

Порушення кісткового метаболізму при онкологічних захворюваннях: сучасний погляд

Ураження кісткової системи є поширеними ускладненнями злоякісних новоутворень і протипухлинного лікування. Метастази в кістках розвиваються при багатьох видах раку, особливо часто – при раку молочної, передміхурової залози та легені. Крім того, деякі види протипухлинної терапії можуть викликати остеопороз і патологічні переломи, тому ведення пацієнтів онкологічного профілю в аспекті профілактики уражень кісткової тканини є актуальним питанням сучасної медицини, яке об'єднує фахівців різних галузей. У рамках вебінару OsteoHub «Онкологічні захворювання та кісткова тканина: що необхідно пам'ятати?», який відбувся 26 вересня, президент Української асоціації остеопорозу, керівниця відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Наталія Вікторівна Григор'єва та доцент кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), лікар-онкохірург вищої категорії, кандидат медичних наук **Олексій Сергійович Зотов** обговорили нагальні питання лікування та профілактики уражень кісткової системи в онкохворих.**



О.С. Зотов представив доповідь «Кісткові метастази і медикаментозно-індукований остеопороз при раку молочної залози: критерії діагностики, напрямки профілактики і лікування».

– Рак молочної залози (РМЗ) – найпоширеніше онкологічне захворювання у жінок. Метастази в кістках виникають майже у 70% випадків РМЗ. Крім того, часто метастазують у кістки рак передміхурової залози (РПЗ; до 85%), легені (40%), нирки (40%), а також

множинна мієлома (96%; R. Coleman, 2006). Через високу поширеність РМЗ, РПЗ та раку легені пацієнти з цими захворюваннями можуть складати ≥80% від усіх пацієнтів з метастатичним ураженням кісток.

Відповідно до сучасних даних, більшість пухлин метастазує переважно в осьовий скелет, зокрема, хребет (87%), таз (63%), череп (35%) і ребра (77%), а також проксимальні відділи плечової та стегнової кісток (53%), зрідка – в дистальні кістки кінцівок (1%). Ця модель метастатичного поширення в кістки відображає розподіл червоного кісткового мозку, тканини з високим ступенем кровообігу, що містить гемопоетичні стовбурові клітини та активне мікрооточення, яке сприяє росту клітин.

Важливо зауважити, що актуальність проблеми ураження кісткової тканини при онкологічних захворюваннях для клініциста пов'язана з трьома аспектами: впливом метастатичного ураження на результати лікування, якість життя пацієнтів та економічним тягарем. Метастатичне ураження кісток спостерігається у 75% випадків РМЗ і РПЗ. Воно асоціюється з низькою п'ятирічною виживаністю, яка коливається між 22–25%, і невисокою медіаною виживаності – при РМЗ ≈ 2 років та РПЗ <40 міс. При раку легені ці показники ще нижчі та складають <6 міс.

Другий аспект проблеми – вплив на якість життя пацієнтів. Метастатичне ураження кісток призводить до патологічних переломів, потреби в променевому, хірургічному лікуванні, зумовлює хронічний больовий синдром та інші симптоми, що знижують якість життя пацієнта. Відповідно до міжнародних настанов, для позначення ускладнень, пов'язаних із кістковими метастазами, використовують термін «події, пов'язані з кістковою системою» (skeletal-related events, SRE). Приблизно 68% пацієнтів зі скелетними метастазами відчувають біль, а у 10–20% пацієнтів з метастатичним ураженням відбуваються патологічні переломи. Крім того, пацієнти з ураженням кісток можуть мати симптоми, пов'язані з гіперкальціємією, такі як нудота, блювання, поліурія, слабкість м'язів, запор і сплутаність свідомості, а метастази в хребті можуть викликати неврологічний дефіцит. Важливо зазначити, що патологічний перелом часто може бути першою ознакою захворювання та першою ознакою, що спонукає до діагностики раку. У 3–4% пацієнтів з патологічними переломами первинне вогнище не виявляється.

Третій аспект проблеми – економічний тягар, а саме – вплив на ресурси охорони здоров'я. У США орієнтовні витрати, безпосередньо пов'язані з лікуванням пацієнтів із метастазами у кістках, перевищують 12,6 мільярдів доларів на рік, що становить 17% від загальної вартості лікування раку. У 2012 році Medicare витратила 100 мільйонів доларів на лікарняні потреби, щоб покрити вартість профілактичної внутрішньої фіксації стегнової кістки при метастатичному ураженні кісток (K.L. Schulman, 2016). Наразі витрати системи охорони здоров'я України за цими показниками не обчислюються.

Таким чином, SRE зазвичай пов'язані зі зниженням мобільності та соціальної активності онкологічного пацієнта, погіршенням якості життя, зниженням виживаності, а також збільшенням витрат на систему охорони здоров'я.

Патофізіологія метастазування в кістки пов'язана з порушенням нормального балансу процесів резорбції та формування кісткової тканини. Нормальне фізіологічне моделювання кістки відбувається за участю остеокластів, що руйнують стару кісткову тканину, та остеобластів, які утворюють нову кістку на місці резорбції. Ці процеси перебувають у рівновазі. При метастатичному ураженні кісток цей баланс

порушується та формується порочне коло, яке включає кілька послідовних етапів.

- Пухлинні клітини, що метастазували в кістку, починають продукувати різні фактори, такі як паратиреоїдний гормоноподібний протеїн, інтерлейкін-6, простагландин E2, фактор некрозу пухлини та інші.
- Ці фактори стимулюють диференціювання й активність остеокластів, унаслідок цього відбувається підвищення експресії рецептора ядерного фактора-ліганду κB (RANKL) остеобластами та іншими клітинами кісткового мікрооточення.
- RANKL активує свої рецептори на поверхні попередників остеокластів, стимулюючи їх дозрівання й активність. Активовані остеокласти починають інтенсивно руйнувати кісткову тканину.
- При резорбції з кісткового матриксу вивільнюються різні фактори росту, які стимулюють проліферацію пухлинних клітин.
- Пухлинні клітини під впливом цих факторів починають активніше рости, а також продукують ще більше протеїнів, що стимулюють остеокласти.
- Відбувається подальша активація порочного циклу – прискорення як остеолізу, так і прогресування пухлинного процесу.

При метастазах РМЗ кісткова тканина резорбується в основному власними нормальними клітинами. Пряма деградація кісткової тканини пухлиною спостерігається рідко, хоча клітини РМЗ здатні виробляти колагеназу й інші ферменти, що руйнують кістку.

Клінічно метастатичне ураження викликає біль і чутливість кісток. Діагноз часто не викликає труднощів, але може бути ускладнений у літніх пацієнтів через подібну клінічну картину при дегенеративних захворюваннях і остеопорозі. Для діагностики використовують методи дослідження структури кістки (рентгенографія, комп'ютерна томографія – КТ, магнітно-резонансна томографія – МРТ), засоби метаболічної та молекулярної візуалізації (дифузійно-зважена МРТ, позитронно-емісійна томографія та одnofотонна емісійна КТ). Кожен з методів має переваги та недоліки. Так, звичайна рентгенографія є нечутливим методом для виявлення метастазів у кістках. Наприклад, щоб розпізнати деструктивне ураження трабекулярної кістки, вогнище має бути 1 см у діаметрі зі втратою близько 50% мінеральних речовин. КТ створює зображення з високою роздільною здатністю тканин і контрастністю. Деструкція кісток і склероз, а також будь-яке розширення м'яких тканин зазвичай легко візуалізуються. КТ особливо корисна для локалізації уражень перед проведенням біопсії. Однак неможливо провести диференціацію між метаболічно активними та неактивними ураженнями кісток, що обмежує використання цього методу для оцінювання ефективності лікування. При МРТ метастаз візуалізується безпосередньо, на відміну від непрямих змін, які спостерігаються при рентгенографічному або радіонуклідному скануванні кісток. МРТ є більш чутливою, ніж скінтиграфія кісток, для виявлення метастазів у хребті та необхідна для прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із компресією спинного мозку. Саме тому вона визначається як золотий стандарт діагностики SRE, забезпечуючи 96,5% чутливість та 100% специфічність діагностики (O.I. Arolikhin, 2015).

Як додатковий метод діагностики SRE можна використовувати маркери кісткового метаболізму, а саме – маркери формування кістки (BALP, OC, PINP, PICP), маркери резорбції кістки колагенові (PYD, DPD, Нур, СТХ-1, NTX-1, HELP) та неколагенові (BSP, TRAcP, Cathepsins). За даними сучасних досліджень маркери резорбції кісток можна застосовувати для прогнозування швидкості втрати кісткової маси, ризику прогресування захворювання і виникнення переломів у пацієнтів з остеолітичними ускладненнями. Проте маркери резорбції кісток, які були б статистично значущими предикторами прогнозу захворювання або відповіді на терапію, поки не знайдені. Важливо зазначити, що чутливість і специфічність маркерів кісткового метаболізму є низькою, вони не мають чітких показань до рутинного використання при спостереженні за станом пацієнтів, тому ними можна послуговуватися як додатковим методом діагностики SRE.

Важливим моментом ведення пацієнтів онкологічного профілю є проведення біопсії при виявленні ураження кісткової тканини. У цьому питанні є розбіжності навіть у рекомендаціях Європейського товариства медичної онкології

(ESMO). Так, у настанові ESMO з діагностики, стадіювання і лікування пацієнок з метастатичним РМЗ (2021 р.) зазначено, що біопсії кісткових метастазів слід уникати, коли це можливо, через технічні обмеження виявлення біомаркерів у декальцинованих тканинах (A. Gennari et al., 2021). Натомість у настанові ESMO «Здоров'я кісток при раку» (Bone health in cancer, 2020 р.) наголошується, що коли захворювання проявляється метастатичним ураженням кількох органів, потреба в (морфологічній) верифікації ураження кісток менш важлива. Проте біопсія підозрілих щодо метастатичного ураження ділянок кісток може бути доцільною при винятково кісткових ураженнях, особливо при незначній кількості уражень, або коли результати методів візуалізації є сумнівними. Біопсію підозрілої зони слід виконувати під контролем КТ, коли це можливо, і з подальшою патологічною оцінкою спеціалістом, що має досвід роботи з кістковою тканиною. Біопсія також дає можливість повторно оцінити біомаркери, на яких може ґрунтуватись майбутня терапія (R. Coleman, 2020).

Сучасні стратегії лікування метастазів у кістках передбачають кілька напрямів. При веденні пацієнтів онкологічного профілю важливо пам'ятати, що метастазування у кістки є проявом дисемінації пухлини. Тому першим пунктом в терапії SRE є протипухлинне лікування, що включає хіміотерапію (ХТ), ендокринну терапію (ЕТ) або променеву терапію. Другим напрямом лікування метастазів у кістках є усунення больового синдрому. Так, майже 70% пацієнтів з метастазами в кістках відчувають хронічний біль, який значно впливає на якість життя. Тому аналгезія – важлива складова комплексного лікування пацієнтів цього профілю. Третім напрямом може бути хірургічне втручання, спрямоване на стабілізацію метастазів у хребті з метою запобігання компресії спинного мозку. Четверта складова комплексної терапії пацієнтів передбачає застосування остеомодифікуючих агентів.

Бісфосфонати – остеомодифікуючі агенти, що пригнічують активність остеокластів та уповільнюють резорбцію кісткової тканини. За структурою бісфосфонати є аналогами пірофосфату ендогенної кісткової матриці, в яких атом кисню заміщений атомом вуглецю. Це необхідно для зв'язування гідроксиапатиту. Наявність або відсутність атома азоту в бічному ланцюзі різних бісфосфонатів визначає їх активність і побічні реакції, а гідроксильний залишок забезпечує спорідненість до кристалів кальцію і мінеральної речовини кісткової тканини. Механізм дії бісфосфонатів полягає в порушенні кількох важливих етапів метаболізму остеокластів, пригніченні їх активності та дозрівання, а також активації апоптозу. Крім того, бісфосфонати порушують адгезію пухлинних клітин до кісткового матриксу, гальмують їх міграцію, інвазію й ангіогенез.

Визначають два основні класи бісфосфонатів: безазотисті (етидронат, клондронат, тилудронат) та азотовмісні (алендронат, ібандронат, памідронат, золедронат). Крім того, препарати також поділяють залежно від способу застосування на внутрішньовенні та пероральні. При кісткових метастазах РМЗ встановлена більша ефективність внутрішньовенних бісфосфонатів у зниженні ризику скелетних ускладнень порівняно з пероральними.

Роль бісфосфонатів у лікуванні метастазів у кістках полягає у впливі на декілька ланок: зменшення больового синдрому, покращення якості життя, лікування гіперкальціємії та запобігання або відтермінування розвитку кісткових метастазів і патологічних переломів. Дані сучасних рандомізованих клінічних досліджень з використання памідронату протягом 2 років додатково до ХТ або ЕТ у пацієнок з РМЗ і принаймні одним літичним метастазом у кістках продемонстрували, що бісфосфонати можуть знизити частоту подій з боку кісток більш ніж на 1/3 та збільшити середній час до появи першого SRE майже на 50%. Золедронат досяг попередньо встановленого критерію не меншої ефективності, ніж памідронат; в подальшому аналізі було доведено, що він на 20% більше знижує ризик SRE порівняно з памідронатом. Ібандронат виявився подібним щодо часу затримки першої події SRE та є пероральною альтернативою парентеральному лікуванню.

Відповідно до сучасних настанов, алгоритм ведення пацієнта з кістковими метастазами першочергово передбачає оцінювання стану, зокрема з'ясування того, чи є це множинні метастази, чи олігометастатична хвороба. В останньому випадку необхідно оцінити, чи наявне у пацієнта велике позаскелетне поширення пухлини, а також очікувану тривалість життя. Наступним етапом є призначення остеомодифікуючих агентів – золедронату у стартовій дозі 4 мг через кожні 4 тижні протягом 3–6 міс із подальшим переходом на застосування золедронату через кожні 12 тижнів. При наявності у пацієнта множинних метастазів можлива терапія деносумабом з інтервалом введення 3 міс.

При неможливості пацієнтів з кістковими метастазами важливо також враховувати, що пригнічення резорбції кісткової тканини остеомодифікуючими агентами може викликати гіпокальціємію. Тому рекомендовано контролювати рівень кальцію, особливо протягом перших кількох місяців лікування.

За потреби призначають прийом кальцію для забезпечення його адекватного споживання 1000-1200 мг на день. Перед лікуванням важливо також визначити рівень вітаміну D. При дефіциті останнього рекомендовано коригувати його вміст пероральним прийомом вітаміну D₃.

Подальше ведення пацієнтів з кістковими метастазами передбачає обов'язкове оцінювання ефективності терапії. Відповідно до останніх оновлень рекомендацій, сканування кісток слід виконувати після 4-6 курсів ХТ або 2-6 міс ЕТ (NCCN, 2023). Важливо зазначити: метастази в кістках розміром 10 мм (переважна більшість) без утворення м'яких тканин вважаються такими, що не підлягають вимірюванню. Склероз літичних метастазів без рентгенологічних ознак нових уражень вважають регресуванням пухлини. Невизначеними знахідками є склероз у ділянці, яка раніше була нормальною. Це може означати прогресування захворювання, але також може відображати загоєння всередині ураження, яке було на початку лікування, але не візуалізувалося на рентгенограмі. Використання сцинтиграфії кісток для оцінювання відповіді на терапію завжди було дискусійним моментом, оскільки цей метод зазвичай ненадійний за переваження літичних метастазів. Після початку терапії процеси оновлення кістки викликають збільшення поглинання радіофармапрепарату. Дослідження, виконане під час цієї фази, ймовірно, покаже підвищену інтенсивність у відомих метастазах і візуалізує раніше не видимі ураження, оскільки вони були невеликими або чисто остеолітичними. Ця «реакція спалаху» може сприяти неправильній оцінці лікування і призвести до передчасного його припинення.



Н.В. Григор'єва у доповіді «Менеджмент остеопорозу у хворих з онкологічною патологією: на що звернути увагу?» детально проаналізувала ведення пацієнтів із втратою кісткової тканини, спричиненою лікуванням раку (Cancer Treatment-Induced Bone Loss, CTIBL).

— Остеопороз — системне захворювання скелета, яке характеризується низькою кістковою масою та погіршенням мікроархітектури кісткової тканини з подальшим збільшенням

крихкості кісток і ризику переломів. За сучасними даними, приблизно в кожній третій жінки віком ≥ 65 років трапляється щонайменше один перелом кісток. Така частота викликана остеопоротичними змінами в кістковій тканині. Ризик остеопоротичних переломів у віці 50 років у жінок становить 39,7%, у чоловіків — 13,1%. Ці показники ризику стосуються загальної когорти пацієнтів, тоді як пацієнти онкологічного профілю є групою ризику втрати кісткової тканини.

CTIBL — побічний ефект лікування раку, який також спричиняє втрату кісткової маси та супроводжується підвищеним ризиком переломів. Механізми, що зумовлюють цей стан, включають медикаментозно-індукований гіпогонадизм, дію ХТ та променевої терапії, які можуть призводити до зниження кісткової маси. Важливо зазначити, що медикаментозно-індукований остеопороз і CTIBL не є тотожними поняттями, оскільки не у всіх випадках можливе підтвердження наявності остеопорозу в онкопацієнтів, тоді як втрата кісткової тканини чітко прослідковується.

У жінок, які отримують протипухлинну терапію, втрата кісткової тканини значно зростає порівняно з жінками з ранньою менопаузою і набагато більше, ніж у чоловіків, складаючи понад 7%. Що стосується пацієнтів чоловічої статі з супутнім РПЗ, то протипухлинна терапія також призводить до прогресивного зростання ризику переломів. За даними A. Wang та співавт. (2015), андрогендеприваційна терапія достовірно пов'язана з підвищеним ризиком будь-яких переломів і переломів стегнової кістки, що потребують госпіталізації. Згідно з результатами іншого дослідження, представленими на віртуальній щорічній зустрічі Товариства гінекологів-онкологів (Society of Gynecologic Cancer, SGO), жінки у віці 65 років або молодші, які перенесли хірургічне втручання й ад'ювантну ХТ з приводу раку статевих органів, мають підвищений ризик розвитку остеопенії й остеопорозу вже через 1 рік після лікування (J. Sobeski, 2020). Важливо також зазначити, що хоча РМЗ і РПЗ є гендернозалежними захворюваннями, обидва стани мають спільні аспекти розвитку остеопорозу і можуть потребувати схожого підходу до діагностики та лікування. Тобто необхідний особливий підхід до ведення пацієнтів онкологічного профілю (незалежно від статі), які отримують терапію з високим ризиком негативного впливу на кісткову тканину (гормонотерапію, високі дози глюкокортикостероїдів, ХТ тощо) з можливістю профілактики остеопорозу.

Основним методом виявлення остеопорозу є двохенергетична рентгенівська денситометрія (ДРА), оскільки цей метод дозволяє кількісно оцінити мінеральну щільність кісткової тканини та виявити остеопороз до настання переломів. У рекомендаціях Міжнародного товариства з клінічної денситометрії (The International Society For Clinical Densitometry) щодо вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини зазначено, що вживання лікарських засобів з високим ризиком впливу на кісткову тканину та наявність хвороби або стану, пов'язаного із втратою кісткової тканини, є показаннями для дослідження мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою ДРА. Додатково можуть визначатися біохімічні

маркери кісткового метаболізму, що відображають активність резорбції та формування кістки, проте їх чутливість і специфічність обмежені (M. Lorentzon, 2019). Також з метою оцінювання абсолютного 10-річного ризику основних остеопоротичних переломів доцільно використовувати калькулятор FRAX — клінічний калькулятор оцінювання ризику великих остеопоротичних переломів загалом і переломів стегнової кістки зокрема.

Пацієнти онкологічного профілю стикаються зі специфічними викликами, пов'язаними зі зниженням щільності кісток внаслідок отримання протипухлинної терапії. Враховуючи патофізіологію ураження при CTIBL та супутні фактори, які призводять до порушення кісткового метаболізму, прискороної втрати кісткової маси та міцності кісток, терапія має включати не лише застосування препаратів кальцію та вітаміну D для оптимізації балансу кальцію, а й антирезорбтивні препарати, зокрема бісфосфонати, для пригнічення остеокластичної резорбції кісток.

Бісфосфонати визначаються як препарати першої лінії у лікуванні системного остеопорозу (R. Eastell, 2019). Найвідомішими представниками бісфосфонатів, які застосовуються у лікуванні остеопорозу, є золедронат, ризедронат, ібандронат та алендронат. Механізм їх дії пов'язаний із пригніченням остеокластичної резорбції кістки, тобто ці засоби сповільнюють руйнування кісткової тканини. Сучасні рекомендації регламентують їх призначення при остеопорозі, пацієнтам із високим ризиком переломів і низькою мінеральною щільністю кісткової тканини, при CTIBL, пацієнтам, які отримують лікарські препарати або мають супутній стан, що супроводжується високим ризиком

впливу на кісткову тканину. Сьогодні на фармацевтичному ринку доступні дві форми бісфосфонатів — для ін'єкційного та перорального застосування. Обираючи форму бісфосфонату та його дозу, лікар враховує важливі фактори, такі як стан пацієнта, ступінь втрати кісткової маси, супутні медичні стани й індивідуальні потреби пацієнта.

За сучасними даними бісфосфонати, зокрема ібандронат, забезпечують високий антирезорбційний ефект та пригнічення кісткової деструкції, що відповідно знижує ризик остеопоротичних переломів. Перевагою ібандронату перед іншими антирезорбтивними препаратами є високий профіль ниркової безпеки, наявність пероральної форми та можливість застосування 1 раз на місяць (пероральна форма) чи 1 раз на 3 міс (ін'єкційна форма).

Отже, лікування метастатичного ураження кісток і CTIBL вимагає комплексного підходу з урахуванням стадії та поширеності пухлинного процесу, вираженості кісткових уражень та супутньої патології. Ключовими є своєчасне призначення патогенетичної терапії для профілактики ускладнень і контроль її ефективності. Бісфосфонати — препарати вибору для профілактики та лікування уражень кісткової тканини при остеопорозі, високому ризику переломів і низькій мінеральній щільності кісткової тканини, при CTIBL, під час прийому певних лікарських засобів або при супутньому стані, що супроводжується високим ризиком ушкоджувального впливу на кісткову тканину.

Підготувала **Анна Хиць**

БОНАБЛАСТ

Ібандронова кислота

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
WWW.VISTA-MEDICLUB.COM
WWW.MISTRAL-CAPITAL

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕННЯХ



РОЛЬ ОСТЕОМОДИФІКУЮЧИХ АГЕНТІВ ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (РМЗ)¹

- запобігання метастазуванню та покращенню виживання
- запобігання втраті кісткової маси, викликаній терапією раку
- додатковий підхід в лікуванні — сприяє зменшенню болю в кістках
- лікування злоякісної гіперкальціємії

Рекомендації ESMO під час застосування остеомодифікуючих агентів при РМЗ¹

- Рекомендується починати прийом золедронату або деносумабу всім пацієнткам з раком молочної залози з метастазами в кістках, незалежно від симптоматики [I, A]
- Застосування бісфосфонатів слід розпочинати при діагностиці кісткових метастазів і продовжувати протягом усього перебігу захворювання [III, A]
- Після щомісячного застосування золедронату протягом 3-6 місяців, лікування можна проводити з інтервалом 12 тижнів [I, B]
- Рекомендується прийом вітаміну D з достатнім споживанням кальцію протягом усього курсу лікування [I, A]
- Крім внутрішньовенного застосування золедронату або ібандронату з встановленим інтервалом, можна розглядати щоденний прийом таблетованого ібандронату

