

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-39-42

Цитирование: Багрова С. Г. Бессимптомные метастазы в кости при раке молочной железы. «Лечить нельзя наблюдать» — где можно поставить запятую? Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 39–42.

БЕССИМПТОМНЫЕ МЕТАСТАЗЫ В КОСТИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. «ЛЕЧИТЬ НЕЛЬЗЯ НАБЛЮДАТЬ» — ГДЕ МОЖНО ПОСТАВИТЬ ЗАПЯТУЮ?

С.Г. Багрова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: s.bagrova@mail.ru

Резюме: Метастатическое поражение костей при раке молочной железы является актуальной проблемой. Большинству пациентов показано назначение остеомодифицирующей терапии. В статье определен портрет пациентки, для которой применение антирезорбтивных средств может быть отложено или отменено.

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

Метастатическое поражение костей при раке молочной железы остается актуальной проблемой несмотря на прогресс в ранней диагностике этого заболевания и успехи противоопухолевого лекарственного лечения. Частота метастатического поражения скелета при раке молочной железы (РМЖ) составляет по разным данным 65–75%, незначительно «уступая» лишь раку простаты и множественной миеломе [1].

Возможности лечения пациентов с метастазами в костях существенно расширились в последние десятилетия благодаря внедрению в клиническую практику препаратов, тормозящих костную резорбцию — остеомодифицирующих агентов (ОМА). Именно ОМА вышли на первый план паллиативного лечения этих больных, заменив дистанционное облучение, длительное время используемое с анальгезирующей целью, а также для предотвращения переломов костей [2].

Бисфосфонаты — группа препаратов, аналогов пирофосфата костного матрикса, берет свое начало с создания клодроната в 1992 году. Применение его при РМЖ позволило существенно снизить частоту скелетных событий. Последующие поколения препаратов этой группы показывали все большую эффективность: в 1996 г в клинику пришел памидронат, в 2002–2003 г — ибандронат и, наконец, золедронат, который явился самым активным бисфосфонатом и прочно занял позиции в клинических рекомендациях по сопроводительной терапии при наличии у больного метастазов в костной ткани любых солидных опухолей.

В 2010 г открылись новые возможности в этой области: появился первый и пока единственный таргетный препарат, воздействующий на костную резорбцию — деносумаб.

Чтобы понять механизм действия ОМА необходимо напомнить о существовании так называемого порочного круга костной деструкции. Опухолевые клетки попадают в кость гематогенным путем. Находясь в костном микроокружении, они продуцируют цитокины и факторы роста, которые стимулируют остеобласты на выработку особого белка RANK-L (лиганда активатора рецептора ядерного фактора каппа В). Соединение RANK-лиганда с рецепторами RANK на поверхности молодых остеокластов ведет к запуску их созревания, происходит их активация и начинается резорбция костной ткани. В то же время, в процессе рассасывания кости высвобождаются другие биологически активные вещества (факторы роста: тромбоцитарный, инсулиноподобный, прохондрогенный, эпидермальный и др.), которые, в свою очередь, стимулируют пролиферацию самих опухолевых клеток. Так поддерживается порочный круг костной резорбции.

Бисфосфонаты нарушают метаболизм остеокластов, адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также активируют естественную гибель остеокластов — апоптоз. Деносумаб, являясь антителом, связывает RANK-лиганд, препятствуя тем самым созреванию остеокластов, снижает само их количество, не включаясь в костный матрикс [1,2].

Цели применения ОМА при метастатическом процессе следующие:

- предотвращение/отсрочка скелетных событий (переломов, хирургических вмешательств, назначения лучевой терапии);
- купирование болевого синдрома;
- улучшение качества жизни; мобильности;
- снижение потребности в постороннем уходе;

- сохранение финансовых ресурсов за счет предотвращения ЛТ, хирургических пособий, обращений за медицинской помощью.

В клинических рекомендациях практически всех медицинских сообществ больным раком молочной железы назначение золедроновой кислоты или деносумаба показано сразу при выявлении метастазов в костной ткани [1–4].

С таким однозначным подходом согласны не все. Ряд специалистов-онкомаммологов считают, что не стоит прибегать к остеомодифицирующей терапии при бессимптомных метастазах в костях [5].

Оправдан ли такой подход?

Для начала необходимо определить само понятие «бессимптомные метастазы в костях».

Как известно, симптомами поражения скелета является боль (чаще всего), деформации скелета и связанные с этим нарушения мобильности и повседневной жизнедеятельности. В тяжелых случаях, при прогрессировании метастазов и развитии скелетных осложнений, мы имеем клиническую картину перелома, компрессии спинного мозга, метаболических нарушений при гиперкальциемии [1–3].

А если никаких симптомов нет? Оправдывает ли это отказ от лечения? Отсутствие жалоб у пациентки с наличием литического очага в одном из шейных позвонков не может быть расценено как бессимптомное. Антирезорбтивное лечение несомненно должно быть назначено, ведь возможные последствия этого состояния могут быть весьма трагическими.

Так в каких же клинических ситуациях можно повременить с назначением ОМА? А когда отказаться полностью? Дискуссии на эту тему продолжаются. Приведем несколько аргументов.

Как известно, РМЖ относится к опухолям, чувствительным к лекарственному лечению. Заболевание чаще поражает старшую возрастную категорию женщин. Подавляющее число случаев РМЖ по молекулярному подтипу является люминальным раком. Зная о высокой эффективности гормонотерапии, при низком риске костных осложнений можно отложить назначение ОМА у таких больных.

Метастазы в костной ткани при раке молочной железы, как правило, носят смешанный характер, то есть содержат как литические, так и бластические участки. Для клинициста важно не столько определение типа метастаза, сколько их локализация в скелете. Излюбленными костями для метастазирования являются позвоночный столб (особенно грудной и поясничный отделы), кости таза; реже — ребра, трубчатые кости, свод черепа; крайне редко — мелкие кости конечностей, лицевой скелет. Таким образом, если у пациентки имеются метастазы в костях опорного скелета — откладывать антирезорбтивную терапию не стоит. За очагами, расположенными, скажем, в ребрах или костях черепа, особенно если они немногочисленны, можно наблюдать [1,5,6, 7].

А насколько безопасны остеомодифицирующие препараты?

Наиболее частым побочным явлением бисфосфонатов является их нефротоксичность. Частота НЯ со стороны почек при применении золедроновой кислоты составляет около 12%, деносумаб не обладает почечной токсичностью, однако в большей степени способствует гипокальциемии. Кроме того, острофазовые реакции после введения золедроната (оссалгии, миалгии, гипертермия) наблюдаются у каждого пятого пациента [8]. Определение уровня креатинина является обязательным условием перед назначением БФ. Пациентка с хронической болезнью почек, к тому же получающая цитостатическое лечение — явно не кандидат на раннее назначение золедроновой кислоты. Взвесив соотношение «риск-польза» назначение золедроната можно отложить, хотя бы до окончания химиотерапии.

Противопоказанием для введения ОМА является гипокальциемия. Данное состояние, как правило, протекает без выраженных клинических симптомов и регистрируется лишь лабораторно. Отслеживание концентрации кальция в сыворотке крови в рутинной практике затруднен. К тому же, поскольку все больные на протяжении всего периода терапии ОМА должны получать сопутствующее лечение препаратами кальция и витамином Д, имеет большое значение комплаентность больной. Возможности врачебного контроля этих рекомендаций представляются весьма сомнительными. Поэтому, при отсутствии возможности регулярно выполнять лабораторный мониторинг, во избежание гипокальциемии, нужно отказаться от применения ОМА, особенно если риск развития костных осложнений у конкретной пациентки невелик.

Самым грозным осложнением использования антирезорбтивных средств является остеонекроз челюсти (ОНЧ). Частота его возрастает с длительностью терапии и составляет при применении золедроновой кислоты по литературным данным от 1,2 до 6,2%; при применении деносумаба — от 1,8 до 4,2%. Совместное использование ОМА с антиангиогенными препаратами, кортикостероидами резко повышает вероятность возникновения данного осложнения. Клиника остеонекроза часто стерта и диагностируется только при участии стоматолога. В 65% случаев провоцирующим фактором является экстракция зуба; из всех описанных случаев более чем в 70% поражается нижняя челюсть [1,3,5,8,10].

Критериями диагноза медикаментозного (препарат-ассоциированного) ОНЧ являются наличие всех нижеперечисленных факторов:

- наличие обнаженного участка костной ткани на протяжении 8 недель;
- применение ОМА, антиангиогенных, мультитаргетных препаратов в анамнезе;
- отсутствие метастатического поражения кости;
- отсутствие ЛТ на кости лицевого скелета.

Купирование данного осложнения не всегда простая задача. Применяются как консервативные методы (полоскания, антибиотикотерапия, аппликации), так и хирургические (удаление секвестров и даже резекция кости). Ведущее значение имеет профилактика.

При назначении ОМА рекомендовано провести санацию полости рта, информировать больную о необходимости поддерживать здоровье полости рта, однако, контролировать исполнение этих рекомендаций в реальной практике онкологу весьма проблематично. Таким образом, пациентка с наличием стоматологической патологии, скажем, зубов с плохим прогнозом, плохо контролируемых зубных конструкций, а также пациентка, планирующая в ближайшей перспективе протезирование зубов, явно не является кандидатом для лечения деносумабом или золедроновой кислотой. Прибегнуть к этому лечению можно только удостоверившись в удовлетворительном состоянии зубов и десен.

Особую категорию пациенток представляют больные с наличием как метастазов в кости, так и множественных висцеральных метастазов. Клиническая практика показывает, что именно диссеминация опухоли в печень, легкие и другие органы (часто головной мозг) определяют прогноз пациентки. При отсутствии болевого синдрома, низком риске скелетных осложнений, назначение антирезорбтивной терапии в таких случаях представляется нецелесообразным, поскольку процесс костного ремоделирования не является быстрым, занимает, как правило, от нескольких месяцев до 1 года. Поэтому важно оценить ожидаемую продолжительность жизни: если она составляет менее 3 месяцев — остеотропная терапия не показана [3,5,6,7].

Существуют литературные данные о влиянии образа жизни на прогноз появления метастазов в костной ткани и развития ряда осложнений, в частности остеонекроза челюсти. Исследование японских авторов во главе с Tanda N. и др. посвящено корреляции между чувствительностью к алкоголю и частотой метастазирования в кости и связанных со скелетом событий при первичном операбельном раке молочной железы. Гиперчувствительность к алкоголю определяется генетическим дефицитом фермента алкогольдегидрогеназы-2, в результате чего нарушается метаболизм этанола в организме, создается избыточная концентрация эндогенного ацетальдегида, что проявляется покраснением лица, тошнотой, тахикардией. Изменяется микробиота полости рта, нарушаются процессы кроветворения и другие более сложные метаболические каскады. Ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 332 пациентки, позволило доказать, что женщины с повышенной чувствительностью к алкоголю (N = 45) в большей степени подвержены метастазированию в кости, чем женщины с низкой чувствительностью (N = 287): 60,6% по сравнению с 25,1% соответственно; у них чаще возникли скелетные осложнения: 22,3% по сравнению с 9,0%. Один случай ОНЧ в этом исследовании также зарегистрирован в группе больных с дефектом фермента алкогольдегидрогеназы-2 [11].

Суммируя имеющуюся информацию, «клинический портрет» пациентки, у которой имеется низкий риск костных осложнений и которой не стоит торопиться назначать остеомодифицирующую терапию представляется следующим:

- люминальный молекулярный подтип опухоли;
- немногочисленные метастазы, смешанный/бластический характер очагов;
- расположение метастатических очагов в костях, не несущих опорную нагрузку;
- коморбидность больной: нарушение функции почек, длительный прием кортикостероидов;
- неудовлетворительная санация полости рта, запланированные стоматологические процедуры;
- невозможность лабораторного мониторинга (креатинин, кальций);
- ожидаемая продолжительность жизни менее 3 месяцев;
- низкая чувствительность к этанолу по данным анализа.

Несомненно, решение о том, какие из вышеперечисленных факторов будут иметь значение в выборе тактики (назначения лечения или динамического наблюдения за больной с метастазами в костях) будет принимать врач.

Подход к назначению ОМА должен быть персонализированным и определяться в каждом конкретном случае врачом-онкологом или лучше мультидисциплинарной командой. Необходимо оценивать показания к назначению бисфосфонатов или деносумаба на протяжении всего периода лечения больной. [1,3].

Большинство имеющихся наблюдательных исследований по антирезорбтивной терапии показывают, что среднее время от момента диагностики метастазов в скелете до получения первой дозы ОМА при разных солидных опухолях в большинстве европейских стран составляет не менее 3 месяцев, превалирующим показанием к назначению является наличие болевого синдрома [6,7]. Принимая этот факт, отсроченное начало применения этих препаратов не представляется критичным для пациентов с бессимптомными метастазами рака молочной железы в костной ткани. Зачастую запятую можно поставить подальше: «Лечить нельзя, наблюдать».

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрова С.Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копн М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2021 (том 11). 38.
2. von Moos R, Costa L, Gonzalez-Suarez E. et al. Management of bone health in solid tumours: from bisphosphonates to a monoclonal antibody. *Cancer Treat Rev*. 2019; 76: 57–67.
3. Coleman R, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020; S0923–7534 (20) 39995–6.
4. NCCN Guidelines Version 1.2022. Adult Cancer Pain / <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1413>.
5. O'Carrigan B, Wong MH, Willson ML, et al: Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD003474, 2017.

6. Roger von Moosa, Jean-Jacques Bodyb, Alex Rider et al. Bone-targeted agent treatment patterns and the impact of bone metastases on patients with advanced breast cancer in real-world practice in six European countries. *Journal of Bone Oncology* 11 (2018) 1–9.
7. Guy Hechmati, A. Brett Hauber et al. Patients' preferences for bone metastases treatments in France, Germany and the United Kingdom. *Supportive Care in Cancer* 23:23, pages 21–28 (2015).
8. Wang X, Yang KH, Wanyan P, Tian JH : Comparison of the efficacy and safety of denosumab versus bisphosphonates in breast cancer and bone metastases treatment : A meta- analysis of randomized controlled trials. *Oncol Lett* 7 : 2014.
9. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, et al : Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer : An analysis of 2017 data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 22 : 679, 2014.
10. Otto S., Pautke C., Van den Wyngaert T. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw : prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018 ; 69 : 177–187.
11. Tanda N, Tada H, Washio J, Takahashi N, Ishida T, Koseki T (2022) Influence of alcohol sensitivity on bone metastases and skeletal-related events in primary operable breast cancer : A retrospective cohort study. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269335> / June 3, 2022