

Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, Ю.Л. Демидко

Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова

Состояние костного обмена и результаты применения золедроновой кислоты при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты

К настоящему времени отмечено увеличение заболеваемости раком предстательной железы. Это объясняется улучшением диагностики, а также влиянием таких факторов, как старение, наличие рака простаты у родственников, несбалансированным питанием.

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей. Наиболее часто в кости метастазирует рак предстательной железы (54-85%) и молочной железы (47-85%), легкого (32-64%), щитовидной железы (28-60%) и почки (33-60%). С метастазами в кости связаны нарушения минерального обмена, боль, патологические переломы (1, 2).

Цель гормональной терапии рака простаты – снижение уровня тестостерона и предотвращение его взаимодействия с рецепторами опухолевых клеток простаты. Это создает условия для предотвращения

прогрессирования опухолевого процесса и снижения вероятности появления отдаленных метастазов, наиболее часто поражающих костную систему.

Установлено снижение минеральной плотности костной ткани при максимальной андрогенной блокаде (3, 4). В большинстве случаев прогрессирование рака предстательной железы проявляется метастазированием в кости. Это обусловлено анатомическими взаимоотношениями сосудистой системы простаты и скелета и биологическими свойствами клеток рака простаты (5). Известно, что усиление резорбции костной ткани на фоне МАБ приводит к возникновению новых и прогрессии уже имеющихся костных метастазов (6, 7).

Распространение метастатических клеток рака простаты в костную ткань напрямую связано с активностью ее резорбции (8, 9, 10). Бисфосфонаты – синтетические аналоги пирофосфатов, природ-

ных ингибиторов минерализации, известны достаточно давно, с 1856 года (11). Они были синтезированы в Германии и применялись в основном в текстильной и масляной промышленности. Активное изучение лечебных свойств этого класса препаратов началось в 1970-х годах (11, 12). Появление золедроновой кислоты позволило с максимальной эффективностью влиять на процессы обновления костной ткани, в частности при раке простаты. До сих пор ингибиторы костного обмена рассматриваются как средства паллиативной терапии, однако их потенциал более широк.

Обмен костной ткани характеризуется циклическостью. Кость формируется клетками мезенхимального происхождения – остеобластами, синтезирующими и секретирующими органический матрикс. Резорбция кости осуществляется остеокластами, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематопоэтических стволовых клеток.

Перестройка (разрушение и образование) костной ткани является циклическим процессом, постоянно и одновременно происходящим во множестве мест скелета. В среднем полное обновление кости у человека отмечается каждые 10 лет. У взрослых в связи с прекращением роста костей в длину около 95% костного обмена связано именно с перестройкой этого органа, которой в любое время подвергается приблизительно 10-15% всей костной поверхности (13).

В настоящее время имеются препараты, относящиеся к классу бисфосфонатов, которые применяются в онкологии с целью уменьшения патологической костной резорбции и уменьшения симптомов поражения скелета. Золедроновая кислота – самый мощный современный бисфосфонат. Снижение патологического костного обмена золедроновой кислотой достигается за счет действия на остеокласт. Оно заключается в подавлении созревания и дифференцировки клетки, ингибировании адгезии к поверхности кости, сокращении периода активности и жизни остеокласта.

С целью уточнения состояния костного обмена исследовали маркеры костного обмена (остеокальцин и β -cross-laps). Остеокальцин – белок, продуцируемый активными остеобластами, является специфическим маркером костной перестройки (ремоделирования), β -cross-laps – продукт деградации коллагена I типа – основного вещества костной ткани.

С целью уточнения влияния различных факторов на состояние костного обмена больных раком простаты мы обследовали 94 больных местнораспространенным и 70 больных диссеминированным раком простаты. Возраст больных I группы составил 66 (53-82) лет (указана медиана, 5 и 95 перцентиль), II – 67 (52-77) лет. Значимой разницы между группами по данному показателю не выявлено ($p = 0,851$). При сравнении групп применен критерий Манна–Уитни.

При метастатическом поражении костей преобладали низкодифференцированные формы опухоли ($p = 0,018$).

Всем больным проводилась гормональная терапия, которая включала аналоги лютеинизирующего рилизинг-гормона или орхидэктомии и/или антиандрогены. При метастатическом поражении костей преобладала комбинация методов ($p = 0,001$).

Уровень простатического специфического антигена при местном процессе составил 1,12 (0,01-51,2) нг/мл, при метастатическом – 30 (0,6-781) нг/мл. Таким образом, стабилизация опухолевого процесса на фоне гормональной терапии в I группе была у 48 (51,1%), прогрессирование у 46(48,9%) больных. При диссеминированном раке – стабилизация была у 12(17,1%), а прогрессирование у 58(82,9%). К моменту исследования параметров костного обмена среди пациентов с диссеминированным раком простаты преобладали больные с прогрессированием опухолевого процесса ($p = 0,001$).

Уровень остеокальцина у больных местнораспространенным раком простаты составил 20,1 (9,3-

55,3) нг/мл (норма остеокальцина для мужчин (51-71 лет) составляет $< 26,3$ нг/мл, β -cross-laps – 0,44 (0,12-1,4) нг/мл (норма β -cross-laps для мужчин (51-71 лет) $< 0,3$ нг/мл). При метастатическом поражении костей маркеры составили соответственно 24,4 (7,4-100,52) нг/мл и 0,63 (0,12-2,7) нг/мл. Показатели находились в пределах нормальных значений или были повышены.

Частота повышения остеокальцина при местнораспространенном раке простаты составила 28%, маркера резорбции – 72%. При диссеминированном раке – 50% и 88% соответственно. В отсутствие метастатического поражения костей отмечена значимая корреляция между маркерами синтеза и резорбции костной ткани ($r = 0,766$, $p = 0,001$) (здесь и далее применен критерий корреляции Пирсона). При метастазах рака простаты в скелет также отмечена значимая корреляция ($r = 0,794$, $p = 0,001$), при этом преобладала тенденция к повышению резорбции, по сравнению с местнораспространенным процессом.

У больных местнораспространенным раком простаты отмечена значимая корреляция между уровнем маркера костной резорбции и возрастом ($r = 0,543$, $p = 0,001$). У больных с метастазами рака простаты в кости такой связи не выявлено ($r = 0,017$, $p = 0,926$). При этом в обеих группах отмечено постепенное увеличение количества больных с признаками повышения костной резорбции по мере возраста.

Мы сравнили частоту повышения маркера костной резорбции в зависимости от наличия и вида кастрации. Так, у больных с местным распространением опухолевого процесса и отсутствием воздействия на яички частота повышения маркера костной резорбции составила 40%, при лечении аналогами ЛГРГ – 74%, при хирургической кастрации – 83%. При диссеминированном раке простаты повышенный уровень β -cross-laps выявлен у 80% пациентов при медикаментозной кастрации и у 100% при орхидэктомии.

Не выявлено корреляции между продолжительностью гормональ-

ной терапии и уровнем маркера костной резорбции ни при местном ($r = 0,157$, $p = 0,298$), ни при диссеминированном раке простаты ($r = 0,005$, $p = 0,98$).

Основным проявлением повышения интенсивности костного обмена у больных раком простаты в отсутствие метастазов было снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Так, при нормальном показателе маркера костной резорбции нормальная МПКТ бедра выявлена у 10% больных, остеопения – у 6,7%, остеопороз – у 3,3%. При повышении маркера костной резорбции нормальная и повышенная плотность бедра выявлена у 16,6%, остеопения у 43,3%, остеопороз – у 20,0% ($p = 0,377$) (применен критерий хи-квадрат).

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами под контролем ее эффективности жизненно необходима с использованием всех доступных способов лучевой и лабораторной диагностики состояния костного обмена у больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты.

По данным литературы, частота поражения костей скелета при раке простаты составляет 65-80%. Мы сравнили интенсивность костного обмена с числом метастатических очагов по классификации Solovay.

Выявлена значимая корреляция при числе очагов поражения до 6 ($r = 0,501$, $p = 0,048$). При выявлении по данным остеосцинтиграфии от 6 до 20 очагов корреляция была более выраженной ($r = 0,857$, $p = 0,001$), причем признаки повышения костной резорбции преобладали. Мы сравнили чувствительность и специфичность маркеров костного обмена в отношении выявления метастатического поражения костей, которое было выявлено при остеосцинтиграфии. Установлено,

что данные параметры сопоставимы с простатическим специфическим антигеном.

На сегодня имеются препараты, относящиеся к классу бисфосфонатов, которые применяются в онкологии с целью уменьшения патологической костной резорбции и уменьшения симптомов поражения скелета. Золедроновая кислота – самый мощный современный бисфосфонат.

Снижение патологического костного обмена золедроновой кислотой достигается за счет действия на остеокласт. Оно заключается в подавлении созревания и дифференцировки клетки, ингибировании адгезии к поверхности кости, сокращении периода активности и жизни остеокласта.

Отмечено, что прогрессия метастазов рака простаты связана с активностью костной резорбции. Применение золедроновой кислоты уменьшает костную резорбцию и уменьшает число метастатических очагов в моделях рака простаты. До создания золедроновой кислоты применение бисфосфонатов не вызывало снижения риска костных метастазов рака простаты. Золедроновая кислота замедляет достоверно ($p < 0,001$) потерю костной массы у больных метастатическим раком простаты на фоне антиандрогенов.

Мы применили золедроновую кислоту у 55 больных раком простаты. У больных местнораспространенным раком применение бисфосфонатов сопровождалось незначимым снижением уровня остеокальцина

как относительно исходных значений, так и по сравнению с группой, которая не получала данное лечение ($p = 0,68$) (здесь и далее при сравнении показателей на фоне лечения золедроновой кислотой применен тест Крускалла–Уоллиса). Применение золедроновой кислоты вызвало значимое снижение уровня костной резорбции как по сравнению с исходными данными, так и по сравнению с больными, которые не получали антирезорбтивную терапию ($p = 0,005$).

У больных диссеминированным раком простаты отмечено значимое снижение уровня остеокальцина по сравнению с исходными показателями и данными пациентов, которые не получали золедроновую кислоту ($p = 0,014$). Отмечено снижение уровня маркера костной резорбции по сравнению с исходными данными и с больными, которые не получали антирезорбтивную терапию, хотя и менее значимое ($p = 0,134$). Различная реакция составляющих костного обмена отражает особенности его при местнораспространенном и диссеминированном раке простаты.

Снижение костной резорбции на фоне применения золедроновой кислоты у больных местнораспространенным раком простаты позволило добиться увеличения МПКТ в течение 12 месяцев наблюдения. Еще один результат применения золедроновой кислоты – уменьшение вероятности появления метастазов в кости ($p = 0,74$).

При нормальном исходном уровне маркера костной резорбции вы-

живаемость больных с метастазами была достоверно ниже ($p = 0,0010$, чем при повышенном. Этот факт может быть доказательством того, что повышение костного обмена может носить защитный, компенсаторный характер. Повышение интенсивности костного обмена, вероятно, служит для изолирования распространяющихся опухолевых клеток.

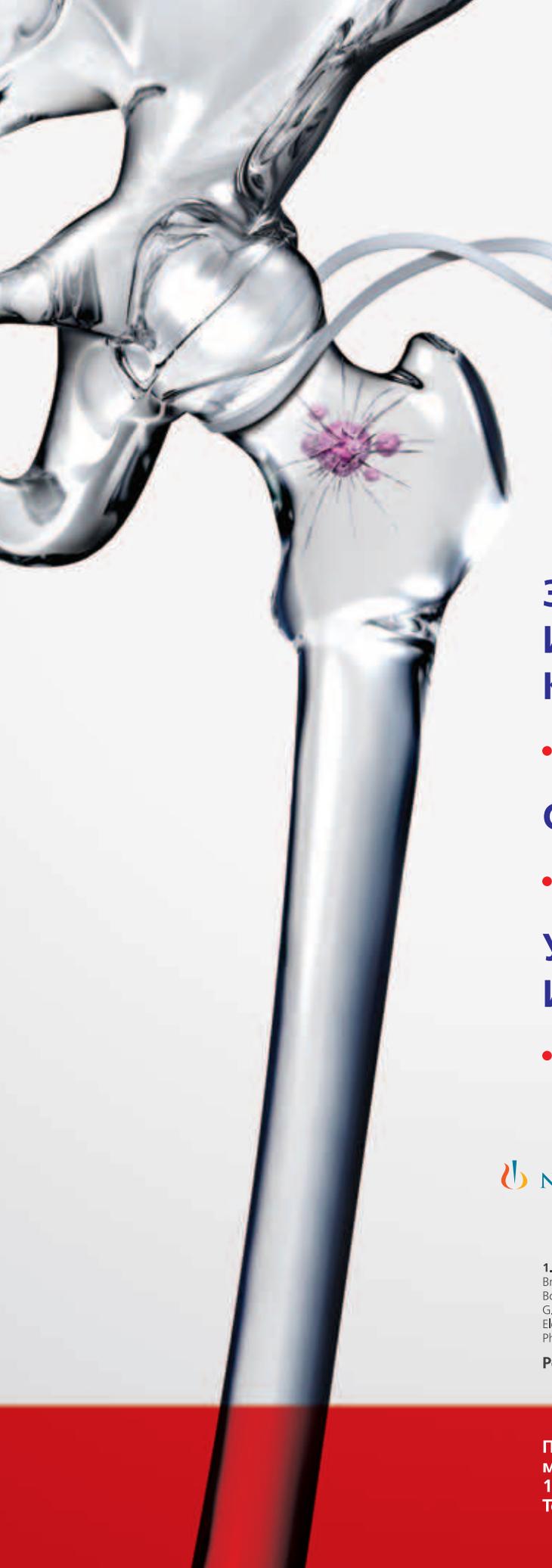
Снижение интенсивности костной резорбции, которое достигается применением золедроновой кислоты, сопровождается повышением выживаемости больных диссеминированным раком простаты ($p = 0,66$).

Таким образом, как исходный уровень костной резорбции, так и реакция костного обмена на применение самого мощного антирезорбтивного препарата оказывали влияние на выживаемость больных метастатическим раком простаты. Медиана выживаемости при исходном нормальном уровне костной резорбции на фоне применения золедроновой кислоты составила 7 месяцев, при повышении уровня β -cross-laps от 0,3 до 0,88 нг/мл – 18 месяцев, при уровне более 0,88 нг/мл – 12 месяцев (применен критерий пропорциональной регрессии Кокса).

Антирезорбтивная терапия бисфосфонатами под контролем ее эффективности жизненно необходима с использованием всех доступных способов лучевой и лабораторной диагностики состояния костного обмена у больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты. 

Литература

1. Skeletal metastases. Galasko C.S. 18-30, 1986 r., T. Sep; (210).
2. Scutellari P.N., Antinolfi G., Galeotti R., Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. Minerva Med. 2003 r., Apr; 94(2): 77-90.
3. Bruder J.M., Ma J.Z., Basler J.W., Welch M.D. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy. Urology. 2006 r., Jan; 67(1): 152-5.
4. Preston D.M., Torr ns J.L., Harding P., Howard R.S., Duncan W.E., McLeod D.G. Androgen deprivation in men with prostate cancer is associated with an increased rate of bone loss. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2002 r., 5(4): 304-10.
5. Моисеенко В.М. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. В кн. А. Ф. Урманчевой, К.П. Хансона / Под ред. В.М. Моисеенко. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. СПб: Издательство Н-Л, 2004.
6. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men. Endocr Rev. 1995 r., Feb; 16(1): 87-116.
7. Eastham J.A. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol. 2007 r., Jan; 177(1): 17-24.
8. Percival R.C., Urwin G.H., Harris S., Yates A.J., Williams J.L., Beneton M., Kanis J.A. Biochemical and histological evidence that carcinoma of the prostate is associated with increased bone resorption. Eur J Surg Oncol. 1987 r., Feb; 13(1):41-9.
9. Clarke N.W., McClure J., George N.J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. Br J Urol. 1991 r., Jul; 68(1): 74-80.
10. Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W., Resnick M.I. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. J Urol. 2002 r., Sep; 168(3): 1005-7.
11. Беневоленская Л.И. Бисфосфонаты и остеопороз: руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
12. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. Бисфосфонаты в лечении метастазов рака предстательной железы в кости. В кн. Ю. Н. Соловьева, М.Ф. Трапезниковой / Под ред. Н.Е. Кушлинского. Рак предстательной железы. М.: РАМН, 2002.
13. Consequences of neoplasia induced resorption and the use of clodronate (Review) Int. J. Oncol. Kanis J.A., O'Rourke N., McCloskey E. 1994 r., T. 5: 713-731.



Для пациентов с метастазами в кости
**ЦЕННОСТЬ КАЖДОГО ДНЯ –
АКТИВНОСТЬ**
ПОД контролем **ЗОМЕТА**

**ЗАМЕДЛЯЕТ РАЗРУШЕНИЕ
И ВОССТАНАВЛИВАЕТ
КОСТНУЮ ТКАНЬ¹**

.....

СНИЖАЕТ РИСК ПЕРЕЛОМОВ²

.....

**УМЕНЬШАЕТ
ИНТЕНСИВНОСТЬ БОЛИ²**

.....

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

ЗОМЕТА® 
золедроновая кислота
Стойкая защита от постоянной угрозы

1. Zoledronic Acid Effectively Prevents Aromatase Inhibitor – Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole: Z-FAST Study 36-Month Follow-up Results Adam M. Brufsky, Linda D. Bosserman, Richard R. Caradonna, Barbara B. Haley, C. Michael Jones, Halle C. F. Moore, Lixian Jin, Ghulam M. Warsi, Solveig G. Ericson, Edith A. Perez. 2. Zoledronic Acid and Survival in Patients with Metastatic Bone Disease from Lung Cancer and Elevated Markers of Osteoclast Activity Vera Hirsh, MD,* Pierre R. Major, MD, FRCP(C), † Allan Lipton, MD, ‡ Richard J. Cook, PhD, § Corey J. Langer, MD, Matthew R. Smith, MD, PhD, ¶ Janet E. Brown, MD, # and Robert E. Coleman, MD, FRCP**

Регистрационный номер: № ЛС-001356 от 03.03.2006

ZOM/A4/A5/2010

Полную информацию о препарате
можно получить в ООО «Новартис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967 1270 • Факс: (495) 967 1268 • www.novartis.ru