

Эффективность золедроновой кислоты в профилактике костных метастазов у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы

Т.Н. Мусаев, Р.С. Зейналов, А.Х. Керимов, Ф.А. Гулиев, И.Н. Мусаев, А.М. Ализаде, О.В. Аджалов
Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджанская Республика

Контакты: Теймур Низамович Мусаев tey-musaev@yandex.ru

На основании анализа проведенного исследования установлено, что золедроновая кислота является эффективным препаратом в комплексной терапии местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ) и позволяет стабилизировать в течение длительного времени состояние костной ткани. Кроме того, подтверждена эффективность золедроновой кислоты в профилактике костных метастазов (КМ), а также в увеличении времени до появления первого КМ. Накопленный к настоящему времени опыт использования золедроновой кислоты при РПЖ позволяет рассматривать ее назначение как стандартную сопроводительную терапию.

Ключевые слова: рак предстательной железы, костные метастазы, гормональная терапия, золедроновая кислота

Efficacy of zoledronic acid in the prevention of bone metastases in patients with locally advanced prostate cancer

T.N. Musaev, R.S. Zeinalov, A.Kh. Kerimov, F.A. Guliev, I.N. Musaev, A.M. Alizade, O.V. Adzhalov
National Cancer Center, Baku, Azerbaijan Republic

The analysis of the performed study has established that zoledronic acid is an effective agent in multimodality therapy for locally advanced prostate cancer (PC) and allows long-term stabilization of bone tissue. In addition, there is evidence for the efficacy of zoledronic acid in preventing bone metastases (BM) and increasing the time to the first BM. The currently accumulated experience with zoledronic acid used in PC permits one to consider its use as standard concomitant therapy.

Key words: prostate cancer, bone metastases, hormone therapy, zoledronic acid

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает значительное место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. Ежегодно в мире выявляется до 600 тыс. случаев РПЖ, что составляет 10,2% всех онкологических патологий лиц мужского пола [1]. По данным разных авторов, доля РПЖ среди новообразований органов мочеполовой системы составляет от 32 до 40% и продолжает неуклонно возрастать [2]. По статистике, приводимой М.И. Давыдовым и Е.М. Аксель, среди стран СНГ минимальная доля РПЖ в Туркмении (1,2%), Таджикистане (1,9%) и Азербайджане (2,3% всех злокачественных новообразований у мужчин) [3]. Интенсивный показатель смертности в Азербайджанской республике в 1992 г. составил 1,15, в 1995 г. — 1,4 и в 1997 — 1,3 на 100 тыс. населения [4]. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения Азербайджанской Республики, по данным управления статистики Минздрава, доля РПЖ в 2009 г. составила 3,4%. Заболеваемость в 2009 г. на 100 тыс. населения составила 2,9, смертность — 2,3 и летальность — 40,5%. При этом из 235 пациентов, состоявших на учете в 2009 г., умерли

102 пациента. Из них 51 пациенту диагноз РПЖ был поставлен в течение последнего года.

По нашим данным, средний возраст заболевших РПЖ в Азербайджанской Республике равен 69 годам, а умерших от него — 70 лет. Несмотря на совершенствование методов ранней диагностики и внедрение в практику метода простатического специфического антигена (ПСА), число пациентов с запущенными формами заболевания остается высоким [5–7]. Длительное бессимптомное или малосимптомное течение, а также отсутствие скрининга РПЖ обуславливают тот факт, что у 65% пациентов диагностируется местно-распространенная или диссеминированная стадии. Кроме того, часть пациентов к моменту выявления у них РПЖ, имеют тяжелые сопутствующие заболевания в стадии субкомпенсации, что существенно снижает эффективность лечения и уровень качества жизни.

Основное место в лечении местно-распространенного РПЖ (МРРПЖ) принадлежит гормональной терапии (ГТ). Хроническая андрогенная супрессия может вызывать снижение минеральной

плотности костной ткани, тем самым потенцируя риск возникновения костных осложнений. Количество костных метастазов (КМ) служит прогностическим фактором, с которым связаны ограниченный ответ на андрогенную депривацию и плохой прогноз выживаемости [5, 6, 8]. Недавнее многоцентровое российское исследование, проведенное в 2002–2004 гг. 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].

Кости служат мишенью для метастазов РПЖ. Частота метастазирования в кости достигает 60% [9, 10]. Патологические процессы в скелете во многом определяют течение, эффективность лечения и исход заболевания. Наряду с этим костная система подвергается возрастным изменениям на протяжении жизни каждого человека. Совокупность физиологических и патологических процессов костной ткани — одна из составляющих клинической картины при МРРПЖ [11, 12].

Онкологи многих стран неоднократно сообщали об использовании бисфосфонатов в целях профилактики костных осложнений у больных МРРПЖ. Так, по данным Z. Kirkali, в 2006 г. проведено исследование на базе одного из университетов Турции, результаты которого показали, что медиана времени без костных осложнений в группе пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, была в 2 раза больше, чем в контрольной [13]. Ряд наблюдений позволяет обосновать возможность профилактического использования бисфосфонатов для предотвращения развития и прогрессирования КМ РПЖ. Так, в клеточных линиях РПЖ памидронат индуцирует гибель клеток рака, а золедроновая кислота ингибирует их рост [11]. Бисфосфонаты способны препятствовать адгезии опухолевых клеток к костному матриксу и снижать их инвазивный потенциал. Их применение уменьшало количество КМ у мышей с индуцированным РПЖ [11, 14].

Несомненно, для онкологов остается актуальной проблема профилактики КМ у пациентов с МРРПЖ.

Цель исследования — разработка схем лекарственной терапии и изучение роли бисфосфонатов IV поколения в профилактике КМ у пациентов с МРРПЖ, а также увеличение сроков до появления первых КМ.

Материалы и методы

Основу работы составил анализ результатов лечения 71 пациента с МРРПЖ, находившихся на лечении в клинике НЦО МЗ АР в период с января 2007 по июнь 2008 г. (период набора 1,5 года). Пациенты были разделены на 2 группы, которые в соответствии с проводимыми курсами терапии условно обозначены как GT-Zol и GT-kontr (контрольная). В 1-ю группу вошли 36 пациентов, которые получали ГТ в сочетании с золедроновой кислотой.

Вторую группу составили 35 пациентов с МРРПЖ, которые также получали ГТ, но без бисфосфонатов. Возраст пациентов колебался от 48 до 79 лет. У всех пациентов был гистологически верифицированный диагноз. У 27 пациентов определена стадия T3N0M0, у 18 — T3N1M0, у 16 — T4N0M0, у 10 пациентов — T4N1M0. По уровню ПСА в крови больные были распределены на 3 группы. В 1-ю группу включены 19 пациентов с уровнем ПСА от 4 до 50 нг/мл. Вторую группу составили 44 пациента с уровнем ПСА в крови от 51 до 150 нг/мл. В 3-ю группу включено 8 пациентов с уровнем ПСА 150 нг/мл. Состояние костного скелета всех пациентов на момент включения в исследование оценивалось с помощью остеосцинтиграфии. Соответственно критериям включения пациентов в протокол исследования ни у одного из пациентов на момент начала лечения не выявлено КМ. Пациенты проходили контрольное обследование каждый месяц. Контролировали уровень ПСА и щелочной фосфатазы (ЩФ), показатель кальция в крови (Ca^{2+}), а также проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза и рентгеноскопию органов грудной клетки. При наличии болевых симптомов проводилась контрольная остеосцинтиграфия. Ниже приводятся описание схем и режимы введения препаратов в обеих группах.

В группе GT-Zol:

- флутамид 250 мг по 1 табл 3 раза в день;
- гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней;
- золедронат 4 мг 1 раз в 30 дней.

В группе GT-kontr:

- флутамид 250 мг по 1 табл 3 раза в день;
- гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней.

В целях профилактики дисфункции печени использовали гепатопротекторы, которые назначали внутрь, 2 раза в день после еды.

Как видно из приведенных выше схем, все больные получали антиандроген — флутамид по 1 таблетке 3 раза в день и аналоги рилизинг-гормона — гозерелин по 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней. ГТ больным проводилась до нормализации биохимических показателей со стороны крови, в частности ПСА и тестостерона. При этом необходимо отметить, что у 12 (10%) пациентов после 3–6-месячного курса лечения развилась резистентность к препаратам данных схем. Все эти больные были переведены на монотерапию антиандрогенами. В данной ситуации нами использовался бикалутамид в дозе 150 мг 1 раз в день. В группе GT-Zol пациенты параллельно с ГТ получали золедроновую кислоту. Препарат вводили в дозе 4 мг в виде 15-минутной внутривенной инфузии 1 раз в 4 нед. Результаты оценивали после 8 введений на основании остеосцинтиграфического исследования, определения уровня ПСА, ЩФ и Ca^{2+} . Субъективный статус оценивался по 5-степенной системе, рекомен-

дованной ВОЗ, представляющей собой модифицированную шкалу критериев оценки физической активности Карновского.

Результаты исследования

Объективный эффект лечения констатирован у 71 пациента. У 32 (89%) пациентов группы GT-Zol уровень ПСА колебался от 4 до 50 нг/мл, а у остальных 4 (11%) пациентов, у которых ПСА изначально был > 150 нг/мл, зарегистрирован уровень < 100 нг/мл. В группе GT-kontr уровень ПСА < 50 нг/мл отмечен у 25(71%) пациентов, у 8(23%) пациентов уровень ПСА был < 100 нг/мл. У 2 (6%) пациентов этой же группы, у которых до начала лечения показатель ПСА был > 150 нг/мл, отмечен уровень < 120 нг/мл.

Параллельно с оценкой уровня ПСА изучалась динамика показателей ЩФ и Ca²⁺ в крови. У 35 (97%) пациентов группы GT-Zol на фоне проводимого лечения отмечалась стабилизация указанных показателей на протяжении всего периода наблюдения. Лишь у 1 (3%) пациента, у которого изначально были отмечены «отрицательные» прогностические факторы (уровень ПСА > 150 нг/мл и низкая дифференциация опухоли) отмечено повышение уровня ЩФ до 3000 ед/л. У этого же пациента наблюдалась гиперкальциемия с уровнем Ca²⁺ до 3,0 нмоль/л. В контрольной группе распределение пациентов по вышеуказанным признакам значительно отличалось от группы GT-Zol. Так, у 14 (40%) пациентов отмечалось повышение уровня ЩФ до 1000 ед/л, а у 8 (23%) пациентов зарегистрировано повышение до 1500 ед/л. Гиперкальциемия была выявлена у 5 (14,3%) пациентов, гипокальциемия отмечена у 3 (8,5%) пациентов. Необходимо подчеркнуть, что у этих же пациентов в последующем были выявлены КМ.

Основным моментом в исследовании было определение времени до появления первого КМ.

В процессе исследования выявление КМ и распространенность костного метастазирования осуществляли по классификации M.S. Soloway, разработанной на основе данных остеосцинтиграфии (табл 1).

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, у всех 36 (100%) пациентов группы GT-Zol в течение первых 4 мес не зарегистрировано ни одного КМ. В контрольной группе число пациентов с нормальной сканограммой уменьшилось на 9 (26%) и составило 26 (74%). Из 9 пациентов, у которых были зарегистрированы изменения, у 2 (6%) было отмечено < 6 метастазов в костях. У 3 (8,5%) пациентов сканограмма соответствовала 2 по классификации Soloway, а у 4 (11,5%) пациентов через 4 мес были выявлены КМ > 20 у каждого. При этом ни у одного из пациентов обеих групп не зарегистрировано поражения 75% ребер, позвонков и костей таза, что соответствует показателю 4.

Через 8 мес терапии число пациентов с нормальной сканограммой в группе GT-Zol составило 33 (91%). В этой же группе у 1 (3%) пациента через 6 мес лечения появились 2 КМ. Еще у 1 (3%) пациента показатель сканограммы соответствовал 2, а показатель сканограммы 4 отмечен лишь у 1 (3%) пациента. В контрольной группе число пациентов с нормальной сканограммой сократилось на 14% и составило 21 (60%). Увеличилось число пациентов с показателем сканограммы 1 с 6 до 8,5%, а число пациентов с показателем 2 при этом оставалось неизменным. Возросло также число наблюдений в группе с показателем 3 – 5 (14,5%) пациентов. Показатель сканограммы 4 отмечен у 3 (8,5%) пациентов. При этом важным остается тот факт, что у 1 из них уже через 6 мес было выявлено поражение более 75% ребер, поясничных позвонков и костей таза.

Особое внимание уделялось изучению медианы времени до появления первого КМ. Из вышеизложенного видно, что в группе GT-Zol КМ появились

Распространенность костного метастазирования по M. Soloway

Показатель по M. Soloway	Данные сцинтиграфии	Группа GT-Zol, число пациентов				Группа GT-kontr, число пациентов			
		Через 4 мес терапии		Через 8 мес терапии		Через 4 мес терапии		Через 8 мес терапии	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0	Нормальная сканограмма	36	100	33	91	26	74	21	60
1	КМ < 6	–	–	1	3	2	6	3	8,5
2	КМ от 6 до 20	–	–	1	3	3	8,5	3	8,5
3	КМ > 20, но меньше superscan	–	–	–	–	4	11,5	5	14,5
4	Поражение superscan более 75% ребер, позвонков и костей таза	–	–	1	3	–	–	3	8,5
Всего...		36	100	36	100	35	100	35	100

у лишь у 3 (9%) пациентов, а в группе GT-kontr КМ были выявлены у 14 (40%) пациентов. Время до появления первого КМ в группе GT-Zol составило 8, 10 и 11 мес соответственно, в контрольной группе — 3, 4, 6, и 7 мес. Необходимо отметить, что медиана времени вычислялась для каждой группы пациентов в отдельности.

Медиана времени в группе GT-Zol составила 9,66 мес. В группе GT-kontr этот показатель был равен 5,25 мес.

Заключение

Пациенты с МРРПЖ составляют группу риска развития КМ, последние вызывают боли, кроме того

потенцируют риск развития патологических переломов и компрессию спинного мозга, значительно ухудшая качество жизни.

Часть больных уже на момент установления диагноза имеют изменения структуры костной ткани. ГТ, которая является неотъемлемой частью терапии пациентов с МРРПЖ, в свою очередь, приводит к костной резорбции и усугубляет имеющиеся изменения минеральной плотности костной ткани.

У пациентов, которые с целью профилактики получали золедроновую кислоту параллельно с ГТ, в 3 раза увеличилась медиана времени до появления первого КМ, что является залогом благополучного результата лечения пациентов с МРРПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A., Tiwari R.C., Murray T. et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54(1):8–29.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 году. М., 2004.
3. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. М., 2003.
4. Мусаев Т.Н., Керимов А.Х., Ализаде А.М. Эффективность бисфосфонатов II поколения в лечении КМ РПЖ. *Georgian medical news* 2008; 11.
5. Карякин О.Б., Матвеев Б.П., Матвеев В.Б. и др. Зомета в терапии рака предстательной железы с метастатическим поражением костей на фоне андрогенной депривации (результаты Российского многоцентрового исследования). *Онкоурология* 2007;2:56–60.
6. Матвеев Б.П., Карякин О.Б., Матвеев В.Б. и др. Зомета в лечении больных распространенным раком предстательной железы (результаты Российского многоцентрового исследования). *Совр онкол* 2004;6(3):111–3.
7. Bogdanos J., Karamanolakis D., Tenta R. et al. Endocrine autocrine survival factor activity of bone micro-environment participates in the development of androgen ablation and chemotherapy refractoriness of prostate cancer metastasis on skeleton. *Endocr Relat Cancer* 2003;5.
8. Martel C.L., Gumerlock P.H., Meyers F.J., Lara P.N. Jr. Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2003;29(3):171–87.
9. 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.
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. Алиев Д.А. Бисфосфонаты в лечении костных метастазов. *Азерб журн онкол гематол* 2005;(1):5–17.
12. Keller E.T., Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. *J Cell Biochem* 2004;91:718–29.
13. Ziya Kirkali. Beyond Skeletal-Related Events. *Eur Urol* 2006;5:553–5.
14. Saad F., Schulman C.C. Role of bisphosphonates in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:26–34.