



Russian Association of Oncological Mammology

<http://www.breastcancersociety.ru/>

[http://breastcancergroup.net /](http://breastcancergroup.net/)

<http://www.bcguidelines.ru/>



Клинические рекомендации ROOM по неоадъювантной и адъювантной терапии РМЖ. (электронная версия).

<http://www.abcguidelines.ru/> Клинические рекомендации ROOM по лечению метастатического РМЖ. (электронная версия).

## **Клинические рекомендации по диагностике и лечению метастазов рака молочной железы в кости**

Д.м.н. Т.Ю. Семиглазова, д.м.н. Л.В. Манзюк,  
к.м.н. Е.А. Маслюкова, д.м.н. А.Г. Манихас



## Совет Экспертов РООМ



**Семиглазов Владимир Федорович**

Президент РООМ

Академик РАЕН, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., руководитель хирургического отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России,



**Манихас Георгий Моисеевич**

Вице-Президент РООМ

Академик РАЕН, д.м.н., проф. заслуженный врач РФ, член правления Ассоциации онкологов России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Совета главных врачей, правления Санкт-Петербургского отделения Российской медицинской ассоциации, главный врач СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России



**Артамонова Елена Владимировна**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения изучения новых противоопухолевых лекарств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



**Бесова Наталия Сергеевна**

К.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН



**Божок Алла Александровна**

Д.м.н., онколог высшей квалификационной категории, пластический хирург



**Владимиров Владимир Иванович**

Д.м.н., проф., заместитель главного врача по высокотехнологичным видам медицинской помощи ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер»



**Возный Эдуард Кузьмич**

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ГКБ № 57 г. Москвы



**Горбунова Вера Андреевна**

Д.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Дашян Гарик Альбертович**

Д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Демидов Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, зав. отделением онкоммаммологии ГKB № 40 г. Екатеринбурга, зав. кафедрой онкологии и медицинской радиологии ГБОУ ВПО «Уральский ГМУ»

**Захарова Наталья Александровна**

Д.м.н., доцент кафедры онкологии и хирургии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», врач-онколог (маммолог) Онкологического центра Окружной больницы г. Ханты-Мансийска

**Зикиряходжаев Азиз Дильшодович**

Д.м.н., исполняющий обязанности руководителя отделения онкологии и реконструктивно-пластической хирургии молочной железы и кожи в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России

**Исмагилов Артур Халитович**

Д.м.н., проф., ведущий реконструктивный хирург Приволжского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, врач онколог-маммолог отделения маммологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», президент Международной ассоциации пластических хирургов и онкологов

**Константинова Мария Михайловна**

Д.м.н., проф., заместитель директора по лечебной работе, главный врач ФГБУ «Институт хирургии имени А.В. Вишневского»

**Корытова Луиза Ибрагимовна**

Д.м.н., проф., заслуженный деятель науки, руководитель отделения гарантии качества лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Лазарев Александр Федорович**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, главный врач КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», директор Алтайского филиала ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, зав. кафедрой онкологии ГОУ ВПО «Алтайский ГМА», главный внештатный онколог Алтайского края, председатель Комитета Алтайского краевого законодательного Собрания по здравоохранению и науке

**Манихас Алексей Георгиевич**

Д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «ГКОД». Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российского общества онкомаммологов

**Манзюк Людмила Валентиновна**

Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Орлова Рашида Вахидовна**

Д.м.н., проф., профессор медицинского факультета СПбГУ

**Палтуев Руслан Маликович**

Исполнительный Директор ROOM

К.м.н., заместитель главного врача по специализированной медицинской помощи НУЗ «Дорожная клиническая больница ОАО «РЖД»,

**Переводчикова Наталия Иннокентьевна**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Пожариский Казимир Марианович**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., научный руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России

**Портной Сергей Михайлович**

Д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Семиглазов Владислав Владимирович**

Д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский ГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Семиглазова Татьяна Юрьевна**

К.м.н., доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Слонимская Елена Михайловна**

Д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, руководитель отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Строяковский Даниил Львович**

К.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением МГОБ № 62

**Топузов Эльдар Эскендерович**

Д.м.н., профессор кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Хайленко Виктор Алексеевич**

Академик РАЕН, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии Факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 2 НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН

**Чагунава Олег Леонтьевич**

К.м.н., врач-хирург, онколог-маммолог, главный врач ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН

**Шинкарев Сергей Алексеевич**

Д.м.н., врач онколог-хирург, главный врач ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер»

## Глубокоуважаемые коллеги!

Одна из первоочередных задач Российского общества онкомаммологов (РООМ) – **создать клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы (РМЖ)**, учитывая международный опыт и в то же время доступные к использованию во всех регионах Российской Федерации.

В Европе и Америке врачи опираются на клинические рекомендации, издаваемые профессиональными сообществами. Рекомендации – **это обобщенный опыт авторитетных экспертов, основанный на доказательной медицине.**

Представленные клинические рекомендации основаны на согласительных документах

- Панели экспертов Сан-Галлена 2011, 2013,
- Международного консенсуса по лечению метастатического рака молочной железы ABC 1,
- Практическом руководстве NCCN (США) 2014, ESMO 2011,
- Крупных международных рандомизированных исследованиях, проходящих при участии российских онкологических центров,
- Совета экспертов IX Международной конференции «Белые ночи 2012»,
- Совета экспертов РООМ 2013.

При этом учтены результаты анализа кумулятивной базы данных по методам лечения РМЖ

- ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»,
- СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер».

Сейчас много говорится о необходимости введения единых стандартов лечения онкологических заболеваний.

Мы хотим, чтобы все российские специалисты были в курсе самых последних диагностических и лечебных стратегий. При этом в основе наших рекомендаций лежат методики, доступные к использованию на всей территории Российской Федерации; схемы лечения и препараты размещены в соответствии с регистрационными удостоверениями Минздрава России. Таблицы лекарственной терапии составлены с учетом биологических подтипов РМЖ, различных вариантов течения заболевания, а также принимая во внимание неодинаковую ситуацию с лекарственным обеспечением в различных регионах РФ.

Конечно, подобные материалы не могут быть прямым руководством к действию, болезнь каждой пациентки имеет свои особенности. Но они могут быть хорошим подспорьем в работе врача, стремящегося лечить пациентов согласно самым последним достижениям современной онкологии.

### **Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов» (РООМ)**

Президент Общества – член-корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазов

Вице-президент Общества – член-корр. РАН, проф. Г.М. Манихас

Исполнительный директор Общества – к. м. н. Р.М. Палтуев

## Клинические рекомендации по диагностике и лечению метастазов рака молочной железы в кости



**Татьяна Юрьевна Семиглазова**

*Д.м.н., старший научный сотрудник отдела терапевтической онкологии ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, доцент кафедры онкологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, врач высшей категории. Член правления Российского общества онкомаммологов*



**Манзюк Людмила Валентиновна**

*Д.м.н., проф., зав. отделением изучения новых противоопухолевых лекарств с дневным стационаром амбулаторной химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН*



**Елизавета Александровна Маслюкова**

*К.м.н., научный сотрудник отделения лучевой терапии онкологических заболеваний ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, врач-радиотерапевт. Член Европейской ассоциации терапевтической радиационной онкологии (ESTRO). Член Российского общества онкомаммологов*



**Манихас Алексей Георгиевич**

*Д.м.н., хирург-онколог, заведующий онкохирургическим (маммологическим) отделением СПб ГБУЗ «ГКОД». Член правления Санкт-Петербургского регионального отделения Российского общества онкомаммологов*



### Введение

Метастазы в кости при раке молочной железы (РМЖ) проявляются клинически у 70–80 % больных с распространенными формами заболевания, при этом в процесс в основном вовлекаются кости осевого скелета, что отражает особенности распределения красного костного мозга. При аутопсии умерших от РМЖ в 90 % случаев выявляются костные метастазы.

Условно выделяют несколько типов костных метастазов: остеолитические (преобладает остеолитический процесс), остеобластические (характеризуются склеротическими явлениями) и смешанные. Анализ результатов биопсий метастазов в кости показал, что не бывает только остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

### Диагностика метастазов в кости

К диагностическим методам относят радиоизотопное сканирование скелета (остеосцинтиграфию), рентгенографию, рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

**Остеосцинтиграфия** — рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете, позволяющий в 59 % случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах. Данный инструментальный метод обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью (радио-активный изотоп технеция ( $^{99m}\text{Tc}$ ) — маркер остеобластической активности и увеличения кровотока).

Возможны ложноотрицательные результаты при литических очагах, так как нет субстрата для радиоактивной метки — повышенного притока крови, формирования остеоидов и их повышенной минерализации. Очаги гиперфиксации  $^{99m}\text{Tc}$  требуют обязательного подтверждения рентгенографией, МРТ/КТ по показаниям.

**Стандартной рентгенографии** подвергаются симптоматические очаги (боль, деформация) и очаги повышенной фиксации радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ .

Рентгенография используется для оценки эффективности лекарственного лечения. Метод чувствителен при литических и остеобластических очагах.

Отмечено, что около 50 % костных метастазов, подтвержденных данными аутопсии, не определялись на рентгенограммах. Причинами ложноотрицательных результатов могут быть: применение данного метода в рентген-негативной фазе; потеря минерального состава костной ткани на момент обследования до 30 %; массивное поражение костного мозга. Важно, что наличие метастазов в костном мозге совместимо с нормальной рентгенологической картиной костей скелета.

**Рентгеновская КТ** — метод получения высококачественных тонкослойных срезов (томограмм) и реконструкции изображений объекта. Основной метод в уточняющей диагностике костных метастазов таза и опорно-двигательной системы. Недостатком метода являются лучевая нагрузка на пациента и применение больших доз йодсодержащего контрастного препарата.

**МРТ** — уточняющий и высокочувствительный метод к рентген-негативным очагам и минимальным очагам в костях позвоночника. Может быть использован для оценки эффективности лечения. Ограничения при проведении МРТ: I триместр беременности, клаустрофобия, наличие у больной конструкций, содержащих металл (кардиостимулятора, слуховых протезов и стимуляторов, гемостатических клипс, металлических протезов и осколков, искусственных клапанов сердца).

**Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** с радиоизотопом  $^{18}\text{F}$ -люорододезоксиглюкозой сочетает в себе элементы как КТ, так и обычного радиоизотопного исследования. Метод позволяет измерить излучение введенного пациенту радиоизотопа и преобразовать его в томографическое изображение. В основе этого метода лежит возможность при помощи специализированного детектирующего оборудования (ПЭТ-сканера) отслеживать распределение в организме глюкозы, меченой позитрон-излучающим радиоизотопом. Отмечена высокая чувствительность метода при литических очагах, низкая — при остеобластических. Роль ПЭТ в диагностической визуализации метастазов в кости окончательно не определена.

### Патофизиология костных метастазов

Hunter в 1770 г. обнаружил, что при формировании новой кости старая кость резорбируется. Данный процесс получил название костного ремоделирования.

В костной ткани метастатические клетки нарушают скоординированное взаимодействие между остеокластами — клетками, отвечающими за лизис кости, и остеобластами — костеобразующими клетками, что ведет к повышению скорости патологического ремоделирования. В результате разрушения костной ткани и/или хаотического формирования костной массы образуется хрупкая костная ткань, склонная к переломам. Ключевая роль в данном процессе отводится системе **RANK — RANK-лиганд**, открытой в 1997 г. **RANK** — это рецепторы активатора ядерного фактора каппа В на поверхности преостеокластов, активация которых происходит под действием RANK-лигандов, вырабатываемых остеобластами в ответ на стимуляцию остеотропными факторами роста (1,25-дигидровитамином D3, паратиреоидным гормоном, простагландином E2, интерлейкином-1, прокатепсином D и др.). Остеокласты созревают и разрушают костную ткань (остеолитический процесс). Для поддержания баланса остеобласты

вырабатывают остеопротегерин, который ингибирует RANK-лиганд и не дает ему связаться с рецептором RANK. Повышение продукции остеопротегерина останавливает созревание и активацию остеокластов, что ведет к репарации (остеосинтезу). Костные метастазы секретируют факторы роста и цитокины, под влиянием которых остеобласты вырабатывают RANK-лиганд — важнейший медиатор жизнедеятельности остеокластов. Остеокласты резорбируют кость и высвобождают факторы роста опухолевых клеток, тем самым замыкая «порочный круг» между остеоллизом и распространением опухоли.

### Клиническая картина метастазов в кости

Метастатическое поражение костей редко бывает бессимптомным. У больных с костными метастазами могут возникать различные осложнения, так называемые «события, связанные со скелетом» — *skeletal related event* (SRE), к которым относятся:

- патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков;
- компрессия спинного мозга;
- появление или усиление болевого синдрома;
- необходимость проведения паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии;
- гиперкальциемия.

Часто именно боль является первым клиническим симптомом метастазов в кости (в 71 % случаев), при этом более половины больных трактуют ее как непереносимую. Причинами боли могут быть опухолевая инфильтрация нервных окончаний; механическая стимуляция рецепторов из-за растяжения тканей растущим метастазом; субклинический или клинический перелом; химическая стимуляция рецепторов биологически активными простагландинами (PGE1 и PGE2), высвобождаемыми в больших количествах при остеоллизе. Последний механизм, вероятно, является доминирующим. Для устранения боли, связанной с осложнениями, классифицированными как костные осложнения, наряду с наркотическими анальгетиками как минимум 40 % пациентов требуется хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия.

Патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости. При тщательном поиске переломы позвонков могут быть выявлены у 46 % больных метастатическим РМЖ, которые сопровождаются усилением болей, кифозом, снижением роста и иногда параличом. Приблизительно у одной четверти больных РМЖ с метастазами в кости наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей. Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя.

Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50 %.

Компрессия спинного мозга в ряде случаев является состоянием, требующим экстренной медицинской помощи. Симптомами компрессии спинного мозга являются выраженная боль (95 %), прогрессирующая мышечная слабость (76 %), нарушение функций органов малого таза (57 %) и нарушение чувствительности (51 %). Длительное сдавление или деформация нервных тканей приводит к необратимому параличу.

Гиперкальциемия, наблюдающаяся у 30–40 % больных РМЖ с метастазами в костях.

Лечение больных РМЖ с метастазами в кости направлено на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышение качества жизни и заключается в мультидисциплинарном подходе, предусматривающем:

- 1) прежде всего, эффективную лекарственную (гормоно-, химио- и таргетную) терапию с учетом биологического подтипа РМЖ;
- 2) назначение ОМА (бисфосфонатов и ингибиторов RANK-лигандов) с момента диагностики костных метастазов, не дожидаясь появления костных осложнений (боли, патологических переломов, компрессии спинного мозга и гиперкальциемии и т. д.);
- 3) хирургическое лечение для терапии и профилактики костных осложнений;
- 4) проведение дистанционной или системной лучевой терапии в целях профилактики и лечения костных осложнений.

### Гиперкальциемия

Встречается у 10–20 % онкологических больных, чаще у пациентов с распространенными формами болезни (20–40 %), причем независимо от наличия или отсутствия метастазов в костях.

Гиперкальциемия приводит к полиурии, нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта, прогрессирующей дегидратации и снижению скорости клубочковой фильтрации. В результате увеличивается обратное всасывание кальция в почках, системная гиперкальциемия усугубляется, создавая патологический «замкнутый круг».

Таким образом, в механизме развития гиперкальциемии, индуцированной злокачественными опухолями, основную роль играют:

- избыточное поступление кальция в кровь в результате активной резорбции костной ткани, что наиболее часто встречается при литических метастазах рака молочной железы и множественной миеломе;
- увеличение тубулярной реабсорции кальция в почках;
- уменьшение экскреции кальция с мочой как следствие дегидратации и нарушения почечной клубочковой фильтрации.

В клинической практике под гиперкальциемией понимают повышение уровня кальция выше верхней границы нормы — 2,6 ммоль/л.

Выделяют легкую степень — уровень кальция 2,6–3,0 ммоль/л, среднюю — уровень кальция 3,0–3,38 ммоль/л, высокую — уровень кальция выше 3,38 ммоль/л.

Симптомы гиперкальциемии варьируют в зависимости от уровня кальция в сыворотке крови и состояния пациента: от сухости во рту, жажды, полиурии, запора, тошноты, рвоты до почечной недостаточности и помрачения сознания. Гиперкальциемия с уровнем кальция в сыворотке крови выше 3,0–3,2 ммоль/л представляет реальную угрозу жизни пациента и требует немедленного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза. Основные принципы лечения гиперкальциемии при злокачественных новообразованиях заключаются в регидратации, которая способствует усилению выведения кальция с мочой и антирезорбтивной терапии различными остеомодифицирующими агентами, вызывающими подавление костной резорбции (бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин).

### Остеопороз

Остеопороз — системное прогрессирующее метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костной ткани, нарушением микроархитектоники, повышением хрупкости костей и, как следствие, понижением их плотности и нарастающим риском переломов. Остеопороз при раннем раке молочной железы чаще является вторичным или ятрогенным, так как, развивается на фоне противоопухолевой лекарственной терапии, в частности, на фоне адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы (ИА). Потеря костной массы на фоне противоопухолевого лечения называется СТІВІ (Cancer Treatment Induced Bone Loss). Основным осложнением СТІВІ являются различные травматические переломы. Для профилактики этих осложнений в настоящее время зарегистрирован, моноклональное антитело (Деносумаб). — (Регистрационное удостоверение ЛП-000850. Показание к применению — Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы).

### Остеомодифицирующие агенты

#### Бисфосфонаты

Бисфосфонаты это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса, в котором атом кислорода замещен на атом углерода, необходимый для связывания гидроксиапатита.

Они нарушают метаболизм остеокластов, а также активируют апоптоз, нарушают адгезию опухолевых

клеток к костному матриксу, подавляют их миграцию, инвазию и ангиогенез.

Выделяют два основных класса бисфосфонатов:

- не содержащие азот бисфосфонаты (этидроновая кислота, клодроновая кислота, тилудроновая кислота\*\*);
- азотсодержащие бисфосфонаты (алендроновая, ибандроновая, памидроновая, золедроновая кислоты).

Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При костных метастазах рака молочной железы была установлена большая эффективность внутривенных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений.

По переносимости бисфосфонаты также отличаются: для пероральных препаратов характерна низкая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (0,5–4 %), диарея, эзофагит, тошнота. К основным побочным проявлениям внутривенных препаратов относятся острые реакции (гриппоподобный синдром, артралгия или миалгия) и отсроченные осложнения (гипокальциемия, гипофосфатемия).

Почечная недостаточность, которая зачастую зависит от дозы и длительности введения препарата, может быть как острой, так и хронической. Одно из серьезных осложнений азотсодержащих бисфосфонатов — остеонекроз нижней челюсти, чаще наблюдающийся при лечении золедроновой кислотой и зависящий от ее кумулятивной дозы.

Для снижения частоты побочных реакций перед началом использования бисфосфонатов необходимо определять уровни кальция, витамина D и креатинина в сыворотке крови.

Также требуется консультация стоматолога и санация полости рта. В настоящее время бисфосфонаты входят в стандарт лечения метастазов в кости, гиперкальциемии при различных злокачественных опухолях.

#### Моноклональные антитела (Деносумаб)

Деносумаб (EXGIVA) — первый остеомодифицирующий агент, способный прерывать порочный круг костного метастазирования. Это полностью человеческие моноклональные антитела, обладающие высокой аффинностью и специфичностью к человеческому RANK — лиганду (RANKL), подавляющие процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов, ответственных за костную резорбцию.

Для деносумаба характерны быстрая абсорбция различных доз препарата, период полувыведения 30–46 дней, отсутствие нейтрализующих антител к препарату. Оптимальным признан режим введения деносумаба по 120 мг подкожно 1 раз в 4 нед. при mts в костях.

Деносумаб достоверно снижает риск развития костных осложнений (SRE) на 17 % при всех типах опухолей, уменьшает болевой синдром.

При **СТIBL** используется препарат Деносумаб (**PROLIA**) в режиме 60 мг подкожно 1 раз 6 месяцев, в том числе на фоне адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматаза рака молочной железы.

### **Бисфосфонаты**

Показания (общие для бисфосфонатов)

- Остеолиз при злокачественных опухолях, в том числе при метастазах в кости. Множественная миелома.
- Гиперкальциемия при злокачественных опухолях. Противопоказания (общие для бисфосфонатов)
- Повышенная чувствительность к препарату.
- Одновременный прием других бисфосфонатов.
- Выраженное нарушение функций почек.
- Беременность, кормление грудью.
- Капсулы по 400 мг.
- Таблетки по 400 мг и 800 мг.
- Ампулы 5 мл/300 мг.

### **Способ применения и дозы**

При метастазах в кости рака молочной железы стандартная суточная доза составляет 1600 мг, которую следует принимать однократно утром натощак. У больных без гиперкальциемии дозировка определяется индивидуально, использовать суточную дозу свыше 3200 мг не рекомендуется, дозу делят на два приема. Необходим адекватный прием жидкости. Препарат принимается от нескольких месяцев до нескольких лет (два и более).

При гиперкальциемии препарат вводят по 300 мг внутривенно капельно в течение 2 ч ежедневно (не более 7 дней подряд) или по 1500 мг внутривенно капельно в течение 4 ч.

Снижение уровня кальция происходит на вторые сутки от начала лечения, нормализация — на четвертые сутки. При гиперкальциемии рекомендуется кратковременный перерыв в лечении.

**Остеолитические изменения костей**, обусловленные злокачественными опухолями без гиперкальциемии. При назначении препарата внутрь дозировка в каждом случае определяется индивидуально. Не рекомендуется использование суточной дозы свыше 3200 мг.

### **Побочные эффекты**

- **Наиболее часто**, особенно при приеме высоких доз, наблюдаются такие побочные реакции как тошнота, рвота, диарея.
- **Часто**: гипокальциемия (обычно бессимптомная), повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы.
- **Редко**: повышение уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, возможно в сочетании со снижением уровня кальция; кожные реакции, сходные с аллергическими проявлениями; нарушение функции почек (повышение уровня креатинина, протеинурия).

### **Ибандроновая кислота**

- Азотсодержащий бисфосфонат.
- Таблетки по 50 мг.

- Флаконы по 2 мл/2 мг и 6 мл/6 мг (1 мг в 1 мл).

### **Способ применения и дозы**

Внутривенно капельно, внутрь.

Ибандроновую кислоту в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий обычно применяют в условиях стационара и вводят внутривенно капельно в течение 1–2 ч после предварительного разведения в 500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы.

### **Метастатическое поражение костей при раке молочной железы**

Применяют 6 мг ибандроновой кислоты внутривенно капельно в течение не менее 15 мин один раз в 3–4 нед. Только у пациентов с нормально функционирующими почками или с нарушением легкой степени тяжести (клиренс креатинина >50 мл/мин) возможна 15 – минутная инфузия.

При приеме ибандроновой кислоты внутрь рекомендуемая доза — 50 мг один раз в сутки.

Таблетки принимают не менее чем за 30 мин до первого в этот день приема пищи или жидкости (кроме чистой воды) или других лекарственных средств и биологически активных добавок. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая стаканом (180–240 мл) ибандроновой кислоты.

### **Гиперкальциемия при злокачественных новообразованиях**

Ибандроновую кислоту применяют при этом состоянии только в виде 1–2-часовых внутривенных инфузий. Лечение начинают после адекватной гидратации 0,9 % раствором натрия хлорида. Доза препарата зависит от степени тяжести гиперкальциемии. При тяжелой гиперкальциемии ( $\geq 3$  ммоль/л) однократно вводят 4 мг ибандроновой кислоты.

Больным с умеренной гиперкальциемией (<3 ммоль/л) — 2 мг.

Максимальная разовая доза ибандроновой кислоты (6 мг) не приводит к усилению эффекта.

При недостаточной эффективности первого введения или при рецидиве гиперкальциемии возможно повторное введение.

### **Побочные эффекты**

- **При внутривенном введении**: лихорадка, астения, головная боль.
- **Иногда**: гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, оссалгия и миалгия), реакции гиперчувствительности.
- **Редко**: диспепсия, диарея, бронхоспазм.
- Со стороны лабораторных показателей
- **Часто**: гипофосфатемия, не требующая терапевтического вмешательства.
- **Иногда**: гипокальциемия.
- При приеме внутрь



- **Наиболее часто:** диспепсия и гипокальциемия.
- **Очень редко** при назначении ибандроновой кислоты отмечается остеонекроз челюсти.

#### **Памидроновая кислота**

- Флаконы по 5 и 10 мл, в 1 мл — 9 мг.

#### **Способ применения и дозы**

Памидроновую кислоту вводят только внутривенно капельно, медленно, длительность инфузии — 2 ч.

#### **Метастазы злокачественных опухолей в кости**

При метастазах злокачественных опухолей в кости (преимущественно остеолитического характера) и миеломной болезни препарат вводят по 90 мг однократно в виде инфузий, длящихся 2–4 ч и осуществляемых каждые 4 нед. Для приготовления инфузионного раствора сухое вещество предварительно растворяют в воде для инъекций (15 мг — в 5 мл, 30 мг — в 10 мл), затем разбавляют 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы в 1 л для лечения гиперкальциемии, в 500 мл — в остальных случаях.

Для разведения нельзя применять растворы, содержащие кальций.

#### **Остеолиз, индуцированный опухолью**

При остеолизе, индуцированном опухолью, с сопутствующей гиперкальциемией проводят регидратацию 0,9 % раствором натрия хлорида перед курсом лечения или во время него.

Суммарная доза памидроновой кислоты от 30 до 90 мг может быть введена как в виде однократной инфузии, так и за несколько инфузий, осуществляемых в течение 2–4 последовательных дней. Существенное снижение концентрации кальция в крови обычно наблюдается через 24–48 ч, нормализация — в течение 3–7 дней. При назначении пациентам с выраженными нарушениями функций почек скорость инфузии не должна превышать 20 мг/ч.

#### **Побочные эффекты**

- **Со стороны нервной системы:** головная боль, парестезии, головокружение, бессонница.
- **Со стороны кожных покровов:** сыпь, зуд.
- **Со стороны мочевыделительной системы:** гематурия, нарушение функций почек (вплоть до развития острой почечной недостаточности).
- **Со стороны пищеварительной системы:** тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры или диарея.
- **Лабораторные показатели:** гипокальциемия, гипофосфатемия, гипомagneмия.
- **Аллергические реакции:** анафилактикоидные реакции, бронхоспазм, одышка, очень редко — анафилактический шок.
- **Прочие:** гриппоподобный синдром (недомогание, озноб, чувство усталости, оссалгия, миалгия, ар-

ралгия); гиперемия, отечность, флебит в месте инфузии; снижение и/или повышение артериального давления.

- **Зарегистрированы случаи** развития остеонекроза нижней челюсти.

#### **Золедроновая кислота**

- Концентрат для приготовления раствора для инфузий 4 мг/5 мл, 1 флакон содержит 4 мг золедроновой кислоты.

Золедроновая кислота представляет собой один из наиболее активных бисфосфонатов, молекулы которого содержат два атома азота.

Показания к применению включают, помимо остеолитических и смешанных, также и остеобластические метастазы (рак предстательной железы).

#### **Способ применения и дозы**

#### **Костные метастазы распространенных злокачественных опухолей и миеломная болезнь:**

рекомендуемая доза золедроновой кислоты — 4 мг. Перед введением препарата концентрат (содержимое 1 флакона) разводят в 100 мл не содержащего кальций раствора для инфузий (0,9 % раствор натрия хлорида или 5 % раствор глюкозы (декстрозы)). Препарат вводят внутривенно капельно; длительность инфузии составляет не менее 15 мин. Кратность пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функций почек рекомендуется снижение дозы.

Пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функций почек рекомендуется снижение дозы.

#### **Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями**

При лечении гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, рекомендуемая доза золедроновой кислоты составляет 4 мг в 100 мл раствора для инфузий в виде однократной внутривенной инфузии в течение не менее 15 мин. Пациентам со слабо или умеренно выраженными нарушениями функций почек коррекции дозы не требуется. Для обеспечения адекватной гидратации перед и после инфузии золедроновой кислоты рекомендуется введение физиологического раствора.

Пациентам также следует дополнительно назначить внутрь кальций (500 мг/сут) и витамин D (400 МЕ/сут).

#### **Остеопороз (CTIBL), обусловленный противоопухолевым лечением**

Для профилактики этих осложнений в настоящее время зарегистрирован, моноклональное антитело (Деносумаб). — (Регистрационное удостоверение ЛП-000 850. Показание к применению — Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы).

**Деносумаб**

• Раствор для подкожного введения: 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора (70 мг/мл) и 70 мг Деносумаба в 1 мл.

**Фармакотерапевтическая группа**

Препараты для лечения заболеваний костей, влияющие на структуру и минерализацию кости. Антитела моноклональные.

**Показания**

• Профилактика осложнений со стороны костной ткани у взрослых пациентов с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

• Остеопороз (CTIBL) на фоне адъювантной лекарственной терапии.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к препарату.
- Тяжелая нелеченная гипокальциемия.
- Беременность и период кормления грудью.
- Возраст до 18 лет.

**Способ применения и дозы**

— Препарат Деносумаб (Exgiva) вводится подкожно, рекомендуемая доза — одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 нед в бедро, плечо или абдоминальную область.

— При CTIBL Деносумаб (Prolia) вводится по 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D — 400 МЕ.

**Деносумаб в первую очередь следует назначать пациентам в следующих клинических ситуациях:**

- 1) нарушение функции почек по клиренсу креатинина;
- 2) наличие болевого синдрома;
- 3) множественные метастазы в кости (> 2);
- 4) преимущественное поражение осевого скелета (позвоночник, кости таза);
- 5) существующая угроза патологического перелома;
- 6) отсутствие адекватного венозного доступа.

**Основные критерии перевода больных с терапии бисфосфонатами на терапию деносумабом:**

- 1) при невозможности назначения или продолжения терапии бисфосфонатами из-за нарушения функции почек;
- 2) при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых множественных костных осложнений, усугубление болевого синдрома и пр.).

**Побочные эффекты**

• **Редко:** реакции гиперчувствительности, воспаление подкожной клетчатки в месте введения деносумаба.

• **Часто:** гипокальциемия, гипофосфатемия.

• **Очень часто:** диарея, одышка.

• **Зарегистрированы случаи** развития остеонекроза нижней челюсти.

**Особые указания и меры предосторожности**

У пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии, необходим мониторинг концентрации кальция. При возникновении гипокальциемии во время лечения рекомендуются дополнительные краткосрочные добавки кальция.

**Остеонекроз нижней челюсти**

В связи с возможностью развития остеонекроза нижней челюсти, на фоне приема остеомодифицирующих агентов перед началом лечения рекомендуется профилактический осмотр у стоматолога.

1) сравнительно редкое осложнение (< 2 % на фоне терапии ЗК и деносумабом);

2) поражение в полости рта с обнажением альвеолярной или небной кости, где обычно находится слизистая оболочка десен или альвеолярный отросток челюсти, ассоциированное с незаживлением после адекватного ухода в течение 8 нед у пациентов без предшествующей лучевой терапии на челюсть;

3) клинические симптомы: боль, отеки, инфекции мягких тканей, расшатывание зубов, чувство тяжести или онемения в челюсти;

4) причины:

— нарушение регенерации костной ткани на фоне длительного подавления активности остеокластов;

— инфекционные и воспалительные процессы в полости рта;

— нарушение ангиогенеза или сосудистой регенерации.

5) лечение:

— консервативное (полоскания ротовой полости с ограниченной хирургической обработкой раны; антибиотикотерапия);

— хирургическое (резекция челюсти).

**Показания к проведению дистанционной лучевой терапии в целях профилактики и лечения костных осложнений:**

1) гистологически подтвержденный диагноз;

2) отсутствие эффекта от проводимой ранее лекарственной терапии;

3) ECOG статус 0–2;

4) отсутствие значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови;

5) ожидаемая продолжительность жизни пациента более 3 мес;

6) наличие костных метастазов с деструкцией, сопровождающихся болевым синдромом;

7) угроза возникновения или наличие компрессии спинного мозга при метастатическом поражении позвоночника.

**Показания к проведению хирургического вмешательства (ортопедического пособия) с целью профилактики и лечения костных осложнений:**

- 1) предполагаемая продолжительность жизни > 6 мес;
- 2) отсутствие метастазов в головном мозге и висцерального криза;
- 3) отсутствие значимых отклонений в клиническом и биохимическом анализах крови;

4) интенсивный болевой синдром (отсутствие эффекта от проводимой ранее терапии: лекарственной и/или лучевой);

5) угроза или состоявшийся патологический перелом;

6) грубые неврологические расстройства;

7) время обследования пациента ограничено на фоне нестабильности позвоночного столба и неврологического дефицита; патологического перелома костей нижних конечностей.