

Применение золедроновой кислоты и ингибитора RANK-лиганда в паллиативном лечении рака предстательной железы с метастазами в кости

С.В. Мишугин, Д.Г. Соков, И.Г. Русаков
ГКБ № 57; ОКД № 1, Москва

Контакты: Игорь Георгиевич Русаков igorrusakov@mail.ru

В структуре метастатического поражения в целом костные очаги чаще локализуются в трубчатых костях и позвоночнике, чуть реже в костях таза, еще реже плеча и черепа. Боли в костях обычно связаны с вовлечением в процесс надкостницы, которая имеет обширную сеть болевых рецепторов. В дополнение к основным видам терапии рака предстательной железы используют вспомогательные средства воздействия, непосредственно влияющие на интенсивность болевого синдрома и прочность костных структур. К таким средствам относятся, в частности, бисфосфонаты. Попав в организм, бисфосфонаты транспортируются кровью в места активной перестройки костной ткани, где они прочно связываются с минеральным матриксом. Их применение приводит к значительному снижению болевого синдрома и уменьшению частоты развития осложнений костных метастазов, увеличению времени до развития первого костного осложнения. Антирезорбтивная терапия, включающая, в частности, золедроновую кислоту (резорба) или деносуаб, — необходимый вариант лечения больных указанной категории с костными метастазами.

Ключевые слова: рак, костные метастазы, болевой синдром, резорбция, минеральная плотность костной ткани, бисфосфонаты, золедроновая кислота, деносуаб

Use of zoledronic acid and a RANK ligand inhibitor in the palliative treatment of cancers of the prostate with bone metastases

S.V. Mushigin, D.G. Sokov, I.G. Rusakov
City Cancer Hospital Fifty-Seven; Oncology Clinical Dispensary One, Moscow

In the metastatic patterns of the cancer, the tumor foci are located more frequently in the tubular bones and vertebral column, just less frequently in the bones of the pelvis, and even more rarely in those of the shoulder and skull. Bone pain is usually related to the involvement of the periosteum that has an extensive network of nociceptors. Auxiliary exposures that directly affect the intensity of pain syndrome and the strength of bone structures are used in addition to basic therapy options for cancer of the prostate. Among these agents there are bisphosphonates. Once ingested, bisphosphonates are transported by blood to the areas of active bone tissue rearrangement where they are tightly bound to the mineral matrix. Their administration causes a considerable reduction in pain syndrome, a decrease in the frequency of complications of bone metastases, and an increase in time before a first bone complication. Antiresorptive therapy including particularly zoledronic acid (resorba) or denosumab is a necessary treatment option in the above category of patients with bone metastases.

Key words: cancer, bone metastases, pain syndrome, resorption, mineral bone density, bisphosphonates, zoledronic acid, denosumab

Поражение костей встречается у 75 % больных метастатическим раком предстательной железы [1]. Развитие процесса вызывает боли в костях, что связано с вовлечением в процесс надкостницы, которая имеет обширную сеть болевых рецепторов [2]. Локализация болей обычно соответствует месту расположения метастаза, но возможен и проводниковый эффект [3].

Гормональная терапия, которая является одним из основных методов консервативного лечения распространенных форм РПЖ, при длительном ее использовании уменьшает минеральную плотность костной ткани (МПКТ), что может служить дополнительным фактором возникновения костных осложнений [4].

В патогенезе развития остеолитических и остеобластических метастазов опухолевые клетки высвобож-

ждают гуморальные факторы, стимулирующие дополнительную активность остеокластов и остеобластов. Остеокласты вызывают резорбцию кости, а остеобласты формируют новую, но структурно неполноценную, незрелую костную ткань [5].

В процессе жизнедеятельности этих клеток и резорбции костной ткани высвобождаются факторы роста, которые стимулируют развитие опухоли и поддержание «порочного круга». Это требует применения лечебных мероприятий, которые снижали бы интенсивность болевого синдрома и повышали прочность костных структур [6].

Бисфосфонаты, являясь ингибиторами минерализации, могут оказывать как прямое токсическое действие на зрелые остеокласты, так и тормозить их образование из клеток-предшественников, а также

снижать хемотаксис клеток к участку активной резорбции кости, подавлять продукцию цитокинов, ингибировать инвазию и адгезию опухолевых клеток к костному матриксу [7, 8].

При РПЖ наиболее изученным бисфосфонатом является золедроновая кислота (ЗК). Эффективность препарата на ее основе подтверждена в исследовании III фазы [9].

Было показано, что ЗК достоверно увеличивает время до развития костных осложнений, снижает вероятность их появления на 25 %, уменьшает болевой синдром, однако умеренная нефротоксичность не позволяет использовать препараты на основе ЗК в терапии больных с признаками почечной недостаточности и при низком уровне сывороточного кальция [10].

Принципиально новым шагом в лечении РПЖ с метастазами в кости стало внедрение в клинику структурного и биологического аналога остеопрогестерина — деносумаба, который является полностью человеческим моноклональным антителом к RANK-лиганду (RANKL), без стимуляции продукции нейтрализующих антител.

Образование и функционирование остеокластов напрямую связано с системой RANK — RANKL.

RANK — это рецепторы на поверхности преостеокластов. Их активация ускоряет созревание многоядерных остеокластов. RANKL является активатором рецепторов RANK. Он вырабатывается остеобластами и после стимулирующего воздействия усиливает остеолиз. Рецепторы RANK в определенных условиях конкурентно связываются другим белком — остеопротегерином, повышение продукции которого тормозит созревание и активность остеокластов, стимулируя остеосинтез [11].

В 3 международных рандомизированных исследованиях была показана возможность увеличения времени до первого костного осложнения при использовании деносумаба по сравнению с ЗК, а также статистически значимого уменьшения частоты возникновения множественных скелетных осложнений в процессе лечения [12, 13].

До настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по выбору препаратов на основе ЗК или деносумаба на различных этапах лечения больных РПЖ с метастазами в кости, а также возможности и целесообразности их последовательного применения.

Нами проведена оценка качества жизни 26 больных РПЖ с метастазами в кости в период с июня 2011 по август 2013 г. У 5 пациентов выявлено от 3 до 6 метастазов в кости, у 17 пациентов — от 7 до 20 и у 4 — более 20 метастазов.

Все больные последовательно получали на первом этапе бисфосфонат на основе ЗК — резорбу и далее аналог остеопротегерина деносумаб (эксджива) в дополнение к основному противоопухолевому лечению.

Целесообразность начала терапии с бисфосфонатов, на наш взгляд, объясняется тем, что ЗК реже вызывает развитие серьезного осложнения — асептического некроза нижней челюсти при длительном применении.

Показанием к смене препарата являлось появление признаков почечной недостаточности, неадекватное купирование болевого синдрома или развитие других костных осложнений на фоне использования резорбы. Сроки наблюдения колебались от 14 до 22 мес.

Для каждого больного составляли и реализовали индивидуальный план проведения лечения с контролем каждые 3 мес.

Опросные листы заполняли с оценкой общего состояния (индекс Карновского), степени болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и по шкале ВОЗ—ЕСОG. Для определения нарушений мочеиспускания использовали международный опросник суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (IPSS — International Prostate Symptom Score).

Ежеквартально у каждого больного проводили забор крови для определения уровня маркера костной резорбции — b-Cross laps, а каждые 6 мес — рентгеновскую денситометрию и радиоизотопную остеосцинтиграфию.

По данным денситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости снижение МПКТ выявлено у всех 26 больных. У 17 пациентов T-критерий варьировал от $-1,5$ до -2 SD, что соответствует остеопорозу II степени, а у 9 — составлял $-2,5$ и ниже, что соответствует остеопении III степени или остеопорозу.

У 15 больных показатель костной резорбции превышал 0,84 мкг/л, а у остальных был в пределах нормы.

Все пациенты дополнительно к основному лечению — ГТ в том или ином режиме или химиотерапия (у 9 пациентов в течение последних месяцев наблюдения) — получали лечение бисфосфонатами: резорбу 4 мг 1 раз в 28 дней, а также препараты витамина D и кальция в виде пищевой добавки.

Каждому больному было проведено от 9 до 16 вливаний. У 17 пациентов отмечено повышение уровня креатинина и мочевины вследствие прогрессирования опухолевого процесса, и вместо резорбы им был назначен деносумаб. У 9 больных через 9—12 мес от начала лечения усилился болевой синдром, который после назначения деносумаба уже через 2—4 нед имел выраженную тенденцию к уменьшению у всех пациентов, и эта тенденция сохранялась в течение 3—8 мес.

Положительный симптоматический ответ на лечение зарегистрирован у всех больных. У 21 пациента отмечено повышение статуса активности с 3 до 1. От-

рицательной динамики показателя МПКТ у наших больных на протяжении всего лечения практически не отмечено, несмотря на длительно проводимую в процессе исследования гормональную терапию и прогрессирование опухолевого процесса по данным остеосцинтиграфии у 18 больных.

Среднее значение индекса Карновского увеличилось с 30 до 60 %.

Четверо больных, не имеющих возможности передвигаться без посторонней помощи, через 3 мес проводимого лечения могли обслуживать себя самостоятельно и начали ходить с вспомогательными средствами (костыли). В начале терапии средняя интенсивность боли по ВАШ была 8 (4–9), а через 2 мес – 4 (1–6).

У 1 пациента зарегистрирован патологический перелом нижнегрудного отдела позвоночника, что потребовало хирургического вмешательства в специализированном стационаре. После проведенного лечения он продолжает получать деносуаб ежемесячно с целью профилактики дальнейших осложнений.

После проведения 2 подкожных инъекций деносуаба 15 пациентов полностью отказались от таблетированных анальгетиков. Данный препарат имеет удобную форму введения и при его использовании не было отмечено каких-либо побочных эффектов.

Таким образом, подводя итог нашим наблюдениям, можно заключить, что применение антирезорбтивной терапии ЗК (резорба) или деносуабом в значительной степени улучшает качество жизни больных с костными метастазами РПЖ, нормализуя показатели МПКТ и костной резорбции.

Начинать симптоматическую терапию при нормальной функции почек у больного следует с резорбы. Смену препарата на эксдживу целесообразно проводить только при усилении болевого синдрома, возникновении в ходе лечения патологического перелома или появлении признаков почечной недостаточности.

Перед назначением терапии очень важно объяснить пациенту преимущества и недостатки того или иного варианта лечения и в известной степени предоставлять ему право выбора.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Павленко Н.И., Коршунов Г.В., Попова Т.Н. и др. Метастатическое поражение костной системы. Сиб онкол журн 2011;4:46–8.
2. Rubens R.D., Coleman R.E. Bone metastases. Clinical Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1995; p. 643–65.
3. Исакова М.Е., Павлова З.В., Лактионов К.П. Лечение болевого синдрома у онкологических больных. М., 1994.
4. Dijkstra P.D. S. Pathological fracture of long bones due bone metastases. 2001. Chapter 1.
5. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997; 80:1588–94.
6. Boissier S., Ferreras M., Peyruchaud O. et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. Cancer Res 2000;60:2949–54.
7. Chirgwin J.M., Guise T.A. Molecular biology of bone metastasis. Mol Canc Ther 2007;6(10);2609–17.
8. Evans C.E., Braidman I.P. Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. J Bone Miner Res 1994;26:95–107.
9. Zometa (zoledronic acid) package insert. East Hanover, New Jersey: Novartis, 2009.
10. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96: 879–82.
11. Roodman G.D., Dougal W.C. RANK ligandas a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2008;34(1):92–101.
12. Fizazi K., Carducci M., Smith M. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. Lancet 2011;377: 813–22.
13. Smith M.R., Saad F., Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2012;379 (9810):39–46.