

метастатическими изменениями в костном мозге. У 12—50% пациенток с метастазами в костный мозг отмечается лейкоэритробластическая анемия, связанная с инфильтрацией костного мозга неопластическими клетками, фибробластами и появлением красных кровяных клеток и гранулоцитарных предшественников в периферической крови. Патогенез анемии костного мозга до конца не ясен. У 80% пациенток с гипоплазией костного мозга обнаруживается миелофиброз. Опухолевые клетки замещают костномозговое пространство и нарушают гемопоэз, изменяя микровакуляризацию костного мозга. Искажение эндотелиальных синусов позволяет недеформированным ретикулоцитам и незрелым гранулоцитам, в норме находящимся в костном мозге, проникать в сосудистое русло. У пациенток с гипоплазией костного мозга обнаруживается высокий уровень колониеобразующих единиц в периферической крови. Дальнейший анализ миелограмм, возможно, позволит выявить косвенные признаки присутствия опухолевых клеток в костном мозге.

Представленные нами данные демонстрируют необходимость введения в клиническую практику иммунологического исследования костного мозга для оценки степени распространенности рака молочной железы. Методы исследования костного мозга нуждаются в дальнейшем развитии, а оценка значимости обнаружения микрометастазов в костном мозге возможна после анализа результатов общей и безрецидивной выживаемости у данных больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Берензон Д. Г., Колосков А. В., Тарасов В. А. //Гематол. и трансфузиол. — 2000. — Т. 45, № 5. — С. 35—37.
2. Моисеенко В. М., Семиглазов В. Ф., Толяндин С. А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. — Санкт-Петербург, 1997. — С. 176—177.
3. Braun S., Kantenich C., Janni W. et al. //J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 80—86.

4. Burchill S. A., Bradbury M. F., Pittman K. et al. //Brit. J. Cancer. — 1995. — Vol. 71. — P. 278—281.
5. Calaluce R., Miedema B. W., Yesus Y. W. //J. Surg. Oncol. — 1998. — Vol. 67. — P. 194—202.
6. Come S. E., Schnipper L. E. //The Breast Cancer. — Philadelphia — New York, 1995. — P. 847—853.
7. Coombs R. S., Redding W. H., Monaghau P. et al. //Lancet. — 1983. — Vol. 2. — P. 1271.
8. Cote R. J., Rosen P. P., Lesser M. L. //J. Clin. Oncol. — 1991. — Vol. 9. — P. 1749.
9. Dearnaley D., Imrie S. et al. //J. Roy Soc. Med. — 1983. — Vol. 76, N 5. — P. 359—364.
10. Diel I. G., Kaufmann M., Goerner R. et al. //J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 1534—1539.
11. Durhsen U., Hossfeld D. K. //Ann. Hematol. — 1996. — Vol. 73. — P. 53—70.
12. Fisher B. //Cancer. — 1977. — Vol. 40. — P. 574—587.
13. Gerber B., Krause A., Muller H. et al. //J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 960—971.
14. Landys K., Persson S., Kovarik J. //Breast Cancer Research and Treatment. — May 1998. — Vol. 49, N 1. — P. 27—33.
15. Makin C. A., Bobrow L. G., Bodmer W. F. //J. Clin. Pathol. — 1984. — Vol. 37. — P. 975.
16. Mokino A., Pelosi G. et al. //Breast Cancer Research and Treatment. — Jan. 1997. — Vol. 42, N 1. — P. 23—30.
17. Moll R., Franke W. W., Schiller D. L. et al. //Cell. — 1982. — Vol. 31. — P. 11.
18. Reichman B. S., Osborne M. P. //The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. — Philadelphia, 1998. — Section XXI, ch. 70. — P. 1299—1302.
19. Schoenfeld A., Kruger K. H., Gomm J. et al. //Eur. J. Cancer. — May 1997. — Vol. 33, N 6. — P. 854—861.
20. Strohmeier T., Peter S., Hartman M. et al. //Amer. J. Pathol. — 1993. — Vol. 51. — P. 1811—1816.
21. Unal E., Camlibel M. et al. //J. Exp. Clin. Cancer Res. — 1994. — Vol. 13, N 2. — P. 165—168.

Поступила 03.04.02 / Submitted 03.04.02

© Коллектив авторов, 2002
УДК 618.19-006.6-033.2:616.71

М. Р. Личиницер, Н. Н. Семенов, А. А. Мещеряков, В. В. Новиков,
С. Л. Гуторов, Е. И. Загрекова, Т. А. Нахалова, Г. В. Вышинская,
Е. А. Чаклина, Н. Н. Аплевич, Н. В. Любимова

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БОНДРОНАТА ПРИ МЕТАСТАЗАХ В КОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

НИИ клинической онкологии

Бифосфонаты, к III поколению которых относится бондронат, представляют собой класс препаратов, призванных улучшить результаты лечения и качество жизни пациентов с метастазами в кости различных опухолей.

В настоящее время рак молочной железы занимает первое место по частоте (18%) среди онкологических заболеваний у женщин и составляет 50,8 больных на 100 тыс. населения

M.R.Lichinitser, N.N.Semenov, A.A.Mescheryakov, V.V.Novikov,
S.L.Gutov, E.I.Zagrelova, T.A.Nakhalova, G.V.Vyshinskaya,
E.A.Chaklina, N.N.Aplavich, N.V.Lubimova

BONDRONATE CLINICAL EFFECT IN PATIENTS WITH BONE METASTASES OF BREAST CANCER

Institute of Clinical Oncology

Introduction. Bisphosphonates are a class of drugs developed to improve response and quality of life in patients with bone metastases of breast cancer. Bondronate is a 3rd generation bisphosphonate.

Breast cancer is the commonest (18%) female malignancy with incidence 50.8 per 100,000 population in Russia. About 70% of breast cancer patients develop bone metastases. By p.m. findings frequency of bone metastases reaches 90%.

России. По данным различных авторов, около 70% больных раком молочной железы имеют метастазы в кости. При аутопсии частота обнаружения метастазов в кости составляет 90%.

При развитии метастазов в кости резко ухудшается качество жизни пациентов в связи с появлением болевого синдрома, патологических переломов, компрессии спинного мозга, гиперкальциемии. Резко увеличивается количество и срок госпитализаций, возрастают объем анальгетиков, количество сеансов лучевой терапии и т. д.

В связи с большой социальной значимостью проблемы разрабатываются новые подходы к лечению таких пациенток.

Большое внимание уделяется использованию бифосфонатов, которые, уменьшая степень остеолиза, способствуют снижению частоты осложнений, связанных с метастазами рака в кости.

В клинической практике в настоящее время используется большая группа бифосфонатов, которые влияют на активность остеокластов, подавляя ее и таким образом уменьшая резорбцию кости. Они нашли широкое применение при метастазах различных опухолей в кости, остеопорозе, болезни Педжета, эктопической кальцификации.

В табл. 1 показана способность разных бифосфонатов подавлять резорбцию кости *in vitro*.

В настоящее время в диагностике и оценке динамики костных метастазов основное значение имеют рентгенография и радиоизотопное исследование скелета. В последние годы большое внимание уделяется изучению маркеров остеолиза.

Биохимические маркеры костной деструкции представлены продуктами разрушения коллагена, составляющего 95% органического матрикса кости. Основное внимание в клинических исследованиях последнего времени обращено на определение пиридинолина (Пир), дезоксипиридинолина (Дпир), N-телопептида коллагена (NTx), C-телопептида коллагена (ICTP) [1–3].

Установлено, что маркеры остеолиза при костных метастазах рака молочной железы отражают течение болезни [4].

При прогрессировании остеолитических метастазов экскреция Пир и Дпир возрастает в большинстве случаев. При эффективном лечении установлено снижение Пир и Дпир на 40–50% [5].

Используется определение уровня кальция в моче как показателя усиления остеолиза. Повышенная экскреция кальция при прогрессировании остеолитических метастазов показана в нескольких исследованиях [4]. Значительный интерес проявлен к динамике уровня маркеров остеолиза при использовании бифосфонатов.

Bone metastases decrease considerably quality of life of breast cancer patients due to pain, pathological fractures, spine compression, hypercalcemia. These patients are at a higher risk of hospitalization, demonstrate a greater level of analgesics consumption, have to receive more radiotherapy cycles, etc.

New approaches are being developed to this very important social problem.

Investigators focus on bisphosphonates that decrease osteolysis, reduce morbidity due to bone metastases of breast cancer.

There is a large group of bisphosphonate drugs used in the clinical practice to reduce osteolysis and bone resorption. These drugs are administered to patients with bone metastases of different tumor types, osteoporosis, Paget's disease, ectopic calcification.

Table 1 compares abilities of different bisphosphonates to reduce *in vitro* bone resorption.

X-ray and radionuclide bone scan are main diagnostic procedures to diagnose and to assess changes in bone metastasis development.

Study of osteolysis markers has been in the focus of attention over the last years.

Biochemical markers of bone destruction are decay products of collagen that is 95% of bone organic matrix and include pyridinoline (Pyr), deoxypyridinoline (Dpyr), collagen N-telopeptide (NTx), collagen C-telopeptide (ICTP) [1–3].

Osteolysis markers are known to reflect disease course in patients with bone metastasis [4].

Progression of osteolytic metastases is associated with increase in Pyr and Dpyr expression in most cases. Effective treatment results in a 40–50% reduction in Pyr and Dpyr levels [5].

Urinary calcium is another marker of osteolysis progression. Several studies demonstrated increased calcium excretion associated with progression of osteolytic metastases [4]. Of much interest are changes in osteolysis marker levels in patients receiving bisphosphonates.

There was a marked progress in understanding of bisphosphonate mechanism of action. It is commonly recognized that their *in vivo* activity is mainly (if not completely) mediated by mechanisms other than simple inhibition of crystal dissolution as was thought previously. Nevertheless exact mechanisms of bisphosphonate action are unclear. There may be several mechanisms acting simultaneously.

It is important to achieve high concentration of the drug directly in bone matrix with increased bone turnover, in particular near metastases.

Таблица 1

Сравнительная потенциальная способность различных бифосфонатов к подавлению резорбции кости
Bone resorption inhibition potential of different bisphosphonates

Table 1

1	×10	×100	×100–1000	×1000–10000	>100 000
Этидронат Etidronate	Клодронат Clodronate Тилудронат Tiludronate	Неридронат Neridronate Памидронат Pamidronate	Алендронат Alendronate ЕВ-1053 Инкадронат Incadronate Олпадронат Olpadronate	Бондронат Bondronate Ризедронат Pisedronate	Миондронат Minodronate Золедронат Zoledronat

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании механизма действия бифосфонатов. Не вызывает сомнений, что их действие *in vivo* в основном, если не полностью, опосредовано через механизмы, отличные от простого ингибирования диссолюции кристаллов, как это представлялось ранее. Тем не менее точные механизмы их действия до сих пор не совсем определены. Очень может быть, что имеется несколько механизмов, действующих одновременно.

Основное значение имеет сверхвысокая концентрация препарата непосредственно в участках костного матрикса с повышенным костным обменом, в частности вокруг метастазов.

Таким образом, бифосфонаты можно разделить на 2 группы по признаку содержания атома азота в боковой цепи.

В клинической практике бифосфонаты в настоящее время являются препаратами выбора при лечении гиперкальциемии, вызванной опухолью, как при наличии метастазов в кости, так и при их отсутствии (так называемая «гуморальная гиперкальциемия»).

Проводятся исследования по длительному (в течение 2 и более лет) применению бифосфонатов при наличии метастазов в кости с целью уменьшения числа так называемых «скелетных осложнений». Оценка эффективности бифосфонатов, в частности памидроната и клодроната, проводится с учетом уменьшения числа скелетных осложнений в рандомизированных двойных слепых исследованиях по сравнению с плацебо.

Понятие «скелетное осложнение» включает частоту позвоночных и внепозвоночных переломов, гиперкальциемию, уровень болевого синдрома, хирургические вмешательства, лучевую терапию. Это важное замечание, поскольку при детальном анализе результатов не всегда удается установить, уменьшение частоты переломов.

Материал и методы. В отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН было проведено исследование, которое явилось частью международного двойного слепого рандомизированного исследования с плацебо-контролем.

В рандомизированном исследовании бондроната в дозе 2 мг или 6 мг, или плацебо приняли участие 72 больных. Оценка результатов проведена у 68 больных. В исследование были включены больные с доказанными по рентгенограммам костными метастазами рака молочной железы. Обязательным критерием являлось наличие хотя бы одного остеолитического очага. Больные имели исходно нормальный уровень кальция в сыворотке крови, нормальную функцию почек, удовлетворительное общее состояние (0–2 по ВОЗ).

У пациентов не должно было быть метастазов в печень и головной мозг, болезни Педжета, гиперпаратиреозидизма. Они не должны были в течение 1 мес до включения в исследование получать аминогликозидные антибиотики, нитрат галлия, бифосфонаты.

Планируемая длительность исследования составляла 24 мес. При этом бондронат в дозе 2 мг или 6 мг, или плацебо вводили ежемесячно, внутривенно. Одновременно больные получали необходимое противоопухолевое лечение.

Рентгенологическое и радиоизотопное исследование скелета проводилось каждые 6 мес наряду с анализом других проявлений болезни.

Для статистической обработки материала использовался *t*-тест Стьюдента (маркеры костного метаболизма), χ^2 -тест (оценка переломов и частоты гиперкальциемии).

Результаты. Число оцененных больных в 3 группах соответственно составило 22 (плацебо), 23 (бондронат 2 мг) и 23 (бондронат 6 мг).

Из анализа результатов исключены только больные, получившие одну дозу бондроната или плацебо без контрольного обследования через 6 мес.

Большинство больных исследуемых групп получили длительное лечение в соответствии с протоколом. Так, в течение

In view of the above-said all bisphosphonates may be divided into 2 groups with respect to the number of nitrogen atoms in the lateral chain.

Bisphosphonates are considered drugs of choice in the treatment of tumor-induced hypercalcemia both in metastasis-positive and metastasis-free patients (so called humoral hypercalcemia).

Several studies are ongoing to evaluate long-term (2 years or more) bisphosphonate therapy in patients with bone metastases aimed to reduce skeletal complications. Response to bisphosphonate (in particular pamidronate and clodronate) therapy is assessed in randomized double-blind placebo-controlled studies by reduction in frequency of skeletal complications.

The skeletal complications include vertebral and nonvertebral fractures, hypercalcemia, pain, surgical interventions, radiotherapy. This is very important since analysis with respect to individual parameters often fails to detect differences in the rate of fracture.

Materials and Methods. The Chemotherapy and Combination Modality Treatment Department, N.N.Blokhin CRC, participated in an international placebo-controlled, double-blind, randomized study.

There were 72 patients receiving bondronate 2 mg, 6 mg or placebo enrolled, of them 68 patients were evaluable. Patients with bone metastases of breast cancer verified by x-ray were eligible. The presence of at least one osteolytic metastasis was a mandatory inclusion criterion. At baseline the patients had normal serum calcium levels, normal renal function, rather good performance status (WHO grade 0–2).

Exclusion criteria were liver or brain metastases, Paget's disease, hyperparathyroidism and therapy with aminoglycoside antibiotics, gallium nitrate, bisphosphonates within 1 month prior to enrollment.

Study duration was planned to be 24 months. Bondronate 2 mg or 6 mg or placebo were administered intravenously monthly.

The patients also received antitumor treatment.

Bone x-ray and radionuclide scan were performed every 6 months together with other assessments.

Statistical analysis of difference was made using Student's *t*-test (bone turnover markers), χ^2 -test (fracture and hypercalcemia frequency).

Results. There were 22 (placebo), 23 (bondronate 2 mg) and 23 (bondronate 6 mg) patients evaluable in the study groups.

Only patients receiving a single bondronate dose and failing to undergo a scheduled assessment at 6 months from treatment start were excluded from analysis.

Most patients received long-term by-protocol treatment. A 18–24-month course were given to 19 (86.4%), 20 (87%) and 17 (74%) patients in every group, respectively.

The study groups were well balanced with respect to main clinical parameters (age, performance status, estradiol receptor status, etc.).

Patients from every group had a previous history of pathological fractures: (13/59%; 10/43.4%; 11/48%). Vertebral fractures were found in histories of 10 (45.5%), 8 (34.8%) and 8 (34.8%) patients, non-vertebral fractures were discovered in histories of 3 (13.6%), 2 (8.7%) and 3 (13%) patients, respectively.

The following results were obtained as to rates of pathological fracture, hypercalcemia, osteolysis inhibition by study of changes in Pyr and Dpyr levels basing on methodological approaches used in similar previous studies (tables 2,3).

We also studied relationship between the risk of fracture before versus after the study. Among the 27 patients with fractures during the study 16 (60%) had a history of pathological fractures and 11 (40%) had fractures for the first time.

Among 41 patients having no fractures during the study 23 (56%) had no history of fractures and 18 (44%) had fractures before the study.

Т а б л и ц а 2

T a b l e 2

Частота появления костных переломов при использовании 2 или 6 мг бондроната по сравнению с плацебо
Frequency of bone fracture in patients receiving bondronate 2 mg or 6 mg versus placebo

	Плацебо (n=22)	Бондронат	
		2 мг (n=23)	6 мг (n=23)
Всего случаев / No. of cases	11	12	12
Больные с переломами Cases with fractures	9 (40,9%)	9 (39,1%)	9 (39,1%)
Больные без переломов Cases without fractures	13 (59,1%)	14 (60,9%)	14 (60,9%)
Частота переломов (число больных) / No. of fractures (No. of cases)			
В первые 12 мес Within the first 12 months	8/22 (36,4%)	7/23 (30,4%)	7/23 (30,4%)
В период 12,1—24 мес During month 12.1 to month 24	2/15 (13%)	4/15 (26,6%)	3/16 (18,7%)
	Placebo (n=22)	2 mg (n=23)	6 mg (n=23)
		Bondronate	

18—24 мес лечились 19 (86,4%), 20 (87%) и 17 (74%) больных соответственно в каждой группе.

Среднее время участия в исследовании по группам составило 21,3, 19,6 и 19,6 мес.

Изученные группы были сопоставимы по основным клиническим критериям (возраст, общее состояние, рецепторы эстрадиола и др.).

Предыдущая история болезни пациенток включала развитие костных патологических переломов во всех группах: 13 (59%), 10 (43,4%), 11 (48%). При этом вертебральные переломы были у 10 (45,5%), 8 (34,8%) и 8 (34,8%) пациенток, невертебральные переломы — у 3 (13,6%), 2 (8,7%) и 3 (13%) пациенток соответственно.

По методологическим подходам, принятым в предыдущих аналогичных исследованиях, были получены следующие результаты в отношении степени частоты развития патологических переломов, гиперкальциемии, степени подавления остеолитической активности по данным изучения динамики маркеров остеолитической активности (табл. 2, 3).

Изучена возможная взаимосвязь между наличием переломов до начала исследования и частотой их развития в последующем. В 3 группах среди 27 больных с переломами в период исследования до включения в протокол 16 (60%) имели патологические переломы, 11 (40%) получили переломы впервые.

Из 41 больной без переломов в период исследования 23 (56%) их не имели и ранее, 18 (44%) имели прежде патологические переломы, но они не повторились в период исследования.

Гиперкальциемия возникла у 2 (9%) больных, получавших плацебо, в группе принимавших бондронат 2 мг — у 2 (8,7%), 6 мг — у 1 (4,3%) больной. Во всех случаях гиперкальциемия развивалась при прогрессировании болезни.

Маркеры костного остеолитического процесса были изучены по сравнению с исходным уровнем в сроки 6, 12, 18 и 24 мес. Были получены следующие результаты.

При изучении динамики пиридинолина в течение 24 мес в группе принимавших плацебо различия между началом лечения

Hypercalcemia occurred in 2 (9%) cases from the placebo group, in 2 (8,7%) patients from the bondronate 6 mg group and in 1 (4,3%) patient from the bondronate 2 mg group. Hypercalcemia was associated with disease progression in all the cases.

Osteolysis marker levels at 6, 12, 18 and 24 months were compared with baseline levels. The following results were obtained.

Study of changes in Pyr levels during 24 months in the placebo group failed to discover differences between the values at 6, 12, 18 and 24 months as compared with baseline. There was a significant decrease ($p < 0.005$) in Pyr levels at 12 months against the baseline level in the bondronate 2 mg group. The bondronate 6 mg group presented with a significant change in Pyr levels at 6 months ($p < 0.05$) and 24 months after treatment start. The comparison of the 12 and 18 month levels with baseline discovered only a decreasing trend ($p = 0.09$ for both time points) (fig.1).

Т а б л и ц а 3

T a b l e 3

Соотношение частоты развития вертебральных и невертебральных патологических переломов
Comparison of frequencies of vertebral versus non-vertebral pathological fractures

Патологические переломы	Плацебо (n=22)	Бондронат	
		2 мг (n=23)	6 мг (n=23)
Невертебральные Non-vertebral	6	3	9
Вертебральные Vertebral	5	9	3
Pathological fractures	Placebo (n=22)	2 mg (n=23)	6 mg (n=23)
		Bondronate	

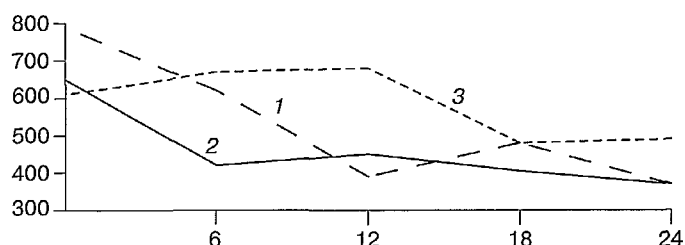


Рис. 1. Динамика пиридинолина у больных, получавших бондронат в дозе 2 мг (1) или 6 мг (2), или плацебо (3) в течение 24 мес.

По оси абсцисс — продолжительность лечения, мес.; по оси ординат — концентрация пиридинолина в моче, нмоль/ммоль креатинина.

Fig. 1. Pyridinoline levels in patients receiving bondronate 2 mg (1) or 6 mg (2) or placebo (3) for 24 months.

Numbers on the x axis are months of treatment, months; numbers on the y axis are urinary Pyr concentration, nmol/mmol creatinine.

и через 6, 12, 18 и 24 мес не получены. В группе пациентов, получавших бондронат в дозе 2 мг, отмечено достоверное снижение уровня маркера через 12 мес ($p < 0,05$) в сравнении с началом лечения. В группе принимавших бондронат 6 мг отмечено достоверное снижение уровня маркера через 6 мес ($p < 0,05$) и 24 мес ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями. При сравнении уровня маркеров в начале лечения и через 12 и 18 мес можно говорить только о тенденции к различию ($p = 0,09$ для обоих периодов) (рис. 1).

При изучении различий между группами в разные периоды отмечена достоверная разница между группами получавших плацебо и бондронат в дозе 2 мг через 12 мес ($p < 0,05$) и группами пациентов получавших плацебо и бондронат 6 мг через 6 мес лечения ($p < 0,05$).

При изучении динамики дезоксипиридинолина в течение 24 мес в группе получавших плацебо достоверного различия между началом лечения и через 6, 12, 18 и 24 мес не получено. В группе получавших бондронат в дозе 2 мг отмечено статистически значимое различие между началом лечения и периодом через 12 и 24 мес ($p < 0,05$) в сравнении с началом лечения. При изучении динамики дезоксипиридинолина в группе получавших бондронат в дозе 6 мг отмечено достоверное снижение уровня маркера уже через 6 мес, которое сохранялось все 2 года исследования ($p < 0,01$) (рис. 2).

При изучении различий между группами в разные периоды отмечена достоверная разница между группами получавших плацебо и бондронат 2 мг через 12 мес ($p < 0,05$) и группами получавших плацебо и бондронат 6 мг уже через 6 мес, которое сохранилось до конца исследования.

При изучении динамики экскреции кальция в течение 24 мес в группе принимавших плацебо различий между началом лечения и через 6, 12, 18 и 24 мес не получено. В группе принимавших бондронат 2 мг отмечено различие через 12 и 24 мес ($p < 0,05$) в сравнении с началом лечения. В группе принимавших бондронат 6 мг отмечено достоверное снижение уровня общего кальция через 6 мес ($p < 0,01$) и 24 мес ($p < 0,01$) (рис. 3).

При изучении различий между группами получавших плацебо и бондронат в дозе 2 мг в разные периоды отмечена достоверная разница через 12 мес ($p < 0,01$). Различий между

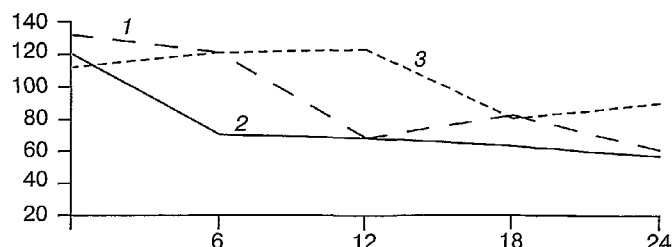


Рис. 2. Динамика дезоксипиридинолина у больных, получавших бондронат в дозе 2 мг (1) или 6 мг (2), или плацебо (3) в течение 24 мес.

По оси абсцисс — продолжительность лечения, мес.; по оси ординат — концентрация дезоксипиридинолина в моче, нмоль/ммоль креатинина.

Fig. 2. Deoxypyridinoline levels in patients receiving bondronate 2 mg (1) or 6 mg (2) or placebo (3) for 24 months.

Numbers on the x axis are months of treatment, month; numbers on the y axis are urinary Dpyr concentration, nmol/mmol creatinine.

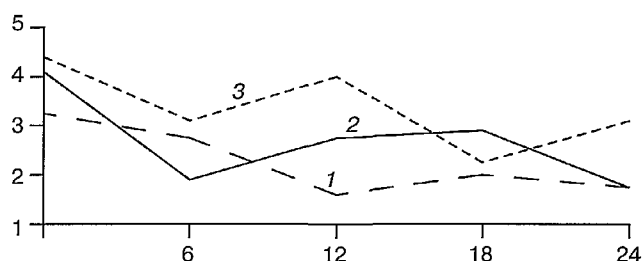


Рис. 3. Динамика экскреции кальция у больных, получавших бондронат в дозе 2 мг (1) или 6 мг (2), или плацебо (3) в течение 24 мес.

По оси абсцисс — продолжительность лечения, мес.; по оси ординат — концентрация кальция в моче, нмоль/ммоль креатинина.

Fig. 3. Calcium urinary excretion in patients receiving bondronate 2 mg (1) or 6 mg (2) or placebo (3) for 24 months.

Numbers on the x axis are months of treatment, month; numbers on the y axis are urinary calcium concentration, nmol/mmol creatinine.

Comparison between the groups discovered a significant difference between the placebo and bondronate 2 mg groups at 12 months ($p < 0,05$) and between the placebo and bondronate 6 mg groups at 6 months after treatment start ($p < 0,05$).

There were no statistically significant differences between Dpyr levels at 6, 12, 18 and 24 months following the start of the 24-month treatment course in the placebo group. Patients from bondronate 2 mg group presented with a statistically significant differences at 12 and 24 months ($p < 0,05$) against baseline. In the bondronate 6 mg group there was a significant decrease in Dpyr level already at 6 months and thereafter till the end of the entire 2-year study period ($p < 0,01$) (fig.2).

Comparison of this parameter between the study groups discovered statistically significant differences between the placebo and bondronate 2 mg groups at 12 months ($p < 0,05$) and between the placebo and bondronate 6 mg groups at 6 months and thereafter.

A 24-month study of calcium excretion in the placebo group failed to find any differences in the parameter at 6, 12, 18 or 24 months from the study start. Patients from the bondronate 2 mg group presented with a significant decrease from baseline at 12

группой получавших плацебо и бондронат в дозе 6 мг в разные периоды не отмечено.

Очевидно, что при дозе бондроната 6 мг максимальное снижение уровня маркеров костного метаболизма достигалось уже через 6 мес терапии, а в группе больных, получавших плацебо, эти значения практически не изменялись с течением времени.

Вывод. Таким образом, нами было установлено, что бондронат является эффективным препаратом для уменьшения остеолита при метастазах рака молочной железы в кости. Рациональная лечебная доза бондроната при ежемесячном внутривенном введении составляет 6 мг. В таком режиме бондронат эффективно подавляет остеолит при костных метастазах рака молочной железы и при прогрессировании снижает уровни экскреции пиридинолина, дезоксипиридинолина и кальция в моче, в то время как в группе больных, получавших плацебо, отмечен рост маркеров остеолита. Снижение уровня дезоксипиридинолина обнаружено в периоды без прогрессирования при лечении бондронатом в дозе 2 мг и 6 мг. Бондронат не вызывает существенных побочных эффектов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1997 г. — М., 1998.
2. Body J.-J. et al. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 75, N 3. — P. 408—412.
3. Body J.-J., Delmas P. D. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 74. — P. 471—475.
4. Body J.-J., Dumon J. C., Delmas P. D. // Bon. Minerals. — 1997. — Vol. 25. — Suppl. 1. — P. 15 (abstract).
5. Costa R. et al. Proc. ASCO. — New Orleans, 2000.

and 24 months ($p < 0.05$). Patients from the bondronate 6 mg group presented with a significant decrease from baseline at 6 ($p < 0.01$) and 24 ($p < 0.01$) months (fig.3).

Comparison of calcium levels in placebo versus bondronate 2 mg groups at different time points discovered significant differences at 12 months ($p < 0.01$). There were no significant differences between the placebo and bondronate 6 mg groups.

It seems that in the bondronate 6 mg group concentrations of bone turnover markers achieved nadir already at 6 months on therapy, while in the placebo group these parameters remained practically unchanged with time course.

Conclusions. We found bondronate to be an effective therapy for osteolysis reduction in patients with bone metastases of breast cancer. Bondronate rational therapeutic dosage for monthly intravenous administration is 6 mg. At this dosage bondronate effectively inhibited osteolysis in patients with bone metastases of breast cancer and reduced Pyr, Dpyr and calcium urinary excretion in cases with progressive disease. In contrast, patients receiving placebo demonstrated continuous rise in osteolysis markers. A Dpyr decrease was detected in progression-free periods in patients on bondronate 2 mg and 6 mg therapy. Bondronate induced no considerable adverse events.

6. Fleisch H. Biphosphonates in bone disease. From laboratory to the patient. — 4th Ed., Academic Press. London, 2000.
7. Pecherstorfer M., Herrmann Z., Body J.-J. et al. // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 268—276.

Поступила 26.02.02 / Submitted 26.02.02

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616.33-006.6-089.197.5-036.8

М. И. Давыдов, Б. К. Поддубный, А. Н. Абдикhakимов,
А. Н. Губин, М. Д. Тер-Ованесов, В. А. Марчук, В. В. Берая

РОЛЬ ЛАПАРОСКОПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЖЕЛУДКА

НИИ клинической онкологии

Рак желудка является одной из наиболее часто встречающихся форм злокачественных новообразований [4—6, 11]. Несмотря на некоторое снижение показателей заболеваемости за последние десятилетия, данная патология по-прежнему продолжает привлекать внимание клиницистов-онкологов. В настоящее время общепризнано, что хирургическое лечение рака желудка является «золотым стандартом» в комплексе лечебных мероприятий, даже у больных с распространенными и диссеминированными формами заболевания [2, 8, 9]. Следует особо подчеркнуть, что как в России, так и в большинстве стран Запада более чем в 80% случаев первично диагностируются

М.И.Давыдов, Б.К.Поддубный, А.Н.Абдикhakимов, А.Н.Губин,
М.Д.Тер-Ованесов, В.А.Марчук, В.В.Берая

THE ROLE OF LAPAROSCOPY IN COMPLEX EXAMINATION OF PATIENTS WITH ADVANCED GASTRIC CANCER

Institute of Clinical Oncology

Gastric cancer is one of the commonest malignancies [4-6,11]. In spite of a decrease in the morbidity over the last decades this lesion is still in the focus of clinical oncologists' attention. Surgical treatment for gastric cancer is a recognized gold standard even in advanced and disseminated disease [2,8,9]. It should be mentioned that more than 80% of cases with gastric cancer have advanced disease at diagnosis both in Russia and most western countries [1,7,9]. Many patients present with massive tumors often with peritoneal dissemination. We use the term "local peritoneal dissemination" for solitary metastatic peritoneal lesions located within a single anatomical