

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ БИСФОСФОНАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ: по материалам Американского общества клинической онкологии (ASCO) Часть II. Бисфосфонаты в адъювантном лечении рака молочной железы\*

Под редакцией И.В. Высоцкой  
Перевод Э.А. Сулейманова

С тех пор как были опубликованы рекомендации 2000 г., стали известны последние результаты трех контролируемых рандомизированных клинических исследований по применению клодроната в адъювантном режиме у больных с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ). В этих проспективных исследованиях были получены противоречивые данные о потенциальной роли адъювантного применения бисфосфонатов у пациентов без признаков отдаленных метастазов после радикального хирургического лечения. Результаты исследований на промежуточном этапе получили известность на момент издания рекомендаций 2000 г.

В первом исследовании, проведенном I.J. Diel и соавт., 302 больных РМЖ с опухолями, описываемыми в соответствии с классификацией TNM, параметрами T1—T4 и N0—N2 и иммуноцитохимическими признаками рака (наличие опухолеассоциированного гликопротеина-12) в аспирате костного мозга, были рандомизированы на 2 группы. В основной группе больные получали клодронат в дозе 1600 мг/сут в течение 2 лет, в контрольной группе бисфосфонаты не применялись. Выбор метода адъювантной системной терапии проводился в соответствии со специфическими рекомендациями. На промежуточном этапе, при медиане наблюдения 36 мес, показатели частоты развития метастазов любой локализации (13% против 29%), метастазов в кости (8% против 17%) и висцеральных метастазов (8% против 19%) были приблизительно в 2 раза ниже в основной группе ( $p < 0,003$ ). Особенно неожиданным оказался тот факт, что в группе с применением клодроната показатели безрецидивной и общей выживаемости были лучше, чем в контрольной группе (96% против 85%,  $p < 0,001$ ). Полученные результаты были представлены на конференции ASCO (New Orleans, LA), 2000. При увеличении времени наблюдения на 2 года эффективность в отношении внекостных проявлений заболевания нивелировалась. Тем не менее снижение частоты развития костных метастазов и улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости оставалось статисти-

чески достоверным. При медиане наблюдения 5 лет частота развития метастазов в кости в группе с применением клодроната составила 14%, в контрольной группе — 24% ( $p = 0,044$ ). Частота развития висцеральных метастазов в основной группе — 17%, в контрольной — 26% ( $p = 0,091$ ). Показатели общей выживаемости также были выше среди больных, получавших клодронат (91% против 77%,  $p = 0,002$ ). Критерии эффективности применения клодроната имели тенденцию к снижению по мере удлинения времени наблюдения.

T. Powles и соавт. опубликовали окончательные результаты III фазы клинического испытания. В этом двойном слепом исследовании 1069 больных были рандомизированы на группу с применением клодроната в дозе 1600 мг/сут и группу с использованием плацебо. Лечение начинали спустя 6 мес после хирургического вмешательства и продолжали в течение 2 лет. Хотя метод адъювантной терапии заранее не оговаривался, применение химиотерапии (ХТ) и тамоксифена в исследуемых группах было примерно одинаковым. В изучаемых группах отсутствовали статистически достоверные различия стадии заболевания, статуса регионарных лимфатических узлов (ЛУ), а медиана времени наблюдения составила 5,5 года. За все время наблюдения отмечено статистически недостоверное снижение частоты развития метастазов в кости ( $p = 0,127$ ), при том что частота развития внекостных метастазов была приблизительно одинаковой. В течение 2 лет применения клодроната частота развития костных метастазов в этой группе была значительно меньше, чем в группе с плацебо (2,3% против 5,2%,  $p = 0,016$ ). При увеличении медианы времени наблюдения до 5,5 года, различия в частоте развития костных метастазов в группах сравнения нивелировались и перестали носить статистически достоверный характер (12% против 15%,  $p = 0,107$ ). Процент развития висцеральных метастазов в группах сравнения был одинаковым (17% против 20%,  $p > 0,05$ ). Показатель общей выживаемости, изучение которой не входило в задачи исследования, оказался значимо лучше в группе с применением клодроната (82% против 76%,  $p = 0,047$ ). Однако существуют и противоположные данные.

\*Начало см. в №2, 2008 г.

Так, T. Saarto и соавт. опубликовали результаты двойного слепого исследования с участием 299 больных РМЖ с метастатическим поражением регионарных ЛУ. Больные были разделены на группу с применением клодроната в дозе 1600 мг/сут и группу плацебо. Всем пациенткам проводили адъювантное лечение: женщинам в пременопаузе назначали ХТ препаратами циклофосфамид, метотрексат и 5-фторурацил — 5-ФУ (СМФ), больные в постменопаузе получали лечение антиэстрогенами. Пациенток наблюдали в течение 5 лет. В группах сравнения не выявлено статистически достоверных различий в частоте метастатического поражения костей (в контрольной группе — 18%, в основной — 26%). Частота внекостных метастазов оказалась значительно выше в группе с применением клодроната (43% против 25%,  $p=0,0007$ ). Также в основной группе статистически достоверно отмечены более низкие показатели безрецидивной и общей выживаемости (56% против 71%,  $p=0,007$  и 70% против 83%,  $p=0,009$  соответственно). Неблагоприятные результаты в группе с использованием клодроната оказались статистически достоверными и при проведении многофакторного анализа с учетом других прогностических факторов, включая число ЛУ, размеры первичной опухоли, гормональный статус опухоли.

Таким образом, по результатам 3 клинических испытаний III фазы по изучению роли клодроната в адъювантном режиме в 2 из них достигнуты благоприятные, а в 1 — неблагоприятные результаты. Принимая во внимание противоречивость результатов вышеупомянутых исследований, остается открытым вопрос об эффективности применения бисфосфонатов. В случае утвердительного ответа на этот вопрос не ясно, какому препарату следует отдать предпочтение, какие дозы и схемы лечения использовать и какова оптимальная продолжительность лечения. Интригующие, но противоречивые результаты исследований по использованию бисфосфонатов еще раз подчеркивают необходимость дальнейшей работы в этом направлении для определения влияния бисфосфонатов на частоту развития метастазов в кости и общую выживаемость у больных РМЖ.

Проводимое в настоящее время клиническое испытание NSABP B34 с участием 2400 больных РМЖ ранних стадий является критическим в решении перечисленных выше вопросов. В этом исследовании больные разделены на группу с применением клодроната и группу плацебо. Набор больных завершен в 2003 г., окончательный анализ будет проведен при достижении числа событий 460. Кроме того, группа North American Intergroup проведет клиническое исследование по применению бисфосфонатов в адъювантном режиме (S0307). Цель исследования — сравнение эффективности перорального применения клодроната с более новыми бисфосфонатами (ризедронат, золедроновая кислота). Наконец, важно отметить возрастающую роль использования бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза — проблемы, с которой часто сталкиваются пациентки, получающие системную адъювантную терапию.

В настоящее время адъювантное применение клодроната как стандартный метод лечения пациенток, получающих системную терапию, не рекомендуется.

### **Состояние костной ткани у женщин с анамнезом РМЖ**

#### **Профилактика остеопороза**

*Рекомендации 2000 г.* Применение пероральных форм бисфосфонатов является одним из нескольких потенциальных методов сохранения плотности костной ткани у женщин в менопаузе, индуцированной лекарственной терапией.

*Рекомендации 2003 г.* Большинство женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ составляют группу риска развития остеопороза, причиной которого может быть возраст пациентки или проводимое лечение рака. Онкологи, особенно химиотерапевты, должны принимать более активное участие в рутинном и регулярном исследовании состояния костной ткани у женщин. Экспертная комиссия рекомендует использовать алгоритм ведения пациенток для поддержания нормального строения костной ткани.

Остеопороз представляет собой патологию костной ткани, характеризующуюся нарушением ее прочности, что приводит к повышению риска переломов. ВОЗ определяет остеопороз в случаях, когда плотность костной ткани на 2,5 стандартных отклонения ( $t$ -показатель) ниже пиковой массы костей или средней плотности костной ткани молодых взрослых женщин белой расы. Остеопения, или низкая масса костей определяется в тех случаях, когда  $t$ -показатель ниже на 1—2,5 стандартных отклонения, чем нормальный аналогичный показатель у молодых взрослых женщин. Патогенез переломов, обусловленных остеопорозом, сложен и подвержен влиянию нескольких факторов риска. Различают модифицируемые (низкая масса костей, низкое качество строения кости, курение, потребление кофеина, гиподинамия, мышечная слабость, низкая масса тела, потеря массы тела, низкое потребление кальция и витамина D, низкий уровень эстрогена) и постоянные факторы риска (пожилой возраст, женский пол, белая или азиатская раса, упоминание в анамнезе у матери переломов, высокий рост, позднее менархе, нарушенный ментальный статус, строение тазобедренного сустава). К факторам, ассоциированным с падениями, относят: нарушение равновесия, нарушение функции зрения, использование длительно действующих седативных препаратов. В формировании факторов риска развития остеопороза выявлено участие ряда генов.

Низкая минеральная плотность костной ткани, наличие в анамнезе переломов представляют собой наиболее выраженные факторы риска развития остеопороза. Снижение минеральной плотности бедренной кости приводит к увеличению в 2,6 раза риска ее перелома. Пятилетний абсолютный риск развития перелома позвонка в возрасте 65 лет ( $t$ -показатель = -2,5) составляет 8%, а в возрасте 85 лет — 15%. У женщин с переломом позвонка риск развития новых переломов позвонков выше в 2 — 4 раза, а перелома ребра — в 2 раза.

*Рекомендации по скринингу остеопороза.* Организация USPSTF (United States Preventive Services Task Force — Оперативная группа по превентивным службам Соединенных Штатов) недавно опубликовала рекомендации по началу применения скрининга минеральной плотности костей для выявления остеопороза: возраст  $\geq 65$  лет для всех женщин и возраст  $\geq 60$  лет при наличии факторов риска развития остеопороза. Факторы риска, являющиеся однозначным показанием для проведения скрининга, не установлены, однако масса тела  $< 70$  кг и наличие в анамнезе переломов являются весьма значимыми. Учитывая отсутствие достаточного количества данных, организация USPSTF не предусматривает проведение рутинного скрининга у других категорий женщин.

*Общие принципы профилактики и лечения остеопороза.* Профилактика переломов, обусловленных остеопорозом, может быть достигнута за счет увеличения пиковой массы скелета, предотвращения или уменьшения скорости потери костной ткани и предупреждения падений. Фундаментальными критериями нормального состояния костной ткани являются адекватное потребление кальция (1200 мг/сут) и витамина D (от 400 до 800 ЕД), физические упражнения, прекращение курения. Назначение лечения по поводу остеопороза рекомендовано женщинам с наличием переломов в анамнезе и при минеральной плотности костной ткани с  $t$ -показателем  $\leq -2,5$ . Данные об эффективности лечения остеопороза у женщин без переломов в анамнезе и при пограничных значениях минеральной плотности кости ( $t$ -показатель  $< -1,0$ ), даже при наличии других факторов риска, противоречивы, и решение вопроса о проведении лечения должно приниматься на индивидуальной основе.

Организация ORAG (Osteoporosis Research Advisory Group — Консультативная группа по изучению остеопороза) опубликовала всеобъемлющий обзор рандомизированных клинических исследований по изучению методов лечения остеопороза. Применение витамина D (гидроксилированной формы), кальцитонина, ралоксифена, бисфосфонатов (этидронат, ризедронат и алендронат) снижало риск развития переломов позвонков. Наиболее эффективными среди вышеперечисленных препаратов оказались алендронат и ризедронат, применение которых существенно снизило частоту развития переломов. У больных в постменопаузе применение тамоксифена сопровождалось умеренным влиянием на минеральную плотность костной ткани и снижением риска развития переломов. Однако такую терапию не следует рассматривать как самостоятельный метод лечения остеопороза. Применение ралоксифена одобрено в целях профилактики и лечения остеопороза исключительно у больных в постменопаузе. Имеется ряд оговорок в отношении применения ралоксифена после 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном, так как ралоксифен обладает ограниченной эффективностью при распространенных формах РМЖ в случае использования его после терапии тамоксифеном. Лечение тамоксифеном на протяжении 10 лет ассоциируется с большей частотой рецидивов, чем использование

препарата в течение 5 лет. В настоящее время другие препараты, такие как тиболон, стронций и бисфосфонаты (клодронат, ибандронат, памидронат, тилудронат и золедроновая кислота), не одобренные FDA как профилактика остеопороза, могут оказывать влияние на частоту развития переломов. В одном из рандомизированных клинических исследований было показано, что ежегодное внутривенное применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг приводит к повышению минеральной плотности костной ткани и реверсии остеопороза.

*Адъювантное лечение больных в постменопаузе.* Современные тенденции развития методов гормональной терапии свидетельствуют о том, что остеопороз в будущем будет представлять собой важную клиническую проблему. Доля больных РМЖ с эстроген-положительными опухолями увеличивается с возрастом и достигает 75% среди женщин старше 70 лет. В лечении таких больных с распространенными формами РМЖ, прогестины (предположительно не оказывающие влияния на минеральную плотность костной ткани) вытесняются ингибиторами ароматазы, которые приводят к снижению плотности кости и повышению риска развития переломов. Использование ингибитора ароматазы анастрозола одобрено FDA для адъювантного лечения больных РМЖ ранних стадий с положительным статусом рецепторов. Применение в адъювантном режиме анастрозола вместо тамоксифена, приводящего к повышению плотности костной ткани и уменьшающего риск развития переломов, получает все большее распространение. В клиническом исследовании АТАС проведена оценка эффективности применения анастрозола, тамоксифена и их комбинации в лечении постменопаузальных больных РМЖ ранних стадий. Установлено, что анастрозол по сравнению с тамоксифеном значительно повышает риск развития переломов (7,1% против 4,1% при медиане наблюдения 37 мес). В подгруппе, состоящей из 300 пациенток, проводили исследование не только исходного уровня биохимических маркеров минерального обмена и минеральной плотности костей, но и их уровня через 1 год. У больных, получавших анастрозол, были выявлены повышенный уровень маркеров резорбции костной ткани и снижение минеральной плотности бедренной кости, а также позвоночника. В группе пациенток, принимавших тамоксифен, наблюдалась обратная картина.

Несмотря на то что применение ралоксифена одобрено для профилактики и лечения остеопороза, назначение препарата после 5 лет адъювантной терапии тамоксифеном не рекомендуется. Обоснованием этого служит тот факт, что ралоксифен и тамоксифен являются аналогами, а применение тамоксифена в течение 10 лет ассоциировано с большей частотой развития рецидивов, чем использование его в течение 5 лет. Кроме того, лабораторные исследования свидетельствуют о том, что ралоксифен обладает способностью стимулировать тамоксифензависимые клетки. Помимо этого, по данным исследования АТАС, конкурентное использование ралоксифена и ингибиторов ароматазы также не рекомендовано с учетом побочных эффектов комбинации тамоксифена и анастрозола.

# ПОМЕГАРА

динатрия памидронат

СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СКЕЛЕТНЫХ СОБЫТИЙ\* У БОЛЬНЫХ  
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ



## **высокая эффективность**

памидронат равноэффективен золедроновой кислоте в отношении снижения риска развития скелетных событий\* у пациентов с метастатическим раком молочной железы и множественной миеломой<sup>1</sup>

## **благоприятный профиль безопасности<sup>2</sup>**

памидронат рекомендован ASCO 2007<sup>3</sup> к применению у пациентов с выраженной почечной недостаточностью

## **улучшение качества жизни**

- снижение интенсивности боли и необходимости применения анальгетиков<sup>4</sup>
- снижение риска переломов и необходимости в хирургическом вмешательстве

\* Скелетные события: патологические переломы, компрессия спинного мозга, ортопедические операции, лучевая терапия, болевой синдром.

### Литература

1. Rosen S, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001;7(5):377-387.
2. Conte PF, Guarneri. Safety of Intravenous and Oral Bisphosphonates and Compliance With Dosing regimen. *The Oncologist*, 2004, 9 (supp4) 28-37.
3. Рекомендации ASCO 2007.
4. James R. Berenson et al. "Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Events in Patients with Advanced Multiple Myeloma" *NEJ of M*. Volume 334:488-493 Number 8.

Пожалуйста, перед назначением пациенту ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

АстраЗенека 

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в московское представительство компании «АстраЗенека ЮК Лимитед» (Великобритания):  
119334 Москва, улица Вавилова, дом 24, корпус 1  
тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98  
[www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com)

*Лечение больных в пременопаузе.* Независимо от статуса гормональных рецепторов, у большинства больных РМЖ ранних стадий, находящихся в пременопаузе, присутствует риск преждевременного наступления менопаузы. В такой ситуации происходит снижение плотности костной ткани в той же степени, что и у больных после овариэктомии. Применение таксанов еще более увеличивает частоту возникновения преждевременной менопаузы. Потеря костной ткани происходит также у больных в пременопаузе, которые получают лечение в объеме подавления функции яичников с конкурентным использованием тамоксифена. Конкурентное применение тамоксифена у этого контингента больных не является профилактикой остеопороза, так как в некоторых исследованиях было зафиксировано, что использование тамоксифена в пременопаузе ассоциируется со снижением плотности костной ткани.

*Применение бисфосфонатов в сочетании с адъювантной терапией у больных РМЖ с отсутствием метастазов в костях.* В сравнительных клинических исследованиях изучается влияние конкурентного применения бисфосфонатов и гормональной или цитотоксической терапии на минеральную плотность костной ткани. 120 больных РМЖ в постменопаузе были рандомизированы на группы с применением одного из селективных модуляторов эстрогенных рецепторов — тамоксифена или торемифена. В дальнейшем все пациентки были повторно рандомизированы на применение клодроната в дозе 1600 мг/сут и группу контроля (без назначения бисфосфонатов). Проведенный через 2 года анализ показал, что совместное применение клодроната и селективного модулятора эстрогенных рецепторов приводит к увеличению плотности костной ткани поясничного отдела позвоночника на 2,9% ( $p=0,001$ ), в то время как этот показатель остается неизменным в группе контроля.

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 52 пациенток применялся ризедронат в дозе 30 мг/сут в течение 2 нед с последующим интервалом

в 10 нед. В соответствии с полученными результатами удалось предотвратить потерю минеральной плотности костной ткани и преждевременную, индуцированную ХТ, менопаузу у молодых больных РМЖ ранних стадий.

В одном из клинических исследований больные РМЖ, получавшие терапию гозерелином в сочетании с анастрозолом или тамоксифеном, были рандомизированы на группу с применением золедроновой кислоты (4 мг внутривенно каждые 6 мес) и группу с плацебо. Через 6 мес у больных, получавших золедроновую кислоту, костная минеральная плотность в поясничном отделе позвоночника достоверно ( $p<0,0001$ ) увеличилась.

Подытоживая вышесказанное, хотелось бы еще раз отметить, что:

1) у пациенток с высоким риском развития остеопороза исследование костной минеральной плотности является необходимым;

2) в выборе терапевтических мероприятий как у здоровых женщин, так и у пациенток, страдающих РМЖ, необходимо принимать во внимание результаты исследования костной минеральной плотности;

3) выбор бисфосфонатов значительно шире, как в количественном отношении, так и в способе применения за пределами США. Цена памидроната и золедроновой кислоты в большинстве европейских стран на 40—70% ниже, чем в США. Следовательно, в каждой стране необходимо проведение собственной оценки экономической эффективности применения бисфосфонатов.

В настоящее время обсуждается отсутствие результатов, полученных в перспективных мировых исследованиях. К ним прежде всего относятся:

— International Breast Cancer Intervention Study II (анастрозол vs анастрозол + тамоксифен при DCIS и роль ризедроната в группе анастрозола);

— протокол CALGB 79809 — роль золедроновой кислоты в группе больных РМЖ ранних стадий с ХТ-индуцированной менопаузой).

*Рекомендации по применению бисфосфонатов при лечении больных РМЖ*

Состояние костной ткани у женщин с анамнезом РМЖ	Рекомендации 2000 г.	Рекомендации 2003 г.
Профилактика остеопороза	Применение пероральных форм бисфосфонатов — один из нескольких потенциальных методов сохранения плотности костной ткани у женщин индуцировало наступление менопаузы	Большинство женщин с впервые установленным диагнозом РМЖ составляют группу риска развития остеопороза, причиной которого может быть возраст пациентки или проводимое лечение по поводу рака. Онкологи, особенно химиотерапевты, должны принимать более активное участие в рутинном и регулярном исследовании состояния костной ткани у женщин. Экспертная комиссия рекомендует использовать алгоритм ведения пациенток для поддержания нормального строения костной ткани
Применение бисфосфонатов в адъювантном режиме	В клинических исследованиях по применению бисфосфонатов в адъювантном режиме в целях профилактики развития костных метастазов получены противоречивые данные. В настоящее время применение бисфосфонатов у больных с отсутствием метастатического поражения костной ткани при любой стадии распространенности заболевания, вне рамок клинического испытания, несмотря на риск развития метастазов в костях, не рекомендовано	Без изменений