

Зомета в терапии рака предстательной железы с метастатическим поражением костей на фоне андрогенной депривации (результаты Российского многоцентрового исследования)

О.Б. Карякин¹, Б.П. Матвеев², В.Б. Матвеев², И.Г. Русаков³, О.Б. Лоран⁴, Е.И. Велиев⁴,
Л.В. Шаплыгин⁵, Б.В. Бухаркин², В.А. Бирюков¹, Н.Г. Минаева¹, А.А. Атаев²,
В.М. Шелепова², М.И. Карелин⁶, Д.Г. Прохоров⁶, Ю.Н. Хрирман⁷, В.К. Шакуров⁷,
Э.Ф. Абдрахманов⁸, В.Н. Журавлев⁹, А.В. Зырянов¹⁰, В.О. Магер¹¹, П.А. Карнаух¹²

¹МРНЦ РАМН, Обнинск; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ³МНИОИ им. Герцена МЗ и СР РФ, Москва;

⁴Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва; ⁵ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва;

⁶ЦНИРИ, Санкт-Петербург; ⁷Башкирский республиканский ОД, Уфа; ⁸КОД, Казань;

⁹Кафедра урологии УГМА, Екатеринбург; ¹⁰ОКБ №1, Екатеринбург; ¹¹СООД, Екатеринбург; ¹²ООД, Челябинск

**ZOMETA IN THERAPY FOR BONE METASTASES OF PROSTATE CANCER DURING ANDROGENIC DEPRIVATION
(Results of Russian multicenter study)**

O.B. Karyakin¹, B.P. Matveev², V.B. Matveev², I.G. Rusakov³, O.B. Loran⁴, Ye.I. Veliyev⁴, L.V. Shaplygin⁵,
B.V. Bukharkin², V.A. Biryukov¹, N.G. Minayeva¹, A.A. Atayev², V.M. Shelepova², M.I. Karelin⁶, D.G. Prokhorov⁶,
Yu.N. Khrizman⁷, V.K. Shakurov⁷, E.F. Abdrakhmanov⁸, V.N. Zhuravlev⁹, A.V. Zyryanov¹⁰, V.O. Mager¹¹, P.A. Karnaukh¹²

¹Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow; ³P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow; ⁴Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; ⁵N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow; ⁶Central Research Institute of Radiology, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Saint Petersburg; ⁷Bashkir Republican Cancer Dispensary, Ufa; ⁸Kazan Cancer Dispensary, Kazan; ⁹Department of Urology, Urals State Medical Academy, Yekaterinburg; ¹⁰Cancer Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg; ¹¹Sverdlovsk Regional Cancer Dispensary, Yekaterinburg; ¹²Regional Cancer Dispensary, Chelyabinsk

Introduction: Hormonal therapy is the method of choice in treating disseminated prostate cancer. Chronic androgenic suppression causes a reduction in bone mineral density. The most common complications of bone metastases are pathological fractures, spinal cord compression, pain, etc. **Methods:** A multicenter study (11 clinics of Russia) assessing the efficacy of Zometa in preventing skeletal complications of bone metastases was conducted in 2004–2005. Zometa was administered intravenously at a dose of 4 mg every 3P4 weeks with androgenic deprivation. Its objective effect was evaluated in 70 patients. Changes in bone mineral density were evaluated by densitometry. **Results:** Complete pain relief was achieved in 73% of the patients; after therapy 86% of the patients had 0–1 WHO activity status score, 97% of the patients had no bone complications. The level of bone resorption marker β -Cross-Laps decreased to the normal values in 51% of the patients. **Conclusion:** The study has provided an evidence of the efficacy of Zometa and the necessity of using this drug in complex therapy for bone metastases of prostate cancer.

Рак предстательной железы (РПЖ) — одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей у мужчин. В России в 2004 г. заболеваемость РПЖ на 100 тыс. населения составила 18,6% и данный показатель неуклонно растет. За последние 10 лет заболеваемость РПЖ выросла на 58% [1], показатель смертности от РПЖ в России в 2004 г. составил 9,5% на 100 тыс. населения [2].

В России ежегодно регистрируется до 14 тыс. больных с впервые установленным диагнозом РПЖ. Современные возможности диагностики РПЖ позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях, однако 70% больных в России диагностируются на III–IV стадиях заболевания [2]. Около 50% больных РПЖ в связи с особенностями клинического течения ко времени установления диагноза уже имеют

метастазы. При этом частота метастазирования в кости составляет 65–75% [3].

Остеолитическое разрушение костной ткани является результатом биохимических взаимодействий между опухолевыми клетками, которые метастазировали, и костным микроокружением. Секреция обусловленных опухолью гуморальных и паракринных факторов, таких как белок, связанный с паратиреоидным гормоном, и интерлейкин 6, стимулируют опосредованную остеокластами резорбцию костной ткани без компенсаторного усиления образования костной ткани и тем самым создают благоприятные условия для локальной инвазии опухолевых клеток. В свою очередь в результате костной резорбции высвобождаются факторы роста опухоли, стимулирующие пролиферацию опухолевых клеток,

что приводит к образованию «порочного круга» костной деструкции. В ответ на повышенную резорбцию происходит активизация остеобластов для репарации костной ткани. Остеобласты вырабатывают в ответ факторы, также стимулирующие рост опухолевых клеток, и формируют новую неполноценную костную ткань [4].

Основное место в лечении диссеминированного РПЖ принадлежит гормональной терапии. Хроническая андрогенная супрессия может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), тем самым потенцируя риск возникновения переломов у больных. Количество костных метастазов является прогностическим фактором ограниченного ответа на андрогенную депривацию и плохого прогноза выживаемости [5]. Недавнее исследование показало, что частота переломов костей у мужчин, страдающих РПЖ, имеет обратную связь с общей выживаемостью, независимо от наличия других прогностических факторов, таких как стадия болезни, оценка по шкале Глисона и уровень ПСА до лечения [6]. Поражение костей — один из негативных факторов, определяющих плохой прогноз и качество жизни таких пациентов. Наиболее частыми костными осложнениями метастазов являются патологические переломы, сдавление спинного мозга, гиперкальциемия и болевой синдром. Кроме того, наличие костных метастазов предполагает возможность оперативных вмешательств на костях, применение лучевой терапии, необходимость назначения анальгетиков.

В последние годы в совокупности с другими методами бисфосфонаты прочно вошли в арсенал лекарственных средств, используемых онкологами при лечении метастазов в кости. Бисфосфонаты — это аналоги эндогенного пирофосфата, в котором центральный атом кислорода замещен атомом углерода. Бисфосфонаты прочно связываются с кристаллами фосфата кальция в костном матриксе. В основе действия бисфосфонатов лежит их способность подавлять активность остеокластов, укорачивать продолжительность их жизни, предотвращать созревание предшественников остеокластов [7]. Из существующих в настоящее время бисфосфонатов наиболее высокой активностью в отношении костной резорбции обладает золедроновая кислота (Зомета), имеющая в циклической боковой цепи два атома азота [8]. Принципиально важным для клиницистов является тот факт, что Зомета может быть назначена для лечения всех типов костных метастазов, так как часто этот процесс носит смешанный характер, т.е. имеются как остеолитические, так и остеобластические метастазы. Клинические испытания показали активность Зометы у больных с метастазами в костях опухолей различной локализации [9].

Высокая эффективность Зометы в лечении костных метастазов РПЖ подтверждена результатами рандомизированного двойного слепого международного многоцентрового исследования N039 [10, 11]. Срок наблюдения в исследовании составил не менее 15 мес. Всего были включены 422 больных РПЖ с метастазами в кости и признаками опухолевой прогрессии после проведения как минимум 1-й линии гормональной терапии, из них 214 пациентам проведено внутривенное введение Зометы в дозе 4 мг 1 раз в 3 нед, а у 208 использовали плацебо.

Сравнение результатов показало, что число пациентов с костными осложнениями было достоверно ниже в группе Зометы по сравнению с плацебо (33% против 44%; $p=0,021$). Время до появления первого костного осложнения увеличилось более чем на 5 мес в группе больных, получавших Зомету. В течение 3 мес лечения Зомета полностью купировала болевой синдром. На протяжении всего периода лечения интенсивность болей была значительно ниже у пациентов, получавших терапию Зометой. Показана хорошая переносимость Зометы при длительном использовании (при сроке наблюдения 24 мес). На большом материале в рандомизированном исследовании было показано, что Зомета достоверно уменьшает развитие осложнений костных метастазов, удлиняет время до развития первого скелетного осложнения и уменьшает болевой синдром.

В 2002—2004 гг. проведено Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности Зометы у больных распространенным РПЖ. В нем принимали участие 9 клиник из различных регионов России. Срок наблюдения составил от 6 мес до одного года. В исследование были включены 97 пациентов, эффект лечения оценен у 87 больных. Следует отметить, что 72% пациентов имели гормонорефрактерный рак. Практически у всех больных отмечены существенные изменения состояния, возросла физическая активность. У 47% пациентов наблюдалось полное купирование болевого синдрома. В 86% случаев не зарегистрировано ни одного костного осложнения [12].

В последнее время возрос интерес к некоторым маркерам, отражающим костный метаболизм. Были проведены исследования по лечению золедроновой кислотой пациентов с костными метастазами рака; в них продемонстрировано резкое снижение уровней биохимических маркеров костной резорбции костной ткани. Некоторые мочевые маркеры резорбции костной ткани, в частности NTX (N-телопептид) и другие продукты расщепления коллагена I типа, являются полезными инструментами мониторинга как ответа на лечение бисфосфонатами, так и прогрессирования болезни [13].

Распределение пациентов по количеству костных метастазов по результатам сцинтиграфии (классификация по M. Soloway)

Данные сцинтиграфии	Число больных	
	абс.	%
0 — нормальная сканограмма или минимальные изменения	0	0
1 — количество костных метастазов менее 6	32	37
2 — количество костных метастазов от 6 до 20	31	36
3 — количество костных метастазов превышает 20, но меньше «superscan»	9	11
4 — «superscan», поражены более 75% ребер, позвонков или костей таза	14	16

В связи с актуальностью проблемы в 2004 г. решено провести второе Российское многоцентровое исследование по изучению эффективности Зометы у больных РПЖ с метастазами в кости. В исследовании участвовало 11 российских клиник. Основными целями данного протокола являлись определение эффективности Зометы в предотвращении развития скелетных осложнений, связанных с наличием метастазов в кости у больных гормоночувствительным РПЖ, и влияние Зометы на изменение МПКТ у пациентов после орхиэктомии или получающих постоянную андрогенную блокаду. Оценивали частоту костных осложнений, определяемых как патологический перелом, необходимость проведения паллиативной лучевой терапии на кости, компрессию спинного мозга, динамику болевого синдрома и качество жизни больных, а также безопасность золедроновой кислоты.

Материалы и методы

В исследование включены 86 больных РПЖ, чувствительных к гормонотерапии и имеющих метастазы в кости. Период набора пациентов продолжался 1,5 года. Средний возраст больных составил 62 года (от 42 до 79 лет). Орхиэктомия проведена у 46 (53%) больных, медикаментозная кастрация — у 40 (47%). Уровень ПСА менее 20 нг/мл отмечен у 36% пациентов, от 20 до 100 нг/мл — у 42%, более 100 нг/мл — у 22%. Среднее время от кастрации до включения в исследование составило 1,6 мес.

В процессе исследования распространенность костного метастазирования осуществляли по классификации M.S. Soloway (см. таблицу).

В сочетании с Зометой все больные получали андрогенную депривацию.

Зомету вводили в дозе 4 мг в виде 15-минутной внутривенной инфузии 1 раз в 4 нед. Результаты оценивали после 8 введений Зометы на основании сцинтиграфического и рентгенографического исследований, определения МПКТ методом денситометрии. Динамику болевого синдрома и статуса активности пациентов оценивали по критериям ВОЗ. В рамках исследования изучали значение определе-

ния С-кольцевого телопептида коллагена I типа (β -CrossLaps), являющегося маркером костной резорбции, и остеокальцина (ОК), связанного с активностью остеокластов, для оценки возможного прогностического значения данных маркеров на течение метастатического процесса в костях.

Результаты исследования

Объективный эффект терапии Зометой оценен у 70 больных.

Отмечено значительное уменьшение болевого синдрома (рис. 1). После 8 введений Зометы 73% больных (против 39% до начала терапии) не нуждались в приеме обезболивающих средств (0 по шкале ВОЗ). На 14% возросла доля больных, которым требовался лишь периодический прием анальгетиков (1 по шкале ВОЗ). На момент включения в исследование 30% больных имели выраженный болевой синдром (2 и 3 по шкале ВОЗ), из этой группы 20% пациентов смогли отказаться от ежедневного приема анальгетиков, в том числе наркотических. Обезболивающий эффект достигнут у подавляющего числа больных, что отразилось на динамике активности пациентов. Оценку динамики активности пациентов на фоне лечения Зометой проводили по шкале ВОЗ (рис. 2). Как видно из представленных данных, отмечены изменения в пользу улучшения физической активности, большая часть пациентов (86%) соответствовала показателям 0—1 (против 76% до начала терапии). По классификации ВОЗ это означает, что больной способен вести обычный образ жизни без каких-либо ограничений.

По данным сцинтиграфии и рентгенологического исследования, стабилизация остеодеструктивного процесса отмечена у 89% больных. У 54% пациентов этой группы выявлены признаки репарации в имеющихся очагах деструкции через 8 мес терапии Зометой (рис. 3). Появление новых очагов выявлено в 11% случаев, из них в двух случаях зафиксированы патологические переломы. У 97% больных на протяжении 8 мес терапии не было зарегистрировано ни одного костного осложнения.

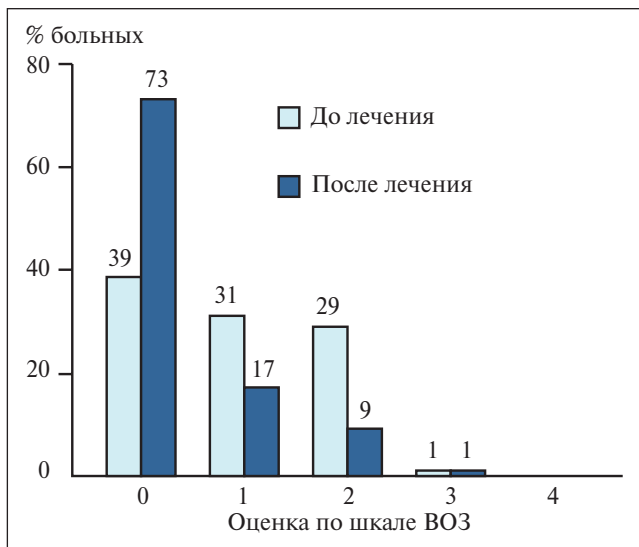


Рис. 1. Динамика болевого синдрома на фоне терапии Зометой

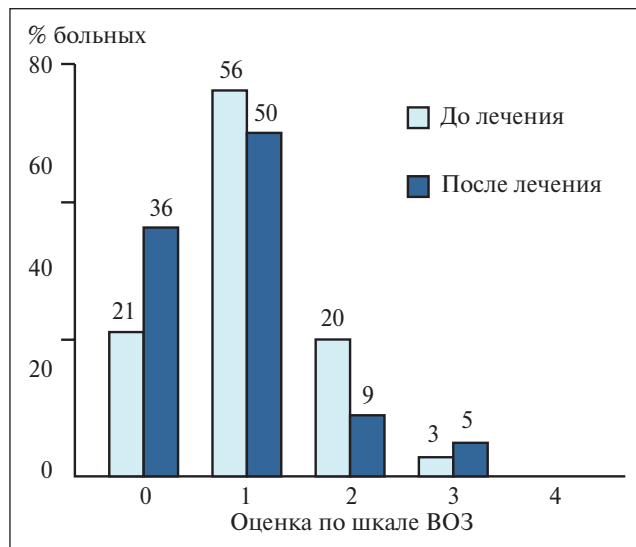


Рис. 2. Динамика статуса активности на фоне терапии Зометой

Анализ динамики МПКТ проведен у 54 больных методом денситометрии. Мы сравнивали плотность тел позвонков поясничного отдела (L1—LIV) и бедренной кости на момент включения в исследование и через 8 мес терапии. МПКТ увеличилась в 31 (57%) случае. Необходимо отметить, что у всех пациентов этой группы зафиксирована стабилизация метастатических очагов в костях через 8 мес терапии Зометой при отсутствии костных осложнений. Отсутствие динамики МПКТ без нарастания остеопении/остеопороза наблюдалось у 22 (41%) больных, снижение МПКТ на фоне терапии произошло лишь в одном случае.

Параллельно с оценкой плотности костей у пациентов определяли маркеры костного метаболизма (ОК и β -CrossLaps) до начала лечения, а затем после 3, 6 и 8-го курсов терапии Зометой. Уровень маркеров определяет степень костного метаболизма. Так, содержание ОК отражает уровень синтетических процессов, а β -CrossLaps — интенсивность резорбции. Исходный уровень остеокальцина в группе был несколько ниже нормы и составил $23,13 \pm 20,68$ нг/мл (норма ниже 26,3 нг/мл), не показав значимого изменения в динамике — $22,99 \pm 16,3$ нг/мл. Отмечена динамика показателя β -CrossLaps. В ходе терапии Зометой концентрация β -CrossLaps снизилась до нормальных значений у 51% больных (норма ниже 0,3 нг/мл). В этой группе при анализе кли-

нической эффективности через 8 мес терапии у 98% больных зафиксирована стабилизация остеодеструктивного процесса, появление новых очагов костного метастазирования выявлено лишь в 2% случаев. Снижение уровня более чем на 50% от исходного значения наблюдалось в 7% случаев. Отсутствие снижения β -CrossLaps через 8 мес терапии отмечено у 22% пациентов, при этом у 9% больных диагностировано прогрессирование метастатических очагов. Необходимо отметить, что у 20% больных как исходно, так и в динамике данный маркер был в пределах нормы. При сравнении медиан β -CrossLaps исходно ($0,64 \pm 0,09$) и через 8 мес терапии ($0,10 \pm 0,022$) достигнуто значимое ($p=0,021$) снижение данного маркера, при этом нормализация уровня наблюдалась уже к 3-му месяцу терапии Зометой (рис. 4).

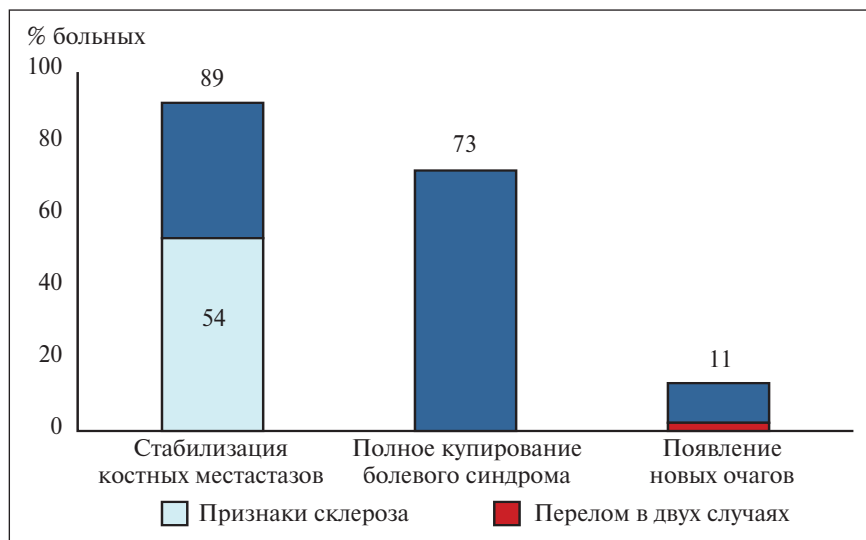


Рис. 3. Клиническая эффективность через 8 мес терапии Зометой

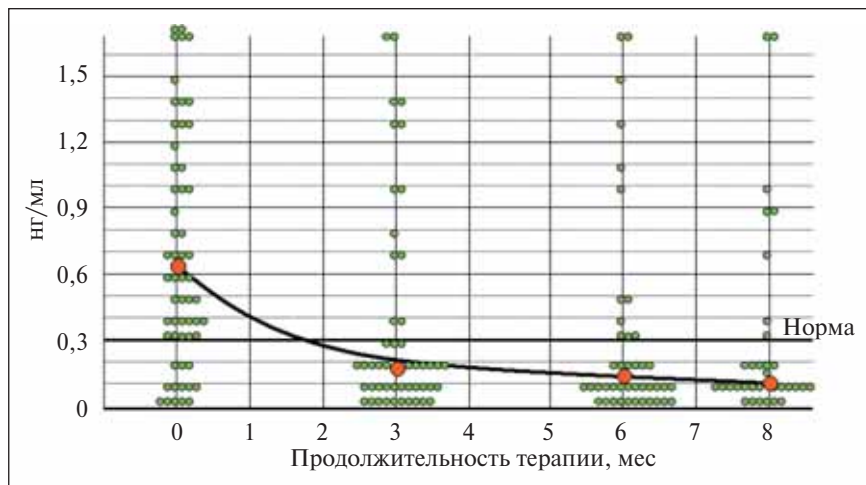


Рис. 4. Динамика медиан маркера костной резорбции β-CrossLaps

В ходе исследования проводили мониторинг безопасности, регистрировали нежелательные явления. Следует отметить хорошую переносимость Зометы. Ни у одного больного не было зарегистрировано каких-либо серьезных токсических реакций. Из возможных нежелательных эффектов у 9 (10,5%) пациентов наблюдались усиление болей и появление гриппоподобного синдрома в день введения Зометы. Эти явления самостоятельно купировались на 2—3-и сутки.

Заключение

Пациенты с распространенным РПЖ являются группой риска развития костных осложнений, которые вызывают боли и значительно ухудшают качество жизни. Часть больных уже на мо-

мент установления диагноза имеют изменения структуры костной ткани (остеопения/остеопороз). Метастатическое поражение костей приводит к остеолитическим изменениям. Андрогенная депривация, которая является неотъемлемой частью терапии пациентов с распространенным РПЖ, в свою очередь приводит к костной резорбции и усугубляет имеющиеся изменения МПКТ.

Использование Зометы снижает риск развития костных осложнений, уменьшает выраженность болевого синдрома и потребность в использовании анальгетиков, повышает качество жизни и МПКТ на фоне гормонотерапии.

Использование маркера костной резорбции β-CrossLaps может служить дополнительным прогностическим фактором для оценки динамики метастатического процесса у больных РПЖ.

Таким образом, Зомета является эффективным препаратом в комплексной терапии РПЖ с метастатическим поражением костей и позволяет длительное время стабилизировать состояние костной системы. Накопленный к настоящему времени опыт использования Зометы при РПЖ позволяет рассматривать ее назначение всем больным с метастатическим поражением костей как стандартную сопроводительную терапию.

Литература

1. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. 2003.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные заболевания в России и странах СНГ в 2003 году. М.; 2004.
3. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165—76.
4. Cecchini M.G., Wetterwald A., van der Pluijm G., Thalmann G.N. Molecular and Biological Mechanisms of Bone Metastasis. *EAU Update Series* 2005;3:214—26.
5. Bogdanos J., Karamanolakis D., Tenta R. et al. Endocrine/paracrine/autocrine survival factor activity of bone micro-environment participates in the development of androgen ablation and chemotherapy refractoriness of prostate cancer metastasis in skeleton. *Endocr Relat Cancer* 2003;10(2):279—89.
6. Saad F., Coleman R.E., Cook R. et al. Predictors of clinical outcome in patients with prostate cancer and bone metastases: prognostic significance of fractures and bone markers. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):55.
7. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(10):80—100.
8. Berruti A., Dogliotti L., Tucci M. et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J Urology* 2001;166(6):2023—31.
9. Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complication in patient with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:1735—44.
10. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. 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(11):879—82.
11. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458—68.
12. Матвеев Б.П., Карякин О.Б., Матвеев В.Б. и др. Зомета в лечении больных распространенным раком предстательной железы (Результаты Российского многоцентрового исследования). *Соврем онкол* 2004;6(3).
13. Costa L., Demers L.M., Gouveia-Oliveira A. et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 2002;20:850—6.