

Третьякова Н.Ю., Котляров Е.В.

ЯВЛЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА И БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА

БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 628011, г. Ханты-Мансийск, Россия

Цель — взаимосвязь остеопороза с выраженностью болевого синдрома у больных с диагнозом рака молочной железы (РМЖ) фертильного возраста и повышение эффективности диагностики остеопороза.

Материал и методы. В настоящей работе исследованы 60 женщин, из них 30 больных РМЖ в возрасте от 30 до 50 лет и 30 женщин контрольной группы аналогичного возраста. Использовалось определение степени болевого синдрома у больных раком РМЖ с помощью Мак-Гилловского болевого опросника и по критериям классификации болевого синдрома, разработанного нами. Всем пациенткам с РМЖ и контрольной группы была проведена остеоденситометрия. Данным пациенткам с диагнозом РМЖ проводилось обследование до назначения специального лечения и через полгода после проведенного лечения.

Результаты. При анализе 30 больных РМЖ фертильного возраста у 26 пациенток наступила искусственная менопауза. Болевой синдром до лечения основного заболевания определялся в 20% случаях. Через 6 месяцев после лечения РМЖ болевой синдром был выявлен у 70% пациенток. Искусственная менопауза связана с проведением химиотерапии и выключением функции яичников. Гормонотерапия тамоксифеном была назначена 16 пациенткам с диагнозом РМЖ, из них 5 — переведены на гормонотерапию 2-й линии в связи с побочным действием антиэстрогенов. При этом менопауза — основное условие для назначения ингибиторов ароматазы. При обследовании всей группы больных у 63,3% выявлены остеопения и остеопороз.

Вывод. Частота развития остеопороза у онкологических больных РМЖ фертильного возраста напрямую связана с проведенным специфическим лечением, при котором необходимо назначение терапии остеопороза в комплексном лечении онкологических больных для его профилактики.

Ключевые слова: рак молочной железы; болевой синдром; остеопороз; качество жизни.

Для цитирования: Третьякова Н.Ю., Котляров Е.В. Явления остеопороза и болевого синдрома у больных раком молочной железы фертильного возраста. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (3): 122–125. DOI: 10.18821/1028-9984-2015-21-3-122-125

Для корреспонденции: Третьякова Наталья Юрьевна, аспирант кафедры онкологии, врач-онколог; 628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; E-mail: konisch@mail.ru.

Tretyakova N. Yu., Kotljarov E. V.

THE RELATIONSHIP OF OSTEOPOROSIS WITH SEVERITY OF PAIN DURING THE TREATMENT OF BREAST CANCER PATIENTS OF CHILDBEARING AGE

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation

Aim. The analysis of the relationship of osteoporosis with severity of pain and the improvement of the diagnosis of osteoporosis in breast cancer (BC) patients of the reproductive age.

Methods. There were examined 60 women, including 30 BC patients at the age from 30 to 50 years and 30 women of similar age as comparison group. The examination included a blood test for osteocalcin, calcitonin, alkaline phosphatase, parathyroid hormone, thyroid stimulating hormone, calcium and phosphorus. The degree of pain in BC patients was evaluated according to the McGill Pain Questionnaire and classification of pain. Osteodensitometry was made in all BC patients and cases from the comparison group. These 30 BC patients were examined prior to the appointment of specific treatment and a half year after the performed treatment

Results. In the analysis of 30 breast cancer patients of childbearing age in 26 patients the onset of artificial menopause occurred. Pain syndrome prior to the treatment of the underlying disease was determined in 20% of cases. 6 months after treatment of BC pain breast cancer was detected in 70% of patients. Artificial menopause is associated with the delivery of chemotherapy and shutdown of ovarian function. Hormone therapy with tamoxifen was prescribed to 16 BC patients, 5 of them were transferred to second-line hormone therapy due to side effects of antiestrogens. At that the menopause is the basic condition for the appointment of aromatase inhibitors. In the examination of the whole group of patients in 63.3% of cases were revealed to have osteopenia and osteoporosis.

Conclusion The prevalence rate of osteoporosis in BC patients of reproductive age is directly related to the performed specific treatment when the appointment of the therapy of osteoporosis it is necessary in complex treatment of cancer patients for the its prevention

Key words: breast cancer; pain; osteoporosis; quality of life.

For citation: Tretyakova N. Yu., Kotljarov E. V. The relationship of osteoporosis with severity of pain during the treatment of breast cancer patients of childbearing age. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (3): 122–125. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-122-125

For correspondence: Nataliya Yu. Tretyakova, MD, postgraduate student of the Department of oncology; Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation, E-mail: konisch@mail.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин в России и составляет 20,9%. По сравнению с 2003 г. прирост составил 29,1% [1].

Методами лечения РМЖ являются хирургический, лучевой, лекарственный и их комбинации. В процессе лечения у больных РМЖ появляется болевой синдром в костях, позвоночнике, крупных и мелких суставах, который беспокоит на протяжении длительного времени и не прекращается в период диспансерного наблюдения [2, 3].

Патогенез развития болевого синдрома у больных РМЖ чаще всего обусловлен явлениями остеопороза. Причиной развития метаболических нарушений костной структуры при остеопорозе является как влияние самой болезни, так и результат воздействия большого количества факторов, в том числе химиотерапии и гормонотерапии, хирургической кастрации, которые являются важными методами лечения РМЖ [4, 5].

Механизмы влияния адъювантной терапии у больных РМЖ в менопаузе на костную ткань различны. Например, тамоксифен, будучи модулятором эстрогенных рецепторов, у менструирующих женщин приводит к снижению минеральной плотности кости (МПК) независимо от того, используется ли он в монотерапии или в сочетании с подавлением функции яичников. Адъювантная терапия способствует развитию остеопороза за счет подавления функции яичников и раннего наступления менопаузы. Быстрое уменьшение концентрации циркулирующего эстрадиола при ранней менопаузе сопровождается снижением МПК за первый год на 8% в сравнении с 1% при физиологических сроках наступления менопаузы. Ингибиторы ароматазы, используемые только у женщин, достигших менопаузы, также усугубляют снижение МПК в сравнении с естественной менопаузой (2,6% против 1%) за счет угнетения ароматазы и еще большего снижения концентрации циркулирующих эстрогенов [6].

Потеря костной ткани в результате противоопухолевого лечения РМЖ является актуальной проблемой для тех, у кого противоопухолевая терапия (эндокринная терапия, химиотерапевтическое лечение и хирургическая кастрация) приводит к снижению уровня половых гормонов — эстрогенов [7]. Остеопороз является серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на качество жизни онкологических больных в первую очередь за счет болевого синдрома, который носит постоянный характер [8, 9].

Целью настоящего исследования явился анализ взаимосвязи остеопороза у больных РМЖ фертильного возраста и выраженности болевого синдрома.

Материал и методы

В данной работе были исследованы 30 больных РМЖ в возрасте от 30 до 50 лет и 30 здоровых женщин — контрольная группа аналогичного возраста. Клиническими базами для проведения исследования были БУ «Няганская окружная больница» Нягани и онкологический центр БУ «Окружная клиническая больница» Ханты-Мансийска в период с 2013 по 2015 г. Критериями включения в исследование были:

больные РМЖ с гистологически верифицированным диагнозом в фертильном возрасте. В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: I стадия — у 13; II стадия — у 7; III стадия — у 10 пациенток. По гистологической структуре опухоли у больных РМЖ у 2 (6%) пациенток встречался дольковый рак; у 25 (83%) — протоковый рак; у 1 (3%) — медуллярный рак; у 2 (6%) — скirroзный рак. По степени дифференцировки у 22 (73,3%) больных РМЖ была II степень злокачественности, у 7 (23,3%) — III степень злокачественности, у 1 (3,3%) — I степень злокачественности опухоли при морфологическом исследовании. Большинство (77%) больных имели гормоноположительные опухоли. Проллиферативный индекс Ki-67 в группе с отрицательными эстрогенными и прогестероновыми рецепторами (ЭР и ПР) колебался в интервале от 15 до 60%, среднее значение составило 25%. В группе больных с положительными ЭР и ПР минимальное значение Ki-67 составило 1%, максимальное — 70%, среднее — 16%.

Критериями исключения из исследования явились: первично-множественные опухоли; наличие метастазов в кости; длительный прием глюкокортикоидов, L-тироксина; заболевания щитовидной железы, надпочечников. Критериями исключения из исследования в контрольной группе явились: ранняя менопауза, длительный прием глюкокортикоидов, заболевания щитовидной железы, надпочечников, печени и почек.

Всем пациенткам с РМЖ и контрольной группы была проведена остеоденситометрия. Исследование проводилось до назначения лечения и через 6 мес после проведенного лечения по поводу РМЖ. Оценка болевого синдрома проводилась с помощью Мак-Гилловского болевого опросника [10] и с учетом степени выраженности болевых ощущений.

В нашей стране существует несколько версий Мак-Гилловского болевого опросника на русском языке, но наиболее удачным является вариант, подготовленный сотрудниками Российского государственного медицинского университета, МГУ им. М.В. Ломоносова и ЦИТО им. Н.Н. Приорова [11]. Болевой синдром при остеопорозе характеризуется снижением работоспособности, повышенной утомляемостью, болью в спине или после физической нагрузки, ощущением тяжести между лопатками, необходимостью отдыха в положении лежа. Появляются летучие боли в костях и суставах, непостоянные, усиливающиеся при смене погоды, минимальная утренняя скованность не более 30 мин, уменьшение объема движений. По данным симптомам нами разработана классификация степени выраженности болевого синдрома.

Критерии оценки болевого синдрома.

I степень: периодическая и непостоянная боль в костях и спине, летучие боли в крупных и мелких суставах, усиливающиеся при движении, умеренная болезненность при пальпации по ходу позвоночника, костей и суставов, движения в суставах в полном объеме, небольшие боли при сгибании и разгибании. Скованность в теле при длительном покое, особенно по утрам.

II степень: общая слабость, утомляемость, умеренная боль в костях, спине и суставах, усилива-

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

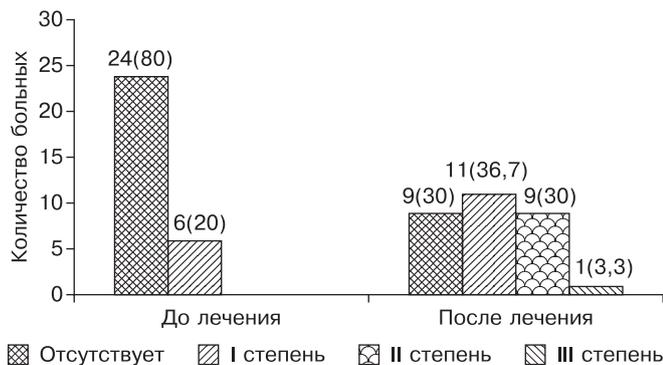


Рис. 1. Динамика и выраженность болевого синдрома до и после лечения РМЖ

Здесь и на рис. 2: в скобках — проценты

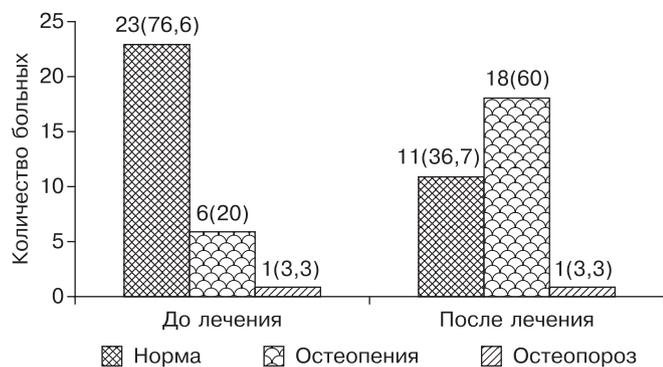


Рис. 2. Динамика изменения костной ткани до и после лечения РМЖ

ющаяся по частоте, утренняя скованность в позвоночнике и суставах до 10—15 мин, припухлость в суставах, болезненность умеренная при пальпации суставов, костей и позвоночного столба, движения в суставах и позвоночнике болезненные, умеренно ограничены из-за болей.

III степень: выраженная общая слабость, утомляемость, снижение аппетита, небольшое похудение, субфебрильная температура, выраженные постоянные ноющие боли в костях, суставах и спине, утренняя скованность в спине и суставах до 30 мин, необходимость отдыха в течение дня в положении лежа. Отечность и болезненность при пальпации. Движения умеренно ограничены и усиление болевого синдрома в суставах и позвоночнике.

Определяли индекс массы тела (ИМТ) Кетле: масса тела (кг)/рост (м²). Значение ИМТ более 25 у женщин расценивалось как избыточная масса тела, ИМТ более 30 — как ожирение. У 12 женщин по ИМТ — норма, у 10 — избыточная масса тела, у 8 — ожирение.

Достоверность различий изучаемых параметров анализировали с применением критерия χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу для непараметрических величин: за достоверные принимали различия при значениях $p < 0,05$. Полученный цифровой материал обрабатывали с использованием программы MS Excel и Statistica 8.0.

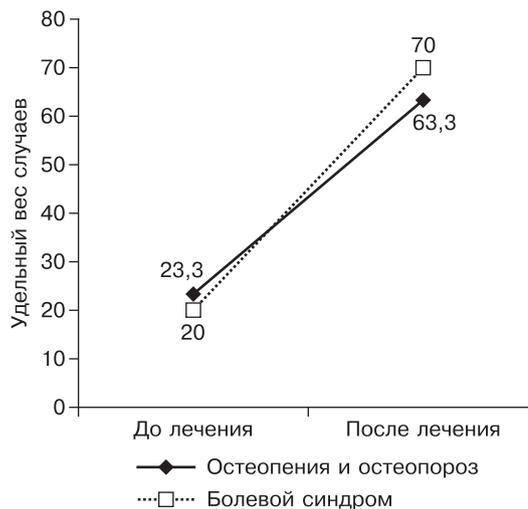


Рис. 3. Соотношение остеопороза и остеопении с наличием болевого синдрома у больных РМЖ (в %) на фоне проведенного специального лечения

Результаты

В контрольной группе женщин фертильного возраста (от 30 до 50 лет) остеопения (начальные изменения костной ткани) наблюдалась в 3 случаях, что составило 10%. Остеопороза в контрольной группе не было. Клинические проявления в виде болевого синдрома I степени у здоровых женщин наблюдались в 6 случаях, что составило 20%.

При анализе 30 больных РМЖ фертильного возраста у 26 пациенток наступила искусственная менопауза. Болевой синдром до лечения основного заболевания определялся в 6 (20%) случаях. Через 6 мес после лечения РМЖ болевой синдром был выявлен у 21 (70%) пациентки (рис. 1).

Получена статистически достоверная разница появления и усиления болевого синдрома до лечения по поводу РМЖ и через 6 мес после проведенного лечения ($p < 0,01$).

Больные РМЖ были распределены на 3 группы с учетом данных методов обследования: 1-я группа — норма (отсутствие жалоб или I степень классификации болевого синдрома, по остеоденситометрии нормальные значения Т-критерия), 2-я группа — остеопения (I и II степень классификации болевого синдрома, отклонение Т-критерия по остеоденситометрии от -1,1 до -2,5 ББ) и 3-я группа — остеопороз (III степень классификации болевого синдрома, показатели остеоденситометрии менее -2,5 ББ Т-критерия).

У больных РМЖ до лечения признаки остеопении и остеопороза наблюдались в 7 (23,3%) случаях, а через полгода после проведенного лечения по поводу РМЖ — в 19 (63,3%) случаях (рис. 2). Для определения степени выраженности остеопороза и остеопении у больных в изучаемой выборке средние значения остеоденситометрии до лечения по поводу РМЖ составили $-0,07 \pm 0,207$, через 6 мес после проведенного лечения $-0,73 \pm 0,216$. Получены статистически значимые результаты появления остеопороза и остеопении после проведенного лечения по поводу РМЖ ($p < 0,01$).

На фоне проведенного специального лечения уже через 6 мес у больных РМЖ фертильного возраста достоверно увеличивается количество случаев развития остеопороза и остеопении на фоне появления и (или) усиления болевого синдрома (рис. 3). Прямая корреляционная зависимость выраженности болевого синдрома от степени остеопороза и остеопении до и после проведения специального лечения была подтверждена статистически ($p < 0,05$).

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартритов (ESCEO), риск остеопороза должен оцениваться у всех больных РМЖ на фоне искусственной менопаузы, а также получающих гормонотерапию, с целью уменьшения болевого синдрома, улучшения качества их жизни и предупреждения развития осложнений остеопороза — переломов [7].

Выводы

1. Остеопороз и остеопения у больных РМЖ фертильного возраста после комплексного лечения выявляется в 63,3% случаев, а болевой синдром в 70% случаев, что подтверждено статистически ($p < 0,01$). Имеется прямая корреляционная зависимость выраженности болевого синдрома от степени остеопороза и остеопении до и после проведения специального лечения ($p < 0,05$).

2. Остеопороз чаще наблюдается у пациенток, которым проведено комплексное лечение с блокировкой функции яичников, т.е. с наступлением искусственной менопаузы. Этим пациенткам рекомендовано проведение остеоденситометрии для своевременной диагностики остеопороза и при необходимости назначения соответствующего лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015: 10,16.
- Coleman R.E., Abrahamson P.A., Hadji P. *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. 2010.
- Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М. Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы. *Врач*. 2012; (11): 2—4.
- Tilman D.R. et al. Osteoporosis: Now and the future. *Lancet*. 2011; 377: 1276—87.

- Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 1269—77.
- Переводчикова Н.И., Стенина М.Б., ред. *Лекарственная терапия рака молочной железы*. М.: Практика; 2014: 181—207.
- Снеговой А.В. Проблема остеопороза на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии. *Практическая онкология*. 2011; 12(3): 136—45.
- Оганов В.С., Новиков В.Е., Кабицкая О.Е. и др. Остеопороз — медико-социальная проблема: патогенетические факторы и совершенствование диагностики. *Технологии живых систем*. 2008; 5(5—6): 22—30.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия постменопаузального остеопороза. *Клиническая фармакология и терапия*. 1996; (1): 70—5.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1(3): 277—99.
- Кузьменко В.В., Фокин В.А., Маттис Э.Р. и др. Психологические методы количественной оценки боли. *Современная медицина*. 1986; (10): 44—88.

REFERENCES

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Malignant Neoplasms in Russia in 2013 (Morbidity and mortality)*. Moscow; 2015; 10, 16. (in Russian)
- Coleman R.E., Abrahamson P.A., Hadji P. *Handbook of Cancer-Related Bone Disease*. 2010.
- Semiglazov V.F., Semiglazov V.V., Paltuev R.M. Biological basis of planning treatment of breast cancer. *Vrach*. 2012; (11): 2—4. (in Russian)
- Tilman D.R. et al. Osteoporosis: Now and the future. *Lancet*. 2011; 377: 1276—87.
- Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013; (14): 1269—77.
- Perevodchikova N.I., Stenina M.B., Eds. *Dosage Breast Cancer Therapy*. Moscow: Practice; 2014: 181—207. (in Russian)
- Snegovoy A.V. The problem at the background of osteoporosis and antiandrogenic antiandrogenic therapy. *Prakticheskaya onkologiya*. 2011; 12(3): 136—45. (in Russian)
- Oganov V.S., Novikov V.E., Kabitskaya O.E. et al. Osteoporosis — medical and social problem: pathogenetic factors and improved diagnostics. *Technologii zhyvykh sistem*. 2008; 5(5—6): 22—30. (in Russian)
- Shvarts G.Ya. Pharmacotherapy of postmenopausal osteoporosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 1996; (1): 70—75. (in Russian)
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975; 1(3): 277—99.
- Kuz'menko V.V., Fokin V.A., Mattisse E.R. et al. Psychological methods of quantifying pain. *Sovremennaya meditsina*. 1986; (10): 44—88. (in Russian)

Поступила 29.01.16
Принята к печати 25.02.16