



РУССКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ

РЕПРИНТ, 2008

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**Влияние золедроновой кислоты  
на продолжительность жизни  
пациентов с метастатическим  
поражением костей при раке  
легкого на фоне повышения  
титров маркеров активности  
остеокластов**

**В. Хирш, П.П. Майор, А. Липтон, Р.Дж. Кук,  
К.Дж. Ланжер, М.Р. Смит, Ж.Е. Браун, Р.Е. Колеман**

<http://www.rmj.ru>

# Влияние золедроновой кислоты на продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением костей при раке легкого на фоне повышения титров маркеров активности остеокластов

<sup>1</sup> Центр здоровья МкДжилл университета, Монреаль, Канада

<sup>2</sup> Центр по изучению рака МкМастер университета, Гамильтон, Канада

<sup>3</sup> Государственный медицинский центр, Херши, США

<sup>4</sup> Университет в Ватерлоо, Ватерлоо, Канада

<sup>5</sup> Центр по изучению рака, Филадельфия, США

<sup>6</sup> Центр по изучению рака в Центральном госпитале Массачусетса, Бостон, США

<sup>7</sup> Университет в Леедсе, Леедс, Великобритания

<sup>8</sup> Университет в Шеффилде, Великобритания

В. Хирш, П.П. Майор<sup>1</sup>, А. Липтон<sup>2</sup>,  
Р.Дж. Кук<sup>3</sup>, К.Дж. Ланжер<sup>4</sup>,  
М.Р. Смит<sup>5</sup>, Ж.Е. Браун<sup>6</sup>,  
Р.Е. Колеман<sup>7</sup>

Из всех онкологических заболеваний рак легкого встречается наиболее часто [1], самой распространенной его разновидностью является немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) [2,3]. Поздние стадии НМКРЛ зачастую характеризуются яркой клинической симптоматикой [4], а у 30–40% пациентов опухоль метастазирует в кости [5]. В таких случаях поражение костной ткани может привести к уменьшению функциональной активности пациента и потере способности передвигаться. Прогрессирование метастатического процесса в костях может спровоцировать возникновение связанных со скелетом событий (SRE, называемых также осложнениями костных метастазов) инвалидизирующего характера: патологических переломов и болей в костях, требующих проведения паллиативной радиотерапии. SRE не только участвуют в формировании клинической картины основного заболевания, при их возникновении стоимость затрат на лечение повышается, а качество жизни снижается [6–8]. Более того, появление патологических переломов ассоциировано со значительным повышением риска смерти у больных со злокачественными процессами в костной ткани при множественной миеломе и с метастазами рака молочной или предстательной железы в костях [9,10]. И хотя из-за короткой средней продолжительности жизни пациентов с раком легкого и другими агрессивными солидными опухолями не было выявлено достоверной корреляции между возникновением переломов и частотой смертельных исходов, риск гибели в случае появления патологического перелома возрастает даже при положительном эффекте от лечения первичной опухоли. Следовательно, профилактика SRE помогает не только улучшить качество жизни, но и потенциально увеличивает продолжительность жизни.

На фоне возникновения метастазов в костной ткани обычно усиливается метаболизм, о чем свидетельствует нарастание биохимических маркеров [11,12]. Например, повышение уровня костной фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови отмечается в процессе формирования костной ткани, а N-телопептид коллагена I типа (NTX) – чувствительный маркер остеолитического процесса. Эти маркеры служат показателями степени агрессивности метастазов в костях [11,13]. Согласно результатам анализа плацебо–контролируемых клинических исследований III фазы золедроновой кислоты возникновение метастазов в костях и увеличение титра NTX ( $\geq 50$  нмоль/ммоль креатинина) примерно в 2 раза повышает риск развития SRE и прогрессирования поражения костной ткани, при этом вероятность смерти возрастает в 3–5 раз по сравнению с пациентами, у которых содержание NTX остается низким (во всех случаях  $p < 0,01$ ) [11]. Относительный риск появления SRE и смерти повышается и с нарастанием содержания костной фракции ЩФ сыворотки крови. Прогностически значимы также и маркеры костной ткани, оцениваемые на фоне лечения бисфосфонатами [12].

**Бисфосфонаты** – ингибиторы резорбции костной ткани, используемые в онкологии для профилактики SRE у пациентов с метастазами в костях и лечения гиперкальциемии на фоне злокачественных новообразований. Единственным препаратом для профилактики SRE при солидных опухолях – раке молочной железы, раке предстательной железы, раке легкого – с доказанной эффективностью является **золедроновая кислота (ZOMETA, Novartis Pharmaceutical Corporation, Восточный Ганновер, США; Novartis Pharma AG, Базель, Швейцария)** [14–17]. Согласно результатам многоцентровых рандомизированных плацебо–контролируемых исследований III фазы применение золедроновой кис-

лоты (4 мг внутривенно в течение 15 минут каждые 3 недели до 21 месяца) у пациентов с костными метастазами рака легкого и других агрессивных солидных опухолей позволяет заметно отсрочить возникновение SRE и снизить риск его развития по сравнению с плацебо [15,16]. Золедроновая кислота также значительно снижает титр NTX относительно исходного уровня [12,16]. Примерно у половины пациентов, отобранных для участия в исследованиях, был диагноз НМКРЛ, коэффициент 1-летней выживаемости составил примерно 30% [15]. Однако у пациентов с НМКРЛ специфическую оценку корреляции между исходным уровнем NTX (в настоящее время верхней границей нормы у онкологических больных считается значение 64 нмоль/ммоль креатинина) и исходами заболевания не проводили. Необходимо разработать прогностическую модель для продолжительности жизни пациентов с костными метастазами НМКРЛ. Более того, хотя оценка показателей выживаемости не была первичной задачей этого исследования, пациенты основной группы прожили в среднем на 1 месяц больше по сравнению с плацебо (статистически незначимо) [15].

Настоящее исследование (рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы) было начато с целью установить, имеет ли прогностическое значение содержание маркеров метаболизма костной ткани у больных с НМКРЛ, получавших лечение золедроновой кислотой, и обусловлено ли статистически незначимое увеличение продолжительности жизни у пациентов основной группы по сравнению с плацебо тем, что у этой когорты пациентов золедроновая кислота более эффективна, чем в популяции больных НМКРЛ в целом [15,16].

## Пациенты и методы

Данное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы предполагало проведение ретроспективного анализа историй болезни пациентов с костными метастазами НМКРЛ и других солидных опухолей (за исключением рака молочной и предстательной железы), получавших лечение золедроновой кислотой [15,16]. Дизайн исследования подробно описан ранее [15,16], краткое описание приводится ниже.

## Пациенты и лечение

Для участия в исследовании были отобраны больные с диагностированными метастазами НМКРЛ и других солидных опухолей (за исключением рака молочной и предстательной железы) в костную ткань. Перед началом лечения оценивали исходные клинические характеристики, проводили рентгенологические обследования, оценивали общее состояние пациентов по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG), исследовали профиль биохимических показателей крови и мочи. После рандомизации пациентам проводили лечение

золедроновой кислотой (4 мг или 8 мг) или плацебо в виде 15-минутных инфузий каждые 3 недели в течение 9 месяцев. После завершения основной фазы исследования пациентам предлагали продолжить лечение в соответствии с рандомизацией еще в течение года. Заключительный анализ проводили через 21 месяц. Уже после начала исследования начальная доза золедроновой кислоты (8 мг) была снижена до 4 мг с целью избежать осложнений со стороны почек (группа золедроновой кислоты 8/4 мг). В большинстве случаев больным этой когорты осуществляли инфузии в дозе 4 мг, и исходы оказались одинаковыми на фоне лечения дозами как 4 мг, так и 8/4 мг. Таким образом, в анализ результатов настоящего исследования (равно как и предыдущих экспериментов [12]) были включены данные обеих групп.

Пациенты с НМКРЛ, получавшие лечение золедроновой кислотой или плацебо, были включены в ретроспективный анализ, который проводили в зависимости от исходного уровня NTX.

## Задачи исследования

Основной задачей проспективного исследования было определение доли больных, у которых развились SRE [15,16]. SRE как событие служило мерой объективной оценки течения патологии костной системы и клинической значимости осложнений костных метастазов [18]. В исследовании определяли показатели выживаемости, поскольку именно этот параметр в клинических исследованиях в онкологии является универсальным, на него не влияют погрешности в ходе наблюдений. Анализировали также частоту прогрессирования костных метастазов, поскольку данный показатель вариabельно коррелировал с повышением уровня костных маркеров [19], хотя на данный показатель влияет частота проведения рентгенологических обследований (примерно каждые 3 месяца) [15,16].

## Маркеры метаболизма костной ткани

Исходный уровень NTX в моче измеряли только у тех участников исследования, которые проходили лечение в США или в Канаде. Определение исходного уровня NTX проводили иммуносорбентным методом с иммобилизованными ферментами, нормализовали по креатинину мочи и распределяли по следующим категориям в зависимости от значения показателя: низкий NTX – <64 нмоль/ммоль креатинина, высокий NTX – ≥64 нмоль/ммоль креатинина (в соответствии с верхней границей нормы NTX у клинически здоровых женщин пременопаузального возраста). Титр костной фракции ЩФ сыворотки крови определяли тем же методом.

## Статистический анализ

Для выявления взаимосвязей между содержанием маркеров костной ткани и исходами (SRE, прогрессирование костных метастазов, смерть), с одной стороны, и лечением бисфосфонатами и продолжительностью жизни у пациентов с нормальным или повышенным уровнем NTX, с другой, использовали регрессионные

модели Кокса [20]. Показатели выживаемости подсчитывали для доли участников каждой группы, оставшихся в живых по прошествии времени [21]. Учитывая конкурирующий риск смертельного исхода, интегральную вероятность возникновения SRE в ходе проведения исследования вычисляли с использованием совокупных функций инцидентности, скорректированных по выживаемости. После того, как была доказана высокая эффективность золедроновой кислоты у пациентов с высоким содержанием NTX, был запланирован и проведен дополнительный многофакторный анализ с целью дальнейшей оценки эффективности препарата.

Для изучения потенциального влияния исходных характеристик и эффекта лечения на продолжительность жизни был проведен многофакторный регрессионный анализ. Для параметров без установленных крайних значений (т.е. верхней границы нормы) для участников исследования каждой когорты в рамках модели высчитывали медиану, или параметр рассматривали как непрерывную переменную. В качестве базисных характеристик каждой модели были выбраны протокол лечения (золедроновая кислота в дозе 4 мг или 8/4 мг по сравнению с плацебо); пол; расовая принадлежность; длительность анамнеза злокачественного новообразования; возраст на момент начала исследования; масса тела на момент начала исследования; функциональное состояние в баллах, оцененное по шкале оценки функционального состояния при лечении рака – общие симптомы (FACT-G); выраженность болевого синдрома в баллах, сумма баллов по шкале для оценки боли (BPI); анамнез SRE

(да/нет); необходимость использовать обезболивающие препараты (нет необходимости/минимальная необходимость/применение комбинации анальгетиков по сравнению с наркотическими анальгетиками); общее состояние по шкале ECOG; преобладающий тип поражения; уровень NTX (норма/повышено); титр костной фракции ЩФ (норма/≥146 Ед/л); и следующие переменные с использованием медианы (в круглых скобках – показатели для когорты с повышенным содержанием NTX) в качестве крайнего значения: уровень NTX в моче (102 нмоль/ммоль креатинина), сывороточный креатинин (1 мг/дл), сывороточная лактатдегидрогеназа/ЛДГ (246,5 Ед/л), лимфоциты (14,025%; и как непрерывная переменная), альбумин (38 г/л; и как непрерывная переменная) и гемоглобин (11,7 г/дл; и как непрерывная переменная). Все имевшиеся исходные демографические и клинические характеристики были внесены в однофакторные и полные многофакторные модели с тем, чтобы переменные с потенциальной статистической значимостью оказались включены в оптимизированную модель. Для приведения изначальной модели к более простому виду в анализ включили только тех пациентов, по которым удалось собрать полный набор данных по всем переменным, с целью минимизации эффекта смешивания коррелированных случайных величин. У большинства пациентов, не включенных в описываемую модель, не было результатов анализа на NTX и данных по шкале BPI.

Для выявления любых статистически значимых взаимосвязей между лечением и каждой исходной переменной многофакторные модели разработали с

**Таблица 1. Демографические и исходные клинические характеристики пациентов (исследование 011)**

Фактор	Пациенты с НМКРЛ (n=382)		Когорта с высоким уровнем NTX (n=144)	
	золедроновая кислота (n=259)	плацебо (n=123)	золедроновая кислота (n=259)	плацебо (n=123)
Средний возраст, лет (диапазон)	63 (37–88)	63 (39–82)	64 (37–88)	64 (43–82)
Пол, n (%)				
мужчины	178 (68,7)	78 (63,4)	68 (66,7)	26 (61,9)
женщины	81 (31,3)	45 (36,6)	34 (33,3)	16 (38,1)
Раса, n (%)				
европеоидная	230 (88,8)	112 (91,1)	88 (86,3)	36 (85,7)
негроидная/азиатская/другая	29 (11,2)	11 (8,9)	14 (13,7)	6 (14,3)
Статус ECOG 0–1, n (%)	214 (82,6)	110 (89,4)	86 (84,3)	36 (85,7)
Болевой синдром в баллах по BPI <3,25 Ед, n (%) <sup>a</sup>	104 (43,9)	52 (47,7)	40 (40,0)	15 (37,5)
СГОТ <23,0 Ед, n (%) <sup>a</sup>	129 (50,0)	55 (45,8)	46 (45,1)	17 (40,5)
SRE в анамнезе, n (%)	174 (7,4)	91 (75,2)	73 (72,3)	35 (83,3)
Уровень NTX, нмоль/ммоль креатинина <sup>b</sup>	84,8±68,5	77,8±45,2	119,14±75,1	107,88±41,9
Сывороточный креатинин, мг/дл <sup>b</sup>	1,01±0,25	1,01±0,21	0,97±0,21	0,95±0,22
Исходный уровень ЛДГ <246,5 Ед/л, n (%)	128 (49,6)	61 (50,8)	63 (61,8)	26 (61,9)
Исходное содержание лимфоцитов <14,025, n (%)	126 (49,4)	61 (51,3)	60 (58,8)	25 (59,5)
Среднее время от момента выявления костных метастазов, мес.	0,82	0,61	0,36	0,43

Данные Rosen et al. [15,16]

<sup>a</sup> Процентное отношение подсчитывали лишь по тем пациентам, у которых были результаты данного обследования

<sup>b</sup> Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение

**НМКРЛ** – немелкоклеточный рак легкого, **NTX** – N-телопептид коллагена I типа, **ECOG** – Восточная кооперативная онкологическая группа, **BPI** – краткий опросник для оценки боли, Ед – единица, **СГОТ** – сывороточная глутамат–оксалоацетаттрансфераза, **SRE** – события, связанные со скелетом, **ЛДГ** – лактатдегидрогеназа

учетом группы лечения, соответствующей исходной прогностической переменной и эффекта их взаимодействия. Многофакторная модель включала все исходные переменные, а оптимизированную модель генерировали путем обратной элиминации данных до тех пор, пока не остались лишь статистически значимые переменные (переменные считались статистически значимыми, если  $p < 0,05$ ).

## Результаты

### Исходные характеристики больных НМКРЛ

В клиническое исследование III фазы золедроновой кислоты было включено 382 пациента с НМКРЛ, из них 259 пациентов было рандомизировано в группу для получения исследуемого препарата, 123 – в группу плацебо (табл. 1) [15,16]. Различий между группами по демографическим и клиническим характеристикам не было. Исходный уровень NTX был оценен у 263 пациентов, в 144 случаях (55%) он оказался повышенным. В этой когорте пациентов от момента выявления метастазов в костях до включения в исследование прошло в среднем меньше времени по сравнению с остальными больными.

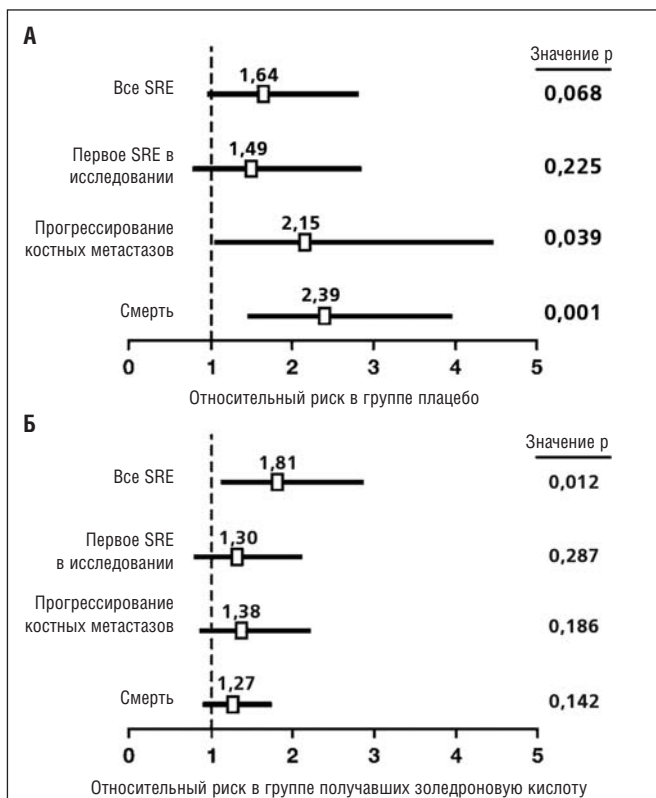


Рис. 1. Относительный риск возникновения осложнений костных метастазов, прогрессирования заболевания или гибели больных немелкоклеточным раком легкого с высоким содержанием N-телопептида коллагена I типа/NTX ( $\geq 64$  нмоль/ммоль креатинина) и пациентов с низким уровнем NTX ( $< 64$  нмоль/ммоль креатинина), получавших (А) плацебо или (Б) золедроновую кислоту (4 мг + 8/4 мг) по данным однофакторного анализа. Длина горизонтальной линии представляет собой 95%-ый доверительный интервал. SRE – события, связанные со скелетом.

### Исходное содержание NTX и риск возникновения осложнений

Анализ исходного содержания NTX был проведен 80 пациентам группы плацебо, у 42 пациентов (53%) его уровень оказался высоким. Повышенный титр NTX коррелировал со статистически незначимым увеличением риска возникновения SRE ( $RR=1,64$ ;  $p=0,068$ ) и первого SRE в ходе исследования ( $RR=1,49$ ;  $p=0,225$ ) по сравнению с нормальным исходным содержанием NTX (рис. 1А). По сравнению с группой плацебо с нормальным исходным значением NTX в когорте больных с исходно высоким содержанием NTX значительно возрастает риск прогрессирования костных метастазов ( $RR=2,15$ ;  $p=0,039$ ) и вероятность смерти ( $RR=2,39$ ;  $p=0,001$ ).

Анализ исходного содержания NTX был проведен 183 пациентам, получавшим золедроновую кислоту, у 102 человек (56%) его уровень оказался высоким. Повышенный титр NTX в этой группе коррелировал со статистически значимым 81% риском возникновения любого SRE ( $RR=1,81$ ;  $p=0,012$ ) и тенденцией к увеличению риска первого SRE в ходе исследования ( $RR=1,30$ ;  $p=0,287$ ) по сравнению с нормальным исходным содержанием NTX. В отличие от группы плацебо у получавших золедроновую кислоту исходно высокое содержание NTX не ассоциировано со статистически значимым нарастанием риска прогрессирования костных метастазов или вероятности смерти ( $p=0,186$  и  $p=0,142$ , соответственно; рис. 1Б), даже с поправкой на больший объем выборки по сравнению с обеими группами лечения в целом.

### Костные события и общая выживаемость

Среди всех пациентов с НМКРЛ золедроновая кислота значительно снижает риск первого SRE в ходе исследования по сравнению с плацебо ( $p=0,028$ ; рис. 2). Результаты анализа сложных событий по Андерсену–Джиллу с учетом всех эпизодов SRE и времени их возникновения свидетельствуют о значительном уменьшении риска развития SRE (38%) в группе получавших

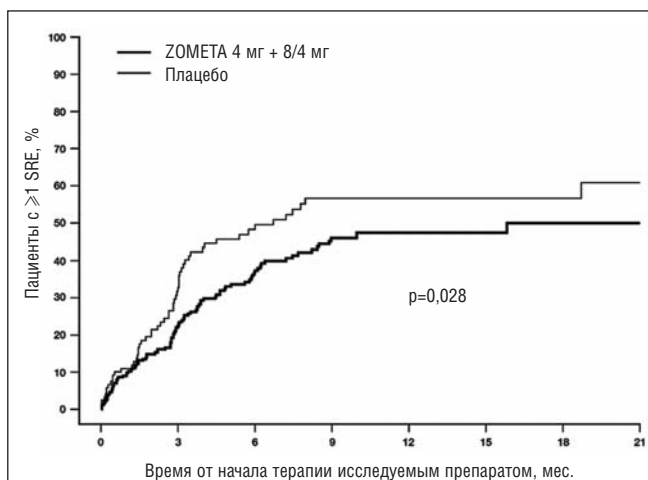


Рис. 2. Доля пациентов с немелкоклеточным раком легкого, у которых во время исследования более 1 раза возникли связанные со скелетом события (SRE)

золедроновую кислоту по сравнению с группой плацебо (RR=0,62;  $p \leq 0,001$ ). Статистически достоверных отличий между группами по срокам прогрессирования костных метастазов выявлено не было. Однако до того момента, пока костное событие не манифестировало клинически, рентгенологические обследования выполнялись не чаще одного раза каждые 3 месяца.

Медиана выживаемости пациентов с НМКРЛ от момента начала исследования составила 177 дней. Пациенты, получавшие золедроновую кислоту, прожили в среднем на 1 месяц дольше по сравнению с получавшими плацебо, но эта разница не была статистически достоверной (медиана продолжительности жизни для группы получавших золедроновую кислоту – 187 дней, для группы получавших плацебо – 157 дней;  $p=0,539$ ). Учитывая данные по продолжительности жизни и меньшую прогностическую значимость исходно высокого содержания NTX в группе получавших золедроновую кислоту по сравнению с группой плацебо, на следующем этапе оценивали влияние исходного уровня NTX на эффективность лечения золедроновой кислотой.

### Анализ в зависимости от титра NTX у больных НМКРЛ

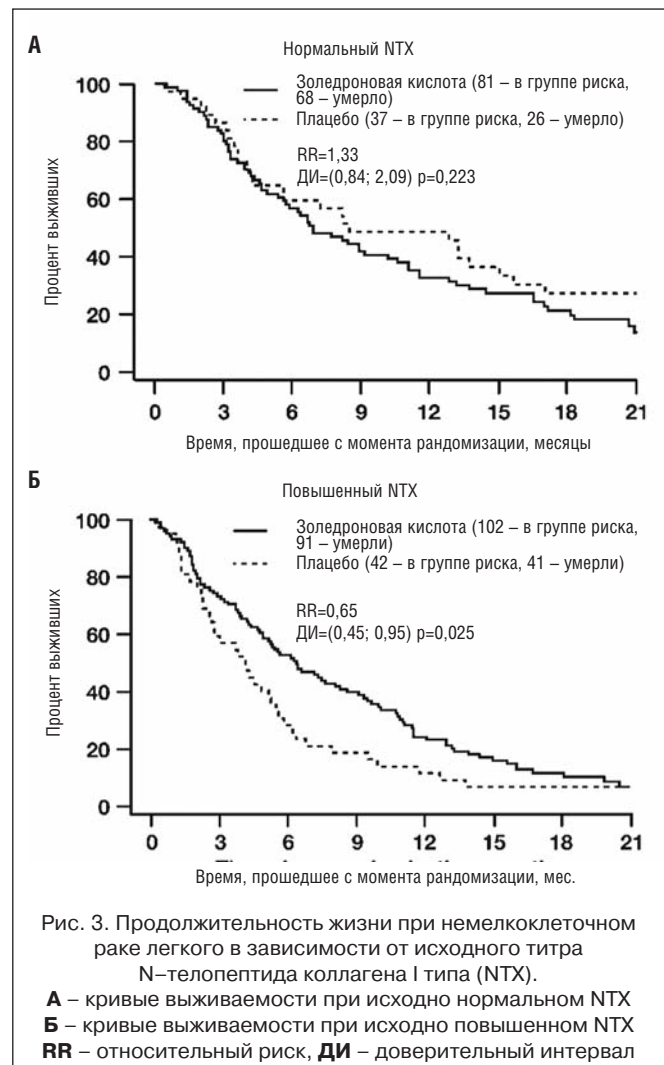
Анализ проводился в когорте из 262 пациентов, у которых были результаты измерения исходного содержания NTX. Анализ выявил статистическую неоднородность эффективности лечения золедроновой кислотой у пациентов с исходно высоким и низким уровнем NTX ( $p=0,018$ ), что свидетельствует о различиях между группами, а поправки, которые могут повлиять на исход лечения, следует вносить раздельно. При исходно нормальном значении NTX ( $n=118$ ) кривые выживаемости (рис. 3А) и риск смертельного исхода в группе получавших золедроновую кислоту и в группе плацебо оказались одинаковыми (RR=1,326;  $p=0,223$ ). Напротив, при изначально высоком титре NTX ( $n=144$ ) кривые выживаемости (рис. 3Б) в когортах получавших золедроновую кислоту или плацебо заметно различались, а риск смерти на фоне приема золедроновой кислоты был ниже на 35% по сравнению с плацебо (RR=0,652;  $p=0,025$ ). Чтобы идентифицировать те факторы, которые могут обуславливать различия в продолжительности жизни в группах получавших золедроновую кислоту или плацебо, дальнейший анализ проводили в когорте с повышенным содержанием NTX.

В подгруппе с высоким титром NTX большинство (85%) пациентов обеих когорт (т.е. получавших активный препарат или плацебо) имели статус ECOG 0–1, около половины были старше 65 лет, а характеристики пациентов во многом совпадали (табл. 1) [15, 16]. Более того, среди больных изучаемой популяции в целом и подгруппы с высоким уровнем NTX специфическое химиотерапевтическое лечение получало одинаковое количество пациентов каждой группы лечения. Золедроновую кислоту получали 80% всех пациентов, а больные с высоким содержанием NTX, получавшие лечение данным препаратом, одновременно получали и химиотера-

пию. Химиотерапия проводилась у 76% больных обеих когорт как в изучаемой популяции в целом, так и в подгруппе с высоким титром NTX.

### Анализ исходных ковариат и влияния проводимого лечения на продолжительность жизни (во всей популяции)

В популяции больных НМКРЛ, у которых оценивались титры маркеров костной ткани, установлено, что в одномерной модели увеличение продолжительности жизни статистически значимо коррелирует с 12 исходными факторами, а именно: высокой суммой баллов по шкале FACT-G, более низкой суммой баллов по комплексному опроснику боли VPI, женским полом, отсутствием изначальной необходимости в обезболивании наркотическими анальгетиками, статусом ECOG 0–1, нормальным уровнем костной фракции ЩФ, содержанием креатинина в сыворотке крови  $<0,1$  мг/дл, абсолютным количеством лимфоцитов и титрами сывороточной глутамат–оксалоацетат–трансаминазы, альбумина и ЛДГ ниже средних значений. Согласно поправкам, сделанным для многомерной модели, уровни NTX и костной фракции ЩФ, содержание креатинина, титр сывороточной глутамат–оксалоацетат–трансаминазы и



**Таблица 2. Многомерная модель эффектов лечения, исходных прогностических переменных и их взаимодействия**

Ковариата <sup>a</sup>	Область определения	Пациенты с соответствующими переменными					Пациенты со всеми переменными (n=244)				
		n	RR	95% ДИ	p	p <sup>b</sup>	n	RR	95% ДИ	p	p <sup>b</sup>
Баллы по ВРІ	<3,25 единиц	156	1,159	0,797–1,686	0,441	0,065	108	1,084	0,684–1,719	0,732	0,371
	≥3,25 единиц	190	0,726	0,525–1,004	0,053		136	0,823	0,558–1,215	0,327	
Расовая принадлежность	европеоидная	342	1,001	0,784–1,279	0,993	0,018	216	1,043	0,761–1,428	0,794	0,011
	негроидная/азиатская/другая	40	0,391	0,187–0,818	0,013		28	0,291	0,115–0,733	0,009	
ЕСОГ статус	активность сохранена	324	0,947	0,737–1,217	0,670	0,048	213	0,990	0,719–1,362	0,950	0,039
	ограничение деятельности	57	0,477	0,254–0,898	0,022		31	0,391	0,172–0,890	0,025	
Титры NTX	<64,0	118	1,340	0,852–2,106	0,205	0,020	109	1,344	0,838–2,154	0,220	0,024
	≥64,0	145	0,672	0,465–0,971	0,034		135	0,667	0,454–0,979	0,039	
Сывороточная ЛДГ	<246,5	189	1,119	0,799–1,566	0,513	0,136	169	1,241	0,863–1,785	0,245	<0,001
	≥246,5	189	0,783	0,566–1,084	0,141		75	0,342	0,201–0,583	<0,001	
Лимфоциты	<14,025%	187	0,896	0,648–1,239	0,507	0,677	131	0,620	0,417–0,923	0,026	
	≥14,025%	187	0,991	0,704–1,394	0,957		113	1,231	0,783–1,936	0,368	
СГОТ	<23,0	184	1,044	0,737–1,479	0,808	0,468	109	1,266	0,788–2,034	0,330	0,119
	≥23,0	194	0,877	0,639–1,204	0,417		135	0,780	0,531–1,144	0,203	
Альбумин	<38	180	0,779	0,570–1,120	0,193	0,279	102	0,649	0,406–1,038	0,071	0,104
	≥38	197	1,035	0,749–1,432	0,834		142	1,075	0,731–1,581	0,713	

<sup>a</sup> По результатам анализа моделей не выявлено ассоциаций между эффективностью проводимого лечения и следующими ковариатами (p>0,15): длительность основного заболевания ≥5 мес. (по сравнению с <5 мес.); возраст ≥63 года (по сравнению с <63 года); масса ≥71 кг (по сравнению с <71 кг); количество баллов, оцененное по шкале оценки функционального состояния при лечении рака – общие симптомы (FACT-G) ≥70 (по сравнению с <70); пол; применение наркотических анальгетиков; тип костных поражений; указание на перенесенное до включения в исследование SRE; костная фракция щелочной фосфатазы ≥64 Ед/л (по сравнению с <64 Ед/л); сывороточный креатинин <1 мг/дл (по сравнению с ≥1 мг/дл)

<sup>b</sup> Проверка эффективности лечения на основании взаимодействия ковариат

**RR** – относительный риск, **ДИ** – доверительный интервал, **ВРІ** – краткий опросник для оценки боли, **ЕСОГ** – Восточная кооперативная онкологическая группа, **NTX** – уровень N-телопептида коллагена I типа в моче (в нмоль/ммоль креатинина), **ЛДГ** – лактатдегидрогеназа (в г/л), **СГОТ** – сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза, альбумин (в г/л)

**Таблица 3. Регрессионный анализ корреляций между исходными переменными и продолжительностью жизни по Коксу (в когорте с высоким NTX)**

Ковариата	Одномерная модель			Сокращенная многомерная модель		
	RR	95% ДИ	p	RR	95% ДИ	p
Лечение, Зол/Пла	0,657	0,447–0,967	0,033	0,565	0,381–0,840	0,005
Длительность онкологического заболевания, ↑ на 1 год	1,039	0,956–1,129	0,3370			
Возраст, ↑ на 1 год	1,008	0,990–1,026	0,406			
Сумма баллов по FACT-G, ↑ на 1 единицу	0,985	0,973–0,996	0,008			
Сумма баллов по шкале ВРІ, ↑ на 1 единицу	1,066	0,983–1,156	0,123			
Расовая принадлежность, негроидная/азиатская/другая и европеоидная	0,635	0,374–1,077	0,092			
Есть необходимость принимать наркотические анальгетики/нет	1,797	1,144–2,823	0,011	1,757	1,110–0,840	0,016
ЕСОГ статус 2/0–1	1,971	1,186–3,276	0,009	1,941	1,158–3,255	0,012
Предшествующее SRE	1,174	0,778–1,772	0,444			
NTX ≥64,0	1,263	0,885–1,801	0,198			
Костная фракция ЩФ ≥146,0	1,004	0,688–1,465	0,983			
Лимфоциты, ↑ на 1%	0,974	0,957–0,992	0,004	0,977	0,960–0,995	0,011
ЛДГ ≥246,5	1,199	0,830–1,732	0,334			
Альбумин, ↑ на 1 единицу	0,957	0,913–1,003	0,065			

**RR** – относительный риск, **ДИ** – доверительный интервал, **Зол** – золедроновая кислота, **Пла** – плацебо, ↑ – увеличение, **FACT-G** – функциональная шкала оценки лечения рака – общие симптомы, **ВРІ** – краткий опросник для оценки боли, **ЕСОГ** – Восточная кооперативная онкологическая группа, **SRE** – связанные со скелетом события, **NTX** – уровень N-телопептида коллагена I типа в моче (в нмоль/ммоль креатинина), **ЩФ** – щелочная фосфатаза (в Ед/л), **ЛДГ** – лактатдегидрогеназа (в г/л), альбумин (в г/л)

количество лимфоцитов имеют меньшую прогностическую значимость, а лечение золедроновой кислотой увеличивает продолжительность жизни в большей степени по сравнению с плацебо (RR=0,765; p=0,103).

Влияние исходных ковариат на продолжительность жизни в различных когортах пациентов оценивали по двум многомерным моделям (табл. 2). В первую модель включили всех пациентов с данными по каждой из соответствующих исходных переменных (численность пациентов менялась в зависимости от переменной), а во вторую – только лиц с полным набором данных по каждой переменной (n=244). В обеих моделях степень увеличения продолжительности жизни на фоне приема золедроновой кислоты значительно варьировала в зависимости от расовой принадлежности, ECOG статуса и исходного содержания NTX. Согласно анализу второй модели, исходный уровень ЛДГ также заметно влияет на продолжительность жизни. После внесения в сокращенную модель поправок на сумму баллов по шкале FACT-G, использование наркотических анальгетиков, ECOG статус, SRE в анамнезе, исходное количество лимфоцитов и исходный титр альбумина у больных с полным набором данных (n=244) было показано, что продолжительность жизни на фоне приема золедроновой кислоты значительно меняется в зависимости от исходного содержания ЛДГ (p=0,005 для повышенного

ЛДГ по сравнению со средними значениями, т.е. проверка эффективности лечения на основании взаимодействия ковариат). При повышенном титре ЛДГ лечение золедроновой кислотой снижает риск смертельного исхода в 2,4 раза по сравнению с плацебо (p=0,0015), а при пониженном – статистически незначимо повышает на 4,3% (p=0,823). Анализ сокращенной многомерной модели с изучением влияния уровня ЛДГ на исходы лечения свидетельствует о том, что с позиций эффективности терапии золедроновой кислотой статистически значимы такие факторы, как сумма баллов по шкале FACT-G, применение наркотических анальгетиков, ECOG статус, SRE в анамнезе, исходное количество лимфоцитов и содержание альбумина, а титр NTX не оказывает заметного влияния.

**Анализ исходных ковариат и влияния проводимого лечения на продолжительность жизни (в популяции с повышенным NTX)**

Согласно результатам изучения одномерной модели с увеличением продолжительности жизни коррелируют следующие ковариаты: лечение золедроновой кислотой (по сравнению с плацебо), более высокая сумма баллов по шкале FACT-G, отсутствие исходной необходимости принимать обезболивающие препараты наркотического ряда, статус ECOG 0–1, содержание лимфоцитов выше

**Таблица 4. Многомерная модель эффектов лечения, исходных прогностических переменных и их взаимодействия (в когорте с высоким NTX)**

Ковариата <sup>a</sup>	Область определения	Пациенты с соответствующими переменными					Пациенты со всеми переменными (n=244)				
		n	RR	95% ДИ	p	p <sup>b</sup>	n	RR	95% ДИ	p	p <sup>b</sup>
Длительность онкологического заболевания	<5,02 мес.	77	0,462	0,273–0,784	0,004	0,107	70	0,438	0,252–0,763	0,004	0,078
	≥5,02 мес.	67	0,853	0,502–1,449	0,557		65	0,878	0,511–1,509	0,639	
Возраст	<63 лет	63	0,403	0,221–0,732	0,003	0,043	58	0,386	0,208–0,718	0,003	0,035
	≥63 лет	81	0,886	0,550–1,429	0,621		77	0,904	0,551–1,482	0,689	
Расовая принадлежность	европеоидная	124	0,791	0,528–1,183	0,254	0,014	116	0,803	0,530–1,218	0,302	0,009
	другая	20	0,201	0,073–0,552	0,002		19	0,173	0,059–0,505	0,001	
Применение наркотических анальгетиков	Нет	29	1,115	0,462–2,694	0,809	0,120	29	1,115	0,461–2,693	0,809	0,113
	Да	114	0,514	0,338–0,781	0,002		106	0,502	0,325–0,778	0,002	
Титры NTX	<102,0	71	0,964	0,577–1,609	0,887	0,001	68	0,950	0,562–1,605	0,847	0,002
	≥102,0	73	0,270	0,152–0,479	<0,001		67	0,263	0,144–0,482	<0,001	
Костная фракция ЩФ	<146,0	47	0,988	0,495–1,971	0,972	0,146	44	1,040	0,505–2,139	0,916	0,123
	≥146,0	97	0,537	0,344–0,839	0,006		91	0,530	0,335–0,840	0,007	
Сывороточная ЛДГ	<246,5	89	0,843	0,526–1,351	0,478	0,030	84	0,883	0,537–1,450	0,622	0,022
	≥246,5	55	0,356	0,191–0,661	0,001		51	0,345	0,183–0,650	0,001	
Гемоглобин	<11,70	77	0,454	0,269–0,767	0,003	0,075	73	0,476	0,278–0,815	0,007	0,121
	≥11,70	67	0,892	0,525–1,515	0,672		62	0,876	0,503–1,528	0,641	

<sup>a</sup> По результатам анализа моделей не выявлено ассоциаций между эффективностью проводимого лечения и следующими ковариатами (p>0,15): количество баллов по функциональной шкале оценки лечения рака – общие симптомы ≥70 (по сравнению с <70); сумма баллов по краткому опроснику для оценки боли ≥3,25 (по сравнению с <3,25); пол; статус заболевания, подтвержденный Восточной кооперативной онкологической группой, с сохранением активности (по сравнению с ограничением); предшествующее SRE; креатинин <1 мг/дл (по сравнению с ≥1 мг/дл); лимфоциты ≥14,025% (по сравнению с <14,025%); сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансаминаза <23 Ед/л (по сравнению с ≥23 Ед/л); сывороточный альбумин <38 г/л (по сравнению с ≥38 г/л)

<sup>b</sup> Оценка эффективности лечения на основании взаимодействия ковариат

**NTX** – уровень N-телопептида коллагена I типа в моче (в нмоль/ммоль креатинина), **RR** – относительный риск, **ДИ** – доверительный интервал, **ЩФ** – щелочная фосфатаза (в Ед/л), **ЛДГ** – лактатдегидрогеназа (в г/л)



среднего (табл. 3). Согласно поправкам, сделанным для многомерной модели, статистически значимы такие факторы, как лечение золедроновой кислотой (по сравнению с плацебо), более высокая сумма баллов по шкале FACT-G и отсутствие исходной необходимости принимать наркотические анальгетики. Анализ сокращенной многомерной модели показал, что при приеме золедроновой кислоты риск смертельного исхода снижается на 43% по сравнению с плацебо (RR=0,565; p=0,0047). Таким образом, результаты оценки многомерной модели подтверждают положительное влияние золедроновой кислоты на продолжительность жизни по сравнению с плацебо, что было выявлено в ходе первичного анализа данных по когорте с повышенным NTX.

Как и в общей популяции больных НМКРЛ, влияние исходных ковариат на продолжительность жизни при лечении золедроновой кислотой в когорте лиц с повышенным NTX анализировали по двум многомерным моделям (табл. 4). Выяснилось, что у пациентов с повышенным NTX исходы проводимой терапии заметно варьируют в зависимости от возраста, расовой принадлежности, сывороточного уровня ЛДГ и содержания NTX по сравнению со средними величинами (102 нмоль/ммоль креатинина). Продолжительность жизни испытуемых более молодого возраста с менее выраженным подъемом NTX, у которых прошло меньше времени с момента постановки диагноза, оказалась выше.

Дизайн настоящего исследования был спланирован таким образом, чтобы оценить эффективность лечения в зависимости от уровня маркеров костной ткани. Однако в ходе анализа были выявлены и другие статистически значимые факторы – расовая принадлежность, общее состояние по шкале ECOG и содержание ЛДГ. В дальнейшем планируется изучить характер взаимодействия ковариат, ассоциированных со статистически значимым увеличением продолжительности жизни на фоне терапии золедроновой кислотой по сравнению с плацебо (в особенности это касается содержания ЛДГ).

## Обсуждение

Золедроновая кислота – это единственный препарат ряда бисфосфонатов, эффективность которого в лечении остеолитических и остеобластических метастазов в кости различных опухолей, в том числе НМКРЛ, оценивалась достаточно полно. Доказано, что золедроновая кислота статистически значимо снижает частоту возникновения и общее количество осложнений костных метастазов (SRE) [15,16]. Препарат позволяет осуществлять профилактику развития SRE, одновременно оказывая положительное действие при болях в костях [22–24], а кроме того, при исходно повышенном NTX это лекарственное средство положительно влияет на исходы лечения, о чем свидетельствуют результаты проведенного исследования.

При исходно повышенном NTX золедроновая кислота статистически значимо увеличивает продолжитель-

ность жизни по сравнению с плацебо, в то время как в когорте пациентов с более низким NTX продолжительность жизни больных сопоставима. Хотя причины этого до конца не ясны, предполагают, что при повышенном NTX патофизиологические изменения в костях более чувствительны к проводимому лечению, или (что более вероятно) ранняя терапия оказывается в таких случаях более эффективной из-за изначально более высокого риска развития инвалидирующих SRE. Это соотносится с данными других авторов [12], полученными в ходе изучения корреляций титров маркеров костной ткани и исходов лечения больных солидными опухолями (в т.ч. НМКРЛ), согласно которым повышение значений этих показателей ассоциировано с большим риском возникновения SRE и большей вероятностью смерти в сравнении с исходными параметрами. Более того, при раке молочной железы в случае исходного повышенного NTX, уровень которого нормализуется на фоне приема золедроновой кислоты, продолжительность жизни будет больше, чем в тех ситуациях, когда содержание NTX остается стабильно высоким [25]. Напротив, при исходно нормальном титре NTX ниже риск появления SRE, а клиническое течение и прогноз заболевания определяются иными проявлениями, не связанными с поражением костей.

Хотя данный анализ по сути являлся исследовательским, снижение смертности в группе получавших золедроновую кислоту по сравнению с группой плацебо может быть следствием целого ряда эффектов, что было установлено ранее в ходе доклинических и других клинических исследований. Например, золедроновая кислота уменьшает риск возникновения SRE, потенциально ограничивающих жизненную активность [15,16]. По результатам клинических исследований III фазы, которые свидетельствуют о снижении вероятности появления SRE при приеме бисфосфонатов, продолжительность жизни на фоне активной терапии оказывается больше в сравнении с плацебо, хотя статистической значимости эти различия достигают редко [26–29]. Также получены и данные на доклиническом этапе, согласно которым золедроновая кислота тормозит опухолевый рост – как в целом, так и в микроокружении костной ткани [30–36]. Определить вклад каждого из этих факторов в увеличение продолжительности жизни достаточно сложно, он может варьировать в зависимости от разновидности опухоли и других особенностей заболевания.

Несмотря на то, что при ретроспективном анализе рандомизация больных НМКРЛ, у которых оценивали титры маркеров костной ткани, не проводилась, в комплексную многомерную модель включили все исходные ковариаты. Чтобы сконструировать сокращенную многомерную модель, наименее значимые переменные последовательно элиминировали. В целом у пациентов с НМКРЛ продолжительность жизни коррелировала с множеством факторов. Однако в случае повышенного содержания NTX продолжительность жизни увеличивалась лишь на фоне лечения золедроновой кислотой, отсутствия необходимости принимать наркотические

анальгетики, удовлетворительного общего состояния, отсутствия выраженной лимфопении и нормального уровня ЛДГ. Из всех указанных параметров лечение золедроновой кислотой удлиняло продолжительность жизни по сравнению с плацебо, и это был единственный фактор, на который легко могло повлиять проводимое врачом лечение.

Увеличение продолжительности жизни оказалось наиболее явным у пациентов с менее распространенным заболеванием или поражением костей (меньшая длительность злокачественного новообразования и повышение титра NTX, но не до предельно высоких значений). Обнаружено, что повышение уровня ЛДГ (а оно расценивается как неблагоприятный прогностический фактор НМКРЛ [37]) ассоциировано не только с уменьшением продолжительности жизни, но и с менее заметным положительным влиянием на продолжительность жизни золедроновой кислоты по сравнению с плацебо. Полученные данные свидетельствуют о том, что раннее назначение золедроновой кислоты при наличии костных метастазов на фоне прогрессирования заболевания является оптимальной стратегией лечения. Следует, однако, заметить, что в настоящее время основным показанием к применению золедроновой кислоты считается профилактика SRE при костных метастазах, и все пациенты с такими метастазами входят в группу риска по SRE независимо от клинической картины или общего

состояния.

В настоящее время продолжается проспективное клиническое исследование III фазы, в котором будет проанализирована эффективность золедроновой кислоты в профилактике развития костных метастазов у больных НМКРЛ III стадии. Результаты этого исследования, проводимого у пациентов с НМКРЛ более ранних стадий, могут показать необходимость назначения специфической терапии, направленной на лечение патологии костной ткани, даже лицам без явных признаков поражения костной ткани, и подтвердить клиническую значимость лечения костных метастазов в когорте больных высокого риска.

*Реферат подготовлен Е.Б. Третьяк  
по материалам статьи*

*V. Hirsh, P.P. Major, A. Lipton, R.J. Cook, C.J. Langer,  
M.R. Smith, J.E. Brown, R.E. Coleman  
«Zoledronic Acid and Survival in Patients  
with Metastatic Bone Disease from Lung Cancer and  
Elevated Markers of Osteoclast Activity»  
J Thorac Oncol. 2008;3: 228–236*