

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕОМОДЕЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГОРМОНАЛЬНО-ЗАВИСИМЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кит О.И., Шлык О.С., Гуськова Н.К., Максимова Н.А., Ващенко Л.Н., Дашкова И.Р., Ильченко М.Г., Целищева И.В., Ноздричева А.С., Абакумова С.В., Шевченко А.Н., Толмах Р.Е.

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Целью настоящего исследования было сравнение клинических эффектов применения золедроновой кислоты и деносумаба у женщин, получающих гормональную терапию в связи с люминальным подтипом рака молочной железы. Исследование было проведено на 102 пациентках. Все женщины соответствовали установленным критериям включения. Больные были разделены на четыре группы в зависимости от подтипа заболевания и используемого препарата: в первой группе были 24 пациентки с люминальным А подтипом РМЖ, которым на 6 месяцев был назначен деносумаб, во второй группе были 28 пациенток с люминальным В подтипом заболевания, также получавших деносумаб в течение 6 месяцев, в третьей группе были 26 пациенток с люминальным А подтипом, для их терапии использовалась золедроновая кислота на срок 6 месяцев, в четвертую группу входили 24 пациентки с люминальным В подтипом заболевания, им также была назначена золедроновая кислота. В соответствии с планом исследования пациенткам проводили регулярное обследование. В результате исследования определено, что деносумаб был более эффективен для предотвращения остеопороза и нежелательных костных событий. В первой и второй группах отмечались прирост минеральной плотности костей (МПК), снижение концентрации маркера костной резорбции b-Cross laps, а также стойкое уменьшение выраженности болевого синдрома. У пациенток из третьей и четвертой групп результаты были менее очевидны: метаболические процессы активнее всего происходили в четвертой группе: отмечалось статистически значимое снижение b-Cross laps. Прироста МПК за время исследования у больных, получавших золедроновую кислоту, не наблюдалось. В то же время у пациенток прослеживалась тенденция к рецидиву болевого синдрома. В итоге проблема терапии остеопороза и нежелательных костных событий у больных, получающих остеопротективную терапию, требует продолжения исследований с целью оптимизации фармакотерапии.

Ключевые слова: остеопороз, рак молочной железы, гормональная терапия, метастазирование, остеомоделирующая терапия.

ASSESSMENT OF EFFICACY OF OSTEOMODELLING THERAPY IN PATIENTS WITH HORMONE-DEPENDENT BREAST CANCER

Kit O.I., Shlyk O.S., Guskova N.K., Maksimova N.A., Vashchenko L.N., Dashkova I.R., Ilchenko M.G., Tselishcheva I.V., Nozdricheva A.S., Abakumova S.V., Shevchenko A.N., Tolmakh R.E.

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

The purpose of the study was a comparison of clinical effects of zoledronic acid and denosumab in women receiving hormonal therapy for luminal breast cancer. The study included 102 patients. All women met the established inclusion criteria. The patients were divided into four groups depending on the breast cancer subtype and the drug used for treatment: group 1 – 24 patients with luminal A breast cancer receiving denosumab for 6 months; group 2 – 28 patients with luminal B breast cancer receiving denosumab for 6 months; group 3 – 26 patients with luminal A subtype receiving zoledronic acid for 6 months; group 4 – 24 patients with luminal B subtype receiving zoledronic acid. All patients underwent regular examinations in accordance with the study plan. Denosumab was more effective in preventing osteoporosis and skeletal-related events. Patients of groups 1 and 2 showed an increase in the bone mineral density (BMD), a decrease in the concentration of the bone resorption marker b-Cross laps, as well as a persistent decrease in the severity of pain. The results in patients of groups 3 and 4 were less obvious: metabolic processes were most active in group 4: there was a statistically significant decrease in b-Cross laps. Patients receiving zoledronic acid showed no increase in BMD. At the same time, a tendency to the pain syndrome relapse was noted in such women. As a result, the problem of treatment for osteoporosis and skeletal-related events in patients receiving osteoprotective therapy requires further research in order to optimize pharmacotherapy.

Keywords: osteoporosis, breast cancer, hormonal therapy, metastasis, osteomodelling therapy.

Пациенты с онкологическими заболеваниями часто страдают от поражений костного аппарата различной этиологии, в том числе и связанных с приобретенным изменением минеральной плотности кости (МПК) на фоне проводимого лечения. По данным о выживаемости и смертности больных за 2019 г. среди женского населения самым частым онкологическим диагнозом является рак молочной железы (РМЖ) – 20,9% [1]. Люминальные подтипы заболевания называют гормонально-метаболическим раком [2], поэтому проведение гормональной терапии можно считать успешным, несмотря на некоторые побочные эффекты, оказывающие негативное влияние на качество жизни больных. Одним из осложнений от проводимой гормональной терапии ингибиторами ароматазы считают снижение МПК, что является неблагоприятным прогностическим фактором для развития остеопороза и повышает риск возникновения малотравматических переломов [3]. В действующих клинических рекомендациях по лечению РМЖ показано проведение остеомодифицирующей терапии, направленной на сохранение МПК. В качестве основных остеомодифицирующих препаратов рекомендуют бисфосфонаты (золедроновую кислоту) и деносуаб [4]. Первая группа препаратов представляет собой искусственно синтезируемый аналог костного матрикса – пирофосфат. Это вещество способно влиять на активность остеолиза. Деносуаб – препарат относительно новой группы, представляющий собой антитело, способное мешать взаимодействию рецептора активатора ядерного фактора каппа-В с его лигандом, блокируя синтез и дифференцировку остеокластов.

В последние годы при оценке состояния костной ткани, помимо визуальных методов исследования, все активнее применяют методы лабораторной диагностики, в частности определение маркеров остеосинтеза – N-терминального пропептида проколлагена 1-го типа (P1NP) и остеорезорбции – С-концевого телопептида коллагена I типа (b-Cross laps) – остеокальцина. Тем не менее предполагается, что применение этих показателей, не подкрепленное визуальными методами оценки, не может использоваться для постановки диагноза, но они могут быть полезны в динамическом наблюдении за пациентами, получающими остеомоделирующую терапию [5].

Целью настоящего исследования явилось сравнение эффективности применения деносуаба и золедроновой кислоты для сохранения МПК осевого и периферического скелета у пациенток РМЖ, получающих адъювантную гормональную терапию, без выявленных метастазов в кости.

Материалы и методы. В ходе ретроспективного исследования проанализированы данные 102 женщин, наблюдавшихся по поводу РМЖ в ФГБУ «НМИЦ онкологии» в период с 2017 по 2019 гг. На момент включения в исследование все пациентки имели гистологически подтвержденный РМЖ люминального подтипа, получили хирургическое лечение в объеме

мастэктомии. Средний возраст больных составлял 60 ± 5 лет, продолжительность менопаузы – не менее 5 лет. Следует отметить, что с самого начала исследования больные предъявляли жалобы на боли в костях, расцениваемые как побочный эффект проводимого лечения.

Все пациенты получали адъювантную гормональную терапию ингибиторами ароматазы и параллельно – остеомоделирующую терапию деносумабом в дозе 120 мг подкожно каждые 6 месяцев или золедроновую кислоту в дозе 4 мг внутривенно каждые 6 месяцев. С учетом подтипа заболевания (люминальный А или люминальный В) и используемого остеомоделирующего препарата (деносумаб или золедроновая кислота) пациентки были разделены на четыре группы: первая группа (24 человека) – с люминальным А подтипом и вторая группа (28 человек) – с люминальным В подтипом получали деносумаб; третья группа (26 человек) – с люминальным А подтипом и четвертая группа (24 человека) – с люминальным В подтипом получали золедроновую кислоту.

В рамках планового обследования больным была выполнена оценка структурного состояния костной ткани методами остеосцинтиграфии и остеоденситометрии, а также исследованием в крови маркеров костного ремоделирования – P1NP, b-Cross laps, остеокальцина, выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ. Исследования проводились до и в процессе остеомоделирующей терапии – через 6, 12, 18, 24 месяцев.

Полученные данные оценены с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. До начала лечения у существенного количества пациенток во всех группах подтвержден диагноз «остеопороз». В первой группе заболевание было выявлено у 12 больных, во второй – у 8. В третьей группе диагноз подтвердился у 16 женщин, в четвертой – у 17. При этом ни одна из больных ранее не получала остеомоделирующую терапию. Случаев патологических переломов не выявлено ни до лечения, ни в его ходе. Согласно данным остеосцинтиграфии в процессе лечения обнаружены метастазы в костную ткань: у 2 пациенток в первой группе, у 1 – во второй группе, 4 случая в третьей группе и 1 – в четвертой группе. Следует отметить, что, несмотря на проводимую гормональную терапию, метастазы в костную ткань в 3 раза чаще выявлялись у больных с люминальным А подтипом заболевания РМЖ (в 12% случаев) в сравнении с пациентками с люминальным В подтипом (в 3,8% случаев) и с большей частотой – в третьей группе (в 15,4% наблюдений) при терапии золедроновой кислотой. Пациентки с выявленными осложнениями нуждались в пересмотре терапии и исключались из исследования, поскольку наличие метастатического поражения влияло бы на лабораторные показатели и конечные результаты работы.

При анализе данных остеоденситометрии, полученных в процессе лечения, у пациенток первой и второй групп, получавших деносумаб, установлен явный прирост МПК в сравнении с исходными показателями, чего не удалось достичь у пациенток третьей и четвертой групп,

получающих золедроновую кислоту. Результаты согласуются с данными отдельных авторов [6], демонстрирующих некоторый прирост МПК у больных с остеопорозом на фоне адекватной остеомоделирующей терапии. Полагаем, что полученный нами результат в группах с деносумабом связан с более эффективным ингибированием синтеза и дифференцировки остеокластов вследствие формирования устойчивой связи между искусственным антителом и лигандом RANK.

В ходе исследования проведено определение в крови уровня ряда маркеров костного ремоделирования: P1NP, b-Cross laps и остеокальцина. Полученные результаты оценивались в сопоставлении с состоянием минеральной плотности кости (табл. 1).

До начала остеомоделирующей терапии концентрация b-Cross laps у больных всех анализируемых групп имела сходные значения и составляла в среднем $1,019 \pm 0,009$ нг/мл, несколько превышая верхний референтный интервал (до 1,009 нг/мл). В процессе лечения выявлено статистически значимое снижение концентрации маркера костной резорбции b-Cross laps, более выраженное во второй ($p < 0,01$) и четвертой ($p < 0,001$) группах (с люминальным В подтипом заболевания) к концу наблюдений (через 24 месяца). Учитывая, что b-Cross laps (С-концевой телопептид коллагена I типа) является продуктом деградации коллагена I типа, образующегося в результате протеолиза костной ткани [7], уменьшение его концентрации в периферической крови можно расценивать как снижение интенсивности патологической резорбции костной ткани.

Исходный уровень маркера остеосинтеза P1NP, N-терминального пропептида проколлагена I типа, пропептида коллагена I типа [8], у всех больных находился в пределах референтных границ (16,27–73,87 мкг/л), не отмечено статистически значимой динамики в процессе лечения ни в одной из четырех групп. Однако во второй и четвертой группах больных (люминальный В подтип) через 24 месяца наблюдений отмечена тенденция к повышению содержания P1NP. Полагаем, что указанные, даже столь незначительные, изменения концентрации белка-предшественника коллагена можно расценивать как следствие активации процессов остеосинтеза.

Неоднозначны результаты исследования уровня остеокальцина. Остеокальцин является основным неколлагеновым белком костного матрикса и синтезируется остеобластами с участием жирорастворимых витаминов К и D. Этот белок заполняет собой внеклеточное костное пространство. Именно концентрация остеокальцина позволяет судить о работе остеобластов и метаболической активности костной ткани [9]. Согласно полученным данным, уровень остеокальцина до начала исследования превышал верхнюю границу референтного интервала (46 нг/мл) во всех группах больных с максимальными значениями в первой и третьей группах с люминальным А подтипом РМЖ, что может свидетельствовать о

супрессии процессов костного метаболизма. За время исследования у пациенток первой и второй групп, получающих деносумаб, зафиксировано снижение уровня остеокальцина, не выходящее, тем не менее, за пределы референтных границ. Так, концентрация маркера к концу исследования в первой и второй группах составила $40,93 \pm 4,30$ нг/мл и $45,09 \pm 4,40$ нг/мл, в отличие от исходных значений – $62,36 \pm 6,30$ нг/мл и $54,01 \pm 5,50$ нг/мл соответственно. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). У больных, получающих золедроновую кислоту (третья и четвертая группы), статистически значимых изменений показателя не установлено. Для более объективной оценки полученных данных необходимо учитывать анамнез пациенток, в частности прием ГКС, перенесенные ранее хирургические вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, гипертиреоз).

Таблица 1

Динамика изменений показателей костного метаболизма в разных группах больных РМЖ
($M \pm m$)

Этапы обследования	Группы больных	Исследуемые показатели		
		b-Cross laps (до 1,008 нг/мл)	P1NP (16,27–73,87 мкг/л)	Остеокальцин (15 – 46 нг/мл)
Исходные данные	Первая	$1,022 \pm 0,029$	$23,53 \pm 2,78$	$62,36 \pm 6,30^1$
	Вторая	$1,010 \pm 0,033$	$24,51 \pm 3,08$	$54,01 \pm 5,50^{1,2}$
	Третья	$1,031 \pm 0,011$	$21,67 \pm 3,29$	$61,65 \pm 6,10^1$
	Четвертая	$1,014 \pm 0,026$	$25,66 \pm 4,91$	$59,88 \pm 5,86^1$
6 месяцев от начала лечения	Первая	$1,020 \pm 0,014$	$24,75 \pm 4,66$	$57,11 \pm 5,60^{1,4}$
	Вторая	$0,996 \pm 0,021$	$27,14 \pm 3,22$	$50,65 \pm 4,90^{1,2}$
	Третья	$1,001 \pm 0,019$	$23,84 \pm 5,01$	$55,2 \pm 6,00^{1,4}$
	Четвертая	$1,002 \pm 0,020$	$24,38 \pm 4,02$	$54,07 \pm 5,80^{1,4}$
12 месяцев от начала лечения	Первая	$1,015 \pm 0,033$	$23,22 \pm 3,33$	$45,81 \pm 4,50^4$
	Вторая	$0,975 \pm 0,025$	$26,22 \pm 4,44$	$47,62 \pm 5,00^4$
	Третья	$0,963 \pm 0,027^{1,2}$ $t=2,34; p<0,05$	$22,67 \pm 3,19$	$60,07 \pm 5,20^{1,3}$
	Четвертая	$0,988 \pm 0,023$	$26,88 \pm 3,40$	$55,86 \pm 6,00^{1,3}$
18 месяцев от начала лечения	Первая	$1,007 \pm 0,023$	$23,65 \pm 4,02$	$44,37 \pm 4,50^4$
	Вторая	$0,924 \pm 0,033$	$26,22 \pm 3,44$	$45,09 \pm 5,50^4$
	Третья	$1,007 \pm 0,064$	$20,19 \pm 3,63$	$55,82 \pm 5,90^{1,3,4}$
	Четвертая	$0,899 \pm 0,014$	$27,09 \pm 4,14$	$50,33 \pm 5,00^{1,2,3,4}$
	Первая	$1,008 \pm 0,027$	$24,33 \pm 5,74$	$40,93 \pm 4,30^4$

24 месяцев от начала лечения				t=2,08; p<0,05
	Вторая	0,882±0,024 ^{1,2} t=3,12; p<0,01	28,01±3,78 ^{2,4}	45,09±4,40 ^{2,4} p<0,05
	Третья	1,010±0,022	21,59±4,04	59,88±6,10 ^{1,3}
	Четвертая	0,816±0,037 ^{1,2} t=4,4; p<0,001	27,95±5,09	49,47±5,20 ^{1,2,3,4}

Примечание: первая, третья группы – люминальный А подтип заболевания; вторая, четвертая группы – люминальный В подтип;

первая, вторая группы – получали деносуаб; третья, четвертая группы – золедроновую кислоту.

Различия статистически значимы при p<0,001–0,05

1 – значимость различий в сравнении референтными данными

2 – значимость различий в сравнении с пациентами с люминальным А подтипом

3 – значимость различий в сравнении с пациентами, получившими деносуаб

4 – значимость различий в сравнении с исходными данными

С учетом жалоб больных на боли в костях проведена оценка болевого синдрома на фоне остеомоделирующей терапии с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), по которой 0 баллов соответствует полному отсутствию боли, 10 баллов – нестерпимой боли. Установлены колебания показателей ВАШ в контрольных точках у пациенток всех четырех групп (табл. 2). В начале исследования (2017 г.) практически у всех больных наблюдалась явная тенденция к снижению болевого синдрома. Однако к концу наблюдений (2019 г.) в третьей группе на фоне продолжающейся терапии с применением золедроновой кислоты отмечено повторное нарастание болевого синдрома.

Таблица 2

Показатели болевого синдрома в контрольных точках исследования (шкала оценки ВАШ)

Группы больных	I Люминальный А		II Люминальный В	
	Деносуаб n=52		Золедроновая кислота n=50	
Этапы обследования				
2017 г.	7±3	7±3	8±1	7±2
2018 г.	5±2	6±3	6±2	5±4
2019 г.	4±3	3±5	7±3	4±4

Полученные результаты представляют особый интерес, поскольку костный мозг и кортикальный слой кости не имеют болевых рецепторов, поэтому боль может быть обусловлена либо изменениями в надкостнице, либо поражением окружающих тканей. С учетом выраженного снижения болевого синдрома, наблюдаемого во всех четырех группах, велика вероятность того, что патогенез боли никак не связан с костной тканью и требует дополнительного обследования пациенток с привлечением других специалистов (травматолога, терапевта и др.).

Выводы

Согласно полученным данным, деносуаб более эффективен для предотвращения остеопороза и нежелательных костных событий – формирования отдаленных метастазов и малотравматических переломов. В группах, получавших этот препарат в качестве остеомоделирующей терапии, был отмечен прирост МПК. Вместе с тем установленное в ходе исследования снижение уровня b-Cross laps в первой и второй группах, восстановление до референтного диапазона концентрации остеокальцина (от 15 нг/мл до 46 нг/мл), отсутствие отрицательной динамики в уровне маркера остеосинтеза PINP в указанных группах больных наряду с уменьшением у них болевого синдрома подтверждают снижение интенсивности процессов патологической резорбции костной ткани и активации процессов остеосинтеза.

У пациенток из третьей и четвертой групп, получающих золедроновую кислоту, результаты были скромнее: метаболические процессы активнее всего происходили в четвертой группе: отмечались статистически значимое снижение b-Cross laps и повышение концентрации PINP. Прироста МПК за время исследования у больных из обеих групп не наблюдалось.

При оценке выраженности болевого синдрома у больных в третьей группе прослеживается тенденция к рецидиву. Эту особенность можно связать с самой высокой частотой метастатических осложнений в рассматриваемой группе (в 15,4% наблюдений).

Резюмируя полученные данные, считаем, что проблема терапии остеопороза, в том числе на фоне адъювантной гормональной терапии, не теряет своей актуальности и требует продолжения исследований.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
2. Кит О.И., Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Новикова И.А., Златник Е.Ю., Ващенко Л.Н., Владимирова Л.Ю., Дженкова Е.А., Николаева Н.Н. Путь к персонифицированной тактике лечения больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 2017. Т. 63. № 5. С.719-723.
3. Рак молочной железы: клинические рекомендации. 2018. [Электронный ресурс]. URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_molochnoy_zhelezy_pr2018.pdf (дата обращения: 25.02.2021).
4. Confavreux C.B., Fontana A., Guastalla J.P., Munoz F., Brun J., Delmas P.D. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer

treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone*. 2007. vol. 41. no 3. P. 346-352. DOI: 10.1016/j.bone.2007.06.004.

5. Yap C.Y., Aw T.C. Bone Turnover Markers. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2010. vol. 19. no.3. P. 273-275. DOI: 10.1177/201010581001900315.

6. Колбин А.С., Курьлев А.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения деносумаба у пациентов, страдающих раком молочной железы с метастазами в кости // *Качественная Клиническая Практика*. 2015. № 1. С. 10-16.

7. Veidal S.S., Vassiliadis E., Bay-Jensen A.C., Tougas G., Vainer B., Karsdal M.A. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2010. vol. 3. no. 1. P. 5. DOI: 10.1186/1755-1536-3-5.

8. Kobayashi Y., Ochi M., Tokue A. Clinical usefulness of cross-linked N-telopeptide of type I collagen (NTx) as a bone metastatic marker in patients with prostate cancer--comparison with serum PICP, PINP and ICTP. *Hinyokika Kyo*. 2000. vol. 46. no. 12. P. 869-872.

9. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Ильин А.В., Драгунова Н.В., Колесникова С.Г., Бутрова С.А., Трошина Е.А. Возможности маркера костного обмена – остеокальцина для диагностики эндогенного гиперкортицизма и вторичного остеопороза // *Остеопороз и остеопатия*. 2011. № 2. С. 7-10.