

Качество жизни – важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы

Т.Ю. Семиглазова¹, В.В. Семиглазов², Л.В. Филатова¹, П.В. Криворотко¹,
В.В. Коларькова¹, В.Ф. Семиглазов¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Контакты: Татьяна Юрьевна Семиглазова tsemiglazova@mail.ru

Оценка качества жизни является важным, надежным, информативным и экономичным методом, позволяющим определить эффективность лечения больных раком молочной железы с метастазами в кости, получающих терапию остеомодифицирующими агентами, в том числе таргетную терапию деносумабом. Использование деносумаба значительно повышает качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости, в том числе поддерживая общий статус больного, снижая интенсивность болевого синдрома, и предупреждает развитие костных осложнений: патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, а также необходимость лучевой терапии или хирургического лечения по поводу метастазов в кости.

Ключевые слова: качество жизни, рак молочной железы, метастазы в кости, костные осложнения, деносумаб, золедроновая кислота

Quality of life is an important criterion for the efficiency of targeted therapy for metastatic skeletal involvement in breast cancer

T. Yu. Semiglazova¹, V.V. Semiglazov², L.V. Filatova¹, P.V. Krivorotko¹, V.V. Kolarkova¹, V.F. Semiglazov¹

¹N.N. Petrov Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

²Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia

Assessment of quality of life is an important, valid, informative, and cost-effective procedure for evaluating the efficiency of treatment in patients with breast cancer metastasizing to the bone, receiving therapy with bone-modifying agents, including targeted therapy with denosumab. The administration of denosumab significantly improves quality of life in patients with breast cancer metastasizing to the bone, by maintaining their general status, reducing the intensity of pain syndrome, and prevents osseous complications: pathological fractures, spinal cord compression, hypercalcemia, as well as the need for radiotherapy or surgery for bone metastases.

Key words: quality of life, breast cancer, bone metastases, skeletal-related events, denosumab, zoledronic acid

Одной из причин высокой смертности от рака молочной железы (РМЖ) является позднее выявление этих опухолей. Возникновение отдаленных метастазов – основная причина смерти больных РМЖ моложе 55 лет (в сравнении с неонкологическими заболеваниями). К сожалению, в настоящее время до 80 % больных РМЖ обнаруживают у себя опухоль при случайном самообследовании. В отсутствие скрининга 30–40 % случаев заболевания диагностируется в III–IV стадии [1]. Несмотря на то что метастатический РМЖ до настоящего времени остается инкурабельным, его лечение направлено на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни (КЖ). Отдельной клинической проблемой является наличие метастатического поражения костей, значимо ухудшающее КЖ больных РМЖ. При аутопсии умерших от РМЖ в 90 % случаев выявляются метастазы в костях. Другими словами, скелет – «излюбленное»

место для гематогенного метастазирования РМЖ. По данным различных авторов, метастазы в кости при РМЖ клинически проявляются у 70–80 % больных с распространенными формами заболевания, при этом в процесс вовлекаются в основном кости осевого скелета, что отражает особенности распределения красного костного мозга [2].

J. Hunter в 1770 г. обнаружил, что при формировании новой кости старая кость резорбируется. Данный процесс получил название «костное ремоделирование». Исследования последних 20 лет значительно расширили представление о патофизиологии костных метастазов. В костной ткани метастатические клетки нарушают скоординированное взаимодействие между остеокластами – клетками, отвечающими за лизис кости, и остеобластами – костеобразующими клетками, что ведет к повышению скорости патологического ремоделирования. В результате разрушения костной ткани и/или хаотического формирования

костной массы образуется слабая и хрупкая костная ткань, склонная к переломам. Ключевая роль в данном процессе отводится системе RANK—RANK-лиганд, открытой в 1997 г. RANK — это рецепторы активатора ядерного фактора κB на поверхности преостеокластов, активация которых происходит под действием RANK-лигандов, вырабатываемых остеобластами в ответ на стимуляцию остеотропными факторами роста (1,25-дигидровитамин D3, паратиреоидным гормоном, простагландином E-2, интерлейкином-1, прокатепсином D и др.) [3]. Остеокласты созревают и разрушают костную ткань (остеолизис). Для поддержания баланса остеобласты вырабатывают остеопротегерин, который ингибирует RANK-лиганд и не дает ему связаться с RANK. Повышение продукции остеопротегерина останавливает созревание и активацию остеокластов, что ведет к репарации (остеосинтезу). Костные метастазы секретируют факторы роста и цитокины, под влиянием которых остеобласты вырабатывают RANK-лиганд — важнейший медиатор жизнедеятельности остеокластов. Остеокласты резорбируют кость и высвобождают факторы роста опухолевых клеток, тем самым замыкая «порочный круг» между остеолизисом и распространением опухоли [4, 5].

В 2000-х годах было начато изучение ингибитора RANK-лиганда — деносумаба. Деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом и специфичностью к RANK-лиганду. По структуре и биологическим эффектам этот таргетный препарат аналогичен остеопротегерину, снижающему функциональную активность остеокластов и тем самым подавляющему процесс резорбции кости. Деносумаб, связывая RANK-лиганд, препятствует разрушению кости. Это ведет к ускорению репарации кости, уменьшению болевого синдрома, профилактике костных осложнений (КО), повышению функциональной независимости, т. е. к улучшению КЖ больных РМЖ с костными метастазами в течение длительного времени [6, 7]. Эффективность препарата также доказана в отношении лечения постменопаузального остеопороза у женщин и сенильного остеопороза у мужчин; при снижении костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу РМЖ, и у больных раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию.

Исключительно редко метастатическое поражение костей бывает бессимптомным. Основные клинические проявления костных метастазов характеризуются тетрадой: болью, патологическими переломами, компрессией спинного мозга и гиперкальциемией, что в значительной степени определяет тяжесть состояния больного, а в ряде случаев является причиной смерти [8]. Все эти явления в иностранной литературе описываются под термином «skeletal-related events» — «события, связанные с костной системой», в России принят термин «костные осложнения». При этом рассматрива-

ются некоторые методы их коррекции: лучевая терапия с паллиативной целью для устранения изнуряющей боли и хирургическое лечение для предотвращения или лечения патологических переломов.

Часто именно боль является первым клиническим симптомом метастазов в кости (в 71 % случаев), при этом более половины пациентов трактуют ее как непереносимую [9]. Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома. Боль может быть следствием опухолевой инфильтрации нервных окончаний или механической стимуляции рецепторов из-за растяжения тканей в результате повышения внутрикостного давления растущим метастазом, а также субклинического или клинического перелома. Имеет значение и химическая стимуляция рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеолизе. Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Для устранения боли, связанной с осложнениями, классифицированными как КО, наряду с наркотическими анальгетиками как минимум 40 % пациентов требуется хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия [10].

Патологические переломы и компрессия спинного мозга наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости [11]. При тщательном поиске у 46 % больных метастатическим РМЖ могут быть выявлены переломы позвонков, которые сопровождаются усилением болей, кифозом, снижением роста и иногда параплегией. Приблизительно у 1/4 больных РМЖ с костными метастазами наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей, риск которых коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50 %. Патологические переломы приводят к клинически значимому снижению показателей благополучия по коэффициенту опросника EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D), увеличивая риск смерти на 32 % [12]. Компрессия спинного мозга в ряде случаев является состоянием, требующим экстренной медицинской помощи. Симптомами компрессии спинного мозга являются: выраженная боль (95 %), прогрессирующая мышечная слабость (76 %), нарушение функции органов малого таза (57 %) и нарушение чувствительности (51 %). Длительное сдавление или деформация нервных тканей приводит к необратимому параличу.

Гиперкальциемия, наблюдающаяся у 30–40 % больных РМЖ с метастазами в кости, еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих «метаболических» осложнений злокачественных опухолей. С внедрением остеомодифицирующих агентов гиперкальциемия, в отличие от вышеперечисленных осложнений, стала потенциально обратимой. Клинические

симптомы данного КО появляются у больного при уровне кальция в сыворотке $> 2,9-3,0$ ммоль/л [13].

Для больных РМЖ с метастазами в кости возникновение любого КО сопровождается ухудшением физического, функционального и эмоционального состояния. Наряду с болью, КО могут снижать функциональную независимость пациентов, способность ухаживать за собой и принимать участие в нормальной повседневной деятельности [14, 15]. КО также увеличивают риск госпитализации пациентов и продолжительность пребывания в больнице [16]. Таким образом, КО значительно снижают КЖ у больных РМЖ с метастазами в кости, что было подтверждено исследованием К.Р. Weinfurt et al. с помощью опросника FACT-G («Функциональная оценка противоопухолевой терапии») [15, 17].

В 1985 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) рекомендовало включить в клинические исследования оценку КЖ как основного или дополнительного критерия эффективности лечения. А уже в 1990 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) КЖ заявлено вторым по важности критерием оценки результатов лечения после общей выживаемости и более значимым, чем объективный ответ [18]. При этом под КЖ понимают интегральную характеристику физического, социального, психического и эмоционального функционирования человека, основанную на субъективном восприятии [19]. Изучение КЖ проводится с помощью специально разработанных опросников, направленных на выявление интересующих симптомов, установление параметров функционирования больного и выяснение его общего состояния. Больные заполняют опросники самостоятельно. Из них врач получает информацию о КЖ больного, которая может быть использована для повышения эффективности или коррекции лечения и служит критерием успешности и адекватности терапии. Данная методика незаменима для оценки КЖ больного на протяжении курса лечения, поскольку позволяет объективизировать изменения самочувствия в зависимости от течения заболевания [18]. Много новых данных по оценке КЖ получено в онкологических многоцентровых исследованиях, в которых оно является одним из важных критериев эффективности лечения, в том числе и больных РМЖ с метастазами в кости. Было показано, что предупреждение КО у больных РМЖ уменьшает боль и улучшает физические, эмоциональные, функциональные и социальные аспекты КЖ [10, 15, 20, 21].

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием 2046 больных РМЖ (таблица), имевших костные метастазы и не получавших ранее бисфосфонаты, была оценена эффективность 2 остеомодифицирующих агентов: таргетного препарата — деносумаба (вводимого подкожно (п/к) в дозе 120 мг каждые 4 нед) и «классического» бисфосфоната — золедроновой кислоты (ЗК) (в стандартном

Общая характеристика больных РМЖ с метастазами в кости, получавших остеомодифицирующие агенты: деносумаб и ЗК [22]

Параметры	ЗК (4 мг в/в капельно 1 раз в 4 нед), n = 1020	Деносумаб (120 мг п/к 1 раз в 4 нед), n = 1026
Возраст, годы	56 (49–65)	57 (48–65)
Постменопаузальный статус, n (%)	831 (82)	839 (82)
Статус ECOG, n (%):		
0	488 (48)	504 (49)
1	444 (44)	451 (44)
2	82 (8)	68 (7)
Время от постановки первичного диагноза до метастазирования в кости, медиана, мес	35 (9–75)	33 (7–79)
Наличие висцеральных метастазов, n (%)	525 (51)	552 (54)
Отсутствие предшествующих КО, n (%)*	647 (63)	648 (63)
Одно или несколько предшествующих КО, n (%)*	373 (37)	378 (37)
Предшествующая лучевая терапия на кости, n (%)	280 (28)	258 (25)
Оценка боли по BPI-SF, n (%)**:		
отсутствие или слабая боль (0–4)	500 (49)	542 (53)
умеренная или сильная боль (> 4)	451 (44)	433 (42)
Общий балл FACT-G, медиана***	74 (61–86)	74 (61–85)

Примечание. * — на основании рандомизационной стратификации; ** — оценки по BPI-SF в диапазоне от 0 до 10, где более высокий балл соответствует большей интенсивности боли; 69 (7 %) больных в группе ЗК и 51 (5 %) больных в группе деносумаба не были включены в анализ КЖ; *** — общий балл FACT-G в диапазоне от 0 до 108.

режиме) [7, 22]. Все больные дополнительно ежедневно принимали кальций (1200–1500 мг) и витамин D3 (400–800 Ед). Цели клинического испытания включали оценку: времени до возникновения первого КО в рамках исследования; времени до возникновения первого и последующих КО в рамках исследования (анализ множественных событий); процента пациентов с 1 или несколькими КО в ходе исследования; времени до первой лучевой терапии на кости; времени до первого КО или гиперкальциемии; динамики уровня биохимических маркеров костного ремоделирования — костной щелочной фосфатазы (маркера метаболизма остеокластов) и N-телопептида коллагена I типа (маркера костной резорбции); безрецидивной и общей выживаемости; безопасности и переносимости препаратов; КЖ (с помощью опросников FACT-G и BPI-SF) и общего статуса по ECOG.

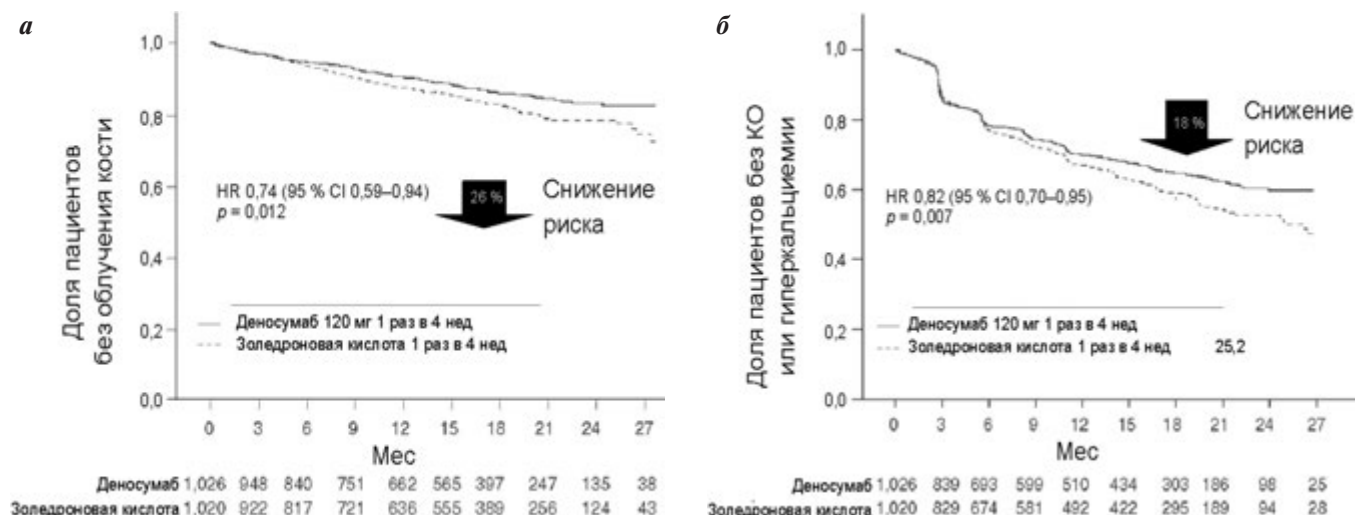


Рис. 1. Время до первого облучения кости в ходе исследования (а) и время до первого КО или гиперкальциемии в ходе исследования (б) [22]

Во время исследования в группе деносумаба КО возникли у меньшего числа пациентов по сравнению с группой ЗК (31 % против 36 % соответственно, $p = 0,006$). Деносумаб по сравнению с ЗК увеличивал интервал до возникновения первого КО на 18 % (отношение рисков составило 0,82; 95 % ДИ 0,71–0,95; $p = 0,01$), снижал на 22 % среднюю частоту КО в течение 1 года (0,45 против 0,58 события на 1 больную для деносумаба и ЗК соответственно; $p = 0,004$), задерживал время до проведения первой лучевой терапии на кости на 26 % (HR 0,74; 95 % ДИ 0,59–0,94; $p = 0,012$). Кроме того, деносумаб снижал риск развития первого КО или гиперкальциемии на 18 % (HR 0,82; 95 % ДИ 0,70–0,95; $p = 0,007$) (рис. 1).

Показатели общей выживаемости и времени до прогрессирования достоверно не различались между группами. При этом более выраженное снижение маркеров метаболизма костной ткани наблюдалось при использовании деносумаба.

Частота побочных эффектов была сопоставима в обеих лечебных группах (95,8 % в группе деносумаба и 97,2 % в группе ЗК). У больных в группе ЗК чаще отмечался гриппоподобный синдром (27,3 % против 10,4 % в группе деносумаба), в группе деносумаба – гипокальциемия (5,5 % против 3,4 % в группе ЗК). Несмотря на коррекцию дозы, в группе ЗК почечная токсичность была выше по сравнению с группой

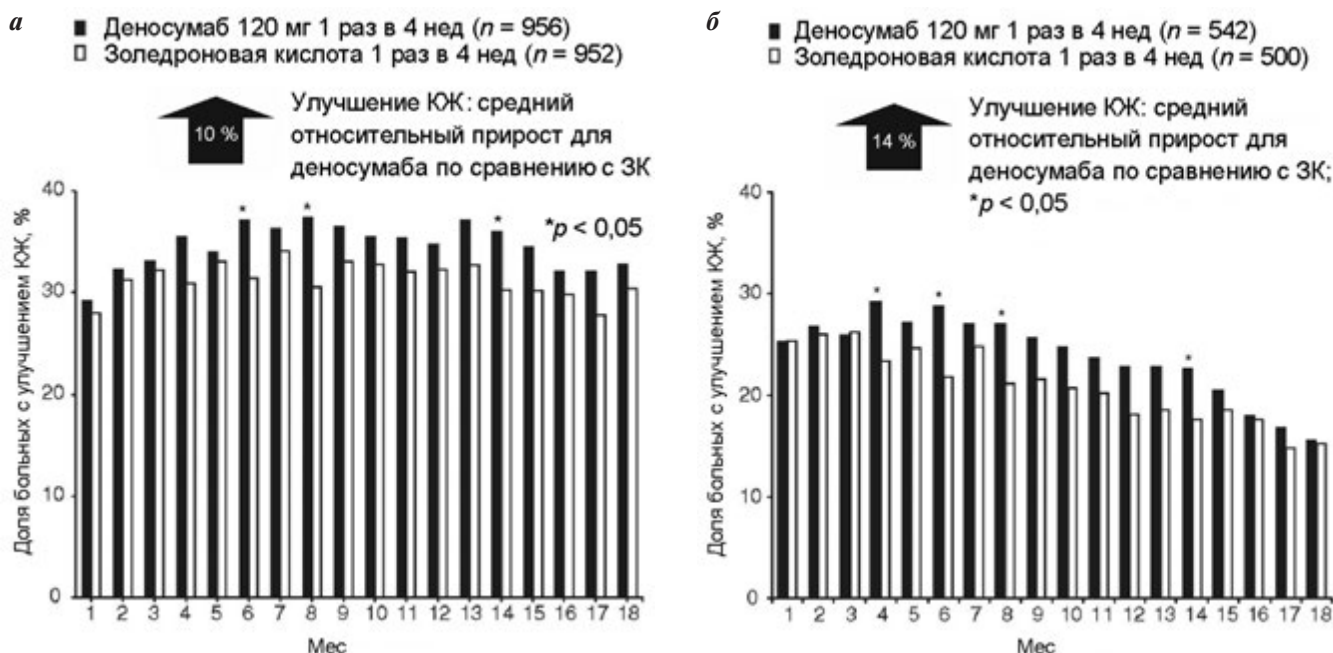


Рис. 2. Улучшение КЖ – средний относительный прирост для деносумаба по сравнению с ЗК: а – в общей популяции ($p < 0,05$); б – у пациентов с отсутствием боли или умеренной болью в начале исследования ($p < 0,05$)

деносумаба (8,5 % против 4,9 %; $p = 0,001$). Основное различие между деносумабом и ЗК обусловлено особенностями их фармакокинетических и фармакодинамических профилей. ЗК выводится из организма преимущественно в неизмененном виде через почки и ассоциируется с клинически значимым ухудшением функции почек, вплоть до острого некроза канальцев, склерозирующего очагового гломерулосклероза и почечной недостаточности у некоторых пациентов [23, 24]. Деносумаб, являясь антителом, метаболизируется посредством неспецифического катаболизма в ретикулоэндотелиальной системе и поэтому не оказывает токсического воздействия на ткань почек [25]. Серьезные нежелательные явления, ассоциированные с реакциями острой фазы (гриппоподобный синдром), в течение первых 3 дней после начала лечения были зарегистрированы у 10 (1 %) пациентов, получавших ЗК, и полностью отсутствовали в группе деносумаба.

Частота возникновения остеонекроза челюсти (ОНЧ) была низкой: 1,4 % больных в группе деносумаба и 2,0 % в группе ЗК ($p = 0,39$). Хотя точная этиология ОНЧ неизвестна, предполагается, что факторами риска его развития являются нарушение регенерации костной ткани на фоне длительного подавления активности остеокластов, инфекционные и воспалительные процессы в полости рта и нарушение ангиогенеза или сосудистой регенерации [26–28]. В 2011 г. были представлены результаты интегрированного анализа 3 рандомизированных исследований III фазы в отношении частоты, факторов риска и исходов ОНЧ у 5723 больных с солидными опухолями и метастазами в кости, получавших остеомодифицирующую терапию [29]. Было показано, что ОНЧ является сравнительно редким осложнением, — он развился у 37 (1,3 %) больных в группе ЗК и у 52 (1,8 %) пациентов в группе деносумаба ($p = 0,13$). Лечение, проведенное больным по поводу ОНЧ, было в основном консервативным, при этом полное излечение произошло более чем у трети пациентов. Своевременная профилактика (санация полости рта перед началом лечения, адекватная ежедневная гигиена полости рта, антибиотикопрофилактика при хирургических вмешательствах в полости рта, консультация стоматолога каждые 6 мес и запрещение установки имплантатов) позволяет значительно снизить риск развития ОНЧ на фоне лечения остеомодифицирующими агентами.

Опросник FACT-G включал 27 вопросов, позволяющих оценить КЖ по шкалам физического, социального (включая семейное), эмоционального, функционального благополучия и симптомов, связанных с болезнью и лечением. По 5-балльной шкале ответов пациенты указывали, насколько большой проблемой — от 0 (совсем нет) до 4 баллов (очень большая) — был каждый компонент в предыдущие 7 дней. За 18 мес исследования с учетом ежемесячных измерений в группе деносумаба в среднем на 10 % больше паци-

ентов по сравнению с группой ЗК показали клинически значимое улучшение КЖ. У 34 % пациентов, получавших деносумаб, и 31 % больных, получавших ЗК, отмечалось клинически значимое улучшение КЖ (на ≥ 5 баллов по шкале опросника FACT-G) по сравнению с исходными данными независимо от тяжести боли на момент начала исследования (рис. 2а). В группе деносумаба по сравнению с группой ЗК в среднем на 7 % меньше пациентов показали ухудшение КЖ в течение исследования. Функциональный статус, оцененный по шкале ECOG, сохранялся стабильным в течение исследования у 59 % и 55 % пациентов в группах деносумаба и ЗК соответственно.

Было отмечено, что положительный эффект лечения деносумабом в отношении КЖ наблюдался вне зависимости от интенсивности болевого синдрома на момент начала исследования. Среди пациентов с отсутствием боли или умеренной болью в начале исследования (оценка по BPI-SF 0–4) относительное общее улучшение КЖ для деносумаба было на 14 % больше по сравнению с ЗК (рис. 2б). У больных с умеренной или сильной болью в исходном состоянии (оценка по BPI-SF 5–10) относительное общее улучшение КЖ было на 9 % больше также в группе деносумаба.

Таким образом, деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело с таргетным механизмом действия, направленным на RANK-лиганд, задерживает развитие КО (патологического перелома, компрессии спинного мозга, необходимости выполнения лучевой терапии или оперативного вмешательства по поводу метастазов в кости, гиперкальциемии). Деносумаб обладает также рядом преимуществ по сравнению со многими бисфосфонатами: отсутствием необходимости контролировать функцию почек и острофазовых реакций, а также удобным (п/к) способом введения препарата. А главное, использование деносумаба значительно повышает КЖ больных РМЖ и другими солидными опухолями с метастазами в кости, снижая интенсивность болевого синдрома и позволяя пациентам продолжать вести привычный образ жизни.

В 2009 г. международное исследование КЖ у больных РМЖ с метастазами в кости показало, что пациенты рассматривают хроническую боль как важнейший критерий оценки КЖ, связывая ее с трудностями в повседневной жизни, беспокойством о потере независимости и свободы передвижения [30]. Предупреждение КО дает возможность длительно поддерживать нормальную повседневную деятельность и функциональную независимость. При этом оценка КЖ является важным, надежным, информативным и экономичным методом, позволяющим определить эффективность лечения больных РМЖ с метастазами в кости, получающих терапию остеомодифицирующими агентами, в том числе таргетную терапию деносумабом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мерабишвили В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (популяционное исследование). *Вопросы онкологии* 2011;57(5):609–15.
2. Fisher B., Osborn K., Margolese R. et al. Neoplasms of the breast. In: *Cancer medicine*. 3rd ed. Ed. by J. Holland et al. 1993. Pp. 1706–74.
3. Theoleyre S., Wittrant Y., Tat S.K. et al. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15(6):457–75.
4. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29(2):155–92.
5. Wright H.L., McCarthy H.S., Middleton J., Marshall M.J. RANK, RANKL and osteoprotegerin bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2009;2(1):56–64.
6. Body J.J., Greipp P., Coleman R.E. et al. A phase I study of AMG-007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases. *Cancer* 2003;97(3 Suppl):887–92.
7. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5132–9.
8. Levren G., Sadik M., Gjerdtsson P. et al. Relation between pain and skeletal metastasis in patients with prostate or breast cancer. *Clin Physiol Funct Imaging* 2011;31(3):193–5.
9. Pecherstorfer M., Jilch R., Sauty A. et al. Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate in circulating lymphocyte subpopulations. *J Bone Min Res* 2000;15(1):147–54.
10. Clare C., Royle D., Saharia K. et al. Painful bone metastases: a prospective observational cohort study. *Palliat Med* 2005;19(7):521–5.
11. Kanis J.A., Johansson H., Oden A., McCloskey E.V. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol* 2009;71(3):392–7.
12. Weinfurt K.P., Li Y., Castel L.D. et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2005;16(4):579–84.
13. Coleman R.E. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004;9 Suppl 4:14–27.
14. Costa L., Badia X., Chow E. et al. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer* 2008;16(8):879–89.
15. Weinfurt K.P., Castel L.D., Li Y. et al. Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone lesions. *Med Care* 2004;42(2):164–75.
16. Pockett R.D., Castellano D., McEwan P. et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19(6):755–60.
17. Coward D.D., Wilkie D.J. Metastatic bone pain. Meanings associated with self-report and self-management decision making. *Cancer Nurs* 2000;23(2):101–8.
18. Ионов Т.И., Новик А.А., Суханов Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. *Онкология* 2000;2(1–2):25–8.
19. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int J Ment Health* 1994;23:75–96.
20. Wardley A., Davidson N., Barrett-Lee P. et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005;92(10):1869–76.
21. Body J.J., Diel I.J., Bell R. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004;111(3):306–12.
22. Martin M., Bell R., Bourgeois H. et al. Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4841–9.
23. Diel I.J., Bergner R., Grötz K.A. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol* 2007;5(10):475–82.
24. Perazella M.A., Markowitz G.S. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74(11):1385–93.
25. Tabrizi M.A., Tseng C.M., Roskos L.K. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006;11(1–2):81–8.
26. King A.E., Umland E.M. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008;28(5):667–77.
27. Cavanna L., Bertè R., Arcari A. et al. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2007;18(5):417–22.
28. Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567–75.
29. Saad F., Brown J.E., C. Van Poznak C. et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341–47.
30. Harris K., Chow E., Zhang L. et al. Patients' and health care professionals' evaluation of health-related quality of life issues in bone metastases. *Eur J Cancer* 2009;45(14):2510–8.