

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСТЕОМОДИФИЦИРУЮЩИХ АГЕНТОВ (ОМА) ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

**Коллектив авторов:** Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-38

**Ключевые слова:** остеомодифицирующие агенты, метастазы в кости, остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносумаб.

К патологии костной ткани у онкологических больных относят потерю костной массы на фоне противоопухолевой лекарственной терапии (остеопороз) и метастазы в костях при распространенном опухолевом процессе.

## Метастатическое поражение костей

Костные метастазы развиваются более чем у 1,5 млн. больных со злокачественными опухолями во всем мире, и около 500 тыс. из них погибает ежегодно.

Метастазы в кости находятся на третьем месте по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени. Наиболее часто кости поражаются при таких опухолях, как рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ) — до 75 %, рак легкого — 40 %; костные метастазы также нередки при раках желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, мочевого пузыря, почки, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе. Медиана общей выживаемости при наличии костных метастазов составляет около 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.

Поражение костей резко ухудшает качество жизни онкологических больных, (их наличие сопровождается болью, ограничением подвижности) и значительно снижает их выживаемость. Кроме того, лечение больных с метастазами в кости требует существенных экономических затрат.

Условно выделяют несколько типов костных метастазов:

- Остеолитические (преобладают процессы остеолизиса);
- Остеобластические (характеризуются склеротическими явлениями);

---

**Цитирование:** Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Манзюк Л.В., Семиглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов (ОМА) для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).38

- Смешанные (в равной степени присутствуют литические и склеротические явления).

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

## 1. ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В КОСТИ

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

**Остеосцинтиграфия** — рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете, позволяющий в 59% случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах. Данный инструментальный метод обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью (радиоактивный изотоп технеция —  $^{99m}\text{Tc}$  — маркер остеобластической активности и увеличения кровотока). Ложноотрицательные результаты возможны при литических очагах, так как нет субстрата для радиоактивной метки — повышенного притока крови, формирования остеоидов и их повышенной минерализации. Очаги гиперфиксации РФП требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ или КТ.

**Рентгенография** используется для выявления метастазов в костях (очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата при скнтиграфии) и для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах. Однако отмечено, что около 50% костных метастазов, подтвержденных данными аутопсии, не определялись на рентгенограммах. Причинами ложноотрицательных результатов могут быть: применение данного метода в рентген-негативной фазе; потеря минерального состава костной ткани на момент обследования до 30%; массивное поражение костного мозга.

**Рентгеновская компьютерная томография (РКТ)** — основной метод в уточняющей диагностике костных метастазов. КТ может использоваться для оценки эффективности лекарственного лечения. Недостатком метода являются лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.

**ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой** также является методом диагностики изменений в скелете при некоторых опухолях (не используется при раке простаты). Детальный анализ ряда сравнительных исследований продемонстрировал некоторое преимущество ПЭТ перед скнтиграфией при выявлении остеолитических очагов (чувствительность 92% против 73%) и меньшую чувствительность при диагностике остеобластических метастазов (74% против 95%), что

объясняется низкой гликолитической активностью большинства очагов. Таким образом, ПЭТ в самостоятельном варианте может рассматриваться в качестве дополнительного метода диагностики остеолитических костных метастазов. Однако, следует отметить, что **совмещение ПЭТ с КТ (ПЭТ-КТ)** обеспечивает высокую диагностическую ценность за счет увеличения разрешающей способности (5 мм) и более точной визуализации анатомических структур. При использовании ПЭТ и ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкозой в качестве метода оценки эффективности лекарственного лечения вывод о прогрессировании костных метастазов можно делать только при выявлении новых очагов. Изменение активности накопления РФП в ранее имеющихся очагах может говорить об изменении соотношения остеолитических и остеобластических процессов.

**МРТ** — высокочувствительный метод как для диагностики, так и для оценки эффективности лечения костных метастазов. МРТ незаменима в качестве уточняющего метода для рентген-негативных очагов и при минимальных метастазах в костях. Ограничения при проведении МРТ: наличие у больного конструкций, содержащих металл (кардиостимуляторы, слуховые протезы и стимуляторы, металлические протезы, искусственные клапаны сердца и др.)

## 2. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

### 2.1. Симптомы

Метастатическое поражение костей может протекать бессимптомно, однако нередко у больных возникает болевой синдром, и развиваются различные осложнения, так называемые «события, связанные со скелетом» — skeletal related event, к которым относятся:

- Появление или усиление болевого синдрома;
- Патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков;
- Компрессия спинного мозга;
- Гиперкальциемия.

Эти осложнения приводят к ухудшению качества жизни больных, препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения и негативно сказываются на выживаемости. Зачастую возникает необходимость проведения паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии.

### 2.2. Гиперкальциемия

В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л. Выделяют три степени гиперкальциемии:

- Легкая степень — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л,
- Средняя степень — уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л,

- Высокая степень — уровень кальция выше 3,38 ммоль/л.

Гиперкальциемия является смертельно опасным осложнением, встречается чаще при распространенных формах болезни (до 10%), причем независимо от наличия метастазов в костях. Симптомы гиперкальциемии варьируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови, начиная от сухости во рту, жажды, полиурии, тошноты, рвоты до почечной недостаточности и нарушения сознания. Электролитные нарушения приводят к прогрессирующей дегидратации, вплоть до комы и сердечного коллапса. Гиперкальциемия при уровне кальция в сыворотке крови выше 3,0–3,2 ммоль/л представляет реальную угрозу жизни пациента и требует немедленного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза.

Основные принципы лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях заключаются в регидратации, которая способствует усилению выведения кальция с мочой, назначения кортикостероидов и антирезорбтивной терапии. Используются различные остеомодифицирующие агенты (бисфосфонаты, деносуаб, кальцитонин).

### 2.3. Остеопороз

Остеопороз — системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. Факторами риска развития остеопороза являются возраст старше 65 лет, малотравматичные переломы в анамнезе, соблюдение диет, прием стероидов, курение и др.

У онкологических пациентов риск развития остеопороза повышен. Этому способствует противоопухолевая терапия, снижающая уровень половых гормонов, например, гормон-депривационная терапия при РПЖ. У женщин остеопороз развивается вследствие ранней менопаузы, обусловленной овариальной супрессией независимо от способа ее достижения. Длительная гормонотерапия ингибиторами ароматазы (ИА) при РМЖ как в адъювантном режиме, так и при лечении диссеминированного процесса (без наличия метастазов в костях) приводит к снижению МПК.

Диагностика остеопороза осуществляется при помощи денситометрии не реже 1 раза в год. Для оценки риска переломов возможно ориентироваться на инструмент FRAX (онлайн-калькулятор), который разработан ВОЗ, он основан на индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинические факторы риска и минеральную плотность костной ткани (МПК) в шейке бедра.

Для профилактики и лечения остеопороза и связанных с ним осложнений также применяются ОМА — бисфосфонаты и деносуаб.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Остеомодифицирующие агенты

Применение ОМА для лечения больных с костными метастазами является частью мультидисциплинарного подхода наряду со специфическим противоопухолевым лечением (химио- и/или гормональной терапией, лучевой терапией, хирургическими вмешательствами) и обезболиванием.

#### 3.1.1 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, нарушая их метаболизм, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируя естественную гибель остеокластов — апоптоз.

Выделяют два основных класса бисфосфонатов: не содержащие азот бисфосфонаты (этидроновая кислота, клодроновая кислота) и азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты).

Существуют бисфосфонаты для в/в введения и для приема внутрь. При костных метастазах 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.

К основным побочным явлениям внутривенного введения препаратов относятся острофазовые реакции (гриппоподобный синдром, артралгия или миалгия) и отсроченные осложнения (гипокальциемия, гипофосфатемия). Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препарата, может быть как острой, так и хронической. Одно из серьезных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов — остеонекроз челюсти, чаще наблюдается при лечении золедроновой кислотой и зависит от ее кумулятивной дозы. Для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте, диарея, эзофагит, тошнота.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровни кальция, витамина D и креатинина в сыворотке крови, применять гидратацию (500–1000 мл физиологического раствора) перед введением препарата. Также требуется консультация стоматолога и санация полости рта.

В настоящее время бисфосфонаты входят в стандарт лечения метастазов в кости, остеопороза, гиперкальциемии при различных злокачественных опухолях.

Показания для назначения бисфосфонатов:

- Остеолитические, смешанные метастазы в костях;
- Множественная миелома.
- Гиперкальциемия
- Профилактика и лечение остеопороза, в том числе у больных, получающих терапию ингибиторами ароматазы;

Противопоказания (общие для бисфосфонатов)

- Повышенная чувствительность к препарату;
- Одновременный прием других ОМА (бисфосфонатов, деносумаба);
- Выраженное нарушение функций почек (клиренс креатинина 30 мкмоль/л и менее);
- Беременность, кормление грудью.

Клодроновая кислота выпускается в капсулах по 400 мг, таблетках по 400 мг и 800 мг и ампулах по 5 мл (300 мг). При метастазах в кости стандартная суточная доза составляет 1600 мг, которую следует принимать однократно утром натощак. Необходим адекватный прием жидкости (250 мл). Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет (два года и более). Дозировка определяется индивидуально, использовать суточную дозу свыше 3200 мг не рекомендуется, дозу делят на два приема. При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг в/в капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг в/в капельно в течение 4 ч.

Ибандроновая кислота — это азотсодержащий бисфосфонат, выпускается в таблетках по 50 мг и 150 мг, а также во флаконах по 2 мл (2 мг) и 6 мл (6 мг). Применяется в/в капельно или внутрь. Ибандроновую кислоту в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяют в условиях стационара и вводят в/в капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

При метастатическом поражении костей применяют 6 мг ибандроновой кислоты в/в капельно в течение не менее 15 мин один раз в 3–4 нед. При приеме ибандроновой кислоты внутрь рекомендуемая доза — 50 мг один раз в сутки. Препарат принимают натощак за 30 мин. до еды. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя; рекомендуется не ложиться в течение 60 мин после приема ибандроновой кислоты.

При гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях ибандроновую кислоту применяют только в виде 1–2-часовых внутривенных инфузий. Лечение начинают с адекватной гидратации 0,9% раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. При тяжелой гиперкальциемии ( $\geq 3$  ммоль/л) однократно вводят 4 мг ибандроновой кислоты. Большим с умеренной гиперкальциемией ( $< 3$  ммоль/л) — 2 мг.

С целью лечения остеопороза ибандронат применяют в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Таблетку проглатывают целиком, запивая стаканом (180–240 мл) чи-

стой воды в положении сидя или стоя, не следует ложиться в течение 60 мин после приема.

Памидроновая кислота выпускается во флаконах по 5 и 10 мл, в 1 мл — 9 мг. Препарат вводят только внутривенно капельно, медленно. Длительность инфузии — около 2 ч.

При метастазах злокачественных опухолей в кости (преимущественно остеолитического характера) и миеломной болезни препарат вводят по 90 мг каждые 4 нед. Для приготовления инфузионного раствора сухое вещество предварительно растворяют в воде для инъекций (30 мг — в 10 мл), затем разбавляют 0,9% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы в 1000 мл для лечения гиперкальциемии, в 500 мл — в остальных случаях. Для разведения нельзя применять растворы, содержащие кальций. При назначении пациентам с выраженными нарушениями функций почек скорость инфузии не должна превышать 20 мг/ч.

Золедроновая кислота выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл. Применяется только внутривенно. Рекомендуемая доза золедроновой кислоты — 4 мг. Содержимое флакона разводят в 100 мл не содержащего кальций раствора для инфузий (0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы). Препарат вводят внутривенно капельно; длительность инфузии составляет не менее 15 мин. Кратность назначения — каждые 4 нед. После 9–12 месяцев ежемесячного применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг.

При лечении гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, рекомендуемая доза золедроновой кислоты также составляет 4 мг в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин.

С целью лечения и профилактики остеопороза золедроновая кислота назначается в дозе 4 мг в/в капельно 1 раз в 6 месяцев. Из особых указаний: в процессе лечения требуется контроль биохимических показателей (кальция, фосфатов, магния). При повторном назначении золедроновой кислоты перед каждым введением следует определять концентрацию креатинина в сыворотке. Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функций почек требуется корректировка дозы (табл. 1), адекватная гидратация, с выраженными — перевод на терапию деносумабом.

**Таблица 1.** Корректировка 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)

### 3.1.2. 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 участвует в подавлении процесса созревания, функционирования и выживания остеокластов, 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. Для деносуаба характерны быстрая абсорбция, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Период полувыведения составляет 30–46 дней. Деносуаб достоверно снижает риск развития костных осложнений (SRE) на 17% по сравнению с золедроновой кислотой при всех типах опухолей, значительно уменьшает болевой синдром. Также является препаратом патогенетической терапии при лечении гигантоклеточной опухоли кости (остеокластобластоме) у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом.

Препарат применяется подкожно в область бедра, плеча или живота. Существуют две лекарственные формы и два дозовых режима применения препарата:

- При метастазах в костях: 120 мг 1 раз в 4 нед.
- С целью профилактики и лечения остеопороза: 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев.
- Для лечения гигантоклеточной опухоли: 120 мг 1 раз в 4 нед. с дополнительным введением 120 мг в 8 и 15 дни первого месяца терапии.

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

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большому риску развития гипокальциемии, необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением.

Деносуаб в первую очередь следует назначать следующим пациентам:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с наличием болевого синдрома;
- с множественными метастазами (> 2) солидных опухолей;
- с преимущественным поражением осевого скелета (позвоночник, кости таза);
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

Смена терапии бисфосфонатами на терапию деносуабом целесообразна в следующих клинических ситуациях:



- Невозможность продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;
- Неэффективность терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр);
- Невозможность внутривенных инфузий.

### 3.2. Основные принципы применения ОМА

- Для назначения ОМА необходимо рентгенологическое подтверждение наличия метастазов в костях. Полагаться только лишь на данные сцинтиграфии не рекомендуется;
- При использовании любого из ОМА необходимо обеспечить ежедневный прием кальция 1200–1500 мг внутрь + витамин D 400–800 Ед;
- Применение ОМА с целью купирования болевого синдрома должно начинаться как можно раньше и может сочетаться с одновременным использованием лучевой терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, кортикостероидов;
- Биохимические маркеры костного метаболизма не используются в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения;
- Оптимальная продолжительность лечения ОМА на сегодняшний день окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Прогрессирование метастатического процесса в костях не является показанием к отмене остеомодифицирующих агентов;
- Последние публикации свидетельствуют о том, что введение золедроновой кислоты на втором году терапии раз в 3 месяца равноэффективно ежемесячному.
- В связи с возможностью развития остеонекроза челюсти на фоне приема остеомодифицирующих агентов (частота данного осложнения не превышает 1–2 %) перед началом лечения рекомендуется профилактический осмотр у стоматолога, санация полости рта.

Основные режимы применения ОМА представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Основные режимы применения ОМА при метастатическом поражении костей.

Препарат	Доза и режим введения
Деносумаб	Подкожно 120 мг (1,7 мл) каждые 4 нед
Золедроновая кислота	Внутривенная инфузия 4 мг > 15 мин каждые 4 нед
Памидроновая кислота	Внутривенная инфузия 90 мг 2–4 часа каждые 4 нед
Ибандроновая кислота	Внутривенная инфузия 6 мг 1–2 часа каждые 4 нед
Клодроновая кислота (при остеолитических очагах)	Внутривенная инфузия 1500 мг > 4 ч каждые 4 нед

## 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой успешного лечения больных с метастатическим поражением костей является эффективная противоопухолевая лекарственная терапия (химио-, гормоно- или таргетная) в комбинации с хирургическими и/или лучевыми методами. ОМА являются эффективным средством поддерживающей терапии и должны назначаться в дополнение к основному лечению.