

# Современная Онкология

РЕПРИНТ

**Деносумаб (AMG-162) в профилактике остеопороза, вызванного приемом ингибиторов ароматазы у больных раком молочной железы в адъювантной терапии и у больных раком предстательной железы при полной андрогенной блокаде**

М.Р.Личиницер, Н.Н.Семенов

**Эритропоэтины в онкологии: показания к применению и проблемы**

Н.С.Бесова

**Вектибикс (панитумумаб) – новое моноклональное антитело к рецепторам эпидермального фактора роста при лечении метастатического колоректального рака**

А.А.Трякин, С.А.Тюляндин

*Материалы были опубликованы в № 4, 2009 г.*



MEDIA MEDICA

# Деносумаб (AMG-162) в профилактике остеопороза, вызванного приемом ингибиторов ароматазы у больных раком молочной железы в адъювантной терапии и у больных раком предстательной железы при полной андрогенной блокаде

М.Р.Личиницер, Н.Н.Семенов

Отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

В течение десятилетий у больных раком молочной железы (РМЖ) с положительными рецепторами половых гормонов использовался Тамоксифен. С 2005 г. стандартом адъювантной эндокринотерапии у этих больных стали вводить ингибиторы ароматазы (ИА), продемонстрировавшие преимущества по частоте рецидивов и общей выживаемости по сравнению с Тамоксифеном. Также был показан более благоприятный спектр побочных эффектов при длительном приеме. Однако при последующем анализе у этих больных возникла проблема нарастающего остеопороза на фоне длительного приема ИА, в особенности у женщин с преждевременной менопаузой.

Усиление остеопороза привело к увеличению нетравматических переломов костей.

В исследованиях по применению ИА в адъювантной терапии показано нарастание остеопороза, проявлявшееся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ; табл. 1).

Очевидно, что длительная терапия ИА ведет к значительному усилению остеопороза, особенно у женщин с преждевременным выключением функции яичников.

Нарастание остеопороза реализовалось в увеличении числа переломов в группах больных, получавших ИА, по сравнению с Тамоксифеном (табл. 2).

Показано, что снижение МПКТ реализуется в увеличении числа переломов на фоне терапии ИА. Это связано с механизмом действия ИА, максимально исключая продукцию эстрогенов, в том числе и экстрагонадную, в отличие от Тамоксифена, являющегося агонистом-антагонистом рецепторов к эстрогенам, и при длительном применении этот эффект является протективным по отношению к костной ткани. Это особенно наглядно при оценке частоты патологических переломов на 1000 человеколет (табл. 3).

Таким образом, при широком применении ИА в адъювантных режимах была выявлена проблема нарастающего остеопороза у этих больных со значимым увеличением числа переломов.

В этой связи исследовали эффективность активных в отношении костной ткани препаратов – бифосфонатов Золедроната (Золедронат/плацебо у больных, получавших адъювантную терапию Летрозолом или Тамоксифеном – ABCSG-12 [6] и исследования Z-FAST и ZO-FAST [7]) и Бондроната (исследования MOBILE [8] и ARIBON [9]; Бондронат/плацебо на фоне адъювантной терапии Анастрозолом).

Во всех исследованиях показано значительное увеличение МПКТ на фоне терапии бифосфонатами (в контрольной группе – снижение МПКТ) при наблюдении в течение 2 лет.

В исследования включались женщины в постменопаузе с установленной остеопенией (МПКТ от -1 до -2,5). Результаты представлены в табл. 4.

Известно, что усиление остеолитической активности, как при остеопорозе, так и при метастазах в костях, происходит за счет усиления активности остеокластов. В ситуации с остеопорозом имеет значение нарушение баланса паратиреоидный гормон/эстрогены и как следствие – активизация остеокластов.

Образование, функционирование и активность остеокластов опосредуются системой RANK – RANK-лиганд. RANK – это рецепторы на поверхности преостеокластов, активация которых ускоряет созревание многоядерных

остеокластов через систему ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) и Jun N-концевой киназы (JNK). Активатором рецепторов RANK является RANK-лиганд (RANKL), вырабатывающийся остеобластами в ответ на стимуляцию паратиреоидным гормоном и другими факторами роста. Таким образом, остеолитическая активность усиливается. В качестве баланса остеобластами вырабатывается остеопротегерин, который конкурирует за

Таблица 1. Изменение МПКТ в течение 1 года

Группа пациентов	Степень снижения МПКТ в течение 1 года, %
Здоровые мужчины	0,6
Здоровые женщины старше 55 лет в постменопаузе	2
Терапия ИА в постменопаузе	2,8
Мужчины при максимальной андрогенной блокаде	4,6
Терапия ИА + Золадекс у женщин в пременопаузе	7
Терапия ИА у женщин в пременопаузе с выключением функции яичников (х/т, л/т, хирургия)	7,7

Примечание. х/т – химиотерапия, л/т – лучевая терапия.

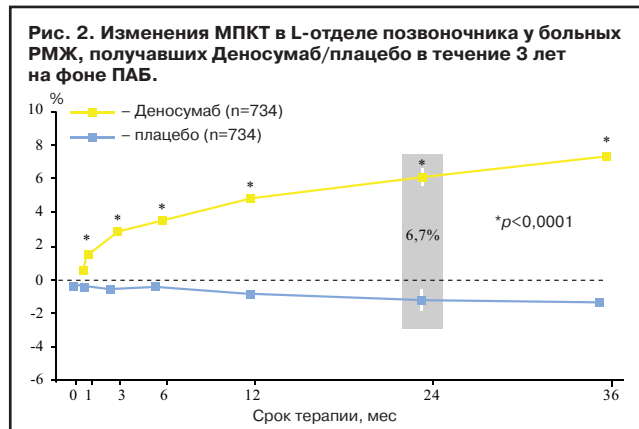
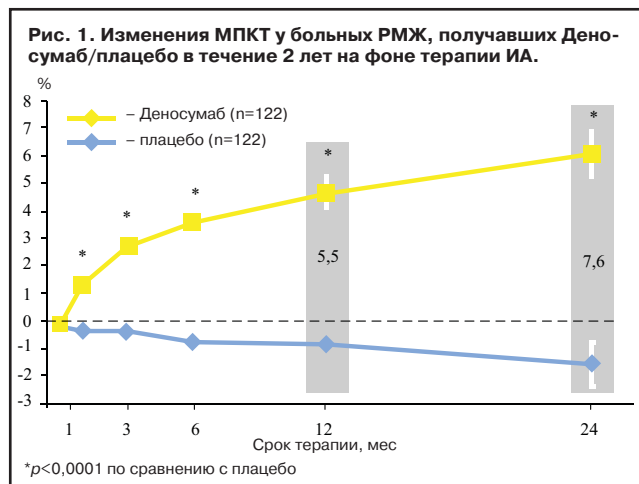


Таблица 2. Число переломов на фоне адъювантной терапии Тамоксифеном или ИА

Исследование	ИА		Тамоксифен/плацебо		Источник
	n	%	n	%	
ATAC (анастрозол)	340	11,0	237	7,7	Howell и соавт., 2005 [1]
BIG 1-98 (летрозол)	228	5,8	162	4,1	Thurlimann и соавт., 2005 [2]
IES (экземестан)	162	7,0	111	4,9	Coombes и соавт., 2006 [3]
ABCSG-8/ARNO (анастрозол)	34	2,0	16	1,0	Jakesz и соавт., 2005 [4]
MA-17 (летрозол)	137	5,3	119	4,6	Perez и соавт., 2006 [5]

Таблица 3. Сравнение частоты переломов у здоровых женщин в постменопаузе, женщин на фоне адъювантной терапии ИА или Тамоксифеном

Исследование	Популяция	Средний возраст, годы	Число переломов на 1000 человеколет
ATAC (n=6185)	PMЖ	64	Анастрозол 21,6 Тамоксифен 13,4
BIG 1-98 (n=7945)	Ранний PMЖ	64	Летрозол 22,0 Тамоксифен 15,0
IES (n=4724)	Ранний PMЖ	63	Экземестан 20,1 Тамоксифен 16,0
WHI (n=16608)	Здоровые женщины	64 (50–69 лет; 45%)	Заместительная терапия половыми гормонами 14,8 Плацебо 19,1

Таблица 4. Изменения МПКТ через 2 года у больных, получавших ИА в адъювантном режиме, и бифосфонаты/плацебо

Локализация	ABCSG-12		MOBILE		ARIBON	
	плацебо	Золедронат 4 мг/6 мес	плацебо	Бондронат 2,5 мг, перорально, ежедневно	плацебо	Бондронат 150 мг, перорально, ежемесячно
Бедро	-2,1%	+1,4%	-3,9%	+0,6%	-3,7%	+4,5%
L-отдел позвоночника	-3,2%	+3%	-3,22%	+2,98%	-4,8%	+6,2%

связывание с рецепторами RANK, и повышение продукции остеопротегерина останавливает созревание и активность остеокластов, что ведет к преимущественному остеосинтезу (репарации). Стимулируется его выработка, в частности, эстрогенами.

Первое упоминание о функционировании и участниках этой системы было сделано в 1997 г. [10, 11].

И уже в начале 2000-х годов начались исследования I фазы Деносумаба – моноклонального антитела, аналогичного по структуре и биологическим эффектам остеопротегерину.

Далее начались исследования как при остеопорозе, так и при метастазах в костях злокачественных опухолей. Также были проведены исследования у больных ранним PMЖ в постменопаузе на фоне адъювантной терапии ИА [12] и у больных с полной андрогенной блокадой без метастазов в костях [13].

В исследование G.Ellis и соавт. включали больных PMЖ, получавших в качестве адъювантной терапии ИА. Пациенты рандомизировались на терапию Деносумабом 60 мг подкожно каждые 6 мес в течение 2 лет или плацебо. Все пациенты получали одновременно витамин D и кальций. Проводилась стратификация по времени от начала ИА (более 6 мес или менее 6 мес). В исследование были включены 125 и 127 больных соответственно. У больных при оценке МПКТ уровень должен соответствовать остеопении (МПКТ от -1 до -2,5). Целью исследования являлось изменение МПКТ через 12 и 24 мес в бедре и поясничном отделе позвоночника. При оценке оказалось, что в группе больных, получавших Деносумаб, отмечалось увеличение МПКТ как через 12 мес, так и через 24 мес, в то время как в группе плацебо отмечалось снижение (МПКТ). Различия представлены на рис. 1.

Очевидно, что значимые различия были отмечены уже через 1 мес после начала исследования и нарастали в течение 2 лет. Через 1 год различия в МПКТ составили 5,5%, а через 2 года – 7,6%. Это сопоставимо с результатами исследований бифосфонатов, упомянутыми выше. В течение 24 мес развития переломов в обеих группах не отмечено.

При оценке безопасности показано сходное число нежелательных (91 и 90% соответственно) и побочных явлений III–IV степени (23% в обеих группах). В процессе лечения не установлено образования антител к Деносумабу.

В исследовании M.Smith и соавт., сходное по дизайну, включали пациентов с полной андрогенной блокадой (ПАБ) по поводу рака предстательной железы (РПЖ) без метастазов в костях. Стратификация проводилась по возрасту (старше и моложе 70 лет) и времени от начала ПАБ

(больше или меньше 6 мес). Больных рандомизировали на терапию Деносумабом 60 мг подкожно каждые 6 мес или плацебо (по 734 человек в каждой группе). Сопутствующая терапия витамином D и кальцием была предусмотрена для всех пациентов.

При оценке результатов было показано значимое увеличение МПКТ через 12, 24 и 36 мес у больных, получавших Деносумаб, в то время как у больных контрольной группы отмечалось закономерное снижение показателей (рис. 2).

В исследовании также значимые различия отмечались уже через 1 мес после начала лечения и нарастали с течением времени. Через 2 года различие составило 6,7%. Более важно то, что отмечено значимое уменьшение числа переломов у больных, получавших Деносумаб: через 1 год – 0,3% по сравнению с 1,9% в контрольной группе, через 2 года – 1% по сравнению с 3,3%, а через 3 года – 1,5% по сравнению с 3,9% соответственно.

Частота побочных эффектов была равной в обеих группах – 87%.

Таким образом, эффективность Деносумаба показана как у мужчин, так и у женщин с остеопенией на фоне противоопухолевой терапии, усиливающей остеопороз.

Эти данные в целом соответствуют результатам, полученным в исследовании Деносумаба у женщин в менопаузе с остеопорозом [14].

Однако достижением только протективного эффекта в отношении развития остеопороза эти исследования не ограничиваются.

T.Powles и соавт. опубликовали данные 10-летнего наблюдения адъювантного применения Клодроната в течение 3 лет [15]. Они показали, что в группе Клодроната значимо реже развивались метастазы в костях и, что более важно, увеличивалась продолжительность жизни, а затем эти данные отчасти были подтверждены результатами исследований с золедронатом (в отношении уменьшения числа больных с прогрессированием PMЖ). Более длительное наблюдение в исследованиях эффективности терапии Деносумабом больных PMЖ, перенесших радикальную операцию, ожидается с особым интересом.

#### Литература

1. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
2. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates A et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *The Breast International Group (BIG) 1–98 Collaborative Group. N Engl J Med* 2005; 353: 2747–57.

3. Coombes RC, Hall E, Snowdon C et al. The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen—updated survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(suppl 1): S7.
4. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–62.
5. Perez E et al. Effect of Letrozole Versus Placebo on Bone Mineral Density in Women With Primary Breast Cancer Completing 5 or More Years of Adjuvant Tamoxifen: A Companion Study to NCIC CTG MA-17. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3629–35.
6. Gnant M et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Pre-menopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 7.
7. Brujnsky A et al. Integrated Analysis of Zoledronic Acid for Prevention of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole. *The Oncologist* 2008; 13 (5): 503–14.
8. Lester J et al. Prevention of Anastrozole-Induced Bone Loss with Monthly Oral Ibandronate during Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy for Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6336.
9. Lester J et al. Use of monthly oral ibandronate to prevent anastrozole-induced bone loss during adjuvant treatment for breast cancer: Two-year results from the ARIBON study. *J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)*. 2008; 26(suppl 15): 554.
10. Anderson D et al. *Nature* 1997; 390: 175–9.
11. Lacey D, Timms E, Tan H et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
12. Ellis G, Bone H, Cblebowski R et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875–82.
13. Smith M et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
14. Cummings S et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 8: 361.
15. Powles T et al. Oral Bisphosphonates as Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer. *Breast Cancer Res*. 2006; 8: R13.

## Эритропоэтины в онкологии: показания к применению и проблемы

Н.С.Бесова

Отделение химиотерапии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Анемия – одно из наиболее частых симптомов, сопровождающих развитие злокачественных опухолевых процессов. При онкологических заболеваниях анемия является независимым фактором неблагоприятного прогноза выживаемости больных [1, 2].

Анемия присутствует у 40% больных немиелоидными злокачественными опухолями: легкая степень – в 30%, умеренная – в 9% и тяжелая – в 1% случаев. Общая частота анемии во время противоопухолевого лечения (химиотерапии или лучевой терапии) составляет 54% (легкая форма – 39%, умеренная – 14%, тяжелая – 1%). Частота ее выше у больных раком легкого (71%) или злокачественными опухолями женской репродуктивной системы (65%) и возрастает с увеличением количества курсов химиотерапии [3].

Причины развития анемии при злокачественных опухолях могут быть разными и связаны как с состоянием здоровья больного (гемоглобинопатии, талассемия, нарушение питания с дефицитом необходимых элементов, метаболические нарушения, болезнь почек), так и с самим опухолевым процессом (кровотечение, опухолевая инфильтрация костного мозга, гиперспленизм, анемия хронического заболевания) или противоопухолевым лечением (обширное облучение, гематологическая или почечная токсичность цитостатиков, индуцированный лекарственными препаратами гемолиз).

Согласно рекомендациям ESMO анемия определяется как снижение концентрации гемоглобина (Hb), количества эритроцитов или гематокрита ниже нормального уровня. В зависимости от концентрации Hb выделяют анемию легкой (уровень Hb 10–11,9 г/дл), умеренной (8,0–9,9 г/дл) и тяжелой степени (менее 8,0 г/дл) [4].

Степень тяжести анемии, являющейся следствием противоопухолевого лечения, определяется согласно основной шкале токсичности Национального института рака – CTCAEv3:

- степень 0 – Hb в пределах нормы;
- степень I – Hb ниже нижней границы нормы, но не ниже 10 г/дл;
- степень II – Hb выше 8 г/дл, но ниже 10 г/дл;
- степень III – Hb выше 6,5 г/дл, но ниже 8 г/дл;
- степень IV – Hb ниже 6,5 г/дл.

Химиотерапия является одной из наиболее частых причин развития или усугубления анемии у онкологических больных. Анализ частоты гемотрансфузий у 2719 пациентов, проведенный в Великобритании, показал, что на фоне химиотерапии в 38% случаев наблюдалось падение концентрации Hb ниже 11 г/дл и в 33% потребовалась по крайней мере однократная гемотрансфузия.

В настоящее время для коррекции анемии в онкологии широкое распространение получили стимуляторы эри-

тропоэза или непосредственно в переводе с английского языка (erythropoiesis-stimulating agents – ESAs) эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА), клиническая эффективность которых доказана в многочисленных клинических исследованиях. Известно, что при анемии у онкологических больных наблюдается абсолютное или относительное снижение продукции эндогенного эритропоэтина, дефицит которого может быть компенсирован путем введения экзогенных стимуляторов эритропоэза: эпоэтина-α, эпоэтина-β, дарбэпоэтина-α.

Первый опыт успешного применения ЭСА у больных с терминальной стадией заболеваний почек, находящихся на гемодиализе, показал, что гемотрансфузии являются не единственным методом коррекции анемии и что анемия обратима. Этот факт послужил толчком для организации подобных исследований в онкологии для больных с анемией, индуцированной цитостатиками.

Первое же рандомизированное исследование продемонстрировало эффективность рекомбинантного человеческого эритропоэтина в качестве корректора анемии у онкологических больных, получающих химиотерапию. [5]

Результаты 3 крупных открытых нерандомизированных исследований [6–8] подтвердили этот вывод: было показано, что применение ЭСА приводит к повышению уровня Hb, снижению потребности в гемотрансфузиях и улучшению качества жизни больных даже в случаях неэффективной химиотерапии. Одним из наиболее важных результатов этих исследований явилось установление оптимального уровня Hb (12 г/дл), при котором достигается максимальное улучшение качества жизни. Именно этот уровень Hb (12 г/дл) признан оптимальным всеми комитетами по выработке клинических рекомендаций и до настоящего времени является целевым при лечении ЭСА.

Организованные в дальнейшем рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания [9–17] и данные метаанализов [18–21] подтвердили эффективность ЭСА и показали в целом хорошую переносимость их в сочетании с химиотерапией. Наиболее грозным побочным эффектом, по данным всех исследований и крупного метаанализа [18], являлся повышенный риск тромбозов, который возрастал пропорционально увеличению значения целевого уровня Hb, заданного в исследовании [18]. Однако в исследуемой популяции больных увеличение риска осложнений не сопровождалось увеличением смертности (относительный риск – HR 1,08; 95% доверительный интервал – 95% ДИ 0,99–1,18; 42 исследования, 8167 больных) [18].

Результаты ретроспективного анализа исследования T.Littlewood и соавт. [9] позволили высказать предположе-