

## ПРИМЕНЕНИЕ ЗОМЕТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Ю. Фролова, Э.Р. Кинзикеева

Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа  
Институт акушерства и гинекологии им.Л.Манджагалли при Миланском  
государственном университете  
Клиника акушерства и гинекологии № 2, г.Милан

Фролова Вероника Юрьевна,  
кандидат мед.наук, врач онколог-гинеколог,  
450054, Республика Башкортостан, г.Уфа, Пр.Октября, д.73/1,  
тел. 8 (347) 237-43-58,  
e-mail: veronatih@mail.ru

Зомета®-Золедроновая кислота - бисфосфонат третьего поколения. Уникальная формула Зометы (в молекуле содержится два атома азота) делает препарат активным не только в отношении зон дефектов в костях, вызванных метастазами, но и действующим против самих опухолевых клеток. Зомета избирательно действует на костные метастазы: проникая в костную ткань, концентрируется вокруг остеокластов и в лакунах резорбции, задерживает созревание и миграцию остеокластов, вызывает их апоптоз, снижает секрецию лизосомальных ферментов (кроме р450), что приводит к нарушению адгезии опухолевых клеток в кости и прекращению опухолевой резорбции костной ткани.

**Ключевые слова:** молочная железа, костные метастазы, гиперкальциемия.

## APPLICATION OF ZOMETA FOR THE BREAST CANCER COMPLEX TREATMENT

V.Yu. Frolova, E.R. Kinzikееva

Clinical Oncology Dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa  
Manjiagally Institute of Obstetrix and Gynecology of Milan State University  
Obstetrix and Gynecology Clinic №2, Milan

Zometa is a Zolendronov bysphosphonate acid of the 3d generation. The unique formula of Zometa ( it contains two atoms of nitrogen) makes this medication active in reference not only to bones deficiency zones caused by metastasis but also very efficient against tumor cells themselves. Zometa has a selective effect on osseal metastasis. It penetrates the bony tissue, concentrates around osteoclasts and in resorptions lacunes, hampers the osteoclasts maturation and migration, induces the osteoclasts apoptosis, and decreases the lysosomal enzymes (except p450). Finally it leads to tumor cells adhesion deficiency in a bone and the bony tissue tumor resorption stops.

**The key words:** mammary gland, osseal metastasis, hypercalcemia.

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее частых причин смерти женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. По уровню смертности от рака этой локализации первые три места занимают Дания, Ирландия и Нидерланды. Россия в этом списке находится на 28-ом ранговом месте. В странах Западной Европы и Северной Америки он является ведущей причиной смерти женщин 35-54 лет (20%), а

после 55 лет - второй причиной после сердечно-сосудистых заболеваний.

Средний возраст больных раком молочной железы (58,3 года) ниже, чем других форм опухолей, исключая злокачественные новообразования костей, мягких тканей, нервной системы, щитовидной железы, плаценты, меланомы кожи и гемабластозы. В динамике имеется некоторая тенденция к старению больных раком молочной железы. Темп прироста возрастных показате-

лей заболеваемости особенно выражен в возрасте 50-59 лет (40,3%) и 70 лет и старше (59,4%).

Рак молочной железы по частоте встречаемости занимает 1-е место (18,3% всех онкологических больных) среди злокачественных новообразований у женщин России. При этом количество больных увеличивается до 40 тыс. в год при уровне смертности, равном 50%. По сравнению с 1980г. смертность от этого заболевания увеличилась на 72% и достигла в 2001 г. 19,6 тыс. случаев в России [1].

Рак молочной железы имеет особенную predisposedность к развитию метастазов в кости. Значительный процент больных имеет костные метастазы при отсутствии метастатического поражения других органов.

Основная роль Зометы, используемой в сложном комплексном лечении рака молочной железы, заключается в нормализации процессов перестройки костной ткани. Нарушения процессов ремоделирования кости при раке молочной железы обусловлены многими факторами, в частности способностью опухолевых клеток секретировать ряд цитокинов, усиливающих как резорбцию кости, так и образование патологических остеобластических очагов, снижением скорости образования костного матрикса в результате наступления естественной или искусственной менопаузы, а также эндокринной терапией ингибиторами ароматазы.

Рак молочной железы очень часто сопровождается метастатическим поражением костей и нарушениями минерального обмена (в том числе кальциевого гомеостаза).

Частота метастатического поражения костей при раке молочной железы составляет 47-85%.

Как видно из таблицы 1, метастазы распространяются преимущественно по оси скелета, что, в основном, отражает особенности распределения красного костного мозга. Однако только присутствия опухолевых клеток в сосудах костного мозга недостаточно для развития собственно метастатического очага, необходимы еще определенные биологические условия. Одним из важнейших условий является повышенная экспрессия паратгормонподобного белка, который может выделяться опухолевыми клетками, и как паратгормон способен активизировать костный обмен [3].

**Таблица 1**

**Особенности метастатического поражения скелета при раке молочной железы**

| Локализация метастазов        | Частота поражения, % |
|-------------------------------|----------------------|
| Поясничный отдел позвоночника | 59                   |
| Грудной отдел позвоночника    | 57                   |
| Кости таза                    | 49                   |
| Ребра                         | 30                   |
| Бедренная кость               | 24                   |
| Череп                         | 20                   |
| Шейный отдел позвоночника     | 17                   |
| Плечевая кость                | 13                   |
| Другие                        | 3                    |

### Виды костных метастазов

Костные метастазы – частое осложнение рака, возникающее у 70% больных в поздних стадиях рака груди. Метастазы бывают остеолитические или остеобластные. Остеолитические метастазы могут вызывать сильную боль, патологические переломы, угрожающую жизни гиперкальциемию, сдавление спинного мозга и другие синдромы сдавления нервов. Пациенты с остеобластными метастазами имеют боли в костях и патологические переломы в связи с плохим качеством костной ткани, выработанной остеобластами. Больные могут иметь как остеолитические, так и остеобластные метастазы или комбинированные патологические изменения, содержащие оба элемента. Большинство больных с костными метастазами рака молочной железы в основном имеют остеолитическую патологию (по крайней мере, у 15-20% из них преимущественно развиваются остеобластные метастазы). К тому же, в ответ на костную деструкцию происходит вторичное формирование кости. В остеолитических метастазах деструкция кости осуществляется в большей степени остеокластами, чем опухолевыми клетками. Этот реактивный процесс делает возможным выявление остеолитической патологии посредством сканирования кости, в результате чего определяются места активного формирования костной ткани.



**Рис. 1. Два механизма остеолиза при солидных опухолях**

При наличии остеолитических поражений разрушение кости (остеоллиз) происходит (рис. 1):

- вследствие повышенной активности остеокластов, стимулируемых опухолевыми клетками, которые выделяют простагландины, прокатепсин D, трансформирующие факторы роста;
- путем прямого разрушения костной ткани раковыми клетками с помощью секреции коллагеназы и других ферментов.

При раке молочной железы костная резорбция, в основном, обусловлена первым механизмом и сопровождается увеличением числа и повышением активности остеокластов, то есть разрушение кости происходит собственными нормальными клетками. Прямой остеоллиз имеет место редко, преимущественно на поздних стадиях.

При развитии остеобластических метастазов новая костная ткань образуется остеобластами, а также активированными веществами, выделяемыми опухолевыми клетками. Причем в результате этого процесса костеобразование носит "ненормальный"

характер, и плотность образующейся костной ткани может быть выше обычной. Подобное увеличение плотности рентгенологически может имитировать остеосклероз.

Остеолитические метастазы с деструкцией костного матрикса могут сопровождаться гиперкальциемией и гиперкальциурией. При этом уровень в сыворотке щелочной фосфатазы бывает нормальным или слегка повышенным. Остеобластические метастазы вызывают выраженное повышение щелочной фосфатазы и могут сопровождаться гипокальциемией. Необходимо иметь в виду, что при некоторых костных метастазах (например, рак молочной железы) может быть фаза, при которой преобладает остеолит (с гиперкальциурией, гиперкальциемией и нормальным уровнем щелочной фосфатазы), за которой следует фаза с высоким уровнем щелочной фосфатазы и появлением склеротических очагов.

### **Осложнения костного метастазирования**

Клиническая картина метастазов в кости при раке молочной железы включает в себя болевой синдром, деформации и патологические переломы, а также гиперкальциемию. Исключительно редко метастатическое поражение костей бывает бессимптомным.

Боль является одним из наиболее значимых признаков метастатического поражения костей. Болевой синдром имеет место в течение жизни у 70% больных с метастазами в кости. Адекватное обезболивание при этом крайне затруднительно без использования наркотических анальгетиков. Проведение лучевой терапии в ряде случаев бывает эффективным, однако возможности его ограничены в связи с частой необходимостью повторного облучения, значительной диссеминацией очагов поражения, а также мигрирующим характером болей. Между тем, труднопереносимые боли требуют назначения высоких доз наркотических анальгетиков и часто госпитализации.

Патогенез болевого синдрома у больных с метастазами в кости остается недостаточно понятным. Следует учитывать, что кортикальный слой и костный мозг не имеют чувствительных рецепторов, поэтому болевая импульсация может исходить только из надкостницы.

Предполагается несколько возможных механизмов развития болевого синдрома:

- во-первых, боль может быть следствием опухолевой инфильтрации нервных окончаний;
- во-вторых, механической стимуляции рецепторов из-за растяжения тканей вследствие повышения внутрикостного давления растущим метастазом, субклинического или клинического перелома и т.д.;
- в-третьих, имеет значение химическая стимуляция рецепторов биологически активными пептидами, в первую очередь, простагландинами (PGE, и PGE<sup>+</sup>), высвобождаемыми в больших количествах при остеолитическом процессе. Последний механизм является доминирующим. Кроме того, у некоторых больных болевой синдром может быть одновременно

обусловлен несколькими механизмами. Например, вследствие увеличения внутрикостного давления из-за роста метастатического узла и стимуляции соответствующих рецепторов может произойти выброс медиаторов, в том числе простагландинов.

Гиперкальциемия является вторым важнейшим симптомокомплексом метастазов в кости, преимущественно характерным для остеолитического варианта.

Гиперкальциемия, по данным литературы, наблюдается у 10-15% больных злокачественными опухолями. Несколько чаще она бывает при раке молочной железы (30-40%), раке легкого (20%). Причем три вида опухолей (рак молочной железы, легкого и мочевого пузыря) ответственны более чем за половину всех случаев гиперкальциемии, регистрируемых у больных с солидными неоплазмами [5,7].

Истинная частота этого состояния может быть значительно выше в связи с тем, что электролитный мониторинг у больных с множественными костными метастазами на практике проводится редко. А характерный для гиперкальциемии симптомокомплекс у терминальных больных часто расценивается как "прогрессирование основного заболевания".

Клиническая картина гиперкальциемии включает общую и мышечную слабость, депрессию, психические нарушения, атаксию, анорексию, тошноту, рвоту, запоры, гипотонию, полиурию, изменения на ЭКГ (укорочение интервала QT) и у некоторых больных - аритмии. Гиперкальциемия и гиперкальциурия оказывают негативное влияние на почечную функцию и приводят, в первую очередь, к нарушению способности концентрировать мочу (полиурия). Вследствие этого уменьшается объем внеклеточной жидкости (дегидратация), что в свою очередь усугубляет нарушенную клубочковую фильтрацию, что завершается развитием выраженных морфологических изменений. Если не производится коррекция гиперкальциемии, последовательно развиваются дегидратация, почечная недостаточность, кома и смерть. В случае адекватного лечения этого осложнения и последующей профилактики рецидивов больные могут жить в течение многих месяцев и даже лет.

Наличие или отсутствие клинических симптомов, а также их выраженность мало зависят от степени гиперкальциемии.

В основном клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке выше 2.9–3.0 mmol/L, но некоторые больные даже при таком уровне кальция не имеют каких-либо жалоб.

Гиперкальциемию 3.7 mmol/L или выше принято считать тяжелой. Такое состояние требует неотложного лечения.

Когда уровень кальция становится равным 3.7–4.5 mmol/L или выше, развивается кома и остановка сердца.

Известно два механизма развития гиперкальциемии у больных солидными опухолями. Гиперкальциемия может возникнуть вследствие:

- локальной метастатической деструкции кости;

• генерализованного остеолита, обусловленного выделением опухолью некоторых гуморальных факторов.

В обоих случаях наблюдается усиление костной резорбции. Отличительной чертой второго является повышенная почечная реабсорбция кальция, которая играет доминирующую патогенетическую роль.

Гуморальная гиперкальциемия наблюдается чаще у больных раком легкого и почки, у которых могут отсутствовать метастазы в кости. В этом случае клиническая картина соответствует гиперпаратиреозу. Удаление или регрессия первичной опухоли под влиянием цитостатической терапии приводит к исчезновению этого состояния. Главной причиной его является секреция опухолевой тканью паратгормоноподобного белка [7,9].

Рак молочной железы является типичной солидной опухолью, которая вызывает гиперкальциемию вследствие локальной остеолитической деструкции, обусловленной местной стимуляцией остеокластов продуктами, секретируемыми метастатическими раковыми клетками. Предположительно, что такими веществами, как и в случае болевого синдрома, могут быть простагландины E, которые являются одними из основных потенциальных стимуляторов остеокластов.

Деформации и патологические переломы наряду с болевым синдромом и гиперкальциемией являются характерными для клинической картины метастазов в кости.

Приблизительно у 25% больных раком молочной железы с метастазами в кости наблюдаются патологические переломы длинных трубчатых костей. Присутствие в костях метастазов сопровождается выраженными функциональными и косметическими нарушениями и, в конечном счете, являются главной причиной значительного ухудшения качества жизни онкологических больных, более того, может стать причиной их смерти. Наиболее частым осложнением является перелом позвонков, который сопровождается усилением болей, кифозом, снижением роста и параличом [2,6].

При тщательном поиске переломы позвонков могут быть выявлены у 46% больных метастатическим раком молочной железы.

Другой частой локализацией патологических переломов являются ребра и проксимальные части плечевой и бедренной костей. Однако они наблюдаются в 3 раза реже, чем переломы позвонков. Риск патологических переломов в длинных трубчатых костях коррелирует со степенью деструкции кортикального слоя. Перелом становится вероятным при разрушении кортикального слоя более чем на 50%.

Относительно продолжительная выживаемость этих больных делает высокоактуальным проведение эффективного паллиативного лечения, имеющего целью улучшение качества жизни пациентов.

#### **Лечение больных раком молочной железы с метастазами в кости**

В практической деятельности при наличии метастазов в кости проводится стандартное противоопухолевое лечение (химиотерапия, гормонотерапия)

в зависимости от локализации первичной опухоли. При наличии выраженного болевого синдрома дополнительно проводится симптоматическое лечение ненаркотическими и/или наркотическими анальгетиками [3]. Часто с успехом используется также лучевая терапия. Однако этот метод имеет существенные ограничения, которые не позволяют считать его перспективным:

- во-первых, в связи с тем, что эффект лучевой терапии ограничивается только обезболиванием (возможность профилактики патологических переломов и гиперкальциемии отсутствует);
- во-вторых, в связи с трудностями достижения удовлетворительного анальгетического эффекта при наличии множественных метастазов (что, как правило, имеет место);
- в-третьих, в связи с частой необходимостью госпитализации этой категории больных из-за трудностей облучения в амбулаторных условиях.

Всех перечисленных выше недостатков лишены бисфосфонаты. Препараты этой группы открывают несомненные перспективы в паллиативном лечении больных с метастазами в костях.

**Таблица 2**

#### **Группы бисфосфонатов**

| Не содержащие азот                                                | Содержащие 1 атом азота                                  | Содержащие 2 атома азота                           |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Этидронат (не используется)                                       | Памидронат (Аредиа®; широко используется в Европе и США) | Золендронат (зомета®; используется в Европе и США) |
| Клодронат (Бонифос®; применяется в некоторых европейских странах) | Ибандронат (Бондронат®; используется только в Европе)    |                                                    |

Наличием второго атома азота объясняют наибольшую противорезорбционную активность Зометы.

#### **Механизмы действия бисфосфонатов**

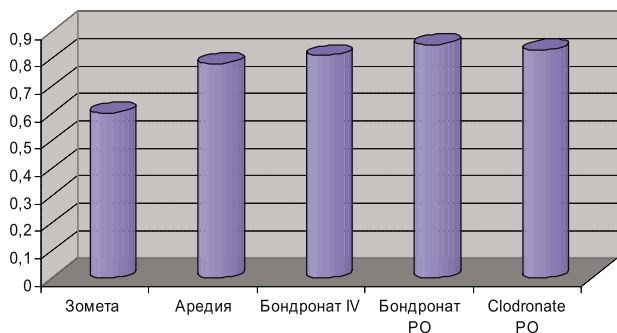
- Концентрируются вокруг остеокластов, нарушают формирование цитоскелета, необходимого для прикрепления остеокласта к костной ткани со снижением секреции лизосомальных ферментов.
- Индуцируют апоптоз остеокластов, нарушают процессы дифференцировки и созревания клеток - предшественников остеокластов, снижают синтез остеокластстимулирующих факторов.
- Уменьшают объем опухолевых масс, возможно, за счет блокирования функции остеокластов и разрыва порочного круга путем прекращения подпитки опухолевых клеток факторами роста и цитокинами, вырабатываемыми костной тканью.

#### **Современные подходы к лечению костных метастазов при раке молочной железы**

- Противоопухолевая терапия (химиотерапия, гормонотерапия).
- Лучевая терапия.
- Системная радионуклидная терапия (стронций-89).
- Хирургическое лечение.
- Бисфосфонаты.

### Роль бисфосфонатов в лечении костных метастазов:

- предотвращение или отсрочка развития костных осложнений;
- уменьшение болевого синдрома;
- лечение гиперкальциемии;
- улучшение качества жизни.



**Рис. 2. Снижение частоты осложнений метастазов в кости больных раком молочной железы**

У больных НВ: с метастазами в кости терапия бисфосфонатами снижает риск развития осложнений метастазов в кости на:

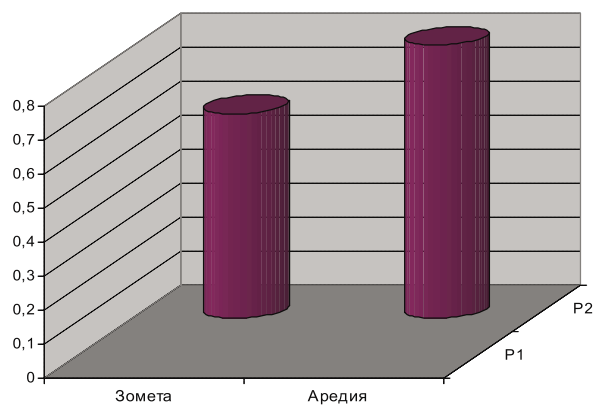
- 41% - Зомета;
- 23% - Аредия;
- 18% - в/в Бондронат;
- 14% - п/о Бондронат;
- 16% - п/о Бонефос 1,6 г;
- (п/о – пероральное введение, в/в – внутривенное введение).

### Режимы введения некоторых бисфосфонатов:

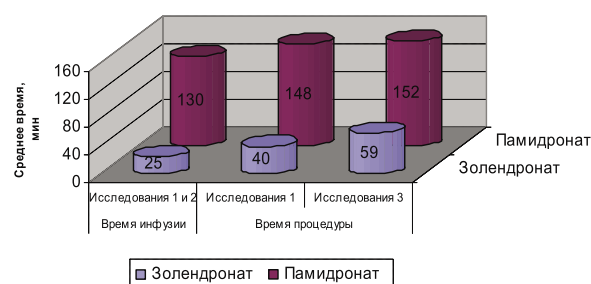
- Клодронат (Бонефос®) имеет пероральную и внутривенную (в/в) лекарственные формы. При приеме внутрь только 1-5% попадает в кровь. Препараты с высоким содержанием  $\text{Ca}^{2+}$  значительно снижают его активность, поэтому рекомендуется принимать за 1 час до приема пищи. В/в назначают в дозах 300-1500 мг/сут. в течение 1-10 дней. 300 мг/сут. в течение 5 дней равноэффективны 1500 мг, вводимым однократно. Длительность инфузии должна составлять 2-3 ч. При приеме внутрь в дозе 1600 мг/сут. отмечены побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (дискомфорт, боли, запоры, диарея);
- Памидронат (Аредия®) применяется в дозе 60-90 мг в/в в виде 4-часовой инфузии 1 раз в 3-4 недели;
- Ибандронат (Бондронат®) применяется в дозе 2-4 мг в/в 1 раз в 4 недели;
- Золендронат (Зомета®) используется 1 раз в 3-4 недели в дозе 4 мг в виде 15-минутных инфузий.

Терапия Зометой снижает риск развития осложнений метастазов в кости на 20% больше, чем терапия Аредией у больных РМЖ ( $p=0,025$ ).

Большинство пациентов, получавших последовательно памидронат и золендронат, отдадут предпочтение золендронату.



**Рис. 3. Сравнение Зометы и Аредии у больных РМЖ с метастазами в кости**



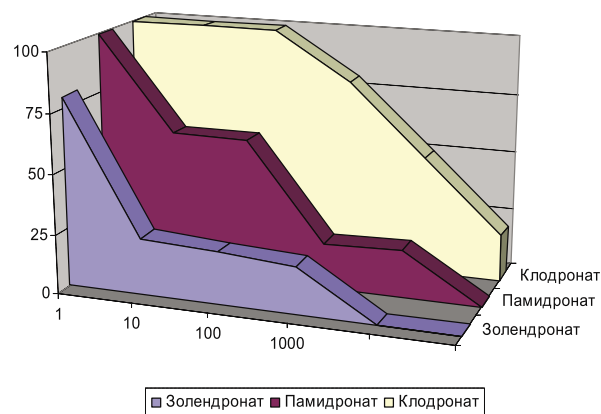
**Рис. 4. Преимущества золендроната перед памидронатом в методике введения**

### Показания к назначению бисфосфонатов:

- Метастазы в кости по данным рентгенологического исследования;
- Болевой синдром при позитивном сканировании;
- Гиперкальциемия.

Продолжать терапию бисфосфонатами рекомендуется до значительного улучшения состояния, а именно:

- уменьшение болевого синдрома;
- улучшение самочувствия.



**Рис. 5. Противоопухолевый потенциал бисфосфонатов: снижение жизнеспособности клеток рака молочной железы человека *in vitro* Жизнеспособность клеток (% от контроля) после 4 дней терапии**

Противоопухолевый потенциал бисфосфонатов заключается в прямом цитотоксическом/цитостатическом действии, индукции апоптоза в клетках опухоли. Наиболее активен противоопухолевый потенциал среди изученных бисфосфонатов у Зоометы.

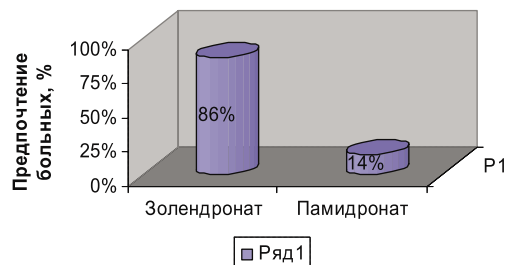


Рис. 6. Золендронат: выбор пациентов

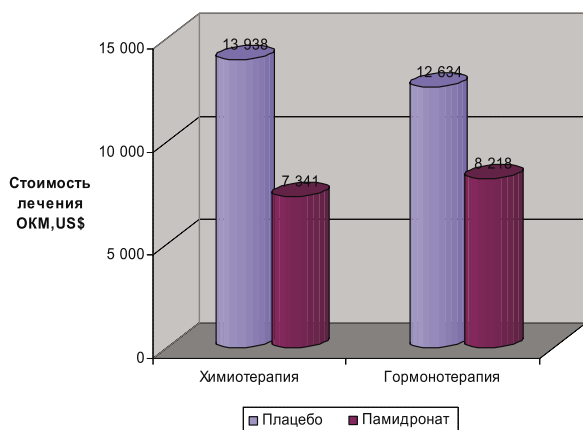


Рис. 7. Стоимость медицинской помощи больным раком молочной железы при осложнениях костных метастазов

Назначение бисфосфонатов, а именно памидроната не приводит к увеличению стоимости медицинской помощи при осложнениях костных метастазов за счет снижения потребности в применении средств симптоматической терапии.

Зомета при длительном применении может способствовать предупреждению развития костных метастазов у больных РМЖ с высоким риском костного метастазирования.

Преимущества Зоометы в сравнении с другими бисфосфонатами заключаются в воздействии как на остеолитические, так и на остеобластические метастазы, возможном противоопухолевом действии, в удобстве применения в виде 15-минутной инфузии, хорошей переносимости.

### Заключение

Введение в клиническую практику бисфосфонатов существенно улучшило возможности лечения больных с костными метастазами. Доказана возможность снижения числа осложнений, связанных с поражением костей, а также возможность уменьшения боли и улучшения качества жизни больных.

### Список литературы

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. - М., 2002.
2. Возный Э.К., Добровольская Н.Ю., Хмелевский Е.В. Лучевое и лекарственное лечение метастазов в кости рака молочной железы // Возможности современной лучевой диагностики в медицине. - М., 1995. - 240 с.
3. Гарин А.М., Хлебнов А.В. Справочник практической химиотерапии опухолей. - М., 1995.
4. Модников О.П., Новиков Г.А., Родионов В.В. Костные метастазы рака молочной железы (Патогенез, клиника, диагностика и лечение). - М., 2001.
5. Практическая онкология: избранные лекции / под ред. А.Тюляндина, В.М.Моисеев. - СПб.: Центр-ТОММ, 2004.
6. Coleman R.E. Monitoring of bone metastases European // J Cancer. - 1998. - Vol. 34. - №2. - P. 252-260.
7. Coleman R.E., Smith P., Rubens R.D. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer // Br J Cancer, 1998. - Vol. 77. - P. 336-340.
8. Coleman R.E., Rubens R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer // Br J Cancer. - 1987. - Vol. 55. - P. 61-66.
9. DeVita, Helman S., Rosenberg A. Cancer Principles and practice of oncology. - USA, Philadelphia, 2001. - 678 p.
10. Rubens R.D. Bone metastases - the clinical problem // Eur J Cancer. - 1998. - Vol. 34. - №2. - P. 210-304.