

ФГУ ФНКЦ ДГОИ,
Москва

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ

Н.В. Жуков

*При метастазах
в кости
к противоопухолевой
терапии должен быть
добавлен целый спектр
дополнительных
специфичных именно для
данной ситуации лечебных
и диагностических
мероприятий.*

Кости скелета являются четвертой по частоте встречаемости областью метастазирования злокачественных опухолей, уступая лишь метастатическому поражению лимфатических узлов, легких и печени. Однако если при метастазах большинства других локализаций для достижения максимального лечебного эффекта (продление жизни и сохранения ее качества) требуется лишь проведение адекватной противоопухолевой терапии, то при метастазах в кости к ней должен быть добавлен целый спектр дополнительных специфичных именно для данной ситуации лечебных и диагностических мероприятий.

Проявления метастатического поражения костей

Проявлениями метастатического поражения костей могут быть боль, нарушение функции или деформация пораженной кости, развитие патологического перелома (с или без сдавления окружающих структур), гиперкальциемия. В зарубежной литературе проявления и осложнения метастатического поражения костей достаточно часто объединяют в группу, называемую skeletal-related events (SRE). Общепринятого эквивалента этого определения в русскоязычной литературе нет, поэтому в данной статье мы будем использовать название «осложнения со стороны костной системы» (ОКС). Однако необходимо помнить, что определение ОКС может варьировать от исследования к исследованию. Например, в большинстве исследований, посвященных бисфосфонатам, боль и гиперкальциемия не входили в определение ОКС, зато как ОКС рассматривалась потребность в проведении лучевой терапии или хирургических вмешательств, обусловленная проявлениями поражения костей.

Наиболее частым симптомом метастазов в кости является **боль**. На ранних стадиях развития метастаза боль обусловлена раздражением внутрикостных и периастиальных нервных окончаний за счет выделения цитокинов и увеличения внутрикостного кальция. Подобная боль не связана с нагрузкой на кость и может даже усиливаться в состоянии покоя. Однако по мере нарастания деструкции появляется так называемая функциональная боль, обусловленная механическим ослаблением костных структур и их нестабильностью. Функциональная боль усиливается при нагрузке на пораженную кость (движение, поднятие тяжестей) и может свидетельствовать о риске развития патологического перелома.

Патологические переломы (т.е. переломы, происходящие по области метастаза, зачастую при усилиях значительно меньших, чем необходимы для того, чтобы сломать здоровую кость) являются достаточно частым проявлением метастазов в кости. Наиболее часто развитием патологических переломов осложняются литические метастазы. Так до начала широкого применения бисфосфонатов патологические переломы отмечались у 30-35% больных, у которых был отмечен именно такой вид метастазов. Однако даже при гормон-резистентном раке предстательной железы, для которого характерны остеобластические метастазы, частота развития переломов может составлять до 20%.

Гиперкальциемия еще совсем недавно являлась наиболее частым из жизнеугрожающих метаболических осложнений злокачественных опухолей. В 80-х – 90-х годах прошлого века до 10-20% больных метастатическим раком молочной железы проходили через этап гиперкальциемии, однако в настоящее время благодаря использованию бисфосфонатов с целью профилактики ОКС частота развития этого осложнения значительно снизилась [5].

В связи с потенциальной угрозой для жизни гиперкальциемия всегда должна присутствовать в дифференциально-диагностическом ряду при резком «немотивированном» ухудшении состояния (слабость, летаргия, тошнота и рвота, полиурия, полидипсия, дезориентация, дегидратация) больных с метастатическим поражением костей.

Диагностика

Обследование костной системы у больных с распространенным заболеванием, имеющих симптомы поражения костей, обычно проводится рутинно. Однако необходимо помнить, что подобный поиск оправдан у ряда асимптоматичных больных с распространенным заболеванием, а также у некоторых пациентов с ранними стадиями. При опухолях, часто метастазирующих в кости (рак молочной железы, рак предстательной железы), подобный поиск является частью рутинного предоперационного обследования пациентов с локализованным процессом. При ранних стадиях других опухолей подобное обследование проводится при наличии боли в костях или повышении уровня щелочной фосфатазы. Выявление метастазов в кости у больных с предположительно ранними стадиями заболевания (по данным других исследований) позволяет избежать бессмысленного в таких случаях локального лечения.

В случае если речь идет о диссеминированном заболевании, обследование костей скелета позволяет оценить распространенность болезни и выявить зоны поражения, угрожающие развитием осложнений. Сцинтиграфия является «скрининговым» методом обследования и позволяет выявить участки активной ремоделировки костной ткани. Однако накопление радиофармпрепарата может происходить и в очагах неопухолевой природы. Для документации метастатической природы очагов, а также раннего выявления очагов, угрожающих развитием осложнений, используется рентгенография. Рентгенографии должны подвергаться симптоматичные очаги (боль, деформация), а также выявленные по данным сцинтиграфии очаги в несущих костях скелета (позвонки, таз) и длинных трубчатых костях.

Компьютерная томография и магнитнорезонансная томография являются уточняющими методами диагностики при решении вопроса о необходимости дополнительных вмешательств (фиксирующие операции, вертебропластика, облучение).

Лечение

В лечении больных с метастазами в кости могут быть задействованы системная противоопухолевая терапия, лучевая терапия, хирургия и препараты, направленные на подавление костной резорбции. Их конкретная роль определяется распространенностью костных поражений, типом опухоли и предполагаемой продолжительностью жизни.

Системная противоопухолевая терапия

Системная противоопухолевая терапия при метастазах в кости основывается на тех же принципах, что и при других локализациях метастазов и зависит от гистологического типа опухоли. Выбор конкретного режима лечения зависит от состояния пациента и предполагаемых дополнительных методов лечения.

Бисфосфонаты

В течение последних лет бисфосфонаты стали общепринятым компонентом лечения больных с метастазами в кости.

Механизм действия бисфосфонатов основан на подавлении активности остеокластов, отвечающих за резорбцию костной ткани. Резорбция наблюдается не только в литических, но и в остеобластических очагах в связи с чем, бисфосфонаты могут с успехом использоваться при поражении костей вне зависимости от типа метастазов. Собственная токсичность бисфосфонатов невелика, серьезные осложнения, такие как остеонекроз челюсти или почечная недостаточность, встречаются редко. Это позволяет использовать бисфосфонаты одновременно с противоопухолевой терапией (нет потенциации токсичности) и в течение длительного времени.

Основной целью использования бисфосфонатов у больных с метастазами в кости является профилактика развития ОКС. Для применения с этой целью зарегистрированы следующие бисфосфонаты: клодронат и бондронат (для внутривенного введения и приема per os), памидронат и золедронат (только для внутривенного введения). Однако необходимо отметить, что в зарубежных странах типы опухолей, при которых могут применяться конкретные препараты, различны. Остается нерешенным и вопрос по поводу сравнительной эффективности препаратов из этой группы.

Так, согласно рекомендациям ASCO[9], при раке молочной железы памидронат и золедронат обладают сопоставимой эффективностью, однако ряд авторов указывают на результаты рандомизированного исследования, в котором было показано значимое преимущество золедроната над памидронатом, выразившееся в дополнительном 20% снижении частоты ОКС ($p=0,025$) [18]. Этот момент отражается и в рекомендациях NCCN, говорящих о возможном преимуществе золедроната над памидронатом при раке молочной железы в кости. Внутривенный бондронат зарегистрирован для лечения больных раком молочной железы в странах ЕС[2], но не в США.

До настоящего времени нет данных рандомизированных исследований, свидетельствующих об эффективности бисфосфонатов в первой линии лечения распространенного рака предстательной железы (одновременно с эндокринотерапией). Однако при гормон-рефрактерном заболевании золедронат показал способность снижать частоту развития ОКС на 36% и в настоящее время рекомендован для применения [20].

При других солидных опухолях (за исключением рака молочной и предстательной железы) формализованные исследования III фазы, показавшие снижение частоты ОКС (примерно на 30% ($p = 0,003$)), проведены только для золедроната [19].

При множественной миеломе доказательства эффективности существуют для золедроната [18] и памидроната [1], но не для бондроната.

Бисфосфонаты для приема per os также показали свою эффективность при ряде заболеваний (клодронат при раке молочной железы и множественной миеломе, бондронат при раке молочной железы) [3, 16].

Однако, несмотря на явную клиническую эффективность бисфосфонатов, очевидно, что только часть ОКС может быть предотвращена благодаря их использованию, и наоборот у ряда пациентов, не получавших бисфосфонаты, ОКС не развиваются никогда. В настоящее время нет факторов, способных предсказать выигрыш (или его отсутствие) от использования бисфосфонатов у конкретного пациента. Имеющиеся в настоящее время рекомендации предусматривают использование бисфосфонатов у всех больных множественной миеломой и у больных раком молочной железы с метастазами в кости, подтвержденными рентгенологически (назначение на основании только данных скинтиграфии не рекомендовано). Лечение должно начинаться с момента первичного выявления метастазов в кости и продолжаться непрерывно [9]. Развитие ОКС не является свидетельством развития резистентности к бисфосфонатам и поводом для прекращения лечения, т.к. в настоящее время есть доказательства эффективности бисфосфонатов не только в отношении предотвращения первого ОКС, но и второго и последующих. Назначение бисфосфонатов (золедроната) также является общепринятым методом лечения больных гормон-рефрактерным раком предстательной железы. Пациенты с симптоматическими метастазами в кости других солидных опухолей также должны рассматриваться как кандидаты для назначения бисфосфонатов, особенно если предполагаемая продолжительность жизни составляет более 6 месяцев.

Использование бисфосфонатов с другими целями – профилактика развития метастазов в кости, профилактика остеопороза на фоне противоопухолевого лечения и т.д. в настоящее время только исследуется и не рекомендована для рутинного применения.

В настоящее время проходят клинические испытания ряд препаратов, подавляющих остеолитическими путями, отличными от действия бисфосфонатов. Наиболее многообещающим из них является деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело к лиганду активирующего рецептора ядерного фактора κB (RANKL). В исследованиях II фазы деносумаб показал способность подавлять остеолит при множественной миеломе и раке молочной железы. Более того, согласно информации компании производителя, в настоящий момент получены промежуточные результаты рандомизированного иссле-

дования III фазы, свидетельствующие о преимуществе деносумаба над золедронатом.

Лучевая терапия

Для лечения опухолевого поражения костей могут быть использованы дистанционное облучение или внутривенное введение радиоактивных изотопов.

При дистанционной радиотерапии воздействие носит локальный характер и направлено на подавление «горячих зон» – областей, в которых прогрессирование опухоли может создать или уже создает значительные проблемы (угроза патологического перелома, интенсивная боль, компрессия соседних структур).

Радиоактивные изотопы, вводимые внутривенно, в большинстве случаев используют для купирования болевого синдрома, обусловленного множественными костными метастазами.

При назначении и выборе режима лучевой терапии нужно помнить, что основной целью ее проведения является обезболивание и профилактика осложнений костных метастазов, а не получение «объективного» (по данным обследований) эффекта в виде репарации костных очагов. В связи с этим объем и режим облучения должны быть разумно минимальными.

Дистанционная лучевая терапия

До настоящего времени облучение костных очагов поражения обуславливает большую часть нагрузки на оборудование и персонал отделений лучевой терапии. Распространенными режимами дистанционной лучевой терапии при метастатическом поражении костей является подведение 6-8 Гр однократно, 20-24 Гр в течение 5-6 дней (фракции по 4 Гр) или 30 Гр в течение 10 дней (фракция по 3 Гр).

В России наиболее часто используется продленная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 20-24 Гр. В то же время существует ряд исследований, свидетельствующих, что однократное облучение при неосложненных метастазах (без патологических переломов и компрессии спинного мозга) столь же эффективно во всяком случае в отношении контроля болевого синдрома. Именно обезболивающий эффект являлся основной целью большинства зарубежных исследований.

Так, в рандомизированном исследовании U.K. Bone Pain Trial Working Party [4] использование 8 Гр однократно или в мультифракционных режимах (20 Гр за 5 фракций или 30 Гр за 10 фракций) приводило к одинаковому достижению обезболивающего эффекта и длительности его сохранения. Хотя потребность в повторном облучении была примерно в 2 раза выше в группе, получившей 8 Гр, частота осложнений, компрессии спинного мозга или патологических переломов была сопоставима в обеих группах. Аналогичные результаты были получены и в другом схожем исследовании, включившем более 1000 пациентов [21].

В исследовании RTOG [8] 898 больных раком молочной или предстательной железы с умеренным или выра-