

МЕТАСТАЗИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (PM3) У КІСТКИ: МЕХАНІЗМ КІСТКОВОЇ ДЕСТРУКЦІЇ ТА ЇХ ЛІКУВАННЯ

Висоцький А.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: кісткові метастази, біфосфонати, RANKL, деносумаб.

Проблема лікування метастатичного ураження кісток скелету є досить актуальною сьогодні, тому що такі хворі страждають від стійкого больового синдрому, патологічних переломів, порушень руху, що значно погіршує якість життя та скорочує його тривалість.

При метастазуванні PM3, остеолітичні процеси визначаються у 80% пацієнток, а у 20% - остеобластичні або змішані. Ураження характеризується підвищеною активністю остеокластів, деструкцією кісткової тканини і появою болю, гіперкальціємії, компресії спинного мозку або нервів, патологічних переломів (SREs, skeletal-related events). Центральним механізмом підвищення активності остеокластів є надмірна активація їх рецепторів RANKL. В нормі остеокласти активуються остеобластами. Останні продукують макрофагальний колоніестимулюючий фактор (M-CSF) і активатори рецепторів RANK, які передають інформацію про диференціацію і активацію остеокластів. Також остеобласти виділяють остеопротегерин (OPG), який блокує рецептори RANK. Підвищують рівень RANKL такі агенти як PTHrP, TNF- α , PGE2, IL-1, IL-11, FGF-2, IGF-1, NF- κ B/MAP-kinase, інгібітори ЦОГ 2 (індометацин) та інші речовини [3, 2].

Серед кісток найчастіше метастазування відбувається у аксільний скелет. Анатомічна причина цього та, що венозна кров від грудей і тазових органів впадає не лише у нижню порожнисту вену, а й вертебральне венозне сплетення. Збільшення гліколізу в пухлині і продукція молочної кислоти призводить до місцевого ацидозу, що збільшує остеокластну резорбцію, провокує викид і активацію катепсинів B, D, і L та MMPs, які сприяють деградації екстрацелюлярного матриксу. Велику роль відіграють мікрооточення кісткової тканини (гіпоксія, високий вміст кальцію), що сприяють пухлинній прогресії, а також наявність факторів росту (таких як TGF- β , IGFs), які підтримують порочне коло метастазування в кістці. Механізм його утворення починається з того, що метастатичні пухлинні клітини продукують різноманітні фактори росту, найбільше значення серед яких має PTHrP (parathyroid hormone-related protein). Він спричинює надмірну активацію RANKL і зменшує вміст OPG, збільшуючи активність остеокластів. При цьому, фактори росту, що накопичені у матриксу (TGF- β , VEGF, IGFs, bone morphogenic proteins, fibroblast-derived factors), а також йони кальцію вивільняються в мікрооточення кістки.

Дані речовини стимулюють подальшу проліферацію пухлинних клітин і продукування ними ще більше факторів росту і PTHrP. Також провокують диференціацію остеокластів і резорбцію кістки IL-6, IL-8, IL-11, які продукують клітини PM3. Активність даних цитокінів також стимулюється TGF- β . При цьому IL-8 може навіть сам активувати RANK. Велике значення приділяється і остеомікринним факторам, які виділяють пухлинні клітини – остеопонтін, остеокальцин, остеонектин, кісткові сіалопротеїни. Наприклад, остеопонтін продукується у багатьох випадках клітинами PM3, стимулює диференціацію і активність остеокластів, порушення відкладання мінералів в остеоїд. Експресують клітини в надмірній кількості також фактор транскрипції Runx2, який необхідний для диференціації остеобластів з мезенхімальних стовбурових клітин [3, 8].

Сучасні підходи до лікування метастазів в кістці визначаються багатьма параметрами, головними з яких є локалізація і гістологічна форми первинної пухлини. Основними компонентами комплексного лікування метастатичного в кістці PM3 є променева терапія, гормонотерапія, хіміотерапія. Гормонотерапія метастазів пов'язана із застосуванням антиестрогену, інгібіторів ароматази, прогестинів, а також агоністів рилізінг-гормону лютетінізуючого гормону.

При метастатичному ураженні кісток потрібно розірвати порочне коло активації остеокластів. З цією метою уже багато років використовуються біфосфонати. Вони покращують якість життя, попереджуючи переломи та інші SREs. Прикріплюючись до гідроксиапатитів кісткового матриксу дані препарати поглинаються остеокластами, що призводить до їхнього апоптозу [7]. Біфосфонати першої генерації (наприклад, клодронат) не містили атом азоту, тоді як пізнішої генерації (памідронат, золедроновна кислота) його містять і їхня дія базується на інгібуванні фарнесилфидифосфонатсинтази, яка регулює активність ключового ферменту - гуанозин трифосфатази, що необхідний для функціонування остеокластів [10]. У дослідження Paterson A. та ін. (1993) відбулося зменшення гіперкальцемічних епізодів (28 проти 52 без лікування), переломів хребців (84 проти 124), деформації хребців (168 проти 304) при використанні біфосфонатів [11]. Також поєднання памідронату з хіміотерапією призводить до пролонгації середнього часу прогресії метастазів (244

проти 180 днів) і значного зниження болю порівняно з пацієнтами, яким була призначена лише хіміотерапія. Кращі результати дає використання біфосфонатів 3 покоління. Наприклад, при використанні золедронової кислоти у порівнянні з памідронатом час виникнення перших ознак SREs продовжився до 310 днів і 174 відповідно [10]. За даними Paterson A. H. et al. (1993), використання золедронової кислоти зменшило на 39% рівень SREs порівняно з плацебо у пацієток з кістковими метастазами РМЗ [9]. American Society of Clinical Oncology рекомендує ініціальне лікування біфосфонатами при РМЗ у пацієнтів з ознаками деструкції кісток на оглядовій рентгенограмі. Але через нефротоксичність, золедроніва кислота про-типоказана пацієнтам з нирковою недостатністю.

Інший препарат, що може бути застосований при даній патології – деносумаб (ДН), моноклональне анти-тіло до RANKL [2]. Сьогодні його використання рекомендоване FDA для лікування жінок в постменопаузі з високим ризиком розвитку остеопоротичних переломів і досліджується застосування у пацієнтів з кістковими метастазами. Порівняли ефективність ЗК і ДН Stopeck A. T. et al. (2005). За їх результатами щомісячне підшкірне введення 120 мг деносумабу має більшу ефективність у відстроченні та профілактиці SREs порівняно з ЗК у пацієток з метастазами РМЗ у кістки. Елімінація його відбувається через катаболізм в ретикулоендотеліальній тканині (як і інших моноклональних антитіл), не впливаючи на функцію нирок. Тому ДН може бути препаратом вибору для пацієток з кістковими метастазами і хронічною нирковою недостатністю, або яким призначено нефротоксичний режим хіміотерапії. Втричі частіше виникають реакції гострої фази (flu-like symptoms) при використанні золедронової кислоти, але деносумаб частіше викликає гіпокальціємію [12].

Інший препарат – теріпаратид використовується уже багато років для лікування остеопорозу. Він, на відміну від біфосфонатів і деносумабу, діє на остеобласти і стимулює проліферацію кісткової тканини. Тому він часто асоційований з остеосаркомама і прогресією кісткових метастазів [3]. Nimali P Withana et al. (2012) також дослідили роль катепсину В у розвитку метастазів РМЗ в кістки. Інгібування катепсину В в пухлинних клітинах зменшувало деградацію колагену I типу in vitro і метастазування в кістки in vivo. Також проводиться дослідження препаратів, що інгібують Src, CXCR4 [6].

Хірургічне лікування, що є паліативним методом у комбінованій терапії метастазів у кістки, відіграє важливу роль в адаптації хворих та полегшує проведення їм ряду маніпуляцій. На сьогодні хірургічні методи представлені ендопротезуванням, інтрамедулярним і накістковим остеосинтезом, кюретажем пухлини з використанням

кісткового цементу, черезкістковим позавогнищевим остеосинтезом [1]. Використання радіоізотопного методу лікування ефективно при остеобластичній активності пухлинних клітин (що зустрічається частіше, наприклад, при метастазуванні раку передміхурової залози, ніж РМЗ) [5, 13].

Висновок. Аналіз літератури свідчить про певні успіхи у лікуванні кісткових метастазів при РМЗ. Але використання біфосфонатів, а також моноклональних антитіл до RANKL не впливає на регресію метастазів, тому пошук нових таргетних препаратів є необхідним.

Рецензент: д.мед.н., професор Щепотін І.Б.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бур'янов О.А., Проценко В.В., Чорний В.С. Наш досвід лікування хворих з метастатичним ураженням кісток // Травма.- 2011.- Том 12.
2. Aapro S. M. Denosumab for bone metastases from breast cancer: a new therapy option? // Journal of clinical oncology.-2011.-№ 14.- p.1419-1420.
3. Chen Y.-C., Sosnoski D. M., Mastro A. M. Breast cancer metastasis to the bone: mechanisms of bone loss // Breast cancer research.- 2010.- № 12.-p. 215-225.
4. Guise T. A. Breaking down bone: new insight into site-specific mechanisms of breast cancer osteolysis mediated by metalloproteinases // Genes Dev. -2009.- № 23.- p. 2117-2123.
5. Hillegonds D. J., Franklin S., Shelton D. K., Vijayakumar S., Vijayakumar V. The management of painful bone metastases with an emphasis on radionuclide therapy // J. Natl. Med. Assoc. – 2007. – № 99(7).- p.785–794.
6. Hussein O., Komarova S. V. Breast cancer at bone metastatic sites: recent discoveries and treatment targets // J. Cell. Commun. Signal. – 2011.- № 5(2).- p.85–99.
7. Keller E. T., Dai J., Escara-Wilke J., Hall C. L., Ignatoski K., Taichman R. S., Keller J. New trends in the treatment of bone metastasis // Journal of cellular biochemistry.- 2007.- № 102.- p. 1095–1102.
8. Kingsley L. A., Fournier P. G.J., Chirgwin, J. M. et al. Molecular biology of bone metastasis // Mol. Cancer Ther.- 2007.- №6.- p. 2609-2617.
9. Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial // J. Clin. Oncol. -2005.- № 23.-p. 3314–21.
10. Lipton A. Implications of bone metastases and the benefits of bone-targeted therapy // Seminars in oncology.- 2010.- Vol. 37, № 5.- pp. S15-S29.
11. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A., McCloskey E., Hanson J., Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer // J. Clin. Oncol. -1993.- №11.- p. 59–65.
12. Stopeck A. T., Lipton A., Body J.-J., Steger G. G., Tonkin K., de Boer R. H., Lichinitser M., Fujiwara Y., Yardley D. A., Viniegra M., Fan M., Jiang Q., Dansey R., Jun S., Braun A. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study // Journal of clinical oncology.- 2010.-№35.-5132-5139.
13. Yaneva M. P., Semerdjieva M., Radev L.R., Ivanova E.K., Geiman M., Vlaikova M.I., Mihova L.S. Radionuclide therapy of cancer patients with bone metastases // Folia Med. (Plovdiv). -2005.- №47(3-4).-p.63-9.

**МЕТАСТАЗЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (РМЖ)
В КОСТИ: МЕХАНИЗМ КОСТНОЙ ДЕСТРУКЦИИ
И ИХ ЛЕЧЕНИЕ**

Высоцкий А.О.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина*

Резюме. До 80% пациенток с метастатическим раком молочной железы развиваются метастазы в кости по остеокластическому типу, в результате чего наблюдается локальная деструкция костей и скелетные осложнения, включая боль, гиперкальциемию и другие. Костный матрикс богат на такие факторы, как трансформирующий фактор роста- В и инсулиноподобный фактор роста, которые попадают в микроокружение опухоли при остеоллизе. Эти факторы стимулируют рост опухолевых клеток, изменяют их фенотип, способствуя тем самым образованию порочного круга. Бисфосфонаты, класс антирезорбтивных препаратов, сегодня являются основой лечения данных костных осложнений. Понимание патогенеза костных метастазов стимулировало разработку нескольких методов таргетной терапии, в том числе моноклональных антител к активатора рецептора ядерного фактора (NF) – В лиганда (RANK) (деносумаб).

Ключевые слова: костные метастазы, бифосфонаты, RANKL, деносумаб.

**BREAST CANCER METASTASIS TO THE BONE:
MECHANISMS OF BONE LOSS AND TREATMENT**

A. Vysotskyi

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. Up to 80% of patients with metastatic breast cancer develop bone metastases that induce increased osteoclast activity resulting in local bone destruction and skeletal complications, including pain, hypercalcemia, and skeletal-related events (SREs). The bone matrix is rich in factors, such as transforming growth factor- β and insulin-like growth factors, which are released into the tumor microenvironment by osteolysis. These factors stimulate the growth of tumor cells and alter their phenotype, thus promoting a vicious cycle of metastasis and bone pathology. Bisphosphonates, a class of antiresorptive drugs, are now the mainstay of the treatment of skeletal-related events. In addition, increased understanding of the pathogenesis of bone metastasis has resulted in the development of several bone-targeted therapies including a monoclonal antibody targeting the receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL).

Key words: bone metastasis, bisphosphonates, RANKL, denosumab.