

## Аспекты антирезорбтивной терапии, вызывающие особый клинический интерес

### **Галин Андрей Павлович**

*Главный внештатный специалист онколог Министерства здравоохранения Республики Коми, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер», доцент кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина», кандидат медицинских наук, Сыктывкар*

Профилактика костных осложнений у пациентов с метастазами злокачественных новообразований (ЗНО) в кости остеомодифицирующими агентами снижает частоту возникновения костных осложнений (КО) на 41-54%, что сокращает дополнительные затраты бюджета на лечение осложнений, способствует увеличению пятилетней выживаемости у онкологических больных. Эти данные способствовали тому, что антирезорбтивные препараты стали неотъемлемым компонентом сопроводительной терапии онкологических пациентов при наличии костных метастазов и поражении костей при множественной миеломе (ММ), рекомендованы клиническими руководствами для профилактики КО и коррекции болевого синдрома у данных пациентов [1].

В России врачи могут руководствоваться практическими рекомендациями Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по сопроводительной терапии «Патология костной ткани» [2], обновляющимися ежегодно в соответствии с новыми научными данными и международными подходами к ведению пациентов. Применение остеомодифицирующих агентов (ОМА) по отдельным нозологиям представлено в клинических рекомендациях МЗ РФ по ведению больных раком молочной железы (РМЖ) [3], раком предстательной железы (РПЖ) [4] и раком легкого [5]. На сайтах Российского общества клинической онкологии и Ассоциации онкологов России можно ознакомиться с проектом клинических рекомендаций «Метастатическое поражение костей при злокачественных новообразованиях»; будем надеяться, что со временем проект будет утвержден и станет клиническими рекомендациями МЗ РФ [6].

Организациями по созданию практических рекомендаций в других странах выступают NCCN, ESMO, ASCO и др. Все практические рекомендации согласуются между собой и придерживаются одной стратегии в назначении антирезорбтивной терапии пациентам с костными метастазами. Несмотря на это, остается несколько практических вопросов, которые вызывают особый интерес у клиницистов.

### **Антирезорбтивная терапия при солидных опухолях с наибольшей частотой развития метастазов в кости**

В подходах к проведению антирезорбтивной терапии при раке предстательной железы (РПЖ) существуют некоторые разногласия. Согласно общей характеристике лекарственного препарата деносумаб 120 мг, его назначение рекомендовано пациентам при солидных опухолях при наличии метастазов в кости. То есть само наличие метастазов, независимо от их особенностей, может быть поводом к назначению ОМА. Однако согласно всем клиническим

рекомендациям антирезорбтивная терапия назначается только при развитии кастрат-резистентности. Связано это с результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ), показавших, что добавление золедроната к длительной гормональной терапии первой линии (STAMPEDE trial) при эндокринно-чувствительном раке предстательной железы (ESPC) не выявило признаков улучшения выживаемости. Кроме того, в исследовании CALGB 90202, в котором сравнивались золедронат и плацебо при ESPC с КО в качестве первичной конечной точки, раннее лечение золедронатом не привело к значительному снижению частоты костных событий. Для оценки эффективности применения деносуаба 120 мг подобных исследований не проводилось. Однако нельзя исключить положительное влияние ОМА в отношении снижения болевого синдрома у данных пациентов. В РКИ, в котором сравнивали деносуаб и золедронат у мужчин с метастазами в кости при кастрационно-резистентном раке предстательной железы (КРРПЖ), деносуаб отсрочил время до первого КО и привел к снижению суммарной частоты КО на 18% по сравнению с золедронатом [7].

В отличие от РПЖ, назначение ОМА всем пациентам с наличием костных метастазов при РМЖ не вызывает сомнения. Согласно данным РКИ, у пациентов с метастазами в кости рака молочной железы деносуаб статистически превосходил золедронат в отношении задержки как первого, так и последующих осложнений, а также замедления усиления боли в костях [8].

Пациентам с РМЖ и кастрационно-резистентным РПЖ антирезорбтивная терапия показана при наличии метастазов в костях, независимо от наличия клинической симптоматики. При солидных опухолях других локализаций терапию ОМА рекомендуется проводить при ожидаемой продолжительности жизни  $\geq 3$  месяцев или в том случае, если симптомы являются клинически значимыми [1].

За последние десятилетия увеличилась частота применения ОМА для лечения пациентов с метастатическими ЗНО, и пациенты с олигометастатическим заболеванием могут прожить более 10 лет после постановки диагноза метастатического заболевания. По мере увеличения продолжительности жизни стала актуальной оценка кумулятивных рисков длительного применения ОМА, частоты развития НЯ и кратности введения препаратов [1].

### **Режимы проведения антирезорбтивной терапии**

В РКИ, включавшем пациентов с РМЖ, КРРПЖ или ММ, была показана одинаковая эффективность в отношении профилактики КО при сравнении введения золедроната каждые 12 или каждые 4 недели. Однако большему числу пациентов, получавших золедронат каждые 12 недель, потребовалось хирургическое вмешательство на кости [9]. Учитывая, что период наблюдения в РКИ относительно короткий и результаты указывают на возможность увеличения числа серьезных КО при более редком введении золедроната, в течение первых 3-6 месяцев лечения целесообразным считается режим введения 1 раз в 4 недели [1].

Основываясь на фармакокинетике, перерывы в лечении деносуабом не допускаются. Необходимо вводить деносуаб 120 мг 1 раз в 28 дней длительно, до тех пор, пока не будет показано иное. В отличие от бисфосфонатов, деносуаб не внедряется в костный матрикс. При прекращении приема деносуаба более чем на 6 месяцев рекомендуется однократное введение золедроновой кислоты для подавления восстановительного остеолиза [2].

### **Частота нежелательных явлений**

К наиболее значимым НЯ, заслуживающим особого внимания при проведении антирезорбтивной терапии, относятся остеонекроз челюсти (ОНЧ) и атипичные переломы.

ОНЧ чаще встречается при внутривенном введении ОМА, зависит от дозы и частоты введения – ежемесячное введение бисфосфонатов или деносумаба для контроля метастазов чаще сопровождается развитием ОНЧ по сравнению с пероральным приемом бисфосфонатов или введением золедроната или деносумаба 60 мг для предотвращения потери костной массы 1 раз в 6 месяцев. Частота может быть несколько выше у пациентов с ММ, чем у пациентов с солидными опухолями, и усиливаться за счет сочетания ОМА с антиангиогенными препаратами и кортикостероидами. При ежемесячном лечении частота возникновения ОНЧ при применении золедроната и деносумаба одинакова и составляет около 1% в год на фоне терапии [1].

Другими серьезными НЯ являются атипичные переломы бедренной кости (AFFs) в подвертельной области и диафиза бедра у пациентов, принимавших бисфосфонаты или деносумаб. Исследования с рентгенографической визуализацией переломов неизменно указывают на значительную взаимосвязь между AFFs и применением бисфосфонатов. Бисфосфонаты имеют тенденцию накапливаться в областях, где развиваются стрессовые переломы, а подавление внутрикостного ремоделирования в местах возникновения AFFs может нарушить процессы их заживления. Абсолютный риск развития AFFs у пациентов, получающих бисфосфонаты или деносумаб, невысок и составляет от 3,2 до 50 случаев на 100 000 человеко-лет. Риск развития AFFs выше при длительном лечении ОМА (в среднем 7 лет) и может снизиться после прекращения лечения [1].

На большинство клинических вопросов, касающихся назначения антирезорбтивных препаратов, можно найти ответы в практических рекомендациях по сопроводительной терапии на сайте RUSSCO [2].

Какие вопросы практического применения ОМА Вам кажутся спорными? Назначаете ли Вы ОМА пациентам с гормоночувствительным РПЖ и наличием костных метастазов при угрозе патологического перелома, локализации метастазов в осевом скелете, болевом синдроме?

#### **Список литературы:**

1. *Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020 Dec; 31 (12): 1650-1663. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019>.*
2. *Багрова С.Г., Басин Е.М., Борзов К.А., Бычкова Н.М., Деньгина Н.В., Копп М.В. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2023; том 13, #3s2, С.45-58. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-45-58.*
3. *Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак молочной железы». 2021 г.*
4. *Клинические рекомендации МЗ РФ «Рак предстательной железы». 2021 г.*
5. *Клинические рекомендации МЗ РФ «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». 2022 г.*
6. <https://oncology-association.ru/clinical-guidelines-update>.

7. *Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet. 2011 Mar 5; 377 (9768): 813-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6.*
8. *Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010 Dec 10; 28 (35): 5132-9. doi: 10.1200/JCO.2010.29.7101.*
9. *Himmelstein AL, Foster JC, Khatcheressien JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases. JAMA. 2017 Jan 3; 317(1): 48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425.*

*При поддержке компании Амджен*