

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав.кафедрой д.м.н., профессор Зуков Р.А.

Реферат по теме: Метастатическое поражение костной ткани у онкологических больных

Проверил:

Руководитель ординатуры, к.м.н., доцент

Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Выполнила:

Клинический ординатор II года обучения По

специальности Онкология Бойло Юлия

Александровна

Красноярск, 2023г.

Содержание

1. Введение
2. Диагностика
3. Клиническая картина
4. Лечение(бифосфонаты, моноклональные антитела, хирургическое лечение, лучевая терапия)
5. Литература

1. Введение

Метастатическое поражение костей среди солидных опухолей чаще всего наблюдается при РМЖ (70%), РПЖ (85%), раке легкого (40%) и раке почки (40%), а так же остеодеструктивный процесс при множественной миеломе до 95%.

В образовании метастатического очага в костной ткани участвуют как диссеминированные опухолевые клетки, так и клетки микроокружения: гемопоэтические стволовые клетки, остеобласты, клетки эндотелия сосудов, макрофаги и др.

Выделяют 3 типа метастазов в костной ткани:

остеолитические, остеобластические и смешанные:

I Остеолитические метастазы характеризуются деструкцией нормальной костной ткани. Этот тип характеризуется наибольшей частотой патологических переломов. Чаще всего наблюдаются при РМЖ, множественной миеломе, раке почки, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке щитовидной железы. Разрушение костной ткани по большей части обусловлено активностью остеокластов и не является прямым воздействием опухоли;

II Остеобластические (склеротические) метастазы характеризуются патологическим остеогенезом, при котором плотность образующейся новой костной ткани может быть выше нормальных значений. Встречаются при РПЖ, мелкоклеточном раке легкого.

III Смешанные метастазы характеризуются одновременным присутствием у пациента как литических, так и бластических очагов, или наличием в метастазе как участков разряжения костной ткани, так и очагов остеосклероза. Встречаются при РМЖ, раке желудка, колоректальном раке и др.

Анализ результатов биопсийного материала показал, что не бывает истинно остеолитических или остеобластических очагов, поскольку процессы резорбции и восстановления костной ткани идут параллельно в обоих типах очагов, но с разной интенсивностью.

2. Диагностика

Диагностика метастатического поражения костей осуществляется с помощью остеосцинтиграфии.

При обнаружении очагов гиперфиксации РФП выполняется рентгенография, КТ или МРТ указанных зон

Остеосцинтиграфия – рутинный скрининговый метод диагностики метастазов во всем скелете (за исключением миеломной болезни), позволяющий в ряде случаев обнаружить костные метастазы задолго до появления изменений на рентгенограммах. При сцинтиграфии используется радиоактивный изотоп технеция – ^{99m}Tc – маркер остеобластической активности и увеличения кровотока. Накопление его в участках с повышенной остеобластической активностью позволяет визуализировать метастазы как «горячие очаги»

Рентгенография – малочувствительный метод, поскольку способен распознать деструктивное поражение губчатой кости при размере очага >1 см в диаметре в сочетании с потерей не менее 50% минеральной плотности. Около 20% видимых при остеосцинтиграфии метастатических очагов остаются негативными на рентгенограммах в течение 4-6 месяцев. Остеобластические метастазы считаются не поддающимися оценке с помощью простых рентгенограмм

МРТ показана для визуализации рентген-негативных очагов

3. Клиническая картина

Метастатическое поражение костей может протекать бессимптомно, однако, нередко сопровождается характерными симптомами::

Гиперкальциемия

Необходимость в проведении паллиативных оперативных вмешательств или лучевой терапии

Компрессия спинного мозга

Патологические переломы, в том числе, компрессионные переломы тел позвонков

Появление или усиление болевого синдрома

Эти осложнения приводят к ухудшению качества жизни больных, препятствуют продолжению специфического противоопухолевого лечения и могут негативно сказаться на выживаемости.

Гиперкальциемия — повышение концентрации кальция в плазме крови. Содержание общего кальция в плазме крови выше 3,0 ммоль/л и ионизированного больше 1,3—1,5 ммоль/л при нормальном содержании белка расценивается как гиперкальциемия. При высокой концентрации кальция образуется кальциевый осадок в сосудах, печеночной и почечной ткани, что делает их ломкими. Такое состояние требует экстренного начала интенсивной инфузионной терапии под контролем общего состояния, уровня электролитов в сыворотке крови и диуреза. Основные принципы лечения гиперкальциемии при ЗНО заключается в регидратации, которая способствует выведению кальция с мочой, назначение ГКС и антирезорбтивной терапии различными ОМА (бифосфонаты, деносумаб, кальцитонин)

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, ведущими к повышению хрупкости кости и появлению переломов

Остеопороз может развиваться при различных состояниях: онкологических, эндокринологических и ревматологических заболеваниях, при болезнях органов пищеварения, почек, легких, как осложнение при приеме некоторых медикаментозных средств (глюкокортикостероиды, аналоги ЛГРГ, тиреоидные гормоны, иммунодепрессанты и др.). Дефицит эстрогенов и тестостерона является одной из основных причин возрастного остеопороза и приводит к увеличению частоты переломов.

По данным литературы, через 2 года лечения аналогами гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) остеопороз развивается у 40-50% больных раком предстательной железы (РПЖ). У мужчин с РПЖ, получающих андрогендепривационную терапию (АДТ), происходит нарушение костного обмена с уменьшением минеральной плотности костной ткани. При этом риск перелома

костей увеличивается на 40% 50% . В исследовании, проведенном в США, риск переломов костей у мужчин, получивших агонисты гонадолиберина, составил 7,91 на 100 человеко-лет, по сравнению с 6,55 на 100 человеко-лет для пациентов, которые не получили агонисты ГнРГ (относительный риск 1,21; 95% ДИ, 1,09-1,34)

4. Лечение

Бифосфонаты

Бисфосфонаты – это аналоги эндогенного пирофосфата костного матрикса. Они нарушают адгезию опухолевых клеток к костному матриксу, подавляя их миграцию, инвазию и ангиогенез, а также, активируют естественную гибель остеокластов – апоптоз. Существуют бисфосфонаты для внутривенного введения и для приема внутрь. При метастазах в кости рака молочной железы было доказано преимущество парентеральных препаратов по сравнению с пероральными в снижении риска скелетных осложнений. Максимальной активностью среди бисфосфонатов по данным непрямого сравнения обладает золедроновая кислота.

К основным побочным явлениям внутривенных бисфосфонатов относятся острофазовые реакции (гипертермия, артралгия или миалгия), которые, как правило, исчезают спустя 2-3 дня после введения и при приеме нестероидных противовоспалительных средств. Отсроченные осложнения (гипокальциемия, почечная недостаточность, ОНЧ) крайне редки. В процессе лечения рекомендован контроль уровня креатинина перед каждым введением препарата.

В настоящее время бифосфонаты входят в стандарт лекарственного лечения метастазов в костях и остеопороза, а также гиперкальциемии при различных злокачественных опухолях. Показаниями для назначения бифосфонатов являются:

Остеолитические\, остеобластические и смешанные метастазы в костях

Гиперкальциемия

Миеломная болезнь

Профилактика и лечение постменопаузального и лекарственного остеопороза

Противопоказания для назначения бифосфонатов:

Повышенная чувствительность к препарату

Одновременный прием других ОМА

Выраженное нарушение функции почек(клиренс креатинина менее 30мл/мин)

Беременность, кормление грудью

При использовании любого из ОМА необходимо обеспечить прием 1200-1500 мг внутрь кальция и витамина Д 400-800 ед.

Золедроновая кислота применяется в виде в/в инфузии 4 мг в течение не менее 15 мин. каждые 4 недели После 3-6 месяцев ежемесячного применения возможно дальнейшее назначение 1 раз в 3 месяца в прежней дозе 4 мг.

Ибандроновая кислота применяется внутрь 50 мг/сут длительно. Таблетку принимать за 30 мин до приема пищи с 200 мл чистой воды. Не принимать горизонтальное положение в течение 1 часа после приема.

Моноклональное антитело (деносумаб)

Деносумаб является функциональным аналогом естественного белка остеопротегерина представляет собой человеческое моноклональное антитело, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANK-лиганду. Он подавляет созревание остеокластов, снижает их количество, тормозя тем самым процесс резорбции кости. Деносумаб обладает благоприятным профилем безопасности при длительном применении, не имеет реакций острой фазы и нефротоксичности. Частота ОНЧ сопоставима с бисфосфонатами. Деносумаб не накапливается в костной ткани, обладает обратимым эффектом, поэтому отмена терапии ведет к быстрому прекращению антирезорбтивного действия. Исходя из этого, удлинение интервалов между введениями не рекомендуется.

Деносумаб применяют в дозе 120 мг 1 раз в 4 недели подкожно в область бедра, плеча или живота.

Деносумаб представляется предпочтительным для следующих пациентов:

- с нарушением функции почек;
- с существующей угрозой патологического перелома;

при неэффективности терапии бисфосфонатами (возникновение новых костных осложнений, усугубление болевого синдрома, появление новых метастазов);

- при сохраняющейся гиперкальциемии на фоне в/в применения бисфосфонатов;
- при отсутствии адекватного венозного доступа.

В случае невозможности продолжения начатого лечения деносумабом больного переводят на терапию бисфосфонатами, чтобы избежать потенциальный риск перелома вследствие восстановительного остеолита.

В процессе терапии деносумабом или золедроновой кислотой важно поддержание стоматологического здоровья: соблюдение тщательной гигиены полости рта, показано посещение стоматолога не реже 2 раз в год и незамедлительное обращение при появлении жалоб. При необходимости стоматологических вмешательств, например, экстракции зуба, рекомендовано приостановить антирезорбтивное лечение, выполнить процедуру на фоне антибактериальной терапии, и возобновить применение ОМА только после полного заживления раны.

Хирургическое лечение

Радикальное хирургическое лечение рекомендуется при наличии строгих критериев: солитарный метастаз опухоли в сочетании с благоприятным онкологическим прогнозом по данным онкоортопедических шкал

Ортопедические вмешательства при метастатическом поражении скелета при ЗНО носят, как правило, паллиативный характер и нацелены на поддержание функциональности и мобильности пациента, облегчение боли, устранение спинальной компрессии. Показания и объем хирургического лечения зависят от симптомов, неврологического статуса, биологии опухоли и ожидаемой продолжительности жизни больного. Учитывая большую вариативность методов хирургического пособия необходимо помнить о принципе оптимальной достаточности объема вмешательства, основной целью которого являются фиксация перелома (или его предотвращение) и уменьшение болевого синдрома. Профилактическая стабилизация кости предпочтительнее фиксации после перелома за счет лучшего функционального восстановления больного.

Паллиативное хирургическое лечение

При патологическом переломе трубчатых костей и клинических симптомах компрессии спинного мозга производится срочное хирургическое вмешательство, объем которого решается индивидуально в каждой клинической ситуации.

При наличии достаточного количества костного вещества в области перелома необходимо стабилизировать кость с помощью внутрикостного стержня или штифта. При выраженной литической деструкции производится дополнительное укрепление костным цементом. При патологических переломах костей, не несущих опорной нагрузки, производится шинирование (ребро) или иммобилизация повязкой (плечевая кость, ключица)

В случае развития симптомов сдавления спинного мозга с наличием или с угрозой патологического перелома позвонка по данным рентгенографии производится декомпрессивная ламинэктомия с задней транспедикулярной стабилизацией, передняя декомпрессия спинного мозга с замещением дефекта эндопротезом (корпорэктомия). При нарастании неврологического дефицита хирургическое лечение производится в срочном порядке в течение 48-72 часов.

Лученвая терапия

Противоболевой эффект после ЛТ развивается у подавляющего большинства пациентов (70-80%) в весьма короткие сроки. Выбор режима облучения и суммарной дозы определяется врачом-радиотерапевтом с учетом состояния пациента и его мобильности, а также распространенности метастатического процесса в костях.

Малоподвижным пациентам с болевым синдромом и множественными костными метастазами показано однократное облучение наиболее болезненных зон в дозе 8 Гр, тогда как сохранным больным более предпочтительно проведение фракционированных курсов ЛТ (24 Гр за 6 фракций, 25 Гр за 5 фракций, 30 Гр за 10 фракций)

Облучение метастазов в костях в большинстве случаев носит сугубо паллиативный характер и не требует применения сложных технологий ЛТ. Конвенциональная ЛТ считается приемлемой опцией, особенно при ограниченной продолжительности жизни пациента и при его ограниченной мобильности. Эффективность лучевого воздействия была продемонстрирована в многочисленных исследованиях и их мета-анализах при использовании различных режимов облучения, как более пролонгированных (30 Гр за 10 фракций), так и более коротких (5-6 фракций)

по 4 Гр), в том числе и однократного облучения в дозе 8 Гр. Важно, что пациент должен быть информирован, во-первых, о возможном возврате болевого синдрома, во-вторых, о более высокой частоте повторных облучений того же очага после единичной фракции ЛТ.

Однократное облучение по эффективности эквивалентно фракционированным курсам, но более удобно и может быть предпочтительно для пациентов с ограниченной продолжительностью жизни. При этом убедительных данных, что облучение в дозе 8 Гр повышает риск патологического перелома в настоящее время нет: он составляет около 3% как после однократного, так и после фракционированного облучения.

Радионуклидная терапия более показана пациентам преимущественно с остеобластическим или смешанным типом костных метастазов без висцеральных метастазов с множественными (3 и более) костными очагами и разлитым болевым синдромом, с ожидаемой продолжительностью жизни более 3 месяцев. Время проведения лечения определяется индивидуально. Предпочтение отдается короткоживущим изотопам (самарию-153, рению-186,188, радью-223** и др.) с минимальным воздействием на костный мозг. Минимально допустимые показатели крови для проведения РНТ следующие: гемоглобин ≥ 90 г/л, лейкоциты $\geq 3,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9$ /л. Поражение костного мозга не является противопоказанием для этого лечения, если показатели крови позволяют его проведение.

При наличии болевого синдрома необходимо назначение анальгетиков

Список литературы

1. Багрова С. Г., Басин Е.М., Валиев А.К., Деньгина Н.В., Копп М.В., Кутукова С.И. и соавт. Профилактика и лечение патологии костной ткани

при 25 злокачественных новообразованиях. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 40–54.

2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск, 2004. – С.280- 285

3.Валиев, А.К. Хирургическое лечение метастатического поражения костей / А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, М.Д. Алиев // Практическая онкология. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 112-116

4. В.М.Моисеенко. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Практическая онкология №1 (5), стр 3637; 2001