

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор, А.Н. Дубинина, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Костные метастазы рака предстательной железы: патогенез, диагностика, лечение

Осложнения и смертность больных от рака предстательной железы (РПЖ) в значительной мере определяются нарушением костного обмена вследствие остеогенного метастазирования. Практически у 90% больных, причиной смерти которых является РПЖ, обнаруживаются костные метастазы, ведущие к снижению стабильности кости. При данном заболевании в типичных случаях процесс метастазирования охватывает вначале регионарные лимфоузлы, а затем скелет. Только в 10% случаев при выявлении метастазов РПЖ в различных органах параллельно не выявляется метастатическое поражение костей. Почему РПЖ после распространения в регионарные лимфоузлы метастазирует преимущественно в кости, остается неясным. На этот счет выдвинута новая гипотеза, согласно которой костная ткань «возвращает» диссеминированные раковые клетки из сосудов в свои ниши.



А.С. Переверзев

Известно, что в костном скелете здорового организма непрерывно происходят процессы его обновления и перестройки, именуемые ремоделированием. Функционирование костной системы осуществляется с участием остеокластов (обуславливают резорбцию костной ткани), образуемых из стволовых гемопоэтических клеток. Формируют кость остеобласты, которые дифференцируются из мезенхимальных стволовых клеток.

Известно, что состояние костной ткани зависит от баланса между взаимосвязанными процессами — резорбцией, осуществляемой остеокластами, и восстановлением кости с участием остеобластов. Ремоделирование кости остается в стабильном состоянии, пока эти два процесса дополняют друг друга.

Многочисленные клинические наблюдения убедительно свидетельствуют о значительном возрастном снижении минеральной плотности костной ткани, что у мужчин напрямую связано с дефицитом тестостерона. Следует отметить, что проведение андрогендепривационной терапии (АДТ) при метастатическом РП усугубляет остеопоротический процесс. Не удивительно, что при таком двойном влиянии на костную ткань у больных РПЖ имеет место повышенный риск развития неблагоприятных событий, связанных с ее поражением. Остеопороз и возможные последующие переломы являются опасными осложнениями длительной тестостероновой недостаточности в рамках проводимого лечения пациентов с РПЖ.

В настоящее время очевидно, что прогрессирование РПЖ ассоциируется с нарушением целостности костей (рис. 1).

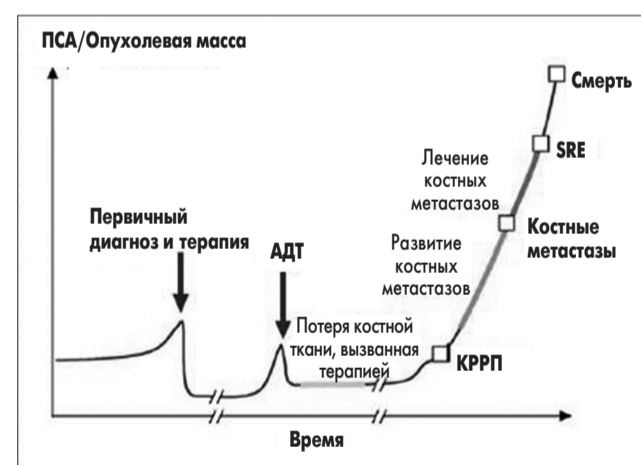


Рис. 1. Прогрессирование РПЖ и состояние костной ткани

О высоком риске костного метастазирования РПЖ свидетельствуют:

- показатель по шкале Глисона 8–10 баллов;
- наличие лимфогенных метастазов;
- уровень простатспецифического антигена (ПСА) >20 нг/мл на момент постановки диагноза.

Поскольку скелет относится к предпочтительному региону метастазирования РПЖ, выявлению костных метастазов уделяется особое значение. Вероятность их развития у пациента оценивается ориентировочно на основании лабораторных, морфологических сведений, распространенности РПЖ и составляет:

- при уровне сывороточного ПСА >20 нг/мл — около 16%;
- в случае локально прогрессирующего РПЖ (стадия T₃ или T₄) — 47–52%;
- при показателях по шкале Глисона ≥7 баллов — 35–40%;

- при наличии боли в костях — более 80%;
- в случае неожиданного подъема или высокого уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови — более 60%.

Следует подчеркнуть, что наличие одного или нескольких отмеченных факторов риска у больного определяет необходимость проведения скинтиграфии костного скелета.

С появлением костных метастазов ассоциируются такие осложнения, как переломы, компрессия костного мозга, выраженные боли, приводящие к отчетливому снижению качества жизни больного, полной его зависимости от окружающих и существенным финансовым тратам. Так, перелом шейки бедренной кости приводит к летальному исходу в течение года у 30% пациентов.

Проведенное в Нидерландах исследование показало, что стоимость годового лечения одного больного РПЖ с костными метастазами повышается вдвое (13 тыс. евро против 7 тыс. евро), если возникают скелетобусловленные осложнения.

Патогенез

В патологическом процессе костного метастазирования ведущую роль играет анатомическая взаимосвязь венозного сплетения предстательной железы с костями таза, позвоночником и костномозговым пространством позвонков. При метастатическом процессе раковые клетки перемещаются от первичной опухоли в лимфатическую систему.

Одним из первых шагов к метастазированию большинства опухолей является эпителиально-мезенхимальная трансформация. Эпителиальные опухолевые клетки обладают способностью мигрировать, обеспечивая инвазивность опухолевого роста. После выхода из клеточного клона и проникновения в циркуляторное русло они прикрепляются к эндотелиальным клеткам в костном мозге. Процессу «возвращения» раковых клеток в кость способствует множественное взаимодействие хемокинов с их рецепторами.

Таким образом, метастазирование РПЖ в кости — это многоэтапный последовательный процесс, который характеризуется снижением межклеточного сцепления, миграцией клеток, ангиогенезом, интраваскулярной выживаемостью раковых клеток в циркулирующей крови, временной приостановкой роста с последующей экстравазацией и разрушением кости (рис. 2).

В процессе метастазирования происходит вытеснение нормальных клеток, что приводит к нарушению взаимоотношений между остеокластами и остеобластами.

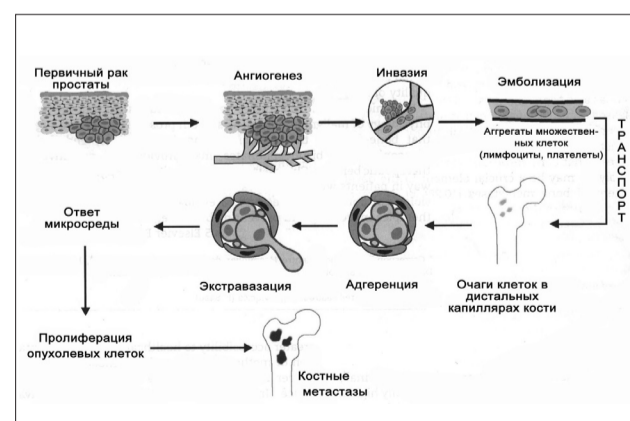


Рис. 2. Поэтапный механизм метастазирования опухолевых клеток в кости

Теоретически процессу распространения раковых клеток способствует ретроградный ток из первичной опухоли предстательной железы в нижние позвонки. В настоящее время концепция взаимодействия раковых клеток с костным мозгом дополнена открытием вырабатываемых раковыми клетками субстанций, таких как паратгормонзависимый пептид (PTHrP), простагландин E и другие факторы, которые могут стимулировать рост опухоли в костномозговом канале посредством аутокринных и паракринных механизмов, а также путем стимуляции остеокластов. Помимо этого, клетки РПЖ вырабатывают факторы роста, которые вызывают образование остеобластов костной ткани (остеобластическую реакцию) вместо остеолита. Считается, что системно и местно вырабатываемый инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) оказывает защитное действие на клетки РПЖ при метастазах в кости. Остеобласты и вырабатываемые остеобластами факторы роста, такие как ИФР-1 и трансформирующий фактор роста β₁, ингибируют индуцированный химиотерапией апоптоз клеток РПЖ, что приводит к устойчивому к химиотерапии росту опухоли in vitro.

Исследования последних лет ознаменовались новыми открытиями в патогенезе костного метастазирования РПЖ. Недавно был обнаружен лиганд RANK (рецептора-активатора ядерного фактора каппа В), который является основным посредником в нормальных процессах ремоделирования кости и, соответственно, участвует в патогенезе разрушения костной ткани, а также в процессе возникновения в ней новых метастазов.

В нормальных условиях формирование, функционирование и выживание остеокластов регулируются рядом предикторов, относящихся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), которые либо препятствуют, либо стимулируют активность остеокластов. Эти факторы составляют молекулярную триаду, принимающую участие в регулировании как нормального, так и патологического метаболизма костной ткани: RANK, RANK-лиганд и остеопротегерин (ОПГ), эндогенный ложный рецептор для RANK-лиганда.

RANK — трансмембранный сигнальный рецептор, экспрессируемый на клетках предшественников остеокластов и на активированных остеокластах. RANK-лиганд является важным медиатором формирования, функционирования и выживания остеокластов. Он экспрессируется остеобластами и стромальными клетками кости, путем связывания с RANK стимулирует предшественников остеокластов к формированию и дифференцировке в активированные остеокласты. Таким образом RANK-лиганд стимулирует костную резорбцию. Остеокластогенез и костная резорбция с участием остеокластов осуществляются в результате связывания RANK-лиганда с его рецептором, экспрессируемым остеокластами на своей мембране.

Остеопротегерин секретируется остеобластами. Действуя в качестве ложного рецептора для RANK-лиганда, ОПГ ингибирует связывание RANK-лиганда с RANK, а также уменьшает период полураспада связанного с мембраной RANK-лиганда. Таким образом ОПГ блокирует дифференцировку остеокластов, ускоряет апоптоз активированных остеокластов и снижает уровень сцепления остеокластов с поверхностью кости, в результате чего наблюдается эффект уменьшения деятельности остеокластов. Нарушение равновесия между противоположными действиями RANK-лиганда и ОПГ, как и нормального соотношения процессов резорбции и формирования костной ткани, приводит

к изменению структуры последней. Ряд патологических состояний с высокими показателями костной резорбции ассоциируется с повышенной экспрессией RANK-лиганда и снижением экспрессии ОПГ.

Процесс роста опухоли характеризуется тем, что по мере разрушения кости раковые клетки секретируют факторы роста, которые стимулируют остеобласты к продуцированию и высвобождению RANK-лиганда, активации остеокластов и приводят к резорбции кости. Костные метастазы изменяют костную резорбцию путем повышения экспрессии RANK-лиганда, который подавляет эффект нейтрализации ОПГ. Костная резорбция усиливается вследствие высвобождения различных костных факторов роста, продуцируемых остеокластами, такими как TGF β и FGF, которые способствуют дальнейшему росту опухоли и ускорению процесса костной резорбции (рис. 3).

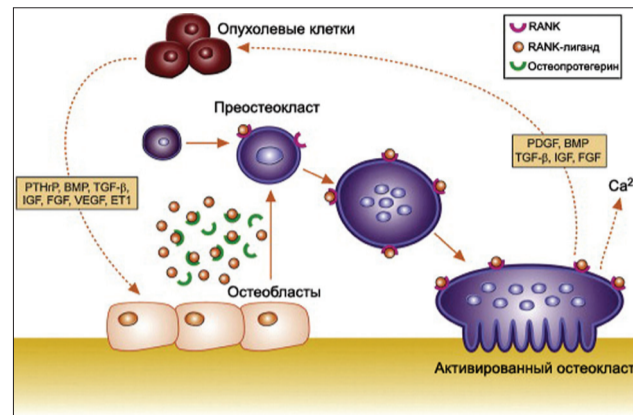


Рис. 3. RANK-лиганд способствует росту опухоли и костной резорбции (G.D. Roodman, 2004)

Негативно влияет на прочность костной ткани применение АДТ, что также может быть обусловлено избыточной продукцией RANK-лиганда. Уменьшение концентрации уровня сывороточного тестостерона негативно соотносится с уровнем растворимого RANK-лиганда, что свидетельствует о важной роли последнего при потере костной массы, которая возникает в результате лечения агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Клиника и диагностика

Ведущим клиническим симптомом костного метастазирования РПЖ является изматывающая физическая и духовно, не стихающая часами мучительная боль. Традиционные обезболивающие средства, в том числе наркотические, оказывают мало- или вовсе неэффективными. Патогенетически боль не всегда обусловлена переломами, основной ее причиной являются микротрещины трабекул. Диагностический алгоритм прост и состоит в основном из радиологических методов. Так, при проведении рентгенографии тазовых костей и позвоночника можно выявить необычные по размерам и локализации очаги остеобластического метастазирования (рис. 4).



Рис. 4. Рентгенограмма костей таза – обширный остеобластический метастаз РПЖ в правой подвздошной кости

Более ранние и тонкие метастатические изменения позволяет обнаружить остеосцинтиграфия, которую широко используют в диагностике метастазов РПЖ (рис. 5). Магнитно-резонансная томография успешно применяется в диагностике остеолитических (встречаются редко) метастазов (рис. 6. А, Б). Процесс разрушения кости может приобрести тотальный характер (рис. 7).

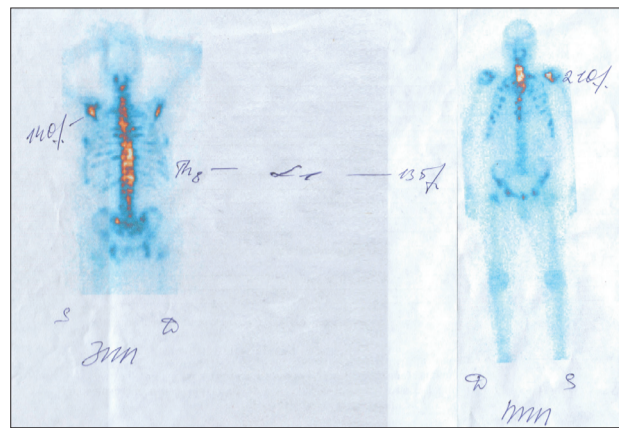


Рис. 5. Остеосцинтиграфия. Множественные метастазы РПЖ

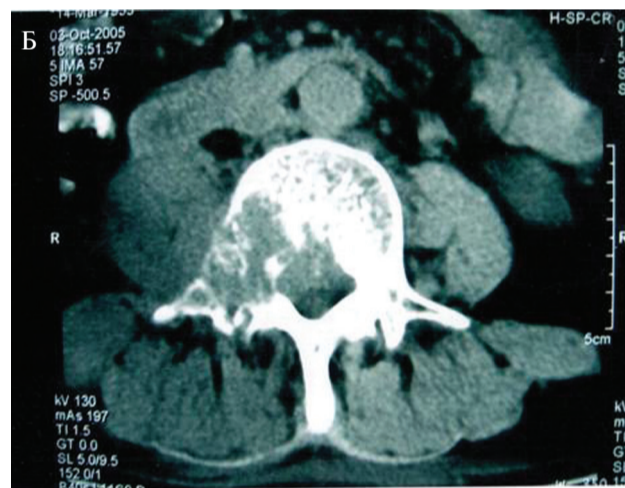


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография позвоночника. Обширное остеолитическое метастазирование РПЖ в позвонки



Рис. 7. Секционный препарат – бедренная кость: диссеминированные, частично некротические внутримозговые метастазы РПЖ

Основываясь на результатах проводимых радиологических методов, M.S. Soloway предложил классификацию костного метастазирования (табл.).

Данная классификация не является универсальной, поскольку не всегда удается подсчитать очаги метастазов.

Таблица. Классификация костного метастазирования по M.S. Soloway	
Баллы	Данные скintiграфии
0	Нормальная сканограмма
1	Костные метастазы <6
2	Костные метастазы от 6 до 20
3	Костные метастазы >20
4	Поражение более 75% ребер, позвонков и костей таза

Лечение

По мнению известного онкоуролога G.R. Mundy (1997), «костные метастазы являются катастрофическим осложнением для большинства пациентов с РПЖ. Они представляют трудную задачу в плане купирования боли, а переломы после банальных травм означают, что злокачественный процесс перешел в состояние incurability».

В то же время в клинической практике известны случаи, когда продолжительность жизни у больных РПЖ достигает 5-8 лет с момента диагностирования костных метастазов при условии рационального лечения.

Препараты, предупреждающие костное метастазирование или используемые в терапии метастазов, при прогрессирующем РПЖ показаны для:

- предупреждения скелетных осложнений, возможных вследствие костных метастазов;
- профилактики остеопороза и остеопорозобусловленных оссалных осложнений при антиандрогенной терапии;
- паллиативного устранения болевого синдрома, вызванного костными метастазами при кастрационно-резистентном РПЖ.

Бисфосфонаты

Для восстановления нарушений ремоделирования костной ткани у пациентов с опухолевыми заболеваниями предстательной железы следует использовать возможность воздействовать на функцию остеокластов, развивающихся из гемопоэтических стволовых клеток. С этой целью используются бисфосфонаты, которые длительное время успешно применяются в терапии больных остеопорозом и у лиц с РПЖ с костными метастазами. Интересно, что у последних обнаруживают выраженное повышение в моче специфических маркеров костного ремоделирования – щелочной фосфатазы, тепопептида коллагена I типа, которые являются надежными маркерами костного метастазирования и предиктором выживаемости больных РПЖ с костными метастазами.

Азотсодержащие и не содержащие азот бисфосфонаты отличаются по механизму снижения активности остеокластов. Так, не содержащие азот бисфосфонаты в остеокластах превращаются в токсические аналоги аденозинтрифосфата, что ведет к апоптозу остеокластов.

Среди многочисленной группы азотсодержащих бисфосфонатов наиболее часто используют золедронат. В сущности, это единственный бисфосфонат, который обладает отчетливым протекторным действием в отношении скелетных осложнений, обусловленных метастатическим процессом.

Золедроновая кислота вводится внутривенно капельно в дозе 4 мг на 100 мл физиологического раствора на протяжении 15 мин. В специальной литературе представлены различные мнения относительно частоты инъекций препарата. В то время как фирма-производитель рекомендует еженедельное введение на протяжении 3-5 нед с интервалом в месяц в течение года, ряд исследований приводят иные сроки. Так, по данным F. Saad и соавт. (2002), в оценке 643 больных с гормонрезистентным РПЖ и наличием, по крайней мере, одного костного метастаза, подтверждена эффективность золедроната при применении 4 мг каждые 3 нед на протяжении 15 мес. Такой вариант лечения индуцировал по сравнению с плацебо редукцию скелетобусловленных событий на 25% (33,2 против 44,2% случаев). В этой группе избранных пациентов отмечено снижение частоты патологических переломов (13,1 против 22,1% случаев). Анализ результатов лечения на протяжении 24 мес отчетливо показал выраженное уменьшение скелетобусловленных событий. Так, у больных с одним или несколькими скелетными поражениями на фоне приема золедроната частота скелетобусловленных событий достигала 19% случаев в сравнении с 38% случаев в группе

Продолжение на стр. 32.

А.С. Переверзев, д.м.н., профессор, А.Н. Дубинина, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Костные метастазы рака предстательной железы: патогенез, диагностика, лечение

Продолжение. Начало на стр. 30.

плацебо. Полученные результаты соответствуют 50% снижению относительного риска.

Опыт применения золедроната свидетельствует о том, что у пациентов с болезненными костными метастазами уменьшение симптоматики отмечается на протяжении 2 мес после начала лечения, при этом у 39% больных достоверно снижается болевая симптоматика. Введение 4 мг данного препарата каждые 3 мес на протяжении года в сочетании с приемом витамина D 1400 МЕ/сут и элементарного кальция 500-1000 мг/сут, регулярными физическими нагрузками, а также отказом от курения и приема алкоголя позволяют повысить минеральную плотность костей и отчетливо уменьшить выраженность остеопении или остеопороза. Такой вид комплексной терапии упреждает риск переломов костей и нормализует костный обмен в период проведения длительной АДТ.

Показано, что применение золедроновой кислоты 1 раз в 4 нед в сочетании с приемом флутамида 250 мг трижды в день и золадекса 3,6 мг 1 раз в 28 дней позволяет в 3 раза увеличить медиану времени до появления первого костного метастаза.

В обширном обзоре программы Онкофорума 2007 г. N. Mottet ссылается на данные Michaelsen и соавт., которые доказали эффективность одноразового годичного введения золедроновой кислоты в дозе 4 мг для профилактики снижения уровня минеральной плотности костной ткани в период проведения АДТ. В настоящее время лечение бисфосфонатами больных РПЖ с костными метастазами проводится параллельно с АДТ.

Основные опасения при введении золедроновой кислоты сводятся к развитию почечной недостаточности. Нефротоксические осложнения возникают из-за повреждений канальцевого аппарата и обусловлены быстрой внутривенной инъекцией либо высокой дозой. Поэтому перед началом лечения следует оценить функциональное состояние почек (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина и мочевины) и обеспечить достаточную гидратацию. Терапия золедронатом считается обязательной независимо от локального или системного характера метастазирования, проводимого вида лечения (простатэктомии либо лучевой терапии), применения гормональной терапии.

Лечение бисфосфонатами обеспечивает анальгетический эффект. В исследовании F. Saad и соавт. (2002) отмечена отчетливая редукция боли при приеме золедроновой кислоты.

Интересно, что бисфосфонаты не только влияют на процесс костного метастазирования, но и имеют прямой и непрямой противоопухолевый эффект. Показано, что препараты этого ряда обладают синергическим действием с доцетакселом. Золедроновая кислота ингибирует мевалонатный путь, который важен для посттрансляционной модификации многих протеинов.

К числу частых побочных эффектов применения данного препарата относятся реакция острой фазы с субфебрильной температурой, лейкоцитозом, состоянием протрации, мышечными и костными болями. Неблагоприятные реакции возникают преимущественно при внутривенном введении азотсодержащих бисфосфонатов и при первой инфузии. Желудочно-кишечные расстройства типа эзофагита возможны только при оральном приеме бисфосфонатов. Для уменьшения эзофагита рекомендуется их прием утром перед едой с одновременным употреблением кальцийсодержащих пищевых продуктов.

У 1-8% онкологических больных, получающих лечение высокими дозами бисфосфонатов, развивается остеонекротический синдром нижней челюсти — редкое осложнение, патогенез которого до конца не изучен. Профилактика данного осложнения состоит в тщательном санировании зубов и всех потенциально опасных воспалительных очагов в полости рта до начала лечения бисфосфонатами. Кроме того, у пациентов старше 65 лет повышается риск мерцательной аритмии и ишемического инсульта.

Таким образом, действие бисфосфонатов, в частности золедроната, основано на следующих механизмах:

- ингибировании созревания остеокластов и их функциональной активности;
- угнетении остеобластов (in vitro и in vivo);
- уменьшении секреции матриксных протеаз (in vitro);
- снижении инфильтрации и адгезии опухолевых клеток;
- антиангиогенном эффекте (in vivo).

Новые разработки в лечении костных метастазов

Среди новых разработок в сфере лечения костных метастазов приоритет отдают препарату деносуаб, содержащему человеческие моноклональные антитела к RANK-лиганду. Сегодня это первое и единственное лекарственное средство для лечения остеопороза, селективно связывающее лиганд RANK — регулятор образования остеокластов. Блокируя активность лиганда RANK, деносуаб снижает скорость разрушения костной ткани и способствует повышению минеральной плотности костной ткани (рис. 8).

RANK-лиганд является перспективной терапевтической мишенью для профилактики и контроля потери костной массы. Установлено, что RANK-лиганд является ключевым посредником как в случае нормальных процессов ремоделирования кости, так и при развитии костных метастазов. Показано, что опухоли, которые метастазируют в кости, продуцируют цитокины и факторы роста, обладающие способностью стимулировать остеобласты к выделению RANK-лиганда. Повышенное выделение RANK-лиганда активизирует костную резорбцию, вызываемую остеокластами, что приводит к разрушению костного матрикса. Так, у лиц с РПЖ экспрессия RANK-лиганда выше в опухолевых клетках костных метастазов, чем в клетках из первичной опухоли, поэтому блокирование RANK-лиганда является необходимым условием успеха лечения костных метастазов.

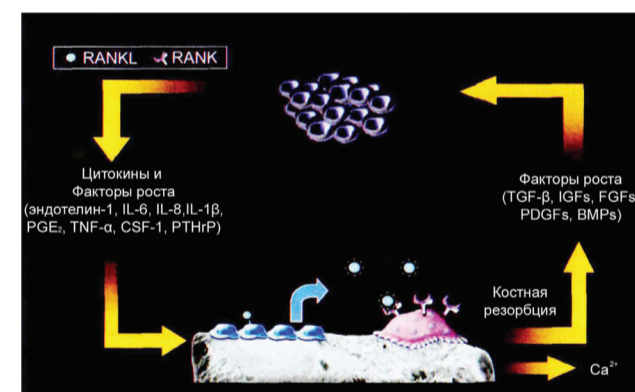


Рис. 8. RANK-лиганд является ключевым фактором разрушения кости при метастатическом раке

В проведенных к настоящему времени исследованиях подтверждена способность деносуаба блокировать разрушение кости, вызванное остеокластами, и прерывать порочный цикл роста опухоли и костной резорбции при метастатическом РПЖ (рис. 9).

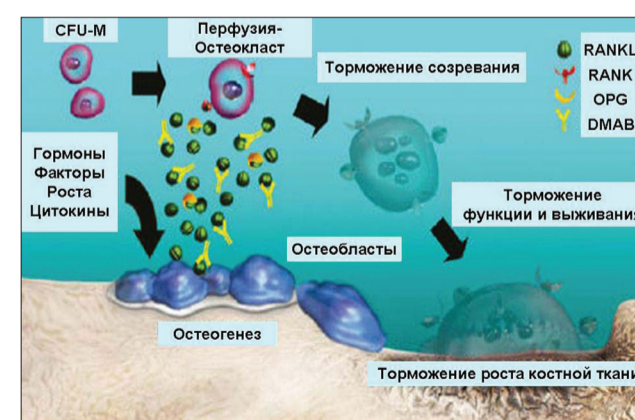


Рис. 9. Механизм действия деносуаба

В 2011 г. опубликованы результаты исследований III фазы, в которых изучалось влияние деносуаба на плотность костной ткани и частоту переломов у больных

с неметастатическим РПЖ, получавших АДТ. Подкожное введение 120 мг деносуаба ежемесячно в течение 2 лет приводило к увеличению костной массы в поясничном отделе позвоночника на 5,6%, в то время как прием плацебо сопровождался достоверным снижением толщины бедренной кости. Помимо этого, у тех пациентов, которых лечили деносуабом, частота переломов была ниже (через 36 мес 1,5% случаев), чем в группе плацебо (3,9% случаев).

С учетом продемонстрированной в исследовании низкой частоты скелетных осложнений Европейское агентство по лекарственным препаратам (EMA) в 2010 г. разрешило деносуаб к использованию в клинической практике. В мае 2011 г. EMA издало Европейские рекомендации по использованию деносуаба в целях упреждения скелетобуловленных нежелательных явлений. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) в ноябре 2010 г. деносуаб был допущен для применения с целью профилактики скелетобуловленных осложнений при костных метастазах солидных опухолей.

K. Fizazi и соавт. (2011) опубликовали сравнительные данные оценки осложнений при использовании деносуаба и золедроновой кислоты в лечении пациентов с гормонрефрактерным РПЖ и минимальными костными метастазами. Первичной конечной точкой исследования было время до появления осложнений со стороны скелета: переломов, сдавления спинного мозга, необходимости применения лучевой терапии или хирургического вмешательства по поводу костных метастазов. Вторичной конечной точкой стало сравнение периода до появления последующих скелетных событий.

Так, время до появления первых скелетобуловленных событий у пациентов, которым проводилось лечение деносуабом, отчетливо увеличивалось (20,7 мес при лечении деносуабом против 17,1 мес с использованием золедроновой кислоты). Так же отчетливо возрастала длительность периода до появления последующих скелетных событий на фоне терапии деносуабом. Следует отметить и более выраженную редукцию маркеров костного ремоделирования (щелочной фосфатазы и Ntx-N-телопептида) в моче.

В рамках ежегодного конгресса Американской урологической ассоциации в 2011 г. были представлены результаты исследований III фазы по применению деносуаба для профилактики костного метастазирования у больных кастрационно-резистентным РПЖ без костных метастазов. Было показано, что ежемесячное подкожное введение 120 мг деносуаба в сравнении с плацебо продлевает выживаемость без костного метастазирования на 4,2 мес (29,5 против 25,2 мес в группе плацебо). Среднее время до появления первых скелетных метастазов удлиняется на 3,4 мес. Риск появления симптомных костных метастазов снижается в среднем на 33%.

Таким образом, ингибирование RANK-лиганда препаратом деносуаб, обладающим принципиально новым механизмом действия, находит применение в профилактике и лечении костного метастазирования. Наиболее частым осложнением при использовании данного препарата считается повышение риска инфекционных заболеваний. Этот эффект объясняется, по-видимому, центральной ролью RANK-лиганда в активировании и дифференциации Т-клеток. Нефротоксические осложнения при терапии деносуабом встречаются редко в сравнении с таковыми при лечении золедроновой кислотой.

Данные некоторых исследований указывают на возможную роль RANKL-сигнального пути в возникновении атеросклероза. Во многих работах поднимается вопрос о возможности непосредственного противоопухолевого влияния деносуаба. Прямых доказательств этого пока не получено.

Сегодня деносуаб показан для применения в терапии существующих костных метастазов, а также с профилактической целью у больных кастрационно-резистентным РПЖ.

Список литературы находится в редакции.

