

Российский  
онкологический  
научный центр  
им. Н.Н.Блохина РАМН,  
г. Москва

## АНТИ-RANKL МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОНКОЛОГИИ

Л.В. Манзюк

*Денозумаб получен из клеток яичника китайского хомячка и является полностью человеческим моноклональным антителом IgG<sub>2</sub>. Он обладает высокой аффинностью к человеческому RANK-лиганду, связываясь с которым нейтрализует его и препятствует активации рецепторов RANK и ядерного фактора Каппа-В, прерывая процесс костной резорбции.*

Поражение костей у онкологических больных, в основном, представлены или метастатическим поражением, или остеопорозом, который может возникать на фоне специфической противоопухолевой терапии. Во втором случае используется термин СТВЛ (cancer treatment – induced bone loss – снижение костной массы, обусловленное противоопухолевым лечением). Метастазы в кости имеют до 1,5 млн. человек в мире, а погибает от них ежегодно до 500 тысяч. Наиболее часто кости поражаются при таких часто встречающихся опухолях, как рак молочной железы (РМЖ) и предстательной железы (РПЖ) – до 75%, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) – до 40%, а также при раке щитовидной железы, мочевого пузыря, почки, неходжкинских лимфомах и множественной миеломе (МН) [1]. С учетом возрастного остеопороза, являющегося самым распространенным заболеванием у людей, метастазов в кости злокачественных опухолей и СТВЛ, проблема «костного здоровья» относится к наиболее важным медицинским и социально-экономическим задачам. Например, ежегодно в США только на лечение пациентов с метастазами в кости расходуется до 12,6 млн. долларов. Болевой синдром является первым осложнением метастатического поражения костей. Патологические переломы, возникающие на разных этапах болезни, часто требуют специальных вмешательств: операций или лучевой терапии. Переломы позвоночника, осложненные компрессией спинного мозга, также требуют неотложной помощи. Гиперкальциемия – еще одно осложнение – может угрожать жизни пациента. Все эти явления называют «костными событиями» - SRE (skeletal related events) [2]. Таким образом, лечебный подход при метастазах в кости должен быть комплексным или мультидисциплинарным. Сюда входит лечение основного заболевания (химиотерапия, гормонотерапия), в ряде случаев проведение оперативных вмешательств, облучение, а также симптоматическая терапия. Важной составляющей такого подхода является системное введение препаратов, направленных на подавление костной резорбции [3]. Бисфосфонаты (БФ) – аналоги природного пирофосфата, обладают таким свойством и, в течение последних почти 30-ти лет, применяются с этой целью [4]. Наиболее эффективные из них – азотсодержащие препараты: памидронат, бондронат и золендроновая кислота (ЗК). Они способны уменьшать боль, частоту и тяжесть скелетных осложнений, а также увеличивать время до их возникновения. БФ входят в стандарты лекарственного лечения костных метастазов любых злокачественных опухолей. Их необходимо назначать сразу после постановки диагноза, если нет противопоказаний, и вводить в течение двух лет. Благодаря применению БФ существенно реже стала наблюдаться гиперкальциемия, и улучшился контроль качества жизни пациентов [5].

В последние годы изучается способность БФ предотвращать метастазирование в кости и, возможно, в другие органы [6].

Патофизиологический механизм костного метастазирования связан с усилением остеокластогенеза и костной резорбции. Он одинаков при всех злокачественных опухолях и окончательно расшифрован в середине 90-х гг. XX века [7]. Три белка, относящиеся к семейству туморнекротического фактора (TNF), RANK, RANKL(лиганд) и OPG (остеопротогерин) образуют сигнальный путь и отвечают за остеокластогенез, костную резорбцию и нормальное ремоделирование костей [8]. Рецептор RANK экспрессируется остеокластами костного матрикса, RANKL (-лиганд) экспрессируется остеобластами, так же, как и OPG. RANKL соединяется

с RANK и активизирует его. Активизированные рецепторы RANK через систему сигнальных путей TRAF активизируют ряд ядерных факторов, в первую очередь транскрипционный фактор Каппа-В (NF $\kappa$ B). В результате происходит созревание, функционирование и выживание остеокластов, которые запускают процесс костной резорбции. В норме третий белок – OPG связывает часть RANK-лигандов, играя роль «ловушки» для них и препятствует активации рецепторов RANK. Тем самым регулируется активность остеокластов и процесс костной резорбции, происходит повышение костной плотности или репарация [9]. При метастазах в кости существует теория «порочного круга», когда опухолевые клетки гематогенным путем попадают в кость и закрепляются в ней, они начинают вырабатывать ряд ростовых факторов и биологически активных веществ [10]. Главным среди них является паратормонподобный пептид. Эти вещества усиливают экспрессию RANK-лиганда остеобластами, которые активируют рецепторы RANK и ядерный фактор Каппа-В. Это ведет к усилению костной резорбции, в результате которой также образуются биологически активные вещества, ростовые факторы и Ca<sup>++</sup>, которые воздействуют на опухолевые клетки, вызывая их пролиферацию и рост метастазов. Круг замыкается.

Благодаря развитию биотехнологий был создан денозумаб – таргетный препарат, способный прерывать «порочный круг» костного метастазирования. Денозумаб получен из клеток яичника китайского хомячка и является полностью человеческим моноклональным антителом IgG<sub>2</sub>. Он обладает высокой афинностью к человеческому RANK-лиганду, связываясь с которым нейтрализует его и препятствует активации рецепторов RANK и ядерного фактора Каппа-В, прерывая процесс костной резорбции. То есть по механизму действия денозумаб аналогичен натуральному белку остеопротегерину.

Клинические исследования денозумаба начались около 10 лет назад при различной патологии костей: при остеопорозе у лиц пожилого возраста, при метастазах в кости злокачественных опухолей, а также при раннем РМЖ на фоне адьювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы (ИА) и у мужчин при гормонрезистентном РПЖ на фоне антиандрогенной терапии. В клинических исследованиях обычно оценивается уровень биохимических маркеров костной резорбции, в частности, N-телопептида коллагена I типа – NTx и ряда других [11]. Эти маркеры, отражая взаимодействие опухоли и кости, имеют важное прогностическое значение, так как их повышенный уровень означает риск возникновения скелетных осложнений и смерти [12]. В результате I фазы клинического изучения денозумаба у больных с метастазами в кости различных злокачественных опухолей, в котором проводилась эскалация дозы препарата с 0,1 до 3 мг/кг при подкожном введении (п/к), была установлена быстрая абсорбция всех доз со снижением уровня маркера костной резорбции uNTx в течение одного дня. Период полувыведения денозумаба составил 30–46 дней. Серьезных побочных реакций, в том числе гиперкаль-

циемии, не наблюдалось. Нейтрализующие антитела к препарату не выявлены, что также очень важно [13].

В 2007 Lipton с соавторами [14] представил результаты рандомизированного клинического исследования II фазы с активным контролем у больных с костными метастазами РМЖ. Сравнивались пять режимов п/к введения денозумаба со стандартным в/в введением золендроновой кислоты (ЗК). Оценивалась фармакинетика и фармадинамика денозумаба, уровень снижения NTx в пересчете на креатинин (uNTx), частота скелетных осложнений (SRE), а также безопасность лечения. Оптимальным признан режим введения денозумаба по 120 мг п/к 1 раз в 4 недели [15]. Снижение uNTx > 65% от исходного уровня в группе денозумаба наблюдалось у 74% пациентов, в группе ЗК – у 63%. SRE в ходе исследования возникли в группе денозумаба у 9%, а в группе ЗК – у 16% больных. При анализе нежелательных явлений изменения биохимических показателей (креатинин, печеночные ферменты, электролиты) не наблюдались ни в одной группе. В целом по частоте побочных реакций группы не отличались. Остеонекроз нижней челюсти не наблюдался ни в одном случае. Нейтрализующих антител к денозумабу также не выявлено. Авторы делают вывод о сходной эффективности денозумаба по сравнению с золендроновой кислотой в подавлении маркеров костной резорбции и снижении риска развития SRE. В другом рандомизированном исследовании II фазы при метастазах в кости различных злокачественных опухолей с повышенным уровнем uNTx  $\geq 50$  нмоль/л, несмотря на предшествующее лечение бисфосфонатами, денозумаб также сравнивался с золендроновой кислотой [16]. Отмечено более выраженное снижение uNTx (менее 50 нмоль/л) на денозумабе – у 78% больных по сравнению с 29% на ЗК ( $p < 0,001$ ). Костные осложнения на денозумабе также возникали позже [17]. Таким образом, результаты II фазы клинических исследований денозумаба демонстрируют большее, по сравнению с бисфосфонатами, снижение уровня маркеров костной резорбции, костных осложнений (SRE), а также хороший профиль переносимости препарата. Для III фазы клинических исследований при метастазах в кости рекомендована доза денозумаба 120 мг п/к 1 раз в 4 недели.

В 2010 г. на ESMO Lipton представил результаты интегрального анализа 3-х рандомизированных клинических исследований III фазы, которые выполнялись по одному дизайну. Всего включено 5726 пациентов, которые имели один или более метастаз в костях, в том числе: рак молочной железы – 2049, рак предстательной железы – 1901, другие солидные опухоли и множественная миелома – 1776. Больные рандомизировались в группу денозумаба (120 мг п/к 1 раз в 4 недели) или в группу ЗК (4 мг в/в 1 раз в 4 недели). Кроме того, все пациенты получали плацебо п/к или в/в, а также Ca и витамин D ежедневно внутрь. Около 40% в каждой группе имели костные осложнения до включения в исследование, некоторые из них получали БФ. Оценивалось время до первого в ходе исследования SRE (тест равной эффективности); время

до первого и последующих в ходе исследования SRE (тест на превосходство), а также ряд дополнительных параметров, включая влияние на болевой синдром, и переносимость лечения.

В результате проведенного анализа установлено, что денозумаб достоверно увеличивал время до первого в ходе исследования SRE, снижая риск на 17% при всех типах опухолей ( $p < 0,001$ ). Препарат показал свое преимущество при РМЖ и РПЖ, снижая риск развития первого и последующих костных осложнений на 18% ( $p < 0,001$ ). Отмечено более выраженное уменьшение болевого синдрома при лечении денозумабом, в то время как на ЗК процент больных, получающих сильные опиоиды, был достоверно выше ( $p < 0,01$ ). Время без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) не отличались в обеих группах при всех типах опухолей. При анализе нежелательных явлений в группе ЗК по сравнению с денозумабом преобладали острые реакции: 20,2% против 8,7%. Почечная токсичность и некроз нижней челюсти наблюдались одинаково часто в группе ЗК и денозумаба: 11,8% и 9,2%; 1,3% и 1,8% соответственно. Также одинаково часто отмечены серьезные побочные реакции (SRE) в обеих группах: 57,1% и 56,3% [18-20]. В XI – 2010 FDA в США одобрила использование денозумаба под коммерческим названием EXGEVA для профилактики костных осложнений у больных с костными метастазами солидных опухолей. Использование препарата при множественной миеломе не рекомендовано.

Остеопороз – системное метаболическое заболевание костной ткани (ВОЗ, 1994). При остеопорозе увеличивается предрасположенность к переломам: за счет снижения массы костной ткани (на единицу объема) и нарушения ее качества вследствие истончения и исчезновения трабекул. В настоящее время денситометрия позволяет оценивать минеральную плотность костей еще до развития переломов. Больные РМЖ и РПЖ входят в группу риска развития остеопороза [21]. За истекшие 10 лет проведен ряд исследований денозумаба как у онкологических пациентов с предрасположенностью к остеопорозу, так и у здоровых людей преклонного возраста. Физиологический механизм развития остеопороза такой же,

как и при метастатическом процессе. Половые гормоны – эстрогены и андрогены способствуют выработке остеопротегерина остеобластами, который связывает RANK-лиганд и не позволяет активировать рецептор RANK и ядерный фактор Каппа-В. Дефицит в организме половых гормонов ведет к снижению выработки OPG, т.о. активизируются остеокласты и запускается процесс костной резорбции.

В 2008-2009 гг. представлены результаты III фазы двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований денозумаба у пациенток с ранним рецептор-положительным РМЖ на фоне адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы (ИА) и у мужчин при РПЖ без метастазов в кости на фоне антиандрогенной терапии [22, 23]. Одна группа больных в каждом исследовании получала денозумаб по 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев, в течение 2-х или 3-х лет. Вторая группа в том же режиме получала плацебо п/к. Оценивалась минеральная плотность (BMD-bone mineral density) в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и шейке бедренной кости, дистальной части лучевой кости. Динамика BMD оценивалась через 6, 12, 24 и 36 месяцев. У женщин на ингибиторах ароматазы через 12 мес. лечения денозумабом зафиксировано повышение минеральной плотности в поясничном отделе позвоночника на 4,8% против 0,7% в группе плацебо, разница между группами составила 5,5% ( $p < 0,0001$ ). Через 24 мес. разница между группами выросла до 7,6% ( $p < 0,0001$ ). Повышение BMD через 24 мес. лечения отмечено и в других отделах скелета. Переносимость лечения была хорошей, сравнимой с плацебо. У мужчин при РПЖ также наблюдалось увеличение BMD в различных отделах скелета на денозумабе, которое возрастало к 36 месяцам.

В США, Евросоюзе, Австралии, Канаде и Швейцарии денозумаб под коммерческим названием Prolia разрешен для лечения постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов, в том числе при РМЖ на адъювантной гормонотерапии ингибиторами ароматазы, а также при снижении минеральной плотности костей у мужчин на фоне антиандрогенной гормонотерапии РПЖ без метастазов в кости.

## Литература

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy // Cancer. – 1997. – Vol.80. – P.1588-1594.
2. Costal et al. Impact of skeletal complications on patients quality of life, mobility, and functional independence // Support Care Cancer. – 2008. – Vol.16. – P.879-889.
3. Coleman R.E. Metastatic bone disease: Clinical features, pathophysiology and treatment strategies // Cancer Treat. Rev. – 2001. – Vol.27. – P.165-176.
4. Coleman R.E. Bisphosphonates: Clinical experience // Oncologist. – 2004. – Vol.9 (suppl. 4). – P.14-27.
5. Costal L., Major P.P. Effect of bisphosphonates on pain and quality of life in patients with bone metastases // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2009. – Vol.6. – P.163-174.
6. Chlebowski R.T. et al. Прием бисфосфонатов внутрь и заболеваемость раком молочной железы у женщин // J. of Clin. Oncol. (русское издание). – 2010. – Vol.4, №4. – P.278-287.
7. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastases // N. Enge. J. Med. – 2004. – Vol.350. – P.1655-1664.
8. Dougall W.C., Chaisson M. The RANK/RANKL/OPG triad in cancer-induced bone diseases // Cancer Metast Rev. – 2006. – Vol.25. – P.541-549.

9. *Lacey D.L. et al.* Osteoprotogerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation // *Cell.* – 1998. – Vol.93. – P.165-176.
10. *Martin T.J.* Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery // *J. of musculoskeletal new Interaction.* – 2004. – Vol.4. – P.243-253.
11. *Demers L.M. et al.* Jf Biochemical markers and skeletal metastases // *Cancer.* – 2000. – Vol.88(suppl). – P.2919-2926.
12. *Body J.J. et al.* Rapid, profound and prolonged suppression of bone turnover with a single SC dose of AMG162 in women with breast cancer metastatic to bone // *J. of Bone and Mineral Res.* – 2004. – Vol.19. – P.1593.
13. *Lipton A. et al.* Randomised, active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases // *J. of Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P.4431-4437.
14. *Peterson M.C. et al.* Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of AMG162, a fully human monoclonal antipbody to receptor activator of NF kappa-B ligand (RANKL) in patients with cancer-related bone lesions // *J. of Clin. Oncol.* – 2004. – Vol.22 (suppl. 14). – P.8106.
15. *Fizazi K. et al.* Randomized phase II trial of denosumab in patient with Bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after i.v.bisphosphonates // *J. of Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.1564-1571.
16. *Stopeck A.T. et al.* Denosumab Compared with ZA for the treatment of bone Metastases in patients with advancat breast Cancer // *J. of Clin. Oncol.* – 2010. – Vol.29. – P.7101.
17. *Henry D. et al.* A double-blind, randomised study of denosumab versus zolendronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer or multiple myeloma // *Europ. J. Cancer.* – 2009. – Vol.7. – P.11 (Abs20LBA).
18. *Fizazi K. et al.* // *J. of Clin. Oncol.* – 2010.
19. *Brufsky A.M.* Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives // *Oncolodist.* – 2008. – Vol.13. – P.187-195.
20. *Smith M.R. et al.* Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.361. – P.745-755.
21. *Ellis G.K. et al.* Randomized trial of denosumab in patients receving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer // *J. of Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – P.4875-4882.