

# ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В КОСТИ

Л.Г. Жукова

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

## PRINCIPLES IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER METASTATIC TO THE BONE

L.G. Zhukova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*The paper describes the distinctive features of the course of breast cancer metastatic to the bone and the current approaches to its therapy. It presents the principles of choice of a specific antitumor treatment modality (endocrine therapy, chemotherapy, target therapy) for metastatic breast cancer. It also considers the peripheral issues of adjuvant therapy for breast cancer metastatic the bone, such as the mechanism of action of bisphosphonates, the data of preclinical and clinical randomized studies of their efficacy, and recommendations how to use them.*

На сегодняшний день по-прежнему отмечается неуклонный рост числа заболевших раком молочной железы (РМЖ). Так, если в 2002 г. в США было отмечено 182 125 новых случаев РМЖ, то в 2006 г. (по данным NCI) этот показатель составит уже 214 640 случаев. В то же время число умерших больных РМЖ существенно не изменилось (в 2002 г. — 41 514 случаев, а в 2006 г. ожидаемое число умерших — 41 430), что свидетельствует об улучшении результатов лечения, достигнутом за последнее время во многом благодаря внедрению эффективных программ раннего выявления, повышению эффективности адъювантной терапии, т.е. лечения ранних стадий заболевания.

Однако даже после своевременного лечения ранних стадий у ряда больных отмечается рецидив заболевания, и, что наиболее актуально для России, в 30–40% случаев болезнь диагностируется уже в IV стадии. Несмотря на то что метастатический РМЖ (МРМЖ) до настоящего времени остается неизлечимым, в его лечении также достигнуты значительные успехи. На сегодняшний день МРМЖ рассматривается как хроническая болезнь, протекающая с периодическими обострениями, требующими того или иного вида лечения, с постепенным ухудшением от обострения к обострению. На наш взгляд, одной из наиболее важных задач терапии МРМЖ является увеличение выживаемости больных и сохранение удовлетворительного качества жизни на протяжении как можно более длительного срока.

Значительный прогресс в молекулярной биологии и развитии биотехнологий, достигнутый за последнее время, позволил установить механизмы контроля клеточного деления и клеточной смерти, выявить белки, участвующие в канцерогенезе, что дало дополнительную информацию о поведении опухоли, включая скорость ее роста, способность к инвазии и метастазированию, устойчивость к химиопрепаратам. Все это привело к появлению возможности прогнозирования течения болезни и

выбора обоснованно индивидуализированной терапии РМЖ.

Еще 15 лет назад средняя продолжительность жизни больных МРМЖ составляла 12–24 мес. К 2005 г. этот показатель увеличился практически вдвое — до 24–32 мес. Широкий выбор цитостатиков и режимов химиотерапии позволил эффективно проводить не только первую, но и вторую, третью и т.д. линии лечения, что значительно увеличило период до появления симптомов заболевания, приводящих к ухудшению качества жизни.

Столь широкий выбор возможностей позволяет нам в настоящее время индивидуализировать тактику лечения больных МРМЖ в зависимости от факторов прогноза, вариантов клинического течения и т.д.

Отдельной клинической проблемой может считаться наличие метастатического поражения костей, наблюдаемое примерно у 70% больных МРМЖ на разных этапах заболевания. Такое выделение обусловлено рядом факторов. Несмотря на то что основные принципы терапии больных с метастатическим поражением костей не отличаются от подходов к лечению больных МРМЖ в целом, имеется и ряд особенностей. С одной стороны, для больных, имеющих только костные метастазы, обычно характерен более благоприятный прогноз: большие продолжительность жизни и частота ответов на лечение. В связи с этим в качестве первой линии лечения чаще используются эндокринотерапия или менее агрессивные режимы химиотерапии. С другой стороны, в отличие от висцеральных метастазов, которые могут быть асимптоматичны и при больших размерах, костные метастазы даже при небольшом размере могут значительно нарушать качество жизни больных за счет болевого синдрома, патологических переломов, развития гиперкальциемии и т.д. На фоне эффективной химиотерапии висцеральные метастазы могут исчезать достаточно быстро без нарушения функции пораженного органа. При костных же метастазах даже

терапия, эффективно подавляющая опухолевую пролиферацию, не способна ускорить восстановление ранее разрушенных костных структур и симптоматика (боли, переломы и т.д.) может сохраняться достаточно долго, нарушая качество жизни больного. Если метастазы в кости уже привели к значительному повреждению костных структур, могут потребоваться значительные усилия для их восстановления: лучевая терапия, реконструктивная хирургия, иммобилизация и т.д. К сожалению, чаще поражаются несущие кости — позвоночник, бедренные кости, таз, переломы которых приводят к длительной инвалидизации и могут перечеркнуть все достигнутые успехи противоопухолевой терапии.

В этой статье мы постараемся изложить существующие на настоящий момент подходы, позволяющие воспользоваться «положительными» характеристиками костных метастазов и избежать проблем, связанных с «отрицательными».

#### **Общие подходы к лечению больных с метастатическим поражением костей скелета**

Понятие метастатический (диссеминированный, распространенный) РМЖ включает первично метастатический рак (наличие отдаленных метастазов на момент первичного диагноза) и прогрессирование заболевания после ранее проведенного радикального лечения.

Основным принципом выбора варианта системного лечения РМЖ является достижение максимальной эффективности при минимальной токсичности терапии. Знание индивидуальных биологических особенностей опухоли при наличии большого количества современных противоопухолевых препаратов позволяет в большинстве случаев придерживаться этого принципа. Снижение токсичности является одной из приоритетных задач, так как при лечении хронических заболеваний проводимая терапия не должна сама по себе значительно нарушать качество жизни пациента.

Одним из наименее токсичных вариантов системного лечения считается эндокринотерапия, которая у больных с изолированным метастатическим поражением костей используется наиболее часто.

Следует помнить, что непосредственная эффективность I линии эндокринотерапии не уступает таковой при использовании химиопрепаратов, а в некоторых случаях даже может превышать ее (что обусловлено меньшей чувствительностью некоторых рецепторположительных опухолей к химиотерапии). Показаниями к назначению в I линии эндокринотерапии являются положительный уровень рецепторов эстрогена (РЭ+) и/или прогестерона (РП+) в опухоли и проявления метастатической болезни, ограниченные метастазами в кости и/или мягкие ткани и/или лимфоузлы. Также к этой группе можно отнести и больных с небольшими асимптоматическими висцеральными

поражениями (например, метастазы в легкие и единичные небольшие метастазы в печень).

Выбор препаратов для гормонотерапии основывается на менструальном статусе больной (пременопауза, постменопауза), адъювантной гормонотерапии в анамнезе и длительности периода между окончанием гормонотерапии и прогрессированием заболевания. Женщинам в постменопаузе, которые ранее не получали антиэстрогены или их прием был завершен более чем за 12 мес до начала I линии терапии РМЖ, могут быть назначены как тамоксифен, так и ингибиторы ароматазы (анастрозол или летрозол). Однако необходимо отметить, что в большинстве исследований в подобной ситуации применение ингибиторов ароматазы было более эффективно. Больным в менопаузе, которые в течение последних 12 мес перед выявлением метастазов получали антиэстрогены (например, в качестве адъювантной терапии), наиболее предпочтительной I линией терапии являются селективные ингибиторы ароматазы [1–7].

Для женщин в пременопаузе, которые в течение последних 12 мес получали терапию антиэстрогенами, наиболее предпочтительным методом лечения считается выключение функции яичников с дальнейшим назначением ингибиторов ароматазы. Для больных в пременопаузе, ранее не получавших антиэстрогены, необходимо их назначение с выключением функции яичников или без таковой [8].

Использование такой тактики позволяет не только добиться противоопухолевого эффекта у большинства больных, но и длительное время сохранять удовлетворительное качество жизни без побочных эффектов химиотерапии.

При дальнейшем прогрессировании болезни у больных с гормонположительными опухолями выбор II линии зависит от длительности эффекта на фоне терапии I линии, выраженности прогрессирования.

В случае бурного прогрессирования заболевания (появление симптоматических висцеральных метастазов) или раннем прогрессировании (менее чем через 4–6 мес после начала эндокринотерапии I линии) требуется назначение химиотерапии.

Если выраженность прогрессирования невелика, рекомендуется продолжение гормонотерапии с использованием препаратов II линии, ранее не применявшихся у данной больной. У больных в постменопаузе возможно назначение селективных нестероидных ингибиторов ароматазы (анастрозол или летрозол), стероидных ингибиторов ароматазы (экземестан), истинного антиэстрогена (фулвестрант), прогестинов, андрогенов и эстрогенов. Для женщин в пременопаузе обязательным считается выключение функции яичников любым из имеющихся методов (если это не было выполнено ранее) и дальнейшее ведение этой группы больных как постменопаузальных.

Таким образом, в настоящее время устоявшееся мнение о том, что I линией лечения МРМЖ должна быть химиотерапия, кардинально изменилось. Для большинства больных с рецепторположительными опухолями и метастазами в кости истинной первой линией лечения (а зачастую II и III линией) должна являться гормонотерапия.

Химиотерапия в качестве I линии лечения должна проводиться больным, у которых опухоли не имеют РЭ и/или РП, а также пациенткам, у которых, несмотря на положительный уровень РЭ/РП, имеется бурное прогрессирование болезни или симптоматичное висцеральное метастатическое поражение. Назначение химиотерапии показано также пациентам, у которых исчерпаны возможности эндокринотерапии (прогрессирование после нескольких линий успешной эндокринотерапии).

Выбор препаратов для I линии химиотерапии диссеминированного РМЖ является сложной задачей и зависит от множества факторов. К наиболее важным из них следует отнести: Her-2-статус опухоли, общее состояние больной (статус по ECOG), распространенность болезни.

В настоящее время для лечения МРМЖ доступен широкий спектр цитостатиков, которые могут использоваться в монотерапии или комбинации: доксорубицин, эпирубицин, капецитабин, винорельбин, гемцитабин, таксаны (паклитаксел и доцетаксел), липосомальный доксорубицин и т.д.

Согласно рекомендациям Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), если в адъювантном/неоадъювантном режимах антрациклины не использовались, то лечение больных диссеминированным РМЖ можно начинать с монотерапии антрациклинами или с антрациклинсодержащих режимов (доксорубицин или эпирубицин, доксорубицин/эпирубицин + циклофосфамид ± 5-фторурацил, доксорубицин + доцетаксел/паклитаксел). Однако использование антрациклинов сочетается с риском развития кардиотоксичности и резистентности к химиопрепаратам, из-за чего таксаны, гемцитабин (гемзар), капецитабин (кселода), винорельбин (навельбин), другие новые цитостатики и их комбинации все чаще используются в качестве I линии лечения благодаря более благоприятному токсическому профилю.

В настоящее время в качестве альтернативы антрациклинсодержащим режимам в I линии лечения МРМЖ может быть рекомендована комбинация гемцитабина и паклитаксела [9].

Капецитабин — пероральный фторпиримидин, представляющий собой пролекарство, которое в процессе метаболизма, под действием тимидинфосфорилазы, непосредственно в опухолевой клетке превращается в активный метаболит — 5-фторурацил. При сопоставлении эффективности капецитабина с «золотым стандартом» II линии лечения

МРМЖ, резистентного к антрациклинам, паклитакселом было показано преимущество капецитабина в отношении непосредственной эффективности, длительности ремиссии и общей выживаемости. Препарат обладает и более благоприятным токсическим профилем [10]. В исследованиях II и III фазы показано преимущество комбинации капецитабин + доцетаксел над монотерапией доцетакселом во II линии лечения [11]. Комбинация капецитабина с доцетакселом рекомендована в качестве стандарта II линии лечения больных распространенным РМЖ (при резистентности к антрациклинам). В настоящее время капецитабин также разрешен для самостоятельного применения у пациентов с диссеминированным РМЖ при развитии резистентности к антрациклинам и таксанам (III линия лечения) [12]. В I линии химиотерапии МРМЖ у больных старше 55 лет монотерапия капецитабином оказалась равной по эффективности схеме CMF (циклофосфан + метотрексат + 5-фторурацил). Таким образом, монотерапия пероральным препаратом оказалась столь же эффективной, как комбинированная терапия, требующая внутривенных введений. Это наиболее важно, учитывая возрастную группу больных, включенных в исследование, и возможность амбулаторного ведения этих пациентов [13].

Эффективность винорельбина в монотерапии МРМЖ достаточно высока и составляет, по данным разных авторов, 41–60% в I линии и 25–40% — во II. Являясь высокоэффективным и малотоксичным препаратом, винорельбин нашел широкое применение в лечении прежде всего пожилых больных, а также больных, которым противопоказана терапия антрациклинами.

Из множества возможных комбинаций с другими цитостатиками наиболее интересной и многообещающей является комбинация винорельбина с капецитабином [14, 15]. Данная комбинация вызывает дополнительный интерес, поскольку в ближайшее время будет зарегистрирована пероральная форма винорельбина, что даст возможность проведения полностью пероральной, а значит, амбулаторной химиотерапии с высокой непосредственной эффективностью.

Таким образом, на настоящий момент основные изменения в лечении МРМЖ можно сформулировать следующим образом:

- использование гормонотерапии в качестве начального лечения большинства больных с РЭ или РП-положительными опухолями (причем возможно использование эндокринотерапии в качестве II линии лечения и далее);
- постепенное «вытеснение» антрациклинов из I линии химиотерапии другими эффективными и менее токсичными препаратами;
- внедрение препаратов целевой терапии в стандарты лечения больных МРМЖ.

Однако, как было сказано выше, больные с метастазами в кости представляют отдельную группу, что во многом обусловлено не только особенностями клинического течения, но и наличием дополнительной лечебной опции, которая позволяет значительно улучшить результаты их лечения (как минимум в отношении качества жизни и непосредственных результатов).

#### **Роль бисфосфонатов в лечении больных с метастазами РМЖ в кости**

Наиболее часто метастатическое поражение костей может проявляться болевым синдромом, нарушением опорной функции и деформацией, патологическими переломами, неврологическими нарушениями в связи с компрессией спинного мозга и нервов, гиперкальциемией. Из рутинно определяемых биохимических маркеров при метастатическом поражении костей наиболее часто повышается уровень щелочной фосфатазы. Для подтверждения диагноза используется сцинтиграфия с технецием-технетрилом (позволяет выявить очаги остеолита), рентгенография костей скелета (очагов накопления технеция и/или соответствующих болевого синдрома), компьютерная и магнитно-резонансная томография.

Разумеется, наилучшим лечением любой опухоли является проведение эффективной цитостатической терапии. Где бы ни находились метастазы — в печени, легких или костях — химиопрепараты вызывают гибель опухолевых клеток, приостанавливая процесс развития болезни и уменьшая размеры опухолевых очагов.

При опухолевом же поражении костей даже маленький очаг приводит к возникновению выраженных болей, а на восстановление нормальной структуры кости даже в случае эффективной противоопухолевой терапии уходят месяцы. Все это время у пациента остается дефект кости и, соответственно, сохраняются риск перелома с повреждением расположенных рядом тканей и органов, нарушение опорной функции поврежденной кости, боли. Зачастую это даже не позволяет больному продолжать противоопухолевую терапию, так как пациент не способен посещать стационар.

До недавнего времени дополнительно к лекарственной противоопухолевой терапии использовалось лишь облучение, а в случае уже развившихся осложнений — хирургическое вмешательство или фиксация поврежденных костей при помощи гипсовой повязки, скелетного вытяжения и т.д. Лучевая терапия в основном используется при наличии угрозы патологического перелома опорных костей скелета и/или интенсивного болевого синдрома, т.е. так называемых горячих зон. Обычно считается достаточным подведение СОД 24 Гр за 6 сеансов + дополнительно прицельное облучение до СОД 9–12 Гр. Иногда используется и однофракционное облучение СОД 6 Гр. В то же время проведение лу-

чевой терапии представляет собой достаточно длительный процесс, требующий ежедневных визитов пациента в клинику или госпитализации. Кроме того, лучевая терапия может препятствовать продолжению эффективной химиотерапии за счет суммирования побочных эффектов. Проведение же хирургического или ортопедического лечения, во-первых, всегда свидетельствует о том, что вмешательство уже опоздало (патологический перелом или значительное повреждение кости уже произошло), и во-вторых, привязывает пациента к стационару на длительное время, ухудшая качество его жизни. Все это обусловило необходимость поиска препаратов, способных ускорять репарацию костей, пораженных опухолевым процессом, или, как минимум, препятствовать их дальнейшему разрушению.

Детальное изучение процессов, происходящих в пораженных опухолью костях, привело к созданию класса препаратов, способных решить эту задачу, — бисфосфонатов. Оказалось, что опухолевые клетки сами по себе практически не способны разрушать костные структуры и действуют опосредованно. Попадая в кость, опухолевая клетка начинает выделять биологически активные вещества (интерлейкин-6, паратиреоидоподобную субстанцию и др.), которые стимулируют остеокласты. В норме остеокласты отвечают за «обновление» костной ткани, разрушая ее «изношенные» участки, которые практически синхронно воссоздаются заново при помощи остеобластов. За счет баланса между активностью остеобластов и остеокластов в течение всей жизни человека происходит обновление костной ткани. Опухолевые клетки, стимулируя остеокласты, нарушают этот баланс, и разрушение костных структур начинает преобладать. Даже если опухоль подавлена эффективной терапией, активность остеокластов может препятствовать восстановлению поврежденной кости или замедлять его еще достаточно длительное время.

Механизм действия бисфосфонатов может быть подразделен на 3 уровня, которые тесно связаны друг с другом. На тканевом уровне основным механизмом является снижение костного обмена и соответственно снижение костной резорбции. На клеточном уровне в осуществлении действия бисфосфонатов могут участвовать 4 механизма:

- подавление вовлечения/образования новых остеокластов;
- подавление адгезии остеокластов;
- укорочение срока жизни остеокластов через более ранний апоптоз;
- подавление активности остеокластов.

Первые 3 механизма ведут к уменьшению количества остеокластов в очаге костной резорбции, четвертый — к инактивации уже находящихся в очаге остеокластов.

На молекулярном уровне бисфосфонаты действуют, подавляя передачу сигналов внутри клетки.

Уже первые исследования бисфосфонатов показали их способность уменьшать частоту осложнений со стороны костной системы. В хорошо организованных клинических исследованиях было показано, что применение бисфосфонатов позволяет без значительной дополнительной токсичности снизить частоту развития переломов, потребность в проведении реконструктивных хирургических операций на костях и т.д. В дальнейшем основные разработки в данной области велись с целью поиска новых препаратов данного класса, обладающих большей активностью, более удобных в применении и имеющих меньше побочных эффектов.

В настоящее время синтезировано и доступно в РФ значительное количество препаратов из группы бисфосфонатов: клондронат (бонефос), памидронат (аредиа), ибандронат (бондронат), золендронат (зомета). Вследствие отличий в химической структуре данные препараты обладают различной активностью *in vitro*. Наиболее активные из них (бондронат, золендронат) способны подавлять костную резорбцию в 10 000 и более раз эффективнее, чем первый из бисфосфонатов — этидронат. Однако, разумеется, основным критерием является клиническая эффективность, оценке которой было посвящено большое количество исследований. Кроме того, немаловажной является и безопасность, так как препараты, ис-

пользуемые для сопроводительной терапии, не должны обладать выраженной токсичностью.

Наиболее широко используемыми в клинической практике бисфосфонатами являются памидронат, ибандронат и золендронат.

Все эти препараты прошли многочисленные клинические испытания, которые показали их высокую эффективность, а также (несмотря на малое количество прямых сравнительных исследований) выявили некоторые различия.

В качестве критерия эффективности при изучении памидроната и золендроната использовались показатель частоты развития костных осложнений — SRE (skeletal related events) и время до развития первого костного осложнения. Под SRE понимали развитие патологического перелома, потребность облучения или хирургического вмешательства в связи с проявлениями костных метастазов, сдавление или повреждение спинного мозга. Для изучения ибандроната использовался другой критерий — число 12-недельных интервалов, в которых имелись события, включенные в понятие SRE. Такой подход, с нашей точки зрения, является более точным, так как позволил избежать «дублирования» (при оценке только SRE возможно суммирование различных событий — при возникновении патологического перелома, потребовав-

Таблица 1. Результаты клинических плацебоконтролируемых исследований по изучению эффективности бисфосфонатов при метастазах РМЖ в кости

| Автор;<br>число больных                | Доза, мг | Число больных,<br>имеющих событие, % | p             | Среднее время<br>до 1-го события, мес | p       | SMR или SMPR<br>на 1 больного | p             |
|----------------------------------------|----------|--------------------------------------|---------------|---------------------------------------|---------|-------------------------------|---------------|
| Аредиа                                 |          |                                      |               |                                       |         |                               |               |
| G. Hortobagyi<br>и соавт. [16]; 382    | 90       | 50/70                                | < 0,001       | 14/7                                  | < 0,001 | 2,4/3,7                       | <0,001        |
| R. Theriault<br>и соавт. [17]; 372     | 90       | 56/67                                | 0,049         | 10/7                                  | 0,049   | 2,4/3,8                       | 0,008         |
| R. Hultborn<br>и соавт. [18]; 404      | 60       | Нет данных                           | Нет<br>данных | 12/8                                  | 0,006   | 1,0/1,4                       | <0,01         |
| в/в Зомета                             |          |                                      |               |                                       |         |                               |               |
| N. Kohn<br>и соавт. [19]; 227          | 4        | 31/52                                | 0,001         | Не определено/12                      | 0,004   | 0,61                          | 0,027         |
| в/в Бондронат                          |          |                                      |               |                                       |         |                               |               |
| J. Body<br>и соавт. [20]; 312          | 6        | 62/51                                | 0,052         | 13/8                                  | 0,018   | 1,2/1,5                       | 0,004         |
| Бондронат для приема внутрь            |          |                                      |               |                                       |         |                               |               |
| J. Body<br>и соавт. [21]; 564          | 50       | 52/45                                | 0,122         | 23/16                                 | 0,089   | 1,0/1,2                       | 0,041         |
| Бонефос для приема внутрь              |          |                                      |               |                                       |         |                               |               |
| A. Paterson и<br>соавт. [22]; 185      | 1600     | Нет данных                           |               | 10/5                                  | 0,022   | 219/305                       | < 0,001       |
| B. Kristensen и<br>соавт. [23]; 100    | 800      | 29/41                                | Нет<br>данных | Нет данных                            | 0,015   | 0,4/0,5                       | Нет<br>данных |
| M. Tubiana-Hulin<br>и соавт. [24]; 144 | 1600     | 61/72                                |               | 8/6                                   | 0,05    | Нет<br>данных                 | Нет<br>данных |

**Примечание.** В числителе — показатель в лечебной группе, в знаменателе — в контрольной.

SMR — число осложнений со стороны костной системы, SMPR — число осложнений со стороны костной системы за определенный период.

шего лучевой терапии и хирургического вмешательства, число SRE будет равно 3, в то время как 12-недельный интервал — 1). Кроме того, в большинстве исследований оценивались и «субъективные» критерии — качество жизни, интенсивность болевого синдрома, потребление анальгетиков.

На основании данных исследований, представленных в табл. 1, все указанные препараты были зарегистрированы для клинического применения. Рекомендованные дозы и режимы применения представлены в табл. 2.

Всем больным, имеющим метастазы в кости, особенно литические, необходимо помимо системной терапии (химио- и/или эндокринотерапия) показано назначение бисфосфонатов в комбинации с препаратами кальция и витамина D<sub>3</sub>. Однако это требует периодического определения уровня кальция в крови. Пациентам, имевшим ранее эпизоды гиперкальциемии препараты кальция и витамина D<sub>3</sub> следует назначать с особой осторожностью.

Терапия бисфосфонатами должна проводиться длительно, согласно консенсусу ASCO — пожизненно или до момента, когда пациент не сможет посещать клинику для ее получения.

Одним из важных аспектов поддерживающей/сопроводительной терапии является безопасность ее применения. Об этом необходимо помнить при выборе препарата. Возможность нарушения функции почек при длительной терапии бисфосфонатами — чрезвычайно важный аспект сопроводительной терапии больных с метастатическим поражением костей. Почечная недостаточность может быть препятствием для дальнейшего противоопухолевого лечения, требует госпитализации, связана с существенным ухудшением качества и уменьшением продолжительности жизни. Высокие дозы и быстрое внутривенное введение некоторых, в том числе современных и эффективных бисфосфонатов, вызывают повреждение клеток почечного эпителия [25, 26]. Несмотря на то что в предклинических исследованиях при введении лабораторным животным очень высоких доз эффект повреждения канальцевого аппарата почек был выявлен у всех бисфосфонатов, нефротоксический потенциал разных препаратов сильно различается. Отличием бондроната от других используемых бисфосфонатов является отсутствие нефротоксичности даже в дозах, значительно превышающих необходимые для клинического эффекта. В эксперименте на животных для проявления минимальной нефротоксичности требовалось введение дозы бондроната, в 25 раз превышающей терапевтическую.

Проведенные плацебоконтролируемые исследования показали, что по частоте развития нефротоксичности группы, получавшие бондронат или плацебо, не различались, несмотря на то что больные получали препарат длительно (до 2 лет). В связи с этим, в отличие от других современных бисфосфонатов, клиническое применение бондроната не требует обязательного мониторинга биохимических показателей крови (креатинина, мочевины), и даже наличие тяжелой почечной недостаточности не является противопоказанием к терапии бондронатом, а требует лишь коррекции дозы.

Отсутствие нефротоксичности дает значительные преимущества при лечении гиперкальциемии — одного из наиболее частых из опасных для жизни осложнений метастатического поражения костей. При опухолевом поражении костей гиперкальциемия обусловлена усиленной резорбцией костной ткани под воздействием остеокластов, активированных опухолевыми клетками. Данное осложнение требует экстренной терапии, так как без адекватного лечения может достаточно быстро привести к тяжелым последствиям и даже смерти пациента. Бисфосфонаты, способные эффективно тормозить костную резорбцию, в настоящее время являются препаратами выбора при лечении гиперкальциемии. Однако при гиперкальциемии достаточно часто наблюдается развитие острой почечной недостаточности, обусловленной повышением уровня кальция в крови и моче. Избыток кальция в основном выводится из организма почками, и их поражение приводит к образованию «порочного круга», когда снижение мочеотделения на фоне острой почечной недостаточности

Таблица 2. Рекомендованные дозы и режимы применения бисфосфонатов

| Препарат  | Разовая доза, мг | Частота применения | Режим введения          |
|-----------|------------------|--------------------|-------------------------|
| Бонефос   | 1600             | Ежедневно          | Внутрь                  |
| Аредиа    | 60               | 1 раз в 3–4 нед    | 2-часовая в/в инфузия   |
| Зомета    | 4                | 1 раз в 3–4 нед    | 15-минутная в/в инфузия |
| Бондронат | 6                | 1 раз в 3–4 нед    | 1-часовая в/в инфузия*  |
|           | 50               | Ежедневно          | Внутрь                  |

*Примечание.* Звездочка — в большинстве исследований использовалась инфузия не менее 15 мин.

вызывает дальнейшее нарастание гиперкальциемии. Разумеется, в такой клинической ситуации, а также для предотвращения ее развития предпочтение должно отдаваться препаратам, не оказывающим токсического воздействия на почки. Немаловажно, что действие препарата наблюдается даже в том случае, если все возможности дальнейшей специфической терапии у больного исчерпаны и пациент не получает противоопухолевого лечения. Для таких больных постоянная терапия бондронатом (с периодически-

стью, необходимой для поддержания нормального уровня кальция в крови) зачастую является основным лечением, позволяющим на достаточно длительный срок избежать развития смертельно опасных проявлений гиперкальциемии.

Кроме того, имеются данные о том, что использование бисфосфонатов позволяет успешно купировать интенсивный болевой синдром даже у пациентов с болями, резистентными к опиоидным анальгетикам.

Важным направлением совершенствования сопроводительной терапии бисфосфонатами явилось создание лекарственных форм для перорального амбулаторного применения. Ранее, основываясь на опыте применения пероральных форм клодроновой и алендроновой кислот, считали, что энтеральный прием бисфосфонатов менее эффективен, чем парентеральный (внутривенный) [27], к тому же сопровождается значительным числом побочных, преимущественно диспепсических, явлений. Более трети больных, получавших таблетированные или инкапсулированные бисфосфонаты предыдущих поколений, прерывали лечение из-за побочных эффектов [28, 29]. Однако в специально проведенных исследованиях показана одинаковая эффективность внутривенной (6 мг каждые 3–4 нед) и пероральной (50 мг 1 раз в день ежедневно) форм бондроната [30, 31]. У больных РМЖ с метастазами в кости длительный (2 года)

пероральный прием бондроната обеспечил не только уменьшение частоты новых повреждений костей, но и хороший обезболивающий эффект и значительное улучшение качества жизни при минимуме побочных проявлений (в цитируемом исследовании — суммарно менее 7% побочных диспепсических проявлений менее чем у 2% больных) [31–34].

Большинство пациентов предпочитают лечение таблетированным бондронатом, поскольку при этом при той же эффективности и редких побочных проявлениях отпадает необходимость в регулярном посещении клиники для проведения внутривенных инфузий. Данная лекарственная форма бондроната прошла регистрацию и используется в странах Европейского Союза и в ближайшее время будет зарегистрирована для клинического применения в России.

Таким образом, разработка и внедрение новых препаратов для эндокрино-, химио-, целевой и поддерживающей терапии позволили значительно улучшить результаты лечения больных с метастазами РМЖ в кости. Современная тактика лечения предусматривает проведение лечения по принципам терапии хронического заболевания: начало с наименее токсичных и наиболее эффективных режимов, индивидуальный подбор терапии в зависимости от выявленных факторов прогноза и биологических особенностей опухоли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Buzdar A., Douma J., Davidson N. et al. Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001;19(14):3357–66.
2. Buzdar A.U., Jonat W., Howell A. et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Arimidex Study Group. Cancer* 1998;83(6):1142–52.
3. Bonnetterre J., Thurlimann B., Robertson J.F. et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18(22):3748–57.
4. Mouridsen H., Gershanovich M., Sun Y. et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19(10):2596–606.
5. Nabholz J.M., Buzdar A., Pollak M. et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *Arimidex Study Group. J Clin Oncol* 2000;18(22):3758–67.
6. Vergote I., Bonnetterre J., Thurlimann B. et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2000;36 (Suppl 4): S84–5.
7. Paridaens R., Therasse P., Dirix L. et al. First line hormonal treatment (HT) for metastatic breast cancer (MBC) with exemestane (E) or tamoxifen (T) in postmenopausal patients (pts) — A randomized phase III trial of the EORTC Breast Group. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition). 2004;23:Abstr 515.
8. Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F. et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343–53.
9. Wirk B., Perez E. Role of gemcitabine in breast cancer management: an update. *Semin Oncol* 2006;33(1 Suppl 2):6–14.
10. Talbot D.C., Moiseyenko V., van Belle S. et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002;86(9):1367–72.
11. O'Shaughnessy J., Miles D., Vukelja S. et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812–23.
12. Fumoleau P., Lartigand R., Trillet-Lenoir V. et al. Capecitabine in patients with advanced breast cancer, previously treated with anthracyclines and taxanes: Results of a large phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 62a (Abstr 247).
13. O'Shaughnessy J.A., Blum J., Moiseyenko V. et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12(9):1247–54.
14. Hess D., Thurlimann B., Pagani O. et al. Capecitabine and vinorelbine in elderly patients (> or =65 years) with metastatic breast cancer: a phase I trial (SAKK 25/99). *Ann Oncol* 2004;15(12):1760–5.
15. Welt A., von Minckwitz G., Oberhoff C. et al. Phase I/II study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16(1):64–9.
16. Hortobagyi G.N., Theriault R.L., Lipton A. et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol* 1998;16:2038–44.
17. Theriault R.L., Lipton A., Hortobagyi G.N. et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-

- controlled trial. Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. J Clin Oncol 1999;17:846–54.
18. Hultborn R., Gundersen S., Ryden S. et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, doubleblind placebo-controlled multicenter study. Anticancer Res 1999;19:3383–92.
19. Kohno N., Aogi K., Minami H. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trial of zoledronic acid in the prevention of skeletal complications in Japanese women with bone metastases from breast cancer. Presented at the 40th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 5–8, 2004, New Orleans, LA.
20. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14:1399–405.
21. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer 2004;90:1133–7.
22. Paterson A.H., Powles T.J., Kanis J.A. et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. J Clin Oncol 1993;11:59–65.
23. Kristensen B., Ejlersen B., Groenvold M. et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. J Intern Med 1999;246:67–74.
24. Tubiana-Hulin M., Beuzebec P., Mauriac L. et al. [Doubleblinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]. Bull Cancer 2001;88:701–7.
25. Kino I., Kato Y., Lin J.H. et al. Renal handling of bisphosphonate alendronate in rats. Biopharm Drug Dispos 1999;20:193–8.
26. Adami S., Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. Drug Saf 1996;14:158–70.
27. Jagdev S.P., Purohit P., Heatley S. et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. Ann Oncol 2001;12:1433–8.
28. Robertson A.G., Reed N.S., Ralston S.H. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 1995;13(9): 2427–30.
29. Kristensen B., Ejlersen B., Groenvold M. et al. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. J Intern Med 1999;246(1): 67–74.
30. Body J.J., Bergström B. Ibandronate is well-tolerated by 15-minute infusion in patients with metastatic bone disease from breast cancer and multiple myeloma. Breast Cancer Res Treat 2004;88(Suppl 1):135.
31. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M.R. et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. Ann Oncol 2003;14:1399–405.
32. Body J.J., Diel I.J., Lichinitser M. et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. Br J Cancer 2004;90:1133–7.
33. Body J.J., Diel I.J., Bell R. et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. Pain 2004;111:306–12.
34. Diel I.J., Body J.J., Lichinitser M.R. et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. Eur J Cancer 2004;40:1704–12.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.П. Широкий

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

### PROSPECTS OF HORMONAL THERAPY FOR BREAST CANCER

V.P. Shirokiy

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*A variety of hormonal drugs are currently used in the treatment of breast cancer (BC) in clinical practice. Fazlodex is a new antiestrogenic agent that is completely antagonistic to estrogen receptors (ER), resulting in their block and degradation. Hormonal drugs hold a firm place in the complex therapy for BC. Endogenous estrogens stimulate the proliferation of hormone-sensitive tumor cells, the decrease effect of estrogen or receptor blockade leads to a converse effect. This mechanism was first demonstrated as early as 1986 by the example of the impact of bilateral ovariectomy on the course of metastatic BC.*

Гормональные препараты занимают прочную позицию в комплексной терапии рака молочной железы (РМЖ). Эндогенные эстрогены стимулируют пролиферацию гормонально-чувствительных опухолевых клеток, снижение влияния эстрогена или блокада рецепторов приводят к обратному эффекту. Подобный механизм впервые был продемонстрирован еще в 1986 г. на примере влияния двусторонней овариоэктомии на течение метастатического РМЖ [1]. Важнейший показатель ответа опухоли на гормональную терапию — уровень экспрессии рецепторов эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП). У 60–80% больных РМЖ опухоль положительная по РЭ [2], а для женщин в менопаузе этот показатель достигает 83%, причем в 63% случаев наблюдается экспрессия как РЭ, так и РП [3].

В настоящее время у пациенток с выключенной функцией яичников наиболее активно применяются две группы гормональных препаратов. В первую оче-

редь это селективные модуляторы РЭ (selective estrogen receptor modulators — SERMs); наиболее яркий представитель этой группы — тамоксифен, более 20 лет являвшийся золотым стандартом гормональной терапии. Успех тамоксифена обусловлен сочетанием высокой терапевтической активности и достаточно низкого уровня побочных эффектов. Биологическая активность тамоксифена варьирует от полного агонизма до полного антагонизма, в зависимости от типа органа. С этим эффектом в ряде случаев и связано возникновение остеопороза, липидных нарушений, пролиферации эндометрия, приводящей к раку эндометрия, или резистентности к проводимой терапии у больных, получающих лечение тамоксифеном. Остальные представители данной группы, такие как торемифен, идоксифен, ралоксифен, не показали заметного увеличения эффективности и безопасности, сохраняя способность как к агонизму, так и к антагонизму.