

А.Г. Дедков, Б.В. Максименко, С.І. Коровін, С.І. Бойчук, В.Ю. Костюк

Сучасні підходи до антирезорбтивної терапії при метастатичному ураженні кісток (огляд літератури)

Національний інститут раку, Київ

Одержано 25.06.2018

Прийнято до друку 13.07.2018

Мета роботи — оцінити вплив антирезорбтивних препаратів на частоту виникнення кісткових подій при порівнянні результатів застосування деносумабу та золедронової кислоти, використовуючи дані сучасних рандомізованих досліджень. Проаналізовано статті в базах даних PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science з січня 2012 р. до березня 2018 р. В огляд літератури включено результати досліджень, у яких порівнювали вплив застосування деносумабу та золедронової кислоти при кісткових метастазах різних гістологічних форм пухлин. Загальна кількість залучених пацієнтів становила 11 087, з них 5551 хворий отримував терапію деносумабом, а 5536 — золедроновою кислотою. За результатами представлених досліджень, застосування деносумабу порівняно із золедроновою кислотою дозволяє достовірно знизити ризик кісткових подій у пацієнтів із метастатичним ураженням кісток незалежно від гістологічного типу пухлини, а це сприяло підвищенню якості життя та загальної виживаності.

Ключові слова: кісткові метастази; деносумаб; золедронна кислота; кісткові події.

ВСТУП

Метастази в кістках скелета найчастіше виявляють при злоякісних новоутвореннях грудної, передміхурової залози, легень, нирки та м'язової хворобі. Окрім основного спеціального лікування кісткових метастазів, додаткове призначення антирезорбтивних препаратів дозволяє покращити результати лікування та якість життя хворих.

Ураження кісток як літичного, так і бластичного типу можуть призводити до кісткових подій. Термін «кісткові події» використовують для об'єднання найбільш поширених ускладнень, пов'язаних з ними, а це: патологічні переломи, що потребують застосування променевої терапії, патологічні переломи, що потребують хірургічного лікування, компресія спинного мозку та гіперкальціємія [1]. Метастази в кістки є несприятливою прогностичною ознакою, що проявляється, зокрема, зниженням загальної виживаності: однорічна виживаність хворих на рак легень досягає 10%, на рак грудної залози — до 50% [2–4], а кісткові події ще більше знижують загальну виживаність та призводять до погіршення якості життя хворих [5, 6]. У хворих на рак грудної залози у більшості випадків (75–80%) кісткові метастази мають літичний характер. При остеолітичних метастазах руйнування кістки опосередковується остеокластами, а не пухлинними клітинами, проте фактори, що визначають активацію остеокластів, залежать від типу пухлини. Так, для м'язової хвороби основними кандидатами є інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, запальний білок макрофагів 1 α та RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), а для раку грудної залози — паратиреоїдний гормоноподібний білок, фактор, який стимулює утворення остеокластів. Паратиреоїдний гормоноподібний білок і паратиреоїдний гормон зв'язують один рецептор (PTHr1) та індують експресію RANKL на стромальних клітинах кісткового мозку [7].

Золотим стандартом антирезорбтивної терапії вважається застосування бісфосфонатів — препаратів групи структурних аналогів пірофосфатів, які знижують інтенсивність кісткової резорбції шляхом інгібування впливу на остеокласти, пригнічуючи адгезію пухлинних клітин, індують апоптоз остеокластів та сприяють мінералізації кісток шляхом впливу на активність фарнезилпірофосфатсинтетази [10, 11]. Останніми роками в клінічну практику широко впроваджується деносумаб, який є повністю людським моноклональним антитілом до RANKL — ключового фактора диференціювання та активації остеокластів.

Деносумаб зв'язує RANKL, розриваючи ланцюг RANKL-RANK, і як результат — інгібує утворення остеокластів через ядерні фактори — κ B та c-Jun N-кінцеві кінази [8, 9]. Застосування деносумабу дозволяє знизити активність остеокластів та кісткову резорбцію [12–14]. Уже опубліковано низку досліджень II фази, у яких доведено кращі результати застосування деносумабу у запобіганні кістковим подіям у хворих із метастазами в кістках порівняно з бісфосфонатами [15, 16].

Мета дослідження — оцінити вплив антирезорбтивних препаратів на частоту виникнення кісткових подій при порівнянні результатів застосування деносумабу та золедронової кислоти, використовуючи дані сучасних рандомізованих досліджень.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано англійські статті в базах даних PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science до березня 2018 р.

Включено в метааналіз дослідження, які відповідали таким критеріям:

- рандомізовані дослідження, результати яких опубліковано за останні 6 років;
- інформація про розвиток кісткових подій у пацієнтів з метастазами в кістках, порівняння результатів застосування деносумабу та золедронової кислоти;
- дослідження за участі значної кількості пацієнтів, інформація про частоту кісткових подій та відповідна інформація для оцінки відношення ризиків (HR) і 95% довірчого інтервалу (ДІ).

У метааналіз [17–20] включено 4 дослідження, сумарна кількість залучених пацієнтів становила 11 087, з них 5551 хворий отримував терапію деносумабом, а 5536 — золедроновою кислотою (табл. 1, 2).

Таблиця 1. Характеристика досліджень, включених у метааналіз

Дослідники	Країна проведення	Рік	Нозологічна одиниця	Кількість пацієнтів (деносумаб/золедронна кислота)	Режим терапії
A. Lipton et al. [18]	Міжнародне	2016	РГЗ/РПЗ* та інші солідні пухлини	5543 (2775/2768)	Деносумаб 120 мг або золедронна кислота
M. Martin et al. [19]	Іспанія	2012	РГЗ	2046 (1026/1020)	золедронна кислота
D. Henry et al. [17]	Міжнародне	2014	Солідні пухлини	1597 (800/797)	4 мг кожні 4 тиж
M.R. Smith et al. [20]	США	2015	РПЗ	1901 (950/951)	

*РГЗ — рак грудної залози; РПЗ — рак передміхурової залози.

Таблиця 2. Узагальнені результати досліджень

Дослідники	Кількість перших кісткових подій залежно від препарату, %		HR виникнення першої кісткової події (95% ДІ)	Значення р
	Золедронова кислота	Деносу-маб		
A. Lipton et al. [18]	37,4	32,0	0,82 (0,75–0,89)	p<0,0001
M. Martin et al. [19]	36,4	30,7	0,82 (0,70–0,95)	p=0,007
D. Henry et al. [17]	40,5	34,1	81 (0,68–0,96)	p=0,017
M.R. Smith et al. [20]	30,4	25,3	0,78 (0,66–0,93)	p=0,005

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

A. Lipton та співавтори (2016 р.) у своєму дослідженні дійшли висновку, що деносуаб порівняно із золедроновою кислотою знижує ризик першої кісткової події на 18% (p<0,01). Водночас для хворих із кістковими подіями в анамнезі на 16% (p=0,01) знижує ризик розвитку наступної кісткової події незалежно від типу пухлинного процесу [18].

Дослідження M. Martin та співавторів (2012 р.) показало, що у хворих, які отримували деносуаб, кісткові події діагностовано у 31%, а в групі пацієнтів, які отримували золедронову кислоту, — у 36% випадків (p=0,006). Отримували перший курс променевої терапії на кістки 12% (n=123) з деносуабом та 16% (n=162) — із золедроновою кислотою. Деносуаб збільшує час до першого курсу променевої терапії з приводу кісткових подій на 26% порівняно із золедроновою кислотою (HR 0,74; 95% ДІ 0,59–0,94; p=0,012) та до першого випадку кісткових подій або гіпокальціємії на 18% (HR 0,82; 95% ДІ 0,70–0,95; p=0,007). Хворі, які отримували деносуаб, відзначали підвищення якості життя у зв'язку зі зниженням больової симптоматики порівняно з групою золедронової кислоти на 10% за візуально-аналоговою шкалою [19].

У дослідженні, опублікованому D. Henry та співавторами (2014 р.), доведено, що при застосуванні деносуабу медіана часу до першої кісткової події становила 21,4 міс (95% ДІ 15,7–верхня межа не досягнута) та 15,4 міс (95% ДІ 11,9–19,2) для пацієнтів, які отримували золедронову кислоту (HR 0,81; 95% ДІ 0,68–0,96; p=0,017). Так, за 6 міс спостереження виявлено 19% зниження вірогідності кісткових подій. Оцінювали зниження ризику для множинних кісткових подій, що становило 15% у групі деносуабу (328 випадків) порівняно із золедроновою кислотою (374 випадки) (відносний ризик (RR) 0,85; 95% ДІ 0,72–1,00; p=0,048) [17].

M.R. Smith та співавтори у 2015 р. за результатами дослідження довели, що лікування деносуабом знижує ризик розвитку як першої кісткової події (HR 0,78; 95% ДІ 0,66–0,93; p=0,005), так першої і наступних кісткових подій (RR 0,78; 95% ДІ 0,65–0,92; p=0,004) порівняно із золедроновою кислотою на 22% [20].

ВИСНОВКИ

Дані усіх досліджень, включених у метааналіз, показали, що застосування деносуабу порівняно із золедроновою кислотою дозволяє достовірно знизити ризик кісткових подій у пацієнтів з метастатичним ураженням незалежно від гістологічного типу пухлини та підвищити якість життя і загальну виживаність [21, 22].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Coleman R.E. (1997) Skeletal complications of malignancy. *Cancer*, 80: 1588e94.
- Langer C., Hirsh V. (2010) Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer*, 67: 4e11.
- Svensson E., Christiansen C.F., Ulrichsen S.P. et al. (2017) Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. *BMJ Open*, 7: e016022.
- Coleman R.E. (2006) Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin. Cancer Res.*, 12(Suppl. 20): 6243s–6249s.
- Oefelein M.G., Ricchiuti V., Conrad W. et al. (2002) Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J. Urol.*, 168: 1005–1007.

- Saad F., Lipton A., Cook R. et al. (2007) Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110: 1860–1867.
- Roodman G.D. (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N. Engl. J. Med.*, 350: 1655–1664.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2016) Denosumab (Xgeva) Source Ottawa (ON) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121111>).
- Roelofs A.J., Thompson K., Ebetino F.H. et al. (2010) Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr. Pharm. Des.*, 16: 2950–2960.
- Insalaco L., Di Gaudio F., Terrasi M. et al. (2012) Analysis of molecular mechanisms and anti-tumoural effects of zoledronic acid in breast cancer cells. *J. Cell. Mol. Med.*, 16(9): 2186–2195.
- Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M. et al. (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*, 98: 1735–1744.
- Lipton A., Goessl C. (2011) Clinical development of anti-RANKL therapies for treatment and prevention of bone metastasis. *Bone*, 48: 96–99.
- Buckley K.A., Fraser W.D. (2003) Receptor activator for nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin: regulators of bone physiology and immune responses/potential therapeutic agents and biochemical markers. *Ann. Clin. Biochem.*, 39(Pt6): 551–556.
- Brown J.E., Coleman R.E. (2012) Denosumab in patients with cancer — a surgical strike against the osteoclast. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 9: 110–118.
- Fizazi K., Lipton A., Mariette X et al. (2009) Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasm after intravenous bisphosphonates. *J. Clin. Oncol.*, 27: 1564–1571.
- Lipton A., Steger G.G., Figueroa J. et al. (2008) Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin. Cancer Res.*, 14: 6690–6699.
- Henry D., Vadhan-Raj S., Hirsh V. et al. (2014) Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*, 22: 679.
- Lipton A., Fizazi K., Stopeck A.T. (2016) Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur. J. Cancer*, 53: 75–83.
- Martin M., Bell R., Bourgeois H. et al. (2012) Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin. Cancer Res.*, 18: 4841–4849.
- Smith M.R., Coleman R.E., Klotz L. et al. (2015) Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann. Oncol.*, 26: 368–374.
- Udagawa H., Niho S., Kiritani K. et al. (2017) Impact of denosumab use on the survival of untreated non-squamous non-small cell lung cancer patients with bone metastases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 143(6): 1075–1082.
- Mundy G.R. (2002) Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Cancer*, 2: 584–593.

Современные подходы к антирезорбтивной терапии при метастатическом поражении костей (обзор литературы)

A.G. Dedkov, B.V. Maksimenko, S.I. Korovin, S.I. Boichuk, V.Yu. Kostjuk

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Цель работы — оценить влияние антирезорбтивных препаратов на частоту возникновения костных событий при сравнении результатов применения деносуаба и золедроновой кислоты, используя данные современных рандомизированных исследований. Проанализированы статьи в базах данных PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science с января 2012 г. до марта 2018 г. В обзор литературы включены результаты исследований, в которых сравнивали влияние применения деносуаба и золедроновой кислоты при костных метастазах различных гистологических форм опухолей. Общее количество вовлеченных пациентов составило 11 087, из них 5551 больной получал терапию деносуабом, а 5536 — золедроновой кислотой. По результатам представленных исследований, применение деносуаба по сравнению с золедроновой кислотой позволяет достоверно снизить риск костных событий у пациентов с метастатическим поражением костей независимо от гистологического типа опухоли, а это способствует повышению качества жизни и общей выживаемости.

Ключевые слова: костные метастазы; деносуаб; золедроновая кислота; костные события.

Modern approaches to antiresorptive therapy for metastatic bone defeat (review of literature)

A.G. Dedkov, B.V. Maksymenko, S.I. Korovin, S.I. Boichuk, V.Y. Kostjuk

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The purpose was to evaluate the effect of antiresorptive drugs on the incidence of skeletal related events on the example of comparing the treatment results of denosumab and zoledronic

acid using the results of modern randomized trials. The articles were analyzed in PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, databases from January 2012 to March 2018. Were included the results of four studies comparing the impact of the use of denosumab and zoledronic acid in bone metastases of various histological forms of tumors. The total number of patients was 11 087 of which 5551 patients received therapy with denosumab, and 5536 — with zoledronic acid. According to the results of the presented studies, the use of denosumab compared with zoledronic acid significantly reduces the risk of skeletal related events in patients with metastatic bone defect, regardless of the type of tumor, which in turn improves the quality of life and overall survival.

Key words: bone metastases; denosumab; zoledronic acid; skeletal related events.

Адреса:
Дедков Анатолій Григорович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: an.dedkov@gmail.com

Correspondence:
Dedkov Anatoliy
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
E-mail: an.dedkov@gmail.com