

Николай Николаевич Семенов¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕНОСУМАБА ПРИ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОСТЯХ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Семенов Николай Николаевич; e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Проведена оценка активности подкожного введения 120 мкг деносумаба по сравнению с внутривенным введением 4 мг золедроновой кислоты каждые 4 нед в течение 120 нед у 34 больных с метастазами рака молочной железы в костях. В качестве критериев эффективности были выбраны время до развития неблагоприятного исхода со стороны скелета (патологические переломы, лучевая терапия на кости по любым причинам, гиперкальциемия), число больных со скелетными событиями и их частота и динамика болевого синдрома. Применение деносумаба увеличивало время до наступления неблагоприятного исхода со стороны скелета (809 дней против 754 дней, $p = 0,32$). Число больных с неблагоприятным исходом со стороны скелета в группе получавших деносумаб составило 11,8% по сравнению с 29,4% в группе получавших золедроновую кислоту ($p = 0,23$). Частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета составила 0,16 против 0,65 исхода на пациента в год ($p = 0,13$). Болевой синдром к 9-му месяцу уменьшился на 62 и 42% соответственно. Показана высокая эффективность деносумаба при длительном применении у больных с метастазами рака молочной железы в костях.

Ключевые слова: деносумаб, золедроновая кислота, метастазы в костях, рак молочной железы.

В начале 2000-х годов был открыт основной путь регуляции обмена в костной ткани и взаимодействия остеобластов/остеокластов. Была определена ключевая роль RANK-лиганда (receptor activated NF- κ b) для активации остеокластогенеза и остеопротегерина для его торможения. Значительным достижением мировой науки является получение моноклонального антитела — структурного аналога остеопротегерина деносумаба («Amgen», США).

В одном из первых исследований А. Lipton и соавт. [1] (2007) оценили эффективность деносумаба по сравнению с дифосфонатами у 225 больных с метастазами рака молочной железы (РМЖ) в костях. Больные были разделены на 6 групп: деносумаб каждые 4 нед (30 мг, 120 мг или 180 мг) или каждые 12 нед (60 мг и 180 мг) и дифосфонаты по выбору врача (памидронат, ибандронат или золедроновая кислота). Целью исследования являлись определение числа пациентов, у которых повышенный при метастазах в костях уровень маркера остеолитического N-телопептида (NTx) снизился более чем на 65%, а также оценка степени снижения уровня NTx на 13-й и 25-й неделях лечения и числа пациентов с неблагоприятными исходами поражения скелета. В результате было показано, что деносумаб (все дозы) оказался сопоставим с ди-

фосфонатами по всем указанным параметрам. Число пациентов со снижением уровня NTx более 65% составило 74% против 65%, а число пациентов с неблагоприятными исходами со стороны скелета — 9% против 16%.

К. Fizazi и соавт. в 2009 г. опубликовали результаты аналогичного исследования у ранее получавших дифосфонаты больных с метастазами в костях [2]. В исследование были включены 111 больных с повышенным уровнем NTx (> 50 нмоль/моль креатинина), получавших дифосфонаты не менее 8 нед. Больные были рандомизированы в группу продолжения применения дифосфонатов или в группу получения 180 мг деносумаба каждые 4 нед либо каждые 12 нед. Целями исследования были определение числа пациентов с нормализацией уровня NTx, изменение уровня NTx на 13-й и 25-й неделях, определение числа пациентов с неблагоприятными исходами поражения скелета. В результате при использовании деносумаба нормализация уровня NTx к 13-й неделе была достигнута у 71% больных по сравнению с 29% при лечении дифосфонатами ($p < 0,001$).

На основании результатов этих исследований для дальнейшего изучения была выбрана доза деносумаба 120 мг, подкожно, каждые 4 нед как оптимальная по эффективности и режиму введения.

Таким образом, показана активность деносумаба в снижении остеолитического маркера у больных с метастазами в костях,

что послужило основанием для проведения исследований по непосредственному сравнению с дифосфонатами при длительном применении у таких больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В отделении химиотерапии и комбинированного лечения РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в рандомизированном исследовании деносуаба 120 мкг, подкожно, каждые 4 нед (или плацебо) и золедроновой кислоты 4 мг, внутривенно, инфузия в течение 15 мин (или плацебо) приняли участие 34 больных РМЖ с метастазами в костях.

В исследование включали больных с морфологически подтвержденным диагнозом РМЖ и хотя бы с одним метастазом в костях, подтвержденным рентгенологически. Общее состояние больных по шкале оценки общего состояния (ЕСОГ) должно было составлять 0—2 балла, при этом функция почек и печени должны были быть в норме. Больные не должны были в прошлом получать внутривенные или пероральные дифосфонаты. До начала исследования не должны были быть запланированы лучевая терапия и хирургические вмешательства на костях, а также хирургические вмешательства на полости рта. В анамнезе у больных не должно было быть указаний на остеонекроз челюсти.

В качестве критериев эффективности были выбраны следующие:

- число пациентов хотя бы с одним неблагоприятным исходом поражения скелета;
- частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета в целом и каждого в отдельности;
- время до наступления неблагоприятных исходов со стороны скелета.

К неблагоприятными исходам со стороны скелета были отнесены:

- патологические переломы;
- лучевая терапия на кости по любым причинам;
- компрессия спинного мозга;
- хирургические вмешательства на скелете;
- гиперкальциемия.

Частоту развития неблагоприятных исходов со стороны скелета оценивали как число таких исходов на пациента в год.

Рентгенографию скелета проводили каждые 3 мес. Она включала исследование костей черепа, позвоночника, верхнего плечевого пояса, ребер, костей таза и бедер независимо от наличия или отсутствия в указанных зонах метастазов.

Каждые 3 мес заполняли опросники качества жизни.

Больные до начала исследования и во время него могли получать любую противоопухолевую терапию. При этом прогрессирование заболевания не было причиной прекращения исследования.

Характеристика больных, данные о которых вошли в анализ результатов, представлена в табл. 1. Изученные группы были сопоставимы по основным клиническим критериям. Обращает на себя внимание, что деносуаб получили больные с более агрессивным течением болезни (метастазы в костях и висцеральных органах)

Характеристика костных метастазов на момент включения в исследование представлена в табл. 2.

Таблица 1

Общая характеристика больных, получавших деносуаб 120 мкг или золедроновую кислоту 4 мг ежемесячно в течение 30 мес при костных метастазах РМЖ, %

Характеристика	Деносуаб (n = 17)	Золедроновая кислота (n = 17)
Возраст, годы	53,3	52,9
Общее состояние по шкале EGOG, баллы		
0—1	94	70,6
2	6	28,4
Рецепторы эстрогенов (ЭР) и/или прогестерона (ПР) в опухоли		
ЭР/ПР +	52,9	58,8
ЭР/ПР –	23,5	29,4
ЭР/ПР неизвестны	23,5	11,8
Лечение при развитии метастазов (до включения в исследование)		
Гормонотерапия	29,4	5,9
Химиотерапия	70,6	58,8
не получали лечения	0	35,3
1 линия	64,7	35,3
2 линии и больше	35,3	29,4
Лучевая терапия (до включения в исследование)	23,5	58,8
Локализация метастазов		
Только кости	29,4	52,9
Кости + мягкие ткани	29,4	17,6
Кости + висцеральные органы	41,2	17,6

РЕЗУЛЬТАТЫ

Констатирована высокая эффективность деносуаба при костных метастазах РМЖ, при применении которого число больных с неблагоприятными исходами со стороны скелета составило 11,8% по сравнению с 29,4% при использовании золедроновой кислоты. Частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета достигла

Таблица 2
Характеристика костных метастазов перед началом исследования, %

Костные метастазы	Деносумаб (n = 17)	Золедроновая кислота (n = 17)
Время обнаружения метастазов в костях		
При первичном диагнозе	11,8	11,8
До 24 мес	35,3	52,9
После 24 мес	47,1	35,3
Время от диагноза костных метастазов до включения в исследование		
До 12 мес	58,8	70,6
12—24 мес	29,4	5,9
После 24 мес	11,8	23,5
Медиана, мес	10,6	14,9
Характеристика метастазов		
Только остеолитические	70,6	52,9
Остеолитические + остеобластические	29,4	47,1
Локализация костных метастазов		
Позвоночник	0	5,9
Позвоночник + другие костные зоны	70,8	76,5
Другие костные зоны	29,2	17,6
Локализация переломов		
Позвоночник	0	35,3
Позвоночник + другие костные зоны	17,6	17,6
Другие костные зоны	35,3	11,8
Число больных с неблагоприятными исходами со стороны скелета до включения в исследование	64,7	76,5

0,16 на пациента в год (в группе золедроновой кислоты — 0,65 на пациента в год). Полученные при статистическом

анализе результаты указывают на тенденцию к более высокой эффективности деносумаба.

В табл. 3 отражена частота развития неблагоприятных исходов со стороны скелета (патологические переломы, необходимость лучевой терапии). Важно отметить, что за время исследования не выявлено ни одного случая гиперкальциемии.

При оценке состояния костной ткани по данным рентгенографии скелета (252 исследования у 34 больных) прогрессирование костных метастазов выявлено только 1 раз у 1 больного. В те же сроки вне скелета (мягкие ткани, висцеральные органы) прогрессирование в виде увеличения имеющихся или появления новых метастазов отмечено в 20 (17,1%) из 117 обследований больных, получавших деносумаб, и в 13 (9,6%) из 135 обследований больных, получавших золедроновую кислоту. Эти результаты подтверждают высокую эффективность деносумаба в подавлении остеолита.

Другим критерием эффективности являлось время до развития неблагоприятных исходов поражения скелета. Медиана времени до первого такого исхода не достигнута ни в одной из групп (такие исходы возникли менее чем у 50% пациентов). Среднее время до наступления первого неблагоприятного исхода со стороны скелета составило 115,7 нед у больных, получавших деносумаб, и 107,7 нед у больных, получавших золедроновую кислоту ($p = 0,32$) (рис. 1).

Динамика болевого синдрома была прослежена каждые 3 мес на основании шкалы VAS, в которой 0 баллов — полное отсутствие болевого синдрома и 10 баллов — нестерпимая боль. На рис. 2 представлено изменение болевого синдрома по отношению к началу терапии. Максимальное снижение выраженности болевого синдрома отмечено к 9-му месяцу терапии (на 62 и 42% соответственно). В целом можно отметить, что болевой синдром достаточно успешно контролировался как деносумабом, так и золедроновой кислотой в течение всего периода исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данная работа была составной частью международного исследования, в которое включены 2046 больных.

Таблица 3
Частота развития различных видов неблагоприятных исходов поражения скелета, %

Неблагоприятный исход	Деносумаб (n = 17)	Золедроновая кислота (n = 17)	p
Патологические переломы	0,01	0,03	0,56
позвоночные	0,00	0,01	0,32
внепозвоночные	0,01	0,01	1
Лучевая терапия	0,00	0,5	0,056

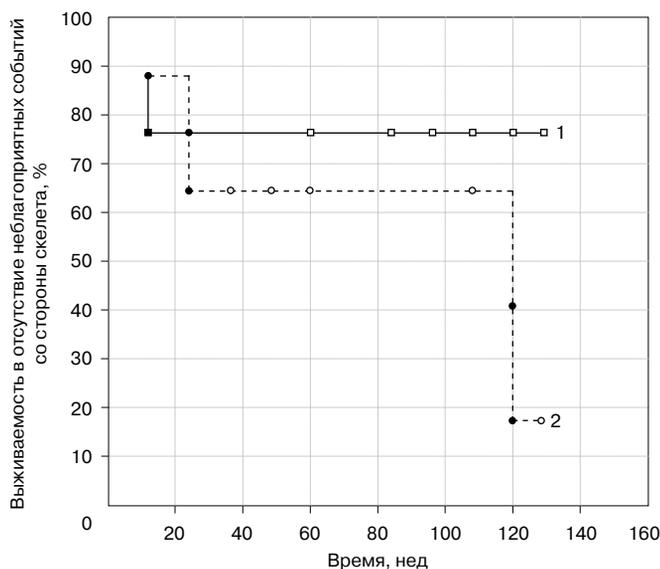


Рисунок 1. Выживаемость в отсутствие неблагоприятных исходов со стороны скелета. Черными значками обозначены завершённые наблюдения, светлыми — цензурированные. 1 — деносумаб; 2 — золедроновая кислота.

Первичной целью исследования была демонстрация эффективности деносумаба по сравнению с золедроновой кислотой. Время до наступления первого неблагоприятного исхода со стороны скелета составило 26,4 мес для золедроновой кислоты; в группе деносумаба такой исход за период наблюдения не был достигнут ($p = 0,01$). Показано также, что применение деносумаба снижало риск развития неблагоприятных исходов со стороны скелета на 23% (относительный риск 0,77 при 95% доверительном интервале от 0,66 до 0,89; $p = 0,001$) [3].

В целом результаты, полученные нами, соответствуют данным большого исследования. Однако малое число больных явилось причиной отсутствия статистического подтверждения превосходства деносумаба в профилактике неблагоприятных исходов поражения скелета.

Таким образом, у больных с метастазами РМЖ деносумаб при длительном применении дал лучшие результаты в отношении времени до развития первого неблагоприятного исхода поражения скелета, чем золедроновая кислота.

Весной 2010 г. опубликованы предварительные результаты исследований при метастазах в костях рака предстательной железы [4] и метастазах в костях других опухолей [5]. При метастазах в костях гормонрезистентного рака предстательной железы у 1901 больного показано, что применение деносумаба также увеличивало время до наступления первого неблагоприятного исхода со стороны скелета (20,7 мес против 17,1 мес).

При метастазах в костях других опухолей также показано преимущество деносумаба в отношении времени до

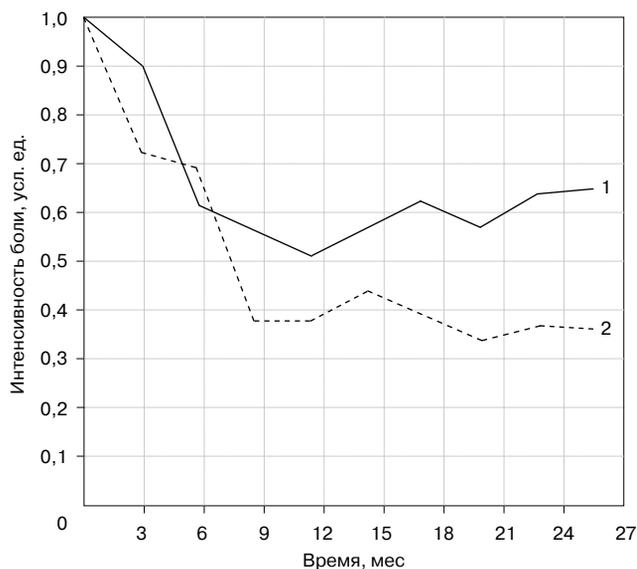


Рисунок 2. Динамика болевого синдрома по шкале VAS. За 1 принята исходная интенсивность боли. 1 — деносумаб; 2 — золедроновая кислота.

развития первого неблагоприятного исхода со стороны скелета (относительный риск 0,81; $p < 0,02$).

Деносумаб является принципиально новым лекарством для лечения метастазов в костях у онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Randomized Active-Controlled Phase II Study of Denosumab Efficacy and Safety in Patients With Breast Cancer-Related Bone Metastases / Lipton A., Steger G. G., Figueroa J., Alvarado C., Solal-Celigny Ph., Body J.-J., de Boer R., Berardi R., Gascon P., Tonkin K. S., Coleman R., Paterson A. H. G., Peterson M. C., Fan M., Kinsey A., Jun S. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 4431—4437.
2. Denosumab in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer and elevated bone resorption despite intravenous bisphosphonate (IV BP) therapy: analysis of a randomised phase II trial / Fizazi K., Lipton A., Mariette X., Body J.-J., Rahim Y., Gralow J. R., Gao G., Wu L., Sohn W., Jun S. // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 1564—1571.
3. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study / Stopeck A. T., Lipton A., Body J.-J., Steger G. G., Tonkin K., de Boer R. H., Lichinitser M., Fujiwara Y., Yardley D. A., Viniegra M., Fan M., Jiang Q., Dansey R., Jun S., Braun A. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N. 35. — P. 5132—5139.
4. A randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer / Fizazi K., Carducci M. A., Smith M. R., Damião R., Brown J. E., Karsh L., Milecki P., Wang H., Dansey R. D., Goessl C. D. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 18 (suppl.). — Abs. 4507.
5. Delaying skeletal-related events in a randomized phase III study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer / Henry D. H., von Moos R., Hungria V., Costa L., Woll P. J., Scagliotti G., Wang J., Jun S., Dansey R. D., Yeh H. // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N 15 (suppl.). — Abs. 9133.

Поступила 02.09.2011

Nikolay Nikolayevich Semenov¹

DENOSUMAB EFFICACY IN PATIENTS WITH BONE METASTASIS FROM BREAST CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Chemotherapy and Multimodality Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Semenov Nikolay Nikolayevich, Cancer Chemotherapy and Multimodality Treatment Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

This study compared efficacy of subcutaneous denosumab, 120 mcg, vs. intravenous zoledronic acid, 4 mg, every 4 weeks for 120 weeks in 34 patients with bone metastasis from breast cancer. Study end points were time to skeletal-related event (defined as pathological fracture, radiotherapy to bones by any reason, hypercalcemia), number of patients with skeletal-related events, frequency of skeletal-related events and changes in pain. Patients in the denosumab group demonstrated a longer time to skeletal-related event (809 vs. 754 days, $p = 0.31$). The number of patients with skeletal-related events in the denosumab group was 11.8% vs. 29.4% in the zoledronic acid group ($p = 0.32$). Frequency of skeletal-related events was 0.16 vs. 0.65 events per patient per year ($p = 0.13$). Pain reduced by month 9 by 62 and 42%, respectively. Long-term denosumab therapy proved highly efficient in patients with bone metastasis from breast cancer.

Key words: denosumab, zoledronic acid, bone metastasis, breast cancer.
