

ЛИТЕРАТУРА

1. Kelsey J.L., Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996;17:47—67.
2. Hankinson S.E., Willett W.C., Colditz G.A. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393—6.
3. Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. et al. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in premenopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:43—8.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189—96.
5. Nystedt M., Berglund G., Bolund C. et al. Side-effects of adjuvant endocrine treatment in pre-menopausal breast cancer patients: a prospective randomised study. *J Clin Oncol* 2003;21:1836—44.
6. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for pre-menopausal lymph node-negative breast cancer: a randomised trial. *JNCI* 2003;95:1833—46.
7. Kaufmann M., Jonat W., Blamey R. et al. on behalf of the Zoladex Early Breast Cancer Research Association (ZEBRA) Trialists' Group. *Eur J Cancer* 2003;39:1711—7.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451—67.
9. Pagani O., O'Neill A., Castiglione M. et al. Prognostic impact of amenorrhoea after adjuvant chemotherapy in pre-menopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Eur J Cancer* 1998;34:632—40.
10. Poikonen P., Saarto T., Elomaa I. et al. Prognostic effect of amenorrhoea and elevated serum gonadotropin levels induced by adjuvant chemotherapy in pre-menopausal node-positive breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:43—8.
11. Davidson N.E., O'Neill A.M., Vukov A.M. et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23(25):5973—82.
12. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R.D. et al. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. seventh international conference on adjuvant therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817—27.
13. NIH Consensus Development Panel. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979—89.

ЗОМЕТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Л.В. Болотина
МНИОИ им. П.А. Герцена

ZOMETA IN COMPLEX TREATMENT FOR GENERALIZED BREAST CANCER: A CLINICAL CASE

L.V. Bolotina
P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology

The paper describes a case of generalized breast cancer treated with Zometa in combination with chemotherapy. It shows it necessary to supplement chemotherapy with zoledronate in case of bone changes in order to improve the results the antitumor treatment performed.

Key words: breast cancer, bone involvement, Zometa

Кости являются одним из наиболее распространенных мест метастазирования ряда солидных опухолей. Однако частота поражения костей варьирует в широких пределах в зависимости от нозологической формы опухоли. При раке молочной железы (РМЖ) частота метастатического поражения костей скелета составляет 60—75%. Изолированное поражение костей при РМЖ встречается в 30—60% наблюдений. Дополнительно к этому у 10—15% больных регистрируется сочетанное поражение метастазами костей и внутренних органов. Наличие метастазов в костях укорачивает продолжительность жизни, значительно отягощая течение заболевания и ухудшая качество жизни пациентки [1]. Наиболее часто поражается осевой скелет (позвоночник, кости таза, ребра). Частота поражения грудного, поясничного отделов позвоночника и костей таза составляет 72, 68 и 66% соответственно. Это мо-

жет приводить к развитию серьезных осложнений, вплоть до полной инвалидизации пациенток. Так, патологические переломы при РМЖ регистрируются в 52% наблюдений, в ряде случаев компрессионные переломы позвонков становятся причиной сдавления спинного мозга и развития серьезных неврологических нарушений (3%) [2]. Высокая частота метастатического поражения костей скелета обусловлена особенностями физиологии костной ткани: для костей характерна высокая васкуляризация — до 10% объема сердечного выброса приходится на костную ткань — и сравнительно низкая скорость кровотока, что создает благоприятные условия для адгезии в кости циркулирующих опухолевых клеток и их колонизации. Тем не менее представляется затруднительным объяснить высокую частоту поражения костей при РМЖ только этим феноменом. Например, на почки приходится до 25%

сердечного выброса, однако метастатическое поражение почечной паренхимы при РМЖ является казуистическим. В костях постоянно происходят процессы ремоделирования, которому в любое время подвергается приблизительно 10—15% всей костной поверхности. В итоге полное обновление костной ткани происходит каждое десятилетие. Основную часть кости составляет минеральная часть (65%), оставшиеся 35% приходятся на органический матрикс, который в основном состоит из коллагена I типа, но содержит в небольшом количестве и другие белки (например, остеокальцин). Минерализация матрикса происходит путем отложения гидроксиапатита вдоль волокон коллагена.

В норме ремоделирование представляет собой упорядоченный цикл событий, в котором фаза костной резорбции предшествует фазе костеобразования. Начальным звеном в костном ремоделировании является момент, когда остеокласты, выделяя лизосомальные ферменты, резорбируют костную поверхность с образованием резорбционной полости. Длительность этой фазы не превышает 1 мес. Далее наступает следующая фаза — ремоделирования (костеобразования), во время которой внутри резорбционной полости появляются мононуклеарные клетки, подготавливающие эрозированную поверхность кости к фазе восстановления. Остеобласты, синтезируя и секретируя протеины костного матрикса, мигрируют к резорбционной полости. В результате работы остеобластов в течение 2,5—3 мес образуется новая белковая матрица, которая в последующем в течение 2 нед минерализуется кальций-фосфорными солями. Далее наступает фаза покоя, длительность которой составляет около 2,5 лет.

Так выглядит процесс ремоделирования костной ткани в норме. Метастазирование опухолей — патологическое состояние, в результате которого в костной ткани образуются метастазы, что сопровождается нарушением баланса между процессами резорбции и костеобразования. Метастатическое поражение костей в зависимости от преобладающего патологического процесса характеризуется образованием поражений 3 основных типов: остеолитических, остеобластических и смешанных. Подобное деление условно и скорее характеризует рентгенологическую картину, а результаты биопсий костных метастатических очагов показали, что только остеолитических или остеобластических очагов не бывает, поскольку процессы резорбции и формирования костной ткани идут внутри одних и тех же очагов [3]. Образование остеолитических и остеобластических очагов происходит в результате нарушения нормального цикла ремоделирования. Опухолевые клетки синтезируют целый ряд гуморальных факторов и биологически активных веществ, что приводит к стимуляции пролиферации и активации остеокластов, которые, со своей стороны, «запускают» ассо-

циированный с опухолевым процессом остеолитический процесс резорбции кости. В свою очередь высвобождающиеся в результате тканевой резорбции факторы роста стимулируют пролиферацию опухолевых клеток. В процессе формирования остеобластических очагов высвобождаемые опухолевыми клетками ростовые факторы стимулируют активность как остеокластов, так и остеобластов. Остеокласты разрушают поверхность кости, а остеобласты формируют новую, но структурно неполноценную костную ткань. При этом остеокласты и остеобласты выделяют факторы роста и биологически активные вещества, стимулирующие дальнейший рост опухоли.

Понимание патологических процессов, связанных с формированием и развитием метастазов в костной ткани, явилось основой для создания препаратов, влияющих как на костный метаболизм, нарушенный опухолевым процессом, так и на метаболизм опухолевой клетки. Эта группа препаратов получила название бисфосфонаты и представлена стабильными аналогами природных неорганических фосфатов. Бисфосфонаты проникают в костную ткань и концентрируются вокруг остеокластов; остеокласты захватывают бисфосфонаты, что приводит к нарушению формирования цитоскелета остеокласта. В результате остеокласты теряют способность прикрепляться к костной ткани и вырабатывать лизосомальные ферменты, таким образом, процесс лизиса кости оказывается заблокированным [4]. Дополнительно к этому еще в 1999 г. было высказано предположение о том, что бисфосфонаты могут оказывать прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, приводя к их гибели [5]. Дополнительные экспериментальные исследования последних лет подтвердили данное положение [6, 7].

Наибольшей антирезорбтивной активностью обладает бисфосфонат третьего поколения — золедронат (Зомета), основной структурной особенностью которого является наличие 2 атомов азота в имидазольном кольце. С этим свойством связывают способность золедроната подавлять рост клеток эндотелия сосудов, что приводит к подавлению неоангиогенеза в опухоли.

В качестве примера клинической эффективности Зометы в сочетании с химиотерапией (ХТ) у больной генерализованным РМЖ приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная А., 49 лет. Клинический диагноз: рак правой молочной железы I стадии (T1N0M0). Комбинированное лечение в 2004—2005 гг. Прогрессирование процесса в 2007 г.: метастазы в надключичный лимфатический узел (ЛУ) слева, метастазы в легкие, яичники. Состояние после хирургического лечения, 5 курсов ХТ I-й линии таксотером. Дальнейшее прогрессирование процесса: отрицательная динамика в легких, метастатическое поражение ЛУ сред-

стения, брюшной полости, малого таза, забрюшинных ЛУ, костей. Состояние после ХТ 2-й линии (гемзар + элоксатин) и системной антирезорбтивной терапии Зоометой. Положительная динамика.

Сопутствующее заболевание — поливалентная аллергия.

Семейный анамнез отягощен: бабушка, тетя (по материнской линии) и мать умерли от РМЖ, отец — от рака желудка.

Из анамнеза: в 2004—2005 гг. по поводу рака правой молочной железы I стадии проведено комбинированное лечение: операция (кожесохраняющая радикальная мастэктомия справа, подкожная мастэктомия слева с биопсией подмышечного ЛУ с одномоментным двусторонним протезированием). Гистологическое заключение № 1456/04: протоковый рак G2 (7 баллов) с наличием опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах. В окружающей ткани — пролиферативная мастопатия. В одном из фрагментов — внутрипротоковая папиллома с тяжелой степенью дисплазии эпителия.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование: реакция с рецепторами эстрогенов и прогестерона отрицательная, с антителами к рецепторам ядерного белка (PCNA) — положительная в 40% клеток опухоли, с Her-2/neu — отрицательная.

В послеоперационном периоде больной проведено 4 курса ХТ по схеме АС (доксорубин + циклофосфан). С 2005 г. в течение 2 лет пациентка находилась под динамическим наблюдением. В 2007 г. при очередном контрольном обследовании обнаружен метастаз в ЛУ надключичной области слева, произведена его биопсия. Гистологическое заключение П 7806-08/оп: метастаз протокового рака с обширными очагами некроза, сходное строение с первичной опухолью молочной железы. При ИГХ-исследовании выявлена экспрессия рецепторов эстрогенов — 3 балла, прогестерона — 0 баллов, Her-2/neu — 0 баллов. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов грудной клетки визуализированы единичные метастазы в обоих легких. Введен золадекс, начата ХТ на вельбином. Через месяц при компьютерно-томографическом (КТ) исследовании малого таза зафиксировано поражение правого яичника, в связи с чем произведены лапароскопическое двустороннее удаление придатков матки, субтотальная резекция

большого сальника, консервативная миомэктомия. Гистологическое заключение П 17198-229: в обоих яичниках метастазы протокового рака, аналогичного по своему морфологическому строению метастазу в ЛУ и первичной опухоли молочной железы. В большом сальнике очаги пролиферации мезотелия, метастазов нет. Лейомиома матки. При контрольной КТ органов грудной клетки зарегистрировано увеличение числа и размеров очагов в легких.

В последующем проведено 4 курса ХТ таксотеом. После этого зарегистрировано прогрессирование: отмечено повышение опухолевого маркера СА-125, по данным КТ и МРТ — появление новых очагов в легочной ткани, увеличение ЛУ средостения, забрюшинного пространства, брюшной полости, малого таза, поражение Th VI, X, XI, мелкие очаги в концевых отделах VII—VIII ребер. Назначены комбинированная ХТ 2-й линии гемзаром, элоксатином, системная антирезорбтивная терапия Зоометой. Проведено 8 курсов лечения, после которых отмечены: нормализация уровня опухолевого маркера СА-125 (с 411,7 до 7,5 ЕД/мл), уменьшение числа опухолевых очагов в легких в 3 раза, ЛУ в средостении перестали определяться, сокращение числа и размеров забрюшинных ЛУ до 2,7 см справа и 1,6 см — слева. Убедительных МРТ-данных, подтверждающих увеличение ЛУ брюшной полости и малого таза, нет. Костные структуры без особенностей.

Лечение закончено в мае 2008 г. При контрольном обследовании в сентябре 2008 г. (КТ грудной полости, МРТ брюшной полости, малого таза, опухолевые маркеры, сканирование костей скелета) данных о прогрессировании нет. С учетом ремиссии заболевания и объема проведенного лечения больная оставлена под динамическим наблюдением и переведена на введение Зоометы 1 раз в течение полугода.

На основании имеющихся в настоящее время данных о способности золедроната подавлять ассоциированный с опухолью остеолит, нормализовывать обменные процессы в костной ткани и оказывать прямой и непрямой противоопухолевый эффекты, а также с учетом данного наблюдения можно сделать вывод о необходимости добавления золедроната к ХТ при наличии костных изменений, что позволит улучшить результаты проводимого противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy. Cancer 1997;80:1588—94.
2. Lipton A. Theriault R.L., Hortobaggy G.N. et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases. Long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. Cancer 2000;88:1082—90.
3. Kanis J.A., McCloskey E.V. Bone turnover and biochemical markers in malignancy. Cancer 1997;80(8):1691—5.
4. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease — from the laboratory to the patient. New York: The Parthenon Publishing Group, 1997.
5. Mundy G.R. Preclinical studies of metastases: experimental models and novel techniques to detect micrometastases. In: Program and abstracts of 22nd San Antonio Breast Cancer Symposium; 1999.
6. Senaratne W.G., Pirianov G., Mansi J.L. et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. Br J Cancer 2000;82:1459—68.
7. Hiraga T., Williams P.J., Ueda A. et al. Zoledronic acid inhibits visceral metastases in the 4T1/luc mouse breast cancer model. Clin Cancer Res ;10:4559—67.