

## ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ ЗА НАЯВНОСТІ МЕТАСТАЗИВ НИРКОВОКЛІТИННОГО РАКУ У КІСТКАХ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ БІСФОСФОНАТІВ

С. І. Бойчук, А. Г. Дєдков, І. Б. Волков, П. А. Ковальчук, В. Ю. Костюк

Національний інститут раку, м. Київ

## THE PATIENTS QUALITY OF LIFE ESTIMATION IN PRESENCE OF METASTASIS OF A RENAL-CELL CANCER IN THE BONES ON BACKGROUND OF THE BISPHOSPHONATES APPLICATION

S. I. Boychuk, A. G. Dedkov, I. B. Volkov, P. A. Kovahlchuk, V. Yu. Kostyuk

National Cancer Institute, Kyiv

**П**роблема оцінки ЯЖ пацієнтів при онкологічних захворюваннях набула актуальності в останні роки. За даними літератури, під час первинного виявлення НКР у 25% пацієнтів діагностують віддалені метастази, у 30% – метастази виникають пізніше, показники 5-річного виживання при локалізованих формах НКР становлять 80 – 90%, місцево-поширеному процесі – 50 – 60%, первинно дисемінованому – 5 – 10% [1].

Поняття ЯЖ є інтегральною характеристикою фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини. За рішенням Американського товариства клінічної онкології (ASCO), оцінка ЯЖ має більш важливе значення, ніж показники безрецидивного виживання після проведення протипухлинної терапії [2].

Медико-соціальні показники, що характеризують ефективність способу лікування новоутворень кісток: прогнозування появи МК шляхом визначення маркера резорбції кісток Bone Trap-5b, використання інгібіторів резорбції кісток з лікувальною та профілактичною метою, зменшення вираженості больового синдрому, покращення ЯЖ хворих внаслідок відновлення втрачених функцій кінцівок, збільшення тривалості життя.

Вираженість больового синдрому, спричиненого МК, збільшується у міру прогресування пухлинного процесу, що зумовлює погіршення ЯЖ пацієнтів [3]. Деструктивні зміни

### Реферат

Наведені результати оцінки якості життя (ЯЖ) хворих за наявності метастазів нирковоклітинного раку (НКР) у кістках (МК) з використанням опитувальника QLQ-C30, індексу Карновські, а також візуально-аналогової шкали (ВАШ) болю на тлі лікування з використанням бісфосфонатів (БФ). По завершенні комбінованого лікування відзначено покращення загального стану, достовірне зменшення вираженості больового синдрому, зміни психоемоційного та соціального стану пацієнтів. Комплексне лікування хворих з застосуванням БФ справило позитивний вплив на ЯЖ, сприяло зменшенню частоти скелетних ускладнень.

**Ключові слова:** нирковоклітинний рак; метастази у кістках; золендроновна кислота; якість життя.

### Abstract

Results of the patients quality of life (QL) estimation, while presence of a renal-cell cancer metastasis in the bones, using questionnaire QLQ-C30 and Karnofsky index, as well as the pain visual-analogue scale on background of treatment with bisphosphonates (BPH), were adduced. After conclusion of the combined treatment the general state improvement, a trustworthy reduction of the pain syndrome severity, as well as the patients' psychoemotional and social state, were noted. Complex treatment of patients, using BPH, have promoted a positive impact on their QL as well as a reduction of a skeleton complications rate.

**Key words:** renal-cell cancer; metastasis in bones; zoledronic acid; quality of life.

в кістках при онкологічних захворюваннях часто спричиняють патологічні переломи (ПП) та, як наслідок, інвалідизацію хворих.

МК виявляють у 17 – 50% хворих при дисемінованому раку нирки, 15 – 30% з них солітарні. Найчастіше МК локалізуються в хребцях (у 40–50% хворих), довгих кістках (у 30 – 40%), кістках таза (у 20 – 30%). Деструкцію стегнової кістки виявляють у 45 – 60% хворих [4, 5].

Хірургічне лікування солітарних МК у хворих на НКР дозволяє значно покращити ЯЖ, збільшити показники їх виживання [4, 6].

Показники трирічного виживання хворих, яким здійснено нефректомію з видаленням солітарних ме-

тастазів, становили 45 – 55%, 5- та 10-річного – відповідно 39,3 і 18% [3, 7].

Хоча хірургічне лікування вважають "золотим стандартом" лікування таких пацієнтів, актуальним є питання про подальший перебіг захворювання, прогноз та тривалість їх життя.

Сучасні досягнення хіміотерапії та променевої терапії значною мірою збільшили шанси пацієнтів на повневилікування, проте, оцінка показників загального та безрецидивного виживання свідчить про невирішеність деяких питань. В сучасній медицині та онкології оцінка ЯЖ хворого після проведеного лікування обов'язкова [1, 8].

Останнім часом для лікування МК широко застосовують БФ, основною функцією яких є пригнічення резорбції кісткової тканини, зменшення вираженості больового синдрому та ПП, корекція гіперкальціємії. Для оцінки ефективності й безпечності застосування БФ у хворих за наявності МК проведені численні плацебо–контрольовані дослідження. Ефективність памідронату, ібандронату та золендронату щодо скелетних ускладнень відзначена у хворих на рак передміхурової та грудної залоз, множинної мієломи [8, 9]. Доведено перспективність використання БФ при МК НКР [10].

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 60 хворих на НКР з МК (основна група – ОГ) та 95 на НКР без МК, проте, за високого ризику їх виникнення, про що свідчив високий рівень серологічного маркера резорбції кісток Bone Trap–5b (контрольна група – КГ) після радикального хірургічного лікування первинного вогнища. Діагноз встановлювали на основі аналізу клініко–рентгенологічних даних з обов'язковим морфологічним підтвердженням та визначенням ступеня злоякісності (G) пухлини. Вік хворих у середньому ( $57,9 \pm 1,1$ ) року, чоловіків було 45 (75%), жінок – 15 (25%). Кількість хворих з пухлиною діаметром менше 7 см та 7 – 10 см суттєво не різнилась.

Характеристика хворих ОГ наведена у *табл. 1*.

Всім хворим проведено обстеження з використанням загальноклінічних методів: загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, визначали активність лужної фосфатази, лактатдегідрогенази тартратрезистентної кислоти фосфатази (Bone Trap–5b), вміст кальцію у сироватці. Лабораторні дослідження проводили за стандартними методами в біохімічній лабораторії та лабораторії онкоімунології Інституту.

Загальний стан хворого оцінювали за індексом Карновські, опитувальником QLQ–С30, розробленим для хворих на рак, визначали ЯЖ.

Таблиця 1. Характеристика хворих ОГ

Показник	Кількість спостережень	
	абс.	%
Разом хворих	60	100
чоловіків	45	75,0
жінок	15	25,0
Стадія НКП (T)		
1a	2	3,3
1b	14	23,3
2a	12	20,0
2b	10	16,7
3a	12	20,0
3b	7	11,7
4	3	5,0
Ступень злоякісності пухлини (G)		
2	6	10,0
3	39	65,0
4	15	25,0
Ураження лімфатичних вузлів (N)		
0	38	64,0
1	19	32,0
2	3	5,0
Метастази		
в легенях	23	38,3
в інших внутрішніх органах	10	16,7

Таблиця 2. Порівняльна характеристика ЯЖ в групах хворих до початку лікування

Показник	Величина показника, балів		
	ОГ (n = 60)	КГ БФ+ (n = 44)	КГ БФ– (n=51)
Глобальний статус здоров'я	50,4*	78,4	80,2
Фізичне функціонування	48,3*	79,0	82,1
Рольове функціонування	44,1*	80,2	82,1
Емоційне функціонування	57,8	60,3	66,3
Когнітивна функція	84,0	74,1	82,3
Соціальна активність	44,3*	88,9	90,2
Втома	93,5*	64,8	35,6
Нудота	64,3*	22,1	15,6
Біль	78,9*	30,2	25,7
Безсоння	70,3*	28,0	15,4
Задишка	33,6	18,2	12,3
Зниження апетиту	78,3*	27,8	15,6
Запор	12,3	10,4	10,2
Діарея	10,7	9,5	9,6
Фінансові труднощі	47,6	33,2	30,1
<i>Примітка.</i>	* – різниця показників достовірна у порівнянні з такими в КГ (p < 0,05).		

Пацієнти заповнювали опитувальник до, під час проведення та по завершенні лікування. Чим вище значення функціональних шкал, тим більше виражений симптом чи токсичність.

Вираженість больового синдрому оцінювали за ВАШ.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Солітарні метастази діагностовані у 16 (27,0%) хворих ОГ, множинні – у 44 (73,0%).

Загроза ПП відзначена у 16 (27,0%) хворих, ПП виник у 26 (44,0%).

Застосовані такі методи хірургічного лікування: сегментарна резекція з ендопротезуванням (умовно радикальне), кіоретаж пухлини з реконструкцією дефекту за допомогою кісткового цементу (поліметилметакрилату) з погрудним (накістковим, інтрамедулярним або черзкістковим металоостеосинтезом – паліативні втручання).

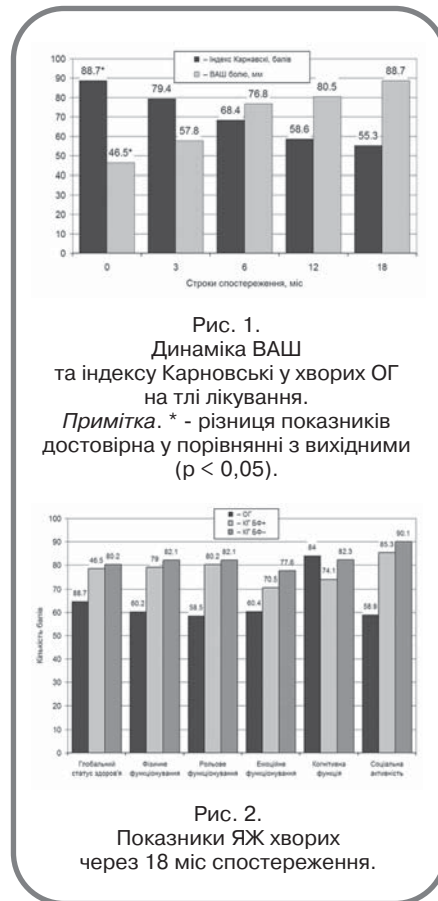
Комбіноване лікування, в тому числі оперативне, з приводу метастатичного ураження кісток НКР проведене в ОГ у 42 (70,0%) хворих, комбіноване (консервативне) – у 18 (30,0%); в КГ всі хворі оперовані.

Пацієнтам ОГ та КГ БФ+ парентерально вводили похідні золендронові кислоти в стандартній дозі – 4 мг у вигляді інфузії протягом 15 – 20 хв, чи похідні памідронові кислоти в дозі 60 чи 90 мг (залежно від маси тіла) протягом 2 год з інтервалом між введеннями 28 діб.

На тлі терапії з застосуванням БФ відзначена тенденція до зниження інтенсивності болю від (88,7 ± 7,8) мм – на початку лікування до (76,8 ± 6,7) мм – через 3 міс та до (46,5 ± 6,8) мм – через 18 міс спостереження. Також виявлене достовірне збільшення індексу Карновські через 18 міс лікування з 55,3 до 88,7 бала (рис. 1).

Порівняльна характеристика ЯЖ проведена у хворих ОГ та хворих КГ, яким призначали золендронову кислоту (БФ+) та не призначали її (БФ–).

За даними дослідження, максимальну різницю спостерігали при глобальній оцінці здоров'я: 50,4 бала



– у хворих ОГ та 78,4 бала – КГ (p < 0,05), фізичного (48,3 та 79,0 бала) та рольового (44,1 та 87,2 бала) функціонування. Також у хворих ОГ достовірно знижена соціальна активність у порівнянні з такою в КГ (44,3, 88,9 та 90,2 бала) (p < 0,05).

Симптоми загальної інтоксикації, зокрема, втома, нудота, біль, безсоння, погіршення апетиту також достовірно більш виражені у хворих ОГ (табл. 2). Вихідні показ-

ники у хворих обох підгруп КГ не різнились.

Через 18 міс лікування показник глобального статусу здоров'я у хворих ОГ збільшився на 13% і становив 64,7 бала; фізичного функціонування – до 60,2 бала, незначно різнився в ОГ та КГ (відповідно 79 та 82,1 бала). Також у хворих ОГ на тлі застосування БФ покращилась соціальна активність (44,3 бала – на початку лікування, 73,4 бала – через 18 міс). У хворих КГ БФ+ соціальна активність майже не змінилась – відповідно 88,9 та 83,5 бала.

Використання комплексної терапії як у хворих ОГ, так і групи ризику КГ (БФ–) позитивно впливало на емоційний стан, що підтверджене кількісними показниками (рис. 2).

Здатність золендронові кислоти уповільнювати виникнення скелетних ускладнень у хворих на НКР відзначена у кількох дослідженнях. Так, при застосуванні золендронові кислоти достовірно зменшувалась частота виникнення скелетних ускладнень у порівнянні з такою в групі плацебо (44 та 74%) [10]. Дані літератури також свідчать про здатність достовірно уповільнювати ріст пухлини та збільшення показників виживання.

Таким чином, проведення комплексної терапії хворих ОГ та застосування БФ в групі ризику (КГ БФ+) позитивно впливало на ЯЖ пацієнтів та зменшувало частоту виникнення скелетних ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Серегин А. В. Фактори прогноза виживаемости при раке почки / А. В. Серегин, О. Б. Лоран, В. Р. Ашутян // Онкоурология. – 2009. – № 2. – С. 15 – 21.
2. Качество жизни больных с местно-распространенными формами рака молочной железы как критерий оценки комплексного лечения с применением быстрых нейтронов 6, МеВ / Ж. А. Жогина, Л. И. Мусабаева, Л. Н. Балацкая [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2007. – № 4. – С. 36 – 43.
3. Каллистов В. Е. Хирургическое лечение метастазов в кости / В. Е. Каллистов, А. П. Николаев, М. Д. Алиев // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – № 2. – С. 76 – 81.
4. Хирургическое лечение костных метастазов рака почки / А. С. Семков, А. Н. Махсон, С. Б. Петерсон [и др.] // Онкоурология. – 2010. – № 4. – С. 10 – 15.
5. Surgical treatment of pathologic fractures of the humerus and femur / G. Gruber, M. Zacherl, A. Leithner [et al.] // Orthopade. – 2009. – Vol. 38, N 4. – P. 324 – 334.
6. Bone metastases from renal cell carcinoma: patient survival after surgical treatment / A. Fottner, M. Szalantzy, L. Wirthmann [et al.] // BMC Musculoskelet. Disord. – 2010. – Vol. 3, N 11. – P. 145.
7. Матвеев В. Б. Рак почки / В. Б. Матвеев // Рос. мед. журн. – 2007. – № 15 (14). – С. 1094 – 1099.
8. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer or multiple myeloma / D. H. Henry, L. Costa, F. Goldwasser [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 9. – P. 1125 – 1132.
9. Nenonen A. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover / A. Nenonen, S. Cheng, K. Ivaska // J. Bone Min. Res. – 2005. – Vol. 20. – P. 1804 – 1812.
10. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid / A. Lipton, A. Colombo-Berra, R. M. Bukowski [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2004. – P. 6397 – 6403 [PubMed].