

# Новое в понимании взаимосвязи злокачественных

НОВ

По материалам Европейского конгресса

по ост



Ежегодный конгресс ESCEO-IOF является значимым событием, стимулирующим научный поиск и позволяющим существенно продвинуться в понимании процессов, которые происходят в костной ткани при различных заболеваниях. На церемонии открытия мероприятия президент IOF, профессор John A. Kanis (Великобритания), президент ESCEO, профессор Jean-Yves Reginster, а также один из председателей конгресса, руководитель отдела заболеваний кости госпиталя Женевского университета (Швейцария), профессор Rene Rizzoli пожелали участникам плодотворной работы, а также приятных впечатлений от знакомства с всемирно известными достопримечательностями г. Рима и Ватикана. Организаторы отметили большой интерес к форуму, для участия в котором зарегистрировались более 4,5 тыс. ученых из разных стран. В программе конгресса значились около 850 тезисов в виде устных докладов и постерных презентаций. Ряд выступлений в рамках форума были посвящены вопросам онкологии.

## Новое в изучении процессов костного метастазирования

Особое внимание в рамках форума уделялось рассмотрению процессов костного метастазирования: в этой области были озвучены новые научные данные, представляющие значительный интерес. Так, в докладе «Бисфосфонаты, кость и рак – больше, чем ингибирование костной резорбции?» представитель Шеффилдского центра по исследованию рака (Великобритания), профессор Robert Coleman, рассказал о результатах последних исследований, посвященных изучению данной группы антирезорбентов. По его словам, бисфосфонаты являются хорошо изученной группой с точки зрения их применения при костных метастазах опухолей разной локализации. Показан выраженный эффект применения бисфосфонатов на исход заболевания в отношении предотвращения скелетно-опосредованных событий. Однако данные препараты могут оказывать дополнительное влияние на процесс метастазирования, которое не зависит от их прямого воздействия на функции остеокластов. Как известно, формирование костных метастазов является результатом тонких многовекторных взаимодействий между собственно опухолевыми клетками, их костным микроокружением, гемопозитическими клетками костного мозга, а также нормальными остеоцитами. Лечение бисфосфонатами, направленное на модификацию обменных процессов в костной ткани, может изменять течение заболевания посредством ингибирующего эффекта на порочный круг продуцирования ростовых факторов и регуляторных цитокинов, которые обеспечивают сигнальные взаимодействия между опухолевыми и нормальными клетками. В нескольких рандомизированных исследованиях препаратов группы бисфосфонатов у женщин с ранними стадиями рака молочной железы (РГЖ) получены доказательства влияния приема данных лекарственных средств на безрецидивную и общую выживаемость. Эффект применения бисфосфонатов особенно выражен у пациенток с низкими уровнями половых гормонов, в том числе у женщин в менопаузе, получающих гормонотерапию (аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона), а также у больных, у которых онкологическое заболевание развилось в период постменопаузы. Данные последнего метаанализа демонстрируют увеличение безрецидивной выживаемости под воздействием терапии бисфосфонатами на 18%. Причем указанный результат достигается за счет не только уменьшения

частоты метастазирования непосредственно в костную ткань, но и снижения частоты внескелетных метастазов, а также локорегионарных рецидивов РГЖ. Это впечатляющее открытие может иметь существенное значение для клинической практики, и не только в отношении РГЖ.



Известно, что рак предстательной железы (РПЖ) обладает свойством метастазировать преимущественно в костную ткань, что позволяет считать это заболевание идеальной точкой для применения терапии, направленной на изменение костного метаболизма. В исследовании с участием больных кастрационно-резистентным РПЖ доказано достоверное снижение частоты костного метастазирования под воздействием таргетного препарата – ингибитора костной резорбции. Показано, что применение данного лекарственного средства увеличивает медиану выживаемости без метастазирования на 4,2 мес по сравнению с плацебо, а также задерживает симптоматические проявления метастатического процесса. Потенциальные механизмы представленных эффектов в настоящее время активно обсуждаются.

Итальянские ученые изучили возможности использования двух сывороточных маркеров костного ремоделирования в ранней диагностике метастазов. Об этом рассказала представитель медицинской школы Падуанского университета (Италия), профессор Laura Loriggiola. Как известно, при наличии злокачественных новообразований нередко развиваются нарушения минерального обмена и структуры костей. Крупноклеточная карцинома (немелкоклеточный рак легкого – НМРЛ) является наиболее распространенным типом рака легкого; у пациентов с данным заболеванием развитие костных метастазов отмечается более чем в 60% случаев. На долю множественной миеломы, РГЖ и НМРЛ приходится более 50% случаев связанной с онкологическим процессом гиперкальциемии. Лизис костной ткани, вызванный проникающими в кость опухолевыми клетками, приводит к деградации костного матрикса и представляет собой один из механизмов развития гиперкальциемии у таких больных.

**А**ктуальные вопросы, касающиеся взаимосвязи терапии онкологических заболеваний и костной ткани, возможностей лечения и профилактики костного метастазирования, активно обсуждались в рамках Европейского конгресса по остеопорозу и остеоартрозу, который состоялся 17-20 апреля в г. Риме (Италия). Организаторами мероприятия выступили Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартроза (ESCEO) и Международная ассоциация остеопороза (IOF). В форуме приняла участие многочисленная делегация ведущих украинских ученых, которую сопровождал наш корреспондент.

Диагноз метастатического поражения костей обычно устанавливается на основании данных радиоизотопного исследования костей скелета и рентгенологических методов (рентгенографии, компьютерной томографии – КТ, магнитно-резонансной томографии – МРТ). Однако примерно в 10% случаев метастазы, выявленные радиоизотопным методом, не имеют рентгенологических признаков (рентгенонегативны). Известно, что у онкобольных с наличием костных метастазов наблюдается изменение показателей нескольких маркеров, которые определяются в моче и сыворотке крови. Целью представленного исследования было изучение возможности использовать для ранней диагностики костных метастазов у больных НМРЛ два серологических маркера, отражающих процесс костного ремоделирования, у пациентов разного пола в возрасте 51-72 лет (средний возраст 63 года) с НМРЛ и подтвержденным наличием или отсутствием костных метастазов определялись уровни перекрестно-связанного аминокислотного телопептида коллагена I типа (NTx) и костной щелочной фосфатазы (ВАР), которые, соответственно, отражают процессы резорбции и формирования костной ткани. В исследовании показано, что серологические уровни этих маркеров достоверно ( $p < 0,001$ ) отличались у лиц с подтвержденными метастазами (группа А) и без них (группа В). В то же время чувствительность и специфичность определения маркеров составили, соответственно, 56,2 и 89,5% для NTx и 37,5 и 84,2% для ВАР. Не найдено корреляции между возрастом и чувствительностью/специфичностью исследованных факторов. Исходя из полученных данных, ученые делают вывод о том, что оба маркера отражают интенсивность процессов костного ремоделирования у больных НМРЛ, но их полезность в ранней диагностике костных метастазов ограничена.

Кроме того, профессор L. Loriggiola представила результаты исследования диссеминации костного мозга опухолевыми клетками как потенциального фактора прогноза развития костных метастазов при РГЖ II-III стадии. Известно, что присутствие отдельных опухолевых клеток в костном мозге является независимым маркером заболевания, однако до настоящего времени нет исследований, в которых было бы четко показано, что диссеминация костного мозга является начальным этапом развития костных метастазов, относительно высокая частота развития которых характерна для РГЖ.

В исследовании приняли участие более 20 прооперированных женщин, у которых не менее 24 мес назад было подтверждено отсутствие отдаленных метастазов. Наличие опухолевых клеток в материалах, полученных путем аспирационной биопсии костного мозга из гребня подвздошной кости, определялось путем использования моноклональных антител против цитокератина (СК). В соответствии с руководством ISHAGE, СК-положительные клетки определялись как опухолевые. В рамках исследования с помощью сканирования скелета (в т. ч. с применением ПЭТ) определяли наличие метастазов, они были обнаружены у 28,6% пациенток. Кроме того, принимали во внимание целый ряд параметров: возраст (более 50 лет), отсутствие рецепторов эстрогена (ER-), HER-2 статус, вовлечение в опухолевый процесс более 5 аксиллярных лимфатических узлов. В итоге показано, что наличие СК-положительных клеток в образцах костного мозга может рассматриваться как сильный предиктор ( $p < 0,05$ ) развития костных метастазов у пациенток с РГЖ II-III стадий, в то время как количество вовлеченных аксиллярных лимфоузлов и ER- являются слабыми маркерами.

# ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ КОНГРЕССОВ

## Новообразований и костной ткани

### по остеопорозу и остеопорозу ESCEO-IOF 2013

Представитель Института медицинских исследований **Fundacion Jimenez Diaz** (г. Мадрид, Испания) **Marta Martín-Fernandez** ознакомила участников с научными данными, касающимися диагностической роли некоторых костных биомаркеров, ассоциированных с остеобластным метастазированием, при условии лечения бисфосфонатами. Исследование проводилось на экспериментальной модели рака легкого. М. Martín-Fernandez напомнила, что бисфосфонаты как сильные ингибиторы активности остеокластов используются при лечении остеобластного и остеолитического метастазирования. Испанские ученые изучили чувствительность серологических биомаркеров в отражении процесса развития остеобластного метастазирования во время терапии бисфосфонатами. Это исследование, пока что проведенное только на экспериментальной модели, показало, что такие маркеры костного ремоделирования, как аминотерминальный пропептид проколлагена I типа, остеокальцин, С-телопептид коллагена I типа способны отражать прогрессию метастазов и успех лечения бисфосфонатами.

#### Влияние терапии онкологических заболеваний на состояние костной ткани

В рамках конгресса активно обсуждались вопросы о воздействии терапии РГЖ на костную ткань. Известно, что по ряду причин РГЖ является одним из значимых факторов, вызывающих у женщин остеопороз и усугубляющих его течение. Известно, что вследствие химиотерапии резко снижается выработка эстрогенов яичниками, кроме того, многие пациентки проходят лечение антиэстрогенами. Снижение концентрации последних, в свою очередь, ведет к прогрессирующей потере костной ткани и развитию остеопороза. Кроме того, у больных РГЖ в предклимактерическом периоде менопауза наступает раньше, чем у женщин, не перенесших этого заболевания. Многие ученые говорят и о непосредственном повреждающем действии химиотерапии на кости. Известно также, что РГЖ способен вызывать активацию остеокластов (клеток, отвечающих за резорбцию костной ткани). В данном контексте был озвучен ряд новых исследований, дающих новую информацию о состоянии костной ткани у больных РГЖ.

Интересные данные, свидетельствующие о том, что гиперхолестеринемия может влиять на скорость потери костной ткани у женщин с РГЖ, находящихся в постменопаузе, предложил вниманию участников конгресса представитель госпиталя Пусанского национального университета (Южная Корея), профессор **Yun Kyung Jeon**. Существует ряд исследований, результаты которых указывают на возможность влияния липидного профиля на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у здоровых женщин, однако эти данные отличаются. Сегодня известны следующие факторы, обуславливающие потерю костной массы у пациенток с РГЖ: период менопаузы, особенности лечения (системная химиотерапия и гормонотерапия), индекс массы тела. В исследовании корейских ученых показано, что гиперлипидемия также входит в число этих предикторов.

В исследовании участвовали 239 пациенток в пременопаузе и постменопаузе, получавших хирургическое лечение на базе госпиталя Пусанского национального университета в период с января 2008 по декабрь 2010 год. Были изучены уровни основных биохимических маркеров, включая уровень кальция, фосфатов, общего холестерина; проводилось ежегодное определение МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Группа больных была однородной по всем основным показателям, включая МПКТ, стадию РГЖ, особенности лечения, другие известные на сегодня факторы, которые могут воздействовать на потерю костной ткани; в отдельные подгруппы выделили женщин в пре- и постменопаузе. Многофакторный анализ результатов исследования показал, что у пациенток в постменопаузе с повышенным содержанием липидов в крови наблюдались более быстрые темпы потери костной ткани, чем у женщин с нормальным липидным профилем и женщин в пременопаузе независимо от липидного профиля. Кроме того, подтверждено выраженное снижение МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости под воздействием химио- и гормонотерапии.

Профессор **Laura Loriggiola** из медицинской школы Падуанского Университета (Италия) рассказала о результатах исследования, в котором определялась степень влияния



химиотерапии на костную ткань у женщин, проходящих лечение по поводу гормоноположительного РГЖ с вовлечением лимфатических узлов. Как известно, в терапии гормоноположительного (ER+) РГЖ широко назначается антагонист эстрогена тамоксифен; кроме того, вовлечение лимфатических узлов в онкологический процесс предполагает проведение адъювантной химиотерапии. Указанные режимы лечения воздействуют на баланс половых гормонов, изменение которого приводит к потере костной ткани. В исследовании оценивалось влияние терапии на МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника.

Установлено, что в группе больных РГЖ, получавших химиотерапию и тамоксифен, отмечено достоверное снижение МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника. Снижение МПКТ одновременно сопровождалось повышением в плазме крови показателей щелочной фосфатазы и 25(OH)D, в то время как другие биохимические параметры существенно не изменялись. Это исследование подтверждает отрицательное влияние химиотерапии на костную ткань у женщин в постменопаузе и свидетельствует о необходимости проведения медикаментозной профилактики потери костной ткани параллельно с применением тамоксифена.

#### Оценка эффективности терапии остеопороза у онкологических больных

Пройдя сложное и затратное лечение рака, больные оказываются перед другой сложной проблемой: повышенным риском остеопоротических переломов. И хотя по сравнению с угрозой, связанной с онкологическим заболеванием, снижение МПКТ кажется и врачам, и пациентам весьма незначительным риском, статистические данные свидетельствуют об обратном. Развитие остеопороза увеличивает вероятность низкотравматических переломов разной локализации, причем самые грозные из них — переломы бедренной кости — приводят к летальному исходу в течение первых 6 мес у 20% больных. Развитие остеопоротического перелома любой локализации обуславливает длительное ограничение функционирования и подвижности пациента вплоть до инвалидизации, а также уменьшает общую продолжительность его жизни.

Насколько эффективна терапия остеопороза у онкологических больных и позволяет ли она предотвратить развитие переломов? Ответ на этот вопрос получен в нескольких исследованиях, данные которых были озвучены в рамках конгресса.

В частности, представитель Госпиталя de Manises (г. Валенсия, Испания) доктор **Sonia Munos Gil** озвучила результаты 2-летнего лонгитюдного исследования, в котором изучалось влияние терапии, направленной на увеличение МПКТ, у пациенток с РГЖ. Больные получали лечение бисфосфонатами в сочетании с препаратами кальция и витамина D в связи с выявлением низкой МПКТ и повышенным риском переломов. В исследовании учитывался целый ряд факторов: социодемографические показатели, характеристики опухоли, наличие вероятности развития остеопороза и низкотравматических переломов, окончательный диагноз и особенности проведенного лечения. В исследовании участвовали пациентки (n=61; средний возраст 59 лет) с односторонним РГЖ без наличия метастазов. Опции специализированного лечения включали радикальную мастэктомию (56% случаев); облучение (64% случаев); химиотерапию (71% случаев); гормональную терапию (30% случаев); применение тамоксифена (41% случаев), аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (13% случаев), а также ингибитора ароматазы (90% случаев). При оценке состояния костной ткани остеопороз с высоким риском переломов выявлен у 6 пациенток, остеопороз



с умеренным риском переломов — у 19 и остеопения у 26. При рентгенографии позвоночника у 26 больных обнаружено более 1 случая компрессии позвонков и у 4 пациенток более 1 перелома позвонков. В исследовании свыше 85% больных принимали препараты кальция и витамина D; 41 пациентке были назначены бисфосфонаты. После 2-летнего наблюдения только у одной больной отмечено развитие метастазов; в течение этого периода не произошло ни одного нового случая компрессии и вертебрального перелома, и лишь в одном случае — невертебральный перелом. От лечения остеопороза за период наблюдения отказались 2 больные. Таким образом, в исследовании показана хорошая приверженность к лечению, а денситометрическая оценка разных участков скелета показала достоверное увеличение МПКТ (несмотря на то что 75% больных на тот момент продолжали прием ингибиторов ароматазы).

В рамках конгресса также были представлены результаты совместного исследования американских и албанских ученых, посвященного определению эффективности одновременного лечения нестероидным ингибитором ароматазы (летрозолом) и антирезорбтивной терапии (ибандронатом, препаратами кальция и витамина D) у больных РГЖ. Новые научные данные, которые сопоставимы с результатами представленного выше исследования, были озвучены доктором **Teuta Vasca** из Госпиталя Марии-Терезы Тиранского университета (Албания). В исследовании участвовали 62 женщины (в возрасте 45-55 лет), получавшие комбинированную терапию РГЖ (хирургическое вмешательство, курсы лучевой и химиотерапии, а также ежедневный прием летрозолола). Все пациентки на момент исследования находились в постменопаузе, имели рецепторный статус опухоли ER+, PgR+ по результатам биопсии. Показатели МПКТ определяли денситометрически каждые 2 нед от начала антирезорбтивной терапии. Авторы исследования говорят о том, что лечение антирезорбтивами достоверно увеличивает МПКТ даже в условиях одновременного приема ингибитора ароматазы и снижает риск развития остеопоротических переломов. Профилактическое лечение антирезорбтивами обязано проводиться у всех женщин в постменопаузе, у которых определяется сниженный или нормальный уровень МПКТ, и должно быть начато одновременно с терапией ингибитором ароматазы.

Таким образом, применение препаратов, воздействующих на костную ткань, признается в качестве важного компонента в ведении онкологических больных. Многие режимы терапии, которые применяют у онкологических больных, отрицательно влияют на костную ткань, повышая риск развития остеопороза и связанных с ним переломов, поэтому у данной категории пациентов его профилактика крайне актуальна и эффективна. Кроме того, современные научные данные свидетельствуют о том, что использование некоторых антирезорбтивов не только способно замедлять развитие костных метастазов, но и может быть эффективно для профилактики образования последних.

Подготовила **Катерина Котенко**  
Фото автора