

## ЗОМЕТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Ш. Ганцев, А.М. Ханов

ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет,  
кафедра хирургии и онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии  
Республиканский клинический онкологический диспансер, г.Уфа

Ганцев Камиль Шамилович, д-р мед. наук, врач онколог-уролог,  
450054, Республика Башкортостан, г.Уфа, Проспект Октября, 73/1,  
тел. 8 (347) 237-43-58,  
e-mail: gantseff@mail.ru

*Зомета занимает основное место в комплексной терапии распространенного рака предстательной железы. Проводимые исследования показывают хорошую переносимость, высокую эффективность и быстрое достижение уменьшения интенсивности болевого синдрома при распространенном раке предстательной железы. Возможно использование Зометы в качестве профилактики развития костных метастазов.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, Зомета, костные метастазы.

## USING OF ZOMETA IN THE PROSTATE CARCINOMA COMPLEX TREATMENT

K.Sh. Gantsev, A.M. Khanov

Bashkir State Medical University, surgery and oncology chair with oncology and pathoanatomy courses  
Clinical oncology dispensary of the Republic of Bashkortostan, Ufa

*Zometa takes the leading place in the prostate carcinoma complex therapy. The researches prove a good acceptability, high efficiency and a quick decrease in pain threshold intensity during the advanced prostate carcinoma. Zometa can also be used to prevent osseal metastasis development.*

**The key words:** prostate carcinoma, Zometa, osseal metastasis.

Рак предстательной железы (РПЖ) – широко распространенная в Российской Федерации и мире болезнь с высокими показателями темпов прироста заболеваемости и смертности. Как известно, в настоящее время отмечается значительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями, в т. ч. раком органов мочеполовой системы. В странах ЕС ежегодно выявляют более 85 тыс. новых случаев заболевания [1]. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РФ РПЖ занимает 4-е место [9].

Многие опухоли (в т. ч. РПЖ) метастазируют в кости скелета, что приводит к резкому снижению качества жизни больных. По частоте развития костных метастазов РПЖ занимает 2-3 место после множественной миеломы (70-95%) и делит его с раком молочной железы (65-75%). Прогресс современной онкоурологии порождает достаточное количество методов, позволяющих контролировать и излечивать РПЖ на ранних стадиях, однако в РФ большинство пациентов на момент обращения за

помощью имеют III и IV стадии болезни; на распространенные формы заболевания приходится более 60 % [3]. Стандартом лечения распространенного РПЖ является гормональная терапия или хирургическая кастрация, на фоне которой можно достичь достаточно длительной стабилизации процесса [4]. У многих пациентов эти методы лечения позволяют добиться быстрого снижения уровня простатспецифического антигена (ПСА), уменьшения размеров первичной опухоли, выраженности болевого синдрома и симптомов обструкции, доказанно увеличивает продолжительность жизни после верификации диагноза [1, 3, 6]. У пациентов с метастазами РПЖ в кости скелета наблюдается ухудшение качества жизни, могут развиваться серьезные осложнения костных метастазов (патологические переломы, в т. ч. компрессионные переломы позвонков), усиливаются боли, возрастает потребность в хирургическом или лучевом лечении метастазов в кости.

В настоящее время на момент установления диагноза распространенного РПЖ метастатичес-

кое поражение костей имеется в среднем у 60–80% пациентов, нередко метастазы в кости сопровождаются развитием хронического болевого синдрома, часто являясь первичной причиной обращения к врачу [17,7]. Но даже в таких прогностически неблагоприятных ситуациях нередко удается добиться удовлетворительных результатов: пятилетняя выживаемость составляет в данной группе больных более 25%, в ряде случаев пациенты с метастатическим РПЖ и метастазами в кости при правильно подобранном лечении живут более пяти лет [18].

РПЖ характеризуется развитием костных метастазов остеобластического типа (с увеличением костной плотности, костной массы в зоне метастаза) – их частота составляет 91%, значительно реже развиваются метастазы остеолитического и смешанного типов [21].

Кроме метастазов в кости при РПЖ, имеет место метастазирование в легкие и печень, встречающиеся реже. Метастазы в кости обнаруживаются наиболее часто в позвонках, костях таза, бедренных костях. Боли, связанные с ними, могут соответствовать зоне костного поражения, но также могут иметь “проводниковый” (нейропатический) характер в случае сдавления корешков спинного мозга или заинтересованности периферических нервов.

Существуют две основные теории развития костных метастазов:

1. Теория Ewing (гемодинамическая теория метастазирования, 1928).

Она базируется на существовании в системе нижней полой вены паравертебральных стволов к нижней поясничной хорде.

2. Теория “seed and soil” – сродства костного эндотелия с клетками аденокарциномы (Paget, 1889). Взаимодействие опухолевых клеток РПЖ с микроокружением костной ткани настолько плотное, что она становится “innocent bystander” - вместилищем (пассивным домом) для них за счет протеолитических ферментов с индуцированием ангиогенеза и возрастанием продукции ростовых факторов.

В нормальных условиях ремоделирование кости происходит в несколько этапов [12]:

1. Резорбция – остеокласты разрушают минеральный скелет кости, что приводит к возникновению эрозивного дефекта.

2. Инверсия – мононуклеарные клетки подготавливают поверхность кости для “работы” новых остеобластов, восстанавливающих структуру кости.

3. Восстановление – остеобласты синтезируют органический матрикс кости для восстановления повреждения.

4. Состояние покоя – поверхность кости покрыта “распластанными” покровными клетками. Период состояния покоя сменяется периодом незначительной клеточной активности до начала нового цикла ремоделирования.

Патогенез остеолитического и остеобластического костного метастазирования РПЖ делится на три этапа [16,21]:

• 1 этап – в процессе развития опухолевые клетки продуцируют биологически активные ферменты стимуляции остеокластов и остеобластов.

• 2 этап – вокруг скоплений опухолевых клеток происходит избыточное образование костной ткани, что снижает прочность кости и может привести к ее разрушению.

• 3 этап – активация остеокластов и остеобластов приводит к высвобождению факторов стимуляции роста опухолевых клеток, одновременно поддерживающих цикл резорбции кости и ее аномальный рост.

При развитии костных метастазов возможны следующие осложнения:

1. Патологические переломы,
2. Компрессия спинного мозга с последующими парезами и параличами,
3. Гиперкальциемия, следствиями которой могут быть электролитные нарушения,
4. Мочекаменная болезнь [22].

Современные подходы к лечению метастазов РПЖ в кости включают:

- бисфосфонаты – препараты для специфической системной терапии костных метастазов;
- лучевую терапию;
- паллиативные хирургические вмешательства;
- обезболивание.

Все эти методы системного и локального воздействия назначают параллельно с противоопухолевой гормональной терапией (при условии чувствительности клеток РПЖ к данному лечению) или химиотерапией [23].

На фоне гормонотерапии (андрогенной блокады), которую проводят 70% больным местно-распространенным и диссеминированным РПЖ, изменяется структура костного матрикса. Постоянная андрогенная блокада может вызывать снижение минеральной плотности костной ткани, потенцируя риск переломов [15]. Конечный результат всех этих сложных процессов, способствующих деструкции костей – уменьшение прочности кости и повышение риска костных осложнений [7].

Последние годы значительное внимание уделяется лечебному воздействию непосредственно на опухолевый очаг за счет использования его патофизиологических особенностей. Для этого применяются препараты, которые включаются в метаболизм опухолевых очагов (метастазов), блокируют их развитие, а нередко вызывают их регресс, не только устраняя болевой синдром, но и оказывая прямое лечебное воздействие на метастаз.

Данными свойствами обладают препараты группы бисфосфонатов, а также препарат стронция хлорид 89. Их широкое клиническое применение позволяет врачам эффективно купировать боли и предотвращать развитие серьезных осложнений метастазов в кости [19,25].

Значительная роль в лечении болевого синдрома у больных РПЖ отводится препаратам из группы бисфосфонатов, эффективность которых составляет приблизительно 70%. Бисфосфонаты стали неотъемлемым компонентом лечения метастати-

ческого РПЖ. При РПЖ наиболее часто встречается остеобластический тип метастазов в кости. При лечении именно такого типа поражения костей хорошо изучена и зарекомендовала себя как эффективный препарат золедроновая кислота (Зомета) [4, 2, 13]. Этот препарат из группы бисфосфонатов зарегистрирован для лечения гиперкальциемии, ассоциированной с солидными опухолями, костных метастазов солидных опухолей и множественной миеломы [15].

По механизму действия бисфосфонаты являются ингибиторами остеокластной резорбции кости. Они оказывают прямое токсическое действие на зрелые остеокласты, а также тормозят образования остеокластов из клеток-предшественников и снижают хемотаксис клеток к участку активной резорбции кости.

Бисфосфонаты отличаются друг от друга замещением активных боковых цепей на их фосфорно-углеродно-фосфорной структурной основе. К бисфосфонатам первого поколения относятся этидронат и клодронат. Препаратом второго поколения является памидроновая кислота, которая по антирезорбтивному действию превосходит бисфосфонаты первого поколения в 10–100 раз.

Зомета (золедроновая кислота) представляет собой бисфосфонат третьего поколения, являясь значительно более мощным ингибитором остеокластов, чем представители этого класса предыдущих поколений.

Зомета вводится в дозе 4 мг в виде 15 минутной внутривенной инфузии. Общий профиль безопасности 4 мг золедроновой кислоты не отличался от данных, полученных при изучении других азотсодержащих бисфосфонатов. Единственными побочными эффектами, отличающимися от группы плацебо, были слабость, анемия, миалгия и лихорадка. Эти симптомы возникали непосредственно сразу после введения Зометы (как и других азотсодержащих бисфосфонатов) и хорошо поддавались коррекции. Более того, Зомета в дозе 4 мг оказалась безопасной и хорошо переносимой у пациентов с компенсированной и субкомпенсированной почечной недостаточностью.

Это единственный препарат группы, получивший международное одобрение как средство системного лечения метастазов в кости у больных с различными солидными опухолями, включая РПЖ. Кроме того, Зомета продемонстрировала статистически значимые, объективные, длительные различия с плацебо в контролируемых исследованиях у больных метастатическим гормонорезистентным РПЖ.

Одной из таких работ был протокол 039 – двойное слепое рандомизированное исследование, проводившееся в 136 медицинских центрах и с участием 422 больных гормонорезистентным РПЖ. До включения в протокол они получали гормоно-, химио- или лучевую терапию. В исследовании оценивали эффективность и безопасность 15-месячной терапии Зометой. Средний возраст пациентов составил 72 года. В процессе лечения 214 больных получали внутривенно Зомету 4 мг, 208 – плацебо. Установлено, что Зомета достоверно увеличивала время до развития первого костного осложнения (более чем

на 5 месяцев) и на 22 % уменьшала частоту развития осложнений (патологических переломов, компрессии спинного мозга) по сравнению с плацебо [23]. Кроме того, Зомета облегчала болевой синдром, возникающий при деструкции костей, вызванной остеобластными метастазами и продемонстрировала эффективность в лечении гиперкальциемии.

В нашей клинической практике Зомета занимает основное место в комплексной терапии распространенного РПЖ. Проводимые исследования показывают хорошую переносимость, высокую эффективность и быстрое достижение уменьшения интенсивности болевого синдрома. У больных, стабильно получавших Зомету, за весь период наблюдения не отмечалось появления патологических переломов. Отсутствие серьезных побочных эффектов и возможность сочетания с любыми методами лечения делает Зомету методом выбора у больных с костными метастазами. В настоящее время имеются результаты исследований о возможности использования Зометы в качестве профилактики развития костных метастазов.

#### Список литературы

1. Алфимов А.Е., Сивков А.В. Критерии прогнозирования эффективности максимальной андрогенной блокады при терапии распространенного рака предстательной железы // Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почки, мочевого пузыря, предстательной железы. - Уфа, 2001. - С. 24.
2. Карелин М.И. Возможности паллиативной и симптоматической терапии рака предстательной железы // Практическая онкология. - 2001. - №2(6).
3. Карякин О.Б., Свиридова Т.В. Распространенный рак предстательной железы: результаты лечения различными методами // Материалы Пленума правления Российского общества урологов. - Омск, 1999.
4. Костромина К.Н., Симакина Е.П., Гриценко С.Е. Возможности лучевой терапии в лечении метастазов в костную систему рака предстательной железы // Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почки, мочевого пузыря, предстательной железы: материалы Всероссийской научнопрактической конференции. – Уфа, 2001. - С. 57.
5. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы. - М., 2000.
6. Матвеев Б.П. Лечение диссеминированного рака предстательной железы: опыт онкологического научного центра РАМН // Тезисы докладов симпозиума "Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний. - М., 1998. - С. 5–7.
7. Матвеев Б.П. Химиотерапия гормонорезистентных форм рака предстательной железы // Практическая онкология. - 2001. - №2(6).
8. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Гормонотерапия генерализованного рака предстательной железы // Современная онкология. - 2000. - Т. 2. - №3. - С. 92–94.

9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения России в 2006 году. - М., 2007. - С. 25.
10. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases // *Oncologist*. - 2005. - №10. - P. 52-62.
11. Berruti A., Dogliotti L., Bitossi R. et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictivrole of bone resorption and formation markers evaluated at baseline // *J Urol*. - 2000. - №164. - P. 1248-1253.
12. Berruti A., Dogliotti L., Gorzegno G. et al. Differential patterns of bone turnover in relation to bone pain and disease extent in bone in cancer patients with skeletal metastases // *Clin Chem*. - 1999. - №45. - P. 1240-1247.
13. Boissier S., Magnetto S., Frappart L. et al. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices // *Cancer Res*. - 1997. - Vol. 57. - P. 3890-3894.
14. Chang S.S., Gaudin P.B., Reuter V.E. et al. // *Urology*. - 2000. - №55(5). - P.622-629.
15. Clezardin P. The antitumor potential of bisphosphonates // *Semin Oncol*. - 2002. - №29. - P.33-42.
16. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies // *Cancer Treat Rev*. - 2001. - №27. - P. 165-176.
17. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy // *Cancer*. - 1997. - №80. - P.1588-1594.
18. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience // *Oncologist*. - 2004. - №9 (Suppl. 4). - P.14-27.
19. Daniell H.W., Dunn S.R., Ferguson D.W. et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation-therapy for prostate cancer // *J Urol*. - 2000. - №163. - P. 181-186.
20. Diel IJ. Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms // *Drugs*. - 2000. - Vol. 59. - P. 391-399.
21. Johansson JE., Holmberg L., Johansson S. et al. Fifteenyear survival in prostate cancer: a prospective, populationbased study in Sweden // *JAMA*. - 1997. - №277. - P. 467-741.
22. Lipton A. Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention // *J Support Oncol*. - 2004. - №2. - P. 205-220.
23. Riggs BL, Melton LJ. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology // *Bone*. - 1995. - №17. - P. 505-511.
24. Saad F., Olsson C., Schulman C.C. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: qualityoflife considerations throughout the continuum of care // *Eur Urol*. - 2004. - №46. - P. 731-740.
25. Tu SM, Lin SH. Clinical aspects of bone metastases in prostate cancer // *Cancer Treat Res*. - 2004. - №118. - P. 23-46.
26. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. A randomized, placebocontrolled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma // *J Natl Cancer Inst*. - 2002. - Vol. 94. - P. 1458-1468.
27. Saad F., Gleason D.M., Murray R. et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormonerefractory prostate cancer // *J Natl Cancer Inst*. - 2004. - Vol. 96. - P. 879-882.