

Результаты наблюдательного исследования влияния бисфосфонатов на качество жизни больных раком молочной железы с метастазами в кости

О.В. Зеленова¹, Л.В. Болотина², Л.Ю. Никитина³, М.В. Черников⁴

¹ФГУ ЦНИИОИЗ Минздрава России; ²ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена;

³ГУЗ Оренбургский областной клинический онкологический диспансер; ⁴ЗАО Астон Консалтинг, Москва

Контакты: Ольга Владимировна Зеленова olga_verde@mail.ru

В связи с увеличивающейся продолжительностью жизни онкологических больных, которая связана прежде всего с улучшающейся диагностикой на ранних стадиях болезни, а также с внедрением новых препаратов и методик лечения, все чаще встречаются онкологические пациенты с метастазами в кости. Вследствие этого ответы на такие вопросы, как длительность применения бисфосфонатов, осложнения терапии и сохранение качества жизни больных с метастазами в кости, приобретают все большую актуальность. В данной работе представлен анализ длительного (в течение года) использования бисфосфоната золедроновой кислоты в дозе 4 мг в виде внутривенной инфузии ежемесячно у больных раком молочной железы. Показано, что терапия, проведенная в течение года, способствует улучшению объективных и субъективных показателей оценки качества жизни у данной категории пациенток.

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

First report of observation trial about impact of bisphosphonate's treatment to the quality of life breast cancer patient with bone metastases

O.V. Zelenova¹, L.V. Bolotina², L.Yu. Nikitina³, M.V. Chernikov⁴

¹Central Research Institute for Organization and Informatization of Health Care, Russian Ministry of Health;

²P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute; ³Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary; ⁴ZAO Aston Consulting, Moscow

Increasing survival of oncology patients depends on early diagnostics, developing the new technologies of the treatment and the new drugs. It allows finding out more and more patients with bone metastases. So the answers to the questions about bisphosphonate's duration, complication of the treatment and improvement of quality of life are very necessary and important. We've analyzed long-term (1 year) introduction of zoledronic acid 4 mg monthly in patients with breast cancer and bone metastasis. The data suggests that long-term treatment of zoledronic acid allows improving quality of life of this kind of patients.

Key words: breast cancer, bone metastasis, zoledronic acid, quality of life

Введение

Кости являются одним из наиболее частых мест метастазирования ряда солидных опухолей. Однако частота поражения костей варьирует в широких пределах в зависимости от нозологической формы опухоли. При раке молочной железы (РМЖ) частота метастатического поражения костей скелета составляет 60–75 %. Изолированное поражение костей при РМЖ встречается в 30–60 % наблюдений. Дополнительно к этому у 10–15 % больных регистрируется сочетанное поражение метастазами костей и внутренних органов. Наличие метастазов в костях приводит к сокращению продолжительности жизни, значительно отягощает течение заболевания и ухудшает качество жизни пациентки [1]. Наиболее часто поражается осевой скелет (позвоночник, кости таза, ребра). Частота поражения грудного, поясничного отделов позвоночника и костей таза составляет 72, 68 и 66 % соответственно. Это может приводить к развитию серьезных осложнений, вплоть до полной ин-

валидации больных. Так, патологические переломы при РМЖ отмечаются в 52 % наблюдений, в ряде случаев (3 %) компрессионные переломы позвонков становятся причиной сдавления спинного мозга и развития серьезных неврологических нарушений [2]. Высокая частота метастатического поражения костей скелета обусловлена особенностями физиологии костной ткани: для костей характерны высокая васкуляризация (до 10 % объема сердечного выброса приходится на костную ткань) и сравнительно низкая скорость кровотока, что создает благоприятные условия для адгезии в кости циркулирующих опухолевых клеток и их колонизации. Однако объяснение высокой частоты поражения костей при РМЖ только этим феноменом представляется затруднительным. Например, на почки приходится до 25 % сердечного выброса, однако метастатическое поражение почечной паренхимы при РМЖ является казуистическим. В костях постоянно идут процессы ремоделирования, которым в любое время подвергается приблизительно

но 10–15 % всей костной поверхности. В итоге полное обновление костной ткани происходит каждое десятилетие. В основном кость состоит из минеральной части (65 %), оставшиеся 35 % приходятся на органический матрикс, который формируется преимущественно из коллагена I типа, но в небольшом количестве содержит и другие белки (например, остеонектин). Минерализация матрикса происходит путем отложения гидроксиапатита вдоль волокон коллагена.

В норме ремоделирование представляет упорядоченный цикл событий, в котором фаза костной резорбции предшествует фазе костеобразования. Начальным звеном в костном ремоделировании является момент, когда остеокласты посредством выделения лизосомальных ферментов резорбируют костную поверхность с образованием резорбционной полости. Длительность этой фазы не превышает 1 мес. Далее наступает следующая фаза — ремоделирование (костеобразование), во время которой внутри резорбционной полости появляются мононуклеарные клетки, подготавливающие эрозированную поверхность кости к фазе восстановления. Остеобласты, синтезируя и секретируя протеины костного матрикса, мигрируют к резорбционной полости. В результате работы остеобластов в течение 2,5–3 мес образуется новая белковая матрица, которая в последующем в течение 2 нед минерализуется кальцийфосфорными солями. Далее наступает фаза покоя, длительность которой составляет около 2,5 года. Так выглядит процесс ремоделирования костной ткани в норме.

Метастазирование опухолей — патологическое состояние, в результате которого в костной ткани развиваются метастазы, что сопровождается нарушением баланса между процессами резорбции и костеобразования. Метастатическое поражение костей в зависимости от преобладающего патологического процесса характеризуется образованием поражений 3 основных типов — остеолитических, остеобластических и смешанных. Подобное деление условно и скорее характеризует рентгенологическую картину, а результаты биопсий костных метастатических очагов показали, что только остеолитических или остеобластических очагов не бывает, поскольку процессы резорбции и формирования костной ткани идут внутри одних и тех же очагов [3]. Образование остеолитических и остеобластических очагов происходит в результате нарушения нормального цикла ремоделирования. Опухолевые клетки синтезируют целый ряд гуморальных факторов и биологически активных веществ, что приводит к стимуляции пролиферации и активации остеокластов, которые, в свою очередь, «запускают» ассоциированный с опухолем процесс остеолитиз — процесс резорбции кости. Высвобождающиеся в результате тканевой резорбции факторы роста стимулируют пролиферацию опухолевых кле-

ток. В процессе формирования остеобластических очагов высвобождаемые опухолевыми клетками ростовые факторы стимулируют активность как остеокластов, так и остеобластов. Остеокласты разрушают поверхность кости, а остеобласты формируют новую, но структурно неполноценную костную ткань. При этом остеокласты и остеобласты выделяют факторы роста и биологически активные вещества, стимулирующие дальнейший рост опухоли.

Понимание патологических процессов, связанных с формированием и развитием метастазов в костной ткани, явилось основой для создания препаратов, влияющих как на костный метаболизм, нарушенный опухолем процессом, так и на метаболизм опухолевой клетки. Эта группа препаратов получила название «бисфосфонаты» (БФ) и представлена стабильными аналогами природных неорганических фосфатов. БФ проникают в костную ткань и концентрируются вокруг остеокластов; остеокласты захватывают БФ, что приводит к нарушению формирования цитоскелета остеокласта. В результате остеокласты теряют способность прикрепляться к костной ткани и вырабатывать лизосомальные ферменты, таким образом, процесс лизиса кости оказывается заблокированным [4]. Дополнительно к этому еще в 1999 г. было высказано предположение о том, что БФ могут оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, приводя к их гибели [5]. Дополнительные экспериментальные исследования последних лет подтвердили данное положение [6, 7].

Наибольшей антирезорбтивной активностью обладает БФ 3-го поколения — золедроновая кислота (Зомета, Резорба, Резокластин, Верокласт, Золедрекс и др.), основным структурным отличием которой является наличие двух атомов азота в имидазольном кольце. С этим свойством связывают способность золедроната подавлять рост клеток эндотелия сосудов, что приводит к подавлению неоангиогенеза в опухоли.

Материалы и методы

В исследование «Влияние БФ на качество жизни больных РМЖ с метастазами в кости» были включены 690 пациенток с метастатическим поражением костей из более 50 онкологических лечебно-профилактических учреждений, получавших вспомогательную терапию золедроновой кислотой в дозе 4 мг каждые 3 нед в течение 1 года. Основными задачами исследования были увеличение диагностики метастазов РМЖ в кости, определение диагностической ценности скинтиграфии и денситометрии в оценке распространенности и типа поражения костей у больных РМЖ, характеристика подходов к ведению пациенток при прогрессировании метастазов в костях и/или развитии осложнений в рутинной практике онкологов России. Основными критериями включения в исследование являлись

возраст пациенток старше 18 лет, морфологически подтвержденный диагноз РМЖ, подозрение на наличие метастазов в кости по данным клинического обследования.

Врачу и пациентке для заполнения был предложен разработанный нами опросник, который состоял из вопросов для специалиста-онколога и заполнялся 1 раз в 3 мес, а также специального дневника пациентки, который заполняла сама больная на протяжении всего года терапии БФ ежемесячно. Каждой пациенткой подписывалось информированное согласие на передачу и использование данных по ее наблюдению, персональные сведения по пациентке не собирались и не использовались. Исследование проводилось в течение 2009–2010 гг. В опросник для врача были включены следующие показатели: возрастная группа; статус по ECOG; тип поражения костей; наличие болевого синдрома; потребность в приеме обезболивающих препаратов; потребность в дополнительном уходе и патронаже; методы диагностики поражения костей; зоны поражения костей; события, связанные с поражением костей; время от начала основного заболевания до установления диагноза «поражение костей».

Дневник пациентки состоял из визуальной аналоговой шкалы боли и схемы локализации ее по телу. Больная должна была оценить степень интенсивности боли после каждого введения золедроновой кислоты и через 1 мес. Таким образом, мы могли проанализировать изменение интенсивности болевого синдрома на фоне терапии БФ. Схема локализации болевого синдрома позволила нам оценить количество метастазов и степень болевого синдрома в каждой из областей, а также изменение ее на фоне терапии. По дневникам пациенток были проанализированы объективные (повседневная активность, интенсивность боли, наличие очагов боли), а также субъективные (болевого синдрома и потребность в обезболивающих препаратах, потребность в госпитализации и ее цели, динамика событий, связанных с поражением костей, динамика структуры диагностических процедур, отмена терапии и причины отмены терапии) показатели.

Из 690 пациенток более 1/3 находились в возрастной группе 50–60 лет, меньше всего больных было в группах < 40 и > 70 лет. Распределение по возрасту представлено в табл. 1. Более 80 % ($n = 578$) пациенток имели статус по ECOG 1–2.

В зависимости от типа поражения костей пациентки распределились следующим образом: литический характер поражения был диагностирован у 242 (35 %) больных, бластический — у 65 (9 %), и наибольшее число (56 %, $n = 383$) пациенток имели смешанный тип поражения костей. В 92 % ($n = 636$) случаев был зарегистрирован болевой синдром, связанный с поражением костей, при этом 81 % ($n = 556$) больных получали один или несколько видов анальгетиков, из них 3 %

Таблица 1. Характеристика больных РМЖ по возрасту

Возрастная группа, лет	Число больных	
	абс.	%
< 40	53	8
40–50	182	26
50–60	250	37
60–70	161	23
> 70	44	6
Всего	690	100

($n = 23$) — в комбинации с наркотическими анальгетиками.

Пациентки с метастазами в кости представляют достаточно сложную группу больных, результаты лечения которых нередко зависят от правильного и своевременного выявления и лечения метастатических очагов, особенно в области костей осевого скелета, так как один перелом может полностью обесценить все противоопухолевое лечение.

Рутинными методами диагностики в российских лечебно-профилактических учреждениях были радиоизотопное и рентгенологическое исследования, компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография. Более 2/3 пациенток проводили радиоизотопное, а свыше 60 % — рентгенологическое исследование, которое позволило провести дифференциальную диагностику между очагами остеопороза и метастазами. Более 50 % больных для уточнения диагноза и распространенности процесса была назначена КТ или МРТ (табл. 2).

Таблица 2. Методы диагностики метастатического поражения костей у больных РМЖ

Метод диагностики	Число больных	
	абс.	%
Радиоизотопное исследование	495	72
Рентгенологическое исследование	475	69
КТ или МРТ	359	52

Постановка диагноза метастатического поражения костей осуществлялась в среднем через 35 мес от верификации диагноза РМЖ. Максимальное значение было 354 мес, минимальное — 0 при среднем отклонении 47 мес. К сожалению, в нашей рутинной практике назначение БФ при метастазах в кости часто было связано с уже случившимся событием от поражения костей. К таким событиям отнесены поражение или

усиление болевого синдрома, лучевая терапия на область метастаза, патологические переломы костей, хирургическое вмешательство, гиперкальциемия. В нашем исследовании у 438 (63 %) пациенток было зарегистрировано появление или усиление болей, 130 (19 %) больным проводили лучевую терапию на область костного метастаза, у 107 (16 %) имела место гиперкальциемия, у 91 (13 %) — один или несколько патологических переломов и 13 (2 %) пациенток были подвергнуты хирургическому вмешательству на костях с целью лечения патологических переломов.

Выявленные с помощью радиоизотопных и рентгенологических методов исследования очаги поражения костей были распределены по зонам. У многих больных имелись множественные очаги поражения (табл. 3).

Таблица 3. Распределение по зонам поражения метастазов в кости у больных РМЖ

Зона поражения костей	Число больных	
	абс.	%
Грудной отдел позвоночника	345	50
Поясничный отдел позвоночника	324	47
Кости таза справа	264	38
Кости таза слева	216	31
Ребра справа	167	24
Ребра слева	150	22
Крестец	125	18
Длинные трубчатые кости	103	15
Грудина	100	14
Кости черепа	93	13
Плечевой пояс	84	12
Шейный отдел позвоночника	78	11

Еще один показатель, который представлял для нас большой интерес, — это необходимость в дополнительном уходе на момент включения пациенток в исследование. Как уже было сказано выше, нередко один перелом может нивелировать все усилия врачей, направленные на лечение непосредственно опухоли, поэтому нам было крайне важно выяснить, сколько же больных нуждаются в дополнительном уходе и патронаже. В рутинной практике ежемесячные визиты медицинского персонала на дом для введения БФ встречаются крайне редко, а проблема существует и требует дополнительного внимания и финансирования. В соответствии с представленными нами данными 138 (20 %) пациенток нуждались в постороннем уходе, 221 (32 %) больной был

необходим дополнительный патронаж, 189 (27 %) — получали патронаж медицинским, а 19 (3 %) — социальным работником. Лишь 123 (18 %) пациентки не нуждались в дополнительном уходе на момент включения в исследование.

Исходный уровень активности у больных был разделен на 3 уровня: низкий (1–3 балла), средний (4–6 баллов) и высокий (7–10 баллов). В качестве параметра, характеризующего динамику изменения оценки самочувствия пациенток, был выбран угловой коэффициент k уравнения линейной регрессии Active по времени: $Active = k * time + b$, где $time$ — время наблюдения с момента начала исследования, b — исходный уровень активности. Коэффициент k показывает, на сколько баллов изменяется повседневная активность за 1 мес наблюдения (другими словами, это скорость изменения активности). Оценка k была получена методом наименьших квадратов (табл. 4).

Таблица 4. Распределение коэффициента $k_{(активность)}$

Квантиль, %	Оценка
100 Max	0,776745
99	0,75463
95	0,655168
90	0,459395
75 Q3	0,280279
50 Median	0,124029
25 Q1	0
10	-0,175053
5	-0,325444
1	-0,536405
0 Min	-0,617372

Установлены следующие распределения $k_{(активность)}$ в различных группах. Для группы с низкой степенью активности: среднее — 0,404, медиана — 0,3957, стандартное отклонение — 0,2814, с помощью t-критерия Стьюдента проверяют гипотезу о равенстве среднего k нулю ($p = 0,0001$). Для группы средней степени активности: среднее — 0,156890, медиана — 0,176129, стандартное отклонение — 0,25361. Для группы с высокой степенью активности гипотеза не отвергается, из чего мы можем сделать следующий вывод: быстрее всего активность увеличивается в группе с низкой исходной активностью, далее — в группе со средней активностью, причем эта скорость достоверно больше нуля. В группе с высокой исходной активностью увеличение активности не выражено.

Изменение интенсивности болевого синдрома рассчитывали по аналогии с уровнем активности по формуле: $Intensive = k * time + d$, где $time$ — время наблюдения с момента начала исследования, d — исходный уровень интенсивности боли. Коэффициент $k_{(боль)}$ показывает, на сколько баллов изменяется интенсивность боли за 1 мес наблюдения (другими словами, это скорость изменения интенсивности боли). Оценка k была получена методом наименьших квадратов (табл. 5).

Далее рассмотрим, как влияет исходный уровень интенсивности боли на k . Разделим больных на 3 группы в зависимости от уровня интенсивности боли на момент первого заполнения дневника: низкий уровень боли — 1–3 балла, средний — 4–6, высокий — 7–10 баллов. Полученные нами значения коэффициента Стьюдента позволяют сделать следующий вывод: быстрее всего интенсивность боли уменьшается в группе с высокой исходной интенсивностью боли, далее — в группе со средней интенсивностью, причем эта скорость достоверно > 0 . В группе с низкой исходной интенсивностью боли уменьшение интенсивности не выражено.

Для определения локализации боли был разработан следующий принцип распределения, который в более простом визуальном представлении находился в дневнике пациентки для ежемесячной оценки (рис. 1).

Как видно из рис. 1–2, такой способ позволяет наглядно продемонстрировать, каким образом и где изменялась интенсивность боли. В нашем исследовании большинство пациенток имели болевой синдром в ребрах и костях таза. С учетом места расположения болевого синдрома и степени его активности не оста-

Таблица 5. Распределение коэффициента $k_{(боль)}$

Квантиль, %	Оценка
100 Max	0,7918016
99	0,4194448
95	0,2329543
90	0,0990995
75 Q3	-0,0670899
50 Median	-0,2064308
25 Q1	-0,3345216
10	-0,5169695
5	-0,6617128
1	-0,8150245
0 Min	-0,8842023

ется сомнений в том, что качество жизни пациенток в ходе проведения терапии БФ намного улучшилось.

Мы уже отмечали тот факт, что 92 % больных в начале исследования нуждались в обезболивающих препаратах, из них 3 % дополнительно получали наркотические анальгетики. На фоне терапии Зометой доля пациенток с болевым синдромом снизилась с 92 до 69 % (на 25 %), при этом число больных, не получающих обезболивающие препараты, увеличилось с 19 до 42 % (рис. 3).

По мере увеличения времени лечения изменялись характер и число госпитализированных больных.



Рис. 1. Графическое расположение костей скелета для оценки степени интенсивности и локализации болевых ощущений у больных РМЖ

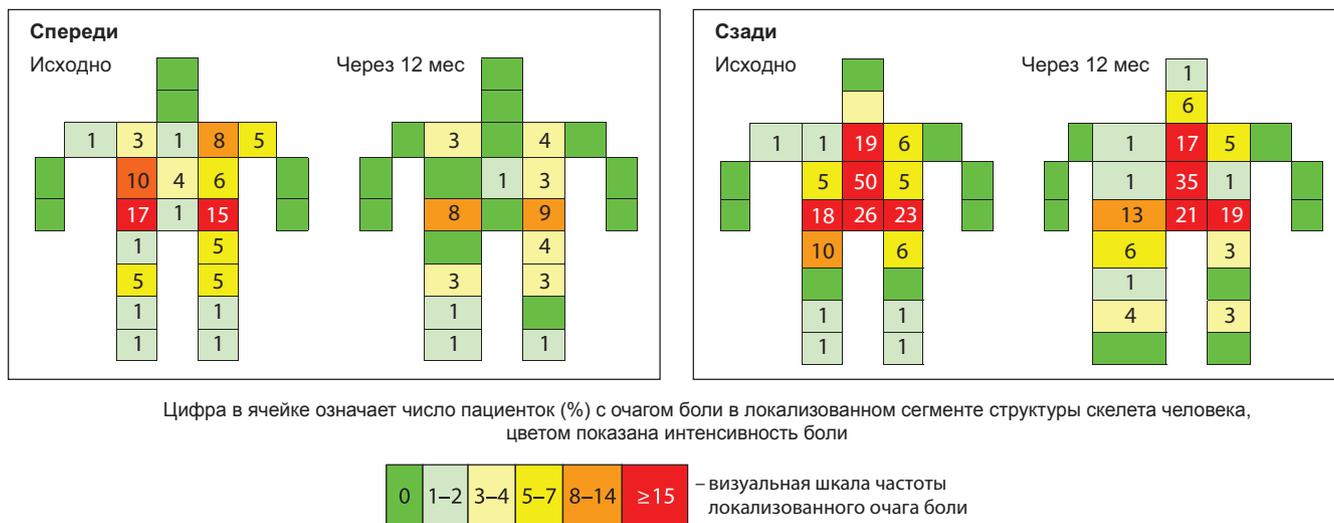


Рис. 2. Диаграммы изменения очагов боли в костях у больных РМЖ на фоне терапии Золейтой (а – вид спереди, б – вид сзади)

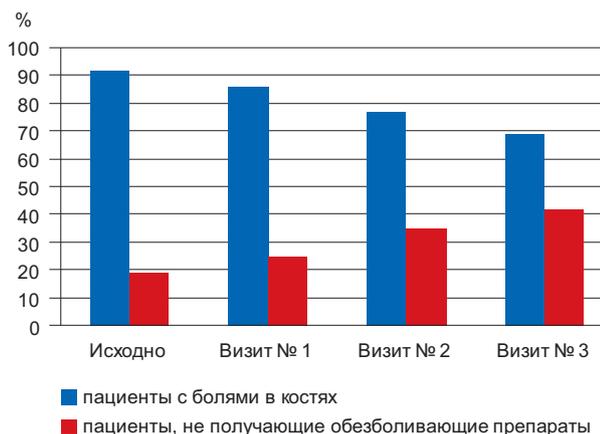


Рис. 3. Число пациенток с болями в костях, нуждающихся в обезболивающих препаратах

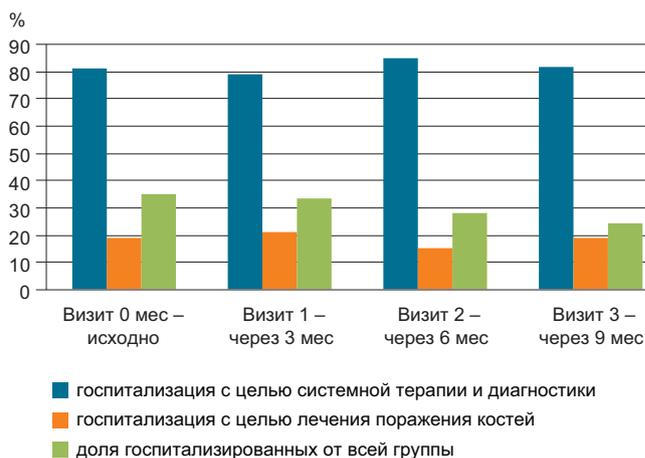


Рис. 4. Количество и виды госпитализаций в исследовании

На рис. 4 представлены данные, отражающие потребность в госпитализации и ее цели. Так, перед началом терапии золедроновой кислотой в госпитализации нуждались 35 % пациенток, через 3 мес от начала лечения их доля сократилась до 33 %, через 6 мес госпитализация требовалась 28 %, а через 9 мес – только 24 % больных.

Выводы

Назначение вспомогательной терапии в виде БФ у больных РМЖ необходимо осуществлять сразу после диагностики метастазов в кости любым доступным рутинным методом исследования. Следует помнить о том, что до 30 % пациенток не жалуются на наличие болевого синдрома при метастазах в кости, поэтому всем больным необходимо выполнять хотя бы одно из радиоизотопных или (по показаниям) рентгенологических исследований. Длительность терапии золедро-

новой кислотой должна быть не менее 12 мес, так как эффективность нарастает после 3–6-й инъекции и достигает максимума к году терапии. При нормализации показателей рентгенограммы через 3–6 мес отменять БФ не стоит, поскольку достигнутый результат вернется к начальному уровню уже через 1–2 мес. Снижение болевого синдрома у больных РМЖ наблюдается уже через 3 мес и имеет стойкую тенденцию на протяжении всего года терапии. В нашей работе снижение достигло 25 %. В 2 раза увеличилось число пациенток, отказавшихся от обезболивающих препаратов или существенно уменьшивших их дозу. Доля госпитализированных больных снизилась с 35 до 24 % после начала терапии Золейтой. Все это позволяет сделать вывод о том, что ежемесячные инъекции золедроновой кислотой в дозе 4 мг в течение 1 года способствуют не только улучшению качества жизни пациенток с метастазами в кости, но и могут существенно сократить прямые расходы на

госпитализацию, лучевую терапию, обезболивающие препараты и т. д.

Длительное использование БФ у больных с метастазами в кости достоверно приводит к улучшению таких показателей, как повседневная активность, болевой синдром, и уменьшает необходимость в приеме обезболивающих препаратов. Следует еще раз отметить, что применение любых БФ на протяжении менее 12 мес, что часто связано с отсутствием финанси-

рования и возможностью развития остеонекроза нижней челюсти, нецелесообразно, так как по мере достижения пика своей активности к 6-му месяцу использования золедроновая кислота полностью нивелирует свой потенциал через 4 нед после отмены. В связи с этим, согласно международным рекомендациям и нашему личному опыту, для достижения результатов, представленных в данной работе, необходимо введение БФ в течение 12–24 мес.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80:1588–94.
2. Lipton A., Theriault R.L., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomised, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082–90.
3. Kanis J.A., McCloskey E.V. Bone turnover and biochemical markers in malignancy. *Cancer* 1997;80(8):1691–5.
4. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease – from the laboratory to the patient. NY: The Parthenon Publishing Group, 1997.
5. Mundy G.R. Preclinical studies of metastases: experimental models and novel techniques to detect micrometastases. Program and abstracts of 22nd San Antonio Breast Cancer Symposium, 1999.
6. Hiraga T., Williams P.J., Ueda A. et al. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/ luc mouse breast cancer model. *Clin Cancer Res* 2004;10:4559–67.
7. Senaratne S.G., Pirianov G., Mansi J.L. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2000;82:1459–68.