронно-эмиссионному методу [120]. В хирургической практике ОФЭКТ / КТ помогает получить ценную информацию у больных при наличии длительных костно-суставных болей, в

том числе посттравматического характера [130, 109]. Кроме того, в мировой литературе все больше появляется информации о высокой информативности данной технологии при инфекционном поражении костной системы [114]. Следует отметить, что в онкологической и кардиологической практике ОФЭКТ / КТ в ряде случаев превышает диагностические возможности ПЭТ / КТ, в частности при доброкачественных процессах (например, реконверсия костного мозга), имитирующих костные метастазы [137]. Однако, в настоящее время использование ПЭТ / КТ в клинической практике связано с большими финансовыми затратами. В связи с тем, что проведение ОФЭКТ / КТ обходится значительно дешевле, данный метод диагностики занимает лидирующую позицию в ядерной медицине по количеству выполняемых процедур, превышая ПЭТ / КТ более чем в 10 раз. Однако, как у всех радионуклидных и рентгеновских методов исследования ОФЭКТ / КТ имеет недостатки, в первую очередь, связанные с облучением больного. Представляется, что риск неблагоприятного воздействия может быть снижен путем оптимизации работы с источниками излучения [90]. В работе Rausch I. [122] на основе анализа 678 исследований ОФЭКТ / КТ, которые включали сканирование головы, шеи, сердца, грудной и брюшной полости, конечностей, а также исследование всего тела, было показано, что общая доза облучения составляет в среднем 7 мЗв.

В онкологической практике ОФЭКТ / КТ очень широко применяется для оценки распространенности опухолевого процесса и изучения состояния регионарных лимфоузлов при многих злокачественных новообразованиях (например, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак почки, эндокринные опухоли, меланома и др.) [20, 134]. Добавление ОФЭКТ / КТ к плоскостной лимфосцинтиграфии позволяет повысить число выявленных сигнальных лимфатических узлов (СЛУ), при этом высокая чувствительность метода и возможность получения на предоперационном этапе наиболее полной анатомической информации о локализации (картировании) СЛУ, а так же их отношении с другими структурами в

организме больного незаменимо для планировании хирургического лечения при таких злокачественных новообразованиях, как РМЖ, РПЖ, опухоли головы и шеи, меланома и др. [53, 73, 150].

В настоящее время радионуклидное сканирование скелета с использованием ОФЭКТ / КТ занимает особое место в клинической онкологии. Как правило, проведению ОФЭКТ / КТ предшествует ОСГ. При этом, эффективность комбинированного метода, применяемого для дифференциальной диагностики опухолевого поражения костей, выше в сочетании с трехфазной ОСГ [154]. Метод ОФЭКТ / КТ обеспечивает не только точную оценку места поражения, но и предоставляет информацию, которая необходима для дифференциальной диагностики онкологических заболеваний с травмами, инфекциями и дегенеративно-дистрофическими процессами. Кроме того, метод ОФЭКТ / КТ может применяться при проведении сложных лечебных манипуляций. Следует отметить, что качество визуализации костной патологии возрастает, благодаря интеграции спиральной КТ с высоким разрешением. Однако, при выполнении исследования с помощью ОФЭКТ / КТ возможны артефакты, поскольку биораспределение РФП не всегда ограничивается костными структурами. При этом очаги экстракостного накопления РФП могут встречаться как при онкопатологии, так и при неопухолевых процессах. Учитывая данное обстоятельство, от специалиста, проводящего интерпретацию полученных результатов сканирования, требуется понимания и знания механизмов, лежащих в основе патологического распределения РФП и возможных причинах его накопления в зависимости от типа и локализации вовлеченных тканей [147]. Данное свойство особенно показательно при диагностике аномалий позвоночника. Так, у пациентов с подозрением или диагностированной злокачественной опухолью, слияние ОФЭКТ и КТ данных обеспечивает меньшее число расхождений в описании полученных изображений и большее число соглашений в оценке сканограмм между врачами, независимо интерпретирующих результаты исследования, в

сравнении с ОФЭКТ в покое или при параллельном чтении отдельных сцинтиграмм и КТ снимков [135, 81]. В частности, Helyar V. [93], исследуя диагностическую ценность ОФЭКТ / КТ у больных РПЖ с метастазами в кости определил, что ОФЭКТ из 40 сканирований больных в 61% случаев поражения оценивались как неоднозначные. В то время, как при ОФЭКТ / КТ всего 8% поражений были оценены неоднозначно, 24% были отмечены как злокачественные и 68% как доброкачественные.

В исследовании Крживицкого П.И. [26] дополнительное использование ОФЭКТ / КТ изменило заключения планарной остеосцинтиграфии о природе поражения костей у 67 (30%) онкологических больных, несмотря на это, у 4% характер диагностированных изменений определить не удалось.

По данным Warwick T. [66] у 48 больных при помощи ОФЭКТ / КТ окончательный диагноз по неопределенным очагам был поставлен в 87% (83 / 95) по сравнению с ОФЭКТ, которая позволила однозначно диагностировать очаги лишь в 30%. Кроме того, ОФЭКТ / КТ выявила дополнительные поражения злокачественного характера у 21% (10 / 48) больных.

В работе Strobel K. [135] на основании анализа 37 больных с 47 фокальными поражением костей показано, что определенные заключения были сделаны при интерпретации результатов планарной ОСГ в 64% случаях, ОФЭКТ – в 86%, при слиянии ОФЭКТ с КТ – в 100% случаев.

Особого внимания заслуживает исследование Zhang Y. [152], которое показало, что ОФЭКТ / КТ в сравнении с ОФЭКТ позволяет снизить количество сомнительных заключений сканирований с 67,9% до 19,6%. Настоящее положение становится особо актуальным с позиций обнаружения изолированного очагового поражения скелета метастатического характера малых размеров еще на субклиническом этапе. В подобных случаях Hassan F.U. [92] среди ложноотрицательных результатов планарного сканирования при изолированном накоплении РФП в костях таза у больных РПЖ, расцененных как доброкачественные, продемонстрировал возможность интерпретировать данные ОФЭКТ / КТ в сторону метастатического характера

поражения. Это создает предпосылки для раннего назначения паллиативного лечения, что, в конечном итоге, не может не сказаться на качестве жизни и выживаемости данной группы больных. Таким образом, несмотря на то, что в значимом проценте случаев метод ОФЭКТ / КТ позволяет определенно интерпретировать результаты исследования, основная роль в правильной постановке диагноза принадлежит хорошо подготовленному специалисту с большим опытом работы в области радионуклидной диагностики.

В целом, диагностические возможности ОФЭКТ / КТ в выявлении очагового поражения скелета по мнению разных авторов являются достаточно высокими. Так, по данным Iqbal В. [96] при исследовании больных с изолированными поражениями позвоночника специфичность планарной томографии костей составила 100%, а чувствительность – 61%, но увеличивалась до 78,8% после добавления ОФЭКТ / КТ, что позволило сократить число ложноотрицательных результатов и увеличить число истинноположительных заключений, тем самым сократив количество двусмысленных отчетов. В исследовании Zhang Y. [153] в результате обследования больных с солитарными поражениями позвоночника с помощью ОФЭКТ и ОФЭКТ / КТ была определена точность методов – 58,9% и 91,1% соответственно.

Как известно, развитие анатомической визуализации не стоит на месте. В последние годы активно изучается метод диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ–МРТ). Технология основана на фиксации изменений диффузии молекул воды, связанных с патологическими процессами. По данным обследования 52 больных с метастазами в кости различных злокачественных опухолей Сергеев Н.И. с соавт. [51] показал высокую чувствительность, но низкую специфичность метода ДВ–МРТ. В результате дальнейших исследований данной группы авторов [52] было продемонстрировано преимущество МРТ всего тела над ОСГ, при этом чувствительность, специфичность и точность методик составили 95,2% против 85,7%, 75% против 62,5%, 89,6% против 79,3% соответственно. По данным Jambor I. [97] установлено, что ДВ–МРТ

обладает схожей диагностической точностью с ПЭТ / КТ и превосходит ОСГ, ОФЭКТ и ОФЭКТ / КТ. В исследовании Kuisma A.K. [104] было показано, что ОФЭКТ / КТ наряду с ПЭТ / КТ и ДВ–МРТ обладает высокой чувствительностью (76%, 90%, 71% соответственно) и точностью (92%, 97%, 91% соответственно) в обнаружении костных метастазов у больных РМЖ и РПЖ с высоким риском метастазирования.

Во всех вышеуказанных исследованиях анализ диагностической эффективности ОФЭКТ / КТ в выявлении КМ проводился у больных с различными злокачественными новообразованиями. Однако, при каждом онкологическом заболевании существуют особенности клинического течения и развития КМ, что может влиять на эффективность различных методов диагностики. Таким образом, целесообразно проводить оценку диагностической эффективности в выявлении КМ по каждой нозологии отдельно.

В настоящее время непрерывно развивается мультимодальная визуализация, проводится разработка и внедрение новых алгоритмов калибровки, повышается разрешающая способность аппаратуры [125]. Новые технологии, такие как ОФЭКТ / МРТ дают преимущество в обеспечении анатомической и функциональной визуализации [83]. В мировой литературе имеются публикации [76], свидетельствующие о высокой диагностической ценности сочетанного применения ОФЭКТ / КТ и ОФЭКТ / МРТ для раннего выявления костных метастазов. Кроме того, ведутся исследования по внедрению ОФЭКТ / КТ / МРТ, где ОФЭКТ – представляет изображение активных областей опухоли, МРТ – определяет объем опухолевой ткани, а КТ – повреждение костной ткани [126]. Следующим уровнем диагностики злокачественных опухолей станет молекулярная визуализация, главной целью которой является определение метастатического «потенциала» опухоли, поскольку именно генерализация опухолевого процесса приводит к гибели больного [86].

Таким образом, несмотря на большой спектр существующих

диагностических методов, направленных на выявление метастатического поражения скелета, на данный момент в доступной литературе не представлено исследований, посвященных разработке алгоритма ранней, доклинической диагностики костных метастазов с использованием современных технологий, что свидетельствует об актуальности и перспективности данного направления.

## **1.2. Тактика лечения больных с метастазами в кости**

В настоящее время в лечении больных с КМ используются следующие направления:

- 1) локальное воздействие (хирургическое лечение, лучевая терапия – дистанционная, брахитерапия);
- 2) терапия, направленная на подавление костной резорбции (применение бисфосфонатов);
- 3) системная противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормонотерапия, лучевая терапия – радионуклидная).

До сих пор вопрос о показаниях к хирургическому лечению больных с КМ солидных опухолей остается открытым. Хирургическое лечение при КМ заключается в резекции патологического очага и в части случаев сопряжено с выполнением реконструктивно-пластического этапа, что существенно затрудняет оперативное вмешательство и ведет к значительным экономическим затратам. В большинстве случаев агрессивная хирургическая тактика считается оправданной при солитарном вторичном опухолевом поражении скелета [15, 17], в том числе при патологических переломах, которые сопровождаются компрессионными осложнениями и значительно снижают качество жизни у данной категории больных. Однако, тактика лечения и объем оперативного вмешательства до конца не определены, в связи с чем необходимость проведения хирургического лечения в каждом конкретном случае решается индивидуально [6], с учетом общего состояния и

ожидаемой продолжительности жизни больного.

Лучевая терапия в лечении пациентов с КМ применяется на протяжении более 100 лет [77]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в качестве паллиативного лечения показала высокую эффективность у больных с КМ [69]. Кроме того, лучевая терапия применяется при метастатическом поражении скелета и в качестве симптоматической терапии у больных с костными болями, что способствует временному снижению интенсивности болевого синдрома. Следует отметить, что симптоматическая лучевая терапия переносится больными удовлетворительно, с небольшим количеством побочных эффектов [31, 38]. При этом, эффективность купирования болевого синдрома у больных с КМ при проведении ДЛТ не зависела от методов фракционирования дозы облучения [9]. Следует отметить, что в литературе так же встречаются данные об эффективности брахитерапии в лечении тазовых КМ [146]. Однако, в связи с тем, что ДЛТ и брахитерапия относятся к локальным видам противоопухолевого воздействия – данные методы лечения имеют ограничения при множественном метастатическом поражении скелета.

Системная радионуклидная лучевая терапия лишена такого недостатка и может применяться при множественных КМ. Однако, эффект радионуклидной терапии может быть достигнут при лечении болевого синдрома, обусловленного КМ, а не их осложнениями. При этом лечение возможно в виде фракционного введения РФП [55]. Вместе с тем до сих пор выбор РФП для радионуклидной терапии довольно ограничен. На территории Российской Федерации наиболее распространенными являются самарий-153 оксабифор и стронция-89 хлорид (Sr-89). По данным Васильевой Е.Б. [4] в результате применения Sr-89 удалось купировать болевой синдром у 35,4% больных и добиться частичной регрессии у 18,2% больных, при этом медиана продолжительности ответа на лечение составила 5,9 месяцев. Необходимо отметить, что эффект лечения оценивался в общей группе больных с КМ рака молочной железы, простаты, легкого, почки и т. д. По данным литературы

[116] в настоящее время из всех зарегистрированных РФП только при применении радия-223 отмечается увеличение общей выживаемости больных с КМ. При этом наибольшая продолжительность ответа на лечение КМ изотопами наблюдается у больных с меньшим числом вторичных опухолевых очагов [82]. Кроме того, на основании проведенных исследований было показано [45, 21], что эффективность радионуклидной терапии возрастает при сочетании ее с приемом бисфосфонатов.

Более двух последних десятилетий БФ (золедроновая и памидроновая кислоты) используются, как эффективные препараты для профилактики и коррекции последствий поражения костной ткани при онкологических заболеваниях [85, 40]. В частности, профилактическое назначение БФ у больных местнораспространенным РПЖ увеличивает время до развития КМ [41]. Как известно, бисфосфонаты способствуют снижению остеолитической активности остеокластов, вызывая одновременно с этим апоптоз данных клеток [100]. Наиболее высокой тропностью к остеобластическим и смешанным типам КМ с минимальным накоплением препарата в непораженной костной ткани обладает золедроновая кислота [5], в связи с чем показала высокую эффективность при паллиативном лечении больных с вторичным опухолевым поражением костей. По данным разных авторов [43, 16] применение БФ увеличивают продолжительность и повышают качество жизни больных как с впервые выявленными КМ различных солидных опухолей, так и при прогрессировании заболевания после проведенного специального лечения. Показано, что применение комбинаций БФ в сочетании с паллиативной лучевой терапией и/или современными химиопрепаратами позволяет добиться наилучших результатов лечения [3, 42, 129]. При этом для контроля лечения БФ может быть использована оценка маркеров костной резорбции [44]. Важно, что лечение с использованием БФ характеризуется удовлетворительной переносимостью при отсутствии выраженных побочных эффектов [7, 27, 36].

Способность избирательно поглощаться костной тканью позволяет

применять БФ в радионуклидной диагностике. Идея использовать при ОСГ фосфатные комплексы технеция-99м полифосфат, трифосфат и пирофосфат была выдвинута в 1971 году и принадлежала G. Subramanian и J.G. Agfee [136]. Совместное применение их с короткоживущими радионуклидами оказалось наиболее оправданно для купирования выраженного болевого синдрома у больных с распространенным поражением скелета, когда необходимо добиться быстрого эффекта.

Гормональная терапия активно применяется у больных РПЖ и гормонально зависимым РМЖ. Однако, продолжительный прием гормональных препаратов приводит к снижению минерализации костной ткани, остеопорозу и связанным с ним осложнениям. Кроме того, длительная андроген-блокирующая терапия у больных РПЖ так же может усугублять развитие остеопороза. Тем не менее, гормонотерапия при наличии КМ продолжает оставаться методом выбора у больных РМЖ в постменопаузе и у больных РПЖ [111], а для профилактики и лечения остеопороза у данной категории больных активно используются БФ [19].

В связи с удовлетворительной переносимостью, в лечении больных с КМ могут быть использованы различные комбинации вышеперечисленных методов противоопухолевого воздействия [88]. Однако, наиболее доступным и широко используемым лечебным подходом при КМ является применение бисфосфонатов и гормонотерапии, а при развитии выраженного болевого синдрома – использованием дистанционной лучевой терапии. Кроме того, до настоящего времени ведется непрерывный поиск средств и терапевтических мишеней для профилактики возникновения и прямого лечебного воздействия на КМ [113, 149].

Таким образом, принимая во внимание весь имеющийся на сегодняшний день арсенал лечебных мероприятий, при развитии у онкологических больных КМ крайне важным является применение индивидуализированного терапевтического подхода с учетом особенностей метастатического поражения костной ткани. Кроме того, паллиативное

лечение необходимо проводить как можно раньше, до развития клинических проявлений, что позволяет надеяться на сохранение качества жизни и повышение выживаемости больных. Однако, в мировой литературе практически нет данных об оценке эффективности и переносимости паллиативного лечения с использованием БФ и ГТ у больных РМЖ и РПЖ с бессимптомными КМ.

### **1.3. Осложнения вторичного опухолевого поражения костей**

В зависимости от реакции костной ткани на опухоль различают такие типы метастазов, как остеобластические, остеолитические и смешанные. Активная функция остеобластов способствует патологическому образованию костной ткани с образованием бластических метастазов, тогда как при повышенной деятельности остеокластов происходит разрушение костной структуры с развитием литических КМ. Диагностика различных типов КМ достаточно эффективно осуществляется с помощью радионуклидных методов исследования [49, 95, 139].

Возникновение и дальнейшее развитие КМ неизбежно приводит к разрушению костного каркаса с замещением его опухолевой тканью. При этом, как закономерный итог, происходит нарастание объема опухоли, дебютирует болевой синдром, нарушается прочность костной ткани с высокой вероятностью развития патологических переломов. Все вышеуказанные процессы наиболее специфичны для обширного метастатического поражения скелета и объединены в понятие костных осложнений – событий, связанных со скелетом (SRE – skeletal related event) [71].

Среди костных осложнений у больных с метастатическим поражением скелета наиболее часто выделяют такие события, как:

- 1) появление или усиление болей, связанных с КМ;
- 2) патологические переломы костей, в том числе компрессионные

переломы тел позвонков (со снижением высоты тела позвонка на 25% и более между двумя рентгенологическими исследованиями);

- 3) компрессия спинного мозга;
- 4) необходимость выполнения оперативного вмешательства;
- 5) потребность в проведении лучевой терапии.

Таким образом, именно SRE являются особыми состояниями, которые отягощают течение опухолевого поражения костей и в значительной мере снижают качество жизни больных с КМ. В связи с этим сохранение качества жизни онкологических больных с метастатическим поражением скелета является одной из важнейших проблем в современной онкологии [58]. Следует отметить, что на основании решения Американского общества клинической онкологии (ASCO) и NCI качество жизни по значимости критериев оценки результатов противоопухолевой терапии стоит выше, чем уровень безрецидивной выживаемости. В результате в настоящее время для оценки качества жизни онкологических больных разработано большое количество опросников [98], позволяющих изучать в динамике функционирование организма и симптоматику заболевания, а также эффективность и переносимость проводимого лечения.

С появлением SRE за короткое время снижается способность к самообслуживанию и происходит инвалидизация больных, что препятствует проведению специального лечения и, в конечном итоге, неблагоприятно сказывается на выживаемости больных. Так, по данным Phanphaisarn A. [119] при наличии КМ у 48,9% больных необходимо проведение лечебных мероприятий в связи со сдавлением спинного мозга и нервных корешков, патологическими переломами и костными болями. При этом, по данным литературы [63] риск развития костных осложнений находится в прямой зависимости от количества КМ. Кроме того, установлено, что частота SRE зависит и от характера первичной опухоли [34]. В частности, Berruti A. [70] установил, что при развитии кастрационно-резистентного РПЖ происходит увеличение SRE с 5 до 38% при медиане времени наблюдения 7 месяцев. При

РМЖ у больных с КМ патологические переломы возникают в 40% случаев [142]. По данным Семенова Н.Н. [50] при метастатическом поражении скелета в зависимости от первичной опухоли патологические переломы и болевой синдром были отмечены в 23–38% и 40–70% случаях соответственно. Таким образом, в связи с высоким риском развития осложнений у больных с КМ крайне важным является соблюдение всех необходимых мер профилактики [127, 115], так как с экономической точки зрения стоимость лечения SRE значительно превышает затраты на профилактику.

Костная боль – наиболее ранний и распространенный симптом вторичного опухолевого поражения скелета. Так, при раке молочной железы в 90% случаев болевой синдром является первым признаком генерализации заболевания [124]. Основными причинами развития костной боли является:

- 1) деструктуризация кости с образованием в трабекулах микротрещин;
- 2) раздражение нервных окончаний при растяжении периоста;
- 3) патологическое воздействие опухолевых метаболитов на болевые рецепторы.

Злокачественная гиперкальциемия (гиперкальциемия, ассоциированная с опухолью) так же является патологическим процессом, свидетельствующим о метастатическом поражении костной ткани. В результате деминерализации костей возникает существенное повышение уровня кальция сыворотки крови. При этом злокачественная гиперкальциемия возникает у 20–30% больных с КМ и сопровождается слабостью, утомляемостью, тошнотой, рвотой, полидипсией и полиурией [133]. Необходимо отметить, что несвоевременное лечение при развитии данного осложнения может приводить к состояниям, угрожающим жизни больного.

Для профилактики и лечения осложнений вторичного опухолевого поражения костей скелета в настоящее время активно используются бисфосфонаты, которые в подобных случаях являются препаратами выбора. При этом лечение с использованием БФ необходимо проводить как можно

раньше после выявления КМ. Данная тактика входит в международный стандарт по лечению больных с КМ злокачественных новообразований (вместе или независимо от других методов лечения). Известно, что от момента диагностики КМ до патологических переломов проходит в среднем 11 месяцев. В результате паллиативного лечения с использованием БФ время до развития SRE существенно продлевается. При этом прием БФ не только препятствуют потере плотности костной ткани, но и способен уменьшать объем опухолевой ткани [41]. В частности, применение современных препаратов, таких как БФ III поколения (Зомета), позволяет эффективно воздействовать гиперкальциемию, ассоциированную с опухолью, и на все типы КМ (остеобластическое, остеолитическое, смешанные), а также снижает частоту костных осложнений и увеличивает время до развития SRE [47]. Кроме того, большим достижением в лечении КМ и их осложнений является разработка гуманизированных моноклональных антител с высокой специфичностью к белку RANKL, что препятствует развитию остеопороза и вторичного поражения костной ткани. В частности, препарат Деносумаб (Эксджива) при курсовом приеме обладает хорошей переносимостью и увеличивает шанс предотвращения SRE [35, 132].

Таким образом, в большинстве случаев при обширном метастатическом поражении скелета развиваются костные осложнения. Показано, что результаты лечения больных с КМ напрямую зависят от того, насколько своевременно были выявлены вторичные изменения в костях. В связи с этим крайне важно диагностировать КМ на стадии бессимптомного течения. Современные методы сканирования скелета позволяют выявлять вторичное опухолевое поражение скелета до дебюта клинических проявлений. При выявлении бессимптомных КМ паллиативное лечение является достаточно эффективным и ограничивается в основном приемом БФ и ГТ, в то время как при симптомных метастазах (с болевым синдромом) лекарственное лечение зачастую дополняется лучевой терапией. Кроме того, раннее назначение паллиативного лечения у больных с бессимптомными КМ приводит к

увеличению времени до развития SRE, а у больных с симптомными КМ – позволяет снизить интенсивность болевого синдрома, что напрямую влияет на качество жизни данной категории больных. Вместе с тем, несмотря на большое количество исследований, посвященных лечению больных с КМ, в проанализированной литературе не представлены данные о качестве жизни и эффективности паллиативного лечения у больных РМЖ и РПЖ с клинически бессимптомными КМ.

#### **1.4. Факторы прогноза и выживаемость больных с метастазами в кости**

Наиболее высокая продолжительность жизни у больных с отдаленными метастазами злокачественных новообразований отмечается при развитии метастатического поражения скелета [89]. Так, медиана выживаемости больных с КМ при различных опухолевых заболеваниях варьирует от 6 до 48 месяцев. Следует отметить, что такой широкий временной интервал обусловлен рядом факторов, включая локализацию КМ, наличие костных осложнений, метастазов внекостной локализации и т.д. Немаловажная роль отводится и объему метастатического поражения скелета [11, 24]. Для больных РМЖ с КМ медиана выживаемости колеблется от 12 до 28 месяцев, при этом 5-летняя выживаемость составляет всего лишь 20% [128], а до 10-летнего рубежа доживают не более 5–10% больных [79]. По данным Hims I.K. [94] общая выживаемость больных РМЖ зависела от локализации первичной опухоли, числа органов, пораженных метастазами, и наличия симптомных метастазов, а также от рецепторного статуса и степени дифференцировки опухолевых клеток. В исследовании Paulino Pereira N.R. [177] была продемонстрирована зависимость выживаемости больных с КМ от следующих прогностических факторов: пожилой возраст, сниженная трудоспособность, локализация первичной опухоли, наличие более 1 метастаза в позвоночник, метастатическое поражение легких и / или печени, метастазы в головной мозг, отсутствие системной терапии до хирургического

лечения первичной опухоли (ГТ, ХТ, иммунотерапия), повышенный уровень лейкоцитов и снижение гемоглобина. По данным Ahn S.G. [61] основными факторами, определяющими продолжительность жизни у больных с КМ, выступали солитарность костного поражения и положительный рецепторный статус опухоли.

Проведение специального противоопухолевого лечения в сочетании с различными вариантами поддерживающей терапии способно оказывать положительное влияние на показатели выживаемости больных. В частности, в многочисленных исследованиях показано, что использование зометы не только улучшает качество жизни, но и увеличивает выживаемость больных при развитии КМ. По данным литературы [132], в результате современного и своевременного паллиативного лечения больные с КМ имеют высокие показатели качества жизни и выживаемости.

В исследовании Модникова О.П. [39] представлены результаты лечения 171 больной РМЖ с наличием КМ. Показано, что наилучшие результаты лечения со средней продолжительностью противоболевого эффекта 17,4 месяцев были достигнуты при проведении ЛТ в сочетании с химио- и/или гормонотерапией (86%). При этом, продолжительность жизни больных напрямую зависела от сроков выявления КМ. При осложненном метастатическом процессе важным фактором, определяющим продолжительность жизни больных, является степень неврологического дефицита на момент начала паллиативного лечения [121].

Как показали проведенные исследования [12, 18, 57], диагностика бессимптомных КМ имеет определенные сложности и зависит от многих факторов. Так, по данным Harvey M.A. [91] более 60% больных РМЖ на момент постановки диагноза и около 75% больных в отдаленном периоде после проведенного лечения имеют субклинические или определяемые метастазы, большинство из которых локализуются в костях. При этом солитарное опухолевое поражение скелета часто сочетается с ранней стадией заболевания и высокой степенью дифференцировки опухоли [101].

Таким образом, на основании вышеуказанных данных следует, что в настоящее время в диагностике и лечении больных с КМ достигнуты значительные успехи. Современные методы радионуклидной диагностики демонстрируют высокую эффективность и оказывает незаменимую роль в выявлении метастатического поражения скелета на раннем, доклиническом уровне. Своевременное паллиативное лечение с использованием широкого арсенала противоопухолевых и поддерживающих средств позволяет увеличить выживаемость больных с вторичным опухолевым поражением скелета и сохранить высокие показатели качества жизни.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре онкологии ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России с 2011 по 2015 гг. Проведено ретро- и проспективное исследование по оптимизации диагностики и изучению результатов паллиативного лечения больных раком молочной железы и простаты с клинически бессимптомными метастазами в кости.

#### 2.1 Общая характеристика клинического материала

В основу работы были положены результаты наблюдений за 210 больными с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования, из них 134 женщины с гормонально зависимым РМЖ и 76 мужчин с РПЖ I–III стадии. Исследование проходило в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.) и с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

**Ретроспективное исследование:** проведен анализ клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса у 69 больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости, выявленными различными лучевыми методами (ОСГ, КТ, ОФЭКТ / КТ), на основании чего был разработан алгоритм диагностики бессимптомных КМ.

**Проспективное исследование:** Из 141 больных РМЖ и РПЖ, прошедших лечение по радикальной программе в соответствии со стадией заболевания, были сформированы 2 группы:

- с бессимптомными КМ – поражение скелета выявлено за счет разработанного диагностического алгоритма (36 больных) и в результате дообследования при обнаружении внекостных метастазов (9 больных);

- с симптомными КМ – при возникновении клинических проявлений (болевого синдром) поражение костей подтверждено стандартными лучевыми методами диагностики (39 больных).

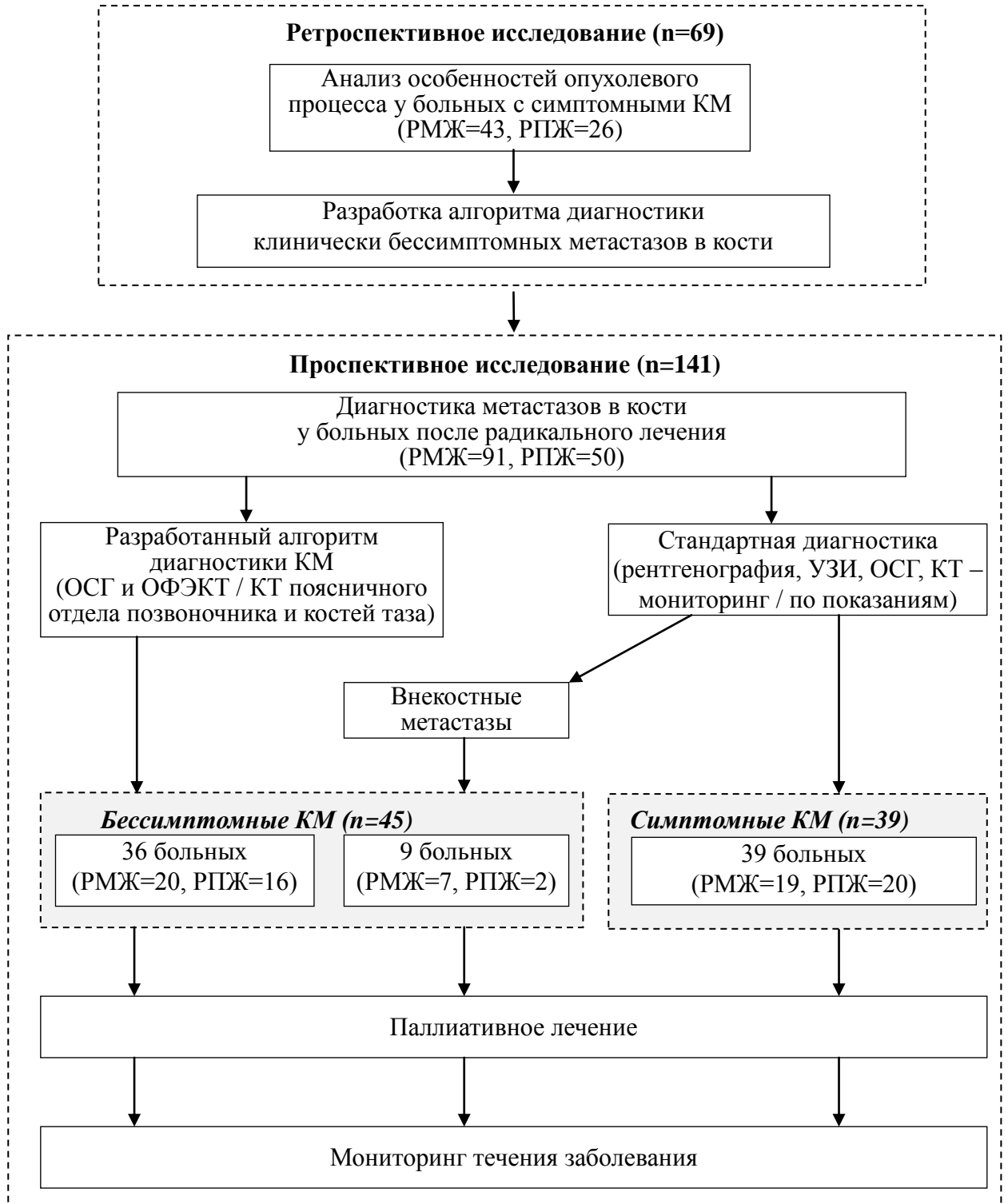


Рис. 1. Дизайн исследования

Распределение больных РМЖ по возрасту проведено согласно классификации ВОЗ и представлено в таблице 1. Из 134 больных РМЖ, включенных в исследование, подавляющее большинство было в возрасте от 45 до 59 лет (46,3%) и от 60 до 74 лет (41%). При этом средний возраст больных РМЖ составил 58,3 лет.

Таблица 1- Возрастная характеристика больных РМЖ

Возраст	Количество больных РМЖ
18–44 лет	10 (7,5%)
45–59 лет	62 (46,3%)
60–74 лет	55 (41%)
75–90 лет	7 (5,2%)
≥ 90 лет	---
Всего	134 (100%)

Распределение больных РМЖ по размерам первичной опухоли представлено в таблице 2. В большинстве случаев у больных РМЖ размеры первичной опухоли составили 2–3 см (70,1%). Гораздо реже новообразования молочной железы были > 3 см (22,4%) или < 2 см (7,5%).

Таблица 2- Характеристика больных РМЖ по размерам первичной опухоли

Размеры опухоли	Количество больных РМЖ
меньше 2 см	10 (7,5%)
от 2 до 3 см	94 (70,1%)
больше 3 см	30 (22,4%)
Всего	134 (100%)

У всех больных диагноз РМЖ различной степени злокачественности был подтвержден морфологическим исследованием. Степень злокачественности первичной опухоли молочной железы оценивалась с помощью Ноттингемской суммы баллов, представляющей сумму баллов критериев дифференцировки опухоли, клеточного полиморфизма и митотической активности опухолевых клеток. Данные о степени

злокачественности первичной опухоли у больных РМЖ представлены в таблице 3. Практически у половины больных РМЖ (50,7%) первичные опухоли имели III степень злокачественности. Менее часто первичные опухоли молочной железы были II (29,1%) и I (20,2%) степени злокачественности.

Таблица - 3 Характеристика больных РМЖ

по степени злокачественности первичной опухоли

Степень злокачественности опухоли	Количество больных РМЖ
G I	27 (20,2%)
G II	39 (29,1%)
G III	68 (50,7%)
Всего	134 (100%)

Следует отметить, что все больные РМЖ, включенные в исследование, имели гормонально чувствительные опухоли (положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ  $\geq$  3 балла) и рецепторов прогестерона (РП  $\geq$  3 балла) по 8-бальной системе Allred).

Распределение больных РМЖ по стадиям заболевания представлено в таблице 4.

Таблица 4- Характеристика больных РМЖ по стадиям

Стадия	Количество больных РМЖ
I	12 (9%)
IIa	28 (20,9%)
IIb	29 (21,6%)
III	65 (48,5%)
Всего	134 (100%)

Подавляющее большинство больных РМЖ имели III стадию (48,5%). Приблизительно с одинаковой частотой регистрировались IIa (20,9%) и IIb (21,6%) стадии, гораздо реже – I стадия (9%).

На момент начала исследования у 9 (6,7%) из 134 больных РМЖ с КМ

имелись отдаленные метастазы внекостной локализации. В последующем в процессе исследования еще у 42 (31,3%) больных РМЖ с метастатическим поражением скелета были выявлены вторичные очаги вне костной системы. Таким образом, у 51 (38,1%) больного РМЖ помимо КМ были зафиксированы 69 метастазов внекостной локализации (таблице 5). Несоответствие количества внекостных метастазов к общему числу больных объясняется тем, что в ряде случаев у одного больного одновременно развивалось метастазы в разных органах.

Таблица 5 - Характеристика внекостных метастазов у больных РМЖ

Локализация внекостных метастазов	Количество внекостных метастазов
Печень	20 (29%)
Легкие	14 (20,3%)
Канцероматоз плевры	14 (20,3%)
Отдаленные лимфоузлы	17 (24,6%)
Головной мозг	3 (4,4%)
Мягкие ткани	1 (1,4%)
Всего	69 (100%)

Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG:

0 баллов – больной полностью активен, способен выполнять любую работу;

1 балл – больной не способен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую;

2 балла – больной способен к самообслуживанию, более 50% времени проводит активно;

3 балла – больной способен к ограниченному самообслуживанию, проводит в постели более 50% времени;

4 балла – больной не способен к самообслуживанию.

Соматический статус больных РМЖ по шкале ECOG (таблица 6) составил 0–2 балла. В большинстве случаев ECOG-статус оценивался в 0

баллов (47%), менее часто – в 1 балл (32,8%). Состояние остальных больных РМЖ соответствовало 2 баллам (20,2%).

Таблица 6 - Характеристика больных РМЖ по статусу ECOG.

Баллы	Количество больных РМЖ
0	63 (47%)
1	44 (32,8%)
2	27 (20,2%)
Всего	134 (100%)

Возрастная характеристика 76 больных РПЖ представлена в таблице 7. Согласно приведенным данным, больные РПЖ преобладали в возрасте от 60 до 74 лет (39 пациентов) и от 75 до 90 лет (23 пациентов). Средний возраст больных РПЖ составил 68 лет.

Таблица 7 - Возрастная характеристика больных РПЖ

Возраст	Количество пациентов с РПЖ
18–44 лет	---
45–59 лет	14 (18,4%)
60–74 лет	39 (51,3%)
75–90 лет	23 (30,3%)
Старше 90 лет	---
Всего	76 (100%)

Распространенность опухолевого процесса у больных РПЖ была представлена следующим образом: II стадия – 16 (21,1%) больных и III стадия – 60 (78,9%) больных.

Характеристика больных РПЖ по уровню ПСА представлена в таблице 8. На момент постановки диагноза РПЖ у большинства больных (64,5%) уровень ПСА находился в диапазоне от 21 до 50 нг/мл. В значительно меньшем количестве случаев (30,2%) уровень ПСА был повышен до 20 нг/мл, и крайне редко (5,3%) показатель был на уровне от 51 до 100 нг/мл.

Таблица 8 - Характеристика больных РПЖ по уровню ПСА

Уровень ПСА	Количество больных РПЖ
до 20 нг/мл	23 (30,2%)
21–50 нг/мл	49 (64,5%)
51–100 нг/мл	4 (5,3%)
более 100 нг/мл	---
Всего пациентов	76 (100%)

По данным морфологического исследования биопсийного материала преобладала умеренная степень агрессивности опухоли по шкале Глисона (7 баллов), которая была выявлена у 34 (44,7%) больных РПЖ. Практически равное количество больных РПЖ имели высокую (2–6 баллов) и низкую (8–10 баллов) дифференцировку опухоли – 22 (29%) и 20 (26,3%) больных соответственно (таблица 9).

Таблица - 9 Характеристика больных РПЖ по шкале Глисона

Сумма баллов	Количество больных РПЖ
2–6 баллов	22 (29%)
7 баллов	34 (44,7%)
8–10 баллов	20 (26,3%)
Всего	76 (100%)

В начале исследования у 8 (10,5%) из 76 больных РПЖ с КМ имелись отдаленные метастазы внекостной локализации: поражение легких – 5 (55,6%) и печени – 4 (44,4%). При этом у 1 больного РПЖ помимо КМ было выявлено множественное сочетанное метастатическое поражение легких и печени.

Соматический статус у больных РПЖ по шкале ECOG находился в диапазоне от 0 до 2 баллов (таблица 10). Наиболее часто ECOG-статус составил 0 баллов (60,5%), реже функциональное состояние больных расценивалось в 1 (22,4%) и 2 (17,1%) балла.

Таблица 10 - Характеристика больных РПЖ по статусу ECOG.

Баллы	Количество больных РПЖ
0	46 (60,5%)
1	17 (22,4%)
2	13 (17,1%)
Всего	76 (100%)

Группы больных РМЖ и РПЖ с симптомными и бессимптомными КМ были сопоставимы по возрасту, клинико-морфологическим характеристикам опухоли, стадии, локализации КМ, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

## 2.2 Основные методы исследования

Для диагностики бессимптомных КМ у больных РМЖ и РПЖ проводилась остеосцинтиграфия (ОСГ). В случае получения отрицательных или неоднозначных результатов при ОСГ в комплекс обследования больных обязательно включалась однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ОФЭКТ / КТ), с помощью которой проводилось исследование поясничного отдела позвоночника и костей таза.

В группе больных РМЖ и РПЖ при появлении костных симптомов диагностика выполнялась согласно клиническим рекомендациям. При подозрении на вторичное поражение скелета, выявленное с помощью ОСГ и компьютерной томографии (КТ), дополнительно применялась ОФЭКТ / КТ зоны интереса.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией, проводилась в отделении радионуклидной диагностики КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер» при помощи комбинированной диагностической системы «AnyScan» фирмы Mediso (Венгрия). Установка представлена на рисунке 2 и включает в себя спиральный 16-ти срезовый компьютерный томограф, совмещенный с 2-х детекторной гамма-камерой.



Рис. 2. Комбинированная диагностическая система «AnyScan»

Особой подготовки больного для проведения исследования не требовалось. Больным рекомендовался легкий завтрак в день исследования. Ограничений по приему лекарственных препаратов, назначенных лечащим врачом, не было. Непосредственно перед проведением ОФЭКТ / КТ никаких дополнительных обследований, кроме ОСГ, не выполнялось.

Радиофармпрепарат готовили непосредственно перед введением пациенту. Процесс приготовления состоял из двух этапов. В качестве метки применяли  $^{99m}\text{Tc}$ , который получали в виде элюата из генератора  $^{99}\text{Mo} / ^{99m}\text{Tc}$  в отделении радионуклидной диагностики. Далее полученный элюат добавляли в ампулу с лиофилизатом РФП (Фосфотех  $^{99m}\text{Tc}$ , Пирфотех  $^{99m}\text{Tc}$ , Технефор  $^{99m}\text{Tc}$ ) для связывания метки с лигандом. После чего РФП был готов к применению. Доза внутривенного введения для РФП: Фосфотех,  $^{99m}\text{Tc}$  5 Мбк / кг, Пирфотех,  $^{99m}\text{Tc}$  3–6 Мбк / кг, Технефор,  $^{99m}\text{Tc}$  5 Мбк / кг.

Введение РФП производилось внутривенно в процедурном кабинете отделения радионуклидной диагностики. После введения РФП больные находились в комнате ожидания отделения в соответствии с соблюдением норм противорадиационной безопасности. Исследование проводилось через 1,5–3 часа от момента введения препарата в аппаратной отделении и длилось от 20 до 60 минут. Время начала исследования, его продолжительность, количество проекций определялось врачом, проводившем процедуру, и зависело от индивидуальных особенностей больного и диагноза.

Исследование начиналось с проведения ОСГ в двух проекциях в режиме «все тело» («whole body»). При этом изучалась очаговая гиперфиксация РФП. Результаты ОСГ оценивались качественно. Данная оценка проводилась на основании анализа гиперфиксации РФП в зоне интереса (интенсивность, ровность и четкость контуров, однородность структуры, форма). Области тела с повышенным накоплением РФП (при неоднозначной интерпретации или отрицательных данных ОСГ) исследовались на предмет вторичного поражения костной ткани с помощью гибридной установки ОФЭКТ / КТ. Непосредственно проведение ОФЭКТ / КТ начиналось с выполнения КТ области, представляющей интерес. После этого в необходимый временной промежуток, связанный с накоплением РФП в костной системе, выполнялся сбор информации. Данные, собранные при проведении ОФЭКТ, накладывались на изображение, полученное при помощи КТ. После серии снимков, зафиксированных одновременно с

вращающейся гамма-камеры и спирального КТ, проводилось ремоделирование данных с получением объемного изображения костных структур интересующей области тела и ее метаболической активности. Интерпретация результатов исследования проводилась врачом-радиологом и врачом-рентгенологом. Изменения в костях оценивались по характерным признакам аккумуляции РФП в пораженных отделах скелета. Зоны повышенного накопления РФП, соответствующие участкам остеосклероза, расценивались как остеобластические метастазы. Напротив, очаги с выраженными участками деструкции без четких контуров описывались как остеолитические метастазы. Образования, сочетающие в себе оба признака, оценивались как смешанные КМ.

Компьютерная томография, как отдельный диагностический метод, выполнялась с помощью 16-ти срезового спирального компьютерного томографа «LightSpeed RT 16» фирмы General Electric Healthcare, США.

Для систематизации результатов проведенных сканирований весь скелет условно был разделен на 10 анатомических зон:

- кости черепа;
- шейный отдел позвоночника;
- ключицы и лопатки;
- проксимальные отделы плечевых костей;
- грудной отдел позвоночника;
- грудина;
- ребра;
- поясничный отдел позвоночника;
- кости таза;
- проксимальные отделы бедренных костей.

Независимо от количества вторичных опухолевых очагов в отдельной анатомической зоне, данное поражение расценивалось как одиночное.

В связи с тем, что ОФЭКТ / КТ является высокоэффективным методом,

для которого референтного метода в настоящее время не существует, достоверность метастатического поражения оценивалась ретроспективно.

Больные, радикально пролеченные по поводу РМЖ и РПЖ (n=141), состояли на диспансерном учете в КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер». При выявлении КМ проводилось паллиативное лечение: все больные получали бисфосфонаты (Зомета 4 мг 1 раз в 28 дней), при гормонально активном РМЖ – продолжалась гормонотерапия (смена Тамоксифена на Анастрозол 1 мг в день), при РПЖ – продолжалась антиандрогенная терапия (Бикалутамид 150 мг в день) и использовались аналоги гонадотропин-релизинг гормона (Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней). При наличии выраженного болевого синдрома по показаниям проводилась дистанционная лучевая терапия (до 30 Гр).

Оценка непосредственной эффективности паллиативного лечения проводилась через 3 месяца с использованием критериев RECIST 1.1. (у больных с литическими и смешанными КМ) и ВОЗ (у больных с бластическими КМ (WHO, 1979).

Согласно системе RECIST 1.1. ответ на противоопухолевое лечение подразделяется на:

1. Полный ответ – исчезновение всех опухолевых очагов;
2. Частичный ответ – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага более, чем на 30%;
3. Стабилизация заболевания – уменьшение суммы наибольших диаметров каждого очага от 20 до 30%;
4. Прогрессирование заболевания – увеличение суммы наибольших диаметров каждого очага более, чем на 20% или появление новых опухолевых очагов.

По критериям эффективности противоопухолевого лечения, разработанной ВОЗ (WHO, 1979), ответ на противоопухолевое лечение расценивается как:

1. Полный ответ – опухоль не определяется по прошествии по крайней мере

- 4 недель;
2. Частичный ответ –  $\geq 50\%$  снижение суммы наибольших размеров очага от базового (на срок более 4 недель);
  3. Прогрессирование заболевания –  $\geq 25\%$  увеличение размеров одного образования или более;
  4. Стабилизация заболевания – любое состояние, не соответствующее вышеуказанным критериям.

Объективный ответ опухоли на проводимое лечение считался суммой полного, частичного ответа и стабилизации заболевания.

В процессе проведения паллиативного лечения оценивалась степень выраженности побочных явлений, связанных с терапией. Для этого использовалась шкала СТСАЕ v.4.0 (2010 г.), согласно которой токсичность подразделяется на:

- 1) легкой степени;
- 2) средней степени;
- 3) тяжелой степени;
- 4) угрожающей жизни;
- 5) смерть больного.

Анализ качества жизни проводился через 3 месяца после начала паллиативного лечения с использованием опросников Европейской организации исследования и лечения рака (European Organization for Research and Treatment Cancer), специфичных для больных РМЖ – EORTC QLQ-BR23 (приложение 1) и для больных РПЖ – EORTC QLQ-PR25 (приложение 2).

Выживаемость больных после паллиативного лечения определялась по следующим критериям: медиана времени до прогрессирования, медиана общей выживаемости и 3-летняя выживаемость больных с КМ. Кривые наблюдаемой выживаемости строились по методу Каплана–Майера.

### **2.3 Статистическая обработка результатов**

В работе применялись стандартные методы описательной,

параметрической и непараметрической статистики. Для статистического анализа данных, полученных в проведенном исследовании, использовали:

1) критерий Шапиро–Вилкс – для оценки нормальности распределения;

2) критерий Стьюдента ( $t$ ) – для изучения достоверности различий между группами в случае нормального распределения признака. При этом для каждого вариационного ряда определялось среднее арифметическое значение  $M$ , среднее квадратичное отклонение  $\sigma$ , средняя ошибка среднего арифметического  $m$ . Достоверность различий средних арифметических значений определялась по абсолютному показателю точности  $P$  с использованием таблицы процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента достоверности  $t$  и числа степеней свободы  $n$ . На основании критерия  $t$  по таблице Стьюдента определялась вероятность различия  $p$ . Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ , то есть в тех случаях, когда вероятность различия составляла более 95%;

3) критерий Манна–Уитни – для оценки достоверности различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ ;

Клинико-морфологическая характеристика больных с определением параметров (ковариат), используемых в диагностическом алгоритме КМ, проводилась посредством ретроспективного анализа. Влияние ковариат на вероятность обнаружения КМ в определенные сроки оценивалось с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Проводился расчет коэффициента риска (КР) – отношение вероятности события (обнаружения КМ) для первой группы больных к вероятности наступления этого же события для второй группы больных.

Для изучения 1-, 2- и 3-летней выживаемости использовали метод Каплана–Майера. Значимость различий между группами оценивали по критерию Кокса-Ментела.

Полученные данные обрабатывались с использованием офисной системы OpenOffice Calc и пакетов статистического анализа SPSS Statistics Version 17.0, GraphPad Prism 6 Version 6.01 for Windows.

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастатическим поражением скелета

Исследование клинико-морфологической характеристики опухолевого процесса проводилось посредством ретроспективного анализа данных 69 больных с симптомными КМ при РМЖ и РПЖ. Анализировались такие параметры как возраст, стадия заболевания, сроки выявления КМ, распространенность, тип и размеры КМ, а также дополнительные критерии: при РМЖ – размер первичной опухоли и степень злокачественности, при РПЖ – сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА.

Возрастная характеристика больных РМЖ и РПЖ, согласно классификации возрастов ВОЗ, представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Возрастная характеристика больных с симптомными КМ, абс.ч.  
(%)

Возраст	Больные РМЖ	Больные РПЖ
18–44 лет	5 (11,6)	---
45–59 лет	21 (48,8)	6 (23,1)
60–74 лет	17 (39,5)	15 (57,7)
75–90 лет	---	5 (19,2)
Старше 90 лет	---	---
Всего	43 (100)	26 (100)

При анализе возрастных данных у больных с симптомными КМ при РМЖ выявлено, что наибольшее количество больных было в возрасте от 45 до 59 лет (48,8%). Реже метастазы регистрировались в возрастном интервале от 60 до 74 лет (39,5%) и от 18 до 44 лет (11,6%). Средний возраст больных РМЖ с симптомными КМ составил 57,6 лет.

В подавляющем большинстве случаев РПЖ с симптомными КМ

регистрировался в возрасте от 60 до 74 лет (57,7%). Менее часто РПЖ с симптомными КМ встречался в возрастном периоде от 45 до 59 лет (23,1%) и от 75 до 90 лет (19,2%). Средний возраст больных РПЖ с симптомными КМ составил 65,4 лет.

Данные о распространенности опухолевого процесса и времени до выявления симптомных КМ у больных РМЖ представлены в таблице 12. В виду наличия регионарного метастазирования и значимых отличий в прогнозе заболевания стадия IIb приведена отдельно от IIa. Показано, что наибольшее количество больных РМЖ имели III стадию заболевания (46%), затем IIb (28%) и IIa (21%) стадии. При этом, с увеличением стадии опухолевого процесса прослеживалось сокращение времени до выявления КМ. Следует отметить, что нижняя граница времени до выявления КМ при наиболее часто встречающихся II и III стадиях РМЖ составила 2 года. Среднее время до выявления КМ при РМЖ – 34,5 (23,2–58,3) месяцев.

Таблица 12 - Стадии и время до выявления симптомных КМ у больных РМЖ, абс.ч. (%)

Стадия	Количество больных	Время до выявления КМ
I	2 (5)	38,9 (36,2–41,7) мес.
IIa	9 (21)	36,1 (24,7–58,3) мес.
IIb	12 (28)	35,7 (24,3–51,2) мес.
III	20 (46)	32,6 (23,2–51,3) мес.
Всего	43 (100)	34,5 (23,2–58,3) мес.

В таблице 13 представлены аналогичные данные о распространенности заболевания и сроках выявления симптомных КМ у больных РПЖ. Показано, что почти две трети больных РПЖ имели III стадию (69%). При этом, время до выявления КМ находится в прямой зависимости от распространенности опухолевого процесса – чем выше стадия, тем короче срок до выявления симптомных КМ. Кроме того, нижняя граница времени до выявления КМ в большинстве случаев у больных РПЖ с III стадией приближалась к 2 годам.

Среднее время до выявления симптомных КМ при РПЖ составило 35,5 (22,6–54,2) месяцев.

Таблица 13 - Стадии и время до выявления симптомных КМ у больных РПЖ, абс.ч. (%)

Стадия	Количество больных	Время до выявления КМ
I	---	---
II	8 (30,8)	39,8 (25,7–54,2) мес.
III	18 (69,2)	33,5 (22,6–47,3) мес.
Всего	26 (100)	35,5 (22,6–54,2) мес.

При анализе злокачественных опухолей молочной железы по размеру первичного процесса было показано, что у большинства больных РМЖ размеры первичной опухоли составили 2–3 см (67,4%), значительно реже опухоли молочной железы были более 3 см (25,6%) и менее 2 см (6,9%). Данные о размерах первичной опухоли у больных РМЖ с симптомными КМ представлены в таблице 14.

Таблица 14 - Характеристика больных РМЖ по размерам первичной опухоли, абс.ч. (%)

Размеры опухоли	Количество больных РМЖ
меньше 2 см	3 (6,9)
от 2 до 3 см	29 (67,4)
больше 3 см	11 (25,6)
Всего	43 (100)

По данным патоморфологического исследования у больных РМЖ наиболее часто опухоли имели III степень злокачественности (46,5%). Несколько реже встречались опухоли со II степенью злокачественности (39,5%) и в минимальном количестве случаев первичные опухоли были с I степенью злокачественности (14%). Данные о степени дифференцировки опухолевых клеток у больных РМЖ представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Характеристика больных РМЖ

по степени злокачественности первичной опухоли, абс.ч. (%)

Степень злокачественности опухоли	Количество больных РМЖ
G I	6 (14)
G II	17 (39,5)
G III	20 (46,5)
Всего	43 (100)

Характеристика больных РПЖ по уровню ПСА представлена в таблице 16. На момент постановки диагноза РПЖ уровень ПСА у большинства больных находился в диапазоне от 21 до 50 нг/мл (73,1%), менее часто уровень ПСА был повышен до 20 нг/мл (19,2%) и в небольшом количестве случаев показатель ПСА был в диапазоне от 51 до 100 нг/мл (7,7%).

Таблица 16 - Характеристика больных РПЖ по уровню ПСА, абс.ч. (%)

Уровень ПСА	ПСА при диагностике РПЖ
до 20 нг/мл	5 (19,2)
21–50 нг/мл	19 (73,1)
51–100 нг/мл	2 (7,7)
более 100 нг/мл	---
Всего пациентов	26 (100)

Градация по шкале Глисона у больных РПЖ представлена в таблице 17. На основании гистологического исследования биоптатов у больных РПЖ по шкале Глисона преобладали опухоли с суммой баллов 7 (38,5%) и 8–10 баллов (34,6%), что свидетельствует о умеренной и высокой степени агрессивности данных новообразований. Рак предстательной железы с суммой баллов 2–6 по шкале Глисона встречался в небольшом количестве наблюдений (26,9%) и соответствовал опухолевым процессам с низкой степенью злокачественности.

Таблица 17 - Сумма баллов по шкале Глисона у больных РПЖ, абс.ч. (%)

Сумма баллов	Количество больных РПЖ
2–6 баллов	7 (26,9)
7 баллов	10 (38,5)
8–10 баллов	9 (34,6)
Всего	26 (100)

Анализ метастатического поражения скелета у больных РМЖ и РПЖ проводился с учетом вышеуказанных анатомических зон и представлен в таблице 18.

Таблица 18 - Характеристика поражения скелета у больных с симптомными КМ, абс.ч. (%)

Критерии		РМЖ (n=43)	РПЖ (n=26)
Анатомическая зона скелета	Кости черепа	10 (23,3)	5 (19,2)
	Шейный отдел позвоночника	4 (9,3)	2 (7,7)
	Ключицы, лопатки	3 (6,9)	4 (15,4)
	Проксимальные отделы плечевых костей	4 (9,3)	2 (7,7)
	Грудной отдел позвоночника	24 (55,8)	14 (53,8)
	Грудина	7 (16,3)	5 (19,2)
	Ребра	13 (30,2)	10 (38,4)
	Поясничный отдел позвоночника	27 (62,8)	16 (61,5)
	Кости таза	31 (72,1)	22 (84,6)
	Проксимальные отделы бедренных костей	7 (16,3)	5 (19,2)

Наиболее часто при РМЖ и РПЖ метастазы развивались в костях таза (72,1% и 84,6%), поясничном (62,8% и 61,5%) и грудном (55,8% и 53,8%) отделах позвоночника соответственно. Напротив, реже всего вторичные опухолевые очаги локализовались в проксимальных отделах плечевых костей (9,3% и 7,7%) и шейном отделе позвоночника (9,3% и 7,7%) соответственно.

Частота и характер метастатического поражения костей скелета соответствовали данным, представленным в литературе. Следует отметить, что у больных РПЖ метастатическое поражение скелета в большинстве случаев начиналось с костей таза. По данным Tang L. [138] вторичное опухолевое поражение костей при РПЖ является предсказуемым, что обусловлено рядом факторов, включая особенности анатомического расположения простаты, а также её крово- и лимфооттока. В противоположность этому, при РМЖ метастатическое поражение костей менее предсказуемо и носит более хаотичный характер.

Данные о размерах симптомных КМ у больных РМЖ и РПЖ представлены в таблице 19. Показано, что при РМЖ в большинстве случаев размеры КМ варьировали от 1 до 3 см (62,8%), аналогичная ситуация зафиксирована и при РПЖ (53,8%). Менее часто при РМЖ (32,5%) и РПЖ (42,3%) регистрировались очаги более 3 см. В небольшом количестве наблюдений у больных РМЖ (4,7%) и РПЖ (3,8%) наблюдались метастазы размером менее 1 см.

Таблица 19 - Характеристика больных по размерам симптомных КМ, абс.ч.  
(%)

Размеры КМ	Больные РМЖ	Больные РПЖ
меньше 1 см	2 (4,7)	1 (3,9)
от 1 до 3 см	27 (62,8)	14 (53,8)
больше 3 см	14 (32,5)	11 (42,3)
Всего	43 (100%)	26 (100%)

Распределение больных по типам КМ представлено в таблице 20. Показано, что при РМЖ в 15 (34,9%) случаях были выявлены остеолитические очаги, которые при радионуклидном сканировании имели особенности в виде эффектов гипонакопления с усилением по периферии, а также характеризовались умеренной гиперфиксацией РФП. Литический процесс, типичный для КМ при РМЖ, сложнее интерпретировался при

помощи ОСГ, в результате чего потребовалось дополнительное обследование в виде ОФЭКТ / КТ. В отличие от планарной сцинтиграфии при использовании ОФЭКТ–компонента ОФЭКТ / КТ появилась возможность построения трехмерного изображения, что существенным образом облегчило дифференцировку опухолевого поражения от артефактов, особенно костей таза из-за экскреции РФП выделительной системой. В свою очередь, при использовании КТ на первый план выступали признаки структурных изменений костей. Так, метастатическое поражение позвоночника характеризовалось снижением высоты позвонков с последующей клиновидной деформацией. Особенно хорошо визуализировались участки деструкции и сниженной плотности при использовании КТ и КТ–компонента ОФЭКТ / КТ. Однако, следует отметить, что ранние и единичные метастатические очаги, определяемые радионуклидной диагностикой, не были выявлены при использовании КТ, что, вероятнее всего, связано с достаточной минерализацией пораженной ткани. Остеобластические очаги при РМЖ встречались достаточно редко – только у 4 (9,3%) больных. Преобладающим типом КМ у больных РМЖ являлся смешанный, который был зафиксирован в 24 (55,8%) случаях.

Таблица 20 - Характеристика больных по типам симптомных КМ, абс.ч.  
(%)

Тип КМ	Больные РМЖ	Больные РПЖ
Остеолитические	15 (34,9)	1 (3,8)
Остеобластические	4 (9,3)	7 (26,9)
Смешанные	24 (55,8)	18 (69,2)
Всего	43 (100%)	26 (100%)

Типичный для больных РПЖ активный остеобластический процесс определялся в 7 (26,9%) случаях и по данным радионуклидного исследования проявлялся в виде выраженной гиперфиксации РФП в сравнении с фоновым значением. Следует отметить, что при бластическом процессе определенные

сложности возникали в интерпретации данных КТ, в связи с чем для дифференциальной диагностики опухолевого поражения с участками склероза и другими доброкачественными изменениями требовалось дополнительное проведение ОСГ. Остеолитические очаги при РПЖ были выявлены только у 1 (3,8%) больного. В большинстве случаев у больных РПЖ регистрировался смешанный тип КМ – 18 (69,2%) наблюдений.

При анализе распространенности КМ установлено, что преобладал множественный характер поражения скелета – у 39 (90,7%) больных РМЖ и у 24 (92,3%) больных РПЖ, в то время как единичные метастазы в кости встречались гораздо реже – у 4 (9,3%) больных РМЖ и у 2 (7,7%) больных РПЖ (таблица 21).

Таблица 21 - Характеристика больных по распространенности КМ, абс.ч. (%)

Распространенность поражения	Больные РМЖ	Больные РПЖ
Единичное поражение (1 зона)	4 (9,3)	2 (7,7)
Множественное поражение (2 зоны и более)	39 (90,7)	24 (92,3)
Всего	43 (100%)	26 (100%)

Оценка распространенности метастатического поражения скелета в зависимости от используемого метода диагностики представлена в таблице 22. При диагностике костных метастазов у больных РМЖ и РПЖ с помощью ОФЭКТ / КТ единичный характер поражения регистрировался чаще, чем при использовании других методов обследования (КТ и ОСГ) – 6 (100%) случаев против 3 (50%). Однако, всего было 6 (8,7%) больных с единичными КМ. В свою очередь, множественные опухолевые очаги путем ОФЭКТ / КТ диагностировались реже в сравнении со стандартными методами обследования – 8 (12,7%) случаев против 60 (95,2%). Следует отметить, что всего было 63 (91,3%) больных с множественными КМ.

Таблица 22 - Методы диагностики распространенности КМ, абс.ч. (%)

Метод	Нозология	Единичный характер	Множественный характер
-------	-----------	--------------------	------------------------

диагностики		поражения (1 зона)	поражения (2 и более зоны)
ОФЭКТ / КТ	РМЖ	4 (66,7)	5 (7,9)
	РПЖ	2 (33,3)	3 (4,8)
КТ	РМЖ	1 (16,7)	8 (12,7)
	РПЖ	1 (16,7)	7 (11,1)
ОСГ	РМЖ	1 (16,7)	27 (42,9)
	РПЖ	---	18 (28,5)
Всего больных (n=69)		6 (8,7)	63 (91,3)

Данное распределение объясняется тем, что наиболее сложно интерпретировать единичное костное поражение небольших размеров, которое требует использования высокоточных методов диагностики, таких как ОФЭКТ / КТ. Множественные метастатические очаги с типичными признаками поражения скелета, как правило, диагностируются стандартными лучевыми методами.

### **3.2 Алгоритм диагностики клинически бессимптомных костных метастазов при РМЖ и РПЖ**

На основании ретроспективного исследования клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса у больных с метастатическим поражением скелета были выделены параметры для разработки диагностического алгоритма: при РМЖ – возраст больных, стадия заболевания, размер первичной опухоли и степень злокачественности; при РПЖ – возраст больных, стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА. С целью оценки влияния перечисленных факторов на сроки выявления КМ были проведены статистические расчеты с построением модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В данной модели зависимой переменной выступало время с момента диагностики первичной опухоли до выявления КМ, в то время как независимыми переменными

(ковариатами) являлись вышеперечисленные параметры. Следует отметить, что при проведении анализа под событием подразумевалось развитие КМ у больных РМЖ и РПЖ. Данные об оценке рисков выявления КМ у больных РМЖ и РПЖ представлены в таблице 23.

Согласно данным проведенного анализа, по завершении 24-х месяцев наблюдения у 13 (30,2%) из 43 больных РМЖ были диагностированы КМ. При выявлении КМ в указанные сроки все 13 больных РМЖ были в возрасте от 45 до 59 лет, имели IIb–III стадию заболевания, размеры первичной опухоли 2–3 см и степень злокачественности G III. В остальных случаях у 30 (69,8%) больных РМЖ ковариаты были другими и КМ диагностировались в более поздние сроки наблюдения.

Таблица 23 - Результаты построения модели пропорциональных рисков выявления КМ у больных РМЖ

Переменные в уравнении	Ковариаты				
	Возраст	Размер опухоли	Стадия	Степень злокачественности	
B (коэффициент регрессии)	- 0,020	0,258	1,120	0,773	
S.E. (стандартная ошибка)	0,014	0,095	0,359	0,293	
Wald (тест Вальда)	2,131	7,407	9,730	6,967	
df (степень свободы)	1	1	1	1	
p (значимость)	0,144	0,006	0,002	0,008	
Exp (B) или коэффициент риска (КР)	0,980	1,294	3,065	2,167	
95,0% CI для Exp (B)	Нижняя	0,953	1,075	1,516	1,220
	Верхняя	1,007	1,558	6,195	3,848

Приведенные данные указывают на статистически значимое влияние на развитие события (КМ) таких ковариат, как размер первичной опухоли, стадия заболевания и степень злокачественности опухоли. Наиболее высокий риск в выявлении КМ при РМЖ отмечен для стадии заболевания, КР составил 95% CI 3,065 (от 1,516 до 1,558),  $p=0,006$ . Кроме того, высокий риск

был сопряжен с размерами и степенью злокачественности опухоли, КР при этом был 95% CI 1,294 (от 1,075 до 1,558),  $p=0,006$  и 95% CI 2,167 (от 1,220 до 3,848),  $p=0,008$  соответственно. Для возрастной ковариаты достоверных данных получено не было, КР составил 95% CI 0,980 (от 0,953 до 1,007),  $p=0,980$ . Таким образом, риск развития КМ у больных РМЖ повышается с III стадией в 1,5 раза, с III степенью злокачественности в 1,2 раза и с размерами первичной опухоли 2–3 см в 1,1 раза.

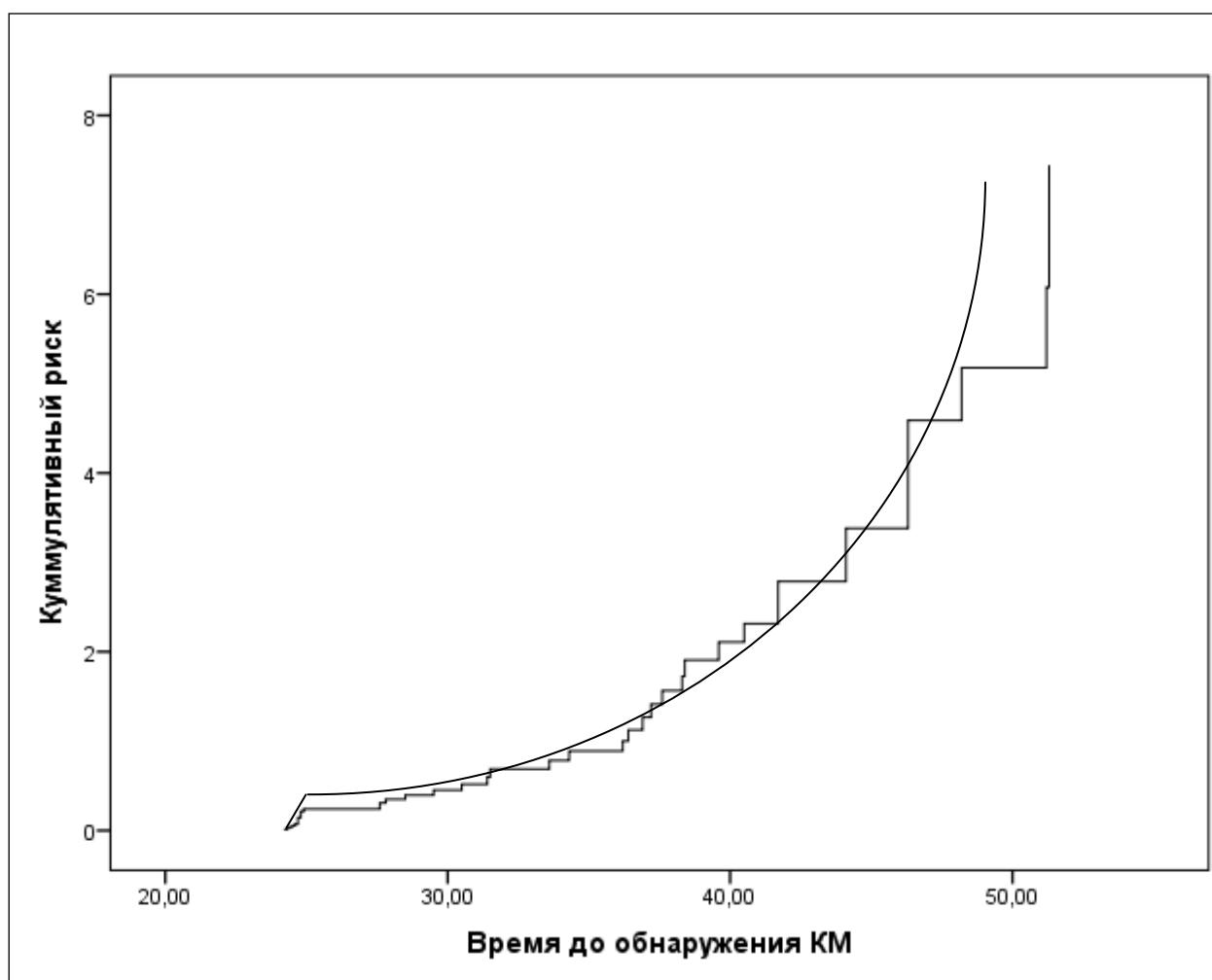


Рис. 3. Функция риска для средних значений ковариат при РМЖ

Кривая функции риска, представленная на рисунке 3, показывает куммулятивный спрогнозированный риск выявления КМ при РМЖ для средних значений каждой из ковариат. При этом горизонтальная ось — это

время до наступления события, а вертикальная ось – кумулятивный риск. Небольшой отрезок начального отдела кривой, соответствующий 24 месяцам, представляет крутой подъем, поскольку на данном этапе отмечены 13 случаев с влиянием всех значимых ковариат одновременно. По прошествии данного периода времени кривая риска выглядит более уплощенной.

При анализе модели пропорциональных рисков у больных РПЖ установлено, что по завершении 24-х месяцев наблюдения у 7 (26,9%) из 26 больных РПЖ были диагностированы КМ. При выявлении КМ в указанные сроки все 7 больных РПЖ были в возрасте от 60 до 74 лет, имели III стадию заболевания, сумму баллов по шкале Глисона  $\geq 7$ , а также уровень ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл. В остальных случаях у 19 (73,1%) больных РПЖ ковариаты были иными и КМ выявлялись в более поздние сроки. Результаты расчетов представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Результаты построения модели пропорциональных рисков выявления КМ у больных РПЖ

Переменные в уравнении	Ковариаты				
	Возраст	Стадия	Сумма баллов по Глисона	ПСА	
В (коэффициент регрессии)	- 0,009	2,013	0,518	0,067	
S.E. (стандартная ошибка)	0,031	0,616	0,208	0,293	
Wald (тест Вальда)	0,095	10,686	6,216	6,967	
df (степень свободы)	1	1	1	1	
p (значимость)	0,758	0,001	0,013	0,008	
Exp (В) или коэффициент риска (КР)	0,991	7,488	1,679	2,167	
95,0% CI для Exp (В)	Нижняя	0,932	2,239	1,117	1,220
	Верхняя	1,052	25,039	2,524	3,848

Результаты статистических данных, приведенных в таблице 24, свидетельствуют о том, что значимое влияние на наступление события при РПЖ оказывают стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и

уровень ПСА. Среди перечисленных ковариат самый высокий риск в выявлении КМ наблюдается для стадии заболевания, КР при которой составил 95% CI 7,488 (от 2,239 до 25,039),  $p=0,001$ . Кроме того, повышенный риск наблюдался в отношении суммы баллов по Глисону и уровню ПСА. При данных ковариатах КР был 95% CI 1,679 (от 1,117 до 2,524),  $p=0,013$  и 95% CI 2,167 (от 1,220 до 3,848),  $p=0,008$  соответственно.

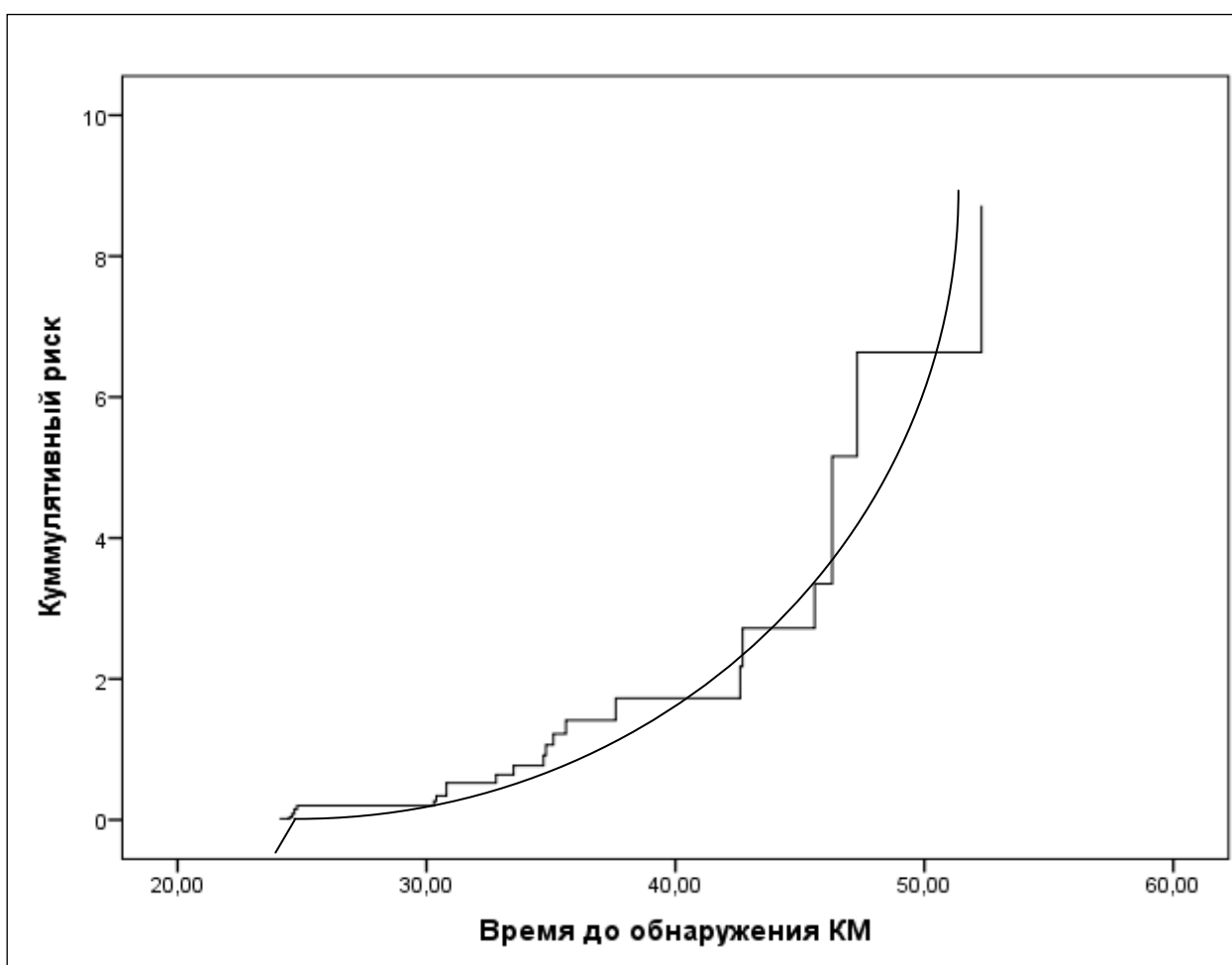


Рис. 4. Функция риска для средних значений ковариат при РПЖ

Статистически значимого влияния возраста больных РПЖ на наступление события получено не было, поскольку КР составил 95% CI 0,991 (от 0,932 до 1,052),  $p=0,758$ . Таким образом, риск развития КМ у больных РПЖ повышается с III стадией в 7,5 раза, с суммой баллов по шкале Глисона в 1,7 раза и уровнем ПСА в диапазоне от 21 до 50 нг/мл в 2,2 раза.

На кривой функции риска выявления КМ при РПЖ, изображенной на рисунке 4, в начальном отделе, соответствующем 24 месяцам наблюдения, представлен сегмент с крутым подъемом, обусловленный теми же причинами, что и при РМЖ. По прошествии данного периода времени кривая риска выглядит более уплощенной.

Результаты, полученные при построении модели пропорциональных рисков, были положены в основу для разработки алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ у больных, радикально пролеченных по поводу РМЖ и РПЖ (рисунок 5). В связи с тем, что возраст больных не влиял на риск выявления КМ, данный критерий из анализа был исключен.

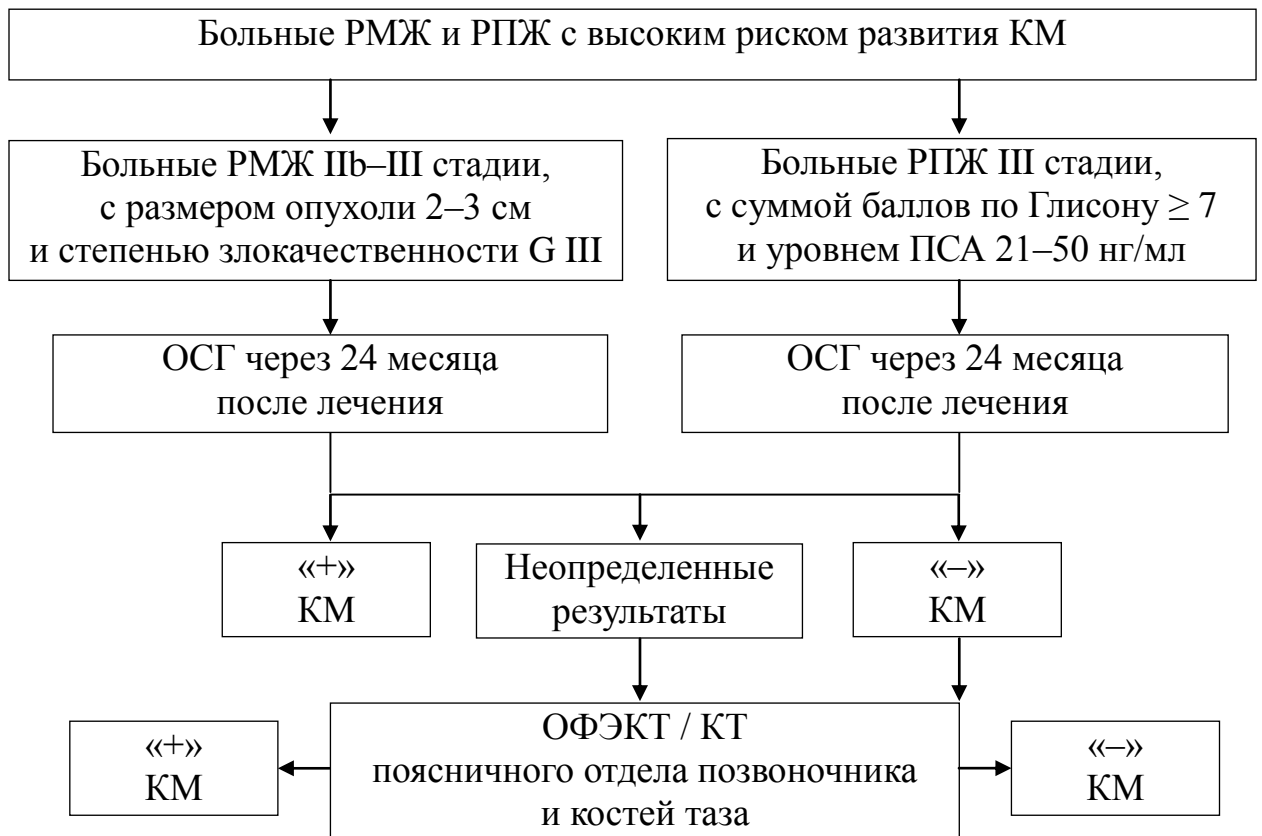


Рис. 5. Алгоритм диагностики клинически бессимптомных КМ у больных РМЖ и РПЖ

Принцип алгоритма заключается в том, что у больных РМЖ и РПЖ при наличии вышеуказанных параметров через 24 месяца после завершения радикального лечения выполняется ОСГ и при отсутствии данных за КМ или

получении неопределенных результатов дополнительно проводят ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза.

### **3.3 Применение алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ у больных после радикального лечения по поводу РМЖ и РПЖ**

При проведении проспективного исследования, включающего 141 радикально пролеченного больного РМЖ и РПЖ, в результате обследования у 20 (22%) из 91 больных РМЖ и у 16 (32%) из 50 больных РПЖ были выявлены бессимптомные КМ. Следует отметить, что с помощью ОСГ метастазы в кости были выявлены только у 7 (7,7%) больных РМЖ и у 4 (8%) больных РПЖ, в то время как дополнительное применение ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза позволило выявить КМ еще у 13 (14,3%) больных РМЖ и 12 (24%) больных РПЖ.

В соответствии с предложенным алгоритмом диагностики (рис. 5) из общего числа больных РМЖ и РПЖ были выбраны пациенты с высоким риском развития КМ – 45 (49,5%) из 91 больных РМЖ и 42 (84%) из 50 больных РПЖ. При проведении ОСГ и ОФЭКТ / КТ у данной категории больных были подтверждены бессимптомные КМ у 20 (44,4%) из 45 больных РМЖ и 16 (38,1%) из 42 больных РПЖ. Таким образом, было показано, что применение разработанного диагностического алгоритма в группе больных с высоким риском вторичного опухолевого поражения скелета позволило повысить частоту выявления бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.

Кроме того, у 7 (7,7%) больных РМЖ и 2 (4%) больных РПЖ бессимптомные КМ были диагностированы при стандартном дообследовании, которое проводилось при выявлении внекостных метастазов различных локализаций.

В целом, в результате применения разработанного алгоритма диагностики и стандартных обследований метастазы в кости без клинических

проявлений были выявлены у 27 (29,7%) больных РМЖ и 18 (36%) больных РПЖ, которые составили группу больных с бессимптомными КМ (n=45).

При анализе бессимптомных КМ по типам поражения костной ткани установлено, что при РМЖ наиболее часто встречались литические КМ – 17 (63%), а при РПЖ преобладали бластические КМ – 16 (88,9%). В то же время при симптомных КМ у больных РМЖ и РПЖ (табл. 20) в подавляющем большинстве регистрировались смешанные типы КМ – 24 (55,8%) и 18 (69,2%) соответственно. Выявленные отличия в типах поражения костной ткани были обусловлены, по нашему мнению, более ранними сроками диагностики бессимптомных КМ.

В процессе динамического наблюдения при развитии клинических проявлений (болевого синдром) по данным стандартного обследования скелета метастазы в кости были диагностированы у 19 (20,9%) больных РМЖ и у 20 (40%) больных РПЖ, которые составили группу больных с симптомными КМ (n=39).

В остальных случаях у 45 (49,5%) больных РМЖ и 12 (24%) больных РПЖ в течение всего периода наблюдения метастатического поражения скелета зафиксировано не было.

Таким образом, на основании анализа применения разработанного алгоритма диагностики была сформирована группа больных РМЖ и РПЖ с высоким риском развития КМ, что позволило диагностировать метастатическое поражение скелета на ранней, доклинической стадии. Основные клинико-морфологические критерии, при наличии которых показано применение алгоритма диагностики бессимптомных КМ, представлены в таблице 25.

Установлено, что наиболее часто по прошествии 24 месяцев наблюдения КМ развиваются с гормонально зависимым РМЖ IIb–III стадии, с размерами первичной опухоли 2–3 см и степенью злокачественности G III. При этом КМ литического типа регистрируются в поясничном отделе позвоночника и костях таза.

В свою очередь, при РПЖ через 24 месяца наблюдения КМ чаще возникают при наличии III стадии с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  и уровнем ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл, у которых метастатическое поражение поясничного отдела позвоночника и костей таза происходит по бластическому типу.

Таблица 25 - Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса

у больных РМЖ и РПЖ с высоким риском развития КМ

Критерий	Больные РМЖ	Больные РПЖ
Стадия	IIb–III стадии	III
Размер первичной опухоли	от 2 до 3 см	---
Степень злокачественности опухоли	III	Сумма баллов по шкале Глисона $\geq 7$
Уровень ПСА	---	21–50 нг / мл
Локализация КМ	Поясничный отдел позвоночника, кости таза	Поясничный отдел позвоночника, кости таза
Тип КМ	Литический	Бластический
Время до выявления КМ	24 мес	24 мес
Всего больных	20	16

После выявления метастатического поражения скелета все больные были разделены на 2 группы:

- 1) с бессимптомными КМ (45 больных) – 27 (29,7%) больных РМЖ и 18 (36%) больных РПЖ. При этом метастазы в кости диагностированы за счет разработанного алгоритма (РМЖ=20, РПЖ=16) и при стандартном дообследовании по поводу внекостных метастазов (РМЖ=7, РПЖ=2);
- 2) с симптомными КМ (39 больных) – 19 (20,9%) больных РМЖ и 20 (40%) больных РПЖ. Метастазы в кости выявлены по данным стандартного обследования скелета, которое проводилось при появлении клинических проявлений (болевого синдром).

Группы больных РМЖ и РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ (таблица 26 и 27) были сопоставимы по возрасту и особенностям поражения скелета, что позволило корректно провести сравнительный анализ результатов лечения.

Таблица 26 - Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных РМЖ с бессимптомными и симптомными КМ, абс.ч. (%)

Параметры		Бессимптомные КМ	Симптомные КМ
Возраст, года ( $p=0,428$ )	18–44	2 (7,4)	1 (5,3)
	45–59	15 (55,6)	10 (52,6)
	60–74	10 (37)	6 (31,6)
	75–90	---	2 (10,5)
Соматический статус по шкале ECOG, баллы ( $p=0,800$ )	0	10 (37)	7 (36,8)
	1	12 (44,4)	8 (42,1)
	2	5 (18,5)	4 (21,1)
Локализация внекостных метастазов ( $p=0,999$ )	Печень	2 (7,4)	2 (10,5)
	Легкие	2 (7,44)	2 (10,5)
	Плевра	1 (3,7)	2 (10,5)
	Отдаленные лимфоузлы	1 (3,7)	1 (5,3)
	ЦНС	1 (3,7)	1 (5,3)
Размеры КМ ( $p=0,900$ )	< 1 см	3 (11,1)	1 (5,3)
	1–3 см	16 (59,3)	11 (57,9)
	> 3 см	8 (29,6)	7 (36,8)
Распространенность КМ ( $p=0,900$ )	Единичные (1 зона)	8 (29,6)	6 (31,6)
	Множественные (2 и > зоны)	19 (70,4)	13 (68,4)
Всего больных		27 (100)	19 (100)

Таблица 27 - Клинико-морфологическая характеристика опухолевого процесса у больных РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ, абс.ч. (%)

Параметры		Бессимптомные КМ	Симптомные КМ
Возраст, года (p=0,999)	45–59	5 (27,8)	7 (35)
	60–74	11 (61,1)	11 (55)
	75–90	2 (11,1)	2 (10)
Соматический статус по шкале ECOG, баллы (p=0,800)	0	4 (22,2)	5 (25)
	1	11 (61,1)	13 (65)
	2	3 (16,7)	2 (10)
Локализация внекостных метастазов (p=0,999)	Печень	1 (5,6)	1 (5)
	Легкие	---	1 (5)
	ЦНС	1 (5,6)	1 (5)
Размеры КМ (p=0,900)	< 1 см	2 (11,1)	2 (10)
	1–3 см	9 (50)	11 (55)
	> 3 см	7 (38,9)	7 (35)
Распространенность КМ (p=0,900)	Единичные (1 зона)	4 (22,2)	5 (25)
	Множественные (2 и > зоны)	14 (77,8)	15 (75)
Уровень ПСА, нг/мл (p=0,628)	до 20	4 (22,2)	6 (30)
	21–50	12 (66,7)	11 (55)
	51–100	2 (11,1)	3 (15)
Всего больных		18 (100)	20 (100)

### 3.4 Непосредственные результаты паллиативного лечения больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости

В проспективное исследование были включены больные гормонально зависимым РМЖ и РПЖ с I–III стадией заболевания, которые исходно получили радикальное противоопухолевое лечение с учетом распространенности опухолевого процесса.

Согласно клиническим рекомендациям радикальное лечение больных РМЖ включало оперативное вмешательство, лучевую- и гормонотерапию, а также адъювантную химиотерапию. Хирургическое лечение РМЖ проводилось в объеме радикальной резекции молочной железы или

радикальной мастэктомии по Маддену. В послеоперационном периоде применялась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на молочную железу и зоны регионарного лимфооттока в суммарной очаговой дозе (СОД) 45–50 Гр. Кроме того, проводилась адъювантная химиотерапия по схеме САФ:

- Циклофосфамид, 500 мг / м<sup>2</sup> в/в в 1-е сутки;
- Доксорубин, 50 мг / м<sup>2</sup> в/в в 1-е сутки;
- 5-Фторурацил, 500 мг / м<sup>2</sup> в/в в 1-е сутки.

При наличии в опухоли молочной железы эстрогеновых и/или прогестероновых рецепторов дополнительно использовалась гормонотерапия. В частности, применялся пероральный антиэстрогеновый препарат тамоксифен (20 мг ежедневно на протяжении 5 лет). По показаниям выполнялась лапароскопическая овариоэктомия. Данные о методах радикального лечения больных РМЖ, у которых в последующем развились КМ, представлены в таблице 28.

Таблица 28- Характеристика больных РМЖ по методам проведенного радикального лечения, абс.ч. (%)

Метод лечения	Количество больных
Хирургическое лечение + лучевая терапия + гормонотерапия	15 (33)
Хирургическое лечение + лучевая терапия + гормонотерапия + химиотерапия	31 (67)
Всего	46 (100)

Противоопухолевое лечение больных РПЖ по радикальной программе включало хирургическое лечение, лучевую терапию и гормонотерапию. Хирургическое лечение больных РПЖ заключалось в выполнении радикальной простатэктомии. Дистанционная лучевая терапия проводилась на предстательную железу и лимфатическую систему полости малого таза. С целью гормонотерапии при РПЖ выполнялась хирургическая кастрация (двухсторонняя орхэктомия), а также применялись пероральные

антиандрогены (бикалутамид ежедневно по 150 мг) с подкожными инъекциями аналога гонадотропин-рилизинг гормона (золадекс в дозе 3,6 мг каждые 28 дней). Данные о радикальном лечении больных РПЖ, у которых в последующем развились КМ, представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Характеристика больных РПЖ по методам проведенного радикального лечения, абс.ч. (%)

Метод лечения	Количество больных
Хирургическое лечение	6 (16)
Лучевая терапия + гормонотерапия	32 (84)
Всего	38 (100)

При выявлении солитарных внекостных метастазов у больных РМЖ и РПЖ по показаниям проводилось хирургическое лечение в объеме резекции патологического очага.

Во всех случаях при наличии КМ проводилось паллиативное лечение с использованием бисфосфонатов (БФ) и гормональных препаратов. В связи с развитием выраженного болевого синдрома дополнительно использовалась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), которая проводилась на патологический очаг в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Из группы БФ использовался препарат золедроновой кислоты – Зомета в дозе 4 мг внутривенно 1 раз в 28 дней. Показаниями к использованию препарата являются наличие костных метастазов солидных опухолей (рак молочной железы и рак предстательной железы), гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях, а так же риск развития патологических переломов и компрессии спинного мозга.

В связи с тем, что у всех больных РМЖ опухоль была гормонозависимой, сохранялась потребность в продолжении гормонотерапии, но с заменой тамоксифена на нестероидный ингибитор ароматазы – анастрозол в дозе 1 мг в сутки. Следует отметить, что данные препараты назначались при распространенных гормонозависимых формах

РМЖ в постменопаузе, а также при проведении адъювантной терапии по поводу ранних стадий РМЖ с экспрессией эстрогеновых рецепторов. Однако, при применении данных препаратов возможно развитие такие нежелательных явлений, как «приливы», сухость во влагалище, анорексия, тошнота, рвота, диарея, астения, головная боль, кожная сыпь и др.

По поводу РПЖ больные продолжали получать антиандрогены – бикалутамид в дозе 150 мг в сутки. Следует отметить, что данный препарат назначается при распространенном РПЖ и может сочетаться с аналогами гонадотропин-релизинг гормона и БФ. Из побочных явлений наиболее часто развиваются гинекомастия, диарея, запоры, тошнота, рвота, астения, боли в животе, сухость во рту, головная боль, анорексия, одышка и др.). Кроме того, применяются аналоги гонадотропин-релизинг гормона – Золадекс в дозе 3,6 мг 1 раз в 28 дней (основными показаниями к назначению препарата являются РМЖ и РПЖ, а из побочных явлений – снижение либидо, эректильная дисфункция, гинекомастия, головная боль, повышенное потоотделение, алопеция и др.).

Необходимо отметить, что паллиативное лечение больных РМЖ и РПЖ переносилось удовлетворительно. Нежелательные явления ограничивались I–II степенью токсичности и представлены в таблицах 30–31.

Среди побочных явлений, возникших при лечении больных РМЖ с КМ, наиболее часто регистрировались лихорадка, приливы и сухость во влагалище, а так же анемия.

Паллиативное лечение больных РПЖ с КМ чаще сопровождалось развитием гинекомастии, снижением либидо, эректильной дисфункцией, лихорадкой, тошнотой и рвотой. Однако, значимых отличий в группах с бессимптомными и симптомными КМ у больных РМЖ ( $p=0,676$ ) и больных РПЖ ( $p=0,233$ ) получено не было.

Таблица 30 - Побочные явления паллиативного лечением у больных РМЖ с КМ, абс.ч. (%)

Нежелательные побочные явления	Частота побочных явлений	
	с бессимптомными КМ (n=27)	с симптомными КМ (n=19)
Лихорадка, гриппоподобный синдром	3 (11,1)	3 (15,8)
Головная боль	1 (3,7)	1 (5,3)
Тошнота и рвота	1 (3,7)	1 (5,3)
Диарея	1 (3,7)	---
Астения	1 (3,7)	1 (5,3)
Кожная сыпь	1 (3,7)	---
Сухость во рту	1 (3,7)	---
Приливы	2 (7,4)	2 (10,5)
Сухость во влагалище	2 (7,4)	2 (10,5)
Анемия	1 (3,7)	3 (15,8)

Таблица 31 - Побочные явления паллиативного лечением у больных РПЖ с КМ, абс.ч. (%)

Нежелательные побочные явления	Частота побочных явлений	
	с бессимптомными КМ (n=18)	с симптомными КМ (n=20)
Лихорадка, гриппоподобный синдром	2 (11,1)	3 (15)
Головная боль	1 (5,5)	1 (5)
Тошнота и рвота	2 (11,1)	2 (10)
Диарея	---	1 (5)
Астения	---	1 (5)
Гинекомастия	3 (16,7)	3 (15)
Сухость во рту	1 (5,5)	---
Эректильная дисфункция	2 (11,1)	3 (15)
Снижение либидо	2 (11,1)	3 (15)
Анемия	1 (5,5)	2 (10)

Анализ эффективности паллиативного лечения больных РМЖ с КМ по критериям RECIST 1.1. и ВОЗ (1979 г.) представлен в таблицах 32–33. Установлено, что в результате паллиативного лечения больных полной регрессии не было отмечено ни в одном случае. Частичная регрессия опухолевого процесса в группе с бессимптомными КМ выявлена у 11 (40,7%) больных, тогда как в группе с симптомными КМ она прослеживалась значительно реже – у 4 (21,1%) больных. Стабилизация заболевания определена у 8 (29,6%) больных в группе с бессимптомными КМ и у 8 (42,1%) больных в группе с симптомными КМ. Прогрессирование заболевания приблизительно с одинаковой частотой отмечалось в обеих группах – 8 (29,6%) и 7 (36,8%) соответственно. Таким образом, объективный ответ наблюдался у 19 (70,4%) больных в группе с бессимптомными КМ и у 12 (63,2%) больных в группе с симптомными КМ (таблица 32).

Таблица 32 - Непосредственная эффективность паллиативного лечения больных РМЖ с метастазами в кости, абс.ч. (%)

Эффект лечения	Больные с бессимптомными КМ (n=27)	Больные с симптомными КМ (n=19)
Частичная регрессия (ЧР)	11 (40,7)	4 (21,1)
Стабилизация (С)	8 (29,6)	8 (42,1)
Прогрессирование	8 (29,6)	7 (36,8)
Объективный ответ (ЧР+С)	19 (70,4)	12 (63,2)

При сопоставлении результатов паллиативного лечения с типами КМ установлено, что лучший объективный ответ на лечение был зафиксирован у больных с остеобластическими метастазами. Так, при лечении больных с бластическими метастазами объективный ответ составил 81,3%. В свою очередь, худшие результаты отмечались у больных со смешанным типом КМ – 57,1%. Результаты паллиативного лечения больных РМЖ в зависимости от типа КМ указаны таблице 33.

Таблица 33 - Результаты паллиативного лечения больных РМЖ в зависимости от типа КМ, абс.ч. (%)

Тип КМ	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Остеолитические (n=23)	6 (26,1)	8 (34,8)	9 (39,1)
Остеобластические (n=16)	5 (31,3)	8 (50)	3 (18,7)
Смешанные (n=7)	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,8)

Данные по оценке эффективности паллиативного лечения РПЖ с КМ представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Непосредственная эффективность паллиативного лечения больных РПЖ с метастазами в кости, абс.ч. (%)

Эффект лечения	Больные с бессимптомными КМ (n=18)	Больные с симптомными КМ (n=20)
Частичная регрессия (ЧР)	5 (27,8)	5 (25)
Стабилизация (С)	8 (44,4)	7 (35)
Прогрессирование	5 (27,8)	8 (40)
Объективный ответ (ЧР+С)	13 (72,2)	12 (60)

При изучении результатов паллиативного лечения больных РПЖ с КМ также не было зафиксировано случаев полной регрессии. Частичная регрессия в группе с бессимптомными КМ отмечалась у 5 (27,8%) больных, так же как в группе с симптомными КМ – 5 (25%) больных. У 8 (44,4%) больных с бессимптомными КМ выявлена стабилизация заболевания, подобные результаты получены в группе с симптомными КМ – 7 (35%) больных. Следует отметить, что несколько чаще прогрессирование метастатического процесса отмечалось у больных с симптомными КМ – 8 (40%) больных, чем в группе с бессимптомными КМ – 5 (27,8%) больных.

Таким образом, объективный ответ отмечен у 13 (72,2%) из 18 больных с бессимптомными КМ и у 12 (60%) из 20 больных с симптомными КМ.

На основании анализа результатов паллиативного лечения больных РПЖ в зависимости от типа КМ, так же как и при РМЖ, лучший объективный ответ на лечение был получен у больных с остеобластическими метастазами. Так, при бластических КМ объективный ответ на лечение составил 71,4%. В свою очередь, худшие результаты отмечались у больных со смешанными и литическими типами КМ – 50%. Результаты паллиативного лечения больных РПЖ с учетом типа КМ представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Результаты паллиативного лечения больных РПЖ в зависимости от типа КМ, абс.ч. (%)

Тип КМ	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Остеолитические (n=4)	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)
Остеобластические (n=28)	10 (35,7)	10 (35,7)	8 (28,6)
Смешанные (n=6)	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)

### **3.5 Качество жизни больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости при проведении паллиативного лечения**

Оценка качества жизни у больных РМЖ с метастатическим поражением скелета проведена с использованием опросника EORTC QLQ-BR23. Для изучения качества жизни у больных РПЖ с метастазами в кости применялся опросник EORTC QLQ-PR25.

До начала паллиативного лечения (таблица 35) у больных РМЖ с симптомными КМ низкие показатели качества жизни по функциональным и симптоматическим шкалам были обусловлены наличием диссеминированного опухолевого процесса, болевым синдромом, а также

депрессивным состоянием вследствие информирования больного о диагнозе, вариантах и сроках планируемого лечения.

Таблица 35 - Качество жизни больных РМЖ с КМ до паллиативного лечения, ( $X \pm m$ )

Показатели	С бессимптомными КМ	С симптомными КМ	Достоверность (p)
Внешний вид	48,6±3,2	43,2±3,1	p=0,459
Сексуальная функция	67,2±3,0	59,3±3,3	p=0,363
Сексуальная удовлетворенность	51,5±4,9	38,2±7,6	p=0,145
Восприятие будущих возможностей	55,7±2,9	49,1±3,1	p=0,678
Побочные эффекты лечения	8,4±0,7	11,3±1,5	p=0,162
Симптомы со стороны молочной железы	10,2±1,2	14,7±0,9	p=0,252
Симптомы со стороны верхней конечности	22,6±2,9	27,2±3,9	p=0,862
Подавленность от выпадения волос	15,8±3,6	20,8±4,5	p=0,415

Так, при анализе функциональных шкал у больных с симптомными КМ установлено, что “внешний вид” больных составил 43,2±3,1%, “восприятие будущих возможностей” – 49,1±3,1%, “сексуальная функция” и “сексуальная удовлетворенность” – 59,3±3,3% и 38,2±7,6% соответственно; из симптоматических шкал особо следует отметить “симптомы со стороны молочной железы” – 14,7±0,9% и “симптомы со стороны верхней конечности” – 27,2±3,9%. При выявлении бессимптомных КМ у больных

РМЖ показатели КЖ были несколько выше, однако статистической значимости получено не было ( $p>0,05$ ).

Через 3 месяца после начала паллиативной терапии (таблица 36) у больных РМЖ с симптомными КМ показатели КЖ остаются практически прежними в сравнении с данными до начала лечения ( $p>0,05$ ), за исключением показателя “побочные эффекты лечения”, который значимо повысился с  $11,3\pm 1,5\%$  до  $14,2\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ).

Таблица 36 - Качество жизни больных РМЖ с КМ через 3 месяца после паллиативного лечения, ( $X\pm m$ )

Показатели	С бессимптомными КМ	С симптомными КМ	Достоверность (p)
Внешний вид	45,6±2,8	41,0±3,6	p=0,443
Сексуальная функция	63,3±2,2	57,6±3,2	p=0,731
Сексуальная удовлетворенность	50,1±5,3	39,4±7,5	p=0,172
Восприятие будущих возможностей	53,7±3,1	47,2±2,9	p=0,547
Побочные эффекты лечения	14,1±1,2	14,2±1,2	p=0,361
Симптомы со стороны молочной железы	12,1±1,1	15,6±0,8	p=0,216
Симптомы со стороны верхней конечности	24,8±2,7	28,6±3,7	p=0,487
Подавленность от выпадения волос	16,7±3,4	27,5±3,8	p=0,286

При оценке КЖ у больных РМЖ с бессимптомными КМ были получены аналогичные результаты, включая повышение “побочных эффектов лечения” с  $8,4\pm 0,7\%$  до  $14,1\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ). Однако, при сравнении

показателя “побочные эффекты лечения” между группами достоверной разницы получено не было ( $p>0,05$ ).

В таблице 37 представлены результаты внутригруппового анализа качества жизни больных РМЖ с бессимптомными метастазами в кости.

Таблица 37 - Качество жизни больных РМЖ с бессимптомными КМ до и через 3 месяца после паллиативного лечения, ( $X\pm m$ )

Показатели	До лечения	Через 3 мес после начала лечения	Достоверность (p)
Внешний вид	48,6±3,2	45,6±2,8	p=0,999
Сексуальная функция	67,2±3,0	63,3±2,2	p=0,187
Сексуальная удовлетворенность	51,5±4,9	50,1±5,3	p=0,863
Восприятие будущих возможностей	55,7±2,9	53,7±3,1	p=0,724
Побочные эффекты лечения	8,4±0,7	14,1±1,2	p=0,0003
Симптомы со стороны молочной железы	10,2±1,2	12,1±1,1	p=0,732
Симптомы со стороны верхней конечности	22,6±2,9	24,8±2,7	p=0,999
Подавленность от выпадения волос	15,8±3,6	16,7±3,4	p=0,828

Полученные данные о повышении показателя “побочные эффекты лечения” в группах с бессимптомными и симптомными метастазами в кости объясняются развитием нежелательных явлений I–II степени при проведении паллиативного лечения с использованием БФ и ГТ.

Результаты внутригруппового анализа качества жизни больных РМЖ с симптомными КМ представлены в таблице 38.

Таблица 38 - Качество жизни больных РМЖ с симптомными КМ до и через 3 месяца после паллиативного лечения, ( $X \pm m$ )

Показатели	До лечения	Через 3 мес после начала лечения	Достоверность (p)
Внешний вид	43,2±3,1	41,0±3,6	p=0,999
Сексуальная функция	59,3±3,3	57,6±3,2	p=0,826
Сексуальная удовлетворенность	38,2±7,6	39,4±7,5	p=0,999
Восприятие будущих возможностей	49,1±3,1	47,2±2,9	p=0,281
Побочные эффекты лечения	11,3±1,5	14,2±1,2	p=0,076
Симптомы со стороны молочной железы	14,7±0,9	15,6±0,8	p=0,845
Симптомы со стороны верхней конечности	27,2±3,9	28,6±3,7	p=0,723
Подавленность от выпадения волос	20,8±4,5	27,5±3,8	p=0,441

Выявленные различия в показателе “побочные эффекты лечения” до и через 3 месяца после начала паллиативного лечения у больных РМЖ с симптомными КМ так же были обусловлены развитием нежелательных явлений I–II степени.

У больных РМЖ с симптомными КМ показатели качества жизни до начала паллиативного лечения (таблица 39) также были низкими, что объясняется распространенным опухолевым процессом и наличием болевого синдрома. При оценке КЖ по функциональным шкалам показано, что “сексуальная активность” и “сексуальное функционирование” составили 74,6±3,3% и 19,1±5,6% соответственно, а “урологические” и “кишечные”

симптомы –  $36,4\pm 2,5\%$  и  $36,4\pm 2,5\%$  соответственно. В группе больных РПЖ с бессимптомными КМ показатели качества жизни были сопоставимы ( $p>0,05$ ).

Таблица 39 - Качество жизни больных РПЖ с КМ до паллиативного лечения, ( $X\pm m$ )

Показатели	С бессимптомными КМ	С симптомными КМ	Достоверность (p)
Сексуальная активность	$81,1\pm 1,2$	$74,6\pm 3,3$	$p=0,155$
Сексуальное функционирование	$20,3\pm 8,0$	$19,1\pm 5,6$	$p=0,736$
Урологические симптомы	$32,0\pm 2,3$	$36,4\pm 2,5$	$p=0,421$
Кишечные симптомы	$18,6\pm 1,5$	$24,5\pm 2,8$	$p=0,269$
Симптомы, связанные с ГТ	$18,5\pm 0,9$	$20,3\pm 1,5$	$p=0,741$
Поддержка при недержании мочи	$5,5\pm 2,9$	$18,1\pm 5,0$	$p=0,063$

По прошествии 3-х месяцев лечения (таблица 40) установлено, что в группе больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества существенно не изменились относительно исходных данных ( $p>0,05$ ), за исключением того, что значимо снизились “урологические” симптомы – с  $36,4\pm 2,5\%$  до  $20,5\pm 1,8\%$  и повысились “симптомы, связанные с лечением” – с  $20,3\pm 1,5\%$  до  $25,1\pm 1,7\%$  ( $p<0,05$ ). При анализе показателей качества жизни у больных РПЖ с бессимптомными КМ зафиксированы подобные результаты, в том числе снижение “урологических” симптомов – с  $32,0\pm 2,3\%$  до  $17,1\pm 1,6\%$  и повышение “симптомов, связанных с лечением” – с  $18,5\pm 0,9\%$  до  $22,6\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ).

Таблица 40 - Качество жизни больных РПЖ с КМ через 3 месяца после паллиативного лечения, ( $X \pm m$ )

Показатели	С бессимптомными КМ	С симптомными КМ	Достоверность (p)
Сексуальная активность	78,0±0,9	72,1±1,8	p=0,421
Сексуальное функционирование	19,4±7,2	17,3±6,5	p=0,743
Урологические симптомы	17,1±1,6	20,5±1,8	p=0,134
Кишечные симптомы	21,8±2,1	24,6±2,0	p=0,329
Симптомы, связанные с ГТ	22,6±1,2	25,1±1,7	p=0,678
Поддержка при недержании мочи	6,9±3,1	16,3±4,8	p=0,063

Результаты внутригруппового анализа качества жизни больных РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ наглядно представлены в таблицах 41–42. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии проводимого паллиативного лечения на КЖ больных РПЖ в виде снижения симптомов заболевания, несмотря на развившиеся побочные эффекты I–II степени.

В целом, на основании анализа полученных данных можно сделать вывод о том, что качество жизни больных РМЖ и РПЖ при наличии бессимптомных и симптомных метастазов в кости в процессе проведения паллиативного лечения остается прежним в сравнении с исходными данными ( $p > 0,05$ ), кроме достоверного повышения показателей, характеризующих побочные эффекты медикаментозной терапии. С другой стороны, паллиативное лечение позволяет снизить симптоматику заболевания у больных РПЖ с метастатическим поражением скелета.

Таблица 41 - Качество жизни больных РПЖ с бессимптомными КМ до и через 3 месяца после паллиативного лечения, ( $X \pm m$ )

Показатели	До лечения	Через 3 мес после лечения	Достоверность (p)
Сексуальная активность	81,1 $\pm$ 1,2	78,0 $\pm$ 0,9	p=0,572
Сексуальное Функционирование	20,3 $\pm$ 8,0	19,4 $\pm$ 7,2	p=0,831
Урологические симптомы	32,0 $\pm$ 2,3	17,1 $\pm$ 1,6	p=0,0001
Кишечные симптомы	18,6 $\pm$ 1,5	21,8 $\pm$ 2,1	p=0,317
Симптомы, связанные с ГТ	18,5 $\pm$ 0,9	22,6 $\pm$ 1,2	p=0,032
Поддержка при недержании мочи	5,5 $\pm$ 2,9	6,9 $\pm$ 3,1	p=0,999

Таблица 42 - Качество жизни больных РМЖ с КМ симптомными КМ до и через 3 месяца после паллиативного лечения, ( $X \pm m$ )

Показатели	До лечения	Через 3 мес после начала лечения	Достоверность (p)
Сексуальная активность	74,6 $\pm$ 3,3	72,1 $\pm$ 1,8	p=0,587
Сексуальное Функционирование	19,1 $\pm$ 5,6	17,3 $\pm$ 6,5	p=0,753
Урологические симптомы	36,4 $\pm$ 2,5	20,5 $\pm$ 1,8	p=0,0001
Кишечные симптомы	24,5 $\pm$ 2,8	24,6 $\pm$ 2,0	p=0,615
Симптомы, связанные с ГТ	20,3 $\pm$ 1,5	25,1 $\pm$ 1,7	p=0,031
Поддержка при недержании мочи	18,1 $\pm$ 5,0	16,3 $\pm$ 4,8	p=0,999

### 3.6 Выживаемость больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости

Основным критерием оценки эффективности лечения является выживаемость онкологических больных. Для анализа выживаемости были прослежены исходы паллиативного лечения у 84 больных РМЖ и РПЖ с метастатическим поражением скелета.

Медиана времени наблюдения составила 27,4 месяцев (6–57 мес.). На протяжении всего периода наблюдения 19 (41,3%) из 46 больных РМЖ и 16 (42,1%) из 38 больных РПЖ умерло в связи с прогрессированием основного заболевания. Стабилизация заболевания за время наблюдения отмечена у 3 (6,5%) из 46 больных РМЖ и у 10 (26,3%) из 38 пациентов с РПЖ.

Медиана времени до прогрессирования у больных РМЖ в группе с бессимптомными КМ составила 15 мес (95% ДИ: 6–30 мес) и была значимо выше ( $p=0,003$ ), чем в группе с симптомными КМ – 8 мес (95% ДИ: 3–22 мес) (рис. 6).

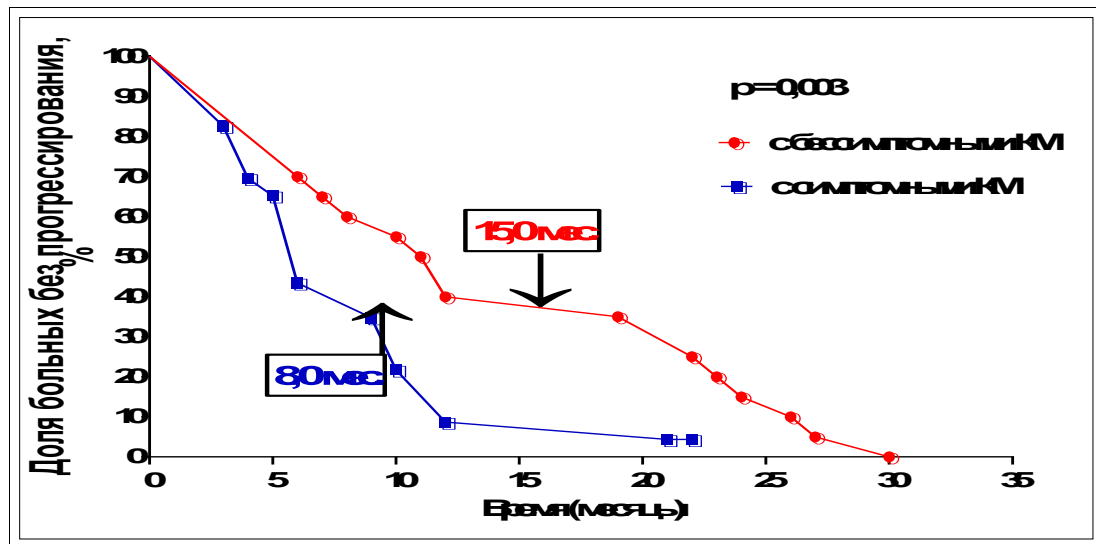


Рис. 6. Медиана времени до прогрессирования у больных РМЖ с КМ

Медиана общей выживаемости больных РМЖ в группе с бессимптомными КМ также была достоверно выше ( $p=0,002$ ) и составила 31,5 мес (95% ДИ: 6–57 мес) против 18,2 мес в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–46 мес) (рис. 7).

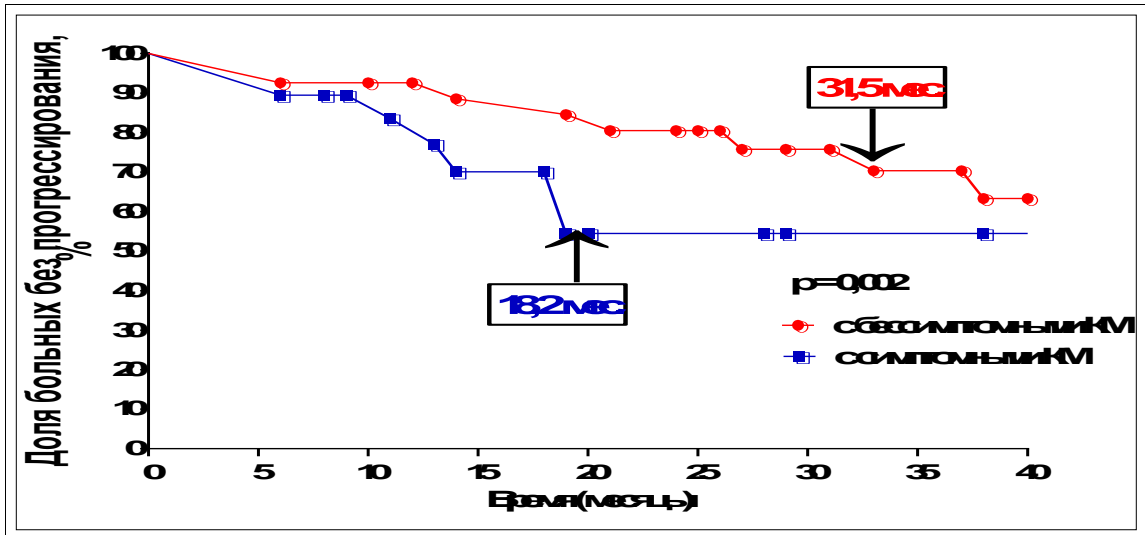


Рис. 7. Медиана общей выживаемости больных РМЖ с КМ

У больных РПЖ медиана времени до прогрессирования в группе с бессимптомными КМ составила 18 мес (95% ДИ: 3–49 мес) и была достоверно выше ( $p=0,01$ ) относительно группы с симптомными КМ – 8,6 мес (95% ДИ: 3–23 мес) (рис. 8).

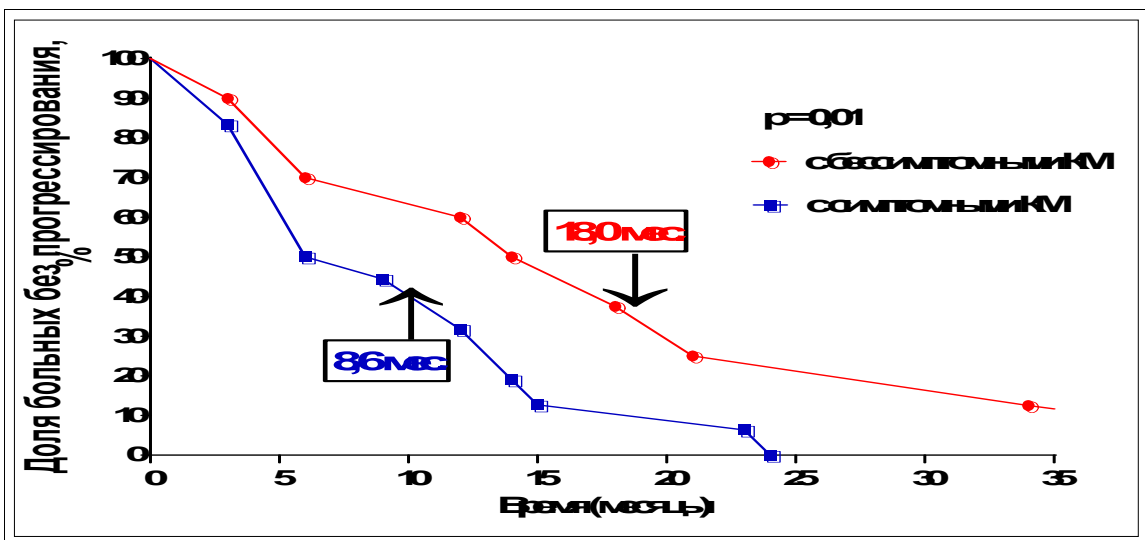


Рис. 8. Медиана времени до прогрессирования у больных РПЖ с КМ

Медиана общей выживаемости больных РПЖ в группе с бессимптомными КМ также была значимо выше ( $p=0,03$ ) и составила 33,6 мес (95% ДИ: 18–53 мес) против 25,2 мес в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–54 мес) (рис. 9).

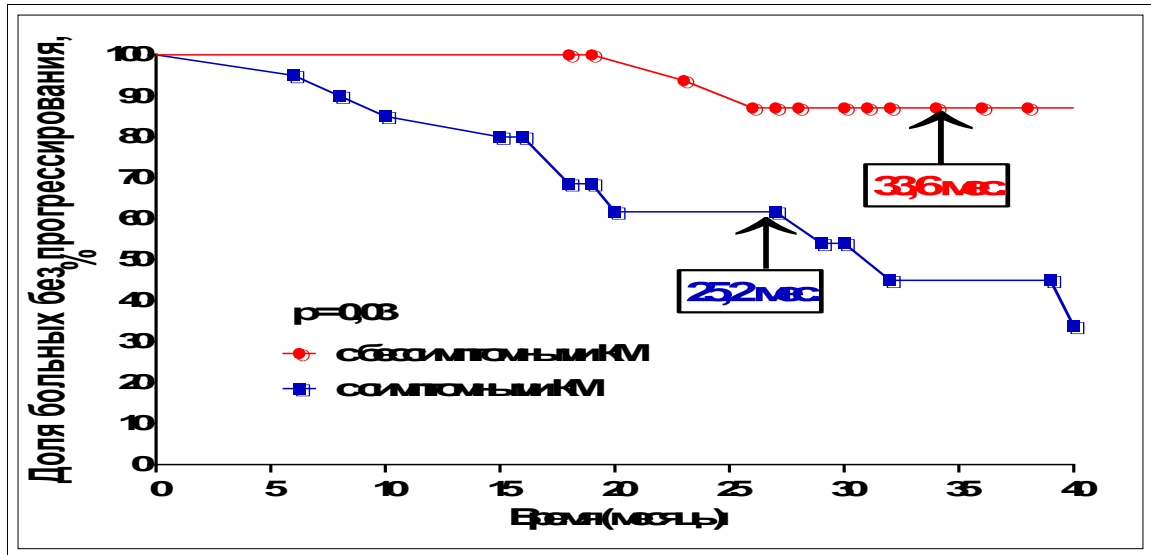


Рис. 9. Медиана общей выживаемости больных РПЖ с КМ

При анализе результатов паллиативного лечения было показано, что выживаемость больных РМЖ и РПЖ в группе с бессимптомными КМ была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе с симптомными КМ (табл. 43). Так, показатели 3-летней выживаемости при РМЖ с бессимптомными и симптомными КМ составили  $70,4 \pm 8,7\%$  и  $52,6 \pm 11,4\%$  соответственно, а при РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ –  $88,9 \pm 7,4\%$  и  $45,0 \pm 11,1\%$  соответственно.

Таблица 43 Выживаемость больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости ( $X \pm m$ )

Выживаемость	С бессимптомными КМ		С симптомными КМ	
	РМЖ (n=27)	РПЖ (n=18)	РМЖ (n=19)	РПЖ (n=20)
1-летняя	$92,6 \pm 5,0$	$100,0 \pm 1,0$	$84,2 \pm 8,3$	$85,0 \pm 7,9$
2-летняя	$81,5 \pm 7,4$	$94,4 \pm 5,4$	$68,4 \pm 10,6$	$61,7 \pm 10,9$
3-летняя	$70,4 \pm 8,7$	$88,9 \pm 7,4$	$52,6 \pm 11,4$	$45,0 \pm 11,1$

Таким образом, в результате проведенной работы на основании анализа клиничко-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости был разработан алгоритм диагностики,

направленный на выявление клинически бессимптомных КМ, а своевременно назначенное паллиативное лечение с использованием БФ и ГТ позволило значительно улучшить выживаемость данной категории больных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метастатическое поражение костей остается одной из важнейших проблем современной онкологии. Тенденцию к вторичному опухолевому поражению костной ткани имеют большинство злокачественных опухолей, однако наиболее часто КМ регистрируются у больных РМЖ и РПЖ. Возникновение и развитие метастазов в костной системе характеризуется, как правило, определенной закономерностью. Так, в подавляющем большинстве случаев метастазами поражаются позвоночник и кости таза. В связи с этим любые патологические процессы в скелете, особенно локализованные, развивающиеся у больных РМЖ и РПЖ требуют проведения дифференциальной диагностики с вторичным опухолевым поражением. При выявлении метастазов в кости в настоящее время у больных проводится паллиативное лечение, однако результаты его нельзя признать удовлетворительными. Несмотря на постоянное развитие диагностики и лечения, продолжительность жизни больных с КМ остается низкой. Прогрессирование опухолевого поражения скелета неизбежно приводит к осложнениям, которые значительно снижают качество жизни. К тому же, отдельные осложнения являются urgentными и требуют незамедлительных лечебных мероприятий. В связи с этим, прогнозирование и предотвращение развития данных осложнений является важной задачей клинической онкологии [115, 127]. При этом, как в диагностике, так и в лечении больных РМЖ и РПЖ с КМ, необходим комплексный мультидисциплинарный подход с постоянным взаимодействием врачей-онкологов, радиологов и рентгенологов.

Наибольшие трудности для диагностики представляет категория больных с КМ без клинических проявлений. Выявление больных с бессимптомными КМ имеет огромное значение, поскольку:

- является показателем раннего метастазирования;
- качество жизни больных без клинических проявлений кардинально отличается от тех, у кого имеется болевой синдром;
- появляется возможность своевременно проводить паллиативное лечение, включающее БФ и ГТ, в том числе и в амбулаторном режиме.

Напротив, развитие болевого синдрома у больных с КМ:

- может указывать на обширный метастатический процесс;
- значительно ухудшает качество жизни больных, что требует назначения симптоматической терапии;
- является показанием для госпитализации в профильное отделение и проведения дистанционной лучевой терапии с обезболивающей целью.

По данным мировой литературы в настоящее время отсутствуют исследования, направленные на разработку алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ и оценку результатов их лечения у больных РМЖ и РПЖ. В связи с этим, в работе была поставлена цель – оптимизировать диагностику и изучить результаты паллиативного лечения больных раком молочной железы и простаты с клинически бессимптомными метастазами в кости.

Для решения задач, поставленных в исследовании, в основу работы были положены результаты наблюдений 210 больных, среди которых 134 женщины с гормонально зависимым РМЖ и 76 мужчин больных РПЖ I–III стадии. Во всех случаях диагноз злокачественного новообразования был подтвержден морфологически. Возраст больных варьировал от 35 до 82 лет. Все больные прошли радикальное лечение и состояли на диспансерном учете с 2011 по 2015 гг. в КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер».

В ретроспективной части исследования проведен анализ клинико-морфологических характеристик опухолевого поражения у 69 больных с

симптомными КМ, которые были выявлены различными лучевыми методами диагностики (ОСГ, КТ, ОФЭКТ / КТ). Исследование ОФЭКТ / КТ выполнялось с помощью комбинированной диагностической системы “AnyScan” фирмы Mediso (Венгрия) – установка включает в себя спиральный 16-ти срезовый компьютерный томограф (КТ), совмещенный с 2-х детекторной гамма-камерой. Сцинтиграфия скелета также выполнялась при помощи данной системы. Компьютерная томография выполнялась с помощью 16-ти срезового спирального КТ «LightSpeed RT 16» фирмы General Electric Healthcare, США. В результате проведенного анализа клинкоморфологических характеристик опухолевого поражения у больных с симптомными КМ был разработан алгоритм диагностики бессимптомных метастазов в кости.

В проспективной части исследования из 141 радикально пролеченного больного РМЖ и РПЖ, за счет применения разработанного алгоритма диагностики у 36 больных были выявлены бессимптомные КМ. В результате дообследования, проведенного по поводу внекостных метастазов, бессимптомные КМ были подтверждены еще у 9 больных. При развитии клинических проявлений (костная боль) на основании стандартных лучевых методов диагностики у 39 больных были выявлены симптомные КМ. С целью систематизации результатов сканирований весь скелет условно был разделен на 10 анатомических зон: кости черепа, шейный отдел позвоночника, ключицы и лопатки, проксимальные отделы плечевых костей, грудной отдел позвоночника, грудина, ребра, поясничный отдел позвоночника, кости таза и проксимальные отделы бедренных костей. Таким образом, клинически бессимптомные КМ были диагностированы у 45 больных (РМЖ=27 и РПЖ=18) и симптомные КМ у 39 больных (РМЖ=19 и РПЖ=20), после чего данные больные получали паллиативное лечение. У оставшихся 57 больных за весь период наблюдения метастатического поражения скелета зафиксировано не было.

Средний возраст больных РМЖ, включенных в исследование, составил

58,3 года. В большинстве случаев у больных РМЖ была III стадия (48,5%), при этом размер первичной опухоли варьировал от 2 до 3 см (70,1%) и преобладала III степень злокачественности (50,7%). Объективный статус больных по шкале ECOG – 0 баллов (47%). На момент начала исследования у 9 (6,7%) из 134 больных РМЖ имелись отдаленные метастазы внекостной локализации, в последующем еще у 42 (31,3%) были выявлены вторичные опухолевые очаги вне костной системы.

Средний возраст больных РПЖ составил 68 лет. Подавляющее большинство больных имели III стадию заболевания (78,9%), уровень ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл (64,5%), 7 баллов по шкале Глисона (44,7%) и статус ECOG – 0 баллов (60,5%). При этом в начале исследования внекостные метастазы висцеральных локализаций были зарегистрированы у 8 (10,5%) больных.

Проведен ретроспективный анализ данных 69 больных РМЖ и РПЖ с симптомными КМ. Рассматривались такие параметры как возраст, стадия заболевания, время до выявления КМ, распространенность, тип и размеры КМ, а также дополнительно при РМЖ – размер первичной опухоли и степень злокачественности, при РМЖ – сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА. Показано, что при РМЖ метастазы в кости чаще регистрировались в возрасте 45–59 лет (48,8%) при наличии II–III стадии (74,4%) с размерами первичной опухоли 2–3 см (67,4%) и степенью злокачественности G III (46,5%), сроки выявления – от 23,2 до 51,3 мес. В случае РПЖ метастазы в кости преобладали в возрасте 60–74 года (65%) с III стадией заболевания (69%), с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  (73,1%) и уровнем ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл (73,1%), сроки выявления – от 22,6 до 47,3 мес. При анализе сроков развития КМ установлено, что при РМЖ и РПЖ со II и III стадией метастатическое поражение скелета происходит с 24-го месяца наблюдения, в связи с чем этот срок был выбран начальной точкой для поиска бессимптомных КМ.

Частота и характер метастатического поражения скелета

соответствовали данным, представленным в литературе. Наиболее часто при РМЖ и РПЖ метастазы развивались в костях таза (72,1% и 84,6%), поясничном (62,8% и 61,5%) и грудном (55,8% и 53,8%) отделах позвоночника соответственно. В большинстве случаев размеры КМ составили от 1 до 3 см – 27 (62,8%) больных РМЖ и 14 (53,8%) больных РПЖ. В подавляющем большинстве случаев встречался смешанный тип КМ – 24 (55,8%) при РМЖ и 18 (69,2%) при РПЖ. При этом единичные метастазы были выявлены только у 4 (9,3%) больных РМЖ и у 2 (7,7%) больных РПЖ.

На основании ретроспективного исследования клинимоρφологических особенностей опухолевого процесса у больных с метастатическим поражением скелета были выделены параметры для разработки диагностического алгоритма: при РМЖ – возраст больных, стадия заболевания, размер первичной опухоли и степень злокачественности; при РПЖ – возраст больных, стадия заболевания, сумма баллов по шкале Глисона и уровень ПСА. С целью оценки влияния перечисленных факторов на сроки выявления КМ были проведены статистические расчеты с построением модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Согласно данным проведенного анализа, по завершении 24-х месяцев наблюдения у 13 (30,2%) из 43 больных РМЖ и у 7 (26,9%) из 26 больных РПЖ были диагностированы КМ. При выявлении КМ в указанные сроки больные РМЖ (n=13) имели IIb–III стадию заболевания, размеры первичной опухоли 2–3 см и степень злокачественности G III; в свою очередь больные РПЖ (n=7) имели III стадию заболевания, сумму баллов по шкале Глисона  $\geq 7$ , а также уровень ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл. В остальных случаях у 30 (69,8%) больных РМЖ и у 19 (73,1%) больных РПЖ ковариаты были другими и КМ диагностировались в более поздние сроки наблюдения.

Таким образом, представленные данные указывают на статистически значимое влияние на развитие события (КМ) при РМЖ таких ковариат, как стадия заболевания (p=0,002), степень злокачественности (p=0,008) и размер

первичной опухоли ( $p=0,006$ ), а при РПЖ – стадия заболевания ( $p=0,001$ ), сумма баллов по шкале Глисона ( $p=0,013$ ) и уровень ПСА ( $p=0,008$ ).

Суммируя вышеприведенные расчеты, можно сделать вывод о том, что риск развития КМ у больных РМЖ повышается с III стадией в 1,5 раза, с III степенью злокачественности в 1,2 раза и с размерами первичной опухоли 2–3 см в 1,1 раза. В свою очередь, риск развития КМ у больных РПЖ повышается с III стадией в 7,5 раза, с суммой баллов по шкале Глисона в 1,7 раза и уровнем ПСА в диапазоне от 21 до 50 нг/мл в 2,2 раза.

Результаты, полученные при построении модели пропорциональных рисков, были положены в основу для разработки алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ у больных, радикально пролеченных по поводу РМЖ и РПЖ. В связи с тем, что возраст больных не влиял на риск выявления КМ, данный критерий из анализа был исключен.

Полученные результаты легли в основу для разработки алгоритма диагностики клинически бессимптомных КМ. Принцип алгоритма заключается в том, что у больных РМЖ и РПЖ с высоким риском развития КМ через 24 месяца после завершения радикального лечения проводится ОСГ и при отсутствии КМ или наличии неопределенных результатов дополнительно применяется ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза. Поскольку возраст больных не влиял на риск обнаружения КМ, данный критерий в алгоритм диагностики включен не был.

При проведении проспективного исследования в результате обследования у 20 (22%) из 91 больных РМЖ и у 16 (32%) из 50 больных РПЖ были выявлены бессимптомные КМ. Следует отметить, что с помощью ОСГ метастазы в кости были выявлены только у 7 (7,7%) больных РМЖ и у 4 (8%) больных РПЖ, в то время как дополнительное применение ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза позволило выявить КМ еще у 13 (14,3%) больных РМЖ и 12 (24%) больных РПЖ.

В соответствии с предложенным алгоритмом диагностики из общего числа больных РМЖ и РПЖ были выбраны пациенты с высоким риском

развития КМ – 45 (49,5%) из 91 больных РМЖ и 42 (84%) из 50 больных РПЖ. При проведении ОСГ и ОФЭКТ / КТ у данной категории больных были подтверждены бессимптомные КМ у 20 (44,4%) из 45 больных РМЖ и 16 (38,1%) из 42 больных РПЖ. Таким образом, было показано, что применение разработанного диагностического алгоритма в группе больных с высоким риском вторичного опухолевого поражения скелета позволило повысить частоту выявления клинически бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.

Кроме того, у 7 (7,7%) больных РМЖ и 2 (4%) больных РПЖ бессимптомные КМ были диагностированы при стандартном дообследовании, которое проводилось при выявлении внекостных метастазов различных локализаций.

В целом, в результате применения разработанного алгоритма диагностики и стандартных обследований метастазы в кости без клинических проявлений были выявлены у 27 (29,7%) больных РМЖ и 18 (36%) больных РПЖ, которые составили группу больных с бессимптомными КМ (n=45).

При анализе бессимптомных КМ по типам поражения костной ткани установлено, что при РМЖ наиболее часто встречались литические КМ – 17 (63%), а при РПЖ преобладали бластические КМ – 16 (88,9%).

В процессе динамического наблюдения при развитии клинических проявлений (костная боль) по данным стандартного обследования скелета метастазы в кости были диагностированы у 19 (20,9%) больных РМЖ и у 20 (40%) больных РПЖ, которые составили группу больных с симптомными КМ (n=39).

В остальных случаях у 45 (49,5%) больных РМЖ и 12 (24%) больных РПЖ в течение всего периода наблюдения метастатического поражения скелета зафиксировано не было.

При выявлении КМ проводилось паллиативное лечение: все больные получали бисфосфонаты (Зомета 4 мг 1 раз в 28 дней), при гормонально активном РМЖ – продолжалась гормонотерапия (смена Тамоксифена на

Анастрозол 1 мг в день), при РПЖ – продолжалась антиандрогенная терапия (Бикалутамид 150 мг в день) и использовались аналоги гонадотропин-релизинг гормона (Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней). При наличии выраженного болевого синдрома по показаниям применялась дистанционная лучевая терапия до СОД 30 Гр.

В процессе паллиативного лечения при помощи шкалы СТСАЕ v.4.0 (2010 г.) проводилась оценка побочных явлений, связанных с терапией. Следует отметить, что паллиативное лечение у всех больных переносилось удовлетворительно. Нежелательные явления ограничивались I–II степенью токсичности. Наиболее часто у больных РМЖ (n=46) встречались: гипертермия – 6 (13%), приливы – 4 (8,7%), сухость во влагалище – 4 (8,7%) и анемия – 4 (8,7%). При РПЖ у больных (n=38) были зафиксированы: гинекомастия – 6 (15,8%), снижение либидо 5 (13,2%), эректильная дисфункция – 5 (13,2%), гипертермия – 5 (13,2%), тошнота и рвота – 4 (10,5%). По частоте и степени выраженности нежелательных явлений в сравниваемых группах значимых отличий выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Оценка непосредственной эффективности паллиативного лечения проводилась через 3 месяца с использованием критериев RECIST 1.1. (у больных с литическими и смешанными КМ) и ВОЗ (у больных с бластическими КМ (WHO, 1979). Показано, что полной регрессии не было достигнуто ни в одной группе больных. При РМЖ с бессимптомными КМ объективный ответ получен у 19 (70,4%) больных, включая частичную регрессию – 11 (40,7%) и стабилизацию – 8 (29,6%). У больных РМЖ с симптомными КМ объективный ответ зафиксирован в 12 (63,2%) случаях, из них частичная регрессия составила – 4 (21,1%) случая и стабилизация – 8 (42,1%). В результате паллиативного лечения при РПЖ с бессимптомными КМ объективный ответ достигнут у 13 (72,2%) больных, из них у 5 (27,8%) была подтверждена частичная регрессия и у 8 (44,4%) – стабилизация. В то же время у больных РПЖ с симптомными КМ объективный ответ получен в 12 (60%) случаях, включая частичную регрессию – 5 (25%) и стабилизацию –

7 (35%). Несмотря на то, что результаты лечения были лучше у больных РМЖ и РПЖ с бессимптомными КМ, чем с симптомными КМ, статистической достоверности между сравниваемыми группами получено не было ( $p>0,05$ ).

До начала паллиативного лечения у больных РМЖ с симптомными КМ низкие показатели качества жизни (КЖ) по функциональным и симптоматическим шкалам были обусловлены наличием диссеминированного опухолевого процесса, болевым синдромом, а также депрессивным состоянием вследствие информирования больного о диагнозе, вариантах и сроках планируемого лечения. При выявлении бессимптомных КМ у больных РМЖ показатели КЖ были несколько выше, однако статистической значимости получено не было ( $p>0,05$ ). Через 3 месяца после начала паллиативной терапии у больных РМЖ с симптомными КМ показатели КЖ остаются практически прежними в сравнении с данными до начала лечения ( $p>0,05$ ), за исключением показателя “побочные эффекты лечения”, который значимо повысился с  $11,3\pm 1,5\%$  до  $14,2\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ). При оценке КЖ у больных РМЖ с бессимптомными КМ были получены аналогичные результаты, включая повышение “побочных эффектов лечения” с  $8,4\pm 0,7\%$  до  $14,1\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ). Однако, при сравнении показателя “побочные эффекты лечения” между группами достоверной разницы получено не было ( $p>0,05$ ).

У больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества жизни до начала паллиативного лечения также были низкими, что объясняется распространенным опухолевым процессом и наличием болевого синдрома. В группе больных РПЖ с бессимптомными КМ показатели качества жизни были сопоставимы ( $p>0,05$ ). По прошествии 3-х месяцев лечения установлено, что в группе больных РПЖ с симптомными КМ показатели качества существенно не изменились относительно исходных данных ( $p>0,05$ ), за исключением того, что значимо снизились “урологические” симптомы – с  $36,4\pm 2,5\%$  до  $20,5\pm 1,8\%$  и повысились

“симптомы, связанные с лечением” – с  $20,3 \pm 1,5\%$  до  $25,1 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,05$ ). При анализе показателей качества жизни у больных РПЖ с бессимптомными КМ зафиксированы подобные результаты, в том числе снижение “урологических” симптомов – с  $32,0 \pm 2,3\%$  до  $17,1 \pm 1,6\%$  и повышение “симптомов, связанных с лечением” – с  $18,5 \pm 0,9\%$  до  $22,6 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

Основным критерием оценки эффективности лечения является выживаемость онкологических больных. Для анализа выживаемости были прослежены исходы паллиативного лечения у 84 больных РМЖ и РПЖ с метастатическим поражением скелета.

Медиана времени наблюдения составила 27,4 месяцев (6–57 мес.). На протяжении всего периода наблюдения 19 (41,3%) из 46 больных РМЖ и 16 (42,1%) из 38 больных РПЖ умерло в связи с прогрессированием основного заболевания. Стабилизация заболевания за время наблюдения отмечена у 3 (6,5%) из 46 больных РМЖ и у 10 (26,3%) из 38 пациентов с РПЖ.

Медиана времени до прогрессирования у больных РМЖ в группе с бессимптомными КМ составила 15 мес (95% ДИ: 6–30 мес) и была значимо выше ( $p = 0,003$ ), чем в группе с симптомными КМ – 8 мес (95% ДИ: 3–22 мес). Медиана общей выживаемости больных РМЖ в группе с бессимптомными КМ также была достоверно выше ( $p = 0,002$ ) и составила 31,5 мес (95% ДИ: 6–57 мес) против 18,2 мес в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–46 мес).

У больных РПЖ медиана времени до прогрессирования в группе с бессимптомными КМ составила 18 мес (95% ДИ: 3–49 мес) и была достоверно выше ( $p = 0,01$ ) относительно группы с симптомными КМ – 8,6 мес (95% ДИ: 3–23 мес). Медиана общей выживаемости больных РПЖ в группе с бессимптомными КМ также была значимо выше ( $p = 0,03$ ) и составила 33,6 мес (95% ДИ: 18–53 мес) против 25,2 мес в группе с симптомными КМ (95% ДИ: 6–54 мес).

При анализе результатов паллиативного лечения было показано, что выживаемость больных РМЖ и РПЖ в группе с бессимптомными КМ была

статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе с симптомными КМ. Так, показатели 3-летней выживаемости при РМЖ с бессимптомными и симптомными КМ составили  $70,4 \pm 8,7\%$  и  $52,6 \pm 11,4\%$  соответственно, а при РПЖ с бессимптомными и симптомными КМ –  $88,9 \pm 7,4\%$  и  $45,0 \pm 11,1\%$  соответственно.

Таким образом, в результате проведенной работы на основании анализа клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса у больных РМЖ и РПЖ с метастазами в кости был разработан алгоритм диагностики, направленный на выявление клинически бессимптомных КМ, а своевременно назначенное паллиативное лечение с использованием БФ и ГТ позволило сохранить качество жизни больных и значимо улучшить выживаемость.

## ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто в период 2-летнего наблюдения КМ развиваются у больных гормонально зависимым РМЖ IIb–III стадии с размерами первичной опухоли 2–3 см и степенью злокачественности G III, у больных РПЖ – при наличии III стадии с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  и уровнем ПСА в диапазоне 21–50 нг/мл.
2. Разработан диагностический алгоритм для выявления бессимптомных метастазов в кости у больных РМЖ и РПЖ с применением ОСГ и ОФЭКТ / КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза, позволяющий повысить частоту выявления клинически бессимптомных КМ до 44,4% при РМЖ и до 38,1% при РПЖ.
3. При удовлетворительной переносимости паллиативного лечения, включающего применение бисфосфонатов и гормональной терапии, объективный ответ у больных РМЖ и РПЖ с бессимптомными КМ составил 70,4% и 72,2% соответственно и был выше, чем у больных РМЖ и РПЖ с симптомными КМ – 63,2% и 60% соответственно, однако статистической достоверности получено не было ( $p>0,05$ ).
4. Качество жизни больных с бессимптомными КМ в процессе паллиативного лечения остается прежним в сравнении с исходными данными ( $p>0,05$ ), кроме достоверного повышения показателя “побочные эффекты лечения” при РМЖ с  $8,4\pm 0,7\%$  до  $14,1\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ), а при РПЖ – снижения “урологических” симптомов с  $32,0\pm 2,3\%$  до  $17,1\pm 1,6\%$  и повышения “симптомов, связанных с лечением” с  $18,5\pm 0,9\%$  до  $22,61\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ). Межгрупповых отличий не получено ( $p>0,05$ ).
5. Выживаемость больных с бессимптомными КМ статистически значимо выше, чем у больных с симптомными КМ ( $p<0,05$ ): при РМЖ – медиана времени до прогрессирования – 15 мес против 8 мес, медиана общей выживаемости – 31,5 мес против 18,2 мес, 3-летняя выживаемость –  $70,4\pm 8,7\%$  против  $52,6\pm 11,4\%$ ; при РПЖ – данные показатели составили

18 мес против 8,6 мес, 33,6 мес против 25,2 мес и  $88,9 \pm 7,4\%$  против  $45,0 \pm 11,1\%$  соответственно.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным гормонально зависимым РМЖ и РПЖ с высоким риском развития КМ через 24 месяца после завершения радикального лечения показано применение разработанного диагностического алгоритма с целью выявления бессимптомных метастазов в кости, оценки эффективности лечения, а также для динамического наблюдения за данной категорией больных. Разработанный и апробированный в клинике алгоритм диагностики может быть рекомендован для практического применения в онкологических учреждениях Российской Федерации.
2. С целью повышения объективного ответа при вторичном опухолевом поражении скелета и увеличения выживаемости больных РМЖ и РПЖ с клинически бессимптомными метастазами в кости целесообразно проведение паллиативного лечения, включающего применение БФ и ГТ.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абузарова, Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии / Г.Р. Абузарова, С.Л. Дарьялова, Р.Р. Сарманаева // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – №4. – С. 86-90.
2. Атькова, Е.Л. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией, при исследовании слезоотводящих путей. Первые результаты / Е.Л. Атькова, И.О. Томашевский, А.И. Лучшев, В.Д. Ярцев // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – №2. – С. 26-30.
3. Большакова, С.А. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы / С.А. Большакова, Е.В. Хмелевский, Н.Ю. Добровольская, Ю.М. Бычков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – № 12. – С. 84-85.
4. Васильева, Е.Б. Эффективность стронция-89 хлорид в купировании болевого синдрома у больных с костными метастазами различных опухолей / Е.Б. Васильева, А.В. Важенина, Т.М. Гелиашвили, Е.А. Сырчикова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2016. – №1. – С. 21-24.
5. Волознев, Л.В. Экспериментальная оценка функциональной пригодности радиофармацевтического препарата – золедроновая кислота / Л.В. Волознев, О.Е. Клементьева, В.Н. Корсунский, Н.П. Лысенко // Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 42–45.
6. Вырва, О.Е. Дифференцированный подход к лечению больных с метастатическим поражением длинных костей конечностей / О.Е. Вырва, Я.А. Головина, О.А. Головина // Клиническая онкология. – 2012. – № 5. – С. 43-48.
7. Ганов, Д.И. Опыт применения отечественного препарата резорба в

- лечении костных метастазов рака предстательной железы / Д.И. Ганов, С.А. Варламов, А.Ф. Лазарев // Медицинский алфавит. – 2014. – № 8. – С. 57-58.
8. Голанов, А.В. Опыт использования ОФЭКТ / КТ в нейрохирургической клинике / А.В. Голанов, Т.М. Котельникова, А.Г. Меликян с соавт. // Вопросы нейрохирургии. – 2012. – №1. – С. 85-91.
  9. Гулидов, И.А. Сравнительная оценка снижения болевого синдрома при дистанционной лучевой терапии метастазов в кости / И.А. Гулидов, Е.В. Лукьянова, А.И. Горский, И.Н. Иванова // Медицинская физика. – 2009. – № 2. – С. 47-52.
  10. Гулидов, И.А. Паллиативная лучевая терапия костных метастазов рака молочной железы / И.А. Гулидов, В.В. Крылов, Е.В. Лукьянова с соавт. // Медицинская физика. – 2010. – № 3. – С. 5-10.
  11. Еременко, А.В. Информационные технологии в задачах прогнозирования выживаемости больных с диссеминированным раком предстательной железы с учетом объема метастатического поражения скелета / А.В. Еременко, Н.Э. Косых, С.З. Савин // Новые информационные технологии в науке. Сборник статей международной научно-практической конференции. – Уфа: ОМЕГА САЙНС, 2016. – С. 131-133.
  12. Жообасарова, Д.Ж. Выбор оптимального метода диагностики при метастатическом поражении позвоночника / Д.Ж. Жообасарова, Р.А. Жумбаев // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2013. – № 11. – С. 66-68.
  13. Жообасарова, Д.Ж., Метастатическое поражение позвоночника при различных локализациях первичной опухоли / Д.Ж. Жообасарова // Наука, новые технологии и инновации. – 2014. – № 5. – С. 55-57.
  14. Жукова, Л.Г. Современные подходы к терапии осложнений костных метастазов при раке молочной железы / Л.Г. Жукова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – № 1. – С. 36-41.
  15. Жуковец А.Г. Хирургическое лечение пациентов с метастатическим

- поражением позвоночника / А.Г. Жуковец, А.А. Касюк, А.В. Бабкин, А.Н. Мазуренко // Онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 5-8.
16. Зеленова, О.В. Результаты наблюдательного исследования влияния бисфосфонатов на качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости / О.В. Зеленова, Л.В. Болотина, Л.Ю. Никитина, М.В. Черников // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 2. – С. 82-88.
17. Зоря, В.И. Некоторые вопросы классификации, диагностики и лечения костных опухолей / В.И. Зоря, А.Г. Матвеев, А.А. Красильников // Медицинский вестник северного кавказа. – 2012. – № 1. – С. 96-100.
18. Зотов, П.Б. Метастатическое поражение скелета при онкологических заболеваниях. Обзор (часть 1) / П.Б. Зотов, А.Г. Синяков // Академический журнал западной Сибири. – 2013. – № 3. – С. 37-38.
19. Идрисов, Ш.Н. Влияние антиандрогенной терапии на метаболизм костной ткани у больных раком предстательной железы / Ш.Н. Идрисов, А.Б. Батько, Б.К. Комяков, А.С. Хведынич // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – № 1. – С. 137-140.
20. Канаев, С.В. Роль однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и рентгеновской компьютерной томографии в диагностике метастатического поражения лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого / С.В. Канаев, С.Н. Новиков, Д.С. Бейнусов с соавт. // Вопросы онкологии. – 2014. – №4. – С. 477-482.
21. Каприн, А.Д. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей / А.Д. Каприн А.Д., А.А. Костин, А.А. Леонтьев с соавт. // Исследования и практика в медицине. – 2014. – № 1. – С. 57-61.
22. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2012 году. (Заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2014. – 250 с.
23. Коваленко, В.Л. Методы повышения эффективности автоматизированных

- технологий в задачах радионуклидной диагностики / В.Л. Коваленко, Н.Э. Косых, С.З. Савин, В.В. Гостюшкин // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 6. – С. 42-48.
24. Косых, Н.Э. Автоматизированный компьютерный анализ планарных остесцинтиграмм в задаче определения объема метастатического поражения скелета / Н.Э. Косых, К.А. Литвинов, В.Л. Коваленко, А.В. Еременко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 33-34.
25. Косых, Н.Э. Некоторые аспекты изучения изображений очагов гиперфиксации радиофармпрепарата на остесцинтиграммах с помощью компьютерного автоматизированного анализа / Н.Э. Косых, С.З. Савин, В.Л. Коваленко с соавт. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – № 2. – С. 95-100.
26. Крживицкий, П.И. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета / П.И. Крживицкий, С.В. Канаев, С.Н. Новиков с соавт. // Вопросы онкологии. – 2013. – №1. – С. 56-63.
27. Кулиев, И.Э. Опыт применения резорбы (золедроновой кислоты) при лечении костных метастазов рака легкого / И.Э. Кулиев, Т.Д. Карпенко, В.А. Горбунова // Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2012. – № 2. – С. 31-34.
28. Куражов, А.П. Сравнительная оценка возможностей сцинтиграфии с  $^{199}\text{Tl}$ -хлоридом и  $^{99\text{mTc}}$  МИБИ в диагностике и дифференциальной диагностике опухолевых и воспалительных процессов опорно-двигательного аппарата / А.П. Куражов, В.Д. Завадовская В.Д., О.Ю. Килина с соавт. // Медицинская визуализация. – 2012. – № 2. – С. 101-114.
29. Куражов, А.П. Возможности использования неспецифических туморотропных индикаторов  $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ,  $^{67}\text{Ga}$ -цитрата и  $^{199}\text{Tl}$ -хлорида для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей / А.П. Куражов, В.Д. Завадовская, Е.Л. Чойнзонов с соавт. // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 5-11.

30. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Ю.Б. Лишманов, В.И. Чернов. – Томск: STT, 2004. – 394 с.
31. Логвиненко, А.В. Первый опыт и результаты гипофракционирования в симптоматической лучевой терапии костных метастазов / А.В. Логвиненко, А.А. Терентьева // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 47-49.
32. Лысенков, М.Ю. Диагностические возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии / компьютерной томографии в оценке нарушений перфузии при легочной гипертензии / М.Ю. Лысенков, А.А. Аншелес, К.П. Иванов с соавт. // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2014. – № 1. – С. 59-64.
33. Малахов, О.В. Методы однофотонной эмиссионной томографии / О.В. Малахов, С.А. Щелканов // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. – 2014. – № 68. – С. 3-7.
34. Мазнюк, Л.В. Зомета в лечении костных метастазов и нарушений минерального обмена у онкологических больных / Л.В. Мазнюк, А.В. Снеговой, Л.И. Османова // РМЖ. – 2007. – № 25. – С. 1924-1932.
35. Мазнюк, Л.В. Современные подходы к системному лекарственному лечению метастазов в кости злокачественных опухолей / Л.В. Мазнюк // Фарматека. – 2013. – № 17. – С. 15-19.
36. Махова, Л.В. Побочные эффекты золедроновой кислоты / Л.В. Махова // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 1–2. – С. 168-170.
37. Медведева, А.А. Использование онкотропных радиофармпрепаратов для визуализации злокачественных новообразований / А.А. Медведева, Р.В. Зельчан, В.И. Чернов с соавт. // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение 2. – С. 29-30.
38. Миронова, Ю.А. Роль лучевой терапии в лечении болевых синдромов у пациентов с опухолями позвоночника и спинного мозга / Ю.А. Миронова, А.С. Шершевер, Д.Л. Бенцион с соавт. // Российский журнал боли. – 2013.

– № 1. – С. 60-61.

39. Модников, О.П. Результаты лечения костных метастазов у больных раком молочной железы / О.П. Модников, В.В. Родионов, Н.В. Деньгина, Л.А. Данилова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 49-50.
40. Моськин, В.Г. Возможные варианты применения бисфосфонатов в лечении диссеминированного рака молочной железы с метастазами в кости скелета / В.Г. Моськин, Л.М. Когония // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2015. – № 2. – С. 30-34.
41. Мусаев, Т.Н. Эффективность золедроновой кислоты в профилактике костных метастазов у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы / Т.Н. Мусаев, Р.С. Зейналов, А.Х. Керимов с соавт. // Онкоурология. – 2011. – №1. – С. 62-65.
42. Назаренко, А.В. Роль дистанционной лучевой терапии в комплексном лечении пациентов с метастатическим поражением позвонков с синдромом компрессии спинного мозга / А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, С.В. Медведев с соавт. // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2015. – № 2. – С. 3-6.
43. Павлов, А.Ю. Опыт применения резорбцы в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в костях скелета / А.Ю. Павлов, С.А. Иванов, Р.А. Гафанов, С.В. Фастовец // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 84-86.
44. Петрова, А.Д. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами / А.Д. Петрова, М.Б. Стенина, Л.В. Манзюк с соавт. // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2013. – № 1–2. – С. 23-27.
45. Расулова, Н.В. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастазами в кости с использованием зометы и самария-153 оксабифора / Н.В. Расулова, Н.В. Любшин, Т.Д. Арыбжанов с соавт. // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 2. – С. 57-59.

46. Розин, Д.П. К клинике метастазов рака молочной железы в кости / Д.П. Розин // Вопросы онкологии. – 1999. – № 1. – С. 99-105.
47. Ручкин, В.Н. Лечение костных метастазов у онкологических больных / В.Н. Ручкин, К.Ш. Ганцев // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 2. – С. 78-83.
48. Рыжков, А.Д. Остеосцинтиграфия метастазов в кости с фосфатными соединениями, мечеными  $^{99m}\text{Tc}$  / А.Д. Рыжков, С.В. Ширяев, А.А. Оджарова с соавт. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2007. – № 4. – С. 62-68.
49. Сатир, М.А. Дифференциальные скинтиграфические признаки литических и бластических метастатических очагов у больных раком грудной и предстательной желез по данным 3-фазовой остеосцинтиграфии / М.А. Сатир, О.И. Солодянникова, В.Ю. Кундин с соавт. // Украинский радиологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 105-109.
50. Семёнов, Н.Н. Особенности костных метастазов различных солидных опухолей / Н.Н. Семёнов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – №1. – С. 11-17.
51. Сергеев, Н.И. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике метастатического поражения позвоночника и костей таза / Н.И. Сергеев, П.М. Котляров, В.А. Солодкий // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 68-72.
52. Сергеев, Н.И. Сравнительное исследование возможностей остеосцинтиграфии и магнитно-резонансной томографии всего тела в диагностике костных метастазов / Н.И. Сергеев, Д.К. Фомин, П.М. Котляров с соавт. // Медицинская визуализация. – 2014. – № 4. – С. 107-114.
53. Солодкий, В.А. Гибридное исследование всего тела (ОФЭКТ-КТ) после радиойодтерапии, влияние на дальнейшую тактику лечения / В.А. Солодкий, Д.К. Фомин, Д.А. Галушко с соавт. // Вестник Российского

- научного центра рентгенорадиологии минздрава России. – 2013. – № 13. – С. 10.
54. Тюлядин, С.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / С.А. Тюлядин, Д.А. Носов, Н.И. Переводчиков. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
55. Фомин, Д.К. Системная лучевая терапия: варианты лечения метастатического поражения скелета / Д.К. Фомин, О.Б. Тарухина, А.А. Назаров // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2013. – № 1. – С. 5-9.
56. Цыб, А.Ф. Радионуклидная терапия самарием оксабиформом, Sm-153 при раке молочной и предстательной железы с метастазами в кости / А.Ф. Цыб, В.В. Крылов, Б.Я. Дроздовский с соавт. // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 8-17.
57. Чиссов, В.И. Онкология: Национальное руководство / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. – 1060 с.
58. Чойнзонов, Е.Л. Качество жизни онкологических больных / Е.Л. Чойнзонов, Л.Н. Балацкая, С.В. Дубский с соавт. – Томск: Печатная мануфактура, 2011. – 152 с.
59. Чойнзонов, Е.Л. Сцинтиграфия с  $^{199}\text{Tl}$ -хлоридом и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ в индикации рецидивов злокачественных новообразований опорно-двигательного аппарата после радикальных оперативных вмешательств / Е.Л. Чойнзонов, А.П. Куражов, В.Д. Завадовская с соавт. // Онкохирургия. – 2014. – № 2–4. – С. 7-12.
60. Ярошенко, О.Ю. Дифференциальная диагностика поражений костей скелета по данным остеосцинтиграфии с использованием методов компьютерного распознавания / О.Ю. Ярошенко, Н.А. Николов, М.В. Сатыр, Е.П. Топал // Медицинская физика. – 2016. – № 2. – С. 111-118.
61. Ahn, S.G. Prognostic factors for patients with bone-only metastasis in breast cancer / S.G. Ahn, H.M. Lee, S.H. Cho et al. // Yonsei Med. J. – 2013. – Vol.

54. – P. 1168-1177.
62. Aparici, C.M. Functional Imaging for Prostate Cancer: Therapeutic Implications / C.M. Aparici // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 2012. – Vol. 42. – P. 328-342.
63. Armstrong, A.J. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer / A.J. Armstrong, E. Garret-Mayer, R. De Wit et al. // *Clin. Cancer. Res.* – 2010. – №16. – P. 203-211.
64. Badaoui, A. Diagnostic impact of SPECT–CT in the assessment of endocrine tumors / A. Badaoui // *Médecine Nucléaire*. – 2008. – Vol. 32. – P. 66-75.
65. Bardet, S. Hybrid imaging (SPECT/CT, PET/CT) in differentiated thyroid cancer / S. Bardet // *Médecine Nucléaire*. – 2010. – Vol. 34. – P. 457-463.
66. Barwick, T. The use of <sup>99m</sup>Tc-MDP SPECT/CT in the evaluation of indeterminate bone lesions on whole body planar imaging in cancer patients / T. Barwick // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2008. – Vol. 35. – P. 155.
67. Bauerle, T. Monitoring molecular, functional and morphologic aspects of bone metastases using non-invasive imaging / T. Bauerle, D. Komljenovic, W. Semmler // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 584-594.
68. Beck, M. Longitudinal analysis of bone metabolism using SPECT / CT and (99m)Tc-diphosphono-propanedicarboxylic acid: comparison of visual and quantitative analysis / M. Beck, J.C. Sanders, P. Ritt et al. // *EJNMMI. Res.* – 2016. – Vol. 6. – P. 60.
69. Bedard, G. Overall response rates to radiation therapy for patients with painful uncomplicated bone metastases undergoing initial treatment and retreatment / G. Bedard, P. Hoskin, E. Chow // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 112. – P. 125-127.
70. Berruti, A. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease / A. Berruti, M. Tucci, A. Mosca et al. // *Br. J. Cancer*. – 2005. – № 93. – P. 633-638.
71. Bob, T. Li. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer:

- A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice / T. Li Bob, H. Matthew, N. Wongand // *J. Clin. Med.* – 2014. – Vol. 3. – P. 1-24.
72. Brenner, A.I. The Bone Scan / A.I. Brenner, J. Koshy, J. Morey et al. // *Seminars in Nuclear Medicine.* – 2012. – Vol. 42. – P. 11-26.
73. Brouwer, O. Lymphatic drainage from renal cell carcinoma along the thoracic duct visualized with SPECT / CT / O, Brouwer, A. Noe, R. Olmos et al. // *Lymphat. Res. Biol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 233-238.
74. Bunyaviroch, T. Optimized scintigraphic evaluation of infection and inflammation: role of single-photon emission computed tomography/computerized tomography fusion imaging / T. Bunyaviroch, A. Aggarwal, M.E. Oates // *Sem. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 36. – P. 295-311.
75. Callstrom, M.R. Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation / M.R. Callstrom, J.W. Charboneau // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2007. – Vol. 10. – P. 120-131.
76. Chen, X.L., Li Q., Cao L. Diagnostic role of (99) Tc (m)-MDP SPECT/CT combined SPECT / MRI multi-modality imaging for early and atypical bone metastases / X.L. Chen, Q. Li, L. Cao // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 7. – P. 5336-5341.
77. Christian, S. Preclinical evaluation of Sunitinib as a single agent in the prophylactic setting in a mouse model of bone metastases / S. Christian, B. Dirk, B. Sascha et al. // *BMC Cancer.* – 2013. – № 13. – C. 1-9.
78. Chua, S. Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases / S. Chua, G. Gnanasegaran, J.R. Gary Cook. // *Seminars in Nuclear Medicine.* – 2009. – Vol. 39. – P. 416-430.
79. Clements, M.S. Estimating prevalence of distant metastatic breast cancer: a means of filling a data gap / M.S. Clements, D.M. Roder, X.Q. Yu et al. // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1625-1634.
80. Cueva, L. Indication for bone scans in early breast cancer staging / L. Cueva, P. Lievano, P. Navarro et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl.* – 2009. – Vol.28. – P. 273-

277.

81. Fairbairn, N. The role of hybrid SPECT/CT for lymphatic mapping in patients with melanoma / N. Fairbairn, M. Chris, Zubair Ali Khan, M. Butterworth // *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. – 2013. – Vol. 66. – P. 1248-1255.
82. Finlay, I.G. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review / I.G. Finlay I.G., M.D. Mason, M. Shelley // *Lancet Oncol.* – 2005. – №6. – P. 392-400.
83. Franc, B.L. Small-Animal SPECT and SPECT/CT: Important Tools for Preclinical Investigation / B.L. Franc, P.D. Acton, M. Carina, B.H. Hasegawa // *J Nucl. Med.* October. – 2008. – Vol. 49. – P. 1651-1663.
84. Gates, G.F. SPECT bone scanning of the spine / G.F. Gates // *Seminars in Nuclear Medicine*. – 1998. – Vol. 28. – P. 78-94.
85. Gnat, M. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial / M. Gnat, B. Mlineritsch, H. Stoeger et al. // *Lancet Oncol.* – 2011. – № 12. – P. 631-641.
86. Girma, A. Comparison of intra-reader and inter-reader reproducibility in planar, SPECT and SPECT/CT bone scintigraphy in exploring a painful foot. Primacy of a standardised semiology / A. Girma // *Médecine Nucléaire*. – 2010. – Vol. 34. – P. 513-527.
87. Ghosh, P. The role of SPECT/CT in skeletal malignancies / P. Ghosh // *Semin. Musculoskelet. Radiol.* – 2014. – Vol. 18. – P. 175-193.
88. Gravalos, C. SEOM Clinical Guideline for bone metastases from solid tumours (2016) / C. Gravalos, C. Rorigues, A. Sabino et al. // *Clin. Transl. Oncol.* – 2016. – Vol. 18. – P. 1243.
89. Halabi S., W.K. Kelly, Hua Ma, et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer / Halabi S., W.K. Kelly, Hua Ma et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1652-1659.

90. Hara, N. Assessment of Patient Exposure to X-Radiation from SPECT / CT Scanners / N. Hara, M. Onoguchi, K. Takenaka et al. // Nucl. Med. Technol. – 2010. – Vol. 38. – P. 138-148.
91. Harvey, M.A. Biology of bone Metastases: Causes and Consequences / M.A. Harvey, Von Reyn Cream // J. Clin. Breast. Cancer. – 2007. – Vol. 7. – P. 7-13.
92. Hassan, F.U. Beware of the focal uptake at the ischium on the bone scan in prostate cancer / F.U. Hassan, H.K. Mohan, G. Gnanasegaran et al. // Nucl. Med. Commun. – 2011. – Vol. 32. – P. 320-323.
93. Helyar, V. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate / V. Helyar, K. Hosahalli, T. Barwick et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – Vol. 37. – P. 706-713.
94. Hims, I.K. Prognostic impact of local therapy of the primary tumor in metastatic breast cancer / I.K. Hims, N. Ditsch, M.S. Lenhard et al. // ASCO Ann Meet, June 1–5, Chicago: Gen Poster Sess. J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30. – Abstr. 1114.
95. Houssami, N. Imaging bone metastases in breast cancer: evidence on comparative test accuracy / N. Houssami, C.M. Costelloe // Ann. Oncology. – 2012. – Vol. 23. – P. 834-843.
96. Iqbal, B. The Incremental Value of SPECT / CT in Characterizing Solitary Spine Lesions / B. Iqbal, G.M. Currie, J.M. Wheat et al. // J. Nucl. Med. Technol. – 2011. – Vol. 39. – P. 201-207.
97. Jambor, I. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial / I. Jambor, S. Ramadan, R. Huovinen et al. // Acta Oncol. – 2016. – Vol. 55. – P. 59-67.
98. Janssen, S.J. A comparison of questionnaires for assessing physical function in patients with lower extremity bone metastases / S.J. Janssen, N.R. Paulino Pereira, S.A. Raskin et al. // J. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 114. – P. 691-696.

99. Kang, S.R. Brain metastases mimicking hyperostosis frontalis interna on <sup>99m</sup>Tc HDP bone scintigraphy / S.R. Kang, J. Kim, S.Y. Kwon et al. // Clin. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 41. – P. 789-791.
100. Keisman, D. Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival of patients with bone metastases from renal cell carcinoma / D. Keisman, M. Ish-Salom, R. Pili et al. // Eur. J. Cancer. – 2012. – № 48. – C. 1031-1037.
101. Kochuka, B. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients – Experience from a single cancer centre / B. Kochuka, P. Huttonb, T. Moretto et al. // J. Bone Oncol. – 2013. – Vol. 2. – P. 137-144.
102. Krausz, Y. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in endocrinology /Y. Krausz, O. Israel // Semin. Nucl. Med. – 2006. – Vol. 36. – P. 267-274.
103. Krishnamurthy, G.T. Distribution pattern of metastatic bone disease. A need for total body skeletal image / G.T. Krishnamurthy, M. Tubis, J. Hiss, W.H. Blahd // J. Am. Med. Assoc. – 1977. – Vol. 237. – P. 2504-2506.
104. Kuisma, A.K. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT / CT, <sup>18</sup>F NaF PET / CT and whole body 1.5T MRI for detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients / A.K. Kuisma, I. Jambor, R. Huovinen et al. // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23. – P. 383-384.
105. Langsteger, W. <sup>18</sup>F-NaF-PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP Bone Scintigraphy in the Detection of Bone Metastases in Prostate Cancer / W. Langsteger, A. Rezaee, C. Pirich, M. Beheshti // Semin. Nucl. Med. – 2016. – Vol. 46. – P. 491-501.
106. Li, B.T. Treatment and Prevention of Bone Metastases from Breast Cancer: A Comprehensive Review of Evidence for Clinical Practice / B.T. Li, M.H. Wong, N. Pavlakis // J. Clin. Med. – 2014. – Vol. 3. – P. 1-24.
107. Lipton, A. The Science and Practice of Bone Health in Oncology: Managing Bone Loss and Metastasis in Patients With Solid Tumors / A. Lipton // J. Nat. Compr. Canc. Netw. – 2009. – Vol. 7. – P. 1-29.

108. de Martel, C. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis / C. de Martel, J. Ferlay, S. Franceschi et al. // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13. – P. 607-615.
109. Matesan, M. SPECT / CT bone scintigraphy to evaluate low back pain in young athletes: common and uncommon etiologies / M. Matesan, F. Behnia, M. Bermo, H. Vesselle // *J. Surg. Res.* – 2016. – Vol. 11. – P. 76.
110. Mazon, J.J. New devices in radiation oncology / J.J. Mazon, P. Lang, Simon et al. // *Bull. Cancer*. – 2009. – Vol. 94. – P. 109-113.
111. Maznyk, L.V. Modern approaches of systemic drug therapy of malignant tumors bone metastases / L.V. Maznyk // *Farmateka*. – 2013. – № 17. – P. 15-19.
112. Moslehi, M. Predictors of bone metastasis in pre-treatment staging of asymptomatic treatment-naïve patients with prostate cancer / M. Moslehi, M. Cheki, M. Salehi-Marzijarani et al. // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen. Mol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 286-289.
113. Munoz, A.I. On a mathematical model of bone marrow metastatic niche / A.I. Munoz, J.I. Tello // *Math. Biosci. Eng.* – 2017. – Vol. 14. – P. 289-304.
114. Palestro, C.J. Continuing education on radionuclide imaging of musculoskeletal infection: A review / C.J. Palestro // *J. Nucl. Med.* – 2016. – Vol. 57. – P. 1406-1412.
115. Parker, C. Updated analysis of the phase III, doubleblind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA) / C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2012. – № 30. – abstr LBA4512.
116. Parker, C. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer / C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – № 369. – P. 213-223.
117. Paulino Pereira, N.R. Development of a Prognostic Survival Algorithm for Patients with Metastatic Spine Disease / N.R. Paulino Pereira, S.J. Janssen, van

- Dijk et al. // *J. Bone. Joint Surg. Am.* – 2016. – Vol. 98. – P. 1767-1776.
118. Perissinotti, A. Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer / A. Perissinotti, P. Paredes, S. Vidal-Sicart et al. // *Gynecologic Oncology.* – 2013. – Vol. 129. – P. 42-48.
119. Phanphaisarn, A. Prevalence and Survival Patterns of Patients with Bone Metastasis from Common Cancers in Thailand / A. Phanphaisarn, J. Patumanond, J. Settakorn et al. // *Asiac Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17. – P. 4335-4340.
120. Pyka, T. Comparison of bone scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer / T. Pyka, S. Okamoto, M. Dahlbender et al. // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2016. – Vol. 43. – P. 2114-2121.
121. Rades, D. Prognostic factors in a series of 504 breast cancer patients with metastatic spinal cord compression / D. Rades, S. Douglas, T. Veninga et al. // *Strahlenther. Onkol.* – 2012. – Vol. 188. – P. 340-345.
122. Rausch, I. Radiation exposure levels of routine SPECT/CT imaging protocols / I. Rausch, F.G. Fuchsel, C. Kuderer et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2016. – Vol. 85. – P. 1627-1636.
123. Razaq, W. Bone Targeted Therapies for Bone Metastasis in Breast Cancer / W. Razaq // *Journal of Clinical Medicine.* – 2013. – Vol. 2. – P. 176-187.
124. Ripamonti, C. Prevention and Treatment of Bone Metastases in Breast Cancer / C. Ripamonti, F. Trippa, G. Barone, E. Maranzano // *J. Clin. Med.* – 2013. – Vol. 2. – P. 151-175.
125. Robinson, A.P. Organ-specific SPECT activity calibration using 3D printed phantoms for molecular radiotherapy dosimetry / A.P. Robinson // *EJNMMI Phys.* – 2016. – Vol. 3. – P. 12.
126. Sanches, P.G. Bone metastasis imaging with SPECT / CT / MRI: a preclinical toolbox for therapy studies / P.G. Sanches, S. Peters, R. Rossin et al. // *Bone.* – 2015. – Vol. 75. – P. 62-71.
127. Sartor, A.O. Radium-223 chloride (Ra-223) impact on skeletal-related events (SREs) and ECOG performance status (PS) in patients with castration-resistant

- prostate cancer (CRPC) with bone metastases: interim results of a phase III trial (ALSYMPCA) / A.O. Sartor, D. Heinrich, J.M. O`Sullivan et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2012. – № 30. – abstr 4551.
128. Shemanko, C.S. What Is Breast in the Bone? / C.S. Shemanko, Y. Cong, A. Forsyth // Int. J. Mol. Sci. – 2016. – Vol. 17. – P. 1764.
129. Shibata H. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology / H. Shibata, S. Kato, I. Sekine et al. // ESMO Open. – 2016. – Vol. 1. – e000037.
130. Shirley, R.A. Bone SPECT-CT: An additional diagnostic tool for undiagnosed wrist pain / R.A. Shirley, R.T. Dhawan, J.N. Rodrigues, D.M. Evans // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. – 2016. – Vol. 69. – P. 1424-1429.
131. Simpson, W. Thyroid carcinoma / W. Simpson // Lancet. – 2003. – Vol. 8. – P. 501-511.
132. Smith, M.R. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial / M.R. Smith, F. Saad, R. Coleman et al. // Lancet. – 2012. – Vol. 12. – P. 1823-1829.
133. Stewart, A.F. Hypercalcemia associated with cancer / A.F. Stewart // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 12. – P. 1823-1829.
134. Stoffels, I. Association between sentinel SPECT / CT and metastatic lymph node excision with or without preoperative node detection and disease-free survival in melanoma / I. Stoffels, C. Boy, T. Pöppel et al. // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – P. 1007-1014.
135. Strobel, K. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: Performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT / K. Strobel, C. Burger, B. Seifert et al. // Am. J. Roentgenol. – 2007. – Vol. 188. – P. 467-474.
136. Subramanian, G.A. New Complex of  $^{99m}\text{Tc}$  for skeletal Imaging / G.A.

- Subramanian, J.G. Agfee // *Radiology*. – 1971. – Vol. 99. – P. 192.
137. Tanaka, T.A. Case of Focal Bone Marrow Reconversion Mimicking Bone Metastasis: The Value of 111Indium Chloride / T.A. Tanaka, H. Gohara, R. Inai et al. // *Acta Med. Okayama*. – 2016. – Vol. 70. – P. 285-289.
138. Tang, L. Validation of mutual information-based registration of CT and bone SPECT images in dual-isotope studies / L. Tang, G. Hamarneh, A. Celler // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. – 2008. – Vol. 92. – P. 173-185.
139. Tombal, B. Modern detection of prostate cancer's bone metastases: is the bone scan era over? / B. Tombal, F. Lecouvet // *Adv. Urol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1-8.
140. Thurtle D., Hsu R.C., Chetan M., et al. Incorporating multiparametric MRI staging and the new histological Grade Group system improves risk-stratified detection of bone metastasis in prostate cancer / D. Thurtle, R.C. Hsu, M. Chetan et al. // *Br. J. Cancer*. – 2016. – Vol. 115. – P. 1285-1288.
141. Townsend, D.W. Dual-modality imaging: Combining anatomy and function / D.W. Townsend // *J. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 49. – P. 938-955.
142. Vetter, M. Pathological fractures in breast cancer patients with bone metastases / M. Vetter, D.J. Huang, U. Guth // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25. – P. 126.
143. Waller, A. Spinal Cord Compression / A. Waller, N.L. Caroline // *Handbook of Palliative Care in Cancer*. 5nd ed. – Boston: MA, 2013. – P. 301-308.
144. Wang, C.Y. (99m)Tc-MDP wholebody bone imaging in evaluation of the characteristics of bone metastasis of primary lung cancer / C.Y. Wang, C.Y. Zhang // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2010. – Vol. 32. – P. 382-386.
145. Wang, C. Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer / C. Wang, Y. Shen // *Nucl. Med. Commun.* – 2012. – Vol. 33. – P. 379-383.
146. Wang, C. Palliative treatment of pelvic bone tumors using radioiodine (125I) brachytherapy / C. Wang, Z. Chen, W. Sun et al. // *World J. Surg. Oncol.* –

2016. – Vol. 14. – P. 294.
147. Wale, D.J. Extraosseous Findings on Bone Scintigraphy Using Fusion SPECT / CT and Correlative Imaging / D.J. Wale, K.K. Wong, H. Savas et al. // *Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 205. – P. 160-172.
148. Wasserman, J. Le patient métastatique et son environnement. Douleur et métastases osseuses / J. Wasserman // *Prog. Urol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 399-409.
149. Wright, L.E. Murine models of breast cancer bone metastasis / L.E. Wright, P.D. Ottewell, N. Rucci et al. // *Bonekey Rep.* – 2016. – Vol. 5. – P. 804.
150. Xue, Y.L. Value of  $^{131}\text{I}$  SPECT / CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature / Y.L. Xue, H.J. Song, Q.Y. Luo // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2012. – Vol. 40. – P. 768-778.
151. Qu, Q. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer / Q. Qu, Y. Zong, X.C. Fei et al. // *World J. Oncol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 93.
152. Zhang, Y. Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with Tc-99m-methylene diphosphonate in patients with spinal lesions / Y. Zhang // *Nucl. Med. Commun.* – 2011. – Vol. 32. – P. 1194-1200.
153. Zhang, Y. Added value of SPECT/spiral CT versus SPECT in diagnosing solitary spinal lesions in patients with extraskeletal malignancies / Y. Zhang, H. Shi, Y. Gu et al. // *Nucl. Med. Commun.* – 2013. – Vol. 34. – P.451-458.
154. Zhang, Y. Diagnostic value of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP SPECT/spiral CT combined with three-phase bone scintigraphy in assessing suspected bone tumors in patients with no malignant history / Y. Zhang, S. Hongcheng, L. Beilei et al. // *Nucl. Med. Commun.* – 2015. – Vol. 36. – P. 686-694.

## Анкета EORTC QLQ-BR23

ФИО	Дата заполнения	Особые отметки

Больные иногда сообщают о наличии перечисленных ниже симптомов или проблем. Пожалуйста укажите, в какой степени эти симптомы или проблемы проявлялись у Вас на протяжении последней недели.

В течение последней недели:		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1.	Была ли у Вас сухость во рту?	1	2	3	4
2.	Отличался ли вкус пищи и напитков от обычного?	1	2	3	4
3.	Была ли боль в глазах, раздражение или слезотечение?	1	2	3	4
4.	Была ли потеря волос?	1	2	3	4
5.	Отвечайте на этот вопрос только если была потеря волос: Были ли Вы огорчены потерей волос?	1	2	3	4
6.	Чувствовали ли вы болезненность или недомогание?	1	2	3	4
7.	Были ли у Вас горячие приливы?	1	2	3	4
8.	Были ли у Вас головные боли?	1	2	3	4
9.	Ощутили ли Вы себя физически менее привлекательной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
10.	Чувствовали ли Вы себя менее женственной в результате болезни или лечения?	1	2	3	4
11.	Было ли Вам трудно смотреть на себя обнаженную?	1	2	3	4
12.	Вызывало ли у Вас чувство неудовлетворения Ваше тело?	1	2	3	4
13.	Были ли Вы обеспокоены в отношении своего здоровья в будущем?	1	2	3	4

<b>На протяжении последних четырех недель:</b>		<b>Не было</b>	<b>Слегка</b>	<b>Существенно</b>	<b>Очень сильно</b>
14.	Насколько Вы были заинтересованы в сексе?	1	2	3	4
15.	Насколько Вы были сексуально активны? (при наличии полового акта или без него)	1	2	3	4
16.	Отвечайте на этот вопрос только если Вы были сексуально активны: Насколько секс принес вам наслаждение?	1	2	3	4

<b>На протяжении последней недели:</b>		<b>Не было</b>	<b>Слегка</b>	<b>Существенно</b>	<b>Очень сильно</b>
17.	Была ли у Вас боль в руке или плече?	1	2	3	4
18.	Была ли рука или кисть отечной?	1	2	3	4
19.	Было ли Вам трудно поднимать руку или отводить ее в сторону?	1	2	3	4
20.	Была ли у Вас боль в области пораженной молочной железы?	1	2	3	4
21.	Была ли область пораженной молочной железы отечной?	1	2	3	4
22.	Была ли область пораженной молочной железы гиперчувствительной?	1	2	3	4
23.	Были ли у Вас проблемы с кожей на пораженной молочной железе или около нее (зуд, сухость, шелушение)?	1	2	3	4

## Анкета EORTC QLQ-PR25

ФИО	Дата заполнения	Особые отметки

Пациенты иногда жалуются на наличие у них следующих симптомов или проблем. Пожалуйста укажите степень, в которой Вы испытывали эти симптомы или проблемы в течение последней недели.

В течение последней недели:		Не было	Слегка	Существенно	Очень сильно
1.	Часто ли Вам приходилось мочиться в течение дня?	1	2	3	4
2.	Часто ли Вам приходилось мочиться ночью?	1	2	3	4
3.	Когда у Вас были позывы к мочеиспусканию требовалось ли Вам спешно бежать в туалет?	1	2	3	4
4.	Были ли у Вас проблемы недосыпания из-за необходимости часто вставать ночью, чтобы помочиться?	1	2	3	4
5.	Были ли у Вас проблемы с выходом из дома, потому что Вам нужно, чтобы поблизости был туалет?	1	2	3	4
6.	Было ли у Вас непроизвольное испускание (истечение) мочи?	1	2	3	4
7.	Испытывали ли Вы боль при мочеиспускании?	1	2	3	4
8.	Ответьте на этот вопрос только если Вы носите средство защиты от недержания. Представляло ли для Вас проблему ношение средства защиты от недержания?	1	2	3	4
9.	Была ли Ваша повседневная деятельность ограничена проблемами мочеиспускания?	1	2	3	4
10.	Была ли Ваша повседневная деятельность ограничена проблемами кишечника?	1	2	3	4
11.	Было ли у Вас непроизвольное испускание (истечение) стула?	1	2	3	4

12.	Была ли у Вас кровь в стуле?	1	2	3	4
13.	Ощущали ли Вы вздутие живота?	1	2	3	4
14.	Были ли у Вас приливы жара?	1	2	3	4
15.	Наблюдалась ли у Вас болезненность или увеличение сосков или груди?	1	2	3	4
16.	Опухали ли у Вас ноги или лодыжки?	1	2	3	4

<b>На протяжении последних 4 недель...</b>		<b>Не было</b>	<b>Слегка</b>	<b>Существенно</b>	<b>Очень сильно</b>
17.	Была ли для Вас проблемой потеря веса?	1	2	3	4
18.	Было ли для Вас проблемой возрастание веса?	1	2	3	4
19.	Чувствовали ли Вы себя менее мужественным в результате Вашего заболевания или лечения?	1	2	3	4
20.	В какой степени Вас интересовали половые отношения?	1	2	3	4
21.	Насколько активной была Ваша половая жизнь (при наличии или в отсутствие полового акта)?	1	2	3	4

<b>Пожалуйста, ответьте на следующие 4 вопроса только если вы вели половую жизнь в течение последних 4 недель</b>		<b>Не было</b>	<b>Слегка</b>	<b>Существенно</b>	<b>Очень сильно</b>
22.	В какой степени половые отношения приносили Вам удовольствие?	1	2	3	4
23.	Были ли у Вас трудности с достижением или поддержанием эрекции?	1	2	3	4
24.	Были ли у Вас проблемы с эякуляцией (например, сухая эякуляция)?	1	2	3	4
25.	Испытывали ли Вы стеснение в связи с половой близостью?	1	2	3	4