

Антирезорбтивная терапия пациентов с костными метастазами. Дискуссионные вопросы реальной клинической практики

Любимцева Екатерина Сергеевна

Заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, Нижний Новгород

На сегодняшний день мы имеем многолетний опыт применения остеомодифицирующих агентов (ОМА). Антирезорбтивная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов с костными метастазами. Однако остается много дискуссионных моментов, касающихся реальной клинической практики. Какой препарат выбрать в конкретной клинической ситуации? Как долго можно применять антирезорбтивную терапию? С какой кратностью вводить препараты? И, конечно, врачей волнуют вопросы безопасности применения ОМА. Давайте попробуем их обсудить.

Немного статистики

Основной проблемой при метастазировании опухолей в кости является развитие костных осложнений. Они связаны с возникновением боли, инвалидизацией, потерей способности к самообслуживанию и ухудшением качества жизни, часто требуют применения наркотических анальгетиков. От 65% до 75% пациентов с костными метастазами испытывают боль, нарушение и потерю мобильности [1].

Общая частота встречаемости костных осложнений составляет приблизительно 45-65% у пациентов, не получающих профилактическую антирезорбтивную терапию. Раннее назначение ОМА помогает отсрочить или избежать развития костных осложнений [1].

К сожалению, отсутствуют клинические рекомендации МЗ РФ по сопроводительной терапии, что затрудняет работу врачей с данной категорией пациентов. На сегодняшний день в выборе тактики ведения пациентов с костными метастазами можно руководствоваться практическими рекомендациями RUSSCO «Патология костной ткани» 2023, на которые мы будем часто ссылаться в нашей дискуссии [2].

Какой препарат выбрать в конкретной клинической ситуации?

В течение последнего десятилетия наиболее часто используемыми препаратами антирезорбтивной терапии являются представитель бисфосфонатов – золедроновая кислота и деносуаб – таргетный препарат, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK-лиганду, основному медиатору процесса костной деструкции [2].

Существует две группы показателей, на которые можно опираться в выборе препарата. Первые отражают течение основного заболевания (тяжесть процесса, количество, размер и локализацию костных метастазов), вторые показатели связаны со здоровьем пациента (сопутствующие заболевания).

При стабилизации основного заболевания, немногочисленных бессимптомных метастазах, локализованных в ребрах или костях черепа, золедроновая кислота может быть клинически и экономически обоснованным вариантом лечения. При активном злокачественном процессе, выявлении множественных метастазов, локализации в костях осевого скелета, наличии угрозы патологического перелома, выраженном болевом синдроме назначение деносумаба будет предпочтительным. Можно назвать деносумаб «тяжелой артиллерией», которая быстрее и эффективнее снижает резорбцию костной ткани по сравнению с золедроновой кислотой, позволяет предотвратить инвалидизирующие осложнения. Важно понимать, что именно эта категория пациентов получит максимальную пользу от назначения деносумаба.

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 [3].

Принимая во внимание состояние здоровья пациента, назначение деносумаба рекомендовано при нарушении функции почек и отсутствии венозного доступа [2].

Как долго можно применять антирезорбтивную терапию?

Решение остается за врачом, поскольку длительность терапии ОМА определяется индивидуально [2]. Согласно рекомендациях ESMO 2020 «Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines», в большинстве случаев терапию ОМА следует начинать с момента выявления костных метастазов и продолжать на протяжении всего периода лечения злокачественного новообразования; при олигометастатическом поражении костей терапия ОМА может быть прервана при достижении полного или хорошего частичного ответа и может быть возобновлена при прогрессировании заболевания [4].

Можно ли уменьшать кратность введения препаратов?

Согласно практическим рекомендациям RUSSCO, 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.

Деносумаб «работает» во внеклеточном пространстве и не включается в костный матрикс, как бисфосфонаты, поэтому отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия (восстановительный остеолит). Исходя из этого, удлинение интервалов между введениями не рекомендуется, поскольку может вести к снижению эффективности терапии [2]. Рекомендуемая доза препарата остается прежней – одна подкожная инъекция 120 мг 1 раз в 4 недели [5].

Вопросы безопасности

Наибольший интерес вызывает вопрос частоты развития остеонекроза челюсти (ОНЧ) при применении ОМА. Надо помнить, что в зону риска также попадают пациенты, получающие 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. Как правило, провоцирующим фактором является экстракция зуба (в

65%). Клиническая картина не всегда однозначна, требует участия стоматолога. Более чем в 70% описанных случаев ОНЧ поражается нижняя челюсть [2].

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 [2]. Проведено множество клинических исследований длительного применения ОМА, которые подтверждают приемлемый профиль безопасности препаратов.

Важным моментом в профилактике развития ОНЧ является тщательный подбор пациентов на терапию ОМА. Все пациенты должны пройти стоматологический осмотр и, если необходимо, устранить все очаги инфекции и провести инвазивные вмешательства до начала антирезорбтивной терапии [2]. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о малейших неприятных ощущениях в области челюсти, а также проходить регулярные стоматологические осмотры на протяжении всего периода терапии ОМА с кратностью один раз в 3 месяца. Все эти меры помогают предотвратить развитие данного нежелательного явления.

С учетом экономических условий, эффективности и режима введения ОМА в реальной клинической практике можно использовать следующую стратегию ведения пациентов с костными метастазами: начинать терапию с введения деносумаба, особенно при высоком риске развития патологического перелома, то есть там, где нужно получить максимально быстрый эффект. При положительной динамике или стабилизации основного заболевания возможна смена терапии на внутривенное введение золедроновой кислоты с последующим урежением кратности введения.

Поделитесь, пожалуйста, своим практическим опытом применения антирезорбтивных препаратов.

Список литературы:

1. *Cadieux B, Coleman R, Jafarinasabian P, Lipton A, Orlowski RZ, Saad F, Scagliotti GV, Shimizu K, Stopeck A. Experience With Denosumab (XGEVA®) for Prevention of Skeletal-Related Events in the 10 Years After Approval. Journal of Bone Oncology. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100416>.*
2. *Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н. В., Конн 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. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-44-59.*
3. *Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer. 2012; 48: 3082-3092. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.002.*
4. *Coleman R, et al. Ann Oncol. 2020; S0923-7534(20)39995-6.*
5. *Общая характеристика лекарственного препарата Эксджива®, ЛП-№(001344)-(ПГ-РУ),*

При поддержке компании Амджен