

О.В. Пономарева¹
 Н.К. Терновой¹
 Е.В. Туз¹
 В.М. Пивнюк¹
 Д.С. Осинский²
 Н.П. Огородникова²
 Н.В. Банахевич²
 Т.А. Горбатюк²
 Т.В. Грушинская²
 И.В. Вовченко²
 Н.Л. Войтко²
 Е.Е. Новак²
 В.В. Зайчук³
 В.Е. Чешук³
 Т.М. Козаренко⁴
 А.Н. Ключев²

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

²Киевский городской клинический онкологический центр

³Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

⁴ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», Киев, Украина

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в кости, лекарственная терапия, антирезорбтивное МкАТ, бисфосфонаты, эффективность, безопасность.

СОВРЕМЕННЫЙ АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

Цель: исследование сравнительной эффективности и безопасности бисфосфоната и антирезорбтивного моноклонального антитела в лечении больных раком молочной железы с метастатическим поражением костей. **Объект и методы:** проанализированы данные наблюдения 40 пациенток, 20 из которых (основная группа) получали деносуаб, 20 (группа контроля) — золедроновую кислоту. Оценивали в динамике результаты компьютерной томографии органов грудной, брюшной полости, малого таза с внутривенным контрастированием и остеосцинтиграфии; интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы; статус по шкале ECOG; уровни кальция, креатинина, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, а также уровни опухолевых маркеров (PEA, СА 15–3). **Результаты и вывод:** продемонстрированы преимущества применения деносуаба для улучшения качества жизни и результатов лечения пациенток с метастазами в кости рака молочной железы в сравнении с золедроновой кислотой. Доказан благоприятный профиль безопасности этого моноклонального антитела.

В норме костная ткань взрослого человека постоянно обновляется благодаря скоординированной деятельности остеокластов (ОК) и остеобластов, взаимодействующих на трабекулярной поверхности и в гаверсовой системе. Основным путем регуляции обмена в костной ткани и взаимодействия названных клеток был открыт в начале 2000-х годов. ОК (костные макрофаги) происходят из моноцитарно-макрофагальных клеток-предшественниц, которые дифференцируются в неактивные ОК. Активация и функционирование ОК регулируются действием как местно-продуцируемых цитокинов, так и системных гормонов. Активированные ОК подвергают костную ткань резорбции и в конечном счете — апоптозу. Основную роль в регуляции остеокластогенеза и активации ОК играет костное микроокружение, клетки которого (стромальные клетки, остеобласты) продуцируют, в част-

ности, ключевые факторы, активирующие и тормозящие указанные процессы. Определена центральная роль белка RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) в активации остеокластогенеза. RANKL входит в суперсемейство TNF — фактора некроза опухоли, классифицирован как TNFSF11 (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 11), является лигандом рецептора RANK (TNFRSF11A); комплекс RANKL/RANK имеет в клетке собственный сигнальный путь. RANKL существует в трансмембранной (экспрессирован на поверхности остеобластов и стромальных клеток) и растворимой формах (высвобождается активированными Т-клетками-хелперами). Активация Т-лимфоцитов приводит к индукции экспрессии этого цитокина, повышению остеокластогенеза и потере костной ткани. Большинство остеотропных факторов, таких как паратиреоидоподобный пептид, 1,25-диги-

дроксивитамин D₃ и простагландины, индуцируют образование ОК путем повышения экспрессии RANKL на поверхности костномозговых стромальных клеток, а не за счет прямого стимулирующего влияния на клетки-предшественницы ОК. RANKL стромальных клеток связывается с RANK на поверхности клетки-предшественницы и стимулирует ее превращение в ОК.

В противовес влиянию комплекса RANKL/RANK действует естественный растворимый ингибитор остеокластогенеза, ложный рецептор RANKL — остеопротегерин (OPG, TNFRSF11B, также относящийся к семейству рецепторов TNF). Связываясь с RANKL, остеопротегерин подавляет образование и функциональную активность ОК, препятствуя таким образом резорбции кости и росту метастазов. OPG продуцируют остеобласты, а также иные клетки — в сердечной мышце, почках, печени и селезенке. Этот белок является своеобразной ловушкой для RANKL; соотношение RANKL и остеопротегерина регулирует, как уже отмечалось выше, образование и активность ОК [1, 2].

Остеолитические метастазы представляют собой, в большей степени, следствие разрушительной деятельности ОК, нежели самих опухолевых клеток. При развитии метастазов в костях запускается замкнутый круг процессов, при котором опухолевые клетки выделяют факторы роста, основным из которых является паратиреоидподобный пептид. Его продукция стимулирует выработку макрофагального колониестимулирующего фактора и RANKL остеобластами. Под воздействием этих факторов стимулируется созревание, дифференцировка и активность ОК, что приводит к усилению резорбции кости. В процессе деградации костного матрикса высвобождается ряд факторов роста, вновь стимулирующих рост опухолевых клеток, и цикл начинается заново [1].

Существуют два основных подхода к фармакологической коррекции остеопороза: анаболическая терапия, которая стимулирует образование новой костной ткани [3], и антикатаболическая, или антирезорбтивная, терапия, которая снижает резорбцию костей и/или ингибирует костный остеолит [4]. Первая линия лечения остеопороза может проводиться по нескольким направлениям. Терипаратид, рекомбинантный фрагмент паратиреоидного гормона, стимулирует образование костной ткани за счет повышения активности остеобластов и в меньшей степени ингибирует резорбтивную и апоптогенную активность ОК. Все другие возможные подходы — антирезорбтивные; они направлены на уменьшение остеолита, воздействуя на ОК. Заместительная терапия эстрогенами, аналогично селективному модулятору рецепторов эстрогена ралоксифену, препятствует стимуляции ОК различными цитокинами, секретируемыми остеобластами (IGF1, TGF- β , TNF- α).

Бисфосфонаты (БФ) связываются с костным матриксом минерала и захватываются ОК, вызывая их апоптоз или уменьшая резорбтивные мощности. Когда число ОК уменьшается и снижается их активность, в конечном итоге восстанавливается баланс между процессами резорбции и формирования кости. БФ уже в течение многих лет являются общепринятым компонентом лечения больных с метастазами в кости. Механизм действия БФ основан на подавлении активности ОК, отвечающих за резорбцию костной ткани. Резорбция происходит не только в литических, но и в остеобластических очагах, в связи с чем БФ могут с успехом использоваться при поражении костей вне зависимости от типа метастазов. Собственная токсичность БФ невелика, серьезные осложнения, такие как остеонекроз челюсти или почечная недостаточность, возникают редко. Это позволяет применять БФ одновременно с противоопухолевой терапией (нет повышения токсичности) и в течение длительного времени. Основной целью использования БФ у больных с метастазами в кости является профилактика развития осложнений со стороны костной системы (ОКС). Для применения с этой целью зарегистрирован ряд препаратов для внутривенного введения и приема *per os* либо только для внутривенного введения. Однако, несмотря на явную клиническую эффективность БФ, очевидно, что только часть ОКС может быть предотвращена благодаря их применению, и наоборот, у ряда пациентов, не получавших БФ, ОКС не развиваются никогда. В настоящее время не известны факторы, способные прогнозировать выигрыш (или его отсутствие) от приема БФ у конкретного пациента. Имеющиеся в настоящее время рекомендации предусматривают использование БФ у всех больных множественной миеломой и у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) с метастазами в кости, подтвержденными рентгенологически (назначение только на основании данных скинтиграфии не рекомендовано). Лечение должно начинаться с момента первичного выявления метастазов в кости и продолжаться непрерывно. Развитие ОКС не является свидетельством резистентности к БФ и поводом для прекращения лечения, так как в настоящее время есть доказательства эффективности этих препаратов не только в отношении предотвращения первого ОКС, но и второго и последующих. Назначение БФ (золедроновой кислоты) является общепринятым методом лечения больных гормонорефрактерным раком предстательной железы. Пациенты с симптоматическими метастазами в кости других солидных опухолей также должны рассматриваться как кандидаты для назначения БФ, особенно если предполагаемая продолжительность жизни составляет > 6 мес [5].

Значительным достижением мировой науки явилось получение структурного аналога остеопротеге-

рина — моноклонального антитела (МкАТ) деносу-маба, который связывает цитокин RANKL, предотвращая связь последнего с рецептором RANK. Как и остеопротегерин, это МкАТ предотвращает созревание предшественников ОК и стимулирует апоптоз зрелых, многоядерных ОК, ингибируя процесс резорбции кости [2].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии деносумабом по сравнению с применением золедроновой кислоты при метастатическом поражении костей у пациенток с РМЖ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные наблюдения 40 пациенток с РМЖ, у которых на разных этапах течения заболевания было выявлено метастатическое поражение костей. 20 больных (основная группа) после включения в исследование получали деносу-маб, 20 пациенток (группа контроля) — золедроновую кислоту. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика обследования и лечения, проведенных в рамках исследования. Всем пациенткам, которые были включены в исследование и в момент включения получали гормонотерапию, ранее начатое гормонотерапевтическое лечение было продолжено (в основной группе 5 больных получали только тамоксифен, 2 — тамоксифен + гозерелин, 5 — ингибиторы ароматазы, 1 — мегестрола ацетат; в группе контроля 5 пациенток получали только тамоксифен, 1 — торемифен, 2 — тамоксифен + гозерелин, 4 — ингибиторы ароматазы и 1 — фулвестрант). В исследование не вовлечены пациентки, которым в момент начала исследования требовалась цитотоксическая химиотерапия.

Больные основной группы получили от 6 до 18 подкожных введений деносу-маба (на фоне ежедневного приема препаратов кальция и витамина D₃). Пациентки контрольной группы получили от 6 до 20 внутривенных введений золедроновой кислоты (на фоне ежедневного применения препаратов кальция и витамина D₃).

Все больные перед началом терапии были обследованы. Проведены компьютерная томография органов грудной, брюшной полости, органов малого таза с внутривенным контрастированием и остеосцинтиграфия, оценка интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы, оценка статуса по шкале ECOG, определение уровня кальция, креатинина, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, а также содержания опухолевых маркеров (PEA, СА 15–3).

Оценку ответа на лечение (контрольное рентгенологическое и скинтиграфическое обследование) проводили через 3; 6 и 12 мес и у части больных — через 18 мес. Мониторинг интенсивности болевого синдрома, статуса по шкале ECOG, уровня кальция,

креатинина, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, а также уровня опухолевых маркеров (PEA, СА 15–3) осуществляли ежемесячно. Исследовали маркеры костной резорбции — N-терминальный пропептид проколлагена I типа/ P1NP и дезоксиридинолин мочи.

В табл. 1 представлены характеристики пациенток, включенных в исследование; в табл. 2 — характеристика очагов метастатического поражения у больных основной и контрольной групп до включения в исследование. Как свидетельствуют данные, основная и контрольная группы были сопоставимы по всем критериям.

Таблица 1

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Характеристика пациенток	Основная группа, % (n = 20)	Контрольная группа, % (n = 20)
Средний возраст, лет	56 ± 3	57 ± 5
Статус по шкале ECOG, баллов		
0–1	85	90
2	15	10
Гормоночувствительность		
(+)	65	70
(–)	35	30
Лечение при развитии метастазов (до включения в исследование)		
Химиотерапия	35	15
Гормонотерапия	65	65
Не получали лечения	0	20
1-я линия терапии	40	45
2-я и более линий терапии	60	35
Лучевая терапия	25	25
Другие БФ	50	35
Локализация метастатического поражения		
Только кости	25	35
Кости и кожа и/или мягкие ткани	45	55
Кости и висцеральные органы	30	10

Таблица 2

Характеристика костных метастазов до включения в исследование

Характеристика	Основная группа, % (n = 20)	Контрольная группа, % (n = 20)
Время выявления метастазов в кости		
Во время первичной диагностики	15	10
12–24 мес	35	45
>24 мес	50	45
Время от выявления метастазов в кости до включения в исследование		
0–12 мес	15	10
>12–24 мес	30	30
>24 мес	55	60
Характеристики метастазов		
Литические	40	45
Смешанные	60	55
Локализация метастазов		
Позвоночник	35	35
Позвоночник и другие зоны	45	40
Другие зоны	20	25
Локализация патологических переломов и осложнений, связанных с ними		
Позвонки	25	20
Позвонки и другие кости	15	15
Другие кости	5	5
Компрессия спинного мозга	5	0
Потребность в хирургическом лечении	10	5

В рамках исследования произведена сравнительная оценка эффективности и безопасности золедроновой кислоты и деносуаба при метастатическом поражении костей у пациенток с РМЖ.

В табл. 3 представлена частота развития реакций на введение исследуемых препаратов у больных основной и контрольной групп. В соответствии с проведенной оценкой реакции отмечали значительно чаще в группе больных, которые получали золедроновую кислоту.

Таблица 3

Реакция на введение деносуаба и золедроновой кислоты

Характеристика	Деносуаб, % (n=20)	Золедроновая кислота, % (n=20)
Усиление болевого синдрома, артралгии	10	90
Повышение температуры тела	5	60
Миалгия	5	55

Производили также сравнительный анализ динамики снижения интенсивности болевого синдрома у больных основной и контрольной групп (табл. 4). Привлекает внимание более активная динамика уменьшения интенсивности болевого синдрома у пациенток основной группы; процесс снижения интенсивности боли в этой группе начинается быстрее и активнее, чем в группе контроля. Однако по мере увеличения сроков наблюдения пациенток значения показателей интенсивности болевого синдрома в основной и контрольной группах сближаются.

Таблица 4

Динамика болевого синдрома (оценка интенсивности болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы)

Сроки наблюдения, мес	Интенсивность в баллах (средняя)	
	Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	7,2	7,1
2	4,5	5,6
3	3,8	4,9
4	3,3	4,6
5	3,0	4,0
6	2,8	3,6
7	2,6	3,2
8	2,4	2,8
9	2,2	2,6
10	2,1	2,4
11	1,9	2,2
12	1,6	1,9

Интересна также динамика статуса больных по шкале ECOG (табл. 5). Как свидетельствуют представленные данные, динамика улучшения показателей статуса по шкале ECOG на фоне лечения близка к динамике снижения интенсивности болевого синдрома: динамика более активна у пациенток основной группы. Процесс улучшения в этой группе начинается быстрее и интенсивнее, чем в группе контроля, но по мере увеличения сроков наблюдения пациенток значения показателей статуса по шкале ECOG в основной и контрольной группе сближаются.

Динамика статуса по шкале ECOG

Сроки наблюдения, мес	Интенсивность в баллах (средняя)	
	Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 20)
1	2,15	2,10
2	2,05	2,10
3	1,90	2,05
4	1,75	1,90
5	1,60	1,80
6	1,55	1,65
7	1,40	1,55
8	1,25	1,40
9	1,05	1,15
10	0,95	1,05
11	0,80	0,95
12	0,75	0,80

Результаты рентгенологической оценки эффективности проведенного лечения представлены в табл. 6; результаты радионуклидного исследования костной системы с технецием-99m — в табл. 7. Как видно, оценка ответа на терапию как по данным компьютерной томографии, так и радионуклидного исследования с технецием-99m свидетельствуют о раннем ответе на лечение у пациенток основной группы по сравнению с применением золедроновой кислоты.

Таблица 6

Оценка эффективности проведенного лечения по данным компьютерной томографии

Характеристика	Основная группа, % (n = 20)			Контрольная группа, % (n = 20)		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Уменьшение участков остеолита и замещение участками склероза	10	50	70	0	30	50
Стабилизация процесса	90	50	20	100	70	35
Появление новых костных очагов	0	0	10	0	0	15

Таблица 7

Результаты радионуклидного исследования костной системы с технецием-99m

Характеристика	Основная группа, % (n=20)			Контрольная группа, % (n=20)		
	3 мес	6 мес	12 мес	3 мес	6 мес	12 мес
Уменьшение накопления технеция-99m	20	60	80	10	40	50
Стабилизация процесса	80	40	10	90	60	35
Появление новых костных очагов	0	0	10	0	0	15

Чрезвычайно важный показатель эффективности проводимой терапии — частота «костных событий» (ОКС) в основной и контрольной группах — продемонстрирован в табл. 8. Результаты анализа данных свидетельствуют, что «костные события», приводящие к ухудшению качества жизни и инвалидизации, а также требующие дорогостоящего лечения, возникали реже в основной группе.

Таблица 8
Частота ОКС на фоне лечения у пациенток основной и контрольной групп

Характеристика ОКС	Основная группа, % (n = 20)	Контрольная группа, % (n = 20)
Патологические переломы	0	10
Компрессия спинного мозга	0	5
Потребность в лучевой терапии	10	15
Потребность в хирургическом лечении	0	5
Потребность в дополнительном обезболивании	5	15

Уровень кальция крови в основной группе больных имел недостоверную тенденцию к снижению на протяжении всего периода наблюдения несмотря на прием препаратов кальция и витамина D₃. Однако следует подчеркнуть, что ни в основной, ни в контрольной группе не было пациенток с клинически значимой гиперкальциемией. В группе больных, которые получали золедроновую кислоту, уровень кальция не претерпевал значительных колебаний на протяжении всего периода наблюдения.

Интересны результаты оценки динамики маркеров костного обмена в основной и контрольной группах. Уровень N-терминального пропептида проколлагена I типа (P1NP) в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) снижался к концу 3-го мес наблюдения в основной группе больных — на 82% от исходного уровня. В группе больных, которые получали золедроновую кислоту, к концу 3-месячного периода наблюдения этот показатель снизился на 70% от исходного уровня.

Уровень дезоксипиридинолина мочи также снижался на фоне лечения, но менее активно. В основной группе к концу 3-го месяца лечения этот показатель снизился на 25%, к концу 6-го месяца — на 38%; в группе контроля — на 21 и 34% соответственно.

Результаты исследования уровня креатинина в сыворотке крови (чрезвычайно важный параметр безопасности проводимого лечения) продемонстрировали, что этот показатель в основной группе имел тенденцию к снижению на фоне лечения (со 118 Ммоль/л спустя 1–2 мес от начала терапии до 78 Ммоль/л по истечении 12 мес; $p > 0,05$), а в группе контроля незначительно повышался (со 105 Ммоль/л спустя 1–2 мес до 128 Ммоль/л через 6 мес и до 135 Ммоль/л по прошествии 12 мес терапии; $p > 0,05$).

Уровни онкомаркеров РЭА и СА 15–3 достоверных изменений на протяжении исследования не претерпели.

ВЫВОД

Применение антирезорбтивного МкАТ в лечении пациентов с костными метастазами позволяет улучшить результаты терапии при этой патологии у больных РМЖ, сохранить и улучшить качество их жизни, снизить частоту инвалидизирующих костных осложнений; имеет благоприятный профиль безопасности. Возможность приема препарата в амбулаторных условиях (подкожный путь вве-

дения) делает его привлекательным и с фармакоэкономической точки зрения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; **350** (16): 1655–64.
2. Whyte M. The long and the short of bone therapy. *N Engl J Med* 2006; **354** (8): 860–3.
3. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; **116** (5): 1186–94.
4. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Canad Med Ass J* 2010; **182** (17): 1864–73.
5. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; **21** (21): 4042–57.

MODERN ALGORITHM OF TREATMENT OF PATIENTS WITH BREAST CANCER AND METASTASES IN BONE

O.V. Ponomarova, N.K. Ternovoy, E.V. Tuz, V.M. Pivniuk, D.S. Osinsky, N.P. Ogorodnikova, N.V. Banahevich, T.A. Gorbatiuk, T.V. Grushinskaia, I.V. Vovchenko, N.L. Voitko, E.E. Novak, V.V. Zaichuk, V.E. Cheshuk, T.M. Kozarenko, A.N. Kliusov

Summary. Objective: research of comparative efficiency and safety of bisphosphonate and antiresorbive monoclonal antibody (MAB) in treatment of breast cancer (BC) patients with metastatic bone disease. **Object and methods:** the data of 40 patients were analyzed, 20 from that (basic group) got denosumab, 20 (control group) — zoledronic acid. The results of computer tomography of organs of pectoral, abdominal cavity in a dynamics, small pelvis with the intravenous contrasting and osteoscintigraphy; intensities of pain syndrome with the use of visual analog scale; status on the scale of ECOG; levels of calcium, kreatinine, alkaline phosphatase and lactatdehydrogenase in the blood serum, and the levels of tumor markers (PEA, CA 15-3) were estimated. **Results and conclusion:** the advantages of the use of antiresorbive MAB for improving the quality of life and treatment outcomes in patients with bone metastases of BC compared with bisphosphonate. We demonstrate favorable safety profile of MAB.

Key Words: breast cancer, bone metastases, drug therapy, antiresorbive monoclonal antibody, bisphosphonates, efficacy, safety.

Адрес для переписки:

Пономарева О.В.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной
патологии, онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: pola.pola59@gmail.com

Получено: 15.09.2015