

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-40-54

**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, 2022 ( том 12 ). 40–54.

## 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, антирезорбтивная терапия, 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 — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. У онкологических больных риски остеопороза возрастают многократно за счет негативного влияния на кость противоопухолевой терапии.

Метастазирование в кости осуществляется гематогенным путем. В образовании метастатического очага участвуют как опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др.

## 1. ПОТЕРЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ — ОСТЕОПОРОЗ

### 1.1. Эпидемиология

Частота остеопороза в мире составляет около 10% и увеличивается с возрастом и изменением образа жизни. У онкологических больных риск развития остеопороза выше, чем в общей популяции, поскольку к факторам риска добавляются влияние на костный метаболизм биологически активных веществ, вырабатываемых опухолью, а также противоопухолевое лечение (химиотерапия, лучевая терапия, андрогенная или эстрогенная депривация, длительный прием глюкокортикоидов).

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

Лечение гормонозависимых опухолей (РМЖ и РПЖ) направлено на подавление продукции половых гормонов и, как следствие, ведет к ускорению резорбции костной ткани. ИА, назначаемые при РМЖ, ингибируют конверсию андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза 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 увеличению частоты остеопоротических переломов костей на 40–50%.

## 1.3. Диагностика

Оценить риск переломов костей у любого пациента можно, используя рекомендованный ВОЗ он-лайн 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 низкотравматичного перелома с наличием данных о МПКТ или без них. Однако необходимо отметить, что полагаться только на результат FRAX у больных с гормонозависимыми опухолями нельзя, поскольку анкета не содержит таких облигатных факторов развития остеопороза как прием ИА или аналогов гонадотропин-рилизинг-гормонов гипофиза.

Основным методом диагностики остеопороза и остеопении является денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия — 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.

## 1.4. Лечение

Показанием для назначения профилактической антирезорбтивной терапии является Т-показатель  $< -2$ , определенный при помощи денситометрии, или сочетание 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.

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

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

Препарат	Режим применения
Золедроновая кислота	4 мг в/в 1 раз в 6 месяцев
Деносумаб	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

Пероральное применение бисфосфонатов характеризуется меньшей комплаентностью, нежели парентеральное. При этом нередко встречаются 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;
- деносумаб 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 Д.

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

## 2. МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

### 2.1. Эпидемиология

Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при РМЖ (70%), РПЖ (85%), раке легкого (40%) и раке почки (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.

### 2.2. Этиология и патогенез

Процесс метастазирования опухоли чрезвычайно сложен. В образовании метастатического очага в костной ткани участвуют как диссеминированные опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопозитические клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Опухолевые клетки 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 RANK на поверхности еще незрелых остеокластов, происходит их созревание, активация и запускается резорбция 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 деструкции.

### 2.3. Классификация

В зависимости от преобладания типа деструкции костной ткани при опухолевом поражении условно различают 3 типа метастазов: остеолитические, остеобластические и смешанные:

- **Остеолитические метастазы** характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Именно при этом типе отмечается высокая частота патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при РМЖ, множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). 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 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.

С клинической точки зрения важна локализация пораженных костей: принципиальным является разделение на поражение опорных костей скелета (позвоночник, таз, трубчатые кости) и иных.

## 2.4. Диагностика метастазов в костях

### 2.4.1. 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.

### 2.4.2. Физикальное обследование

Всем пациентам с установленным диагнозом поражения костей при ЗНО или с подозрением на него на врачебном приеме рекомендуется измерение роста и веса, 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.).

### 2.4.3. 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 бисфосфонатов необходимо определять уровень креатинина перед каждым введением препарата.

#### 2.4.4. Инструментальные диагностические исследования

Технологии визуализации скелета расширяются. К диагностическим методам относят изотопные методы (остеосцинтиграфию, ПЭТ), рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

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.

Всем пациентам при подозрении на метастатическое поражение костей рекомендовано выполнение **остеосцинтиграфии**. Метод позволяет обнаружить метастазы во всем скелете (исключение — миеломная болезнь), в ряде случаев задолго до появления изменений на рентгенограммах. При скнтиграфии используется радиоактивный изотоп технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ), который накапливается в участках с повышенной остеобластической активностью, что позволяет визуализировать метастазы как «горячие очаги». 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 выявления остеолитических метастазов в губчатых костях и при подозрении на метастазы в трубчатых костях. Рекомендуется для оценки эффективности лекарственного лечения преимущественно 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 пораженных костях.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** — высокочувствительный самостоятельный метод, который рекомендуется как для выявления метастазов в костях, так и для оценки эффективности в процессе лечения. МРТ позволяет визуализировать рентген-негативные очаги. Является основным методом диагностики для больных с подозрением на компрессию спинного мозга.

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой (18-ФДГ) и комбинированный метод (ПЭТ/КТ) возможно использовать для первичной диагностики изменений в скелете при ряде опухолей (не используется при раке простаты). Изотоп 18-ФДГ — неспецифичный для костной ткани РФП, не всегда позволяющий дифференцировать опухолевые и дистрофические изменения, особенно при малых размерах. Использование ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18-ФДГ 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), необходимо использовать критерии PERSIST, и вывод

о прогрессировании метастазов в скелете делать только при выявлении не менее двух новых очагов в сочетании с повышением уровня накопления РФП 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.

Другие виды ПЭТ (ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -холином и  $^{18}\text{F}$ -фторхолином; ПЭТ с  $^{18}\text{F}$  фторидом натрия) обладают большей точностью визуализации, однако пока в РФ малодоступны и в рутинной практике не используются.

### Особые указания

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

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 в опорном скелете: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедра. Другие участки скелета, как правило, не требуют пристального динамического контроля. Общий эффект терапии у больного рекомендуется оценивать по критериям RECIST на основании динамики других (некостных) очагов.

Предпочтительными методами оценки динамики метастазов в костях являются МРТ и КТ. Оптимальный интервал для динамического обследования костной системы составляет 3–6 месяцев.

Метастатические очаги в костях оцениваются как «неизмеряемые» по критериям RECIST 1.1. Появление рентгенологических 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.

В тех случаях, когда костные очаги немногочисленны и являются единственным проявлением болезни (олигOMETASTATическая 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.

### 2.4.5. Иные диагностические исследования

#### Биопсия кости

В большинстве случаев гистологического 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.

## 2.5. Лечение

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

Основным компонентом комплексного лечения является лекарственное, включающее противоопухолевую терапию и использование остеомодифицирующих агентов — бисфосфонатов и деносумаба. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют ЛТ, хирургические пособия.

### 2.5.1. Лекарственное лечение

Основные принципы:

- Рассмотреть вопрос о назначении ОМА рекомендуется в каждом клиническом случае сразу после факта выявления метастазов в костях и учитывать необходимость их применения на протяжении всего заболевания.
- Пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ при установлении диагноза метастазов в костях рекомендуется начинать терапию бисфосфонатами или деносумабом независимо от наличия клинической симптоматики.
- У пациентов с метастазами в костях других солидных опухолей терапию ОМА 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.
- Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано.
- Всем больным рекомендован дополнительный прием кальция 1000 мг/сут и витамина Д 1000 ЕД/сут 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 гидроксиапатита. Они действуют на уровне остеокластов, нарушают их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляют их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируют естественную гибель остеокластов — апоптоз. Наибольшее распространение получили азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты). Имеются бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При метастазах в костях РМЖ 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.

Рекомендуемые препараты и режимы применения представлены в табл. 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
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

Длительность терапии ОМА определяется индивидуально.

Режим использования золедроновой кислоты оптимально изменить на 1 раз в 12 недель после 3–6 ежемесячных введений. Такой подход особенно оправдан для пациентов с олигометастатическим процессом, асимптомных метастазах, при опухолях, чувствительных к основному лечению.

У ряда пациентов при достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса терапию бисфосфонатами можно прервать через 2 года применения.

### Моноклональные антитела (деносуаб)

Деносуаб — таргетный препарат, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду, основному медиатору процесса костной деструкции. Деносуаб является аналогом естественного белка остеопротегерина, который, связывая RANK-лиганд, подавляет процесс созревания остеокластов, снижает их количество, тормозя тем самым процесс резорбции кости. Деносуаб «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.

По данным рандомизированных исследований деносуаб имеет преимущество в 17% по сравнению с золедроновой кислотой в отношении снижения 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.

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

Деносуаб 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 остеолиза», необходимо рекомендовать продолжение лечения бисфосфонатами ежемесячно, чтобы избежать потенциальный риск костных осложнений.

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.

### **2.5.2. 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 кости 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 определяется 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.

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 клинической картины сдавления спинного мозга с наличием (или с угрозой по рентгенологическим данным) патологического перелома позвонка рекомендуется выполнение декомпрессивной ламинэктомии с задней транспедикулярной стабилизацией, передней декомпрессии спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия). При нарастании неврологического дефицита хирургическое лечение рекомендуется провести в срочном порядке в течение 48–72 часов.

### 2.5.3. Лучевая терапия

Лучевая терапия 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.

Антирезорбтивные препараты возможно применять в комбинации с дистанционным облучением и радионуклидной терапией.

#### 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 врачом-радиотерапевтом с учетом состояния пациента и его мобильности, а также распространенности метастатического процесса в костях.

Малоподвижным 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–и или 24–30 Гр за 3 фракции. Проведение SBRT при множественном костном поражении нецелесообразно.

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

В настоящее время имеется немало 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, деносу́мab и антиангиогенные препараты: бевацизумаб, афлиберцепт, а также другие таргетные препараты: сунитиниб, сорafenиб, 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 деносу́мab, 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 ранних симптомах ОНЧ. Разрушенные зубы, а также зубы с неудовлетворительным прогнозом подлежат удалению. Противопоказана установка имплантов.

В процессе терапии деносу́мabом 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 неизбежности 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

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

Гиперкальциемия является жизнеугрожающим состоянием, 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 дегидратации, вплоть до комы и сердечного коллапса. Гиперкальциемия с уровнем кальция в сыворотке крови выше 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

ОМА являются неотъемлемым и эффективным средством комплексного лечения онкологических 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.