

Лечение поражений позвоночника у пациенток с раком молочной железы (обзор литературы)

К.К. Расческова¹, Р.Ш. Хасанов², И.Р. Сафин³, Р.Н. Сафин²

¹ГАОУЗ «Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова»; Россия, 420103 Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 36;

³ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер им. проф. М.З. Сигала» Минздрава Республики Татарстан; Россия, 420029 Казань, ул. Сибирский тракт, 29

Контакты: Карина Константиновна Расческова raschekovakarina@yandex.ru

Рак молочной железы — одна из наиболее значимых проблем в онкологии. Особенностью данной патологии является повышенный риск развития переломов, связанных с постменопаузальным снижением минеральной плотности костей, применением гормонотерапии и наличием остеолитических метастазов в позвоночнике. Все перечисленные факторы могут в перспективе приводить к возникновению нетравматических переломов позвоночника, которые снижают мобильность пациентов, вызывают стойкий болевой синдром и неврологический дефицит.

В данной статье представлен современный взгляд на проблемы остеопороза и риска развития нетравматических переломов позвоночника у пациенток с раком молочной железы и метастазами в позвоночнике. Приведены данные литературы о предикторах патологических переломов костей, а также сроках и рисках возникновения метастазирования в позвоночник у данной категории больных. Проанализированы данные современных исследований, посвященных эффективности различных современных методов лечения рака молочной железы и их комбинированному применению, а также рассмотрены возможности малоинвазивных хирургических вмешательств, антирезорбтивной и лучевой терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в позвоночнике, лечение остеопороза, вертебропластика

Для цитирования: Расческова К.К., Хасанов Р.Ш., Сафин И.Р., Сафин Р.Н. Лечение поражений позвоночника у пациенток с раком молочной железы (обзор литературы). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(2):11–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-2-11-22>

TREATMENT OF SPINAL LESIONS IN BREAST CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

K.K. Raschekova¹, R.Sh. Khasanov², I.R. Safin³, R.N. Safin²

¹M.N. Sadykov City Clinical Hospital No. 7; 54 Marshala Chuikova St., Kazan 420103, Russia;

²Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 36 Butlerova St., Kazan 420012, Russia;

³Republican Clinical Oncological Dispensary named after Prof. M.Z. Sigal, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 29 Sibirsky Trakt, Kazan 420029, Russia

Contacts: Karina Konstantinovna Raschekova raschekovakarina@yandex.ru

Breast cancer is one of the most significant problems in oncology. This pathology is characterized by increased risk of fractures associated with postmenopausal decrease in bone mineral density, use of hormone therapy, and presence of osteolytic metastases in the spine. All these factors can cause non-traumatic spine fractures decreasing patient mobility and leading to permanent pain syndrome and neurologic deficit.

The article presents the modern view on the osteoporosis problem and risk of non-traumatic spine fractures in patients with breast cancer and spine metastases. Literature data on predictors of pathological bone fractures, as well as time and risk of spine metastases in these patients are analyzed. Data of modern studies on the effectiveness of various methods of breast cancer treatment and their combinations, as well as possibilities of minimally invasive surgical interventions, antiresorptive and radiological therapy are considered.

Keywords: breast cancer, spine metastases, osteoporosis treatment, vertebroplasty

For citation: Rascheskova K.K., Khasanov R.Sh., Safin I.R., Safin R.N. Treatment of spinal lesions in breast cancer patients (literature review). *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(2):11–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-2-11-22>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Согласно статистическим данным в России эта патология занимает 1-е место в структуре как заболеваемости (21,2 % случаев), так и смертности (15,9 % случаев) среди женского населения. Заболеваемость РМЖ продолжает увеличиваться: каждый год в мире диагностируют 1,3 млн новых случаев [1]. Во многом это связано с хорошей выявляемостью данной патологии, обусловленной совершенствованием методов диагностики, а также доступностью скрининговых программ и диспансеризацией женского населения.

Определенный интерес представляет группа пациентов с метастазами в костях, в частности в позвоночнике, поскольку именно у этих больных наблюдается высокий риск возникновения патологических переломов (ПП) с последующей инвалидизацией и снижением качества жизни. Стоит отметить, что РМЖ имеет тенденцию к метастазированию в кости: согласно данным различных исследований, примерно у 70 % пациенток с таким диагнозом в анамнезе с течением времени развиваются метастазы в костях [2, 3]. В среднем от момента установления диагноза до выявления метастатического поражения костей проходит от 2,5 до 3 лет в зависимости от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Чем выше стадия заболевания, тем больше вероятность развития метастазов в костях [4–6].

На сегодняшний день не ведется учет пациенток с костными метастазами РМЖ. Выводы о частоте развития метастазирования в опорно-двигательный аппарат можно делать только по результатам локальных исследований. Согласно данным литературы, наиболее часто поражаются поясничный и грудной отделы позвоночника, а также кости таза, бедра, черепа, ребра и плечевые кости [7–9]. Немаловажным при прогнозировании метастазирования является и локализация опухоли. Так, чаще всего метастазы в позвоночнике возникают при расположении новообразования в центральной части молочной железы и верхнем внешнем ее квадранте [9]. Помимо локализации метастазов особый интерес представляет тип поражения кости — остеолитический, бластический или смешанный, поскольку для этих типов характерны различные механизмы ремоделирования костной ткани, которые впоследствии могут приводить к ПП. Чаще всего наблюдается остеолитический вариант метастазов (более чем в 50 % случаев), реже встречается смешанный и наиболее редко — остеобла-

стический вариант [10]. В основном отмечаются множественные метастазы в костях, реже — солитарное поражение [4, 11]. Кроме того, одним из вторичных симптомов костных метастазов и выраженности процесса костной резорбции является гиперкальциемия, которая, согласно данным исследований, встречается в 50 % случаев. Среди пациентов с этим нарушением у 91 % диагностируется множественное поражение костей [9].

Таким образом, метастатическое поражение костей при РМЖ является актуальной проблемой. Время возникновения отдаленных метастазов, солитарность или генерализованность процесса, преобладающий характер остеолитических метастазов играют значимую роль в прогнозировании возможных осложнений, связанных с поражением костной системы.

Влияние рака молочной железы на состояние костной ткани: оценка специфических факторов риска возникновения переломов

Проблема развития переломов и остеопороза у больных РМЖ остается актуальной. Кости играют ключевую роль в поддержании целостности организма, и любые нарушения в процессе их ремоделирования могут привести к серьезным последствиям [12]. Среднее время от установления диагноза до возникновения перелома варьирует от 3,2 года у пациенток 50–59 лет до 1,2 года у пациенток старше 70 лет [13]. У больных РМЖ частота развития переломов остается высокой, особенно у женщин в постменопаузальном периоде. В первые 10 лет постменопаузы ежегодное снижение плотности минеральной кости составляет 2 % [14]. Результаты исследований показывают, что это связано с изменениями в костном обмене, вызванными такими факторами, как снижение уровня эстрогенов, гормонального статуса и гормонотерапией. Однако данные о частоте возникновения переломов после лечения РМЖ противоречивы и требуют дальнейшего анализа.

Процессы разрушения и образования костной ткани должны быть соизмеримы по своей интенсивности, а также по скорости и объему, чтобы обеспечить правильное поддержание функций скелета. За счет влияния эстрогенов преобладает разрушение кости, а с возрастом снижается активность образования костной ткани, что в конечном счете приводит к остеопорозу [15, 16]. Пиковая масса кости формируется к концу периода скелетной зрелости, который у женщин наступает к 30 годам [17]. Ее достижение зависит от генетических факторов, физической активности, силы, питания, наличия вредных

привычек и гормонального статуса [18]. После того как пиковая костная масса достигнута, происходит незначительное снижение образования костной ткани на каждом цикле перестройки с различными годовыми темпами потери костной массы, которые определяются полом и менопаузальным статусом у женщин [19]. Этот физиологический механизм является результатом взаимодействия возрастного снижения дифференцировки и репликации остеобластов, уменьшения уровней местных и системных факторов роста и возрастного гипогонадизма [12]. Большую роль в потере костной массы после менопаузы, безусловно, играет физиологическое снижение уровней циркулирующих эстрогенов, так как оно связано с высвобождением нескольких противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α) циркулирующими моноцитами и клетками костного мозга [20, 21]. Эти факторы отвечают за привлечение предшественников остеокластов, что вызывает их дифференциацию, а также усиливает активность путем увеличения уровня рецептора транскрипционного ядерного фактора κ B (NF- κ B) (RANKL) и снижения уровней остеопротегерина (OPG) [22]. Несмотря на сопровождающееся компенсаторное образование кости, разрушение обычно превышает синтез, что приводит к потере костной массы. Следует отметить, что OPG играет большую роль в перестройке кости через дистальные пути NF- κ B и Jun N-терминальных киназ. Наконец, результаты исследований *in vitro* показали, что эстрогены способны активировать экспрессию OPG, а также подавлять экспрессию RANKL в клетках образующейся кости, в отсутствие которого может произойти значительное нарушение этого процесса [23].

Результаты ряда исследований, посвященных состоянию костной ткани у пациенток с РМЖ, показали повышенный риск развития переломов в данной группе больных [24–27]. Достоверной разницы в частоте возникновения ПП у пациенток с РМЖ старшей возрастной категории (старше 64 лет) по сравнению с пациентками младшей возрастной категории (младше 55 лет) выявлено не было. Однако при отсутствии учета возрастного ценза получены данные о том, что больные РМЖ подвержены повышенному риску развития ПП по сравнению с пациентками без РМЖ в постменопаузальном периоде [26, 27]. Стоит отметить, что вышеуказанные исследования проводились до внедрения в клиническую практику гормонотерапии, которая негативно влияет на качество костной ткани. В популяционном ретроспективном когортном исследовании, в которое вошли 608 американских женщин с инвазивным РМЖ, достигших 5-летней выживаемости, стандартизированный коэффициент заболеваемости (standardized incidence ratio, SIR) составил 1,2 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,99–1,3) для общего риска переломов и 0,9 (95 % ДИ 0,7–1,2) — для риска переломов при

остеопорозе [28]. Авторы другого исследования оценили частоту развития переломов в течение 10 лет у 1286 пациенток с РМЖ начальной стадии 65 лет и старше, которые достигли 5-летней выживаемости, и у такого же числа женщин контрольной группы (без РМЖ). Различий в частоте возникновения переломов между группами обнаружено не было [29].

Также важно учитывать локализацию переломов. Действительно, губчатые кости, такие как кости позвоночника, метаболически более активны, чем трубчатые кости, и являются более чувствительным к нарушению обмена веществ. Отдельно были изучены специфические (локализация, биомеханические характеристики переломов, факторы, связанные с лечением основного заболевания) и временные особенности переломов при РМЖ и раке матки и яичников [13]. Несмотря на небольшую выборку пациенток ($n = 139$), характер переломов костей у больных с онкологической патологией и общей популяции был аналогичным. Также было проведено сравнение последствий переломов у больных РМЖ и женщин контрольной группы [30]. Следует отметить также значимость этнической принадлежности пациенток. Так, у азиаток с РМЖ частота переломов костей при остеопорозе была выше по сравнению с женщинами без РМЖ [31]. Несмотря на большое количество исследований, связь между выживаемостью при РМЖ и риском развития переломов остается предметом дискуссий. Следует отметить, что все существующие исследования недостаточно достоверны в связи с исходной разнородностью групп по виду лечения основного заболевания [32].

Связь между РМЖ, лечением и риском развития переломов требует более детального изучения. Ограничения современных исследований, такие как отсутствие учета стадии заболевания, использования определенных методов лечения и этнической принадлежности, могут привести к неправильному оцениванию риска возникновения переломов. Необходимо также изучить механизмы, с помощью которых РМЖ и его терапия могут влиять на ремоделирование кости и развитие остеопороза. Важно изучать роль генетических факторов, физической активности, питания и гормонального статуса в формировании костной массы у пациенток с РМЖ. Это является актуальным, поскольку, согласно результатам ряда исследований, наличие переломов позвоночника у больных с РМЖ негативно влияет на их выживаемость [31, 32].

Выживаемость и прогноз пациенток с раком молочной железы

Несмотря на то что показатели выживаемости пациенток с РМЖ значительно увеличились благодаря ранней диагностике и эффективным методам консервативного лечения, метастатическое поражение позвоночника остается серьезной проблемой. Поиск про-

гностических факторов для данной группы больных — важная задача, решение которой позволит оценить эффективность терапии и определить объем возможных хирургических пособий. Основной сложностью в определении ожидаемой продолжительности жизни пациентов, а также в выборе объема локального хирургического лечения при метастазах в позвоночнике является недостаточная оптимальность существующих нейрохирургических шкал, таких как Tomita и Tokuhashi, поэтому поиски значимых факторов прогноза и шкал для пациентов с метастатическим поражением позвоночника продолжаются.

По результатам ретроспективного анализа результатов комбинированного лечения пациентов с метастатическим поражением позвоночника, проведенного в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина, фактическая 2-летняя выживаемость больных составила 75 %, в то время как ожидаемая 2-летняя выживаемость по шкале оценки предполагаемой продолжительности жизни пациента с опухолевым поражением позвоночника Tokuhashi — всего 0 % [33]. В ходе исследования U. Benjamin и соавт., включавшего 125 пациенток с метастазами РМЖ в позвоночнике, были выявлены несколько прогностических факторов. Наиболее важными из них оказались рецепторный статус и уровень поражения позвоночника, причем прогноз при метастазах в шейном отделе был менее благоприятным, а степень костной и висцеральной диссеминации не оказывала значительного влияния на прогноз [34]. Продолжительность жизни больных после локального лечения также зависела от ожидаемого послеоперационного неврологического статуса. Наличие глубокого неврологического дефицита на момент начала терапии снижало продолжительность жизни пациенток [35–37]. Быстрое нарастание клинических проявлений компрессии спинного мозга (менее чем за 48 ч) также является неблагоприятным фактором. Восстановление самостоятельной подвижности пациенток с параплегией на момент начала лечения происходило только в 10 % случаев [37]. Таким образом, результаты данного исследования показали, что при выборе стратегии лечения и прогнозировании выживаемости больных с метастатическим поражением позвоночника при РМЖ необходимо учитывать рецепторный статус, уровень поражения позвоночника, наличие неврологических нарушений и скорость прогрессирования симптомов.

Результаты еще одного исследования также подтвердили значимость учета характера опухоли. В прогностическом отношении немаловажную роль играли возраст, вид опухоли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и исходный неврологический статус пациентки по шкале Франкеля, поскольку эти показатели напрямую коррелировали

с выживаемостью больных [35]. Данные факторы прогнозирования выживаемости характерны для всех метастазов в позвоночнике, независимо от вида первичной опухоли. Неврологический статус (по шкале Франкеля) и вид опухоли по классификации ВОЗ, а также индекс Карновского являются достоверными показателями прогрессирования спинальных метастазов (боль, перелом, компрессия спинного мозга) и уже были описаны как прогностические факторы при метастазах в позвоночнике разных видов опухолей. Как и в общих сериях наблюдений спинальных метастазов, авторы выявили, что для пациенток с РМЖ с более низким предоперационным статусом по шкале Франкеля характерны худшие показатели смертности и лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентками, которые имели более высокий статус по этой шкале.

Таким образом, даже если тип опухоли по классификации ВОЗ и неврологический статус по шкале Франкеля учитываются при оценке по шкале Tokuhashi при метастазах в позвоночнике, их влияние на прогностические критерии остается сомнительным. Эти параметры составляют всего 4 балла из 15 возможных по шкале Tokuhashi. Таким образом, тип опухоли и неврологический статус, определяемые по классификации ВОЗ и шкале Франкеля соответственно, являются только частью общей оценки, что ограничивает их влияние на общий прогностический показатель по шкале Tokuhashi. Другие показатели по шкале Tokuhashi, такие как наличие экстравертебральных, висцеральных метастазов и метастазов в других отделах позвоночника, суммируются для получения общей оценки, хотя в литературе они рассматриваются как отдельные прогностические факторы. Это приводит к некоторому смешению понятий, так как значение каждого из данных факторов может варьировать, а их суммирование — не полностью отражать влияние каждого фактора на прогноз.

Результаты многоцентрового исследования, проведенного на базе 5 французских госпиталей, показало, что большинство пациенток относились к группе Е по шкале Франкеля (87 %): для них характерны полное сохранение моторных и сенсорных функций и способность к передвижению (у 92 из 87 % больных) [38]. Это довольно типично для РМЖ и рака щитовидной железы в отличие от других видов злокачественных новообразований — рака легкого и почки, множественной миеломы, при которых скрининг метастатического поражения проводится рано, а метастатическая стадия наступает позднее. Однако стоит отметить, что на течение заболевания и формирование отдаленных метастазов большое влияние оказывает также тип рака, и в том числе при метастазировании в позвоночный столб. Так, у 4 (80 %) из 5 пациенток с выраженным неврологическим дефицитом, нарушением возмож-

ности самообслуживания и глубокой инвалидизацией, относящихся изначально к группе А/В по шкале Франкеля, был базальный (трижды негативный) подтип РМЖ ($p < 0,0001$). Еще в одном исследовании было определено, что интервал времени между установлением диагноза «злокачественное новообразование» и развитием отдаленных метастазов является независимым прогностическим фактором [39]. Однако результаты работы авторов из Франции не смогли подтвердить такие данные [38].

Таким образом, согласно вышеприведенному исследованию, возраст пациента на момент установления диагноза, неврологический статус по шкале Франкеля и вид опухоли по классификации ВОЗ являются значимыми факторами, предсказывающими выживаемость больных с метастазами в позвоночнике [38]. Однако влияние этих факторов на прогностические критерии остается неоднозначным. Тип рака также играет немаловажную роль в формировании отдаленных метастазов во многом за счет не только агрессивности, но и возможностей консервативного лечения [40]. Для более точного определения прогностических факторов и разработки эффективных методов терапии метастазов в позвоночнике необходимы дальнейшие исследования.

Еще одно исследование, проведенное на базе Госпиталя Питье-Сальпетриер (г. Париж), посвящено изучению генотипических подтипов РМЖ и их связи с агрессивностью опухоли, риском развития рецидива и метастазирования. Отмечается, что положительный HER2-статус (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) значительно влияет на прогноз и выбор лечения, а локализация метастатического поражения — на выживаемость [41].

Трижды негативный подтип РМЖ является высоко агрессивными, что подтверждается высокими показателями пролиферации, химиорезистентности, частым развитием рецидива опухоли, ранним и частым возникновением отдаленных метастазов [42, 43]. Положительный HER2-статус оказывает времязависимое воздействие на риск смерти от рака молочной железы (РМЖ), что связано с долгосрочными преимуществами гормонального лечения [44, 45]. Одним из наиболее важных прогностических факторов, обуславливающих выживаемость пациенток с метастазами в позвоночнике, является подтип РМЖ. Например, при метастазах в головном мозге в качестве прогностического индекса успешно используется индекс Graded Prognostic Assessment (GPA), который разработан на основе базы данных о 1960 пациентах (2008) [46]. Больные с костными метастазами РМЖ часто имеют значительно более высокие показатели выживаемости по сравнению с больными с висцеральными или церебральными метастазами [47]. У пациенток с раком ER—/HER2+ (ER — рецептор эстрогена) чаще встречаются метаста-

тическое поражение печени, мозга, легких и множественные метастазы по сравнению с пациентами с раком ER+/HER2+ [48]. LumB подтип РМЖ связан с более неблагоприятным прогнозом по сравнению с раком HER2+ и может требовать более агрессивного подхода к терапии первичной опухоли или паллиативной хирургии позвоночника при наличии метастазов в позвоночном столбе [49]. Результаты лечения больных с метастатическим РМЖ различаются в зависимости от рецепторного статуса опухоли, а локализация метастазов при данной патологии часто влияет на общую выживаемость [50].

Результаты исследования S. Terzi и соавт., в которое вошли 77 больных, показали, что значимым прогностическим фактором также является исходное состояние пациента перед операцией [51]. Обнаружено, что выживаемость больных после хирургического вмешательства связана с их общим состоянием перед операцией. Метастатическое поражение не только позвоночника, но и других костей, а также низкий исходный неврологический статус являются независимыми негативными факторами выживаемости, однако это не означает, что хирургическое вмешательство должно быть полностью исключено. Даже при наличии негативных факторов, влияющих на выживаемость, успешное оперативное лечение вертебральных метастазов может улучшить качество жизни больных за счет облегчения боли и восстановления автономии. Когда предоперационные характеристики пациента указывают на предполагаемую низкую краткосрочную выживаемость, наиболее подходящим выбором, вероятно, будет локальное малоинвазивное хирургическое вмешательство, учитывающее общесоматический статус больного для уменьшения операционной травмы [51].

Выбор оптимальной тактики лечения, как правило, сложен и требует индивидуального подхода. В свете этих сложностей исследования факторов прогноза и выживаемости пациенток с метастазами в позвоночнике при РМЖ являются крайне важными. Они помогут в определении наиболее эффективных методов диагностики и лечения, а также в прогнозировании и ведении больных. Выявление факторов прогноза и выживаемости позволит выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства, которое, в свою очередь, играет главную роль в мультимодальном подходе, особенно при нестерпимой боли, компрессии спинного мозга или нестабильности позвонков. Однако для полного и точного определения клинических, гистологических и молекулярных прогностических факторов необходимы дальнейшие исследования и сбор более обширной информации о пациентках с РМЖ и метастатическим поражением позвоночника. Это позволит разработать новые подходы к лечению и тактике ведения данной группы больных.

Лечение остеопороза и локальных метастазов в позвоночнике при раке молочной железы

Антирезорбтивная терапия. Для лечения остеопороза длительное время используются противорезорбтивные препараты (бисфосфонаты), показавшие эффективность и безопасность. Однако существует ряд нежелательных реакций, связанных с применением данной группы лекарственных средств. Они хорошо изучены и могут быть учтены в клинической практике, чтобы предотвратить отмену терапии и достичь максимального эффекта.

Переносимость бисфосфонатов во многом зависит от способа их применения. При приеме перорально основным осложнением являются раздражение слизистой верхних отделов пищеварительного тракта активными веществами препаратов. Это вызывает функциональные расстройства пищеварения (тошноту, диспепсию) и в ряде случаев приводит к эзофагиту, который обычно наблюдается при приеме алендроната. Существует ряд правил приема препарата, который позволяет предотвратить развитие осложнений [52, 53]. Однако у интравенозных бисфосфонатов есть ряд недостатков, связанных с нефротоксичностью: они могут вызывать острый токсический тубулярный некроз, который чаще встречается у пожилых пациентов с хроническими заболеваниями почек в анамнезе.

Для оценки безопасности применения данной группы препаратов необходимо рассчитать клиренс креатинина у пациентов до начала лечения [52]. Также у 70 % больных, у которых в анамнезе нет терапии бисфосфонатами, после 1-й дозы парентеральной формы золедроновой кислоты (реже ибандроната) может появиться острая фазовая реакция, которая состоит из переходных гриппоподобных симптомов и может протекать в тяжелой форме, хотя обычно не требует прекращения приема препарата [54]. Эта реакция, не наблюдаемая при использовании бисфосфонатов без азота, также может быть редким последствием их перорального приема [52]. Деносумаб в обычной для лечения остеопороза терапевтической дозе является безопасным, о чем свидетельствуют результаты клинических испытаний. Самым частым нежелательным явлением применения деносумаба являются мышечно-скелетные боли [55]. При терапии остеопороза этим препаратом отмечался положительный эффект, при этом риск развития злокачественных опухолей, задержки заживления переломов или серьезных побочных реакций по сравнению с плацебо не увеличивался [55, 56]. Общими нежелательными явлениями для всех противорезорбтивных препаратов являются медикаментозный остеонекроз челюсти (MRONJ) и гипокальциемия. Развитие остеонекроза челюсти, которое впервые было описано в начале 2000-х годов у пациентов, получающих данные препараты, могло быть спровоциро-

вано дополнительными факторами риска, такими как использование кортикостероидов, курение и наличие сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, иммунологических расстройств). Однако данное осложнение просто предупредить, для этого достаточно поддерживать хорошую гигиену полости рта и исключить инвазивные стоматологические процедуры [57]. Перед началом лечения рекомендуется посетить стоматолога с целью санации ротовой полости [58]. В настоящее время в связи с большим количеством информации и наличием рекомендаций по предотвращению нежелательных явлений при приеме как бисфосфонатов, так и деносумаба частота их возникновения остается очень низкой [57, 59]. Оптимальная продолжительность противорезорбтивной терапии пока не определена, однако во многих источниках говорится о необходимости ее применения на всем протяжении адъювантной гормональной терапии [60–62].

Костномодифицирующие препараты предотвращают и лечат остеопороз, а также уменьшают осложнения, связанные с метастазами в костях [63]. В отличие от других хронических заболеваний первым симптомом остеопороза может быть перелом, что подчеркивает важность скрининга, профилактики и лечения данной патологии у женщин с РМЖ. Данные некоторых исследований подтверждают использование золедроновой кислоты в качестве противоопухолевого препарата. Несмотря на большое количество рекомендаций по предотвращению осложнений [64] и разработанные алгоритмы лечения [65, 66], они зачастую не соблюдаются пациентами, поэтому процент побочных эффектов остается высоким [67]. Антирезорбтивная терапия (АТ) является утвержденным методом борьбы с остеопорозом и 1-й линией коррекции потери костной массы, что опосредованно способствует улучшению общего здоровья и качества жизни больных. Кроме того, антирезорбтивные препараты являются стандартным выбором при наличии метастазов в костях. Золедроновая кислота и деносумаб снижают риск развития осложнений, ассоциированных с костной тканью. Однако стоит отметить, что АТ не влияет на течение основного заболевания и общую выживаемость пациентов с РМЖ [68].

Лучевая терапия. Противорезорбтивная терапия имеет положительный эффект в отношении остеопороза, профилактики ПП и снижает интенсивность болевого синдрома, вызванного осевой нагрузкой, однако она не решает вопроса роста опухолевой ткани при наличии метастатического поражения позвоночника. В настоящее время для лечения локального поражения позвоночника широко используется лучевая терапия (ЛТ), которая эффективна для облегчения боли, вызванной метастазами в костях, а также позволяет контролировать рост опухоли. Ее применяют не только

для уменьшения болевого синдрома, но и для предотвращения ПП или сдавления спинного мозга [69, 70]. Однако в данном методе лечения существует определенное противоречие: ЛТ может провоцировать ПП, в то же время она используется в качестве терапии, предотвращающей события, ассоциированные с костями. Напротив, АТ является эффективным методом, который может снизить риск развития ПП. Поскольку ЛТ и использование антирезорбтивных препаратов предотвращают ПП с помощью разных механизмов, их совместное применение повышает эффективность лечения.

О синергическом эффекте золедроновой кислоты и ЛТ сообщалось в исследованиях *in vitro* [71, 72]. Т. Kijima и соавт. сравнили результаты ЛТ и ЛТ + АТ у 23 пациентов с костными метастазами [66]. Больные группы ЛТ + АТ имели значительно более высокий уровень ответа, чем группы ЛТ. Авторы сообщили, что показатели выживаемости без ПП были лучше при ЛТ + АТ, чем только при ЛТ. N. Takeda и соавт. сравнили результаты только ЛТ и ЛТ + АТ у 27 пациентов с костными метастазами и выявили, что в группе ЛТ + АТ показатели выживаемости без ПП были выше, чем в группе ЛТ [73]. Данные обеих названных работ свидетельствуют об эффективности ЛТ + АТ, однако для сравнения использовалась только ЛТ. Необходимо также сопоставить эффективность АТ, которая в соответствии с рекомендациями является стандартом лечения при поражении костей для купирования болевого синдрома.

Еще в одном исследовании комбинированная терапия (ЛТ + АТ) показала значительно лучший ответ, чем только АТ. Положительный клинический эффект наступал быстрее в группе ЛТ + АТ, чем в группе АТ. Улучшение рентгенологических характеристик костной ткани было связано со снижением риска развития ПП. В группе, получавшей ЛТ и АТ, профилактический эффект был замечен уже на ранних стадиях лечения [74]. В исследовании Н. Tanaka и соавт. показатели общей выживаемости у пациентов, ответивших на терапию, были значительно выше, чем у пациентов, не ответивших на нее. Больные с контролируемыми костными метастазами могли избежать ПП позвоночника и сохранить качество жизни [75].

Также обращает на себя внимание то, что пациенты с положительным эффектом от локального лечения были более чувствительны к системной терапии и у них лучше достигался контроль за метастазами в других органах. В эксперименте *in vivo* S.A. Arrington и соавт. трансплантировали клетки РМЖ в бедренную кость мышей и сравнили эффективность ЛТ с эффективностью ЛТ + золедроновая кислота [76]. Было выявлено, что у мышей группы ЛТ + АТ после лечения наблюдались значительно более высокие плотность и объем костной ткани, чем у мышей, получавших

только ЛТ. Исследование В. Pichon и соавт. показало, что только у 1 пациента с метастазами в теле позвонков от злокачественных опухолей различной локализации возник ПП после стереотаксической ЛТ в дозе 27 Гр за 3 фракции в комбинации с терапией золедроновой кислотой; при применении только стереотаксической ЛТ это наблюдалось чаще [77]. Таким образом, предполагается, что совместное применение ЛТ и АТ не только повышает эффективность лечения, но и снижает неблагоприятные последствия переломов, вызванных облучением.

В отношении выбора антирезорбтивного препарата в исследованиях предпочтение отдается золедроновой кислоте, поскольку деносумаб имеет длительный период полувыведения из сыворотки — около 4 нед [78]. При повторном применении каждые 4 нед достаточная концентрация деносумаба может поддерживаться длительное время. Золедроновая же кислота имеет короткий период полувыведения из сыворотки, но высокую тропность к костям. В связи с этим, поскольку период полувыведения данного препарата из кости составляет приблизительно 1 год, он может быть эффективен в течение большого периода [79].

Согласно результатам вышеприведенных исследований рекомендуется назначать АТ на весь период облучения. Однако вышеприведенное исследование [77] имело ряд ограничений: оно было ретроспективным, количество случаев небольшим, а фракционирующая доза неединообразной, активно применялась гормонотерапия, из исследования исключены пациенты с остеобластными метастазами. Хотя для оценки изменений в костных метастазах, вызванных улучшением качества костной ткани после лечения, использовалась визуализация, корреляция между радиологическим ответом и снижением клинического риска ПП остается недоказанной [80]. Лучевая терапия в сочетании с АТ более эффективна в случае остеолитических метастазов в костях, чем применение только антирезорбтивных препаратов, и у пациентов, получивших комбинированное лечение, ожидается более благоприятный прогноз.

Перкутанная вертебропластика. Перкутанная вертебропластика (ПВП) является одним из методов локального вмешательства при метастазах в позвоночнике. Она широко используется с 1980-х годов и получила широкое распространение в последние 30 лет. Данная методика позволяет не только обеспечить биомеханическую стабильность, но и купировать боли [81–87]. Большинство пациентов испытывают немедленное и существенное облегчение боли после ПВП. Согласно ряду исследований, уменьшение интенсивности боли в течение первых 24 ч после вмешательства наблюдалось в 96,7 % случаев [88, 89]. Результаты исследования, включающего пациенток с РМЖ, также показали аналогичный эффект после ПВП: так, сред-

нее значение по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) значительно снизилось: с 1,9–7,6 балла до процедуры до 1,4–3,6 балла через 24 ч после нее. Также отмечалось улучшение качества жизни больных [87].

Тем не менее в качестве местной терапии сама по себе ПВП иногда имела неудовлетворительные долгосрочные результаты у пациентов с метастазами в костях [89]. В ретроспективном исследовании A. Weill и соавт., в которое вошли 37 больных с метастазами в позвоночнике, наблюдалось явное или умеренное облегчение боли сразу после ПВП у 94 % больных [90]. Однако спустя 3 мес у 13 % пациентов возник рецидив боли разной степени. L. Mailli и соавт. также сообщили об уменьшении выраженности боли в течение первых 24 ч после ПВП, но показатели по ВАШ ухудшились через 3 мес после вмешательства и стали значительно хуже через 1 год [88]. Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении показателей качества жизни пациентов.

Для поддержания результатов ПВП и улучшения качества жизни больных необходимо использовать другие системные методы лечения. В ряде исследований золедроновая кислота показала долгосрочную эффективность в облегчении боли и улучшения качества жизни пациентов при лечении костных метастазов при широком спектре опухолей, включая РМЖ и другие солидные новообразования [91–94]. Согласно данным указанных выше исследований через 6 и 12 мес наблюдения полное или частичное облегчение боли оставалось стабильным — на уровне 83,7 и 81 % соответственно, а мобильный и функциональный статусы пациентов повышались. Эти результаты показали, что ПВП в сочетании с АТ более эффективна в отношении облегчения боли и улучшения качества жизни больных, чем только ПВП. Несколько исследований показали, что без терапии бисфосфонатами или ПВП примерно у 55 % пациенток с РМЖ и остеолитическими метастазами в костях возникали ПП в течение года наблюдения [95–97]. Результаты еще одной работы продемонстрировали, что только у 30 % больных возникли ПП в течение года наблюдения, и только у 1 пациента развился повторный перелом после ПВП [98]. Таким образом, комбинированное использование ПВП и терапии золедроновой кислотой эффективно и безопасно при болевом остеолитическом синдроме позвоночника.

Заключение

Несмотря на большое количество исследований, посвященных лечению болевого синдрома и проблеме ПП у пациенток с РМЖ, остается ряд нерешенных вопросов. Данная группа больных представляет особый интерес в связи с внешней очевидностью повышенного риска развития переломов позвоночника из-за возраста и пола, применения гормонотерапии, особенностей течения основного заболевания, риска формирования остеолитических метастазов.

На основе результатов анализа основных тенденций исследований в области вертебральной онкологии можно сделать следующие выводы.

Нет единого мнения относительно риска развития ПП у пациенток с РМЖ и метастазами в позвоночнике. Большинство исследований носят противоречивый характер, в связи с чем актуальным является изучение факторов прогноза и выживаемости таких больных.

Данные о пациентах с метастазами в позвоночнике ограничены и не всегда полны. Это может быть связано с трудностями в диагностике и отслеживании данной группы больных, обусловленными неспецифичной клинической картиной поражения, что во многом влияет на выбор тактики лечения. Терапия метастазов в позвоночнике при РМЖ может оказаться сложной и требовать комбинированного подхода, однако с учетом тяжести течения основного заболевания не всегда возможно применение всех методов лечения в полном объеме.

В современной литературе уделяется большое внимание комбинированной терапии метастазов в позвоночнике и методов, направленных на купирование болевого синдрома. Однако до сих пор недостаточно данных о возможностях профилактики поражения костей у данной группы пациенток, что во многом связано со сложностью оценки эффективности профилактических мер и небольшим периодом наблюдения за больными.

Таким образом, вопросы профилактики развития ПП позвоночника и комбинированного лечения данной патологии, включая превентивные хирургические вмешательства, требуют дальнейшего изучения с целью оценки эффективности данных методик и их влияния на качество жизни пациенток с метастатическим поражением позвоночника при РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: рак молочной железы среди женского населения. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, детальная локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование на уровне федерального округа). Вопросы онкологии 2022;68(3):286–93. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293 Merabishvili V.M. The state of cancer care in Russia: breast cancer among the female population. Morbidity, mortality, reliability of accounting, detailed localization and histological structure (population study at the federal district level). Voprosy onkologii = Oncology Issues 2022;68(3): 286–93. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-3-286-293
- Mazeron J.J., Lang P., Simon J.M. et al. New devices in radiation oncology. Bull Cancer 2009;94(1):109–13.
- Coleman R.E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006;12(20 Pt. 2):6243s–9s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
- Kuchuka B., Hutton P., Moretto T. et al. Incidence, consequences and treatment of bone metastases in breast cancer patients – experience from a single cancer centre. J Bone Oncol 2013;2(4):137–44. DOI: 10.1016/j.jbo.2013.09.001
- Каллистов В.Е., Николаев А.П., Одинцов С.В. и др. Основные подходы и результаты консервативного лечения больных с метастазами в кости. Доступно по: <https://rosconcoweb.ru/library/congress/ru/09/16.php>. Kallistov V.E., Nikolaev A.P., Odintsov S.V. et al. The main approaches and results of conservative treatment of patients with bone metastases. (In Russ.). Available at: <https://rosconcoweb.ru/library/congress/ru/09/16.php>.
- Алиев М.Д., Степанова А.М., Мусаев Э.Р. и др. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза. Сибирский онкологический журнал 2015;3:61–7. Aliev M.D., Stepanova A.M., Musaev E.R. et al. Metastatic spinal lesion in breast cancer patients. Forecast factors. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2015;3:61–7. (In Russ.).
- Chow E., Finkelstein J.A., Sahgal A. et al. Metastatic cancer to the bone. In: Cancer: principles & practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. The ninth edn. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Pp. 2192–2204.
- Laufer I., Sciubba D.M., Madera M. et al. Surgical management of metastatic spinal tumors. Cancer Control 2012;19(2):122–8. DOI: 10.1177/107327481201900206
- Тайлокова М.Б., Аманов А.К., Субхонов У.Ж. и др. Клинико-морфологические аспекты прогнозирования метастазов в кости больных раком молочной железы. Re-Health Journal 2020;4:25–7. Tailakova M.B., Amanov A.K., Subkhonov U.Zh. et al. Clinical and morphological aspects of predicting bone metastases in breast cancer patients. Re-Health Journal 2020;4:25–7. (In Russ.).
- Li B.T., Wong M.H., Pavlakis N. Treatment and prevention of bone metastases from breast cancer: a comprehensive review of evidence for clinical practice. J Clin Med 2014;3(1):1–24. DOI: 10.3390/jcm3010001
- Qu Q., Zong Y., Fei X.C. et al. The importance of biopsy in clinically diagnosed metastatic lesions in patients with breast cancer. World J Surg Oncol 2014;12:93. DOI: 10.1186/1477-7819-12-93
- Siddiqui J.A., Partridge N.C. Physiological bone remodeling: systemic regulation and growth factor involvement. Physiology (Bethesda) 2016;31(3):233–45. DOI: 10.1152/physiol.00061.2014
- Hui S.K., Arentsen L., Wilcox A. et al. Spatial and temporal fracture pattern in breast and gynecologic cancer survivors. J Cancer 2015;6(1):66–9. DOI: 10.7150/jca.10288
- Ahlborg H.G., Johnell O., Turner C.H. et al. Bone loss and bone size after menopause. N Engl J Med 2003;349(4):327–34. DOI: 10.1056/NEJMoa022464
- Xiao W., Li S., Pacios S. et al. Bone remodeling under pathological conditions. Front Oral Biol 2016;18:17–27. DOI: 10.1159/000351896
- Boskey A.L., Coleman R. Aging and bone. J Dent Res 2010;89(12):1333–48. DOI: 10.1177/0022034510377791
- Lu J., Shin Y., Yen M.S. et al. Peak bone mass and patterns of change in total bone mineral density and bone mineral contents from childhood into young adulthood. J Clin Densitom 2016;19(2):180–91. DOI: 10.1016/j.jocd.2014.08.001
- Weaver C.M., Gordon C.M., Janz K.F. et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int 2016;27:1281–386. DOI: 10.1007/s00198-015-3440-3
- O'Flaherty E.J. Modeling normal aging bone loss, with consideration of bone loss in osteoporosis. Toxicol Sci 2000;55(1):171–88. DOI: 10.1093/toxsci/55.1.171
- Pfeilschifter J., Köditz R., Pfohl M. et al. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev 2002;23(1):90–119. DOI: 10.1210/edrv.23.1.0456
- McKane W.R., Khosla S., Peterson J.M. et al. Circulating levels of cytokines that modulate bone resorption: effects of age and menopause in women. J Bone Miner Res 1994;9(8):1313–8. DOI: 10.1002/jbmr.5650090821
- Zupan J., Jeras M., Marc J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts. Biochem Med (Zagreb) 2013;23(1):43–63. DOI: 10.11613/bm.2013.007
- Diana A., Carlino F., Giunta E.F. et al. Cancer Treatment-induced bone loss (CTIBL): state of the art and proper management in breast cancer patients on endocrine therapy. Curr Treat Options Oncol 2021;22(5):45. DOI: 10.1007/s11864-021-00835-2
- Utz J.P., Melton L.J., Kan S.H., Riggs B.L. Risk of osteoporotic fractures in women with breast cancer: a population-based cohort study. J Chronic Dis 1987;40(2):105–13. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90061-0
- Kanis J.A., McCloskey E.V., Powles T. et al. A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. Br J Cancer 1999;79(7–8): 1179–81. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690188
- Lamont E.B., Lauderdale D.S. Low risk of hip fracture among elderly breast cancer survivors. Ann Epidemiol 2003;13(10):698–703. DOI: 10.1016/s1047-2797(03)00056-5
- Chen Z., Maric M., Bassford T.L. et al. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. Arch Intern Med 2005;165(5):552–8. DOI: 10.1001/archinte.165.5.552
- Melton L.J., Hartmann L.C., Achenbach S.J. et al. Fracture risk in women with breast cancer: a population-based study. J Bone Miner Res 2012;27(5):1196–205. DOI: 10.1002/jbmr.1556
- Pawloski P.A., Geiger A.M., Haque R. et al. Fracture risk in older, long-term survivors of early-stage breast cancer. J Am Geriatr Soc 2013;61(6):888–95. DOI: 10.1111/jgs.12269
- Colzani E., Clements M., Johansson A.L. et al. Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry-based cohort study. Br J Cancer 2016;115(11):1400–7. DOI: 10.1038/bjc.2016.314
- Tsai C.H., Muo C.H., Tzeng H.E. et al. Fracture in asian women with breast cancer occurs at younger age. PLoS One 2013;8(9):e75109. DOI: 10.1371/journal.pone.0075109
- Bruyère O., Bergmann P., Cavalier E. et al. Skeletal health in breast cancer survivors. Maturitas 2017;105:78–82. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.08.008
- Валиев А.К., Мусаев Э.Р., Сушенцов Е.А., Алиев М.Д. Хирургическое лечение метастатического поражения костей. Практическая онкология 2011;12(3):112–6. Valiev A.K., Musaev E.R., Sushentsov E.A., Aliev M.D. Surgical treatment of metastatic bone lesions. Prakticheskaja onkologiya = Practical Oncology 2011;12(3):112–6. (In Russ.).
- Benjamin U., Richter M., Kaker B. et al. The Tokuchashi score: significant predictive value for the life expectancy for patients

- with breast cancer with spine metastases. *Spine* 2005;30(19):2222–6. DOI: 10.1097/01.brs.0000181055.10977.5b
35. Eleraky M., Papanastassiou I., Vronis F.D. Management of metastatic spine disease. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011;4(3):182–8. DOI: 10.1097/SPC.0b013e32833d2fdd
 36. Dean M., Harris J.-D., Regnard C. et al. *Emergencies. Symptom Relief in Palliative Care*. Oxford, United Kingdom: Radcliffe Publishing, 2011. P. 201–219.
 37. Waller A., Caroline N.L. Spinal cord compression. *Handbook of palliative care in cancer*. 5th edn. Boston: MA, 2013. Pp. 301–308.
 38. Conway R., Graham J., Kidd J. et al. What happens to people after malignant cord compression? Survival, function, quality of life, emotional well-being and place of care 1 month after diagnosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(1):56e62. DOI: 10.1016/j.clon.2006.11.010
 39. Choi D., Fox Z., Albert T. et al. Prediction of quality of life and survival after surgery for symptomatic spinal metastases: a multicenter cohort study to determine suitability for surgical treatment. *Neurosurgery* 2015;77(5):698e708. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000907
 40. Tokuhashi Y., Matsuzaki H., Oda H. et al. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 2005;30(19):2186e91. DOI: 10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5
 41. Amelot A., Terrier L.-M., Mazeron J.-J. et al. Timeline metastatic progression: in the wake of the “seed and soil” theory. *Med Oncol* 2017;34(11):185. DOI: 10.1007/s12032-017-1045-8
 42. Kim J., Lee S.-H., Park S.-J. et al. Analysis of the predictive role and new proposal for surgical strategies based on the modified Tomita and Tokuhashi scoring systems for spinal metastasis. *World J Surg Oncol* 2014;12:245. DOI: 10.1186/1477-7819-12-245
 43. Elsayaf Z., Sinn H.-P. Triple-negative breast cancer: clinical and histological correlations. *Breast Care Basel Switz* 2011;6(4):273e8. DOI: 10.1159/000331643
 44. Colzani E., Liljegren A., Johansson A.L.V. et al. Prognosis of patients with breast cancer: causes of death and effects of time since diagnosis, age, and tumor characteristics. *J Clin Oncol* 2011;29(30):4014e21. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.6462
 45. Grann V.R., Troxel A.B., Zojwalla N.J. et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2241e51. DOI: 10.1002/cncr.21030
 46. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E. et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):510e4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074
 47. Kono M., Fujii T., Matsuda N. et al. Somatic mutations, clinicopathologic characteristics, and survival in patients with untreated breast cancer with bone-only and non-bone sites of first metastasis. *J Cancer* 2018;9(19):3640e6. DOI: 10.17150/jca.26825
 48. Arciero C.A., Guo Y., Jiang R. et al. ER+/HER2+ breast cancer has different metastatic patterns and better survival than ER–/HER2+ breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2019;19(4):236e45. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.02.001
 49. Laurberg T., Alsner J., Tramm T. et al. Impact of age, intrinsic subtype and local treatment on long-term local/regional recurrence and breast cancer mortality among low-risk breast cancer patients. *Acta Oncol Stockh Swed* 2017;56(1):59e67. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1246803
 50. Amelot A., Terrier L.M., Cristini J. et al. Survival in breast cancer patients with spine metastases: prognostic assessment involving molecular markers. *EJSO* 2020;46(6):1021–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.12.026
 51. Terzi S., Trentin F., Carretta E. et al. Breast cancer spinal metastases: Prognostic factors affecting survival after surgery. A retrospective study. *J Clin Neurosci* 2020;78:73–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.06.01
 52. 52Papapetrou P.D. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009;8(2):96–110. DOI: 14310/horm.2002.1226
 53. de Groen P.C., Lubbe D.F., Hirsch L.J. et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335(10):1016–21. DOI: 10.1056/NEJM199610033351043
 54. Popp A.W., Senn R., Curkovic I. et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate. *Osteoporos Int* 2017;28(6):1995–2002. DOI: 10.1007/s00198-017-3992-5
 55. Lewiecki E.M. Safety and tolerability of denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drug Healthc Patient Saf* 2011;3:79–91. DOI: 10.2147/DHPS.S7727
 56. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756–65. DOI: 10.1056/NEJMoa0809493
 57. Nicolatou-Galitis O., Schiødt M., Mendes R.A. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2019;127(2):117–35. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.09.008
 58. Poxleitner P., Engelhardt M., Schmelzeisen R. et al. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114(5):63–9. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0063
 59. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938–56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031
 60. Hadji P., Coleman R.E., Wilson C. et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European panel. *Ann Oncol* 2016;27(3):379–90. DOI: 10.1093/annonc/mdv617
 61. Coleman R., Hadji P., Body J.J. et al. Bone health in cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2020;S0923-7534(20):39995–6. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
 62. Dhesy-Thind S., Fletcher G.G., Blanchette P.S. et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a cancer care Ontario and American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35(18):2062–81. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.7257
 63. Morin S., Lix L.M., Azimae M. et al. Mortality rates after incident non-traumatic fractures in older men and women. *Osteoporos Int* 2011;22(9):2439–48. DOI: 10.1007/s00198-010-1480-2
 64. Shapiro C.L., Van Poznak C., Lacchetti C. et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(31):2916–46. DOI: 10.1200/JCO.19.01696
 65. Hadji P., Aapro M.S., Body J.J. et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017;7:1–12. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.03.001
 66. Kijima T., Fujii Y., Suyama T. et al. Radiotherapy to bone metastases from renal cell carcinoma with or without zoledronate. *BJU Int* 2009;103(5):620–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08124.x
 67. Tremblay D., Patel V., Fifer K.M. et al. Management of bone health in postmenopausal women on aromatase inhibitors (AIs): a single health care system experience. *Support Care Cancer* 2018;26(1):197–202. DOI: 10.1007/s00520-017-3834-1
 68. Shapiro C.L. Bone-modifying agents (BMAs) in breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2021;21(5):e618–30. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.04.009
 69. Harada H., Katagiri H., Kamata M. et al. Radiological response and clinical outcome in patients with femoral bone metastases after radiotherapy. *J Radiat Res* 2010;51(2):131–6. DOI: 10.1269/jrr.09096
 70. Klimo P., Thompson C.J., Kestle J.R. et al. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005;7(1):64–76. DOI: 10.1215/S1152851704000262
 71. Algur E., Macklis R.M., Ylfeli U.O. et al. Synergistic cytotoxic effects of zoledronic acid and radiation in human prostate cancer and myeloma cell lines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):535–42. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.09.065
 72. Ural A.U., Avcu F., Candir M. et al. In vitro synergistic cytoreductive effects of zoledronic acid and radiation on breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2006;8(4):R52. DOI: 10.1186/bcr1543
 73. Takeda N., Isu K., Hiraga H. et al. Zoledronic acid enhances the effect of radiotherapy for bone metastases from a renal cell carcinomas: more

- than a 24-month median follow-up. *J Orthop Sci* 2012;17(6):770–4. DOI: 10.1007/s00776-012-0294-9
74. Jagdev S.P., Coleman R.E., Shipman C.M. et al. The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel. *Br J Cancer* 2001;84(8):1126–34. DOI: 10.1054/bjoc.2001.1727
 75. Tanaka H., Makita C., Manabe Y. et al. Radiation therapy combined with bone-modifying agents ameliorates local control of osteolytic bone metastases in breast cancer. *J Radiat Res* 2020;61(3):494–8. DOI: 10.1093/jrr/rraa020
 76. Arrington S.A., Damron T.A., Mann K.A. et al. Concurrent administration of zoledronic acid and irradiation leads to improved bone density, biomechanical strength, and microarchitecture in mouse model of tumor-induced osteolysis. *J Surg Oncol* 2008;97(3):284–90. DOI: 10.1002/jso.20949
 77. Pichon B., Campion L., Delpon G. et al. High-dose hypofractionated radiation therapy for noncompressive vertebral metastases in combination with zoledronate: a phase I study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(4):840–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.027
 78. Chen Q., Hu C., Liu Y. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of single-dose denosumab in healthy Chinese volunteers: a randomized, single-blind, placebo-controlled study. *PLoS One* 2018;13(6):e0197984. DOI: 10.1371/journal.pone.0197984
 79. Imoto S. Bisphosphonate as promising anticancer agents. *Kobe-tokiwa daigaku kiyou* 2013;6:9–19. (In Japanese.)
 80. Groenen K.H., Pouw M.H., Hannink G. et al. The effect of radiotherapy, and radiotherapy combined with bisphosphonate or RANKL ligand inhibitors on bone quality in bone metastases. A systematic review. *Radiother Oncol* 2016;119(2):194–201. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.03.001
 81. Wang Z., ZhenY., Wu C. et al. CT fluoroscopy-guided percutaneous osteoplasty for the treatment of osteolytic lung cancer bone metastases to the spine and pelvis. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(9):1135–42. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.06.007
 82. Trumm C.G., Jakobs T.F., Zech C.J. et al. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty for the treatment of osteolytic breast cancer metastases: results in 62 sessions with 86 vertebrae treated. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(11):1596–606. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.08.014
 83. Jang J.S., Lee S.H. Efficacy of percutaneous vertebroplasty combined with radiotherapy in osteolytic metastatic spinal tumors. *J Neurosurg Spine* 2005;2(3):243–8. DOI: 10.3171/spi.2005.2.3.0243
 84. Hillner B.E., Ingle J.N., Chlebowski R.T. et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(21):4042–57. DOI: 10.1200/JCO.2003.08.017
 85. Galibert P., Deramond H., Rosat P. et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angiodysplasia by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33(2):166–8.
 86. Trumm C.G., Pahl A., Helmberger T.K. et al. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in spinal malignancy: technical results, PMMA leak ages, and complication sin 202 patients. *Skeletal Radiol* 2012;41(11):1391–1400. DOI: 10.1007/s00256-012-1365-x
 87. Chen K.Y., Ma H.I., Chiang Y.H. Percutaneous transpedicular vertebroplasty with polymethylmethacrylate for pathological fracture of the spine. *J Clin Neurosci* 2009;16(10):1300–4. DOI: 10.1016/j.jocn.2007.12.017
 88. Mailli L., Filippidis D.K., Broutzos E.N. et al. Clinical outcome and safety of multilevel vertebroplasty: clinical experience and results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(1):183–91. DOI: 10.1007/s00270-012-0379-z
 89. Chew C., Craig L., Edwards R. et al. Safety and efficacy of percutaneous vertebroplasty in malignancy: a systematic review. *Clin Radiol* 2011;66(1):63–72. DOI: 10.1016/j.crad.2010.09.011
 90. Weill A., Chiras J., Simon J.M. et al. Spinal metastases: indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement. *Radiology* 1996;199(1):241–7. DOI: 10.1148/radiology.199.1.8633152
 91. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronatedisodium in the treatment of skeletal complication sin patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98(8):1735–44. DOI: 10.1002/cncr.11701
 92. Rosen L.S., Gordon D., Tchekmedyan N.S. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, doubleblind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100(12):2613–21. DOI: 10.1002/cncr.20308
 93. Costa L., Major P.P. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases. *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6(3):163–74. DOI: 10.1038/npcncr1323.
 94. Coleman R.E. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(5):687–95. DOI: 10.1093/annonc/mdi162
 95. Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3314–21. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.116.
 96. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Porter L. et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complication sin patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996;335(24):1785–91. DOI: 10.1056/NEJM199612123352401.
 97. Theriault R.L., Lipton A., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999;17(3):846–54. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.846
 98. Lim B.S., Chang U.K., Youn S.M. et al. Clinical outcomes after percutaneous vertebroplasty for pathologic compression fracture sin osteolytic metastatic spinal disease. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;45(6):369–74. DOI: 10.3340/jkns.2009.45.6.369

Вклад авторов

К.К. Расческова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 Р.Ш. Хасанов: редактирование;
 И.Р. Сафин, Р.Н. Сафин: сбор материала.

Authors' contributions

K.K. Rascheskov: article writing, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;
 R.Sh. Khasanov: editing;
 I.R. Safin, R.N. Safin: collecting material.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.К. Расческова / K.K. Rascheskova: <https://orcid.org/0009-0001-1150-682X>

Р.Ш. Хасанов / R.Sh. Khasanov: <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>

И.Р. Сафин / I.R. Safin: <https://orcid.org/0000-0001-7728-4863>

Р.Н. Сафин / R.N. Safin: <https://orcid.org/0000-0003-0585-7727>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 20.04.2024. **Принята к публикации:** 27.05.2024.

Article submitted: 20.04.2024. **Accepted for publication:** 27.05.2024.