

П.В. Глыбочко,
д.м.н., член-корр. РАМН, профессор,
ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Г. Аляев,
д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, заслуженный
деятель науки РФ, директор НИИ уронефрологии
и репродуктивного здоровья человека, заведующий
кафедрой урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.З. Винаров,
д.м.н., заместитель директора по научной работе
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья
человека, профессор кафедры урологии
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Ю.Л. Демидко,
д.м.н., заведующий кабинетом уродинамической
диагностики университетской клинической больницы
№ 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

О.В. Зеленова,
к.м.н., доцент, заведующая учебной частью
кафедры организации лекарственного обеспечения и
фармакоэкономики Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

P.V. Glybochko,
MD, corresp. member of RAMS, prof.,
rector of the First MSMU named after I.M. Sechenov

Yu.G. Alyaev,
MD, corresp. member of RAMS, prof., honored scientist
of RF, director of the Research centre of uronephrology
and reproductive health, head of the chair of urology
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

A.Z. Vinarov,
MD, deputy director for scientific work of the Research
centre of uronephrology and reproductive health,
prof. of the chair of urology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

Yu.L. Demidko,
MD, head of the cabinet of urodynamic diagnosis
(University Hospital № 2) of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

O.V. Zelenova,
PhD, lecturer, head of the depot of the chair
of organization of drug supply and pharmacoeconomics
of the First MSMU named after I.M. Sechenov

КОСТНЫЙ ОБМЕН И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ И ДИССЕМИНИРОВАННОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ

BONE METABOLISM AND EFFICACY OF THE ZOLEDRONIC ACID IN LOCALLY ADVANCED AND DISSEMINATED PROSTATE CANCER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Зиновьевич Винаров, профессор кафедры урологии
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1 (Клиника урологии, 1 этаж)
Телефон: 8 (499) 248-72-66
E-mail: avinarov@mail.ru

Аннотация. Данная статья посвящена изучению костного обмена при местнораспространенном раке простаты.

Annotation. This article deals with the problem of bone metabolism in the case of locally advanced prostate cancer.

Ключевые слова. Костный обмен, рак простаты.

Key words. Bone metabolism, prostate cancer.

К настоящему времени отмечено увеличение заболеваемости раком предстательной железы. Это обусловлено успехами ранней диагностики, а также влиянием таких факторов, как старение, наличие рака простаты у родственников, несбалансированное питание.

Злокачественные опухоли нередко сопровождаются поражением костей и нарушением минерального обмена, болью, патологическими переломами и гиперкальциемией.

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 неблагоприятное влияние на костную ткань максимальной андрогенной блокады [1, 2]. В большинстве случаев прогрессирование рака предстательной железы проявляется метастазированием в кости. Это обусловлено анатомическими взаимоотношениями сосудистой системы простаты и скелета, а также биологическими свойствами клеток рака простаты [3]. Известно, что усиление резорбции костной ткани на фоне МАБ приводит к возникновению новых и прогрессии уже имеющихся костных метастазов [4, 5].

Распространение метастатических клеток рака простаты в костную ткань напрямую связано с активностью ее резорбции [6, 7, 8]. Бисфосфонаты — ингибиторы костного обмена, известны достаточно давно (с 1856 г.), однако появление высокоэффективных и безопасных препаратов позволило эффективно влиять на процессы физиологического и патологического 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 цикличностью. Кость формируется клетками мезенхимального происхождения — остеобластами, синтезирующими и секретирующими органический матрикс. Резорбция кости осуществляется остеокластами, являющимися многоядерными клетками, формирующимися изначально из гематopoэтических 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 под-

вергается приблизительно 10–15% всей костной поверхности.

С целью уточнения состояния костного обмена исследовали маркеры костного обмена (остеокальцина 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 характера влияния различных факторов на состояние костного обмена больных раком простаты мы обследовали 104 больных местнораспространенным и 85 диссеминированным раком простаты. Возраст больных первой группы составил 68 (55–82) лет¹, второй — 67 (53–79) лет. Значимой разницы между группами по данному показателю не выявлено ($p=0,4$)².

Высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 13 (12,5%), умеренно-дифференцированная — у 80 (76,9%), низкодифференцированная — у 11 (10,6%) больных местнораспространенным раком простаты. При метастатическом раке высокодифференцированная аденокарцинома выявлена у 4 (4,7%), умереннодифференцированная — у 51 (60,0%), а низкодифференцированная — у 30 (35,3%) больных. При наличии метастатического поражения костей преобладали низкодифференцированные формы опухоли ($p=0,001$)³.

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

Уровень простатического специфического антигена при местном процессе составил 3,0 (0,01–96,5) нг/мл, при метастатическом — 35 (0,1–338) нг/мл. Стабилизация опухолевого процесса на фоне гормональной терапии в первой группе была у 57 (54,8%), прогрессирование — у 47 (45,2%) больных. При диссеминированном раке стабилизация была у 16 (18,8%), а прогрессирование — у 69 (91,2%). Таким образом, 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 20,3 (9,6–52,0) нг/мл⁴, β -cross-laps — 0,44 (0,12–

¹ Указана медиана — 5 и 95 перцентиль.

² При сравнении групп применен критерий Манна–Уитни.

³ Применен критерий хи-квадрат.

⁴ Норма остеокальцина для мужчин (51–71 лет) <26,3 нг/мл.

1,41) нг/мл⁵. При метастатическом поражении костей маркеры составили соответственно 25,3 (8,4–89,8) нг/мл и 0,71 (0,16–2,3) нг/мл. Показатели находились в пределах нормальных значений или были повышены.

Частота повышения остеокальцина при местнораспространенном раке простаты составила 24%, маркера резорбции — 70%. При диссеминированном раке — 43 и 87% соответственно. В отсутствии метастатического поражения костей отмечена значимая корреляция между маркерами синтеза и резорбции костной ткани ($r=0,753$, $p=0,001$)⁶. При метастазах рака простаты в скелет также отмечена значимая корреляция ($r=0,811$, $p=0,001$), 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 ($r=0,479$, $p=0,001$). У больных с метастазами рака простаты в кости такой связи не выявлено ($r=0,079$, $p=0,628$). При этом в обеих группах с возрастом отмечено постепенное увеличение количества больных с признаками повышения костной резорбции.

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 ЛГ–РГ — 71%, при хирургической кастрации — 83%. У больных диссеминированным раком простаты повышенный уровень β -cross-laps выявлен в 81% случаев при медикаментозной кастрации и в 100% при орхидэктомии.

Не выявлено корреляции между продолжительностью гормональной терапии и уровнем маркера костной резорбции ни при местном ($r=0,134$, $p=0,331$), ни при диссеминированном раке простаты ($r=0,003$, $p=0,98$).

Основным проявлением повышения интенсивности костного обмена у больных раком простаты в отсутствии метастазов было снижение МПКТ⁷. Так, при нормальном показателе маркера костной резорбции нормальная МПКТ позвоночника выявлена у 75% больных, остеопения — у 12,5%, остеопороз — у 12,5%. При повышении маркера костной резорбции нормальная и повышенная плотность позвоночника выявлена у 56,0%, остеопения — у 24,0%, остеопороз — у 20,0%.

По данным литературы, частота поражения костей скелета при раке простаты составляет 65–80%.

Мы сравнили интенсивность костного обмена с числом метастатических очагов⁸.

Выявлена незначимая корреляция между маркерами синтеза и резорбции кости при числе очагов поражения до 6 ($r=0,440$, $p=0,052$). При выявлении по данным остеосцинтиграфии от 6 до 20 очагов корреляция была значимой ($r=0,565$, $p=0,012$), 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 сегодняшний день 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, сокращения 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 неметастатическим раком простаты на фоне антиандрогенов.

Мы применили золедроновую кислоту у 72 больных раком простаты. У 24 больных местнораспространенным раком применение бисфосфонатов сопровождалось незначимым снижением уровня остеокальцина ($p=0,424$)⁹. Применение золедроновой кислоты вызвало значимое снижение уровня костной резорбции по сравнению с исходными данными ($p=0,01$).

У 48 больных диссеминированным раком простаты отмечено значимое снижение уровня остеокальцина по сравнению с исходными показателями ($p=0,005$). Отмечено снижение уровня маркера костной резорбции по сравнению с исходными данными ($p=0,002$). Различная реакция составляющих

⁵ Норма β -cross-laps для мужчин (51–71 лет) $< 0,3$ нг/мл.

⁶ Здесь и далее применен критерий корреляции Пирсона.

⁷ Минеральная плотность костной ткани.

⁸ По классификации Solovay.

⁹ Здесь и далее при сравнении показателей на фоне лечения золедроновой кислотой применен тест Крускала–Уоллиса.

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 ($p=0,39$).

При нормальном исходном уровне маркера костной резорбции выживаемость больных с метастазами была достоверно ниже ($p=0,001$), чем при повышенном. Этот факт может быть доказательством того, что повышение костного обмена может носить защитный, компенсаторный характер.

Снижение интенсивности костной резорбции, которое достигается применением золедроновой кислоты, сопровождается повышением выживаемости больных диссеминированным раком простаты ($p=0,53$).

Возможность антирезорбтивной терапии бисфосфонатами и контроль ее эффективности становится жизненно необходимым с применением всех доступных способов лучевой и лабораторной диагностики состояния костного обмена у больных местнораспространенным и диссеминированным раком простаты.

Список литературы

1. 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. — Vol. 67(1). — P. 152–155.
2. Preston D.M., Torr  ns J.I., 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. — Vol. 5(4). — P. 304–310.
3. Мoiseenko B.M. Паллиативное лечение больных солидными опухолями с метастатическим поражением костей. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. — СПб., 2004.
4. Orwoll E.S., Klein R.F. Osteoporosis in men // *Endocr. Rev.* — 1995. — Vol. 16(1). — P. 87–116.
5. Eastham J.A. Bone health in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *J. Urol.* — 2007. — Vol. 177(1). — P. 17–24.
6. 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. — Vol. 13(1). — P. 41–49.
7. Clarke N.W., McClure J., George N.J. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer // *Br. J. Urol.* — 1991. — Vol. — 68(1). — P. 74–80.
8. 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. — Vol. 168(3). — P. 1005–1007.