



А.Д. Колтакова¹, А.М. Ли́ла^{1,2}, А.А. Феденко³

Спектр скелетно-мышечной патологии у онкологических пациентов

¹ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», Москва

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

³МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Цель исследования. Изучить структуру скелетно-мышечной патологии у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии по поводу злокачественного новообразования.

Материалы и методы. Мы обследовали на наличие скелетно-мышечной патологии 140 пациентов (средний возраст $55,4 \pm 13,0$ лет), получающих лекарственную противоопухолевую терапию по поводу злокачественного солидного новообразования. Выявленная скелетно-мышечная патология была классифицирована и описана в зависимости от ее этиологии.

Результаты. У 113 (81 %; 95 % ДИ: 73–86 %) пациентов присутствовали различные скелетно-мышечные проявления, которые включали в себя боль в суставах у 83 (59,3 %) пациентов, у 14 (10 %) — в мышцах, у 14 (10 %) — в костях, у 7 (5 %) — скованность в суставах более 30 мин. по утрам, у 19 (13,6%) — припухание в области суставов, у 38 (27 %) — боль в спине. У 55 (39,3 %; 95 % ДИ: 32–48 %) обследованных пациентов скелетно-мышечная патология была ассоциирована с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией и проявлялась, в том числе, острым таксан-индуцированным болевым синдромом у 24 пациентов, у 13 — постхимиотерапевтическими артритами/артралгиями, у 6 — скелетно-мышечными иммуноопосредованными осложнениями терапии ингибиторами контрольных точек, у 6 — артропатией, ассоциированной с препаратами, подавляющими действие половых гормонов. У 24 (17,1 %, 95 % ДИ: 12–24 %) обследованных пациентов скелетно-мышечная патология была обусловлена неопластическим ($n = 21$) или паранеопластическим процессами ($n = 3$), еще 57 (40,7 %; 95 % ДИ: 33–49 %) пациентов имели проявления, не связанные с проводимой противоопухолевой терапией, неоплазией или паранеоплазией.

Заключение. Скелетно-мышечная патология у онкологических пациентов гетерогенна

и представляет собой отдельную недостаточно изученную проблему. Это диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение клинических форм различных типов скелетно-мышечной патологии, особенностей их течения, влияния на исходы противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов. Кроме того, необходима разработка эффективных методов лечения изучаемых состояний, что возможно только при совместной работе онкологов и ревматологов.

Ключевые слова: онкология; скелетно-мышечная патология; иммунотерапия; гормонотерапия; химиотерапия; ревматические заболевания

Для цитирования: Колтакова А.Д., Ли́ла А.М., Феденко А.А. Спектр скелетно-мышечной патологии у онкологических пациентов. Вопросы онкологии. 2023;69(3):508–515. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-508-515

Введение

Злокачественные солидные новообразования представляют собой большую разнородную группу опухолей, развивающихся из клеток различных органов [1]. Онкологические болезни, одновременно с основным заболеванием, могут иметь скелетно-мышечные проявления, такие как: боль, скованность, мышечная слабость и др., являющиеся признаком самостоятельной скелетно-мышечной патологии (СМП), носящие неопластический и паранеопластический характер или ассоциирующиеся с проводимым лечением.

Несмотря на то, что СМП широко распространена среди населения всех стран [2], а ее наличие может значительно ухудшать качество жизни за счет боли и развития функциональных нарушений [3], структура ее у онкологических пациентов не изучена. В то же время эта проблема привлекает все большее внимание, что связано с растущим числом сообщений о скелетно-мышечных осложнениях противоопухолевой терапии.

В частности, химиотерапия может ассоциироваться с развитием постхимиотерапевтических артритов/артралгий, остеонекрозов, остеопороза [4, 5] и острого таксан-индуцированного болевого синдрома [6].

Терапия ингибиторами контрольных точек может сопровождаться развитием скелетно-мышечных иммуноопосредованных нежелательных явлений, в числе которых могут быть артралгии, миалгии, иммуноопосредованный артрит, миоцит, а также синдром, подобный ревматической полимиалгии [7].

Гормонотерапия рака молочной железы (РМЖ) тесно ассоциирована с развитием остеопороза, а при применении ингибиторов ароматазы в 20–73 % случаев сопровождается развитием артралгий [8].

Основное представление о большинстве из перечисленных патологий было получено при описании скелетно-мышечных нежелательных явлений в рандомизированных клинических исследованиях и на основе спорадических случаев развития ревматических заболеваний у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, что имеет свои ограничения. В результате чего получить представление о месте скелетно-мышечных осложнений противоопухолевой терапии в структуре СМП у онкологических пациентов, а также о клинической характеристике этих состояний на основании литературных данных невозможно.

Целью данного исследования явилось изучение структуры СМП у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии по поводу злокачественного новообразования.

Материалы и методы

Ревматологом была обследована выборка из 140 пациентов, проходящих лечение в дневном стационаре отдела лекарственного лечения опухолей МНИОИ имени П.А. Герцена во временном периоде в 6 мес. Все пациенты были старше 18 лет (средний возраст $55,4 \pm 13,0$ лет; 46 (33 %) мужчин) и имели верифицированный диагноз злокачественного новообразования одной из 20 локализаций, чаще всего — молочной железы ($n = 44$; 31,4 %), и получали различную противоопухолевую терапию (табл. 1).

У всех пациентов собирались жалобы на наличие боли, скованности, деформации и деформации суставов (включая припухание), в том числе в анамнезе, оценивалась характеристика болевого синдрома. Также проводился ревматологический осмотр, заключающийся в оценке наличия болезненных и припухших суставов, болезненных энтезисов, сухожилий, мышц (включая триггерные точки).

Для оценки выраженности болевого синдрома была использована стандартная визуальная аналоговая шкала (ВАШ) боли, представляющая из себя отрезок длиной в 10 см, начало которого соответствует отсутствию болевого ощущения, а конечная точка — нестерпимой боли. Пациентам предлагалось сделать на шкале отметку, соответствующую их восприятию боли. Результаты были измерены сантиметровой линейкой и округлены до целого значения.

Таблица 1. Локализация опухоли и типы противоопухолевой терапии (n = 140)

Локализация опухоли	n (%)
Молочная железа	44 (31,4)
Кишечник (все отделы)	18 (12,9)
Яичники	13 (9,3)
Желудок	11 (7,9)
Легкие	9 (6,4)
Матка (включая шейку матки и эндометрий)	6 (4,3)
Предстательная железа	6 (4,3)
Мочевой пузырь	5 (3,6)
Меланома	4 (2,9)
Ротоглотка	3 (2,1)
Опухоль невыясненной первичной локализации	3 (2,1)
Кость	3 (2,1)
Мышцы	3 (2,1)
Печень	2 (1,4)
Надпочечники	2 (1,4)
Почки	2 (1,4)
Забрюшинное пространство	2 (1,4)
Поджелудочная железа	2 (1,4)
Слюнная железа	1 (0,7)
Яичко	1 (0,7)
Противоопухолевая терапия	
Химиотерапия	123 (87,9)
Ингибиторы микротрубочек (таксаны)	53 (37,9)
Алкилирующие агенты	77 (55)
Антибактериальные препараты	28 (20)
Антиметаболиты	49 (35)
Другие противоопухолевые препараты	22 (15,7)
Таргетная терапия	18 (12,9)
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (цетуксимаб)	2 (1,4)
Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста 2 типа (трастузумаб, пертузумаб)	8 (5,7)
Ингибиторы рецептора фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, афлиберцепт)	8 (5,7)
Иммунотерапия	14 (10)
Ингибиторы PD-1	7 (5)
Ингибиторы PDL-1	7 (5)
Препараты, ингибирующие действия половых гормонов	12 (8,5)
Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона	7 (5)
Ингибиторы ароматазы	3 (2,1)
Антиандрогены	3 (2,1)
Антиэстрогены	1 (0,7)

Для установления причины СМП анализировались данные лабораторно-инструментального обследования, проведенных в зависимости от индивидуальных показаний и согласия пациента: позитронно-эмиссионной томографии/ компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, остеосцинтиграфии, компьютерной томографии, рентгенологического обследования, ультразвукового обследования (включая пораженные суставы), патоморфологического исследования, общего анализа крови, скорости оседания эритроцитов, биохимического анализа крови, включая данные уровня мочевой кислоты, иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи, иммунологический анализ сыворотки крови с определением антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2, ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду, С-реактивного белка. Также анализировались данные консультаций узких специалистов (неврологов, эндокринологов). Наблюдение за пациентами проводилось до окончания текущего курса противоопухолевой терапии.

При наличии данных о метастазировании или непосредственном прорастании опухоли в скелетные мышцы, кости, а также в прилежащие структуры и совпадении локализации болевого синдрома с этим поражением, а также уменьшении скелетно-мышечных проявлений при успешном противоопухолевом лечении, СМП принималась как ассоциированная с неоплазией.

При наличии скелетно-мышечных проявлений, дебютировавших до проведения противоопухолевой терапии и обусловленной опосредованным влиянием опухоли, в том числе с типичными клиническими проявлениями, уменьшающимися при успешном противоопухолевом лечении, СМП принималась как паранеопластическая.

При наличии данных о возникновении/обострении СМП после начала/возобновления лекарственной противоопухолевой терапии для установления степени достоверности причинно-следственной взаимосвязи развития СМП с проводимой терапией (определенная, вероятная, возможная или сомнительная) применялся алгоритм Наранжо [9]. СМП с определенной, вероятной и возможной степенями взаимосвязи развития с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией принималась как ассоциированная с лекарственной противоопухолевой терапией.

СМП с сомнительной причинно-следственной взаимосвязью согласно алгоритму Наранжо, а также развившаяся до развития противоопухолевой терапии и не имеющая связи с непосредственным или опосредованным наличием опухоли в организме пациента, принимались нами как идиопатическая. Диагноз дифференцированной ревматической патологии устанавливался в соответствии с действующими валидными диагностическими или классификационными критериями соответствующего заболевания.

Выявляемая СМП ранжировалась по степени тяжести согласно классификатору нежелательных явлений СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0 (опубликован в 2017 г.) [10].

Анализ данных заключался в выделении и описании основных клинических форм СМП. Статистическая обработка данных включала в себя описание количественных переменных при помощи медианы с указанием нижнего и верхнего квартиля; качественных переменных — с указанием абсолютного количества и доли объектов в выборке, имеющих изучаемый признак 95 % доверительного интервала (ДИ) по методу Уилсона; использования точного критерия Фишера, V-Крамера и отношение шансов с указанием 95 % ДИ.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 10 от 03.06.2021). Все больные заполнили информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования

У 113 (81 %; 95 % ДИ: 73–86 %) из 140 обследованных пациентов в период противоопухолевого лечения имелись различные скелетно-мышечные проявления, которые включали в себя боли в суставах — у 83 (59,3 %) пациентов, у 14 (10 %) — боли в мышцах, у 14 (10 %) — боли в костях, у 7 (5 %) — скованность в суставах более 30 мин. по утрам, у 19 (13,6 %) — припухание в области суставов. Кроме того, в процессе терапии у 38 (27 %) пациентов отмечалась боль в спине, которая в двух случаях носила воспалительный характер.

Локализовались скелетно-мышечные проявления чаще всего в области коленных ($n = 61$; 54 %), голеностопных ($n = 43$; 38 %), плечевых ($n = 36$; 32 %) суставов и поясничного отдела позвоночника ($n = 38$; 34 %).

У части пациентов СМП носила транзиторный характер и непосредственно на момент осмотра ревматологом ее проявления присутствовали только у 71 (50,7 %) пациента, и были представлены припуханием суставов ($n = 19$; 13,5 %), болезненностью суставов ($n = 41$; 29,3 %), энтезитом ($n = 34$; 24,3 %) и тендинитом ($n = 29$; 20,7 %). Также в одном случае деформация пальцев кистей соответствовала проявлениям гипертрофической остеоартропатии.

Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с проводимой противоопухолевой терапией. У 55 (39,3 %; 95 % ДИ: 32–48 %) обследованных пациентов была выявлена СМП, ассоциированная с проводимой лекарственной противоопухолевой терапией. Скелетно-мышечные проявления у этих пациентов включали в себя артралгии, миалгии, оссалгии и скованность в суставах, которые у части пациентов носили транзиторный характер. Степень достоверности причинно-следственной взаимосвязи между дебютом СМП и противоопухолевой терапией при применении алгоритма Наранжо определялась у 34 из них как достоверная, у 7 — как вероятная, у 14 — как возможная.

Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с химиотерапией. Из 123 пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, у 37 (30,1 %; 95 % ДИ: 22,7–38,7 %) мы обнаружили скелетно-мышечные проявления, которые можно было связать с проводимой терапией.

Острый таксан-индуцированный болевой синдром. Чаще всего мы наблюдали феномен острого таксан-индуцированного болевого синдрома, который диагностировался у 24 (45 %; 95 % ДИ: 33–59 %) из 53 пациентов, получающих препараты из группы таксанов. Так он развился у 20 (56 %; 95 % ДИ: 39–72 %) из 36 пациентов, получающий терапию паклитак-

селем; у 4 (24 %; 95 % ДИ 3–43 %) из 17 пациентов, получающих терапию доцетакселом, и ни у одного из двух пациентов, получающих терапию nab-паклитакселом. При этом наиболее тесно с развитием острого таксан-индуцированного болевого синдрома было связано применение паклитаксела: шанс его развития у этих пациентов был в 4,1 раза выше (95 % ДИ: 1,11–14,9), чем у тех, кто получал терапию доцетакселом и nab-паклитакселом ($p = 0,025$; $V = 0,300$).

Во всех случаях острый таксан-индуцированный болевой синдром отличался острым началом в первые дни после каждой инфузии препарата и дальнейшим постепенным регрессом симптомов. Длительность острого таксан-индуцированного болевого синдрома отличалась стабильностью у каждого отдельного больного, с медианой 3 [2,5; 3,5] дня, при этом минимальная продолжительность болевого эпизода длилась одни сутки, максимальная — 8 сут.

У большинства таких пациентов боль была симметричной и локализовалась в нижних конечностях: у 16 (67 %) пациентов в области коленных суставов, у 14 (58 %) — в области голеней и у 10 (42 %) — в области бедер и тазобедренных суставов. У 3 (13 %) пациентов отмечалась диффузная боль во всем теле. Пациенты характеризовали боль следующим образом: 12 (50 %) пациентов отмечали, что она беспокоила в большей степени в покое и по ночам и уменьшалась при умеренной физической нагрузке, у 9 (38 %) — боль была постоянной, у 3 (13 %) — только при нагрузке.

Несмотря на то, что острый таксан-индуцированный болевой синдром является транзиторным состоянием, у многих пациентов боль достигала выраженной интенсивности (медиана ВАШ боли была 7 [5; 8] см) и приводила к нарушению сна и бытовой деятельности. Как результат, у 9 (38 %) пациентов тяжесть патологии была оценена на 3 степень согласно градации STCAE v5.0 у 13 (54 %) — на 2 степень и только у 2 (8 %) — на 1.

Постхимиотерапевтический артрит/артралгия. Также были выявлены 13 (10,5 %; 95 % ДИ: 6,3–17,3 %) пациентов, у которых мы наблюдали развитие патологии суставов и периартикулярных тканей, связанные с проводимой химиотерапией. В том числе у 4 (5,6 %; 95 % ДИ: 3–17,9 %) из 53 пациентов, находящихся на терапии препаратами из группы таксанов, алкилирующих агентов — у 7 (7,7 %; 95 % ДИ: 4,5–17,6 %) из 77 пациентов, антибактериальных препаратов — у 4 (14,3 %; 95 % ДИ: 6,8–39,3 %) из 22 пациентов, антимаболических — у 4 (8,2 %; 95 % ДИ: 2,8–19,9 %) из

49 пациентов, других препаратов — у 6 (27 %; 95 % ДИ: 13–48,5 %) из 22 пациентов.

Стоит отметить, что выделение отдельных препаратов, провоцирующих поражение суставов, у большинства пациентов было затруднительно, в связи с большой долей комбинированной терапии. Так, например, мы выявили, что артрит/артралгии, ассоциированные с химиотерапией, развились у 30 % (95 % ДИ: 10,6–60,8 %) пациентов, получающих лечение по схеме FOLFIRI (фолиевая кислота + фторурацил + иринотекан). При этом артропатию можно было связать как с отдельными компонентами противоопухолевого лечения, так и их комбинацией.

Объективные скелетно-мышечные проявления у таких пациентов заключались в наличии болезненных ($n = 6$; 46 %), припухших ($n = 4$; 31 %) суставов, признаков тендинита ($n = 4$; 31 %) и энтезита ($n = 7$; 54 %), кроме того, 2 (15 %) пациента испытывали длительную утреннюю скованность в суставах. Практически у всех этих пациентов отмечалось прогрессирование СМП по ходу лечения и уменьшение проявлений после его окончания. Их выраженность была умеренной: у 7 пациентов она достигала 1 степени тяжести согласно STCAE v5.0, у 6 — 2 степени тяжести. Медиана ВАШ боли у этих пациентов была 3 [3; 6] см.

Иммуноопосредованные скелетно-мышечные осложнения. Иммуноопосредованные скелетно-мышечные осложнения на фоне терапии ингибиторами контрольных точек мы определили у 6 (43 %; 95 % ДИ: 21–67 %) из 14 пациентов, получавших препараты этой группы. В том числе у 2 (29 %) из 7 пациентов, получающих ингибиторы PD-1, и у 4 (57 %) из 7 пациентов, получающих ингибиторы PDL-1. У двух пациентов после первых инфузий препарата (ниволумаб и атезолизумаб) развились транзиторные синовит, теносиновит и симметричные артралгии мелких и крупных суставов. У одного пациента на фоне терапии ниволумабом развился периартрит коленных и голеностопных суставов. Еще у трех больных проведение иммунотерапии сопровождалось развитием полиартрита, который носил недифференцированный характер в двух случаях, и в одном случае фенотипически соответствовал ремитирующему серонегативному симметричному синовиту с отеком синдромом. Во всех случаях СМП была оценена на 2 степень тяжести по STCAE v5.0 и не потребовала коррекции противоопухолевого лечения. Медиана ВАШ боли у этих пациентов была 5 [4,25; 6,5] см.

Артропатия, ассоциированная с гормонотерапией. В целом у 6 (50 %; 95 % ДИ 25–74 %) из 12 пациентов, получающих препара-

ты, подавляющие действие половых гормонов, мы наблюдали поражение суставов, связанное с проводимым лечением. При этом мы наблюдали ее у 4 (57 %) из 7 пациентов, получающих препараты аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона и у 2 (67 %) из 3 пациентов, принимающих ингибиторы ароматазы.

Объективные скелетно-мышечные проявления у таких пациентов были представлены наличием болезненных ($n = 3$; 50 %), припухших ($n = 3$; 50 %) суставов, энтезитов ($n = 3$; 50 %), тендинитов ($n = 3$; 50 %) и длительной утренней скованностью в суставах ($n = 2$; 33 %). При этом в одном случае был выявлен полиартрит. Чаще всего у этих пациентов были поражены коленные ($n = 4$; 83 %), голеностопные ($n = 3$; 67 %) суставы и кисти ($n = 3$; 67 %). У половины этих пациентов мы установили 1 степень тяжести согласно СТСАЕ v5.0, у второй половины — 2 степени тяжести. Медиана ВАШ боли у этих пациентов была 4 [3; 6,5] см.

Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с сопроводительным лечением. У некоторых пациентов развитие СМП было связано с проведением сопроводительной терапии или медицинскими манипуляциями, и чаще ассоциировалось с применением препаратов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, что проявлялось у 7 пациентов транзиторными симметричными оссалгиями и артралгиями, длительностью около суток, 2–3 степени тяжести согласно СТСАЕ v5.0.

Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с неоплазией. У 21 (15 %; 95 % ДИ: 10–22 %) из обследованных пациентов были выявлены скелетно-мышечные проявления, обусловленные неоплазией. В частности, у 13 (62 %) из 21 пациента с первичной опухолью кости или метастазированием в скелет присутствовали скелетно-мышечные боли. Характер болевого синдрома у этих пациентов был различным: в 6 случаях в соответствовал механическому ритму, в 4 случаях отмечались эпизодические боли, не связанные с нагрузкой, преимущественно в дневное время суток, в одном случае отмечались боли воспалительного ритма в поясничном отделе позвоночника, и в двух — боли носили постоянный «изматывающий» характер с эпизодами «прострелов» по всему телу, не купировались нестероидными противовоспалительными препаратами и наркотическими анальгетиками, что является характерным для распространенного поражения костной ткани опухолью [11]. У остальных пациентов болевой синдром был связан с метастатическим поражением мышц, лимфатических узлов и нервных сплетений. Медиана

ВАШ боли у этих пациентов была 6 [2,5; 7] см. У 10 пациентов была установлена 2 степень тяжести согласно СТСАЕ v5.0, 3 степень — у 3 пациентов, 1 степень — у 8 пациентов.

Скелетно-мышечные проявления, ассоциированные с паранеоплазией. У 3 (15 %; 95 % ДИ: 0,5–6,4 %) пациентов была выявлена скелетно-мышечная патология, ассоциированная с паранеопластическим процессом. У двух пациентов скелетно-мышечные проявления были связаны с поражением надпочечников. В одном случае у пациента с гормон-продуцирующей опухолью надпочечника развился синовит голеностопных и коленных суставов. Во втором случае у пациента с метастазом в единственном надпочечнике развились скелетно-мышечные боли, связанные с синдромом Аддисона. Также мы диагностировали один случай гипертрофической остеоартропатии у пациента с раком легкого. У двух пациентов СМП соответствовала 1 степени тяжести, у одного — 2 степени согласно СТСАЕ v5.0.

В подавляющем большинстве случаев проведение противоопухолевой терапии приводило к уменьшению или купированию скелетно-мышечных проявлений, связанных с неоплазией или паранеоплазией.

Скелетно-мышечная патология, не связанная с онкопатологией или ее лечением. У 57 (40,7 %; 95 % ДИ: 33–49 %) пациентов мы выявили скелетно-мышечные проявления, которые не были связаны с проводимой противоопухолевой терапией, неоплазией или паранеоплазией. В большинстве случаев ($n = 31$) это были периартикулярные проявления (энтезиты, тендиниты), неспецифическая боль в спине ($n = 31$), а также остеоартрит ($n = 12$) и ревматоидный артрит ($n = 2$). У большинства пациентов скелетно-мышечные проявления были маловыраженными: медиана ВАШ боли у них составляла 3 [2; 3] см, а 3 степень тяжести была установлена только пациентке с нелеченым ревматоидным артритом, в то время как у большинства других пациентов была установлена 1–2 степени тяжести СМП. Идиопатическая СМП отличалась отсутствием динамики в период противоопухолевой терапии.

Структура скелетно-мышечной патологии у пациентов, находящихся в процессе лекарственной терапии злокачественных солидных новообразований. На представленной диаграмме Венна (рис. 1) видно, что у большинства обследованных больных ($n = 91$; 80,5 %) в период противоопухолевой терапии наблюдался только 1 тип СМП. Однако часть пациентов ($n = 22$; 19,5 %) этот промежуток времени имела скелетно-мышечные проявления, обусловленные различными причинами.

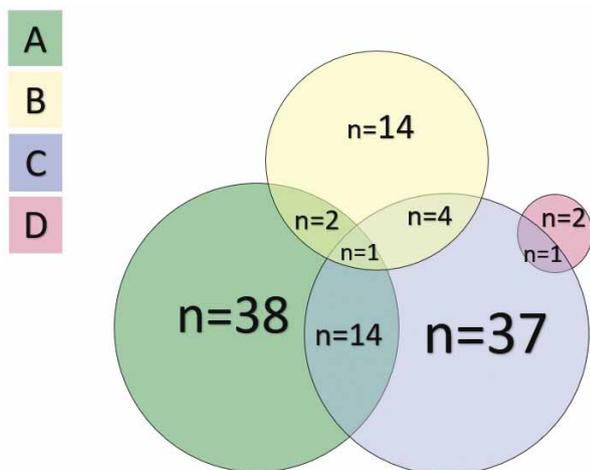


Рис. 1. Спектр скелетно-мышечной патологии в зависимости от ее этиологии у пациентов, получающих лекарственную терапию по поводу злокачественного солидного новообразования (n = 113).

Примечания: А (зеленый) — пациенты со скелетно-мышечной патологией, ассоциированной с противоопухолевой терапией (n = 55); В (желтый) — пациенты с наличием неоплазии/паранеоплазии (n = 21); С (синий) — пациенты с идиопатической скелетно-мышечной патологией (n = 57); D (розовый) — пациенты с паранеопластической скелетно-мышечной патологией (n = 3)

Так, например, 1 пациентка на протяжении противоопухолевого лечения испытывала скелетно-мышечные боли, связанные с метастазированием РМЖ в позвоночник (постепенно купировавшиеся в процессе терапии), острый таксан-индуцированный болевой синдром после введения паклитаксела, а также развившиеся за годы до онкозаболевания и не изменившиеся в ходе противоопухолевой терапии, проявления остеоартрита коленных суставов.

Еще у 14 пациентов с идиопатической СМП (чаще всего остеоартрит и недифференцированные периартикулярные воспалительные изменения) в процессе терапии развивался острый таксан индуцированный болевой синдром (n = 10), болевой синдром, связанный с применением препаратов гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (n = 3) и транзиторные симметричные теносиновит, синовит и артралгии при применении иммунотерапии (n = 1). При этом у таких пациентов клинические проявления и локализация СМП, ассоциированной с противоопухолевой терапией, не соотносились с идиопатической.

Также 5 пациентов с идиопатической СМП (остеоартрит, миофасциальный болевой синдром) имели неопластические (n = 4) и паранеопластические (n = 1) проявления.

Еще 2 пациента с метастатическим поражением скелета столкнулись также с острым таксан-индуцированным болевым синдромом (n = 1) и артритом, ассоциированным с применением ингибитора артротаза (n = 1).

Обсуждение

Целью данного пилотного исследования была актуализация проблемы СМП у онкологических больных. Проведенная нами работа позволила структурировать различные типы СМП у пациентов, получающих лекарственную противоопухолевую терапию.

Важно подчеркнуть, что у 39,3 % (95 % ДИ: 32-48 %) из обследованных пациентов в процессе лечения развилась СМП, ассоциированная с проводимой терапией. У этих больных чаще всего возникали скелетно-мышечные осложнения химиотерапии. В то же время это одна из наименее изученных проблем: наибольшее внимание в научной литературе уделено иммуноопосредованным осложнениям терапии ингибиторами контрольных точек и скелетно-мышечным осложнениям гормонотерапии РМЖ, и только единичные работы посвящены СМП, связанной с химиотерапией. Кроме того, для большинства перечисленных состояний не определена четкая характеристика и отсутствуют общепринятые протоколы лечения. При этом, например, как в случае развития артралгий, ассоциированных с гормонотерапией РМЖ, СМП может привести к отказу пациента от проводимого противоопухолевого лечения [12].

Наше исследование имеет ограничения, связанные с небольшим размером выборки и рядом организационных и логистических особенностей лечения онкологических больных. Так среди обследованных нами больных оказалось мало получающих таблетированные противоопухолевые препараты, что связано с особенностями их назначения (вне дневного стационара). В частности, большинство пациенток с РМЖ — наиболее распространенным видом рака, после проведения адъювантной и неoadъювантной химиотерапии получают таблетированную эстроген-депривационную терапию, которая, в свою очередь, ассоциируется с высокой частотой развития болей в суставах и системного остеопороза.

Также мы не встретили в нашей выборке случаев патологических переломов и остеонекрозов, что бывает при длительной лекарственной противоопухолевой терапии, в том числе препаратами, ингибирующими действие половых гормонов, глюкокортикоидами, антимаболитами и алкилирующими агентами, а также у пациентов, перенесших лучевую терапию.

Заключение

Таким образом, СМП у онкологических пациентов гетерогенна и представляет собой отдельную недостаточно изученную проблему. Это

диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение клинических форм различных типов СМП, особенностей их течения, влияния на исходы противоопухолевой терапии и качество жизни пациентов. Кроме того, необходима разработка эффективных методов лечения изучаемых состояний, что возможно только при совместной работе онкологов и ревматологов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках научной темы № АААА-А19-119021190148-3. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов

Колтакова А.Д. — участие в разработке дизайна исследования, набор пациентов, обработка и интерпретация полученных результатов, написание статьи;

Лила А.М. — участие в разработке дизайна исследования, интерпретация полученных результатов, утверждение окончательной версии статьи;

Феденко А.А. — участие в разработке дизайна исследования, утверждение окончательной версии статьи.

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю., Агеева Л.И и др. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник. Москва. 2019:170 [Shapoval IN, Nikitina SY, Ageeva LI, Federal State Statistics Service (Rosstat). Health Care in Russia 2019. Statistical collection. Moscow. 2019:170 (In Russ.)].
2. Cieza A, Causey K, Kamenov K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006–2017. doi:10.1016/S0140-6736(20)32340-0.
3. Picavet HS, Hoeymans N. Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(6):723-729. doi:10.1136/ard.2003.010769.
4. Wustrack R, Rao SS, Morris CD. Musculoskeletal effects of cancer and cancer treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(16):e716–e728. doi:10.5435/JAOS-D-18-00491.
5. Almoallim H, Abdulaziz S, Fallatah E, et al. Clinical characteristics and outcomes of cancer patients with post-chemotherapy arthritis: a retrospective case series report. *Open Access Rheumatol*. 2017;9:111–116. doi:10.2147/OARRR.S134816.

6. Fernandes R, Mazzarello S, Hutton B, et al. Taxane acute pain syndrome (TAPS) in patients receiving taxane-based chemotherapy for breast cancer—a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(8):3633–3650. doi:10.1007/s00520-016-3256-5.
7. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751–1763. doi:10.1002/acr.23177.
8. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, et al. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1673–1686. doi:10.1007/s00520-017-3613-z.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45. doi:10.1038/clpt.1981.154.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017;155. Available from: <http://ctep.cancer.gov>.
11. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain*. 1997;69(1-2):1–18. doi:10.1016/s0304-3959(96)03267-8.
12. Chim K, Xie SX, Stricker CT, et al. Joint pain severity predicts premature discontinuation of aromatase inhibitors in breast cancer survivors. *BMC Cancer*. 2013;13:401. doi:10.1186/1471-2407-13-401.

Поступила в редакцию 20.12.2022
 Прошла рецензирование 06.03.2023
 Принята в печать 20.04.2023

A.D. Koltakova¹, A.M. Lila^{1,2}, A.A. Fedenko³

Spectrum of musculoskeletal manifestations in cancer patients

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, the Russian Federation

²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Aim. To investigate the structure of musculoskeletal disorders (MDs) in patients undergoing anticancer drug therapy.

Materials and methods. 140 cancer patients (mean age 55.4 ± 13.0 years), receiving anticancer drug therapy, were examined for the presence of MDs. The identified MDs were classified and described depending on their etiology.

Results. Various musculoskeletal manifestations were present in 113 (81 %; 95 % CI: 73-86 %) patients, including joint pain in 83 (59.3 %) patients, muscle pain in 14 (10 %), bone pain in 14 (10 %), morning stiffness in joints lasting more than 30 minutes in 7 (5 %) patients, joint swelling in 19 (13.6 %) patients, and back pain in 38 (27 %) patients. In 55 (39.3 %; 95 % CI: 32-48 %) of the examined patients, MDs was associated with the ongoing anticancer drug therapy, including acute taxane-induced pain syndrome in 24 patients, post-chemotherapy arthritis/arthralgia in 13 patients, musculoskeletal immune-related adverse events of checkpoint inhibitor

therapy in 6 patients, arthropathy associated with sex hormone suppression in 6 patients. In 24 (17.1 %, 95 % CI: 12–24 %) of the examined patients, MDs was related to neoplastic (n = 21) or paraneoplastic processes (n = 3), while 57 (40.7 %, 95 % CI: 33–49 %) patients had MDs unrelated to ongoing anticancer therapy, neoplasia, or paraneoplasia.

Conclusion. MDs in cancer patients is heterogeneous and represents a separate and understudied problem. Therefore, the additional research is required to study the clinical forms of various types of MDs, their course, the impact on the outcomes

of anticancer therapy, and the quality of life of patients. In addition, the development of effective guidelines for treating these conditions is necessary, which is only possible through the joint work of oncologists and rheumatologists.

Keywords: oncology; musculoskeletal disorders; immunotherapy; hormone therapy; chemotherapy; rheumatic disorders

For citation: Koltakova AD, Lila AM, Fedenko AA. Spectrum of musculoskeletal manifestations in cancer patients. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(3):508–515. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-508-515

Сведения об авторах

Колтакова Анастасия Дмитриевна, врач ревматолог, мл. науч. сотр. лаборатории «Системного склероза» ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; eLibrary SPIN-код: 1822-2475, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>, Koltakova.a.d@gmail.com.

Лила Александр Михайлович, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; заведующий кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1; eLibrary SPIN-код 7287-8555, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>.

Феденко Александр Александрович, д-р мед. наук, заведующий отделом лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3; eLibrary SPIN-код 9847-7668, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>.

Koltakova Anastasia Dmitrievna, MD, Rheumatologist, Junior Researcher, Laboratory of Systemic Sclerosis», V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia, email: koltakova.a.d@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>; eLibrary SPIN-code: 1822-2475.

Lila Aleksandr Mikhaylovich, DSc (Med.), Prof., Corresponding member of the RAS, Director of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1, bld. 1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; eLibrary SPIN-code: 7287-8555.

Fedenko Aleksandr Alexandrovich, DSc (Med.), Head of the Department of Anticancer Drug Treatment, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>, eLibrary SPIN-code: 9847-7668.