

Координаты для связи с авторами: Телицын Павел Николаевич – канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед высшей категории КГБУЗ «Городская больница № 2», тел. +7-962-286-20-01, e-mail: telicyn.pavel@mail.ru; Жила Николай Григорьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-(812)-416-52-69, e-mail: spb@grma.ru.



УДК 616-006.6-08

С.В. Волков¹, Т.В. Каюкова¹, А.А. Жилина¹, И.В. Жилин²

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

¹Читинская государственная медицинская академия, 672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24;

²Краевая клиническая больница № 1, 672038, ул. Коханского, 7, тел. 8-(3022)-72-02-71, г. Чита

Резюме

Обзор посвящен основным методам системного лечения больных с метастатическим поражением костей опухолями различной локализации. Проведен анализ исследований, целью которых явилась оценка эффективности терапии больных с костными метастазами различными методиками. Рассмотрена роль современной лекарственной терапии как фактора, увеличивающего общую выживаемость, уменьшающего болевой синдром, сдерживающего дальнейшее распространение метастазов.

Ключевые слова: метастазы, кости, лечение.

S.V. Volkov¹, T.V. Kayukova¹, A.A. Zilina¹, I.V. Zhilin²

MODERN METHODS OF TREATMENT OF BONE METASTASES

¹Chita state medical academy;

²Regional Clinical Hospital № 1, Chita

Summary

The review deals with the basic methods of systemic treatment of patients with metastatic bone tumors of various localization. We analyzed articles, the purpose of which was to evaluate the effectiveness of therapy in patients with bone metastases from the variety of techniques. We have studied the role of modern drug therapy as a factor that increases the overall survival, reduces pain, restraining the further spread of metastases.

Key words: metastases, bone, treatment.

Современное лечение костных метастазов достаточно разнообразно и включает: радиочастотную абляцию, хирургические методы (при наличии единичных очагов), химио-, гормоно-, радионуклидную, лучевую терапию – и требует междисциплинарного подхода. Пациенты с метастазами в кости при надлежащей медицинской помощи могут иметь достаточную продолжительность и высокое качество их жизни [15].

Наиболее частые локализации костных метастазов: поясничный, грудной отделы позвоночника, кости таза; реже метастазы встречаются в шейном отделе позвоночника, плечевой кости [7].

Клинически метастазы проявляют себя болевым синдромом, патологическими переломами, компрессией спинного мозга, гиперкальциемией, которые значительно ухудшают качество жизни больных и в ряде случаев могут создавать угрозу жизни [7]. Более 100 лет в лечении этого тяжелого контингента больных применяют лучевую терапию (ЛТ) [9].

Результаты некоторых исследований указывают на увеличение эффективности лечения при комбинации облучения с введением бисфосфонатов [9, 2].

Группа ученых (Большакова С.А., и соавторы 2012 г.) в собственном исследовании оценили динамику изменения болевого синдрома в зависимости от режимов лучевой терапии, от протяженности опухолевого поражения [2]. Установлено, что при разных режимах лучевой терапии происходит уменьшение болевого синдрома, а чем больше протяженность поражения, тем меньше уровень полной регрессии болевого синдрома [2].

Муфазалов Ф.Ф. и соавторы (2011 г.) наблюдали 78 пациентов с метастатическим поражением костей [8]. В результате было выявлено, что проведенная дистанционная гамма – терапия позволила во всех случаях эффективно купировать полностью либо значительно уменьшить выраженность болевого синдрома, достоверно повысить показатели физической активности пациентов, продолжительности их непрерывного ночного сна, уменьшить дозы ненаркотических анальгетиков или полностью отказаться от фармакотерапии хронической боли.

Известно, что магнитные поля, как и вихревое магнитное поле (ВМП), используются в купировании болевого синдрома у онкологических больных [1].

В 2014 г. опубликованы наблюдения больных с болезненными костными метастазами рака молочной железы (РМЖ). Эффект лечебного действия сохранялся в основном, в первые 8-12 недель, а в некоторых случаях в течение 20 недель наблюдения [1].

Наряду с использованием лучевой терапии, вихревого магнитного поля в лечении костных метастазов прочно зарекомендовала себя системная терапия костных метастазов. Последняя может обладать прямым (химиотерапия, гормонотерапия, остеотропные изотопы) и непрямым (бисфосфонаты и кальцитонин) действием [7].

Развитие рака предстательной железы связывают с гормональными изменениями у мужчин, в частности с изменением уровня тестостерона [17].

Turanli S., et al. (2013 г.) провели ретроспективный анализ, в котором определяли эффективность сочетания химиотерапии и гормонотерапии у больных с рецептор-положительным раком молочной железы в постменопаузе с изолированными метастазами в кости. Оказалось, что гормональную терапию по-прежнему можно рассматривать как идеальный вид лечения у больных раком молочной железы в постменопаузе с метастазами в кости [19].

Среди препаратов непрямого действия хорошие результаты показали препараты группы бисфосфонатов (БФ) – первые остеомодифицирующие агенты. Бисфосфонаты уменьшают остеолитическую активность остеокластов и стимулируют естественную гибель – апоптоз [10]. В исследовании Ганова Д.И. и соавторов (2014 г.) 47 пациентов с диагнозом «рак предстательной железы с метастазами в кости», получили препарат Золедроновая кислота (Резорба) отечественного производства [4]. Подобные исследования проводились Кулиевой И.Э. и соавторами (2012 г.): в исследование было включено 60 пациентов с метастатическим раком простаты [6]. В обоих исследованиях Золедроновая кислота (Резорба) показала положительные результаты (купирование костных метастатических болей, сдерживание появления новых метастазов в кости) с отсутствием выраженных побочных реакций.

Проведено исследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, в которое были включены 43 пациента, получивших 206 введений ЗК. При анализе установлено: отсутствие влияния сывороточного уровня ПСА на активность опухолевого процесса, замедление разрушения и размягчения костной ткани, уменьшение активности опухолевого процесса в костной ткани, уменьшение интенсивности болевого синдрома на 80 % по сравнению с исходным значением [10].

Благодаря развитию биотехнологий был получен Деносуаб – первый остеомодифицирующий препарат с принципиально новым механизмом действия. В 2010 г. А. Lipton [7] предоставил результаты интегрального анализа 3 рандомизированных клинических исследований III фазы, выполненных по единому дизайну. Всего было включено 5 726 больных, имевших один или более метастазов в костях. Установлено, Деносуаб не уступает ЗК по задержке времени до первого скелетного осложнения на фоне лечения, снижая риск при всех видах опухолей на 17 %. В период лечения Деносуабом отмечено

достоверно более значимое уменьшение болевого синдрома по сравнению с контролем ($p < 0,01$). По результатам интегрального анализа, время без прогрессирования и общая выживаемость в группах не различались [7].

В одном из трех исследований, включенных в интегральный анализ, принимали участие пациенты с солидными опухолями, (кроме РМЖ и рака простаты) [16]. В этом случае была показана одинаковая эффективность ЗК и Деносуаба, безоговорочных преимуществ последнего не выявлено. Напротив, подтверждена не меньшая эффективность Деносуаба при многих злокачественных опухолях, а также его преимущества по сравнению с ЗК в профилактике костных осложнений и улучшении качества жизни пациентов при раке молочной, предстательной желез и раке легкого [8]. Уже в 2012 г. учеными (Yonese J., et al.) опубликованы данные 3 клинических исследований Деносуаба у больных раком простаты [20].

Первое исследование [20] было проведено для оценки влияния Деносуаба на метастатическое поражение костей и переломов у мужчин, получающих антиандрогенную терапию. Вторая работа [20] посвящена сравнению Деносуаба и Золедроновой кислоты для профилактики синдрома костной резорбции у мужчин с костными метастазами после кастрации. Третье – оценивало использование Деносуаба для предотвращения метастазирования или разрушения кости после кастрации без метастазов в кости [20].

В первом исследовании у 734 пациентов, которые получили Деносуаб, наблюдалось снижение частоты новых переломов позвонков за 36 месяцев (1,5 % против 3,9 % в группе плацебо) [20].

Во втором исследовании приняли участие 1904 пациента. Проявления гипокальциемии выявлено в обеих группах, хотя больше в группе Деносуаба (13 %), чем в группе Золедроновой кислоты (6 %; $p < 0,0001$), что свидетельствовало о снижении деструкции кости [20]. Учитывая показатель достоверности, Деносуаб и Золедроновая кислота в равной степени могут быть использованы для предотвращения развития синдрома костной резорбции и лечения мужчин с костными метастазами при раке простаты.

Третье – слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование проведено на 1 432 пациентах. В группе с Деносуабом увеличилась выживаемость, в среднем, на 4,2 месяца по сравнению с плацебо, задержка времени до первого костного метастаза. Тем не менее, общая выживаемость не отличалась между группами. У 33 (5 %) пациентов на Деносуабе произошло развитие остеонекроза челюсти (нет на плацебо) и у 12 (2 %) пациентов на Деносуабе произошло развитие гипокальциемии (< 1 % в группе плацебо) [20].

Установлено, что золедроновая кислота обладает потенциальной способностью вызывать почечную недостаточность, и, следовательно, требует, чтобы функции почек контролировались и регулировались, особенно у пациентов, которые часто имеют одну функционирующую почку. В противоположность этому, Деносуаб не обладает нефротоксичностью и становится ключевым терапевтическим вариантом для лечения костных метастазов рака [20].

Smith M.R. и соавторы установили, что у мужчин с раком предстательной железы, Деносумаб значительно продлевает жизнь без метастазов в кости, откладывая время их появления [18].

Таким образом, Деносумаб является новым и привлекательным вариантом для лечения костных метастазов [20].

В России зарегистрирован Сунитиниб для лечения больных раком почки в августе 2007 года, а в 2012 году включён в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 7 декабря 2011 г. № 2199). Сунитиниб ингибирует рецепторы различных тирозинкиназ (более 80), участвующих в процессах роста опухолей, патологического ангиогенеза и образования метастазов. В ретроспективном исследовании пациентов с костными метастазами почечно-клеточной карциномы выявлено увеличение выживаемости без прогрессирования при одновременном использовании бисфосфонатов и Сунитиниба [13]. По данным Christian S., et al. выявлено, что основываясь на люминесцентных визуализациях областей опухоли, Сунитиниб ингибирует рост опухоли. Иммуногистохимический анализ показал сопутствующее уменьшение количества кровеносных сосудов опухоли. Полученные результаты свидетельствуют о том, что Сунитиниб может быть использован в качестве терапевтического средства для лечения костных метастазов, но в качестве единственного агента он не эффективен. Поэтому наиболее благоприятна комбинированная терапия с другими цитостатиками [12].

Говоря о других направлениях в лечении костных метастазов, необходимо отметить, что в последнее десятилетие в медицинскую практику внедрены методы системной радионуклидной терапии метастазов в кости с использованием различных препаратов, что позволяет не только купировать болевой синдром, но и приостанавливать прогрессирование заболевания. Результаты их применения дают основание считать перспективным развитие в ядерной медицине направления по лечению костных метастатических поражений с помощью системной радионуклидной терапии [5].

В мировой практике для паллиативной терапии костных метастазов используются радиофармпрепараты на основе фосфора – P32, стронция – Sr89, самария – Sm153, рения – Re186, рения – Re188, иттрия – Y90, олова – Sn117m.

Терапия самарием-оксабиформом (¹⁵³Sm) позволяет достигнуть стойкого подавления болевого синдрома. Клинически значимая эффективность (полный + выраженный + частичный эффект) при раке молочной железы через 1, 3 и 6 мес. 80,5 % 76,5 %, 64,1 %, соответственно, при раке предстательной железы – 81,7 %, 76,9 %, и 61,8 %, соответственно. Препарат неэффективен у больных раком легкого. В США ¹⁵³Sm-EDTMP в настоящее время является одним из наиболее распространенных радиофармацевтических препаратов (РФП) применяемых для паллиативного лечения костных метастазов [5].

В России завершены доклинические исследования по применению для паллиативной терапии костных метастазов РФП, представляющего собой комплекс рения-188 с золедроновой кислотой [3]. Полученные результаты дают основание говорить о перспективности применения РФП 188Re-золедроновая кислота для терапии метастатических поражений скелета [3].

Препарат «Ксофиго» (Радий223-дихлорид) перспективен для лечения костных метастазов при кастрационно-резистентном раке предстательной железы. По результатам клинических испытаний (921 пациент) препарат способствует увеличению общей средней выживаемости, зафиксировано значительно меньшее количество серьезных побочных эффектов [14].

В одном из наблюдений [11] было обследовано и пролечено 93 больных с множественными метастазами в кости скелета, получающих комбинированную терапию Зометой. Результаты исследования показали, что отмечался наиболее быстрый и более выраженный анальгезирующий эффект [11].

Оказание качественной медицинской помощи больным с метастатическим поражением костей – весьма сложная задача. Ученые постоянно пытаются найти наиболее эффективный метод лечения, проводя все новые клинические исследования, прорабатывая огромное количество медицинской документации. В настоящее время существует возможность применения различных вариантов противоопухолевых лечебных мероприятий, которые определяются индивидуально для каждого пациента исходя из клинической ситуации, однако, поиск идеальной схемы лечения метастатического поражения костной ткани пока продолжается.

Литература

1. Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Василенко И.Н. Объективный эффект лечения болезненных костных метастазов рака молочной железы с использованием вихревого магнитного поля // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10. – С. 629-632.

2. Большакова С.А., Хмелевский Е.В., Добровольская Н.Ю., Бычков Ю.М. Изменение болевого синдрома при проведении лучевой терапии и введении бисфосфонатов у пациенток с метастатическим поражением костей при раке молочной железы // *Журнал Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России*. – 2012. – Т. 4, № 12. – С. 84-85.

3. Волознев Л.В., Клементьева О.Е., Корсунский В.Н. и др. Экспериментальная оценка функциональной пригодности радиофармацевтического препарата

188Re-золедроновая кислота // *Молекулярная медицина*. – 2013. – Т. 2. – С. 42-45.

4. Ганов Д.И., Варламов С.А., Лазарев А.Ф. Опыт применения отечественного препарата Резорба в лечении костных метастазов рака предстательной железы // *Медицинский алфавит*. – 2014. – № 8. – С. 57 – 58.

5. Каприн А.Д., Костин А.А., Леонтьев А.В., Лазутина Т.Н., Пылова И.В., Душакова Л.В. Возможности системной радионуклидной терапии в паллиативном лечении больных с метастатическим поражением костей // *Исследования и практика в медицине*. – 2014. – Т. 1, № 1. – С. 57-61.

6. Кулиева И.Э., Карпенко Т.Д., Горбунова В.А. Опыт применения резорбы (золедроновой кислоты) при лечении костных метастазов рака легкого // *Эф-*

фективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. – 2012. – № 2. – С. 31-34.

7. Новиков Г.А., Чиссов В.И., Модников О.П. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным: в 3 т. Т. 1. – М., 2004. – 656 с.

8. Мазнюк Л.В. Современные подходы к системному лекарственному лечению метастазов в кости злокачественных опухолей // Фарматека. – 2013. – № 17. – С. 15-19.

9. Муфазалов Ф.Ф., Мухаметханова Э.Р., Штефан А.Ю. Тотальное облучение аксиального скелета и костей таза в паллиативной терапии диссеминированного рака предстательной железы // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 184-185.

10. Павлов А.Ю., Иванов С.А., Гафанов Р.А., Фастовец С.В. Опыт применения резорбы в лечении больных раком предстательной железы с метастазами в костях скелета // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 3. – С. 51.

11. Расулова Н.В., Любшин В.И., Арыбжанов Д.Т., Крылов В.В., Ходжибеков М.Х. Оптимизация комбинированного лечения больных с метастазами в кости с использованием зометы и самария-153 оксабифора // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – № 2. – С. 57-59.

12. Christian S., Dirk B., Sascha B., Ann-Christin L., Daniel L., Sigrid H., Frank R., Holger K., Claus G., Walter J., Sanjay T. Preclinical evaluation of Sunitinib as a single agent in the prophylactic setting in a mouse model of bone metastases // BMC Cancer. – 2013. – № 13. – С. 1-9.

13. Keizman D., Ish-Shalom M., Pili R., Hammers H., Eisenberger M.A., Sinibaldi V., Boursi B., Maimon N.,

Gottfried M., Hayat H., et al. Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival of patients with bone metastases from renal cell carcinoma // Eur. J. Cancer. – 2012. – № 48. – С. 1031-1037.

14. Kluetz P.G., Pierce W., Maher V. E., et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary // Clinical Cancer Research. – 2014. – № 20. – С 9-14.

15. Razaq W. Bone Targeted Therapies for Bone Metastasis in Breast Cancer // Journal of Clinical Medicine. – 2013. – № 2. – С. 176-187.

16. Scagliotti G. V. Overall Survival improvement in Patient with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab versus Zoledronic Acid J Thoracic // Oncol. – 2012. – № 12. – С. 23-29.

17. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – С. 981-990.

18. Smith M.R., et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial // Lancet. – 2012. – Т. 7, № 12. – С. 1823-1829.

19. Turanli S., Oksuzoglu B., Bulak H., et al. What is the best treatment option in postmenopausal, hormone responsive breast cancer patients with isolated bone metastases? // Indian Journal of Cancer. – 2013. – № 50. – С. 52-57.

20. Yonese J., Fukui I., Urakami S., Yamamoto S., Yuasa T. Denosumab: a new option in the treatment of bone metastases from urological cancers // OncoTargets and Therapy. – 2012. – № 5. – С. 221-229.

Literature

1. Bahmutskiy N.G., Porhanov V.A., Vasilenko I.N. The objective effect of the treatment of painful bone metastases of breast cancer with the use of the vortex magnetic field // Basic Research. – 2014. – № 10. – P. 629-632.

2. Bolshakova S.A., Chmielewski E.V., Dobrovolskaya N.Y., Bychkov Y.M. Change of pain during radiation therapy and administration of bisphosphonates in patients with bone metastases in breast cancer // Journal Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology and the Ministry of Health of Russia. – 2012. – Vol. 4, № 12. – P. 84-85.

3. Voloznev L.V., Klementeva O.E., Korsunscij V.N., et al Experimental evaluation of the functional suitability of radiopharmaceutical 188Re-zoledronic acid // Molecular Medicine. – 2013. – Vol. 2. – P. 42-45.

4. Ganov D.I., Varlamov S.A., Lazarev A.F. Experience of domestic Rezorba drug in the treatment of bone metastases of prostate cancer // Medical alphabet. – 2014. – № 8. – P. 57-58.

5. Kaprin A.D., Kostin A.A., Leontiev A.V., Lazutina T.N., Pylova I.V., Dushakova L.V. System Features of radionuclide therapy in the palliative treatment of patients with bone metastasis // Research and practice in medicine. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. 57-61.

6. Kulieva I.E., Karpenko T.D., Gorbunova V.A. Experience with rezorby (zoledronic acid) in the treatment of bone metastases of lung cancer // Effective pharmacotherapy. Oncology, hematology and radiology. – 2012. – № 2. – P. 31-34.

7. Novikov G.A., Chissov V.I., Modnicov O.P. Course of lectures on palliative care of cancer patients'. – М., 2004. – 656 p.

8. Maznyuk L.V. Modern approaches of systemic drug therapy of malignant tumors bone metastases // Farmateka. – 2013. – № 17. – P. 15-19.

9. Mufazalov F.F., Muhamethanova E.R., Shtephan A.J. The total exposure of the axial skeleton and the pelvis in the palliative treatment of metastatic prostate cancer // Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 184-185.

10. Pavlov A.Y., Ivanov S.A., Gafanov R.A., Fastovets S.V. Experience with rezorby in the treatment of prostate cancer patients with metastases in the bones of the skeleton // Siberian Journal of Oncology. – 2012. – № 3. – P. 51.

11. Rasulova N.V., Lyubshin V.I., Arybzhonov D.T., Krylov V.V., Khodjibekov M.H. Optimization of the combined treatment of patients with bone metastases with Zometa and samarium-153 oksabifora // Medical science and education of the Urals. – 2012. – № 2. – P. 57-59.

12. Christian S., Dirk B., Sascha B., Ann-Christin L., Daniel L., Sigrid H., Frank R., Holger K., Claus G., Walter J., Sanjay T. Preclinical evaluation of Sunitinib as a single agent in the prophylactic setting in a mouse model of bone metastases // BMC Cancer. – 2013. – № 13. – P. 1-9.

13. Keizman D., Ish-Shalom M., Pili R., et al. Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival

of patients with bone metastases from renal cell carcinoma // Eur. J. Cancer. – 2012. – № 48. – P. 1031-1037.

14. Kluetz P.G., Pierce W., Maher V.E., et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary // Clinical Cancer Research. – 2014. – № 20. – P. 9-14.

15. Razaq W. Bone Targeted Therapies for Bone Metastasis in Breast Cancer // Journal of Clinical Medicine. – 2013. – № 2. – P. 176-187.

16. Scagliotti G.V. Overall Survival improvement in Patient with Lung Cancer and Bone Metastases Treated with Denosumab versus Zoledronic Acid J Thoracic // Oncol. – 2012. – № 12. – P. 23-29.

17. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up // N. Engl. J. Med. – 2012. – № 366. – P. 981-990.

18. Smith M.R., et al Denosumab and bone-metastasisfree survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial // Lancet. – 2012. – Vol. 7. – № 12. – P. 1823-1829.

19. Turanli S., Oksuzoglu B., Bulak H., et al. What is the best treatment option in postmenopausal, hormone responsive breast cancer patients with isolated bone metastases? // Indian Journal of Cancer. – 2013. – № 50. – P. 52-57.

20. Yonese J., Fukui I., Urakami S., Yamamoto S., Yuasa T. Denosumab: a new option in the treatment of bone metastases from urological cancers // OncoTargets and Therapy. – 2012. – № 5. – P. 221-229.

Координаты для связи с авторами: Волков Степан Владимирович – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ЧГМА, тел. +7-924-370-99-65, e-mail: vsv_19@mail.ru; Каюкова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, зав. курсом онкологии кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом онкологии ЧГМА; Жилина Альбина Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии ФПК и ППС; Жилин Иван Валерьевич – врач отделения колопроктологии ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

