

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

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА НА ФОНЕ АНТИЭСТРОГЕННОЙ И АНТИАНДРОГЕННОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Снеговой

Остеопороз на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии является серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на смертность онкологических больных. Наиболее опасным осложнением остеопороза у онкологических больных является перелом позвоночника с компрессией спинного мозга.

Остеопороз является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой. Он характеризуется системной потерей костной ткани, ее микроархитектоники. Остеопороз является непосредственной причиной переломов у 50% женщин и 20% мужчин старше 50-55 лет. Чаще всего наблюдаются переломы позвонков, лучевой кости, шейки бедра и других костных структур. Остеопороз может быть вызван инволютивными процессами, происходящими в норме в организме человека, приемом лекарств, алиментарной недостаточностью, курением или сочетанием этих факторов.

Остеопороз выявляется примерно у 30% больных раком молочной железы, 18% больных раком предстательной железы, в 9% случаев при аллогенной трансплантации костного мозга. Явления остеопении и остеопороза диагностируются у 73% мужчин старше 70 лет на фоне антиандрогенной терапии, в 50,6% при раке яичка, до 58% при аллогенной трансплантации костного мозга (рис.1).

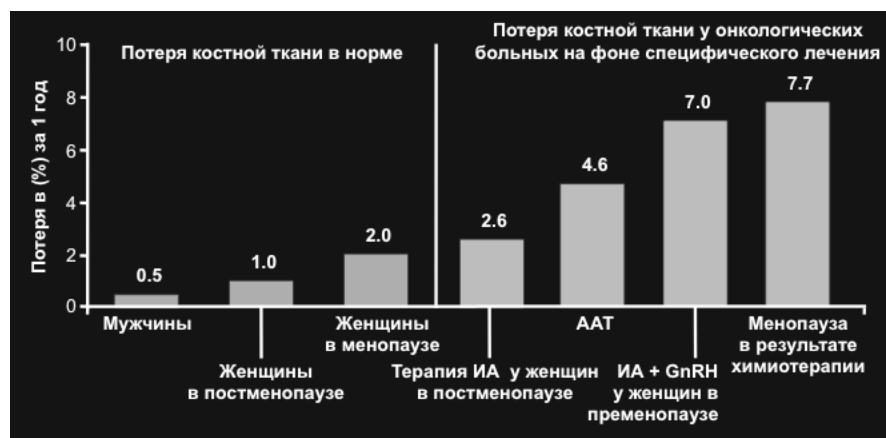


Рис.1. Разница в «темпах» потери костной ткани в норме и у онкологических больных [1-5]

Факторы риска развития остеопороза у онкологических больных (рис.2) [6]:

1. Преждевременная менопауза
 - вызванная химиотерапией или лучевой терапией на область таза
2. Гипогонадизм
 - в результате лучевой терапии на органы таза, гормонотерапия ИА (ингибиторами ароматазы) или ААТ (антиандрогенной терапии)
3. Дефицит факторов роста
4. Длительный прием глюкокортикоидов
5. Химиотерапия метотрексатом или иофосфамидом.

Общие рекомендации по оценке риска потери костной ткани при раке молочной железы (РМЖ) и предстательной железы (РПЖ) (табл.1) [6].

Патофизиология остеопороза

Масса костной ткани находится под контролем различных факторов: генетических и гуморальных. Эти факторы осуществляют координацию между работой остеокластов и остеобластов. В нормальной костной ткани остеокласты отвеча-

ют за резорбцию кости, а остеобласты за формирование новой кости в этом месте (рис.3) [7].

Остеокласты дифференцируются из моноцит-макрофагальной линии (рис.4)[8]. Активированные остеокласты после резорбции кости подвергаются апоптозу.

Системные и локальные факторы влияют на формирование и активность остеокластов. Паратериоидный гормон, 1,25 дегидроксивитамин D3, тироксин – стимулируют формирование остеокластов через экспрессию рецепторов активаторов ядерного фактора NFκB (RANKL) стромальных костномозговых клеток. Продуцируемый остеобластами IL-6, IL-1, простагландины и колоние-стимулирующие факторы вызывают образование остеокластов.

Кортикостероиды, простагландин E₂, IL-4, IL-18, интерферон-гамма, остеопротегерин, трансформирующий фактор роста (TGFB) – ингибируют формирование остеокластов. Эстрогены и тестостерон через эстрадиол контролируют активность ингибиторов остеокластогенеза.

Остеобласты – кость формирующие клетки, они дифференцируются из мезенхимальных стволовых клеток (рис.5) [8].

Главными факторами дифференцировки остеобластов являются два фактора RUNX-2 и связывающий-ядерный фактор альфа1 (CBFA1). Конечной формой трансформации остеобластов является остеоцит. Паратериоидный гормон, про-

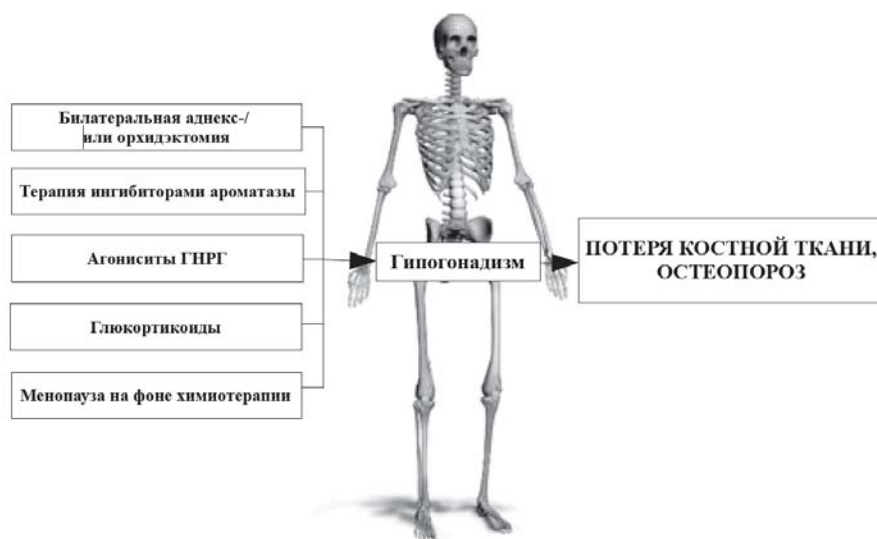


Рис.2. Факторы риска развития остеопороза у онкологических больных.

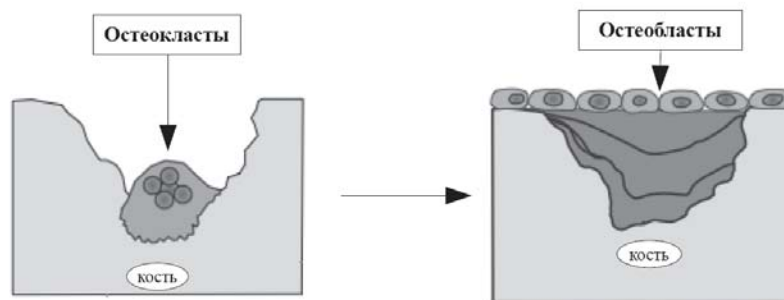


Рис.3. Нормальное ремоделирование кости.

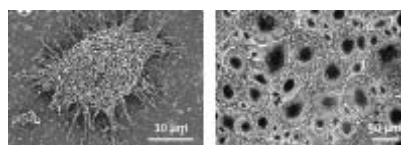


Рис.4. Остеокласт.



Рис.5. Остеобласт.

Таблица 1

Общие рекомендации по оценке риска потери костной ткани при РМЖ и РПЖ

Пациенты	Рекомендуемая оценка
Для всех возрастных групп	Возраст более 65 лет Объем потребления алкоголя Применение кортикостероидов, гепарина Семейный и индивидуальный анамнез по переломам Курение, объем употребления кофе Уровень кальция и его потребление Ревматоидный артрит и/или ХПН
Возраст менее 45 лет и супрессия или дисфункция яичников Терапия ингибиторами ароматазы/антиандрогенная терапия	Индекс массы тела (ИМТ менее 20 кг/м ²) или потеря более 10% Мт в возрасте до 25 лет
Для пациентов с остеопенией/остеопорозом	Оценка функции щитовидной железы Уровень паратериоидного гормона Уровень 1,25 дигидроксивитамина D

стогландины, цитокины, тромбоцитарный фактор роста, костные морфогенетические протеины, инсулин-подобный фактор роста, фактор роста фибробластов — влияют на пролиферацию и дифференцировку остеобластов.

Кортикостероиды активируют апоптоз остеобластов и ингибируют формирование кости.

В последнее время активно изучалась роль клеточных механизмов в ремоделировании костной ткани. Рецептор активатор ядерного фактора NFκB (RANK), его лиганд (RANKL), и рецептор ловушка остеопротегерин (OPG) — являются ключевыми факторами, регулирующими резорбцию кости остеокластами (рис.6).

Остеобласты экспрессируют на своей поверхности RANKL. RANK находится на предшественниках остеокластов и стимулирует их дифференцировку. Взаимодействие RANKL с RANK на зрелых остеокластах приводит к их активации и увеличению периода выживания. Остеопротегерин в основном секретируется остеобластами и стромальными клетками. Остеопротегерин блокирует взаимодействие RANKL с RANK. Таким образом, осуществляется физиологическая регуляция резорбции кости. Эстрогены и тестостерон через эстрадиол оказывают стимулирующее влияние на экспрессию остеопротегерина в остеобластах.

У онкологических больных развитие остеопороза обусловлено множеством факторов, которые самостоятельно или в совокупности приводят к развитию остеопороза и повышают риск возникновения переломов.

На схеме 1 представлен патогенез развития остеопороза у онкологических больных.

Потеря регулирующего влияния эстрогенов и тестостерона приводит к ингибированию выработки OPG —



Рис.6. Взаимосвязь между OPG и RANKL

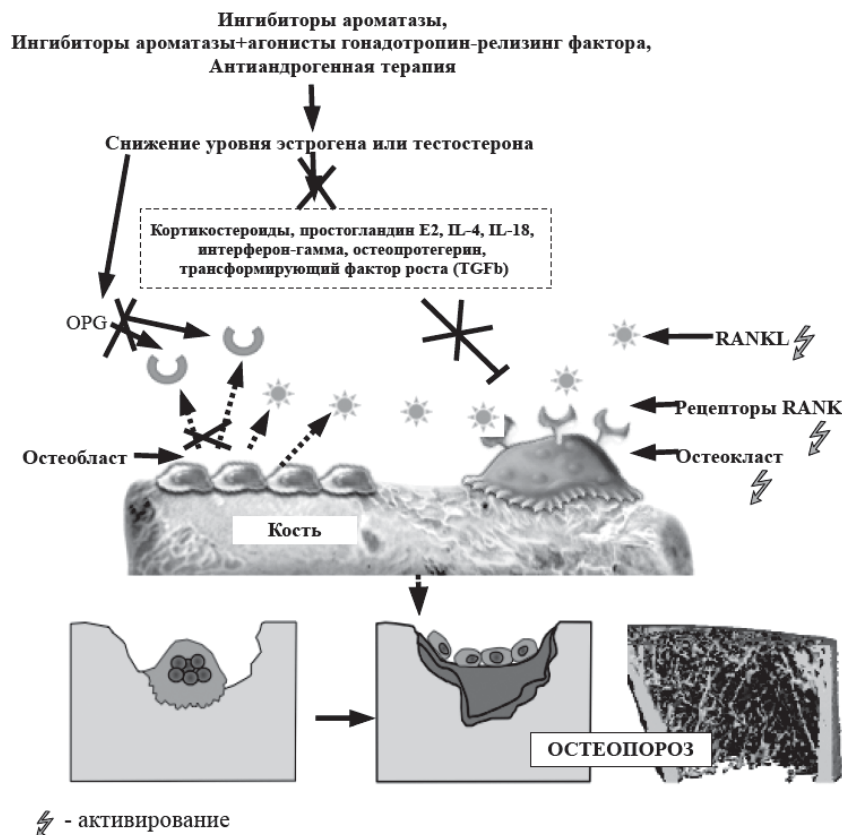


Схема 1. Патогенез развития остеопороза у онкологических больных.

теобластами и стимуляции остеокластов. В этих условиях активная выработка RANKL остеобластами и его соединение с RANK способствуют развитию резорбции кости. В результате происходит потеря массы костной ткани ее архитектоники и минеральной плотности – развивается остеопороз (схема 1).

Эндокринная терапия и химиотерапевтическое лечение являются важными методами лечения рака молочной железы. Эндокринная терапия стероидными или нестероидными ингибиторами ароматазы может способствовать активной потере костной ткани за счет снижения уровня эстрогенов.

Химиотерапевтическое лечение также непосредственно влияет на минеральную плотность костной ткани, а возникающая дисфункция яичников на фоне цитотоксической терапии приводит к преждевременной менопаузе и развитию остеопороза. Таким образом, проблема потери костной ткани в результате противоопухолевого лечения рака молочной железы является актуальной проблемой при эндокринной терапии и химиотерапевтическом лечении. Риск развития переломов у пациенток раком молочной железы связан как с общими, так и опухоль-ассоциированными факторами риска. Возраст (старше 65 лет), белая раса, в анамнезе любые переломы после 50 лет, низкий индекс массы тела (ИМТ менее 20 кг/м²), прием кортикостероидов более 6 месяцев, остеопороз и курение – относятся к общим факторам риска. Противоопухолевое лечение: химиотерапия и/или эндокринная терапия составляют опухоль-ассоциированные факторы риска развития переломов. Изменение минеральной плотности кости на фоне эндокринной терапии рака молочной железы зависит от механизма действия препарата и менструального статуса пациентки (менопауза или постменопауза). У женщин в постменопаузе для адъювантного лечения гормон-положительного рака молочной железы используются тамоксифен или ингибиторы ароматазы (стероидные или нестероидные). Влияние на минеральную плотность костной ткани этих препаратов не однозначно. Тамоксифен обладает протективным действием в отношении минеральной

плотности костной ткани. Ингибиторы ароматазы снижают уровень эстрогенов, что приводит к потере костной ткани и повышению риска переломов (рис.7).

Для адъювантного лечения рака молочной железы пациенток в пременопаузе применяется тамоксифен и/или агонисты ГНРГ, приводящие к потере костной в течение 1 года лечения до 7%.

Учитывая, что эндокринная терапия рака молочной железы продолжается в течение нескольких лет, суммарные потери костной ткани увеличиваются, риск возникновения переломов повышается.

Физические упражнения, дополнительный прием кальция – могут улучшить состояние костной системы, но этого недостаточно на фоне противоопухолевого лечения. Заместительная гормонотерапия, которая обычно применяется при постменопаузальном остеопорозе, может быть противопоказана из-за риска стимуляции опухолевого процесса. Поэтому пациентки, получающие адъювантное лечение при раке молочной железы, нуждаются в назначении антирезорбтивной терапии. В настоящий момент бисфосфонаты и ингибитор RANKL применяются для профилактики резорбции кости, потери костной ткани и снижения риска переломов.

В пременопаузе некоторые пероральные и внутривенные формы бисфосфонатов изучались для оценки возможности снижения потерь костной ткани на фоне адъювантной терапии рака молочной железы (табл.2) [6].

Результаты применения бисфосфонатов у женщин в пременопаузе обещающие, но недостаточные. Например, клодронат и циклический прием ризедроната оказали положительное влияние на профилактику потерь костной ткани во время лечения, а еженедельный прием ризедроната оказался неэффективным. С другой стороны, внутривенные формы бисфосфонатов, такие как золендроновая кислота, показали высокую эффективность. Крупным исследованием оценивающей эффективность бисфосфонатов в пременопаузе является ABCSG-12. В исследование включено 1803 пациентки раком молочной железы ЭР+, ПР+, I-II стадии, находящихся в пременопаузе. После радикального оперативного лечения,

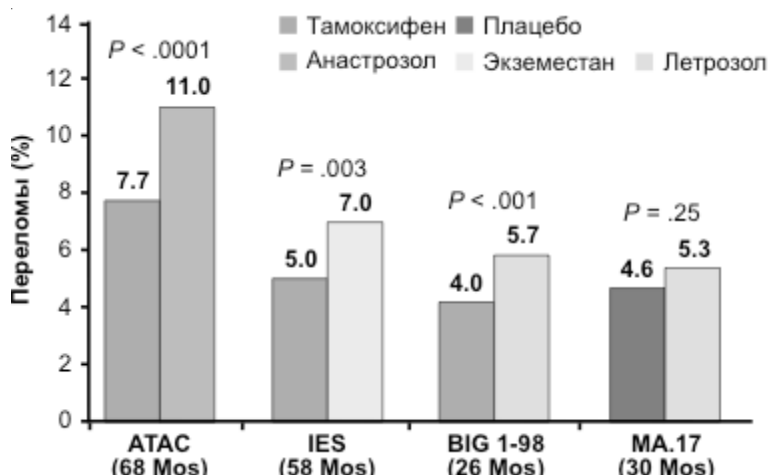


Рис.7. Влияние эндокринной терапии на риск переломов [6].

Таблица 2

Исследования эффективности бисфосфонатов для профилактики потерь костной ткани у женщин в пременопаузе, получающих адъювантную химиотерапию или эндокринную терапию при РМЖ

Бисфосфонат	n	Доза	Результат
Клодронат (внутри)	73	1600 мг/день – 3 года	Снижением потерь МПК на протяжении 3 и 5 лет (p=0,008)
Ризедронат (внутри)	53	8 x 12 недель циклов (30 мг/день – 2 недели, перерыв 10 недель)	Снижением потерь МПК на протяжении 2 лет
Ризедронат (внутри)	212	35 мг/неделю	Нет эффекта по профилактике потерь МПК на протяжении 1 года
Золендроновая к-та (в/в)	166	4 мг каждые 3 месяца 1 год	Увеличение МПК ПОП на 2,2% при одновременном применении и снижение МПК ПОП на 6,6% при отсроченном применении (p<0,0001)
Золендроновая к-та (в/в)	101	4 мг каждые 3 месяца 1 год	Стабилизация МПК ПОП против потерь на 4,1% в группе плацебо (p<0,0001)
Золендроновая к-та (в/в)	404	4 мг каждые 6 месяцев	Через 36 мес., стабилизация МПК ПОП в группе Зол.к-ты, против потерь 14,4% в группе плацебо (p<0,0001) Через 60 мес., увеличение МПК на 4,0% в группе Зол.к-ты (p=0,02) против снижения на 6,3% в группе плацебо (p=0,001)
Памидронат (в/в)	40	60 мг каждые 3 месяца 1 год	5,1% разница по МПК ПОП в группе памидроната против плацебо (p=0,002)

Сокращения: МПК — минеральная плотность кости; ПОП — поясничный отдел позвоночника

лучевой терапии, агонистов ГНРГ, пациентки рандомизировались в группы: тамоксифен, тамоксифен+золендроновая кислота, анастрозол, анастрозол+золендроновая кислота. Длительность лечения составила 3 года, наблюдения 5 лет. Результаты исследования ABCSG-12 представлены на рис.8.

Полученные данные показывают эффективность применения бисфосфонатов в пременопаузе с целью профилактики потерь костной ткани на фоне химиотерапевтического лечения или эндокринной терапии. Несмотря на то, что бисфосфонаты одобрены во многих странах для профилактики потерь костной ткани, опти-

мальные рекомендации для назначения бисфосфонатов пациенткам ранним раком молочной железы в пременопаузе — это низкая минеральная плотность кости или наличие других факторов риска потерь костной ткани.

В постменопаузе, результаты применения бисфосфонатов для профилактики потерь костной ткани на фоне адъювантной терапии рака молочной железы демонстрируют убедительную эффективность. Пероральный прием клодроната при адъювантной эндокринной терапии тамоксифеном позволяет защищать от потерь костной ткани, однако протективный эффект не сохраняется при отмене клодроната. Остается неясной эффектив-

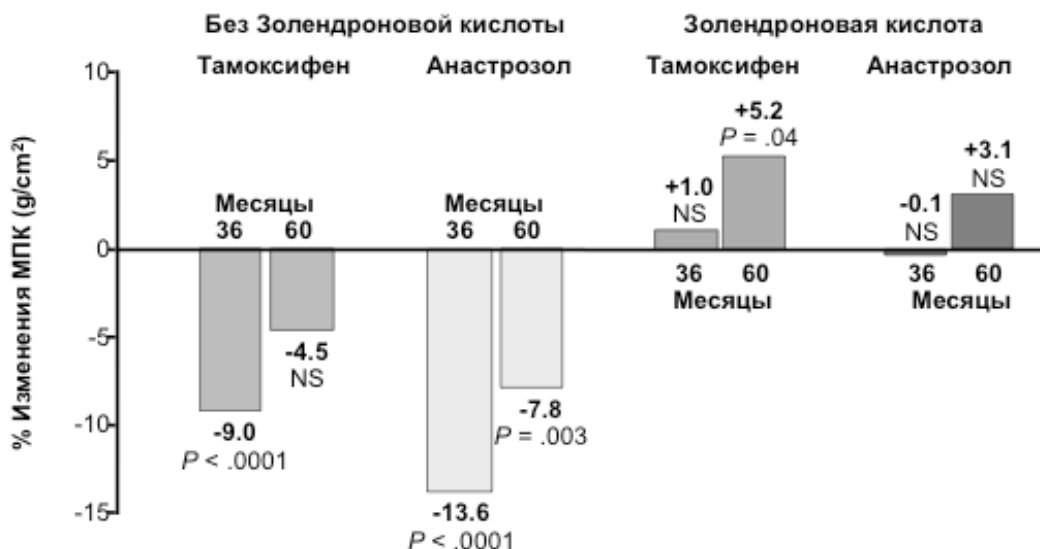


Рис.8. Результаты исследования ABCSG-12 [6].

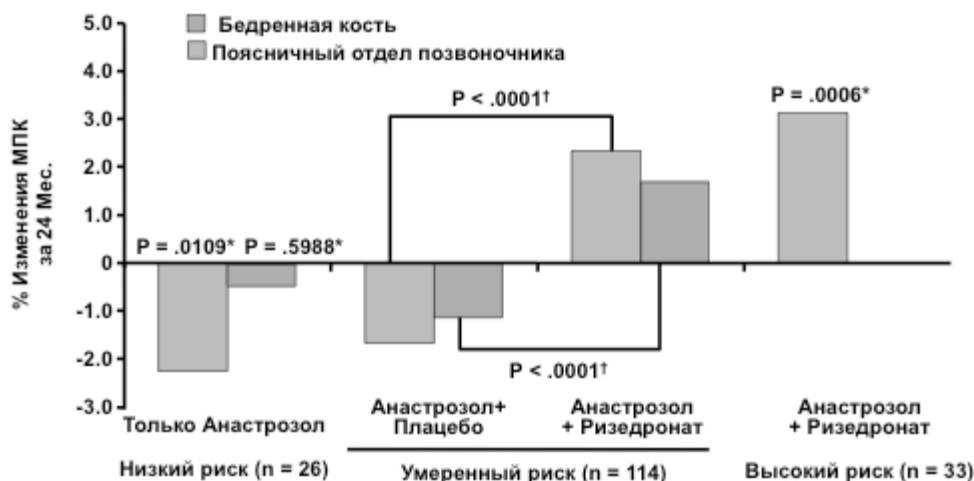


Рис.9. Результаты исследования SABRE [6].

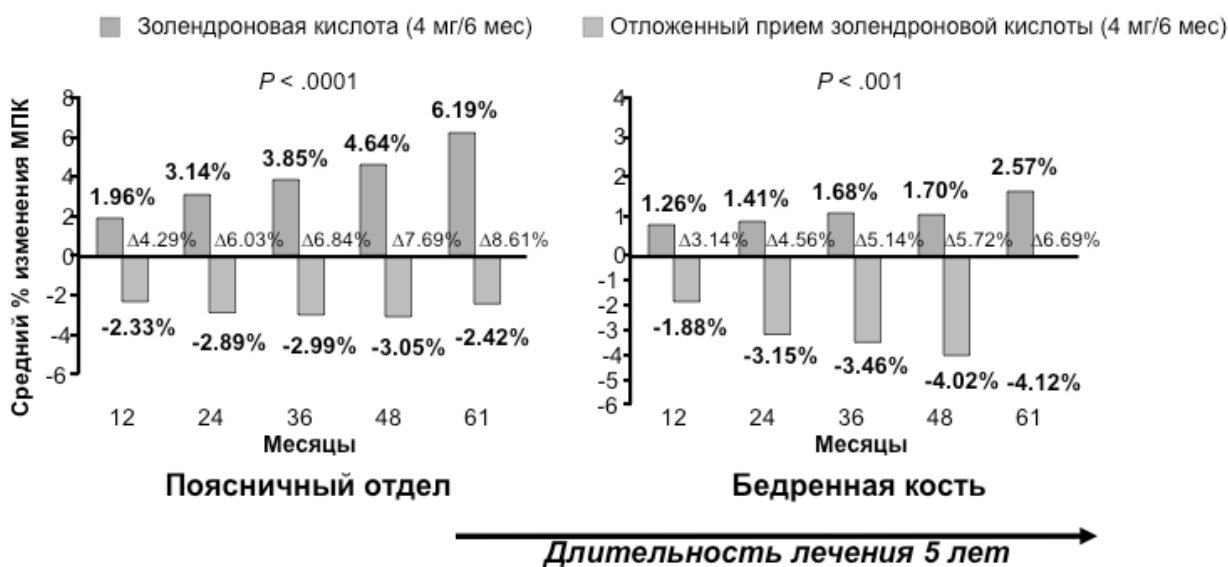


Рис.10. Изменение минеральной плотности кости. Результаты Z-FAST.[6]

ность клодроната для профилактики потерь костной ткани на фоне терапии ингибиторами ароматазы, так как исследования проводились с пероральным ризедронатом (SABRE) (рис.9) или только внутривенными формами бисфосфонатов.

Эффективность золендроновой кислоты для профилактики потерь костной ткани на фоне терапии ингибиторами ароматазы оценивалась в 3 крупных международных исследованиях: Z-FAST, ZO-FAST, E-ZO-FAST. Первичной оценкой являлось изменение минеральной плотности кости. Вторичной: маркеры резорбции, процент возникновения переломов, время до прогрессирования. В исследования включено 2193 пациентки раком молочной железы ЭР+, PR+, I-IIIa стадии в постменопаузе или аменореи вследствие противоопухолевой терапии. Пациенты рандомизированы на 2-е группы:

- 1) летрозол+золендроновая кислота 4 мг каждые 6 месяцев;
- 2) летрозол+отложенный прием золендроновой кислоты 4 мг каждые 6 месяцев.

Во 2 группе золендроновая кислота назначалась только при появлении у пациентки одного из признаков потери костной ткани: T-score<-2 SD, клинический перелом или асимптомный перелом на протяжении 36 месяцев. Во всех исследованиях применение летрозола с золендроновой кислотой способствовало профилактике потерь костной ткани и увеличению минеральной плотности кости по сравнению с отложенным назначением бисфосфонатов (рис.10). Учитывая протективный эффект бисфосфонатов, риск развития переломов ниже в группе пациентов, получающих золендроновую кислоту вместе с эндокринной терапией (табл.3).

Деносуаб – моноклональное антитело к RANKL. Механизм действия деносуаба основан на блокировании связывания RANKL с RANK.

Блокирование этого механизма приводит к торможению остеокластогенеза и резорбции кости (рис.11).

Результаты исследования ABCSG-18 показывают увеличение минеральной плотности кости на фоне терапии

деносумабом у пациенток в постменопаузе, получающих адъювантное лечение ингибиторами ароматазы (рис.12).

Проблема потери костной ткани на фоне антиандрогенной терапии обусловлена гипогонадизмом, применением глюкокортикоидов и длительным периодом лечения. Патогенез потери костной ткани представлен на схеме 1. Лечение метастатического рака предстательной железы в основном проводится длительной антиандрогенной блокадой. Терапия локализованного рака предстательной железы промежуточного или высокого риска может проводиться лучевой терапией и длительной от 6 месяцев до 3-х лет неoadъювантной/одновременной/адъювантной антиандрогенной блокадой.

Медицинская или хирургическая кастрация приводит к элиминации гонадной продукции андрогенов. Стандартное значение уровня тестостерона при кастрации составляет менее 50 ng/dL, во время терапии агонистами ГНРГ менее 20 ng/dL. При таких значениях уровня тестостерона происходит массивная потеря костной ткани, и резко возрастает риск переломов. Наиболее быстрая потеря костной ткани на фоне антиандрогенной терапии (ААТ) наблюдается в первый год лечения и составляет около 9,6%, далее с каждым годом теряется еще около 3% (табл.4). В связи с этим, частота переломов при антиандрогенной терапии доходит до 19-20% (рис.13).

Таблица 3
Частота переломов в %

Исследование	Месяцы	Переломы %	
		Одновременное назначение золендроновой кислоты	Отложенное назначение золендроновой кислоты
Z-FAST	36	5,7	6,3
ZO-FAST	36	5	6
E-ZO-FAST	12	0,8	1,9

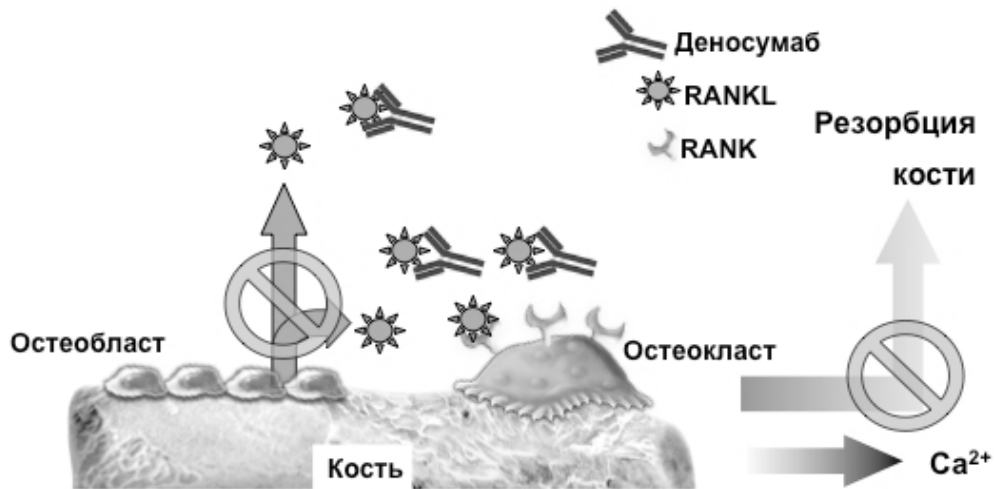


Рис.11. Механизм действия деносумаба [6]

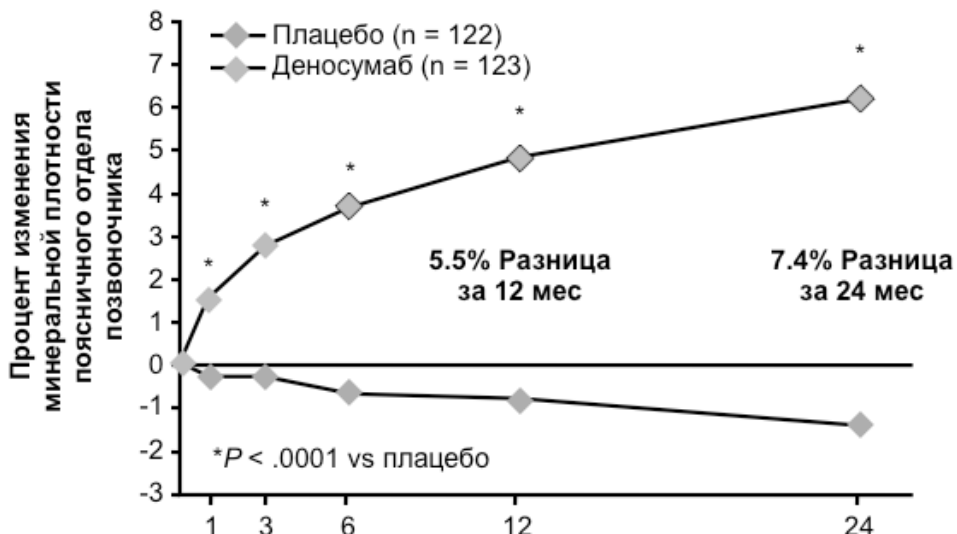


Рис.12. Результаты применения деносумаба [6]

Таблица 4
Распространенность остеопороза в зависимости от длительности ААТ

Длительность ААТ в годах	Пациенты (%)	
	Остеопороз	Остеопения
2	42,9	39,3
4	49,2	34,4
6	59,5	29,7
8	65,7	28,5
10	80,6	19

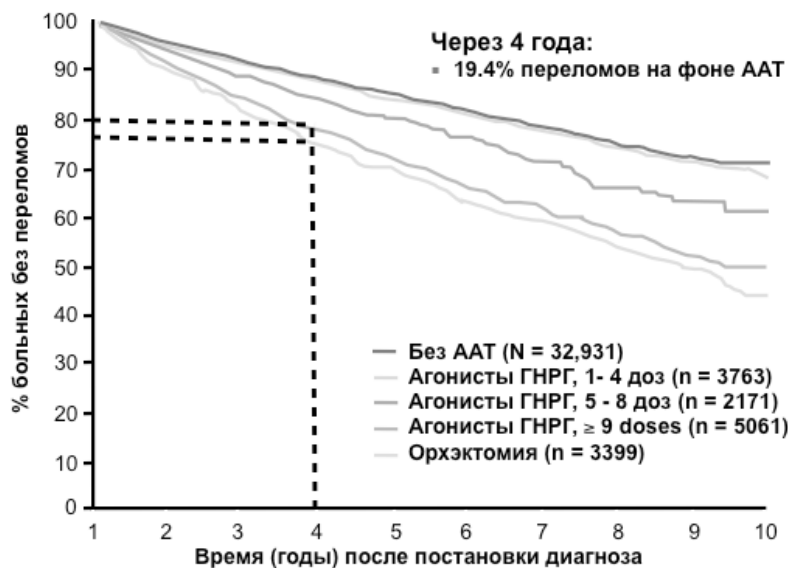


Рис.13. Частота переломов в зависимости от длительности ААТ [6].

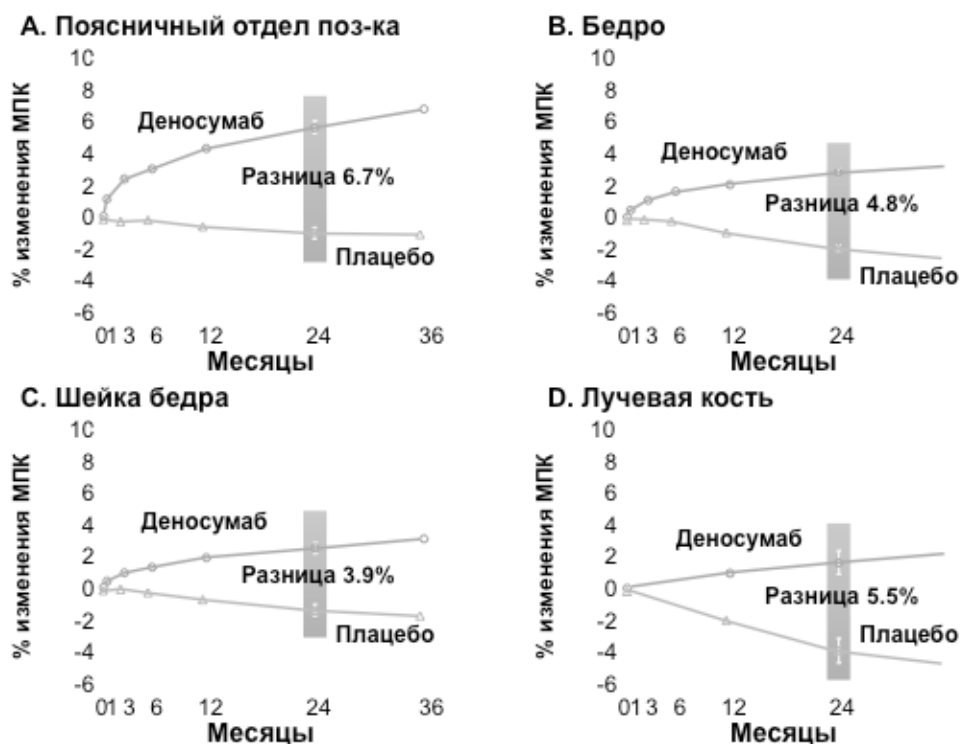


Рис.14. Процент изменения МПК в группе деносумаба/плацебо [6].

Высокая частота переломов обуславливает высокую годовичную летальность, которая доходит до 30-35%.

Проведенные клинические исследования показывают, что бисфосфонаты: неридронат, алендронат, памидронат, золендроновая кислота, а также: ралоксифен, торимефен и деносуаб улучшают минеральную плотность кости (МПК) у пациентов, получающих антиандрогенную терапию. Эффективность Деносуаба оценивалась

в III фазе плацебо-контролируемого исследования Amgen 138. Оценивался риск развития переломов у мужчин в возрасте более 70 лет с низкой минеральной плотностью костей, имеющих в анамнезе переломы, связанные с остеопорозом. В исследование включено 1468 пациентов раком предстательной железы, получающих антиандрогенную терапию. Рандомизация производилась на две группы: деносуаб и плацебо. Длительность лечения со-

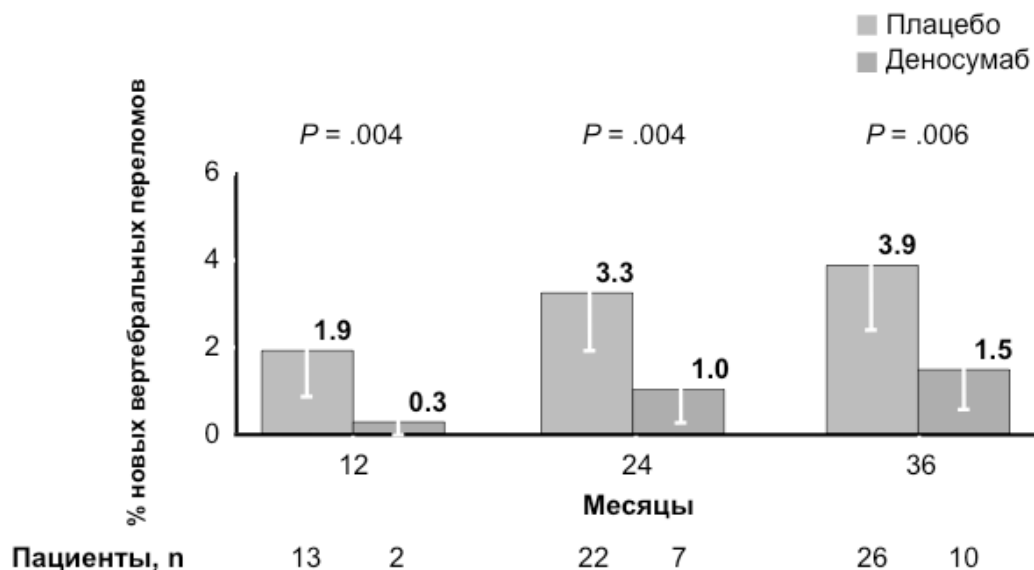
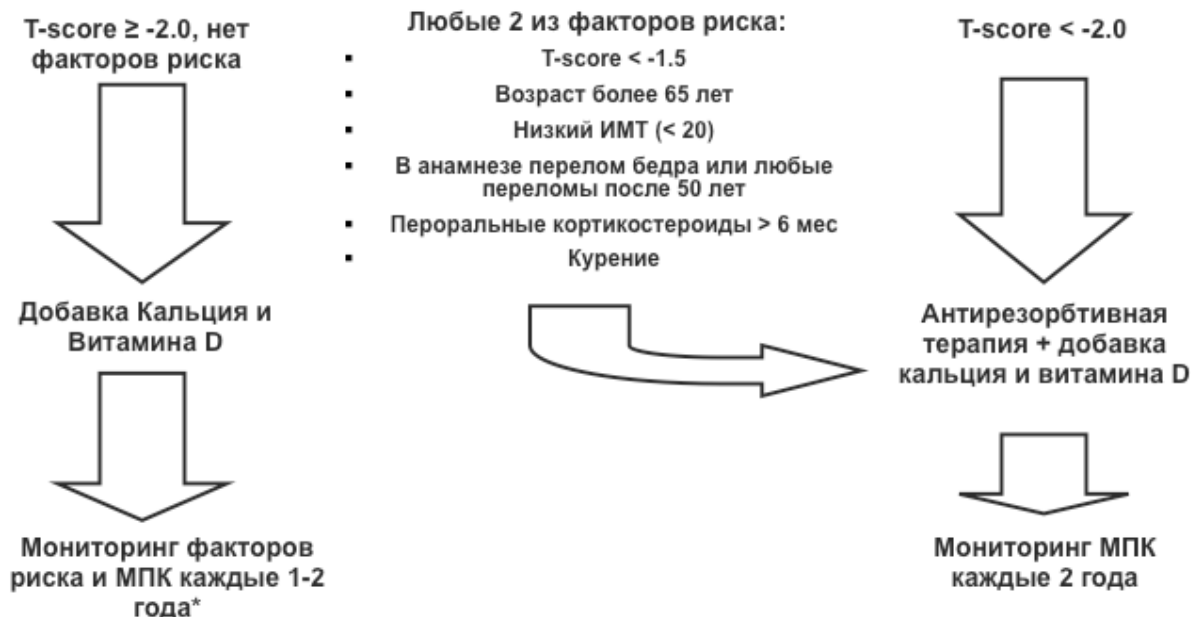


Рис.15. Процент новых вертебральных переломов в группе.



ВОЗРАСТ	КАЛЬЦИЙ	ВИТАМИН D (лучше витамин D3)
МЕНЕЕ 50 ЛЕТ	1000 мг/день	400-800 МЕ/сутки
БОЛЕЕ 50 ЛЕТ	1200 мг/день	800-1000 МЕ/сутки

Рис.16. Практические рекомендации [6].

ставляла 3 года. Препарат (деносумаб или плацебо) вводили по 60 мг п/к.

Конечными точками оценки эффективности было появление новых переломов или процент изменения минеральной плотности поясничного отдела позвоночника. Значительное увеличение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника, бедра и 1/3 лучевой кости через 24 месяца от начала лечения зарегистрировано в группе пациентов, получающих деносумаб (рис.14).

Через 12, 24 и 36 месяцев наблюдения частота новых вертебральных переломов в группе деносумаба статистически достоверно снизилась (рис.15). В периоде наблюдения 36 месяцев распространенность любых переломов в группе деносумаба снизилась до 28% ($p=0,10$) и множественных переломов любых костей до 72% ($p=0,006$).

Негативное влияние остеопороза, а именно возникающих на его фоне костных осложнений, выражается не только в увеличении стоимости лечения более, чем в два раза, но и в снижении качества жизни, нарушении физической активности (перелом бедра приводит к потере трудоспособности у 50%, причем 25% из них нуждаются

в постороннем уходе), снижении выживаемости (выживаемость мужчин раком предстательной железы без переломов на 39 месяцев больше, чем у мужчин с переломами). В связи с этим были разработаны практические рекомендации по профилактике потери костной ткани на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии (рис.16).

Заключение

Остеопороз на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии является серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на смертность онкологических больных. Наиболее опасным осложнением остеопороза у онкологических больных является перелом позвоночника с компрессией спинного мозга. Назначение золендроновой кислоты позволяет уменьшить потерю костной ткани на фоне антиэстрогенной и антиандрогенной терапии, а дальнейшее изучение деносумаба является перспективным фармакологическим направлением для лечения и профилактики остеопороза, индуцированного противоопухолевой терапией.

Список литературы

1. *Kanis J.A.* Pathogenesis of osteoporosis and fracture / Kanis J.A., ed. Osteoporosis. London, England: Blackwell Healthcare Communications Ltd. – 1997. – Vol.22. – P.55.
2. *Eastell R., Adams J.* Results of the Arimidex (anastrozole, A), Tamoxifen (T), Alone or in Combination (C) (ATAC) trial: Effects on bone mineral density (BMD) and bone turnover (ATAC Trialists Group) // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.1(suppl 5). – P.32.
3. *Maillefert J.F. et al.* (1999) Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma // *J. Urol.* – Vol.161. – P.1219-1222.
4. *Gnant M., Mlineritsch B., Luschin-Ebengreuth G., Kainberger F., Kasmann H., Piswanger-Solkner J.C. et al.* (2008) Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy // *Lancet. Oncol.* – Vol.9. – P.840-849.
5. *Shapiro C.L., Mamola J., Leboff M.* Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.19. – P.3306-3311.
6. *Coleman R.E., Abrahamson P.-A., Hadji P.* Handbook of Cancer-Related Bone Disease. – 2010. – P.1-231.
7. *Hattner R., Epker B.N., Frost H.M.* Suggested sequential mode of control of changes in cell behaviour in adult bone remodelling // *Nature.* – 1965. – Vol.206. – P.489-490.
8. *Tilman D.R. et al.* Osteoporosis: Now and the future // *J.Lancet.* – 2011. – Vol.377. – P.1276-1287.