

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА ПРИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Снеговой, кандидат медицинских наук,
И. Кононенко, кандидат медицинских наук,
Л. Манзюк, доктор медицинских наук, профессор,
В. Сельчук, доктор медицинских наук, профессор
РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва
E-mail: drsneg@gmail.com

В оценке эффективности лечения костных метастазов при злокачественных опухолях важное значение имеет использование маркеров костного ремоделирования. Это удобный и безопасный метод, обязательный при проведении клинических исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, метастазы в кости, остеомодифицирующие агенты, бифосфонаты, P1NP, PINP.

Распространенные формы некоторых злокачественных опухолей часто метастазируют в кости с развитием патологических переломов, сдавлением спинного мозга, возникновением гиперкальциемии, болевого синдрома различной интенсивности, необходимостью проведения паллиативных хирургических вмешательств, лучевой терапии и т.д. Костные осложнения существенно снижают качество жизни пациента, в ряде случаев являются жизнеугрожающими, а также увеличивают стоимость лечения. Успехи современной противоопухолевой терапии солидных опухолей способствовали увеличению продолжительности жизни многих больных, в том числе при костных поражениях. В связи с этим особенно актуальной становится разработка адекватной лечебной тактики и профилактики костных осложнений. При стандартном мультидисциплинарном подходе к лечению метастазов в кости важную роль в профилактике осложнений играют специальные препараты костно-направленного действия — бифосфонаты.

Наиболее активным бифосфонатом является золедроновая кислота. В клинических исследованиях показана ее способность уменьшать болевой синдром и риск осложнений у больных с метастазами в кости при раке молочной (РМЖ) и предстательной железы (ПЖ) [1, 2].

В РФ выпускается несколько генериков золедроновой кислоты; один из них — препарат Резорба (ЗАО «Фарм-Синтез», Москва, Россия). При назначении препарата больным с метастазами в кости рака ПЖ отмечено [3] снижение риска скелетных событий, уменьшение количества костных очагов по данным остеосцинтиграфии, а также быстрое и выраженное уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни. В другом исследовании на фоне лечения Резорбой при метастазах в кости рака легкого большинство пациентов (69%) прекратили прием анальгетиков полностью, а 1/3 больных (31%) снизили дозы принимаемых препаратов. Рентгенологически у половины пациентов наблюдалась разная степень репарации в костных очагах поражения на фоне лечения [4].

В клинических исследованиях для объективной оценки эффективности костно-направленной терапии определяют

уровень маркеров костного метаболизма в сыворотке крови и (или) моче, которые повышены более чем у половины больных. Основные маркеры формирования и резорбции кости представлены в табл. 1.

Интерес к биохимическим маркерам костной резорбции, в частности при метастазах в кости РМЖ, объясняется их прогностической значимостью в определении риска скелетных осложнений и смерти. При высоком уровне NTX в сыворотке крови (>150 нмоль/ммоль креатинина) риск смерти пациенток существенно повышается [5]. По мнению зарубежных авторов, P1NP имеет ряд преимуществ, так как является маркером костного метаболизма, определяющего как формирование, так и резорбцию кости [6, 7]. В рандомизированном исследовании, включающем группу больных с метастазами рака ПЖ в кости и мужчин с доброкачественной ее гиперплазией (ДГПЖ) показаны более высокая специфичность (96%) и чувствительность (61%) P1NP в диагностике метастазов в кости по сравнению с другими маркерами [7].

Определение уровня биохимических маркеров в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения на более ранних этапах, чем стандартные методы диагностики – радиоизотопная сцинтиграфия, рентгенография, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография.

Целью настоящего исследования была оценка динамики маркера костного метаболизма P1NP у больных с впервые выявленными метастазами в кости РМЖ на фоне антирезорбтивной терапии препаратом Резорба (золедроновая кислота) в комбинации со специфическим противоопухолевым лечением – химио- и (или) гормонотерапией.

В исследовании участвовали 33 пациентки с метастатическим РМЖ в возрасте от 28 до 73 лет (медиана – 56 лет) и впервые выявленными метастазами в кости, не получавшие ранее костно-направленную терапию. У всех больных был гистологически подтвержденный РМЖ, все – в возрасте старше 18 лет, общее состояние удовлетворительное (по шкале ECOG 0–1 балл), рентгенологически подтвержденные метастазы в кости, нормальный уровень биохимических показателей в сыворотке крови (кальций, креатинин, мочевины и т.д.). Радикальное оперативное вмешательство ранее было выполнено 28 больным, у 5 пациенток диагностировано первично-метастатическое заболевание.

В зависимости от количества метастазов пациентки были разделены на группы с единичными (≤3) очагами (n=24) и множественными (>3) очагами (n=9).

Наиболее часто метастазы локализовались в позвоночнике – у 26 (79%) больных, реже – в ребрах – у 9 (27%), грудине – у 6 (18%) и костях таза – у 5 (15%), редко локализовались в бедренной кости – у 2 (6%), черепе – у 2 (6%) и плечевой кости – у 1 (3%). Сочетанное поражение костей и других органов (печень, легкие, лимфатические узлы) диагностировано у 14 больных.

У всех включенных в исследование пациенток были положительные рецепторы эстрогена и (или) прогестерона, у 4 выявлена гиперэкспрессия Her-2/neu.

Одновременно с костно-направленной терапией Резорбой проводилось специфическое противоопухолевое лечение: химиотерапия (ХТ) или гормонотерапия (ГТ) 1-й (у 30 больных) или 2-й линии (у 3 пациенток) (табл. 2).

Для определения уровня P1NP в сыворотке крови применяли иммунохимический метод с электрохемилюминесцентной детекцией.

Нами выбраны пограничные значения уровня маркеров костной резорбции (35 и 95 нг/мл), обычно используемые в научных исследованиях для оценки степени риска скелетных осложнений.

В соответствии с исходным уровнем маркера P1NP и риском развития скелетных осложнений больные были разделены на 3 группы:

- с нормальным (<35 нг/мл) уровнем P1NP – низкий риск (n=5);
- с умеренно повышенным уровнем (>35<95 нг/мл) P1NP – умеренный риск (n=20);
- с высоким уровнем (>95 нг/мл) P1NP – высокий риск (n=8).

Таким образом, с учетом исходного уровня маркера P1NP у большинства пациенток был умеренный риск скелетных осложнений (рис. 1).

Эффективность лекарственного лечения, включавшего костно-направленную терапию, в соответствии с дизайном исследования (рис. 2) оценивали у всех 33 больных на 13-й неделе, после 3 введений препарата Резорба. Напомним, что метастазы в кости были выявлены у больных впервые и бифосфонаты ранее не применялись. Определенная нами медиана уровня P1NP да начала лечения составила в среднем 63 нг/мл (от 41,25 до 92,75 нг/мл); на 13-й неделе лечения она снизилась до 33 нг/мл (20,00–88,75 нг/мл) т.е. практически вдвое; при статистической обработке по Уилкоксоу разница оказалась достоверной (p=0,006).

Результаты, полученные у больных при определении динамики медианы P1NP в зависимости от исходного уровня и риска скелетных осложнений, представлены в табл. 3.

Таблица 1	
Маркеры костного метаболизма	
Маркеры формирования кости	
<ul style="list-style-type: none"> • ВАLP – специфичная для кости щелочная фосфатаза • Остеокальцин • P1NP – аминокотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа 	
Маркеры резорбции кости	
<ul style="list-style-type: none"> • СТХ – С-терминальный пропептид коллагена 1-го типа • NTX – N-терминальный пропептид коллагена 1-го типа 	

Таблица 2	
Режимы лекарственного лечения, проводимые одновременно с Резорбой	
Режим лечения	Число больных
Гормонотерапия (тамоксифен, ингибиторы ароматазы)	6
ХТ	27
В том числе:	
комбинации с доксорубицином (АС, FАC)	20
паклитаксел еженедельно или 1 раз в 3 нед	3
комбинации паклитаксела с герцептином и доксорубицином	2
комбинации с кселодой (Лапатиниб, Винорельбин)	2
Примечание. Костно-направленная терапия Резорбой проводилась по 4 мг внутривенно в виде 15–20-минутной инфузии 1 раз в 4 нед (1-й, 28-й, 56-й дни). Дополнительно пациентки получали препараты кальция и витамин D.	

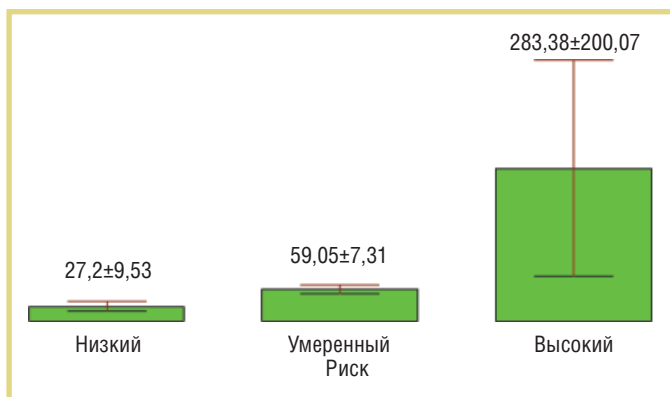


Рис. 1. Средние исходные значения P1NP в подгруппах риска (M±m)

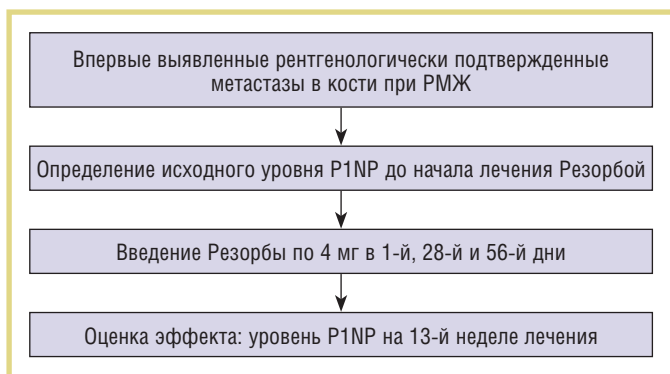


Рис. 2. Дизайн исследования

Таблица 3

Динамика медианы P1NP в группах риска

Риск	Медиана P1NP, нг/мл		p
	исходно	после 3 введений Резорбы	
Низкий	29 (28,25–33,5)	20 (18,5–80,0)	1,0
Умеренный	61 (39–69)	26 (19,25–59,00)	0,2
Высокий	154,5 (113–516)	76,5 (37–94)	0,01

Примечание. В скобках – пределы колебаний.

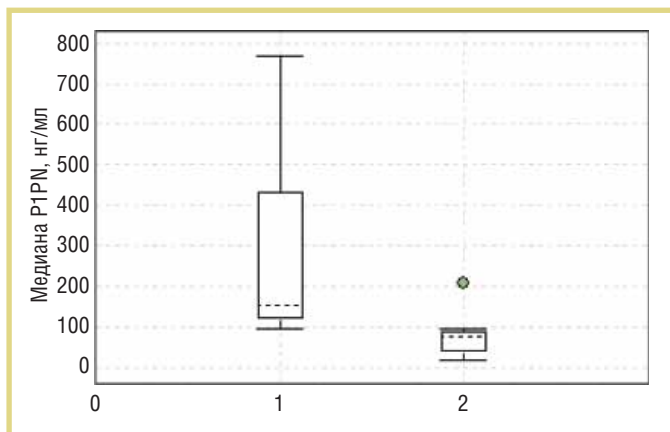


Рис. 3. Медиана значений P1NP в группе высокого риска: 1 – исходный уровень; 2 – после 3 введений Резорбы (тест Уилкоксона; p=0,01)

Статистический анализ в группе высокого риска показал достоверную разницу медианы P1NP до лечения и на 13-й неделе лечения (рис. 3). При сравнительной оценке медианы P1NP в группе больных с повышенным и нормальным уровнем P1NP отмечено некоторое снижение медианы (разница недостоверна).

Учитывая, что уровень маркера костной резорбции коррелирует со степенью костной деструкции, мы проанализировали перераспределение больных в группах риска по сравнению с исходными данными. Оказалось, что в группе с низким риском число больных увеличилось с 5 до 20 и уменьшилось в группах умеренного (с 20 до 7) и высокого (с 8 до 6) риска.

В целом снижение уровня P1NP отмечено у 21 больной из 33 (63,6%), включая его нормализацию у 16 (48,4%). У 7 (21,2%) пациенток уровень маркера не изменился и лишь у 5 (15,2%) он на фоне лечения увеличился (рис. 4). В 1-й группе только у 1 больной уровень P1NP повысился на >95 нг/мл, и она была переведена в группу высокого риска; у остальных этот показатель оставался в пределах нормы и по-прежнему соответствовал низкому риску скелетных осложнений. Во 2-й группе у 14 из 20 больных показатель P1NP нормализовался, что позволило перевести этих пациентов в группу с более благоприятным прогнозом. Еще у 2 пациенток изменений не было и лишь у 4 отмечен рост маркера и, соответственно, увеличение риска развития скелетных осложнений. В результате лечения значительно уменьшилось число больных с высоким риском (3-я группа). У 2 из 8 пациентов значение маркера нормализовалось (<35 нг/мл), еще у 5 отмечено снижение показателя P1NP, и они перешли в группу умеренного риска (P1NP>35<95 нг/мл). Лишь 1 пациентка осталась в группе высокого риска с прежним уровнем маркера (см. рис. 4).

В процессе исследования оценивали влияние лечения на болевой синдром, используя шкалу вербальных оценок (ШВО). На момент включения пациентов в исследование у 13 (39,4%) из 33 отмечались боли в костях умеренной интенсивности (2 балла по ШВО), не требовавшие приема наркотических обезболивающих. Уменьшение болевого синдрома до 0–1 балла по ШВО отмечено у 11 больных, у 2 пациенток характер боли не изменился.

В целом лечение с включением Резорбы больные переносили хорошо. Наиболее частыми непосредственными побочными эффектами бифосфонатов являются острофазовые реакции, так называемый гриппоподобный синдром. В на-

Группа	Число больных	
	до лечения	после лечения
1-я (низкий риск; P1NP<35 нг/мл)	5	4 14 2 } 20
2-я (умеренный риск; P1NP>35<95 нг/мл)	20	2 5 } 7
3-я (высокий риск; P1NP>95 нг/мл)	8	1 4 1 } 6

Рис. 4. Перераспределение 33 пациенток между группами после 3 введений Резорбы в зависимости от уровня P1NP

шем исследовании у 7 (21,2%) больных отмечался кратковременный подъем температуры (37,1–37,3°C) на 2-е и 3-и сутки, не потребовавший приема жаропонижающих средств. У 2 пациенток возникла необходимость в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов для купирования боли в костях. Ни в одном случае введение Резорбы не привело к нарушению биохимических показателей крови (уровень креатинина, мочевины, кальция).

Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали возможность использования маркера PINP для мониторинга больных с метастазами в кости РМЖ в процессе лечения. Подтверждена высокая эффективность лекарственной терапии (химио- и/или гормонотерапия) с включением остеомодифицирующего препарата Резорба (золедроновая кислота) у больных с впервые выявленными костными метастазами РМЖ. Антирезорбтивные свойства Резорбы подтверждены снижением уровня маркера костного ремоделирования PINP.

Литература

1. Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastasis from breast cancer: a randomised, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. – 2005; 23: 3314–21.
2. Saad F., Gleason D., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2004; 96: 879–82.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. Эффективность золедроновой кислоты у больных с костными метастазами рака предстательной железы. Приложение к журналу «Андрология и генитальная хирургия». Материалы Международного конгресса по андрологии 28–31 мая 2009. Сочи, ОК «Дагомыс» УД Президента РФ.
4. Кулиева И.Э., Бесова Н.С. Опыт применения золедроновой кислоты (препарат Резорба) для лечения больных с костными метастазами // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. – 2012; 4.
5. Lipton A., Cook R., Major P. et al. Zoledronic Acid and Survival in Breast Cancer Patients with Bone Metastases and Elevated Markers of Osteoclast Activity // The Oncologist. – 2007; 12: 1035–43.
6. Seibel M., Lang M., Geilenkeuser W.-J. Interlaboratory Variation of Biochemical Markers of Bone Turnover // Clin. Chem. – 2001; 47: 1443–50.
7. Leeming D., Koizumi M., Qvist P. et al. Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers // Biomarkers in Cancer. – 2011; 3: 15–23.

ZOLEDRONIC ACID IN BONE METASTASES FROM BREAST CANCER

A. Snegovoy, Candidate of Medical Sciences; **I. Kononenko**, Candidate of Medical Sciences; Professor **L. Manzyuk**, MD; Professor **V. Selchuk**, MD
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

The use of bone remodeling markers is of great importance for evaluating the efficiency of bone metastases in malignant tumors. It is a convenient and safe method that is essential for conducting clinical trials.

Key words: breast cancer, bone metastases, osteomodifying agents, biphosphonates, P1NP, PINP.