

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-44-59

**Цитирование:** Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н.В., Копп М.В. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 44–59.

## ПАТОЛОГИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

**Коллектив авторов:** Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н.В., Копп М.В., Крылов В.В., Кочетова Т.Ю., Семиглазова Т.Ю.

**Ключевые слова:** остеомодифицирующие агенты, метастазы в костях, остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносумаб, антирезорбтивная терапия, 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.

### 1. ПОТЕРЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ — ОСТЕОПОРОЗ

#### 1.1. Эпидемиология

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ), нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, нарастающим риском переломов. На развитие остеопороза в целом влияют: возраст > 65 лет, наследственность, прием стероидов, ранняя менопауза, нарушение питания, курение и др. 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).

Медицинская и социальная значимость этой патологии определяется её последствиями — переломами тел позвонков и костей периферического скелета, которые возникают при минимальной травме, что ведет к повышению уровня нетрудоспособности и инвалидности.

#### 1.2. Этиология и патогенез

Эстрогены играют важную роль в процессах костного гомеостаза как у женщин, так и у мужчин. Они являются мощными антирезорбтивными агентами, способными контролировать экспрессию ряда цитокинов, участвующих в процессах резорбции костной ткани.

Аналоги гонадотропин-рилизинг гормонов гипофиза, применяемые при лечении РМЖ и РПЖ, блокируют продукцию тестостерона и эстрадиола. Ингибиторы ароматазы (ИА), назначаемые при РМЖ, подавляют конверсию андрогенов в эстрогены; что способствует резорбтивным процессам в костной ткани.

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

### 1.3. Диагностика

В большинстве случаев диагноз остеопороза устанавливается уже после случившегося перелома. Типичная локализация переломов: грудные и поясничные позвонки, дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости. До перелома жалоб, как правило, нет. Заподозрить остеопороз можно по следующим клиническим признакам: уменьшение роста на 2 см за год, увеличение грудного кифоза, боль в спине при отсутствии неврологической симптоматики.

Рутинно используемые в клинической практике рентгенография и КТ фиксируют, как правило, уже выраженную потерю МПКТ.

Для оценки риска переломов можно использовать онлайн-калькулятор FRAX (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>), который 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, у онкологических больных с гормонозависимыми опухолями полагаться на результат FRAX нельзя, поскольку анкета не учитывает таких облигатных факторов развития остеопороза как прием ИА или аналогов ГРГ гипофиза.

«Золотым» стандартом диагностики остеопороза является денситометрия (двух-энергетическая 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.

При назначении гормонотерапии ингибиторами ароматазы всем пациентам рекомендуется выполнение денситометрии в начале лечения; динамический контроль ДЭРА оптимально проводить ежегодно.

### 1.4. Лечение

Решить вопрос о назначении профилактической антирезорбтивной терапии необходимо не позднее первых 6 месяцев приема ИА.

Показаниями для назначения остеомодифицирующих агентов являются:

- значение Т-показателя  $< -2$ , согласно денситометрии, или
- сочетание любых двух из нижеперечисленных 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 нередки 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.

Период применения составляет 2–5 лет под контролем денситометрии.

### Особые указания

При назначении противоопухолевого лечения, которое неблагоприятно влияет на здоровье костей, необходимо проинформировать пациентов о риске развития остеопороза, рекомендовать диету, обогащенную кальцием, умеренные физические тренировки, дополнительный прием витамина D.

В случае применения деносумаба следует помнить о синдроме «рикошетного остеолиза» после его отмены. Поэтому при завершении терапии деносумабом 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 остеодеструктивный процесс при множественной миеломе достигает 95%.

Поражение костей ухудшает качество жизни больных: сопровождается болью, ограничением подвижности. Развитие скелетных осложнений еще более усугубляет социальное функционирование больного, увеличивает затраты на лечение и сокращает продолжительность жизни.

### 2.2. Этиология и патогенез

Процесс метастазирования опухоли чрезвычайно сложен. В образовании метастатического очага в кости участвуют не только опухолевые клетки, но и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др. Продуцируемые опухолью цитокины и факторы роста стимулируют остеобласты на выработку лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В (RANK-L). Соединение RANK-L с рецепторами RANK на поверхности молодых остеокластов запускает их созревание, активацию, тем самым ускоряется резорбция костной ткани. В то же время в процессе остеолиза высвобождаются биологически активные вещества, которые 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 этот тип характеризуется высокой частотой 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 нормальной. Встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого.
- Смешанные метастазы характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов или наличием в метастазе как участков разрыхления костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке и др.

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.

С клинической точки зрения важным является локализация метастатических очагов в скелете: принципиально разделение на поражение опорных костей (позвоночник, таз, трубчатые кости) и иных.

## **2.4. Диагностика метастазов в костях**

### **2.4.1. Клиническая картина**

Поражение костей у онкологических пациентов часто протекает бессимптомно. Основной жалобой является боль, которая характеризуется хроническим течением и устойчивостью к стандартным методам лечения.

При прогрессировании процесса возникают скелетные/костные события: это необходимость в ЛТ (наиболее часто), хирургическом вмешательстве вследствие патологического перелома или его угрозы, компрессия спинного мозга. К костным осложнениям относят и гиперкальциемию, хотя она может иметь паранеопластическое происхождение и наблюдаться в отсутствие метастазов в костях.

### **2.4.2. Физикальное обследование**

Всем пациентам рекомендуется измерение роста и веса с определением индекса массы тела (ИМТ), проведение физикального осмотра костно-мышечной системы, при котором оценивают:

- целостность костных структур;
- симметричность парных костных структур;
- опическую локализацию боли (особенно в области позвоночника);
- наличие патологических симптомов в области костей (отек, гиперемия кожи, болезненность, связь с нагрузкой 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.

Мониторинг уровня креатинина и кальция необходим в случае назначения остеомодифицирующих агентов (ОМА).

## 2.4.4. Инструментальные диагностические исследования

### Общие положения

- Для диагностики метастатического поражения скелета используются изотопные, рентгенологические методы исследования, МРТ и их комбинации. Для более точной интерпретации необходима тщательная интеграция данных об изменениях костной ткани, полученных различными методами.
- Скрининговым методом выявления метастазов в скелете является остеосцинтиграфия.
- Диагноз «метастазы в кости» может быть установлен только при помощи рентгеновских методов исследования либо МРТ. Эти же методы являются приоритетными в плане оценки эффективности противоопухолевого лечения. Рекомендуется в динамике использовать тот же метод визуального контроля за метастатическими очагами, который был применен при первоначальной диагностике.
- Оптимальный интервал для обследования костной системы составляет 3–6 месяцев, однако, интервалы могут быть изменены в зависимости от конкретной клинической ситуации: курсовое лечение при ХТ, контроль после хирургического пособия, ЛТ, РНТ.
- При наличии локальных проявлений патологического процесса (синдром компрессии спинного мозга, локализованный болевой синдром, подозрение на перелом), первичным методом обследования служит КТ или МРТ, в некоторых случаях достаточно рентгенографии.

### Основные методы визуализации

**Сцинтиграфия** рекомендована всем больным с подозрением на метастатическое поражение костей. Метод позволяет обнаружить метастазы во всем скелете (за исключением миеломной болезни), зачастую задолго до появления рентгенологических изменений. РФП, меченные радиоактивным изотопом технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ), накапливаются 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.

**ОФЭКТ-КТ** (однофотонная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией) является дополнением к остеосцинтиграфии, обладает большей чувствительностью и специфичностью, что позволяет дифференцировать опухолевый и неопухолевый процесс.

**Рентгенография** — малочувствительный метод, способный распознать деструктивный очаг губчатой кости размером  $> 1$  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 позволяет выявить остеолитические метастазы в губчатых костях и поражение трубчатых костей. Метод применим для оценки динамики лекар-

ственного лечения 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 самостоятельно, также необходим для навигации при проведении биопсии костных очагов. Применение контрастного усиления при проведении КТ-исследования продиктовано в большей степени необходимостью комплексного обследования пациента: для обнаружения и/или динамической оценки висцеральных проявлений болезни.

**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 только для оценки распространенности опухолей, характеризующихся высоким метаболизмом глюкозы (РМЖ, рак легкого, рак щитовидной железы, меланома, саркомы, опухоли головы и шеи, рак пищевода, поджелудочной железы, рак шейки матки и др.). Не используется при раке простаты, раке почки, гепатоцеллюлярном раке.

Изотоп 18-ФДГ — неспецифичный для костной ткани РФП, не всегда позволяющий дифференцировать опухолевые и дистрофические изменения, особенно при малых размерах. Использование ПЭТ-КТ с 18-ФДГ в качестве самостоятельного метода оценки эффективности 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 множественных новых очагов в сочетании с повышением уровня накопления РФП. Критериями ПЭТ-ответа на лечение при солидных опухолях (по критериям PERCIST) является снижение метаболической активности на  $\geq 30\%$  максимально активного очага.

### 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 изменении объема опухоли. Оценить реакцию на лечение довольно сложно, процессы репарации костной ткани развиваются медленно, начинают проявляться только через 3–6 месяцев, а для полного созревания требуется около года.

Изотопные методы не могут быть использованы для оценки динамики в процессе противоопухолевого лечения, 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.

Метастатические очаги в костях оцениваются как «неизмеряемые» по критериям RECIST 1.1. Измеряемым очагом может считаться внекостный мягкотканый компонент.

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.

Прогрессированием процесса будет считаться нарастание имеющейся деструкции кости после как минимум 3–4 месячного интервала; появление новых литических очагов либо мягкотканного внекостного компонента.

При множественном поражении скелета в динамике целесообразно оценивать изменения метастатических очагов, расположенных в клинически значимых зонах: позвоночнике, трубчатых костях, костях таза, шейке бедра. Другие участки скелета не требуют прицельного и частого динамического контроля.

## 2.4.5. 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.

## 2.5. Лечение

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

Основным является лекарственное лечение, включающее противоопухолевую терапию и использование остеомодифицирующих агентов — бисфосфонатов и деносумаба. В случае угрозы развития и/или наличия костных осложнений применяют лучевую терапию (ЛТ), хирургические пособия. При множественном поражении скелета с болевым синдромом с паллиативной целью проводят радионуклидную терапию (РНТ).

### 2.5.1. Лекарственное лечение

#### Основные положения

- Рассмотреть вопрос о назначении ОМА рекомендуется в каждом клиническом случае сразу после факта выявления метастазов в костях и оценивать необходимость их применения регулярно на протяжении всего заболевания.



- При этом, пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ 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, или в том случае, если симптомы являются клинически значимыми.
- Основными антирезорбтивными препаратами, применяемыми при метастатическом поражении костей, являются бисфосфонаты и деносумаб. Одновременное применение двух разных ОМА противопоказано. В случае необходимости смены ОМА — возможен переход с одного препарата на другой с соблюдением рекомендованных сроков введения.
- Всем больным рекомендован дополнительный прием кальция 1000 мг/сут и витамина D 1000 ЕД на протяжении всего периода антирезорбтивной терапии.
- Всех больных необходимо информировать о риске возникновения остеонекроза челюсти и рекомендовать осмотр стоматолога перед началом применения ОМА.

## БИСФОСФОНАТЫ

Бисфосфонаты — это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса. Механизм их действия точно не определен, однако, известно, что они нарушают метаболизм остеокластов, подавляют миграцию опухолевых клеток и их адгезию к костному матриксу, а также активируют апоптоз остеокластов.

Максимальной активностью среди аминобисфосфонатов, по данным непрямого сравнения, обладает золедроновая кислота.

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
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).

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.

Больным со стабилизацией состояния костных очагов на протяжении 3–6 ежемесячных введений золедроновой кислоты рекомендуется переход на применение этого препарата каждые 12 недель.

При наличии бессимптомных метастазов (как правило, при олигометастатической болезни), без угрозы костных осложнений, возможно исходно назначить золедроновую кислоту в режиме 1 раз в 12 недель.

При достижении стойкой ремиссии опухолевого процесса в костях терапию бисфосфонатами можно прервать через 2 года применения.

**МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА (ДЕНОСУМАБ)**

Деносумаб — моноклональное антитело, аналог естественного белка остеопротегерина. Связывая RANK-лиганд, деносумаб блокирует процесс созревания остеокластов и снижает их количество, тормозя тем самым процесс резорбции кости.

Деносумаб «работает» во внеклеточном пространстве и не включается в костный матрикс как бисфосфонаты, поэтому отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия (восстановительный остеолиз). Исходя из этого, удлинение интервалов между введениями не рекомендуется.

По данным рандомизированных исследований при метастатическом процессе деносумаб имеет преимущество в 17% по сравнению с золедроновой кислотой в снижении

риска развития костных осложнений при всех типах опухолей, более значимо уменьшает болевой синдром.

Препарат обладает благоприятным профилем безопасности и более удобен в применении: подкожная инъекция в область бедра, плеча или живота в дозе 120 мг 1 раз в 4 нед.

Деносумаб является препаратом выбора для следующих пациентов:

- с нарушением функции почек по клиренсу креатинина;
- с существующей угрозой патологического перелома;
- при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых очагов, усугубление болевого синдрома, развитие костных событий);
- при сохраняющейся гиперкальциемии на фоне в/в бисфосфонатов;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

### Особые указания

- В случае вынужденной отмены деносумаба на срок  $\geq 6$  месяцев для предотвращения так называемого «рикошетного остеолита», необходимо рекомендовать продолжение лечения бисфосфонатами.
- У пациентов с почечной недостаточностью коррекции режима дозирования препарата не требуется.
- Пациенты, находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии, поэтому им необходим мониторинг концентрации кальция перед каждым введением.

## 2.5.2. Хирургическое лечение

### Основные положения

- 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.
- 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 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).

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 сборки 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 необходимо провести в срочном порядке в течение 48–72 часов.

## 2.5.3. Лучевая терапия

### Дистанционная 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.

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

### **Радионуклидная терапия**

РНТ рекомендуется в качестве паллиативного лечения пациентам с множественными остеобластическими или смешанными метастазами в кости с болевым синдромом.

В настоящее время имеется немало публикаций по безопасности и эффективности применения различных остеотропных короткоживущих радиоизотопов (самарий-153, стронций-89, рений-186), в том числе и в комбинации с ЛТ. Эти препараты применяются

вне зависимости от локализации первичной опухоли; условием для назначения является повышенное накопление диагностических РФП по данным остеосцинтиграфии.

Радий-223 одобрен при кастрационно-резистентном РПЖ с метастазами в кости при отсутствии висцеральных метастазов.

Применение туморотропных радиоизотопов отражено в соответствующих рубриках по нозологиям.

Тактика лечения определяется индивидуально.

Одновременное применение РНТ и цитостатической терапии не рекомендуется в связи с высоким риском миелотоксичности.

Применение ОМА на фоне любых методов лучевой терапии является целесообразным и снижает риск костных осложнений

## 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, ромосорумаб и антиангиогенные препараты: бевацизумаб, афлиберцепт, а также другие таргетные препараты: сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, иматиниб, регорафениб, 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:

- текущее или завершившееся лечение с использованием антирезорбтивных препаратов или их комбинаций с иммуномодуляторами или антиангиогенными препаратами;
- наличие обнаженной костной ткани, определяемой при зондировании через вне- и внутриротовые свищевые ходы в челюстно-лицевой области, в течение 8 и более недель;
- отсутствие лучевой терапии на область лицевого скелета и метастатического поражения челюстей.

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 с длительностью лечения и 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 2 раза в год и незамедлительное обращение при наличии жалоб. При необходимости экстракции зуба, рекомендовано приостановить применение ОМА, выполнить процедуру на фоне антибактериального лечения, рекомендованного стоматологом, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.

В случае развившегося остеонекроза челюсти терапию любыми ОМА целесообразно отменить (исключение — случаи тяжелой гиперкальциемии), 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 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

Контроль за состоянием скелета необходим как пациентам с метастазами в костях, так и при ранних стадиях болезни. ОМА являются неотъемлемым и эффективным средством лечения больных, наряду с противоопухолевой терапией, ЛТ и РНТ. Выбор препарата, продолжительность терапии и режим введений (в случае применения золедроновой кислоты) осуществляется индивидуально. Показания для применения антирезорбтивных средств должны оцениваться на протяжении всего периода лечения больного.