

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-38

**Цитирование:** Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 38

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

**Коллектив авторов:** Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю.

**Ключевые слова:** остеомодифицирующие агенты, метастазы в костях, остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносумаб, гиперкальциемия

К патологии костной ткани у онкологических больных относят остеопороз, т. е. потерю костной массы на фоне противоопухолевой лекарственной терапии и метастатическое поражение костей при распространенном опухолевом процессе.

Остеопороз — системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. Факторами риска развития остеопороза являются возраст >65 лет, антигормональная терапия при лечении рака, прием стероидов, ранняя менопауза, курение и др.

Метастазирование в кости осуществляется гематогенным путем: при попадании в костную ткань опухолевых клеток происходит их колонизация при участии факторов костной микросреды с образованием опухолевых очагов.

## 1. ПОТЕРЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ — ОСТЕОПОРОЗ

### 1.1. Эпидемиология

Остеопорозом страдает около 10% населения планеты. Судить о распространенности этого заболевания в России невозможно: регистры пациентов отсутствуют, часто больные с малотравматичными переломами не обращаются в медицинские учреждения, «дособытийной» диагностики практически нет.

У онкологических пациентов риск развития остеопороза повышен. Этому способствует противоопухолевая терапия, снижающая уровень половых гормонов: гормон-депривационная терапия при раке предстательной железы (РПЖ), овариальная супрессия и гормонотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) при раке молочной железы (РМЖ).

Основным осложнением остеопороза являются переломы, которые возникают при минимальной травме. В большинстве случаев диагноз остеопороза устанавливается только после случившегося перелома. Наиболее типичны переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Заподозрить остеопороз можно по следующим клиническим признакам: уменьшение роста на 2 см за год, увеличение грудного кифоза, боли в спине; при этом не отмечается неврологического дефицита.

## 1.2. Этиология и патогенез

ИА, назначаемые при РМЖ, ингибируют конверсию андрогенов в эстрогены, что приводит к снижению уровня эстрогенов и ускоренной резорбции костной ткани. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза, применяемые при РМЖ и РПЖ, активируют специфические рецепторы гипофиза и снижают секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что лимитирует продукцию тестостерона и эстрадиола.

Депривация эстрогенов у женщин с РМЖ приводит к уменьшению МПКТ и увеличению частоты возникновения переломов костей на 40–50%.

## 1.3. Диагностика

Диагноз остеопороза устанавливается в результате проведения денситометрии (двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии — ДЭРА), при которой исследуется МПКТ в области поясничных позвонков и проксимального отдела бедра с определением Т-показателя (норма  $\geq -1$ ).

Уровень Т-показателя от  $-1$  до  $-2,5$  характеризуется как остеопения. При Т-показателе  $\leq -2,5$  состояние определяется как остеопороз. Проведение денситометрии рекомендовано всем женщинам перед назначением ИА, далее — ежегодно.

Для оценки риска переломов Всемирной организацией здравоохранения рекомендован онлайн-калькулятор FRAX, который доступен в качестве бесплатного ресурса в Интернете (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>). FRAX подходит как для женщин, так и для мужчин и рассчитывает индивидуальный 10-летний риск низкотравматического перелома с наличием данных о МПКТ или без них. Однако, полагаться на результат FRAX у онкологических больных с гормонозависимыми опухолями нельзя, поскольку анкета не содержит таких облигатных факторов развития остеопороза как прием ИА или аналогов ГРГ гипофиза.

## 1.4. Лечение

Для лечения потери МПКТ и предотвращения риска переломов применяются бисфосфонаты и деносумаб (таб. 1).

**Таблица 1.** Препараты, применяемые для профилактики и лечения остеопороза.

Препарат	Режим применения
Золедроновая кислота	4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев
Деносуаб	60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев
Ибандроновая кислота	150 мг внутрь 1 раз в месяц
Алендроновая кислота	70 мг внутрь 1 раз в неделю

Показаниями для назначения профилактической антирезорбтивной терапии являются Т-показатель  $<-2$ , определенный при помощи денситометрии, или наличие любых двух из следующих факторов риска:

- Т-показатель  $<-1,5$ ;
- возраст  $>65$  лет;
- ИМТ  $<24$ ;
- курение;
- перелом костей в возрасте после 50 лет;
- переломы шейки бедра в семейном анамнезе;
- прием глюкокортикоидов более 6 месяцев.

Пероральное применение бисфосфонатов характеризуется меньшей комплаентностью, нежели парентеральное. При этом нередко гастроинтестинальные осложнения в виде тошноты, эзофагита, диареи, что требует от пациента тщательного соблюдения правил приема: таблетку необходимо принять утром натощак за 30–60 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая 200 мл чистой воды; при этом запрещено принимать горизонтальное положение в течение как минимум 60 минут.

Наиболее оптимальными режимами для лечения и профилактики остеопороза, индуцированного противоопухолевым лечением, являются:

- золедроновая кислота 4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев;
- деносуаб 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев.

Оптимальный период применения составляет 2–5 лет под контролем денситометрии.

### Особые указания

При назначении противоопухолевого лечения, которое неблагоприятно влияет на здоровье костей (ИА, аналоги ГРГ гипофиза, глюкокортикостероиды), рекомендуется информировать пациентов о риске развития остеопороза и рекомендовать диету, обогащенную кальцием, умеренные физические тренировки, дополнительный прием витамина D.

В случае применения деносуаба следует помнить о синдроме «рикошетного остеопороза» после его отмены. Поэтому при прекращении терапии деносуабом для уменьшения риска переломов позвонков необходимо рассмотреть вопрос о терапии бисфосфонатами, оптимальным является однократное введение золедроновой кислоты 4 мг.

## 2. МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

Процесс метастазирования опухоли чрезвычайно сложен и изучен лишь частично. Известно, что в образовании метастатического очага в костной ткани участвуют как диссеминированные опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Опухолевые клетки, находясь в костном микроокружении, продуцируют ряд цитокинов и факторов роста, которые стимулируют остеобласты на выработку лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK-L). При соединении RANK-L с рецепторами на поверхности еще незрелых остеокластов, происходит их созревание, активация и ускорение резорбции костной ткани. В то же время в процессе рассасывания кости высвобождаются биологически активные вещества, которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию самих опухолевых клеток. Таким образом, создается самоподдерживающийся порочный круг костной резорбции.

### 2.1. Эпидемиология

Метастатическое поражение костей находится на третьем месте по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени. Метастазы в костях чаще всего наблюдаются при РМЖ (70%), РПЖ (85%), раке легкого (40%) и почек (40%), а также при множественной миеломе (95%).

Поражение костей резко ухудшает качество жизни онкологических больных (сопровождается болью, ограничением подвижности) и негативно сказывается на продолжительности жизни. Медиана общей выживаемости при наличии метастазов в костях: 6 месяцев при меланоме, 7 месяцев при раке легкого, 6–9 месяцев при раке мочевого пузыря, 12 месяцев при почечно-клеточном раке, 12–53 месяцев при раке простаты, 19–25 месяцев при раке молочной железы.

### 2.2. Классификация

При опухолевом поражении выделяют 3 основных типа деструкции костной ткани: литический, бластический и смешанный. Соответственно, условно различают 3 типа метастазов: остеолитические, остеобластические и смешанные:

- **Остеолитические метастазы** характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Именно этот тип характеризуется высокой частотой патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке щитовидной железы и, в большинстве случаев, рака молочной железы. Разрушение костной ткани преимущественно обусловлено активностью остеокластов и не является следствием прямого воздействия опухоли.
- **Остеобластические (склеротические) метастазы** характеризуются патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани может быть выше нормальных значений. Встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого. Механизм образования таких метастазов все еще недостаточно ясен.

- **Смешанные метастазы** характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов или наличием в метастазе как участков разряжения костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке.

Анализ результатов биопсийного материала показал, что не бывает истинных остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут параллельно в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

## 2.3. Диагностика метастазов в костях

### 2.3.1. Клиническая картина

Поражение костей у части онкологических пациентов может протекать бессимптомно. Наиболее характерной жалобой пациентов с поражением скелета является боль.

Метастазы наиболее часто поражают осевой скелет: позвоночник, кости таза. Прогрессирование метастатического процесса может приводить к скелетным осложнениям, к которым относятся патологический перелом, компрессия спинного мозга и гиперкальциемия, хотя последняя может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях. К скелетным событиям относят необходимость в проведении лучевой терапии (ЛТ) или хирургического вмешательства.

Как правило, скелетные осложнения ещё более усугубляют социальное функционирование больного, качество его жизни, резко повышают стоимость лечения и сокращают продолжительность жизни.

### 2.3.2. Физикальное обследование

Всем пациентам с установленным диагнозом поражения костей при ЗНО или с подозрением на него на врачебном приеме рекомендуется измерение роста и веса с определением индекса массы тела (ИМТ), проведение визуального осмотра, пальпаторного и перкуторного исследования костно-мышечной системы

При физикальном осмотре оценивают:

- целостность костных структур,
- симметричность парных костных структур,
- топическую локализацию боли (особенно в области позвоночника),
- наличие патологических симптомов в области костей (отек, гиперемия кожи, болезненность и т. п.).

### 2.3.3. Лабораторные исследования

Лабораторные тесты не используются в диагностике патологических изменений костей. При метастазах в костях может наблюдаться (но не является диагностическим критерием!) увеличение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови за счет активизации остеобластов и повышение уровня кальция в сыворотке крови.

В случае назначения ОМА необходимо определять уровень креатинина перед каждым введением препарата.

### 2.3.4. Инструментальные диагностические исследования

Кость — единственный орган, для оценки метастатического поражения которого имеются отдельные критерии ответа на лечение, основанные на характере восстановления и разрушения кости, а не на изменении объема опухоли. Оценить реакцию на лечение довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3–6 месяцев от начала лечения, а для полного созревания требуется около года.

Для более точной интерпретации необходима тщательная интеграция данных об изменениях костной ткани, полученных различными методами.

Трудности в дифференциальной диагностике могут возникнуть у пациентов с наличием дегенеративных заболеваний и остеопороза.

К диагностическим методам относят остеосцинтиграфию (радиоизотопное сканирование скелета), рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию с контрастированием (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

**Остеосцинтиграфия** — рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете (за исключением миеломной болезни), позволяющий в ряде случаев обнаружить метастазы в костях задолго до появления изменений на рентгенограммах.

При скintiграфии используется радиоактивный изотоп технеция —  $^{99m}\text{Tc}$  — маркер остеобластической активности и увеличения кровотока. Накапливаясь в участках с повышенной остеобластической активностью, меченные  $^{99m}\text{Tc}$  фосфаты включаются в кристаллическую структуру кости (гидроксиапатит) и позволяют визуализировать метастазы как «горячие очаги». Чувствительность остеосцинтиграфии находится в диапазоне от 86% до 92%, а специфичность — в диапазоне от 57% до 95%.

Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ или КТ. Использование остеосцинтиграфии для оценки ответа на терапию не рекомендуется.

**Рентгенография** — малочувствительный метод, поскольку способен распознать деструктивное поражение губчатой кости при размере очага  $>1$  см в диаметре в сочетании с потерей не менее 50% минеральной плотности. Около 20% видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4–6 месяцев. Рентгенография используется для первичного выявления остеолитических метастазов в губчатых костях (очаги повышенной фиксации РФП при скintiграфии) или при подозрении на метастазы в трубчатых костях. Не рекомендуется для оценки эффективности лекарственного лечения, за исключением метастазов в трубчатых костях. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм.

**Компьютерная томография (КТ)** — основной метод как диагностики, так и оценки эффективности лекарственного лечения метастазов в костях, может быть использован

для навигации при проведении биопсии очагов в костях. По данным мета-анализа, чувствительность КТ при метастазах в костях составила 72,9%, специфичность — 94,8%.

Метастатические очаги в костях оцениваются как «неизмеряемые» по критериям RECIST 1.1. Появление признаков остеосклероза литических метастазов следует расценивать как положительную динамику. Появление новых остеосклеротических участков также не должно классифицироваться как прогрессирование, поскольку склероз в области, которая ранее была «нормальной», может означать репарацию очага поражения, который присутствовал в начале лечения и был рентген-негативным.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** — высокочувствительный самостоятельный метод, который рекомендуется как для выявления метастазов в костях, так и для оценки эффективности в процессе лечения. МРТ используют для визуализации рентген-негативных очагов и минимальных изменений в костях. Является основным методом диагностики для больных с переломами позвонков и компрессией спинного мозга. Ограничения при проведении МРТ: наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимуляторы, слуховые протезы и стимуляторы, металлические протезы, искусственные клапаны сердца и др.). По данным мета-анализа, чувствительность МРТ при поражении костей составила 90,6%, специфичность — 95,4%.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) может являться методом первичной диагностики изменений в скелете при ряде опухолей (не используется при раке простаты). Изотоп  $^{18}\text{F}$ -ФДГ — неспецифичный для костной ткани РФП, не всегда позволяющий дифференцировать опухолевые и дистрофические изменения, особенно при малых размерах. Совмещение двух методов (ПЭТ/КТ) обеспечивает более высокую диагностическую ценность за счет увеличения разрешающей способности и более точной визуализации анатомических структур.

Использование ПЭТ и ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой в качестве самостоятельного метода оценки эффективности лекарственного лечения со стороны костных проявлений не рекомендуется. Тем не менее, если такая оценка проводится (например, при множественных метастазах в различных органах), рекомендуется использовать критерии PERSIST, и вывод о прогрессировании со стороны метастазов в скелете делать только при выявлении новых очагов в сочетании с повышением уровня накопления РФП на ПЭТ в прогрессирующем очаге по данным КТ. Критериями ПЭТ-ответа при солидных опухолях (по критериям PERCIST) является снижение метаболической активности на 30% и более максимально активного метастаза в кости.

Изолированное изменение активности накопления РФП в ранее имевшихся очагах может говорить об изменении соотношения остеолитических и остеобластических процессов, т. е. процессах репарации.

Согласно результатам ряда исследований, ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -холином и  $^{18}\text{F}$ -фторхолином является сравнительно точным методом в стадировании, диагностике рецидивов и метастазирования рака предстательной железы, чувствительность данных методов составляет 84%, специфичность — 79%. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$  фторидом натрия является самым точным методом остеотропной ПЭТ-визуализации различных видов поражения костей, однако эти виды ПЭТ в РФ малодоступны и в рутинной практике не используются.

## Особые указания

Метастазы в костях относятся к неизмеряемым опухолевым очагам. Диагностические методы, которые были применены для первоначального выявления поражения костей, не в полной мере могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения. В первую очередь это касается радиоизотопного исследования. Сцинтиграфия скелета и ПЭТ представляют диагностическую ценность только в плане первичной диагностики, поскольку неизбежное изменение костного метаболизма на фоне лекарственного лечения всегда будет проявляться наличием активных «горячих» очагов, и эти данные могут быть неверно интерпретированы как прогрессирование процесса, что в итоге приведет к ошибочному изменению тактики противоопухолевого лечения.

Для динамической оценки рекомендуется использовать рентгеновские методы и оценивать изменения только в клинически значимых метастатических очагах, расположенных, как правило, в опорном скелете: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедра. Другие участки скелета не требуют пристального динамического контроля. Общий эффект терапии у больного рекомендуется оценивать по критериям RECIST на основании динамики других (некостных) очагов.

В тех случаях, когда костные очаги немногочисленны и являются единственным проявлением болезни (олигOMETастатическая болезнь), рекомендуется использовать как рентгенологические, так и изотопные методы исследования, МРТ. Прогрессированием процесса будет считаться нарастание деструкции кости после как минимум 3–4 месячного интервала.

Предпочтительными методами оценки динамики метастазов в костях являются МРТ и КТ.

## 2.3.5. Иные диагностические исследования

### Биопсия кости

В большинстве случаев необходимость подтверждения опухолевого поражения кости не требуется. Однако, при единичных костных очагах и отсутствии изменений в других органах, а также при сомнительных результатах визуализации, рекомендуется биопсия подозрительных участков под контролем КТ с последующим патоморфологическим исследованием. При метастатическом раке молочной железы чрескожная биопсия кости может быть применена для исследования биологических характеристик метастатического очага и его сравнения с характеристиками первичной опухоли.

## 2.4. Лечение

Для построения тактики лечения больного с опухолевым поражением костей оптимальным является мультидисциплинарный подход с участием химиотерапевта, радиотерапевта, хирурга-онкоортопеда, реабилитолога.

Лечение больных с наличием метастазов в костях должно быть комплексным. Основным является лекарственное лечение, включающее противоопухолевую терапию и использо-



вание остеомодифицирующих агентов — бисфосфонатов и деносумаба. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют ЛТ, хирургические пособия.

### 2.4.1. Лекарственное лечение

Терапию ОМА рекомендуется начать при выявлении метастазов в костях и учитывать необходимость их применения на протяжении всего заболевания.

У пациентов с выявленными метастазами в костях при РМЖ и кастрационно-резистентном РПЖ рекомендуется начинать терапию бисфосфонатами или деносумабом, независимо от наличия клинической симптоматики.

У пациентов с метастазами в костях других солидных опухолей, терапию ОМА (бисфосфонатами или деносумабом) рекомендуется проводить при ожидаемой продолжительности жизни  $\geq 3$  месяцев, а также в том случае, если симптомы, обусловленные метастазами в костях, являются клинически значимыми.

Основными ОМА, применяемыми при метастатическом поражении костей являются бисфосфонаты и деносумаб.

Рекомендован дополнительный прием кальция 1000 мг/сут и витамина Д 1000 ЕД на протяжении всего периода антирезорбтивной терапии.

## Бисфосфонаты

Бисфосфонаты — это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещен на атом углерода, необходимый для связывания гидроксипапатита. Они действуют на уровне остеокластов, нарушая их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируя естественную гибель остеокластов — апоптоз. Наибольшее распространение получили азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты). Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При метастазах в костях рака молочной железы было доказано преимущество парентеральных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений.

Максимальной активностью среди бисфосфонатов, по данным непрямого сравнения, обладает золедроновая кислота. Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано.

Рекомендуемые препараты и режимы применения представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Рекомендуемые режимы применения бисфосфонатов при метастатическом поражении костей

Препарат	Доза и режим введения
Золедроновая кислота	Внутривенная инфузия 4 мг в течение не менее 15 мин. каждые 4 недели После 3–6 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг в течение 2–4 часов каждые 4 недели

Препарат	Доза и режим введения
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 недели
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 часов с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут
Ибандроновая кислота <sup>1</sup>	Внутрь 50 мг/сут длительно. Таблетку принимать целиком за 30 мин до приема пищи с 200 мл чистой воды. Не принимать горизонтальное положение в течение 1 часа после приема

<sup>1</sup> Пероральные формы бисфосфонатов рекомендованы маломобильным пациентам при невозможности проведения в/в инфузий.

Для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте, диарея, эзофагит, тошнота (см. выше).

К основным побочным явлениям внутривенных препаратов относятся острофазовые реакции (гипертермия, артралгия или миалгия), которые, как правило, купируются назначением НПВС, и, редко — отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность). Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровень креатинина и кальция в сыворотке крови.

Пациентам с умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы (табл. 3), адекватная гидратация, с выраженными (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) — перевод на терапию деносумабом.

**Таблица 3.** Принципы коррекции дозы золедроновой кислоты в зависимости от клиренса креатинина

Исходное значение клиренса креатинина, мл/мин	Рекомендуемая доза золедроновой кислоты
> 60	4 мг (5 мл концентрата)
50–60	3,5 мг (4,4 мл концентрата)
40–49	3,3 мг (4,1 мл концентрата)
30–39	3,0 мг (3,8 мл концентрата)

### Особые указания

Оптимальная длительность терапии ОМА не определена.

У больных со стабилизацией состояния очагов в костях на протяжении применения золедроновой кислоты каждые 4 недели на протяжении 3–6 месяцев возможен переход на применение этого препарата каждые 12 недель.

У ряда пациентов (как правило, с наличием олигометастатической болезни), при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса терапию бисфосфонатами можно прервать через 2 года применения.

## Моноклональные антитела (деносумаб)

Деносумаб — таргетный препарат, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду, основному медиатору процесса костной деструкции. Деносумаб является аналогом естественного белка остеопротегерина, который, связывая RANK-лиганд, подавляет процесс созревания остеокластов, снижает их количество, тормозя тем самым процесс резорбции кости. Для деносумаба характерны быстрая абсорбция, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Деносумаб «работает» во внеклеточном пространстве и не включается в костный матрикс как бисфосфонаты, поэтому отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия (восстановительный остеолитиз) и повышенному риску переломов. В случае невозможности продолжения лечения деносумабом, больного следует перевести на терапию бисфосфонатами, чтобы избежать потенциальный риск костных осложнений.

По данным рандомизированных исследований при метастатическом процессе деносумаб имеет преимущество в 17% по сравнению с золедроновой кислотой в снижении риска развития костных осложнений (SRE) при всех типах опухолей, более значимо уменьшает болевой синдром. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и большим удобством применения. Удлинение интервалов между введениями не рекомендуется на протяжении всего лечения, исходя из фармакодинамических характеристик препарата.

Деносумаб применяется подкожно в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед.

Деносумаб представляется предпочтительным для следующих пациентов:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома, сохраняющаяся гиперкальциемия на фоне в/в бисфосфонатов;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

### Особые указания

Противопоказаниями к использованию деносумаба являются повышенная чувствительность к препарату, тяжелая нелеченная гипокальциемия, беременность и кормление грудью.

В случае вынужденной отмены деносумаба для предотвращения так называемого «рикошетного остеолитиза», необходимо рекомендовать продолжение лечения бисфосфонатами ежемесячно.

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии, поэтому им необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением.

## 2.4.2. Хирургическое лечение

Ортопедические вмешательства носят, как правило, паллиативный характер и нацелены на поддержание функциональности и мобильности пациента, облегчение боли, устранение спинальной компрессии. Показания и объем хирургического лечения зависят от симптомов, неврологического статуса, биологии опухоли и ожидаемой продолжительности жизни больного.

Учитывая большую вариативность методов хирургического пособия, необходимо помнить о принципе оптимальной достаточности объема вмешательства, основной целью которого являются фиксация перелома (или его предотвращение) и уменьшение болевого синдрома. Необходимо учитывать, что профилактическая стабилизация предпочтительнее фиксации после перелома за счет лучшего функционального восстановления больного.

При патологическом переломе трубчатых костей и клинических симптомах компрессии спинного мозга рекомендуется срочное хирургическое вмешательство, объем которого решается индивидуально в каждой клинической ситуации.

При наличии достаточного количества костного вещества в области перелома рекомендуется стабилизировать кость с помощью внутрикостного стержня или штифта. При выраженной литической деструкции рекомендуется дополнительное укрепление костным цементом. При патологических переломах костей, не несущих опорной нагрузки, рекомендуется шинирование (ребро) или иммобилизация повязкой (плечевая кость, ключица).

Радикальное хирургическое лечение рекомендуется при наличии строгих критериев: солитарный метастаз опухоли в сочетании с благоприятным онкологическим прогнозом по данным онкоортопедических шкал.

### Паллиативное хирургическое лечение

При наличии корешковых болей без признаков компрессии спинного мозга и угрозы патологического перелома позвонка рекомендуется радиочастотная термоабляция корешка/опухоли в плановом порядке.

При патологическом переломе позвонка или угрозе его возникновения без признаков компрессии спинного мозга рекомендуется чрескожная вертебропластика (чрескожная баллонная кифопластика) путем введения костного цемента на основе полиметилметакрилата в зону деструкции тела позвонка либо чрескожная транспедикулярная стабилизация путем имплантации фиксирующих винтов и подкожной сборкой фиксирующей системы.

В случае развития симптомов сдавления спинного мозга с наличием или с рентгенологической угрозой патологического перелома позвонка рекомендуется декомпрессивная ламинэктомия с задней транспедикулярной стабилизацией, передняя декомпрессия спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия). При нарастании неврологического дефицита хирургическое лечение рекомендуется провести в срочном порядке в течение 48–72 часов.

### 2.4.3. Лучевая терапия

#### Дистанционная лучевая терапия

Лучевая терапия (ЛТ) широко используется в лечении больных с метастазами в костях. Её основные цели: уменьшение либо полное купирование болевого синдрома, профилактика патологического перелома, уменьшение симптомов компрессии спинного мозга. Противоболевой эффект после ЛТ развивается у подавляющего большинства пациентов (70–80%) в весьма короткие сроки.

#### Дозы ЛТ

Эффективность лучевого воздействия была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и их мета-анализах при использовании различных режимов облучения, как более пролонгированных (30 Гр за 10 фракций), так и более коротких (5–6 фракций по 4 Гр), в том числе и однократного облучения в дозе 8 Гр. Выбор режима облучения и суммарной дозы определяется лечащим врачом-радиотерапевтом с учетом состояния пациента и его мобильности, а также распространенности метастатического процесса в костях. Мало-подвижным пациентам с выраженным болевым синдромом и множественными костными метастазами показано однократное облучение наиболее болезненных зон, тогда как сохранным больным более предпочтительно проведение фракционированных курсов ЛТ (24 Гр за 6 фракций, 25 Гр за 5 фракций, 30 Гр за 10 фракций).

Важно, что пациент должен быть информирован, во-первых, о возможном возврате болевого синдрома, во-вторых, о более высокой частоте повторных облучений того же очага после единичной фракции ЛТ.

Однократное облучение по эффективности эквивалентно фракционированным курсам, но более удобно и может быть предпочтительно для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. При этом убедительных данных, что облучение в дозе 8 Гр повышает риск патологического перелома, в настоящее время нет: он составляет приблизительно 3% как после однократного, так и после фракционированного облучения.

#### Повторное облучение костного метастатического очага

Повторное облучение периферического костного очага по причине персистирующей или возвратной боли (срок — более 1 месяца) рекомендуется вне зависимости от того, уменьшалась ли боль после первоначального курса ЛТ или нет. Систематические обзоры и мета-анализы демонстрируют эффективность повторного облучения (58%), без достоверных различий в ответе при использовании фракционированного или однократного облучения, но с более частыми ранними осложнениями после нескольких фракций ЛТ.

#### Технологии ЛТ для облучения метастазов в костях.

Облучение метастазов в костях в большинстве случаев носит сугубо паллиативный характер и не требует применения сложных технологий ЛТ. Конвенциональная ЛТ считается

приемлемой опцией, особенно при ограниченной продолжительности жизни пациента и при его ограниченной мобильности.

Применение стереотаксической лучевой терапии (SBRT) для облучения метастазов в позвонках не должно быть рутинным из-за недостатка убедительных данных о более высокой эффективности данного метода, но SBRT может применяться в клинических исследованиях. Более того, у пациентов со сдавлением спинного мозга SBRT должна применяться с высокой долей осторожности по причине отсутствия явной границы между опухолью и нормальной тканью, в частности, спинного мозга. Как правило, SBRT проводится на область метастазов в позвонках в случае солитарного поражения без признаков перелома. Стандартные дозы четко не определены, наиболее часто применяются 16–24 Гр за 1 фракцию, 24 Гр за 2 фракции или 24–30 Гр за 3 фракции. Проведение SBRT при множественном костном поражении нецелесообразно.

### **Комбинация ЛТ и радиофармацевтических препаратов (РФП)**

В настоящее время имеется немалое число публикаций по безопасности и эффективности применения различных остеотропных радиоизотопов (самарий-153, стронций-89, рений-186, радий-223 и др.), в том числе и в комбинации с ЛТ. При этом появляется все больше данных о том, что помимо основной цели введения (купирование болевого синдрома) РФП позволяют достичь и лучшей выживаемости до появления новых метастазов и даже лучшей общей выживаемости. Предпочтение отдается короткоживущим изотопам (самарию-153, рению-186,188, радью-223 и др.) с минимальным воздействием на костный мозг. Радионуклидная терапия более показана пациентам с множественными костными метастазами и разлитым болевым синдромом, хотя может применяться и при менее массивном поражении. Время проведения лечения определяется индивидуально.

## **3. ОСОБЫЕ СОСТОЯНИЯ**

### **3.1. Остеонекроз челюсти**

В онкологической практике существует риск развития редкого, однако, весьма серьезного осложнения со стороны костной ткани — лекарственного (препарат-ассоциированного) остеонекроза челюсти (ОНЧ).

Спектр препаратов, вызывающих или способствующих развитию остеонекрозов лицевого черепа довольно широк. В первую очередь, это антирезорбтивные препараты: бисфосфонаты, деносумаб и антиангиогенные препараты: бевацизумаб, афлиберцепт, а также другие таргетные препараты: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, иматиниб, регорафениб, кабозантиниб, ритуксимаб, инфликсимаб, эверолимус, темзиролимус. Описаны случаи ОНЧ при использовании РФП (радий-223), ралоксифена, метотрексата, кортикостероидов.

Этиология этого явления окончательно не ясна. Как правило, провоцирующим фактором является экстракция зуба (в 65%). Клиническая картина не всегда однозначна, требует участия стоматолога. Чаще (более 70% описанных случаев ОНЧ) поражается нижняя челюсть.

Диагноз «препарат-ассоциированный остеонекроз челюсти» (ПАОНЧ) устанавливается при наличии всех перечисленных факторов:

- 1) наличие обнажённой костной ткани или наличие свищевых ходов, через которые зондируется костная ткань челюстей, на протяжении 8 недель и более;
- 2) лечение антирезорбтивными и/или антиангиогенными препаратами в настоящее время или ранее;
- 3) отсутствие ранее проведённой лучевой терапии на область головы и шеи;
- 4) отсутствие метастатического поражения лицевого скелета.

Оптимальным методом диагностики ОНЧ является спирально-конусная КТ. Возможно выполнение ортопантомографии.

Частота ОНЧ у пациентов, получающих золедроновую кислоту и деносумаб, схожа и составляет примерно 1–2% за год лечения; также имеются данные о возрастании риска ОНЧ при совместном применении ОМА и антиангиогенных препаратов.

Перед назначением ОМА необходима санация полости рта, осмотр стоматолога и информирование пациента о первичных симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом, подлежат удалению. Противопоказана установка имплантов.

В процессе терапии деносумабом или золедроновой кислотой важным является аспект мотивации пациента на поддержание стоматологического здоровья: следует соблюдать тщательную гигиену полости рта и избегать инвазивных стоматологических процедур, показано динамическое наблюдение у стоматолога и незамедлительное обращение при наличии обнажения костной ткани. При необходимости стоматологических вмешательств, например, экстракции зуба, рекомендовано приостановить применение ОМА, выполнить процедуру на фоне симптоматического лечения, рекомендованного стоматологом, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.

В случае развившегося остеонекроза челюсти терапию любыми ОМА целесообразно отменить, хотя убедительных данных усугубления течения ОНЧ на фоне продолжения антирезорбтивной терапии нет.

## 3.2. Гиперкальциемия

В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция в сыворотке крови выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л.

Гиперкальциемия является смертельно опасным осложнением, как правило, встречается при распространенных формах болезни, однако, в ряде случаев может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях.

Выделяют три степени гиперкальциемии:

- легкую степень — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л;
- среднюю — уровень кальция 3,0–3,4 ммоль/л;
- высокую — уровень кальция  $\geq 3,5$  ммоль/л.

Симптомы гиперкальциемии неспецифичны: сухость во рту, жажда, полиурия, тошнота, рвота. Электролитные нарушения приводят к почечной недостаточности, прогрессирующей

щей дегидратации, вплоть до комы и сердечного коллапса. Гиперкальциемия с уровнем кальция в сыворотке крови выше 3,0–3,2 ммоль/л представляет реальную угрозу жизни пациента. Терапия этого осложнения должна проводиться с привлечением специалистов по интенсивной терапии под контролем электролитного баланса с применением водной нагрузки, диуретиков и кортикостероидов.

Для купирования гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, рекомендовано применение золедроновой кислоты 4 мг в виде внутривенной инфузии.

В случае рефрактерной гиперкальциемии (определяется как уровень кальция более 3,1 ммоль/л, сохраняющийся через 7–30 дней после введения бисфосфонатов) показан деносумаб 120 мг п/к каждые 4 недели с дополнительным введением в 8 и 15 дни первого цикла терапии.

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение онкологических больных с патологией костной системы должно быть комплексным. ОМА являются неотъемлемым и эффективным средством лекарственного лечения больных, наряду с противоопухолевой терапией. Выбор препарата, продолжительность терапии и режим введений (в случае применения золедроновой кислоты) осуществляется индивидуально. Показания для продолжения применения антирезорбтивных средств должны оцениваться на протяжении всего периода лечения больного.