

ОСТЕОПОРОЗ У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ

Поворознюк В.В., Бистрицька М.А., Орлик Т.В.

*ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, Київ*

Резюме. У статті описані механізми розвитку остеопорозу в онкологічних хворих, які отримують естроген- та андроген-деприваційну терапію. Наведені результати клінічних досліджень щодо ефективності, безпеки та особливостей застосування антиостеопоротичних препаратів у даній категорії пацієнтів. Висвітлено тактику моніторингу стану кісткової тканини та тлі тривалого комплексного застосування деприваційних та антирезорбтивних препаратів.

Ключові слова: остеопороз, рак молочної залози, рак передміхурової залози, депривація, бісфосфонати, мінеральна щільність кісткової тканини.

Онкологічна патологія та методи, які застосовуються для її лікування, можуть мати серйозні наслідки для кісткової тканини. У нормі кісткова тканина постійно оновлюється з метою збереження структурної цілісності й мінімізації ризику переломів. Злоякісні новоутворення порушують тонку рівновагу в співвідношенні між остеогенезом та резорбцією кісткової тканини і призводять до втрати нормальної структурної цілісності скелета.

Пацієнти з онкологічною патологією мають високий ризик розвитку остеопорозу й переломів кісток у зв'язку із прямим впливом патологічного процесу та побічними ефектами хіміотерапевтичних препаратів і променевої терапії. На додаток до безпосереднього впливу на здоров'я кісткової тканини гормональні й не гормональні засоби терапії пухлини можуть викликати гіпогонадізм, що сприяє прогресуванню втрати кісткової тканини.

Дефіцит естрогенів в жінок у постменопаузальному періоді є основною причиною прискореної втрати кісткової маси, що призводить до збільшення частоти переломів (*Hadji P., 2011*). У жінок з раком молочної залози естрогендепривація й у чоловіків, які отримують андрогендеприваційну терапію, прискорюється швидкість втрати кісткової маси, що призводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) і зростання частоти переломів на 40-50% (*Coleman R., 2014*).

Рак передміхурової залози

Кісткова патологія в пацієнтів, які страждають на рак передміхурової залози, може бути

пов'язана як із безпосереднім впливом захворювання, так і бути викликаною лікуванням раку. Актуальна на сьогоднішній день андрогендеприваційна терапія (АДТ) призводить до зниження МЩКТ й підвищення ризику переломів унаслідок низькоенергетичної травми.

Андрогендеприваційна терапія призводить до значних змін у гормональній сфері, зокрема, до зниження рівня циркулюючих андрогенів, враховуючи, що в чоловіків утворення естрогенів відбувається за рахунок ароматизації тестостерону, то результатом використання АДТ є тяжкий АДТ-індукований гіпогонадізм зі зниженням рівня як циркулюючих андрогенів, так і естрогенів, що й призводить до втрати МЩКТ (*Smith M. et al., 2001, 2005; Shahinian V. et al., 2005*). В експерименті показано, що використання селективних модуляторів естрогенних рецепторів (ралоксифен і тореміфен) збільшувало МЩКТ у чоловіків, які отримували АДТ (*Smith M. et al., 2008*). Результати цих досліджень були прийняті як доказ впливу естрогенів на стан кісткової тканини в чоловіків.

Оскільки АДТ призводить до втрати МЩКТ та, пов'язаного із цим зростання частоти остеопоротичних переломів, то пацієнти, які отримують цю терапію, безумовно, повинні обстежуватись з метою виявлення остеопорозу. Для виділення груп високого ризику доцільно крім визначення МЩКТ застосовувати інструмент-оцінку ризику – FRAX. Для пацієнтів, які отримують АДТ, не були розроблені спеціальні критерії FRAX, і тому National Comprehensive Cancer Network рекомендує використовувати критерії

для призначення медикаментозної терапії такі ж самі, як і для населення в цілому.

Для корекції стану кісткової тканини в цієї категорії пацієнтів були досліджені декілька класів препаратів. Терапія бісфосфонатами (алендронатом (*Kanis J. et al., 2001*), памідронатом (*Diamond T. et al., 2001*), золендроновою кислотою (*Smith M. et al., 2003; Michaelson M., 2007*)) у чоловіків, які отримують АДТ, вірогідно збільшує МЦКТ, але вплив цих препаратів на ризик переломів, не вивчений дотепер.

Єдиним агентом з доведеним впливом на ризик переломів у чоловіків, які отримують АДТ, є деносумаб.

Деносумаб – людське моноклональне антитіло, яке зовні нагадує остеопротегерин, ендогенний рецептор для RANKL (*Simonet., 1997*). Деносумаб потужно (КД 3×10^{-12} м) і специфічно зв'язує RANKL, тим самим на конкурентних засадах пригнічує зв'язування RANKL і подальшу передачу сигналу. Препарат має високу біодоступність при підшкірному введенні.

Цікаво, що вплив на МЦКТ досліджуваних доз золендронової кислоти та деносумабу схожі (близько 4% приросту МЦКТ на рівні поперекових хребців протягом 12 місяців (*Michaelson M. et al., 2007; Smith M. et al., 2009*)). Деносумаб вивчався в рандомізованих, подвійних сліпих дослідженнях за участю 1468 чоловіків, які отримують АДТ для лікування неметастатичного раку передміхурової залози й додатково деносумаб (60 мг підшкірно кожні 6 місяців) або плацебо (*Smith M. et al., 2009*). Результати лікування оцінювали за двома критеріями: по-перше, зміни МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта через 24 місяці, виражені у відсотках, по-друге, частотою нових переломів хребців. Результати дослідження показали позитивний ефект деносу-

мабу. Так у групі пацієнтів, які отримували деносумаб, зареєстроване значне збільшення МЦКТ на рівні поперекового відділу хребта через 24 місяці (на 5,6% збільшення в основній групі й втра- та близько 1,0% в контрольній, $p < 0,001$) і більш низька частота нових вертебральних переломів через 36 місяців (1,5 і 3,9%, $p = 0,006$).

Тривають дослідження селективних модуляторів естрогенних рецепторів (тореміфену та ралоксифену) в чоловіків, які отримують АДТ у зв'язку з раком передміхурової залози. Попередні результати дослідження показали збільшення МЦКТ під впливом цих препаратів, а у великому дослідженні тореміфену III фази було показано зниження ризику переломів (*Smith M. et al., 2008, 2010*), але поки що жоден із цих препаратів не рекомендується для використання у цієї категорії пацієнтів.

Рак передміхурової залози супроводжується високим ризиком скелетних метастазів. Розвиток скелетних подій значно погіршує якість життя у цих пацієнтів. При кастраційно-рефрактерному раці частота розвитку метастазів сягає 80-90% (*Petrylak D. et al., 2004; de Bono J. et al., 2011, 2010*). На жаль, ніякі сучасні препарати не здатні попередити чи припинити метастазування цієї форми раку, але деносумаб продемонстрував здатність відтермінувати появу перших метастазів. Із цією ж метою вивчали й бісфосфонати, але дослідження клондронату не показали ніяких відмінностей між групами терапії та плацебо, а дослідження золендронової кислоти (*Mason M. et al., 2007; Dearnaley D. et al., 2009*) було остаточно припинено через адміністративні причини. Частота й дозування деносумабу широко варіює залежно від клінічної ситуації (табл. 1).

Таблиця 1. Використання деносумабу в пацієнтів з раком

Відповідно до FDA	Доза (mg)	Частота
Профілактика скелетних подій у пацієнтів з метастазами в кістки солідних пухлин	120	Кожні 4 тижні
Лікування з метою збільшення кісткової маси та зниження ризику переломів у чоловіків, які отримують АДТ неметастатичного раку передміхурової залози	60	Кожні 6 місяців
Лікування з метою збільшення кісткової маси та зниження ризику переломів у жінок, які отримують ад'ювантну терапію інгібіторами ароматази раку молочної залози	60	Кожні 6 місяців
Лікування дорослих або підлітків зі зрілим скелетом з гігантклітинною остеосаркомою в разі недоцільності оперативного втручання (пухлина не операбельна, або призводить до збільшення тяжкості захворювання)	120	Кожні 4 тижні з додаванням дози 120 мг на 8-й і 15-й день протягом 1 місяця

Рак молочної залози

Рак молочної залози є одним з найбільш поширених онкологічних захворювань у жінок. У більшості пацієнок з раком молочної залози хіміотерапія індукує ранню менопаузу, предиктор прискороної втрати кісткової маси.

Історія лікування раку цієї локалізації ендокринними препаратами нараховує понад століття. Вперше Beatson G. наприкінці XIX століття припустив, що видалення яєчників може призвести до регресії пухлини в жінок у постменопаузі (Lonning P. et al., 2013). Ад'ювантна терапія пухлини агоністами гонадотропін-рилізинг гормону призводить до пригнічення функції яєчників і значного зниження рівня естрогену, що у свою чергу призводить до прискороної втрати кісткової маси. Дійсно, доведено, що жінки з передчасною менопаузою в результаті хіміотерапії мають показники МЩКТ на 14% нижчі, ніж жінки зі збереженою менструальною функцією (Headley J. et al., 1998). Деякі проспективні дослідження показали, що втрата кісткової маси протягом 1 року коливається у межах 4-8% на рівні поперекового відділу хребта й 2-4% на рівні проксимального відділу стегнової кістки в періменопаузальних жінок з аменореєю після отримання хіміотерапії із застосуванням циклофосфаміду, метотрексату й 5-фторурацилу (Saarto T. et al., 1997; Delmas P. et al., 1997; Shapiro C. et al., 2001). Ступінь втрати кісткової маси відрізняється залежно від застосовуваних препаратів, наприклад, найбільш значне зниження МЩКТ було зареєстровано при лікуванні гозереліном (10,5% на рівні поперекового відділу хребта протягом 12 місяців порівняно з 5-фторурацилом (6,5%; $p < 0,001$)). Однак, після припинення терапії 5-фторурацилом дефіцит естрогену й втрата кісткової тканини зберігалися, щодо прийому гозереліну, то МЩКТ відновлювалась через рік після припинення застосування препарату (Jonat W. et al., 2002; Fogelman I. et al., 2003).

У жінок у постменопаузальному періоді, попри припинення функції яєчників, зберігається певний рівень естрогену в сироватці крові. До недавнього часу походження цих гормонів залишалось повністю не уточненим, але участь у цьому процесі гіпофіза та надниркових залоз не викликала сумніву. Тому для зниження концентрації естрогенів у даній категорії хворих проводили адренектомію й гіпофізектомію (1950-ті роки) (Lonning P., 2013). Наведені методи були

ефективними, але супроводжувались великою кількістю негативних побічних ефектів.

Згодом було визначено механізм утворення естрогену в сироватці крові жінок у постменопаузальному періоді шляхом перетворення циркулюючих андрогенів, за участю ферменту ароматази. Після з'ясування походження естрогенів розпочалися дослідження інгібіторів ароматази для лікування раку молочної залози в жінок у постменопаузальному періоді.

Ці препарати мають різний вплив на кісткову тканину, але всі вони асоціюються з істотним збільшенням рівнів маркерів як резорбції, так і формування, що вказує на прискорення ремоделювання кісткової тканини (Eastell R. et al., 2006). Тим не менше, більшість досліджень довели негативний вплив інгібіторів ароматази на кісткову тканину (Eastell R. et al., 2008). Використання інгібіторів ароматази асоціюється зі зниженням МЩКТ й підвищеним ризиком переломів (Lonning P. et al., 2005; Perez E., 2006).

При лікуванні раку молочної залози в жінок у постменопаузальному періоді застосовується й інший препарат – тамоксифен – агоніст естрогенних рецепторів. Хоча в жінок у постменопаузальному періоді тамоксифен має остеопротекторні властивості й знижує ризик переломів (Love R. et al., 1992; Powles T. et al., 1996; Fisher B. et al., 1998; Khan M., 2008), у молодих жінок застосування тамоксифену асоціюється із втратою кісткової тканини, тому що інтенсивність його впливу на стан кісткової тканини значно поступається ефектам естрогенів. При застосуванні тамоксифену в жінок у пременопаузальному періоді протягом 3 років зареєстроване незначне зменшення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта порівняно з жінками, які отримували плацебо (Powles T. et al., 1996). У жінок у постменопаузі, тамоксифен сприяє збільшенню МЩКТ на 1,17% на рівні поперекового відділу хребта й 1,71% на рівні проксимального відділу стегнової кістки ($p < 0,001$); в групі плацебо МЩКТ вірогідно не змінюється (Powles T. et al., 1996). У дослідженні з первинної профілактики поширення раку молочної залози використання тамоксифену протягом 5 років призвело до зменшення кількості переломів, пов'язаних з остеопорозом, на 32% (95% ДІ: 0,51-0,92). Однак, тамоксифен є менш ефективним, ніж інгібітори ароматази, що було показано в дослідженні АТАС, де були оцінені результати порівняльного лікування випадків раку молочної залози (Baum

M. et al., 2003; Thürlimann B. et al., 2005; Khan M., 2008). Дослідження АТАС включало 9366 пацієнтів, які отримували терапію протягом 5 років. У цьому дослідженні вивчали маркери резорбції (сечовий N-телопептид зшивок колагену I типу (NTX) і сироватковий C-телопептид зшивок колагену I типу (CTX)) та маркери формування (N-пропептид проколагену I типу (P1NP) і сироваткова кісткова фракція лужної фосфатази). У групі пацієнтів, які отримували інгібітор ароматази (анастрозол), зареєстроване збільшення рівнів маркерів кісткового метаболізму, а в пацієнтів, які отримували тамоксифен, як правило, реєструвалося зниження. Через 1 рік у групі анастрозолу маркери резорбції CTX і NTX збільшилися на 26 і 15% відповідно (95% ДІ: 3-25%), а маркери формування P1NP і кісткова лужна фосфатаза збільшилися на 18 і 20% відповідно (95% ДІ: 14-25%). Застосування тамоксифену, навпаки, асоціювалося зі зниженням кісткової резорбції: CTX зменшився на 56% і NTX на 52% (95% ДІ: (-62)-(-33)%); P1NP знизився на 72% і кісткова лужна фосфатаза на 16% (95% ДІ: (-24)-(-11)%). Показники маркерів ремоделювання кісткової тканини в групі поєднання анастрозолу плюс тамоксифен були порівняні з результатами групи тамоксифену. Лікування анастрозолом протягом 2 років було пов'язане із втратою кісткової маси на рівні проксимального відділу стегнової кістки й хребта й із прискоренням кісткового метаболізму (*Eastell R. et al., 2006*).

Дослідження АТАС показало, що низькі рівні естрогенів присутні в жінок у постменопаузальному періоді, є важливим чинником у збереженні щільності кісткової тканини та регулюванні ремоделювання кісткової тканини. Ефекти анастрозолу були найбільш значимими протягом перших 4 років після настання менопаузи, тобто в період, пов'язаний з фізіологічною швидкою втратою кісткової тканини. Тамоксифен, навпаки, призводив до стабілізації МЩКТ. Однак тамоксифен у вигляді монотерапії й тамоксифен у поєднанні з анастрозолом був менш ефективним за показниками виживання без ознак захворювання, ніж монотерапія анастрозолом. Тому комбінація анастрозолу й тамоксифену не рекомендується для лікування жінок у постменопаузальному періоді з раком молочної залози.

Австрійська Breast Cancer Group опублікувала результати дослідження, де показала, що застосування золендронової кислоти може повністю запобігти втраті кісткової тканини, виклика-

ної терапією раку молочної залози, навіть у пременопаузальних жінок, які перенесли видалення яєчників і отримували надалі анастрозол (*Gnant M. et al., 2008*).

Лікування й профілактика остеопорозу в жінок з раком молочної залози

Обов'язковою умовою профілактики й лікування остеопорозу в цієї категорії жінок є прийом адекватної дози кальцію, вітаміну D і регулярне виконання вправ з навантаженням. У схемі лікування також включають остеотропні препарати, антирезорбенти й анаболічні агенти. Антирезорбенти інгібують активність остеокластів і зменшують швидкість ремоделювання кісткової тканини, але різні засоби мають різні механізми дії. Бісфосфонати знижують швидкість кісткового метаболізму й призводять до помірного збільшення МЩКТ.

Дослідження пероральних бісфосфонатів – ризедронату й клодронату (*Saarto T. et al., 1997; Delmas P. et al., 1997*) показали мінімізацію втрати кісткової маси. Але прийом пероральних бісфосфонатів може викликати побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, що важливо для онкологічних пацієнтів, які можуть відчувати нудоту, блювоту або інші симптоми, пов'язані з хіміотерапією. Альтернативою є внутрішньовенне введення бісфосфонатів, наприклад, памідронової або золендронової кислоти.

Призначати внутрішньовенні бісфосфонати легше в поєднанні з хіміотерапією, вони доступні в більшості країн, добре переносяться й тому ідеально підходять як препарати, що перешкоджають втраті кісткової тканини, обумовленої хіміотерапією (*Younis H. et al., 2002; Reid I. et al., 2002*). Fuleihan G. et al. (2005) провели рандомізоване контрольоване дослідження з метою оцінки безпеки та ефективності циклічного застосування памідронату для зменшення втрати кісткової маси, обумовленої хіміотерапією в жінок періменопаузального періоду з раком молочної залози. Також оцінювали ефективність препарату для зниження темпів ремоделювання кісткової тканини в таких пацієнтів. Вибір памідронату в даному дослідженні був обумовлений його доступністю для клінічного використання. Під впливом лікування із застосуванням памідронату показники МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта стабілізувалися, а в групі плацебо знижувалися, з достовірною різницею на 6-му і 12-му місяцях спостереження. На рівні стегнової кістки була відзначена тенденція до стабілізації за за-

гальним показником, але достовірного ефекту лікування не отримано.

Зміни в кістковій тканині під впливом хіміотерапії можуть акумулюватися понад 2-3 роки й призводити до зниження МЦКТ на 0,5 SD (Shapiro C. et al., 2001; Fogelman I. et al., 2003), крім того, тривале спостереження свідчить, що дані зміни незворотні (Fogelman I. et al., 2003). Більше того, в пацієнок, що досягли літнього віку з таким зниженням МЦКТ, збільшується ризик переломів, із встановленим відносним ризиком 1,5-2,5 (Marshall D. et al., 1996). Втрата кісткової тканини, зазначена в поперековому відділі хребта й на рівні стегнової кістки більшою мірою в підгрупі жінок з аменореєю, була попереджена циклічним внутрішньовенним введенням памідронату.

Золендронна кислота – найпотужніший з бісфосфонатів на сьогодні (Russell R. et al., 2007; Ringe J. et al., 2008), була схвалена для профілактики й лікування метастатичного ураження кісток і гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях. Вивченню ефективності золендронату в пацієнок з раком молочної залози були присвячені багато досліджень, серед них 8 мультицентрових рандомізованих контрольованих проспективних досліджень за участю понад 7000 пацієнтів. У дослідження III-ї фази Z-FAST, ZO-FAST і E-ZOFAST (Coleman R. et al., 2013; Brufsky A. et al., 2012; Llombart A. et al., 2012) були включені переважно європейські жінки в постменопаузальному періоді зі збереженою гормональною чутливістю. У дослідження ABCSG-12 III-ї фази

(Gnant M. et al., 2011) включені жінки в пременопаузі з ендокринно-залежним раком молочної залози на ранніх стадіях, які приймають гозерелін для пригнічення функції яєчників, і, як результат, ці пацієнти також знаходилися в менопаузі. Первинними кінцевими точками в дослідженнях були загальне виживання й безрецидивне виживання. Загальне виживання було оцінене в семи дослідженнях (7541 пацієнт). Золендронна кислота призводила до статистично значимого збільшення загального виживання (ВР=0,88; 95% ДІ: 0,77-1,1; p=0,06).

Мета-аналіз, проведений з включенням понад 7000 пацієнтів, свідчить про те, що використання золендронної кислоти в якості ад'ювантної терапії раку молочної залози покращує 5-річне виживання на 14%, знижує ризик метастазування на 19%, а переломів на 25%. На відміну від цього, використання золендронної кислоти не впливає на тривалість періоду життя без ознак хвороби і тривалість періоду до виникнення віддалених метастазів. На сьогоднішній день доведено в багатьох дослідженнях, що бісфосфонати здатні нівелювати негативний вплив терапії раку молочної залози на кісткову тканину.

Ще один з антирезорбентів – деносумаб – був вивчений у жінок з раком молочної залози, раком передміхурової залози, мієломною хворобою й солідними пухлинами. У рандомізованому дослідженні фази II 255 пацієнтів з метастатичним раком молочної залози отримували різні дози деносумабу або золендронату. Ефективність препаратів оцінювали за зменшенням сечо-

Таблиця 2. Дослідження золендронної кислоти в жінок, які страждають на рак молочної залози (Адаптовано за He et al., 2013)

Дослідження	Препарати	Графік введення	Терапія пухлини	Тривалість, роки	Кількість пацієнтів у кожній гілці	Період спостереження, після завершення терапії, міс
ABCSG-12 (2011)	Золендронна кислота/ спостереження	4 мг IV кожні 6 місяців	Гозерелін і тамоксифенабоанастрозолон	3	900/903	62
E-ZO-FAST (2009)	Золендронна кислота превентивно/ золендронна кислота відстрочена	4 мг IV кожні 6 місяців	Летрозол	5	263/264	36
Z-FAST (2012)	Золендронна кислота превентивно/ золендронна кислота відстрочена	4 мг IV кожні 6 місяців	Летрозол	5	300/300	61
ZO-FAST (2013)	Золендронна кислота превентивно/ золендронна кислота відстрочена	4 мг IV кожні 6 місяців	Летрозол	5	532/533	60

вого N-телопептиду (uNTX). Деносумаб і золендроніва кислота показали аналогічні результати; але серйозні небажані явища були зареєстровані в 9% пацієнтів, які отримували деносумаб, і в 16% пацієнтів групи бісфосфонатів (Lipton A., 2008). Інше дослідження II фази було проведено за участю пацієнтів, які вже приймали бісфосфонати. Загалом були рандомізовані 111 пацієнтів у групу деносумабу або в групу продовження прийому бісфосфонатів. Первинною кінцевою точкою дослідження було визначення відсотка пацієнтів, які досягли рівня uNTx <50 нмоль/л на 13-му тижні терапії. Цей рівень був досягнутий 71% пацієнтів групи деносумабу й 29% у групі бісфосфонатів ($p < 0,001$). Кількість небажаних явищ у групах достовірно не відрізнялась (Fizazi K., 2009).

На даний час відомі результати двох досліджень деносумабу III-ї фази у хворих з кістковими метастазами, в популяції змішаного раку (були виключені пацієнти з раком молочної залози або раком передміхурової залози) і в пацієнтів з раком молочної залози. У дослідженні змішаного раку показано, що деносумаб за ефективністю не поступається золендронівій кислоті (Henry D., 2009). У другому великому дослідженні щодо лікування раку молочної залози, проведеному за участю пацієнтів, які не приймали раніше бісфосфонати (Amgen 20050136; NST00321464), оцінювали вплив препаратів на скелетні події. Всього було рандомізовано 2046 пацієнтів, які отримували деносумаб (120 мг кожні 4 тижні) або золендроніву кислоту. Тривалість періоду до настання першої скелетної події була достовірно більшою в групі деносумабу ($p < 0,0001$). У групі деносумабу також зареєстрована значно більша тривалість часу до першого епізоду променевої терапії кісткових метастазів ($p = 0,01$) і тривалість часу до першого випадку гіперкальціємії при злоякісних новоутвореннях ($p = 0,007$). У цілому, в групі деносумабу спостерігалися менш несприятливі скелетні події.

При ретельному вивченні результатів проведених досліджень не отримано даних про погіршення перебігу та прогнозу онкологічної патології в групі деносумабу (Stopeck A. et al., 2009).

Побічні ефекти інгібіторів остеокластів

Потужне інгібування остеокластів пов'язане з декількома несприятливими симптомами, характерними для всіх препаратів класу антирезорбентів. До найбільш важливих відносять гіпокальціємію й остеонекроз верхньої щелепи. Часто

та й тяжкість цих та інших побічних ефектів залежить від дози й режиму прийому препаратів. Як правило, зазначені побічні ефекти більш поширені у пацієнтів, які отримують лікування з метою попередження скелетних подій у зв'язку з кістковими метастазами, що обумовлено більшою дозою й кратністю прийому препаратів.

Остеонекроз верхньої щелепи – рідкісне, але клінічно значуще ускладнення лікування антирезорбентами, яке спостерігається після введення бісфосфонатів з найбільшою активністю, таких як памідронат і золендроніва кислота (Marx R. et al., 2003; Ruggiero S. et al., 2004). Клінічно це проявляється у вигляді відкритої, незагоєної рани в області верхньої щелепи.

Фактори ризику розвитку остеонекрозу, виявлені в результаті ретроспективного аналізу, включають (Hoff A.O. et al., 2008):

- інвазивні стоматологічні процедури під час терапії антирезорбентами;
- використання потужних антирезорбентів у великих дозах;
- велика тривалість лікування.

Опубліковані рекомендації щодо ведення пацієнтів, які приймають антирезорбенти, передбачають профілактичні заходи, що охоплюють стоматологічні консультації й завершення всіх планових стоматологічних процедур до початку терапії потужними антирезорбентами (Ruggiero S. et al., 2009; Edwards B. et al., 2008).

Рекомендації, присвячені корекції втрати кісткової маси в онкологічних пацієнтів (Американське товариство клінічної онкології), передбачають:

- для всіх жінок, які зазнали медичної кастрації або терапії інгібіторами ароматази, та чоловіків, які отримують андрогендеприваційну терапію, обов'язкове визначення МЦКТ методом ДРА;

– для цієї ж категорії пацієнтів необхідна оцінка ризику переломів із застосуванням інструменту FRAX;

– моніторинг МЦКТ проводиться кожні 1-2 роки для пацієнтів з остеопорозом і остеопенією, й кожні 2-5 років для пацієнтів з нормальною МЦКТ, залежно від наявності інших факторів ризику;

– необхідна зміна способу життя з відповідним вживанням кальцію та вітаміну D (1000-2000 МО).

Також рекомендується подальша оцінка з метою виключення вторинних причин остеопорозу,

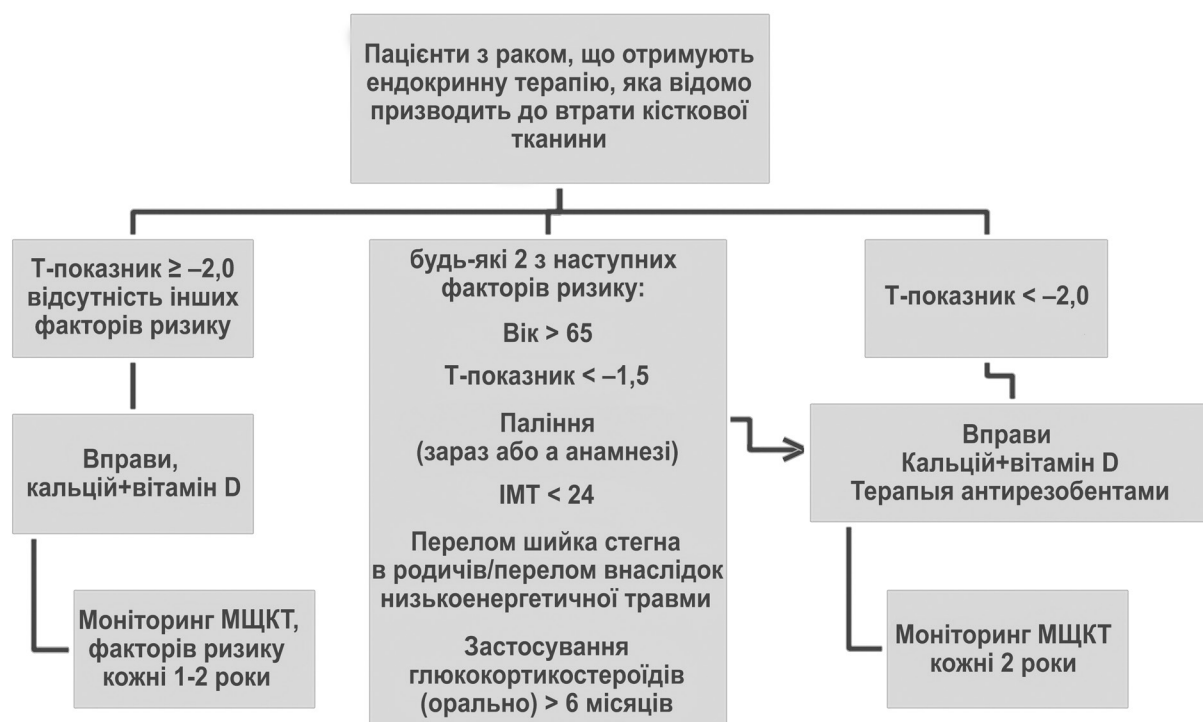


Рис. 1. Алгоритм корекції стану кісткової тканини під час лікування раку (Адаптовано за *Hadji P. et al., 2011*)

таких як дефіцит вітаміну D, гіперпаратиреоз або гіпертиреоз, щоб гарантувати, що ніякі інші фактори не сприяють втраті кісткової маси.

Дані рандомізованих клінічних випробувань у >5000 пацієнтів показують, що бісфосфонати (як в/в, так і оральні) й деносумаб у дозах, які ідентичні до тих, що використовуються для лікування остеопорозу в жінок у постменопаузальному періоді, можуть запобігти втраті кісткової маси й зменшити ризик переломів у жінок з раком молочної залози (*Hadji P. et al., 2011*) (рис. 1).

Терапія антирезорбентами рекомендується пацієнтам з діагностованим остеопорозом (Т-критерій $\leq -2,5$ або наявністю низькоенергетичного перелому в анамнезі), а також пацієнтам з остеопенією (Т-критерій $\leq -2,0$) та двома і більше іншими факторами ризику переломів.

У пременопаузальному періоді, коли лікування пухлини може викликати передчасну менопаузу, і на додаток відзначається втрата кісткової маси, пов'язана з низьким рівнем естрогену, хіміотерапія також негативно впливає на кістковий метаболізм, необхідно, щоб усі жінки були проінформовані про потенційний ризик втрати кісткової маси перед початком протиракової терапії. Терапія антирезорбентами в цієї категорії хворих рекомендована при значенні Т-показника < -2 .

Висновок

Таким чином, у лікуванні онкологічних хворих із застосуванням естроген- чи андрогендеприваційної терапії клінічно та патогенетично обґрунтовано використання антирезорбтивних препаратів, як у жінок у випадках раку молочної залози, так й у чоловіків хворих на рак передміхурової залози. Вибір антиостеопоротичного препарату залежить від конкретної клінічної ситуації та очікуваного ефекту, а також потребує тривалого моніторингу та спостереження.

Література

1. *Smith M., McGovern F., Zietman A. et al.* Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – 345. – P. 948-955.
2. *Shahinian V., Kuo Y., Freeman J. et al.* Risk of fracture after androgen-deprivation for prostate cancer // *New England journal of medicine*. – 2005. – 352. – P. 154-164.
3. *Smith M., Lee W., Brandman J., Wang Q. et al.*, Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – 23. – P. – 7897-7903.
4. *Smith M., Malkowicz S., Chu F. et al.* Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study // *The journal of Urology*. – 2008. – 179. – P. 152-155.

5. *Kanis J., Johnell O., Oden A. et al.* Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds // *Osteoporosis International*. – 2001. – 12. – P. 989-995.
6. *Diamond T., Winters J., Smith A. et al.* The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study // *Cancer*. – 2001. – 9. – P. 1444-1450.
7. *Smith M., Eastham J., Gleason D. et al.* Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men undergoing androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer // *The Journal of Urology*. – 2003. – 169. – P. 2008-2012.
8. *Michaelson M., Kaufman D., Lee H. et al.* Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – 25. – P. 1038-1042.
9. *Smith M., Egerdie B., Hernandez Toriz N. et al.* Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *New England journal of medicine*. – 2009. – 361. – P. 45-55.
10. *Smith M., Saad F., Egerdie B. et al.* Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *The Journal of Urology*. – 2009. – 182. – P. 2670-2675.
11. *Smith M., Morton R., Barnette K. et al.* Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *The Journal of Urology*. – 2010. – 184. – P. 1316-1321.
12. *Simonet W., Lacey D., Dunstan C. et al.* Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density // *Cell*. – 1997. – 89. – P. 309-319.
13. *Petrylak D., Tangen C., Hussain M.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *New England journal of medicine*. – 2004. – 351. – P. 1513-1520.
14. *de Bono J., Logothetis C., Molina A. et al.* COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate // *New England journal of medicine*. – 2011. – 364. – P. 1995-2005.
15. *de Bono J., Oudard S., Ozguroglu M. et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet*. – 2010. – 376. – P. 1147-1154.
16. *Mason M., Sydes M., Glaholm J. et al.* Medical Research Council PR04 Collaborators. Oral sodium clodronate for nonmetastatic prostate cancer – results of a randomized double-blind placebo-controlled trial: medical Research Council PR04 (ISRCTN61384873) // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2007. – 99. – P. 765-776.
17. *Dearnaley D., Mason M., Parmar M. et al.* Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials // *Lancet Oncology*. – 2009. – 10. – P. 872-876.
18. *Lonning E., Eikesdall H.* Aromatase inhibition 2013: clinical state of the art and questions that remain to be solved / <http://erc.endocrinology-journals.org>.
19. *Eastell R., Adams J., Coleman R. et al.* Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – 26. – P. 1051-1058.
20. *Perez E., Josse R., Pritchard K. et al.* Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCICCTG MA.17 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – 24. – P. 3623-3635.
21. *Love R., Mazess R., Barden H. et al.* Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer // *New England journal of medicine*. – 1992. – 326. – P. 852-856.
22. *Powles T., Hickish T., Kanis J. et al.* Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women // *Journal of Clinical Oncology*. – 1996. – 14. – P. 78-84.
23. *Baum M., Buzdar A., Cuzick J. et al.* Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses // *Cancer*. – 2003. – 98. – P. 1802-1810.
24. *Thürlimann B., Keshaviah A., Coates A. et al.* A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer // *New England journal of medicine*. – 2005. – 353. – P. 2747-2757.
25. *Saarto T., Blomqvist C., Virkkunen E.* Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial // *J Clin Oncol*. – 2001. – 19. – P. 10-17.
26. *Saarto T., Blomqvist C., Valimaki M. et al.* Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluoracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – 15. – P. 1341-1347.
27. *Shapiro C., Manola J., LeBoff M.* Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with premenopausal early-stage breast cancer // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – 19. – P. 3306-3311.
28. *Fogelman I., Blake G.M., Blamey R. et al.* Bone mineral density in premenopausal women treated for node positive breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil (CMF) // *Osteoporos Int*. – 2003. – 14. – P. 1001-1006.
29. *Delmas P., Balena R., Confravreux E. et al.* Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo controlled study // *J Clin Oncol*. – 1997. – 15. – P. 955-962.
30. *Younis H., Farhat G., El-Hajj Fuleihan G.* Efficacy and tolerability of cyclical intravenous pamidronate in patients with low bone mass // *J Clin Dens*. – 2002. – 5. – P. 1-7.

Повний список літератури знаходиться в редакції

ОСТЕОПОРОЗ У ПАЦІЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННИМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Поворознюк В.В., Быстрицкая М.А.,
Орлик Т.В.

*ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф.
Чеботарева НАМН Украины»,
Украинский научно-медицинский центр
проблем остеопороза, Киев*

Резюме. В статье описаны механизмы развития остеопороза у онкологических больных, получающих эстроген- и андрогендепривационную терапию. Приведены результаты клинических исследований по эффективности, безопасности и особенностям применения антиостеопоротических препаратов у данной категории пациентов. Освещены тактика и мониторинг состояния костной ткани на фоне длительного совместного применения депривационных и антирезорбтивных препаратов.

Ключевые слова: остеопороз, рак молочной железы, рак предстательной железы, депривация, бисфосфонаты, минеральная плотность костной ткани.

OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS

Povoroznyuk V.V., Bystritska M.A., Orlyk T.V.

*SI «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology
NAMS of Ukraine», Kyiv*

Summary. This article describes the mechanisms of osteoporosis in cancer patients receiving estrogen- and androgen deprivation therapy. The results of clinical studies on efficacy, safety and use features antiosteoporotic drugs in these patients. Deals with the tactics of monitoring the state of bone and background deprivation and prolonged use of antiresorptive drugs.

Key words: osteoporosis, breast cancer, prostate cancer, deprivation, bisphosphonates, mineral bone density.