

Современный взгляд на терапию и профилактику костных метастазов

20 июня в г. Киеве состоялась научно-практическая конференция, посвященная проблеме костных метастазов при онкологических заболеваниях. Впервые специалисты прицельно рассмотрели эту проблему, объединяющую самые разные аспекты как онкологической практики, так и других специальностей.



Заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, доктор медицинских наук, профессор Алексей Алексеевич Ковалев рассказал о роли костной ткани в канцерогенезе и возможности терапевтического воздействия на эти процессы. Он подчеркнул, что воздействие на костную

ткань в онкологической практике включает лечение костных метастазов, которые часто развиваются при солидных опухолях, лечение и профилактику остеопороза, развивающегося у онкологических больных. Согласно научным данным последних лет терапия, направленная на костную ткань, может предотвращать прогрессирование рака.

Говоря о процессе метастазирования, докладчик отметил, что сегодня из всех теорий, описывающих этот процесс, доминирует представление о параллельном развитии метастазов и основного очага опухоли. То есть процесс метастазирования может начинаться уже при наличии нескольких инициированных клеток. Описано явление «дремлющих» микрометастазов — уникальное состояние опухолевой клетки, при котором она не пролиферирует и не размножается, но может образовывать метастаз спустя длительный период покоя.

Разные виды опухолей имеют неодинаковую склонность к метастазированию в костную ткань. Так, частота развития костных метастазов при миеломной болезни достигает 95-100%, при раке грудной железы (РГЖ) — 75%, при раке предстательной железы (РПЖ) — 65-75%, при раке щитовидной железы — 40%, при раке легкого (РЛ) и раке почки — 35%, а при онкологической патологии желудочно-кишечного тракта — не превышает 10%. В 39% случаев метастазы в костную ткань обнаруживаются до проявления первичного очага. В свою очередь сроки обнаружения костных метастазов после выявления первичной опухоли колеблются от 1 мес до 10 лет. У 75% больных метастазирование в кости сочетается с висцеральными метастазами; у 70% пациентов имеется множественное поражение костей. Развитие костных метастазов может осложняться патологическими переломами, компрессией спинного мозга, хроническим болевым синдромом.

В течение жизни человека происходит постоянное ремоделирование кости, что проявляется в резорбции отдельных участков скелета и формировании новой костной ткани. Этот процесс дает возможность устранить микротравмы и микротрещины костей и происходит локально. В последние десятилетия существенно изменились представления о сущности клеточных основ процессов костного ремоделирования. В основе возрастного или спровоцированного лечением (ятрогенного) остеопороза лежит несоответствие интенсивности резорбции, осуществляемой остеокластами, и ресинтеза костной ткани, осуществляемой остеобластами. При развитии костного метастаза лизис костной ткани, вызванный проникающими в кость опухолевыми клетками, приводит к деградации костного матрикса и представляет собой один из механизмов развития гиперкальциемии у онкологических больных.

Бисфосфонаты являются наиболее изученной группой препаратов с точки зрения их применения при костных метастазах разного вида опухолей. Доказан их профилактический эффект в отношении развития скелетно-опосредованных событий. Кроме того, лечение бисфосфонатами, направленное на модификацию обменных процессов в костной ткани, может изменять течение заболевания за счет ингибирующего воздействия на порочный круг продуцирования ростовых факторов и регуляторных цитокинов, обеспечивающих сигнальные взаимодействия между опухолевыми и нормальными клетками.

Известны следующие механизмы воздействия бисфосфонатов на костный обмен:

- функциональное подавление зрелых остеокластов;
- прямое и опосредованное подавление активности остеобластов;
- подавление созревания остеокластов и их мобилизации к месту резорбции кости;
- подавление продукции провоспалительных цитокинов;
- снижение алгезии опухолевых клеток к костному матриксу и их инвазии в кость;
- потенцирование противоопухолевого эффекта цитостатиков, гормонов и лучевой терапии.

Представителями III поколения бисфосфонатов являются ибандроновая и золедроновая кислоты. Статистически значимой разницы в эффективности при назначении ибандроната и золедроновой кислоты в исследованиях не было выявлено, однако ибандронат показал более высокий профиль безопасности, особенно с точки зрения нефротоксичности. При предшествующем поражении почек назначение ряда бисфосфонатов, в том числе золедроновой кислоты, может привести к развитию хронической почечной недостаточности. Безопасным в этом отношении является ибандронат, терапия которым не требует, в отличие от других бисфосфонатов, обязательного мониторинга уровня креатинина.

В исследовании Bone-O-Rape доказана эффективность интенсивного применения ибандроната (50 мг/сут) у больных с гормонорезистентным РПЖ, метастазами в кости и выраженным болевым синдромом. Применение золедроновой кислоты в подобной дозе было невозможным в связи с выраженной нефротоксичностью.

Профессор А.А. Ковалев также обратил внимание коллег, что пациентов, которые не отвечают на терапию бисфосфонатами, необходимо проверять на предмет наличия гиперпаратиреоза. Этот важный аспект нередко упускается из внимания онкологами.



О поражении костной системы при онкоурологической патологии рассказала кандидат медицинских наук Виктория Владимировна Лышенко (кафедра онкологии университетской клиники Одесского национального медицинского университета). Она отметила, что РПЖ обладает свойством метастазировать преимущественно в костную ткань и лидирует среди всех онкологических заболеваний по частоте костного метастазирования, причем наиболее частыми сайтами метастазирования при РПЖ является позвоночник и кости таза. В связи с этим поиск метастазов должен осуществляться целенаправленно на этапе диагностики. Это позволяет считать данное заболевание идеальной мишенью для применения терапии, направленной на коррекцию костного метаболизма.

В настоящее время лечение метастатической болезни выделяют как отдельное направление, поскольку именно метастазы зачастую доставляют пациенту больше проблем, чем первичная опухоль. В целом принципы лечения метастатической болезни сходны вне зависимости от локализации рака. Больных с метастазами стали разделять на две отдельные группы (олигометастатических и пациентов с множественными метастазами), подходы к лечению которых отличаются. Исследования последних лет показали, что прогноз заболевания при наличии одиночных метастазов однопунктной локализации (например, метастазы только в костную ткань) более благоприятен. Такие больные хорошо отвечают на лечение, которое позволяет заметно увеличить продолжительность жизни и сохранить социальную активность. У этих больных перспективна циторедуктивная хирургия и лекарственная терапия. Однако для успеха противоопухолевого лечения



необходима также терапия сопровождения, воздействующая на костную ткань. Такие больные стали рассматриваться как кандидаты на хирургическое лечение, таргетную и другую терапию, также им показана терапия сопровождения, воздействующая на костную ткань.

В течение длительного времени как паллиативный метод лечения костных метастазов рассматривалась дистанционная лучевая терапия в дозе до 40 Гр на зону поражения. Последние исследования показали, что этот метод приводит к уменьшению болевого синдрома, но не обладает канцеротоксическим действием.

На современном этапе для профилактики серьезных скелетных осложнений пациентам с костными метастазами РПЖ проводят хирургические вмешательства, укрепляя пораженные участки позвоночника посредством аллотрансплантатов, что в комплексе с длительной медикаментозной терапией позволяет уберечь больных от такого грозного осложнения, как патологические переломы позвоночника с компрессией спинного мозга.

Помимо высокой частоты костного метастазирования, особенностью РПЖ является необходимость гормональной депривации. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов мужчинам, которые получают длительную гормональную терапию в связи с РПЖ, вне зависимости от наличия метастазов должна проводиться профилактика остеопороза, поскольку на фоне лечения снижается минеральная плотность костной ткани. В качестве первой линии терапии указываются бисфосфонаты, применение которых обязательно комбинируется с препаратами кальция и витамина D. Такое лечение должно быть контролируемым. Важно регулярное определение показателей костной щелочной фосфатазы в крови, проведение компьютерной остеоденситометрии.

Относительно новой тенденцией является применение бисфосфонатов для профилактики костных метастазов, в работах ряда авторов показана целесообразность такого подхода. Следует учитывать, что у многих пациентов с онкоурологической патологией присутствует нарушение функции почек, поэтому назначение ибандроната предпочтительно.

В клинических многоцентровых исследованиях показано, что терапия бисфосфонатами позволяет увеличить время до развития костных осложнений, увеличивает интервал между первым и вторым костными осложнениями, потребность в облучении, приводит к нормализации уровня кальция в крови, снижает интенсивность болевого синдрома и потребность в анальгетиках. В целом применение бисфосфонатов в терапии сопровождения достоверно повышает канцерспецифическую выживаемость при онкоурологической патологии. Современные бисфосфонаты отличаются высокой биодоступностью и хорошей переносимостью, их использование повышает качество жизни пациентов и увеличивает ее продолжительность.



Профессор кафедры онкологии, лучевой диагностики и терапии и радиационной медицины Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, доктор медицинских наук Игорь Валентинович Жукович обсудил изменения в костной ткани, возникающие при онкогематологической патологии.

По его словам, метастатические поражения костей относятся к вторичным новообразованиям и в структуре костной патологии встречаются в 35-40 раз чаще, чем первичные опухоли. Наличие костных метастазов является более благоприятным прогностическим признаком по сравнению с поражением висцеральных органов. Наиболее частым симптомом поражения костей является боль, вызванная как механическими

факторами (повышением внутрикостного давления, сдавливанием мягких тканей, механической компрессионной кости), так и химическими (простагландин Е, ацидоз, сопровождающий остеолит, факторы, продуцируемые опухолью). Боль, вызванная раздражением периостальных и внутрикостных нервных окончаний, не связана с нагрузкой на кость и может даже усиливаться в положении покоя. Функциональная боль, усиливающаяся при нагрузке на кость, свидетельствует о серьезной деструкции костных структур и риске патологического перелома. У 15% больных с метастатическим поражением скелета развивается синдром компрессии спинного мозга, который относится к неотложным состояниям. Лечение болевого синдрома, обусловленного метастазами в кости, включает специфическую противоопухольевую терапию, опиоидные и неопиоидные анальгетики, лучевую терапию, системную радионуклидную терапию и ингибиторы остеокластов.

Специфика онкогематологической патологии состоит в выраженном отрицательном влиянии на костную ткань. Так, при множественной миеломе метастазы в кости развиваются в 95-100% случаев. Многие другие заболевания онкогематологического профиля сопровождаются снижением минеральной плотности костной ткани, развитием остеопороза. Особая значимость профилактики скелетных событий у таких больных связана с тем, что скорость реконструкции костной ткани при большинстве онкогематологических заболеваний существенно снижена и развитие патологических переломов любой локализации является инвалидизирующим.

Докладчик отметил, что существует обоснованная точка зрения, согласно которой бисфосфонаты следует отнести к противоопухольевым препаратам, поскольку они обладают такой активностью. Так, в исследовании J.A. Kanis лечение бисфосфонатом больных с РГЖ привело к снижению на 47% частоты развития костных метастазов (без влияния на общую выживаемость).

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с множественной миеломой II-III стадий терапия ибандронатом значительно снижала риск скелетных повреждений (подтверждено радиологически) и интенсивность болевого синдрома. Немаловажно, что ибандронат не взаимодействует с тамоксифеном или препаратами заместительной гормональной терапии, мелфаланом/преднизолоном, а также с широко применяемыми противоопухольевыми

препаратами, диуретиками, антибиотиками, анальгетиками. Препарат следует применять с осторожностью с аминогликозидами (риск гипокальциемии и гипомagneмии). Продукты, содержащие алюминий, магний, железо, следует принимать не ранее чем через 30 мин после приема препарата.

Согласно рекомендациям ASCO 2011 г. терапия бисфосфонатами показана для больных с доказанными метастазами в костях.

Данные о превосходстве в отношении эффективности какого-либо препарата в настоящий момент недостаточны. Креатинин сыворотки крови должен проверяться перед каждым введением; при клиренсе креатинина более чем 60 мг/мин коррекции дозы не требуется. Все пациенты должны наблюдаться у стоматолога и избегать хирургических вмешательств на ротовой полости. Использование биохимических маркеров с целью прогнозирования эффективности бисфосфонатов не рекомендуется. Лечение препаратами этой группы предлагается продолжать до значительного ухудшения состояния больного.



Междисциплинарный характер обсуждаемой проблемы и значимость психологических аспектов лечения подчеркнул **заведующий отделом психосоматической медицины и психотерапии Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии, профессор кафедры психологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, доктор медицинских наук Олег Созонтович Чабан**. По его словам, значимость психолога и психотерапевта в оказании помощи онкологическим больным недооценивается. Для больных всеми формами злокачественных новообразований характерны специфические психологические особенности, связанные с развитием заболевания и получением терапии. К ним относятся следующие проявления: высокая частота когнитивных и тревожных расстройств, склонность к зависимости и «избеганию борьбы», низкий уровень возбудимости, экзальтированности и демонстративности, высокий уровень алекситимии. Именно алекситимия (неспособность выразить свои переживания)

представляет собой наиболее распространенную проблему среди онкологических больных, затрудняющую их общение с медицинским персоналом, родственниками и влияющую на процесс лечения.

Известны и специфические особенности психологических состояний пациентов при конкретных локализациях рака. Так, для пациентов с РЛ характерной особенностью является отсутствие депрессивных расстройств, низкая тревожность, но высокая частота и выраженность зависимости от алкоголя и курения, в то время как при раке желудка особенно повышена частота депрессивных расстройств, а при меланоме — навязчивых состояний.

По данным зарубежных авторов, опухоль-ассоциированная боль развивается у 33% больных после радикального лечения и у 64% пациентов с распространенным и метастатическим раком. В среднем среди всех онкологических больных на разных стадиях заболевания такой болевой синдром возникает в 53% случаев. Психотерапевтическое вмешательство признано одним из эффективных подходов в профилактике и комплексной терапии опухоль-ассоциированной боли. Исследования в области нейрофизиологии показывают, что физическая и душевная боль имеют единую зону проекции в головном мозге, в связи с этим психологическое состояние пациента существенно влияет на развитие болевого синдрома и субъективное восприятие боли.

Особая же значимость организации помощи онкологическим больным со стороны медицинского психолога и психотерапевта состоит в том, что именно эти специалисты обладают инструментарием, позволяющим направленно формировать у пациента приверженность к лечению и желание сотрудничать с врачом.

Участники конференции были единодушны в том, что **проблема костных метастазов и роли костной ткани в прогрессировании рака не может быть недооцененной. Костные метастазы при отсутствии надлежащего лечения и развитии осложнений, сопряженных с метастатическим процессом, могут повлиять на качество и продолжительность жизни больного едва ли не в большей степени, чем основная опухоль. Поэтому так важен комплексный подход к лечению онкологического заболевания с учетом процессов, происходящих в костной ткани, и назначение соответствующего лечения.**

Подготовила **Катерина Котенко**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Препарат сорафениб разрешен к применению в Украине при дифференцированном раке щитовидной железы, устойчивом к радиоактивному йоду

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — самое распространенное онкологическое заболевание эндокринной системы. Ежегодно в мире регистрируется более 298 тыс. новых случаев этого заболевания и около 40 тыс. людей умирают в результате данной патологии. На дифференцированный РЩЖ приходится около 94% всех случаев заболевания. До 25% случаев этого заболевания проявляют рефрактерность к радиоидотерапии, что сопряжено с плохим прогнозом и низкой средней продолжительностью жизни больных (3-5 лет).

Сегодня сорафениб (Нексавар® DTC) — единственный препарат, одобренный в Европе и США для лечения пациентов с дифференцированным РЩЖ, рефрактерным к терапии радиоактивным йодом.

Основанием для утверждения нового показания стали результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования III фазы DECISION. В исследовании показано, что сорафениб обладает способностью замедлять прогрессирование заболевания у наиболее сложной категории пациентов, у которых развились метастазы, нечувствительные к радиоактивному йоду.

В данном исследовании сорафениб в сравнении с плацебо существенно повысил у больных выживаемость без прогрессирования (ВБП), что являлось основной конечной точкой исследования (ОР 0,59; 95% ДИ 0,46-0,76, p<0,001). У пациентов, которым назначали сорафениб, отмечено снижение риска прогрессирования заболевания или смерти на 41% в сравнении с участниками, получавшими плацебо. Медиана ВБП составила 10,8 мес при условии использования сорафениба в сравнении с 5,8 мес у больных, получавших плацебо.

Профиль безопасности и переносимости сорафениба у пациентов, принимавших участие в исследовании, был в целом сопоставим с известным профилем безопасности сорафениба при других существующих показаниях.

О препарате сорафениб (Нексавар®)

В настоящее время пероральный таргетный препарат сорафениб одобрен к применению более чем в 100 странах мира. В Европе он применяется для лечения случаев гепатоцеллюлярной карциномы, в частности тех пациентов с распространенной почечно-клеточной карциномой, у которых предыдущая терапия интерфероном-альфа или интерлейкином-2 оказалась неэффективной или же не могла быть назначена. Сегодня сорафениб также одобрен в Европе для лечения пациентов с местно распространенным или метастатическим, прогрессирующим дифференцированным (папиллярным / фолликулярным / Фортле-клеточным) РЩЖ, рефрактерным к радиоактивному йоду.

В рамках доклинических исследований было доказано, что сорафениб ингибирует многие киназы, способствующие клеточной пролиферации и ангиогенезу (кровоснабжению) — двум важнейшим процессам роста и развития опухоли. К этим киназам относятся Raf-киназа, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-B, KIT, FLT-3 и RET.

Сегодня компании «Байер» и «Оникс», международные исследовательские группы, государственные структуры и отдельные исследователи занимаются изучением применения сорафениба при ряде других видов рака.

Подготовила **Катерина Котенко**

ПРЕСС-РЕЛИЗ

NICE отклонил препарат Иресса для лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого в связи с неудачным предшествующим лечением и рекомендует препарат Тарцева

Национальный институт здоровья и клинического совершенства (The National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) Великобритании не рекомендует препарат Иресса (гефитиниб) компании AstraZeneca для лечения пациентов с мелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), у которых предшествующее лечение оказалось неэффективным.

NICE обновляет свои рекомендации на основании сообщений врачей в независимый консультативный комитет о том, что после лечения ингибиторами тирозинкиназы EGFR у больных развивается резистентность ко всему классу этих препаратов. Следовательно, в случае рецидива пациенты вряд ли получат пользу от назначения ингибиторов тирозинкиназы EGFR.

В то же время NICE рекомендует использовать таргетный препарат Тарцева (эрлотиниб) компании Roche как предпочтительный вариант для лечения данного заболевания. Препарат Тарцева рекомендуют при прогрессии НМРЛ у пациентов, ранее не получавших терапию таргетными препаратами.

Для справки

Препараты Иресса (гефитиниб) и Тарцева (эрлотиниб) являются ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и применяются в современной таргетной терапии НМРЛ.

О препарате Тарцева

Тарцева (эрлотиниб) является мощным ингибитором тирозинкиназной активности рецептора EGFR. Подтверждена его высокая эффективность в отношении блокирования EGFR-зависимых сигнальных путей. Блокирование внутриклеточного каскада сигнальных реакций приводит к угнетению пролиферации клеток и инициации процесса апоптоза. В результате терапии эрлотинибом угнетается рост опухоли, ее инвазия в ткани, метастазирование, повышается чувствительность к цитостатикам. Тарцева обладает доказанной эффективностью в первой линии терапии (с EGFR-положительной мутацией), поддерживающей терапии и терапии поздних стадий у больных НМРЛ. Профили эффективности и безопасности эрлотиниба хорошо изучены в рамках многочисленных клинических исследований. Увеличение показателей выживаемости отмечаются среди пациентов, получавших эрлотиниб, независимо от возраста, пола, стадии заболевания, результатов гистологического исследования или статуса в отношении курения.

Источник: www.epgonline.org

Перевод с англ. **Катерины Котенко**