

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-64-72



Различия во взаимодействии с костным микроокружением между солидными опухолями и множественной миеломой: патогенетические аспекты. Возможности и эффективность остеомодифицирующих агентов при множественной миеломе

А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Антон Владимирович Снеговой anvs2012@gmail.com

Метастазирование в кости является одним из наиболее частых признаков распространенного злокачественного процесса. Многие опухоли, особенно рак молочной железы, предстательной железы, легкого, множественная миелома, характеризуются высокой частотой поражения костных структур (до 70–80 %) и клиническими осложнениями. Даже при единичных метастазах могут возникать интенсивный болевой синдром, гиперкальциемия, компрессия спинного мозга, патологические переломы, потребность в лучевом и хирургическом лечении, которые объединены названием «события, связанные с костной системой». При лечении больных с метастазами в костях используется мультидисциплинарный подход, однако основой являются специфическая противоопухолевая терапия и остеомодифицирующие агенты. Они воздействуют на процессы ремоделирования костной ткани и микроокружение.

Ключевые слова: метастазирование в кости, остеомодифицирующий агент, бисфосфонат, деносумаб, множественная миелома

Для цитирования: Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. Различия во взаимодействии с костным микроокружением между солидными опухолями и множественной миеломой: патогенетические аспекты. Возможности и эффективность остеомодифицирующих агентов при множественной миеломе. Онкогематология 2021;16(1):64–72.

Differences in interactions with the bone microenvironment between solid tumors and multiple myeloma: pathogenetic aspects. Possibilities and effectiveness of osteomodifying agents in multiple myeloma

A.V. Snegovoy, V.B. Larionova, I.B. Kononenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Anaton Vladimirovich Snegovoy anvs2012@gmail.com

Bone metastasis is one of the most common manifestations of advanced malignant process. Many tumors, especially breast, prostate and lung cancer, multiple myeloma, are characterized by a high incidence of bone damage (up to 70–80 %) and clinical complications. Intense pain, hypercalcemia, spinal cord compression, pathological fractures, the need for radiation and surgical treatment (combined in the name «skeletal system related events») can occur even with single metastases. In the treatment of patients with bone metastases, a multidisciplinary approach is used; however, the basis is specific antitumor therapy and osteomodifying agents. They affect bone remodeling and microenvironment.

Key words: bone metastasis, osteomodifying agent, bisphosphonate, denosumab, multiple myeloma

For citation: Snegovoy A.V., Larionova V.B., Kononenko I.B. Differences in interactions with the bone microenvironment between solid tumors and multiple myeloma: pathogenetic aspects. Possibilities and effectiveness of osteomodifying agents in multiple myeloma. Onkogematologiya = Oncohematology 2021;16(1):64–72. (In Russ.).

Введение

Процесс костного метастазирования остается предметом активного научного изучения. Еще в 1889 г. S. Paget предложил теорию «семян и почвы», которая предполагает, что для роста опухолевой клетки (семя) требуется соответствующая микросреда (почва).

Клетки первичной опухоли проходят достаточно большой путь в процессе метастазирования. Опухолевые клетки, проникая через внеклеточный матрикс и мембрану ангиолимфатических сосудов, попадают в системный кровоток. В процессе метастазирования большая часть опухолевых клеток погибает, так как они не способны выжить в этой микросреде. Оставшиеся клетки подвергаются защитному воздействию иммунной системы и других факторов (рН, оксигенация). Лишь единичные опухолевые клетки попадают в будущий метастатический очаг (преметастатическую нишу). При метастазировании в кости первичная опухоль активирует различные белки и цитокины (p27, p130, фактор, индуцируемый гипоксией 1 α (HIF-1 α), фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β)), которые способствуют выбросу в системный кровоток гемопоэтических и мезенхимальных стволовых клеток. Именно эти клетки создают необходимые условия для выживания опухоли в преме-

статической нише. В некоторых случаях циркулирующие опухолевые клетки, попадая с током крови в нишу гемопоэтической стволовой клетки, переходят в состояние «спячки» и могут служить источником прогрессирования спустя многие годы.

Формирование костных метастазов происходит в результате воздействия различных факторов роста и морфогенетических белков. В зависимости от их типа формируются остеолитические или остеобластические очаги. Остеокласты секретируют РТНгР (пептид, связанный с гормоном щитовидной железы), циклооксигеназу 2 (COX-2), фактор роста фибробластов (FGF), TNF, интерлейкины 1, 6, 8, 11, факторы, которые подают сигнал остеобласту для секреции RANKL (лиганд для активатора рецептора нуклеотидного фактора В). При участии RANKL происходит дифференцировка, выживание остеокластов. Последние активируют резорбцию кости и выброс инсулиноподобного фактора роста (IGF) и TGF- β , что приводит к дальнейшей пролиферации клеток рака молочной железы и секреции РТНгР. Формирование костных метастазов при раке предстательной железы происходит путем экспрессии остеобластстимулирующих факторов, таких как эндотелин 1 (ET-1), Wnt, фактор роста тромбоцитов (PDGF), IGF, и морфогенетических белков (рис. 1).

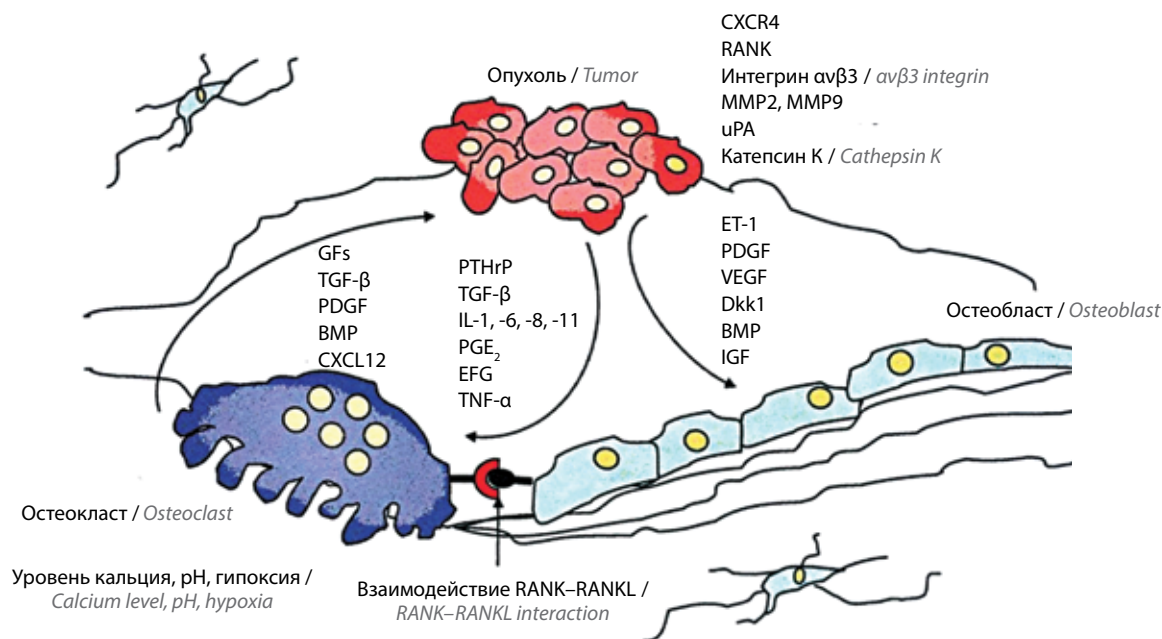


Рис. 1. Молекулярные механизмы метастазирования при солидных опухолях [1]. CXCR4 – хемокиновый рецептор 4-го типа; RANK – рецептор-активатор NF- κ B; MMP2, MMP9 – матриксная металлопротеиназа 2, 9; uPA – урокиназный активатор плазминогена; IGFs – инсулиноподобные факторы роста; TGF- β – трансформирующий фактор роста β ; PDGF – фактор роста тромбоцитов; BMP – костные морфогенетические белки; CXCL12 – хемокин подсемейства CXC; PTHrP – паратиреоидный гормон-родственный белок; IL-1, -6, -8, -11 – интерлейкин 1, 6, 8, 11; PGE₂ – простагландин E₂; EGF – эпидермальный фактор роста; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; ET-1 – эндотелин 1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; Dkk1 – белок семейства Dickkopf

Fig. 1. Molecular mechanisms of metastasis in solid tumors [1]. CXCR4 – chemokine receptor type 4; RANK – receptor-activator of NF- κ B; MMP2, MMP9 – matrix metalloproteinase-2, -9; uPA – urokinase plasminogen activator; IGFs – insulin-like growth factors; TGF- β – transforming growth factor β ; PDGF – platelet-derived growth factor; BMP – bone morphogenetic proteins; CXCL12 – CXC motif chemokine ligand 12; PTHrP – parathyroid hormone-related protein; IL-1, -6, -8, -11 – interleukin-1, -6, -8, -11; PGE₂ – prostaglandin E₂; EGF – epidermal growth factor; TNF- α – tumor necrosis factor α ; ET-1 – endothelin 1; VEGF – vascular endothelial growth factor; Dkk1 – dickkopf-1

Факторы роста, секретируемые опухолью, вне зависимости от типа метастазов, приводят к подавлению выброса остеопротегерина — антагониста RANKL. Таким образом, замыкается «порочный круг» между клетками солидных опухолей и костным микроокружением [1].

Несколько иные молекулярные механизмы лежат в основе взаимодействия между клетками множественной миеломы (ММ) и костной тканью (рис. 2) [2].

Клетки ММ растут в костном микроокружении, при этом ключевую роль играют остеобласты, которые осуществляют прямое регулирование костномозговой ниши. Остеобласты секретируют декорин, который вызывает арест клеточного цикла и апоптоз миеломных клеток (на рис. 2 этот этап обозначен «А»). В ответном взаимодействии клетки ММ подавляют активность остеобластов через фактор DKK1 (dickkopf-1), который блокирует Wnt-путь, необходимый для процессов ремоделирования костной ткани. В свою очередь, остеобласты привлекают иммунные клетки в костный мозг (на рис. 2 обозначен «В»), где они мо-

гут оказывать противоопухолевый эффект. Однако привлечение клеток Т-рег и супрессорных клеток миелоидного происхождения может оказывать потенцирующее действие на рост клеток ММ за счет ингибирования противоопухолевого иммунного ответа. Увеличение активности остеобластов приводит к активации остеокластов, которые способствуют выживанию и пролиферации клеток ММ, активирующих остеокласты (на рис. 2 обозначены «С»). Важным этапом, обеспечивающим развитие клеток миеломы, является положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток на баланс остеобластов и адипоцитов (клеток жировой ткани) (на рис. 2 обозначены «D»). Вклад костномозговых адипоцитов является предметом активного научного поиска. На сегодняшний день известно, что они способны подавлять нормальный гемопоэз, что приводит к развитию клеток ММ (на рис. 2 обозначены «Е»). Адипоциты периферической жировой ткани в условиях избыточного накопления могут индуцировать системное воспаление и вызывать высвобождение адипокинов и эстрогена, что обеспечивает

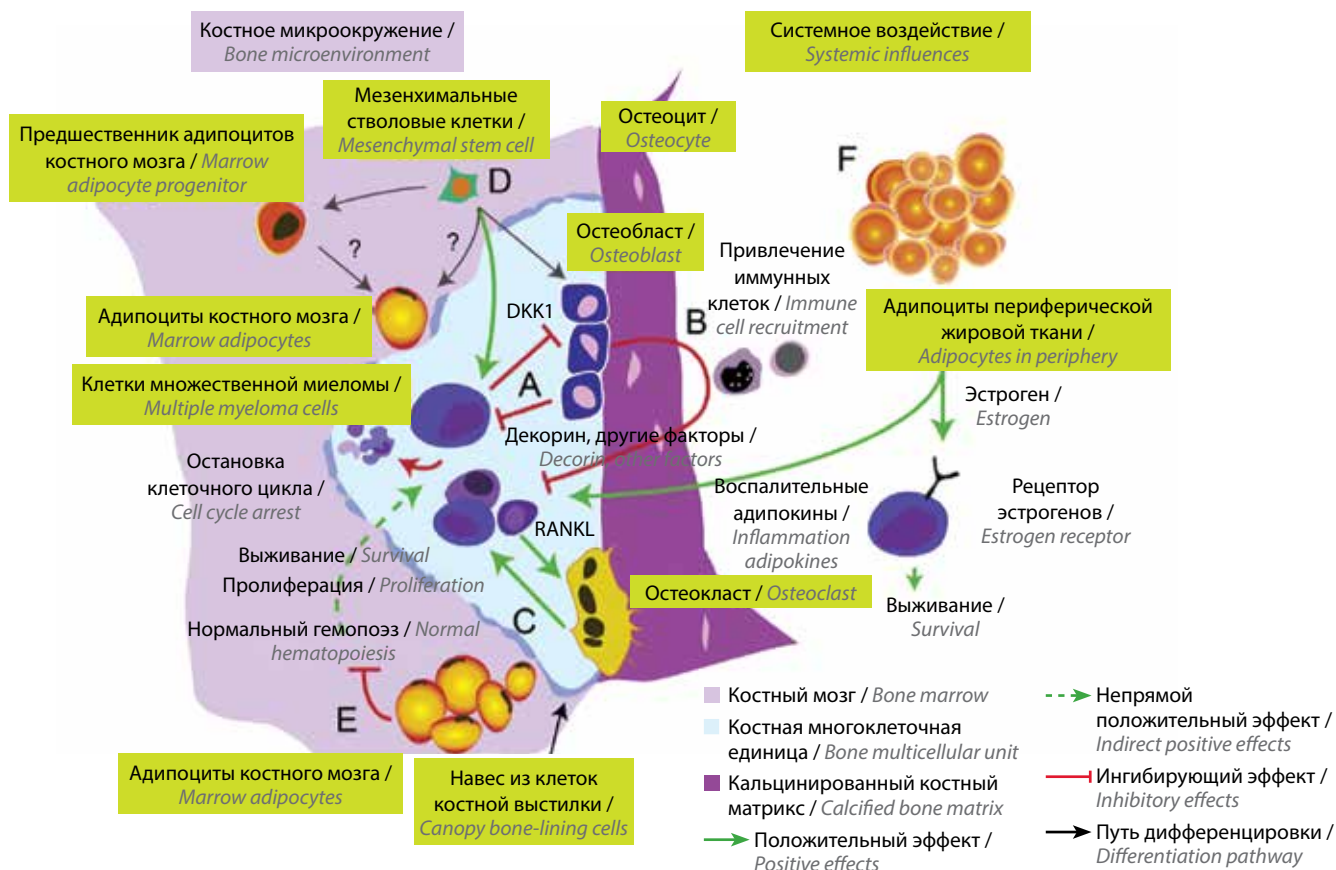


Рис. 2. Молекулярные механизмы взаимодействия между клетками множественной миеломы и костной тканью. А — остеобласты секретируют декорин, который вызывает арест клеточного цикла и апоптоз миеломных клеток; В — остеобласты привлекают иммунные клетки в костный мозг; С — активация остеокластов, которые способствуют выживанию и пролиферации клеток множественной миеломы; D — влияние мезенхимальных стволовых клеток на баланс остеобластов и адипоцитов; E — подавление нормального гемопоэза; F — рост клеток множественной миеломы

Fig. 2. Molecular mechanisms of interaction between multiple myeloma cells and bone tissue. A — osteoblasts secrete decorin, which causes cell cycle arrest and myeloma cells apoptosis; B — osteoblasts recruit immune cells to the bone marrow; C — osteoclasts activation, which promote the survival and proliferation of multiple myeloma cells; D — effects of mesenchymal stem cells on osteoblasts and adipocytes balance; E — suppression of normal hematopoiesis; F — multiple myeloma cell growth

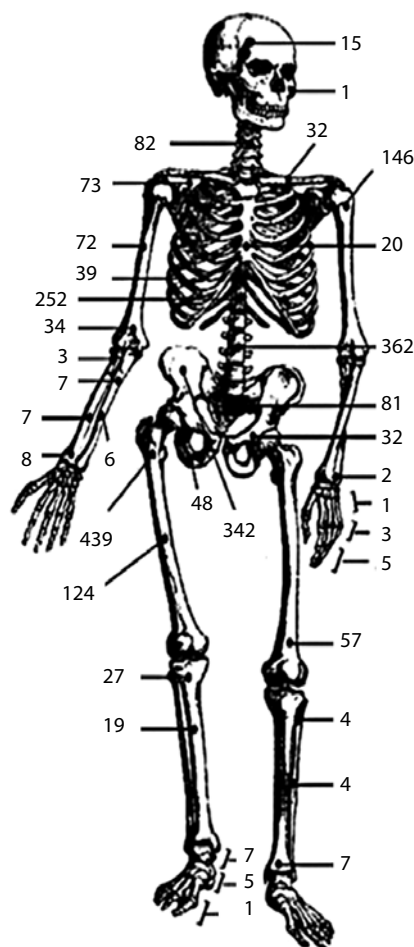


Рис. 3. Частота поражения отдельных отделов костной системы, %
Fig. 3. Frequency of damage to various parts of the skeletal system, %

рост и выживание клеток ММ (на рис. 2 обозначены «F»). Таким образом, взаимодействие клеток солидных опухолей и ММ с костным микроокружением носит принципиально разный характер, что необходимо учитывать при назначении остеомодифицирующей терапии.

Метастазы в костях скелета имеют молекулярную детерминированность и высокую частоту поражения определенных отделов костной системы (рис. 3) [3].

Наиболее часто поражаются позвоночник, кости таза, ребра, бедренные и плечевые кости. Очевидно, магистральный тип кровоснабжения, богатая артерио-венозная сеть, кинетика движения способствуют активному метастазированию в эти участки костной системы, что и определяет высокую частоту развития скелетных осложнений.

Для обозначения осложнений, связанных с поражением костной системы, используют термин «события, связанные с костной системой» (ССКС). ССКС объединяют: 1) патологический перелом; 2) потребность в лучевой терапии; 3) необходимость оперативного лечения; 4) компрессию спинного мозга; 5) гиперкальциемию. Частота ССКС в зависимости от типа опухоли представлена в табл. 1 [1, 4].

Таблица 1. Частота событий, связанных с костной системой, в зависимости от типа опухоли, %

Table 1. Frequency of skeletal system related events, depending on tumor type, %

Опухоль Tumor	Частота Frequency
Рак молочной железы Breast cancer	68
Рак предстательной железы Prostate cancer	49
Рак легкого Lung cancer	48
Множественная миелома Multiple myeloma	51

Лучевая терапия и оперативное лечение — методы, которые часто применяют при наличии патологического перелома или при угрозе его возникновения, а также в случае интенсивного болевого синдрома.

Для выявления метастазов в костях скелета используют лучевые методы диагностики и биохимические маркеры. Оценка костного поражения имеет огромное значение для выбора метода лечения и прогноза, поскольку при размере метастатического очага >1 см потеря минеральной плотности составляет около 50 % [4]. Объективным лучевым методом диагностики является остеосцинтиграфия. Повышенное накопление радиоизотопов отражает метаболическую реакцию, происходящую при злокачественных, травматических и воспалительных заболеваниях. Метод позволяет идентифицировать участки поражения костей гораздо раньше, чем при использовании рентгеновского исследования, так как в патогенезе развития костных метастазов важная роль отводится усилению кровообращения в месте формирования нового очага. Тем не менее выявленные очаги гиперфиксации радиоизотопов в целях верификации метастазов в костях исследуют с помощью рентгенографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5].

Спиральная компьютерная томография обладает высокой специфичностью и позволяет увидеть очаги деструкции или уплотнения костной ткани, а также распространение на мягкие ткани при выходе метастатического процесса за пределы костных структур. Преимущество спиральной компьютерной томографии доказано при диагностике вертебральных метастазов, локальных методах лечения (введение костного цемента) и проведении биопсии [4, 5].

Наиболее эффективным методом лучевой диагностики является МРТ, сочетающая в себе высокую чувствительность и специфичность, что обусловлено способностью выявлять метастазы на этапе опухолевой инфильтрации костного мозга [5]. МРТ — наиболее информативный метод исследования в случае компрессии спинного мозга и необходимости проведения лучевой терапии [4].

Совмещение одномоментных изображений, получаемых при радиоизотопном исследовании (однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) и компьютерной томографии, позволяет установить характер изменений в структуре метастазов и оценить интенсивность костного метаболизма. Однако в рутинной практике метод используется редко в связи с ограниченной доступностью [6].

Применение позитронной эмиссионной томографии при метастатическом поражении костной системы является предметом научного поиска [4].

В настоящее время во многих исследованиях активно изучаются биохимические маркеры костного метаболизма, которые считаются важными параметрами в диагностике костных метастазов, определении риска скелетных осложнений, мониторинге лечения и летальных исходов. Основные маркеры формирования и резорбции кости представлены в табл. 2 [7].

Длительное время в большинстве клинических исследований использовали 2 традиционных маркера: концентрацию кальция и гидроксипролина в моче. Однако дальнейшее изучение показало, что другие продукты деградации коллагена обладают большими специфичностью и чувствительностью. К этой группе относятся терминальные телопептиды поперечных связей коллагена 1-го типа (ICTP, NTX-I), пиридинолин (PYD) и дезоксипиридинолин (DPD). Эти маркеры могут быть определены в сыворотке крови и моче, но их экскреция различается в зависимости от циркадного ритма. Поэтому необходимо брать несколько проб в течение дня. Как правило, значения этих маркеров коррелируют с костной резорбцией, обусловленной метастазами в костях [8].

PYD и DPD формируются в период внеклеточного созревания коллагена 1-го типа, при разрушении которого они попадают в системный кровоток и мочу, при этом их концентрация увеличивается в среднем в 2,5 раза [7]. В исследовании М. Pecherstorfer и соавт. уровень DPD определяли в 2 группах: 1-я — 153 онкологических больных с наличием или отсутствием метастазов в костях; 2-я — 153 здоровых донора. Дополнительно у пациентов с наличием метастазов в костях определяли уровень кальция в сыворотке крови. Результаты исследования показали, что уровень DPD был гораздо выше у онкологических больных. Было выявлено, что в группе больных с метастазами в костях и гиперкальциемией уровень DPD оказался выше, чем в группе пациентов с гиперкальциемией, но без метастазов (рис. 4) [9].

По мнению зарубежных авторов, PINP (аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа) имеет ряд преимуществ, так как является маркером костного метаболизма, определяющим формирование и резорбцию кости. Органический матрикс костной ткани на 90 % состоит из коллагена 1-го типа, который синтезируется остеобластами и обеспечивает прочность костей. Коллаген 1-го типа состоит из 3 аминокислот-

Таблица 2. Маркеры костного метаболизма (формирования и резорбции кости)

Table 2. Markers of bone metabolism (bone formation and resorption)

Назначение маркера Marker function	Маркер Marker
Формирование кости Bone formation	<ul style="list-style-type: none"> • BALP — специфичная для кости щелочная фосфатаза • OC — остеокальцин • PINP — аминотерминальный пропептид проколлагена 1-го типа • PICP — карбокситерминальный пропептид проколлагена 1-го типа • BALP — bone-specific alkaline phosphatase • OC — osteocalcin • PINP — amino-terminal propeptide of type 1 procollagen • PICP — carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen
Резорбция кости Bone resorption	<p>Коллагеновые:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PYD — пиридинолин • DPD — дезоксипиридинолин • Нур — гидроксипролин • CTX-I (ICTP) — карбокситерминальный телопептид поперечных связей коллагена 1-го типа • NTX-I — аминотерминальный телопептид поперечных связей коллагена 1-го типа • HELP — коллаген I $\alpha 1$ геликоидный пептид <p>Неколлагеновые:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSP — костный сиалопротеин <p>Ферменты остеокластов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRAcP — тарtrate-резистентная щелочная фосфатаза • Катепсин <p>Collagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PYD — pyridinoline • DPD — deoxypyridinoline • Нур — hydroxyproline • CTX-I (ICTP) — carboxy-terminal crosslinked telopeptide of type 1 collagen • NTX-I — amino-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen • HELP — collagen I $\alpha 1$ helicoidal peptide <p>Non collagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BSP — bone sialoprotein <p>Osteoclast enzymes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TRAcP — tartrate-resistant alkaline phosphatase • Cathepsins

ных цепочек проколлагена, переплетенных в виде палочковидной спирали. Проколлаген 1-го типа содержит C-(карбокси)- и N-(амино)терминальные фрагменты, которые отщепляются благодаря специальным ферментам (протеиназам) с последующим образованием коллагена и его объединением с костным матриксом (рис. 5) [10, 11].

При этом C- и N-терминальные фрагменты поступают в межклеточную жидкость и кровоток. C-терминальный фрагмент (карбокситерминальный пропептид

проколлагена 1-го типа, PICP) распадается в кровотоке через 6–8 мин. PINP более стабилен, и его содержание в крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и встроенного в ткань коллагена [12–15]. Поэтому данный маркер может иметь большую чувствительность при диагностике метастазов в костях.

Молекулярные основы костного поражения при миеломе отличаются от солидных опухолей. В 2015 г. был опубликован крупный метаанализ по изучению прогностического значения маркеров костной резорбции при данной патологии. Анализ выполнен на основании 30 исследований (5 рандомизированных и 25 когортных) ($n = 2742$). Было показано, что все пациенты с ММ имеют повышенный уровень маркеров костной резорбции – NTX-I, ICTP, TRAcP5-b (тартрат-резистентная щелочная фосфатаза), RANKL и низкий уровень маркеров формирования кости – остеокальцина и специфичной для кости щелочной фосфатазы.

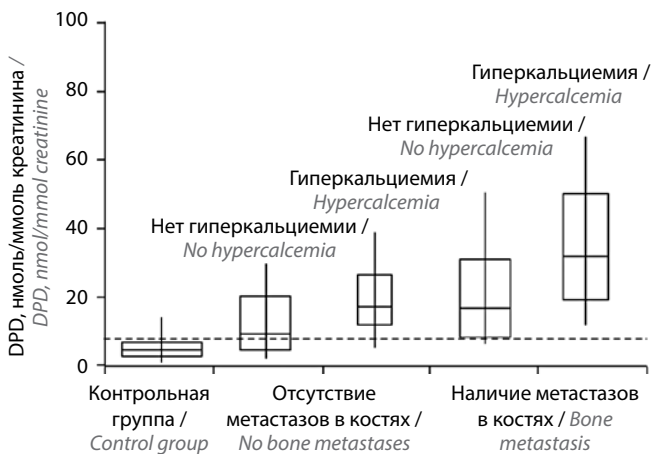


Рис. 4. Уровень дезоксипиридинолина (DPD) [10]
Fig. 4. Deoxyuridinoline level (DPD) [10]

Для изучения прогностической ценности были выбраны маркеры NTX-I и ICTP, так как только их уровень коррелировал с распространенностью заболевания. В результате было выявлено, что наибольшее прогностическое значение имеет маркер ICTP по сравнению с NTX-I. Отмечено, что увеличение уровня ICTP даже на одну единицу ассоциировалось с плохим прогнозом и низким показателем 3-летней выживаемости (20 %). В данном метаанализе не были обозначены маркеры, предсказывающие риск развития патологических переломов. Авторы делают вывод о том, что маркеры костного метаболизма (резорбции и формирования) обладают важной диагностической и прогностической значимостью, но определить их специфичность для пациентов с ММ пока невозможно [16].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных биохимическим маркерам, и ценность анализируемых данных, их клиническое использование не реализовано. Однако несомненным остается тот факт, что маркеры костного метаболизма необходимы в диагностике костных метастазов, оценке ответа на лечение и темпов потери минеральной плотности костной ткани, а следовательно, в предсказании риска и профилактике патологического перелома [17–21].

Результаты исследований показали, что у онкологических больных при метастатическом поражении костей наблюдается увеличение уровней маркеров костного метаболизма [1, 9, 12–15, 22–29]. При этом отмечено, что при генерализации костного поражения увеличиваются показатели маркеров в сыворотке крови и моче [23, 28]. Маркеры костной резорбции (PYD, DPD) обладают высокой информативностью при диагностике и мониторинге лечения [11, 28]. Наиболее перспективной моделью за счет большей чувствительности считается оценка уровня продуктов деградации коллагена (S- и β -CTX, NTX-I) и проколлагена 1-го типа (PINP) [25, 28]. При этом сравнение показателей

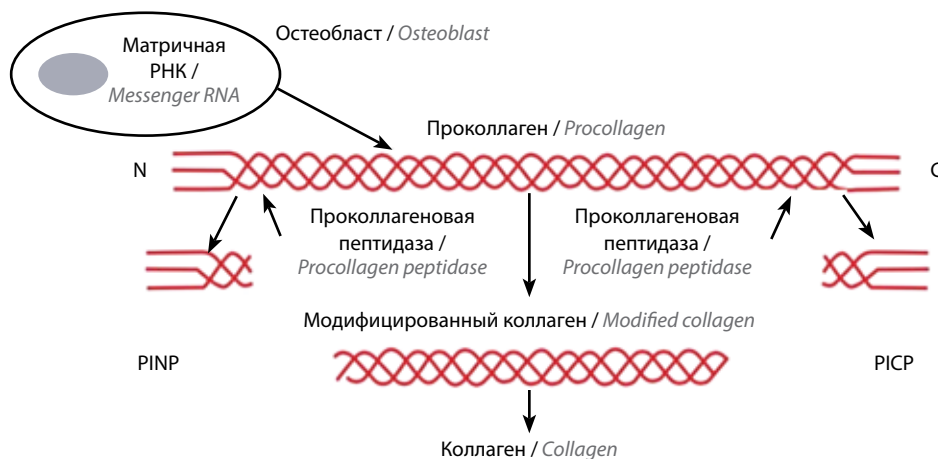


Рис. 5. Образование коллагена из проколлагена [30]. PINP – аминоконцевая пропептид проколлагена 1-го типа; PICP – карбоксиконцевая пропептид проколлагена 1-го типа
Fig. 5. Collagen formation from procollagen [30]. PINP – amino-terminal propeptide of type 1 procollagen; PICP – carboxy-terminal propeptide of type 1 procollagen

в динамике (до и после лечения) может помочь в прогнозировании эффективности лечения [28].

Биохимические маркеры — чувствительные индикаторы эффективности остеомодифицирующих агентов, что может быть полезным при необходимости изменения дозы или кратности введения этих препаратов. На сегодняшний день установлено, что снижение уровней маркеров костного метаболизма более чем на 50 % или их нормализация является надежным прогностическим маркером эффективности, в то время как увеличение их концентрации более чем на 50 % ассоциируется с прогрессированием [29]. ССКС — серьезные осложнения для пациента. Несмотря на все современные возможности диагностики костных метастазов и эффективное лечение, доступность этих методик может быть ограничена в локальных онкологических учреждениях. Оценка маркеров костного метаболизма в моче и сыворотке крови не требует дорогостоящей процедуры исследования и может выполняться в любой сертифицированной лаборатории, что поможет снизить частоту ССКС за счет своевременной диагностики и лечения метастазов в костях.

События, связанные с костной системой, отрицательно влияют на выживаемость онкологических больных, в связи с чем поиск новых возможностей для лечения костных осложнений остается актуальным.

В мае 2018 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило дополнительное приложение лицензии для препарата деносумаб, а именно профилактику ССКС у пациентов с ММ.

Необходимость расширения арсенала препаратов для профилактики ССКС связана с тем, что до 40 % пациентов с ММ остаются без необходимого лечения, так как на момент постановки диагноза многие из них уже имеют признаки почечной недостаточности. В связи с этим применение препарата, который не выводится через почки, представляется актуальным. На сегодняшний день единственным препаратом с такими характеристиками является деносумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывается и нейтрализует RANKL — белок, необходимый для образования, функционирования и выживания остеокластов, разрушающих кость.

Подтверждением эффективности деносумаба послужили результаты III фазы крупнейшего международного клинического исследования [31]. В ходе исследования 1718 пациентов с ММ были рандомизированы в группы (по 859 пациентов) получающих либо подкожно деносумаб, либо плацебо в дозе 120 мг каждые 4 нед или внутривенно золедроновую кислоту либо плацебо в дозе 4 мг (с учетом функции почек) каждые 4 нед. У всех пациентов ММ диагностирована впервые, никакого специального лечения для профилактики ССКС на момент включения в исследование не проводилось.

Первичной конечной точкой исследования была меньшая эффективность деносумаба по сравнению с золедроновой кислотой в отношении времени до первого ССКС (патологический перелом, облучение кости, операция на кости или сдавление спинного мозга). Вторичные конечные точки включали превосходство деносумаба над золедроновой кислотой относительно времени до первого и последующего ССКС, оценку общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Безопасность и переносимость деносумаба также сравнивали с золедроновой кислотой [31].

По результатам исследования достигнута первичная конечная точка, демонстрирующая меньшую значимость деносумаба по отношению к золедроновой кислоте в отсрочке времени до первого ССКС у пациентов с ММ (отношение рисков (ОР) 0,98; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,85–1,14; $p = 0,01$). Превосходства деносумаба над золедроновой кислотой в отношении увеличения времени до наступления первого и последующего ССКС (вторичная конечная точка) не продемонстрировано [31].

Общая выживаемость была сопоставима в группах деносумаба и золедроновой кислоты (ОР 0,90; 95 % ДИ 0,70–1,16; $p = 0,41$). Медиана разницы выживаемости без прогрессирования составила 10,7 мес (ОР 0,82; 95 % ДИ 0,68–0,99; $p = 0,036$) — 46,1 мес для деносумаба и 35,4 мес для золедроновой кислоты [31].

Неблагоприятные события, наблюдаемые у пациентов, получавших деносумаб, соответствовали его известному профилю безопасности. Наиболее распространенными побочными реакциями (≥ 10 %) были диарея (34 %), тошнота (32 %), анемия (22 %), боль в спине (21 %), тромбоцитопения (19 %), периферические отеки (17 %), гипокальциемия (17 %), инфекции верхних дыхательных путей (15 %), сыпь (14 %) и головная боль (11 %) [31].

Наиболее распространенной побочной реакцией, приводящей к прекращению приема деносумаба (≥ 1 %), был остеонекроз челюсти. На этапе первичного лечения остеонекроз челюсти был подтвержден у 4 % пациентов группы деносумаба (медиана 16 (1–50) мес) и у 3 % пациентов группы золедроновой кислоты (медиана 15 (1–45) мес) [31].

С учетом эффективности и безопасности деносумаба [31] Американская ассоциация клинической онкологии (ASCO) рекомендует рассмотреть применение деносумаба для пациентов с ММ [32].

Кроме изучения эффективности новых препаратов не снижается научный интерес и к бисфосфонатам. Противоопухолевый эффект бисфосфонатов против клеток ММ потенциально изучался как *in vitro* [33, 34], так и *in vivo* [35]. В связи с этим интересными являются результаты отдельных рандомизированных контролируемых проспективных исследований, показывающих различия в показателях общей выживаемости у пациентов, получающих бисфосфонаты, по сравнению с плацебо/другими бисфосфонатами. Например, в 2 исследованиях

A. Aviles и соавт. (2007; 2013), сравнивавших золедроновую кислоту с плацебо, показана достоверность в увеличении общей выживаемости при ММ [36, 37]. Результаты исследования G.J. Morgan и соавт. также подтвердили клинически значимое увеличение общей выживаемости при ММ в группе пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с пациентами, получавшими клодронат [38]. Прямые сравнения, сделанные в сетевом метаанализе 16 рандомизированных контролируемых исследований с участием 5260 пациентов с ММ, также подтвердили различия в показателях общей выживаемости между группами золедроновой кислоты и плацебо (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,46–0,91) или этидроната (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,29–0,87) [39]. По данным метаанализа, выживаемость без прогрессирования не различалась между группами золедроновой кислоты и любых других азотсодержащих бисфосфонатов или клодроната [39]. Увеличение показателей общей выживаемости, скорее всего, связано со снижением числа ССКС в группе пациентов, получающих бисфосфонаты, по сравнению с группами плацебо или отсутствия лечения (ОР 0,74; 95 % ДИ 0,63–0,88; $p = 0,0005$). При непрямом сравнении было

показано превосходство золедроновой кислоты над плацебо (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,37–0,76), золедроновой кислоты над ибандронатом (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,26–0,98) и памидроната 90 мг над плацебо (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,49–0,96) [39]. С учетом данных исследования и метаанализа бисфосфонаты рекомендованы ASCO для клинического применения при ММ [32].

Заключение

Остеомодифицирующие агенты (деносумаб и бисфосфонаты) показаны для снижения риска ССКС у большинства пациентов с метастазами в костях солидных опухолей и ММ. Назначение и мониторинг терапии остеомодифицирующими агентами (ОМА) должны проводиться согласно клиническим и/или экспертным рекомендациям (ASCO, Ассоциации онкологов России, Общества специалистов поддерживающей терапии в онкологии и др.). Необходимо продолжать проведение клинических исследований по оценке роли остеомодифицирующих агентов при ММ. При этом важна оценка не только частоты ССКС, но и возможных изменений качества жизни. Проведение анализа целесообразно по данным опросников, заполненных пациентами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Coleman R.E., Abrahamsson P.A., Hadji P. Handbook of cancer-related bone disease. BioScientifica Ltd, 2010. 221 p.
2. Reagan M.R., Liaw L., Rosen C.J., Ghobrial I.M. Dynamic interplay between bone and multiple myeloma: Emerging roles of the osteoblast. *Bone* 2015;75:161–9. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.021.
3. Wick M.R. Metastases to bone. *Semin Diagn Pathol* 2014;31(1):53–65. DOI: 10.1053/j.semdp.2013.12.001.
4. Coleman R.E., Body J.J., Aapro M. et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 3):iii124–37. DOI: 10.1093/annonc/mdu103.
5. Неледов Д.В., Шавладзе Н.З. Диагностика метастазов в кости: возможности методики магнитно-резонансной томографии всего тела. *Сибирский онкологический журнал* 2009;(прил. 1):142–3. [Neledov D.V., Shavladze N.Z. Bone metastases diagnosis: the possibilities of whole-body magnetic resonance imaging. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2009;(Suppl. 1):142–3. (In Russ.)].
6. Петрова А.Д. Оценка эффективности лекарственного лечения метастазов в костях у больных раком молочной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Petrova A.D. Drug treatment efficacy of bone metastases in patients with breast cancer. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2014. (In Russ.)].
7. Seibel M.J. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(10):504–17. DOI: 10.1038/ncponc0320.
8. Vinholes J., Coleman R., Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1996;22(4):289–331. DOI: 10.1016/s0305-7372(96)90021-3.
9. Pecherstorfer M., Zimmer-Roth I., Schilling T. et al. The diagnostic value of urinary pyridinium cross-links of collagen, serum total alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in neoplastic bone disease. *Clin Endocrinol Metab* 1995;80(1):97–103. DOI: 10.1210/jcem.80.1.7829646.
10. Jung K., Lein M., Stephan C. et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004;111(5):783–91. DOI: 10.1002/ijc.20314.
11. Маркеры метаболизма костной ткани. Доступно по: www.biochemmack.ru. [Bone metabolism markers. Available at: www.biochemmack.ru. (In Russ.)].
12. Lacroix M., Marie P.J., Body J.J. Protein production by osteoblasts: modulation by breast cancer cell-derived factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000;61(1):59–67. DOI: 10.1023/a:1006408916224.
13. Tahtela R., Tholix E. Serum concentrations of type I collagen carboxyterminal telopeptide (ICTP) and type I procollagen carboxy- and aminoterminal propeptides (PICP, PINP) as markers of metastatic bone disease in breast cancer. *Anticancer Res* 1996;16(4B):2289–93.
14. Pecoraro V., Roli L., Germagnoli L., Banfi G. The prognostic role of bone turnover markers in multiple myeloma patients: the impact of their assay. A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;96(1):54–66. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.001.
15. Woitge H.W., Pecherstorfer M., Li Y. et al. Novel serum markers of bone resorption: clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Miner Res* 1999;14(5):792–801. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.5.792.
16. Lipton A., Demers L., Curley E. et al. Markers of bone resorption in patients treated with pamidronate. *Eur J Cancer* 1998;34(13):2021–6. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00277-9.
17. Souberbielle J.C., Cormier C., Kindermans C. Bone markers in clinical practice. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11(4):312–9. DOI: 10.1097/00002281-199907000-00016.
18. Vinholes J.J., Purohit O.P., Abbey M.E. et al. Relationships between biochemical and symptomatic response in a double-blind randomised trial of pamidronate

- for metastatic bone disease. *Ann Oncol* 1997;8(12):1243–50. DOI: 10.1023/a:1008238422151.
19. Miura H., Yamamoto I., Takada M. et al. Diagnostic validity of bone metabolic markers for bone metastasis. *Endocr J* 1997;44(5):751–7. DOI: 10.1507/endocrj.44.751.
 20. Hou M.F., Tsai L.Y., Tsai S.M. et al. Biochemical markers for assessment of bone metastases in patients with breast cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 1999;15(8):452–60.
 21. Петрова А.Д., Стенина М.Б., Манзюк Л.В. и др. Динамика маркеров костной резорбции на фоне терапии памидронатом больных раком молочной железы с костными метастазами. Опухоли женской репродуктивной системы 2013;(1–2):23–7. [Petrova A.D., Stenina M.B., Manzyuk L.V. et al. Time course of changes in bone resorption markers during pamidronate therapy in breast cancer patients with bone metastases. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System* 2013;(1–2):23–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2013-0-1-2-23-27.
 22. Chesnut C.H. III. Sources of biological bone marker variation. In: *Bone markers: Biochemical and clinical perspectives*. Eds.: R. Eastell, M. Baumann, N.R. Hoyle. London: Martin Dunitz, 2001. Pp. 119–121.
 23. Seibel M.J., Lang M., Geilenkeuser W.J. Interlaboratory variation of biochemical markers of bone turnover. *Clin Chem* 2001;47(8):1443–50.
 24. Koizumi M., Yonese J., Fukui I., Ogata E. The serum level of the amino-terminal propeptide of type I procollagen is a sensitive marker for prostate cancer metastasis to bone. *BJU Int* 2001;7(4):348–51. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00105.x.
 25. Leeming D.J., Koizumi M., Qvist P. et al. Serum N-terminal propeptide of collagen type I is associated with the number of bone metastases in breast and prostate cancer and correlates to other bone related markers. *Biomark Cancer* 2011;3:15–23. DOI: 10.4137/BIC.S6484.
 26. Aktas B., Kasmir-Bauer S., Lehmann N. et al. Validity of bone marker measurements for monitoring response to bisphosphonate therapy with zoledronic acid in metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2013;30(1):441–7. DOI: 10.3892/or.2013.2409.
 27. Wang Z., Lu Y., Qiao D. et al. Diagnostic and prognostic validity of serum bone turnover markers in bone metastatic non-small cell lung cancer patients. *J Bone Oncol* 2015;4(3):85–91. DOI: 10.1016/j.jbo.2015.09.003.
 28. Coleman R.E. The Clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002;94(10):2521–3. DOI: 10.1002/cncr.10522.
 29. Vinholes J., Coleman R., Lacombe D. et al. Assessment of bone response to systemic therapy in an EORTC trial: preliminary experience with the use of collagen cross-link excretion. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Br J Cancer* 1999;80(1–2):221–8. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690506.
 30. Lipton A., Cook R., Saad F. et al. Normalization of bone markers is associated with improved survival in patients with bone metastases from solid tumors and elevated bone resorption receiving zoledronic acid. *Cancer* 2008;113(1):193–201. DOI: 10.1002/cncr.23529.
 31. Raje N., Terpos E., Willenbacher W. et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):370–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30072-X.
 32. Anderson K., Ismaila N., Flynn P.J. et al. Role of bonemodifying agents in multiple myeloma: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36(8):812–8. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.6402.
 33. Aparicio A., Gardner A., Tu Y. et al. *In vitro* cytoreductive effects on multiple myeloma cells induced by bisphosphonates. *Leukemia* 1998;12(2):220–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2400892.
 34. Shipman C.M., Rogers M.J., Apperley J.F. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cells: a novel anti-tumour activity. *Br J Haematol* 1997;98(3):665–72. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1997.2713086.x.
 35. Dhodapkar M.V., Singh J., Mehta J. et al. Anti-myeloma activity of pamidronate *in vivo*. *Br J Haematol* 1998;103(2):530–2. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1998.00976.x.
 36. Aviles A., Nambo M.J., Neri N. et al. Anti-tumor effects of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Med Oncol* 2007;24(2):227–30. DOI: 10.1007/BF02698044.
 37. Aviles A., Neri N., Huerta-Guzman J., Nambo M.J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol* 2013;20(1):e13–20. DOI: 10.3747/co.20.1055.
 38. Morgan G.J., Davies F.E., Gregory W.M. et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma (MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9757):1989–99. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62051-X.
 39. Mhaskar R., Kumar A., Miladinovic B., Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12(12):CD003188. DOI: 10.1002/14651858.CD003188.pub4.

Вклад авторов

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи;
В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, окончательное одобрение статьи;
И.Б. Кононенко: сбор данных литературы и их интерпретация, написание текста статьи.

Authors' contributions

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article writing;
V.B. Larionova: concept and design development, article editing, final approval of the article;
I.B. Kononenko: collection of literature data and their interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>
В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>
И.Б. Кононенко / I.B. Kononenko: <https://orcid.org/0000-0002-7142-2986>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 25.10.2020. Принята к публикации: 12.12.2020.

Article submitted: 25.10.2020. Accepted for publication: 12.12.2020.