

Профилактика развития костных метастазов при раке молочной железы

Л.М. Когония

Онкологический диспансер №2, Москва

Контакты: Лали Михайловна Когония Lali51@yandex.ru

Рассмотрены вопросы профилактики развития костных метастазов у больных раком молочной железы (РМЖ). Установлено, что важную роль в комплексной терапии костных метастазов играет применение препаратов из группы бисфосфонатов. Одним из таких препаратов, использующихся в профилактических целях у пациенток с РМЖ, является бонефос (клодронат).

Ключевые слова: рак молочной железы, костные метастазы, профилактика, бисфосфонаты, клодронат

Prevention of bone metastases in breast cancer

L.M. Kogonia

Cancer Dispensary Two, Moscow

The paper deals with the prevention of bone metastases in patients with breast cancer (BC). The drugs from a group of bisphosphonates are ascertained to play an important role in combination therapy for bone metastases. Bonefos (clodronate) is one of these agents used in BC patients for prophylaxis.

Key words: breast cancer, bone metastases, prevention, bisphosphonates, clodronate

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — самая распространенная форма рака у женщин. Показатель заболеваемости достигает 42,9 на 100 тыс. населения, а смертности — 17,3 на 100 тыс. населения.

В 2008 г. в России было зафиксировано 52 469 первичных случаев РМЖ.

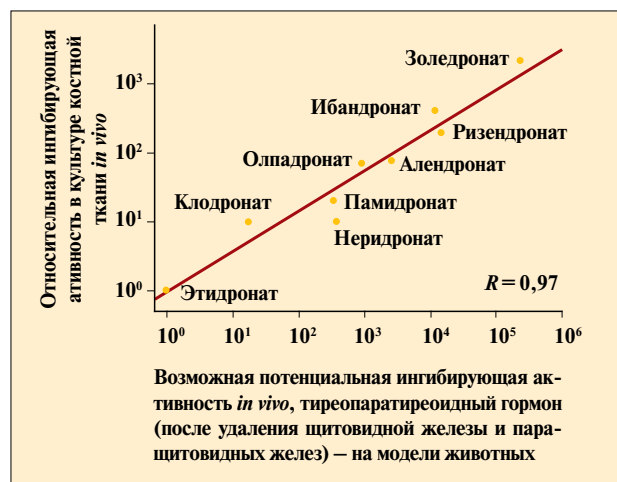
Частота метастазирования в кости РМЖ при прогрессировании составляет от 65 до 75%, и в 30–40% наблюдений манифестирование прогрессирования заболевания при РМЖ начинается с появления метастазов в кости. Патологические переломы возникают у 25% больных, особенно при локализации в трубчатых костях и позвоночнике. По характеру метастазы в кости бывают остеолитические, остеопластические и смешанные. Гиперкальциемия отмечается в 30–40% случаев. Клинические проявления гиперкальциемии начинаются при уровне Са 2,9–3,0 ммоль/л, а тяжелая форма, требующая оказания неотложной помощи, наблюдается при уровне более 3,7 ммоль/л.

Стандартным вариантом лечения метастазов в кости считается комплексное лечение (гормоно- или химиотерапия), а также применение бисфосфонатов, механизм специфического действия которых связан с инактивацией остеокластов.

В ранних предклинических исследованиях, проведенных на моделях животных, была показана

ингибирующая активность различных [1, 2] препаратов из группы бисфосфонатов в культуре костной ткани *in vivo* (см. рисунок).

Одним из первых представителей этой группы бисфосфонатов, разрешенных к применению в Российской Федерации с 1993 г., является бонефос (клодронат). Препарат давно и активно используется в клинической практике в России, сохраняя свое место в рекомендациях зарубежных клинических организаций [3].



Активность бисфосфонатов [1, 2]

Бонефос представлен в 2 лекарственных формах: таблетки (капсулы) для приема внутрь и концентрат для внутривенного введения.

Наряду с другими бисфосфонатами клодроновая кислота (действующее вещество бонефоса) служит аналогом естественного пирофосфата, обладающего высоким сродством к минеральным компонентам костной ткани. Механизм действия бонефоса заключается в ингибировании резорбции кости путем предохранения кристаллов гидроксиапатита от растворения и снижении активности остеокластов [4].

При пероральном приеме всасывание клодроновой кислоты в желудочно-кишечном тракте происходит быстро и этого достаточно для эффективного подавления костной резорбции. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови после приема внутрь 1 дозы достигается через 30 мин. Прием пищи снижает биодоступность препарата (при приеме клодроновой кислоты внутрь за 1 ч до употребления пищи относительная биодоступность составляет 91%, за 30 мин – только 69%), в связи с чем рекомендуется принимать его натощак не менее чем за 1 ч до еды.

Показаниями для использования препарата в Российской Федерации являются:

- 1) наличие остеолитических метастазов злокачественных опухолей в кости и миеломная болезнь;
- 2) профилактика развития костных метастазов первичного РМЖ;
- 3) гиперкальциемия, обусловленная наличием злокачественных опухолей.

Противопоказаниями для применения препарата служат повышенная чувствительность к клодроновой кислоте, беременность и кормление грудью, сопутствующая терапия другими препаратами из группы бисфосфонатов, детский возраст. С осторожностью следует применять бонефос (клодронат) у больных с нарушением функции почек.

В концентрациях, которые вызывают ингибирование резорбции кости, бонефос не оказывает действия на нормальный процесс минерализации в костной ткани.

Клинические исследования последних 10 лет свидетельствуют о том, что применение бонефоса у больных с костными метастазами приводит к значительному уменьшению болевого синдрома, подавляет прогрессирование существующих и предупреждает появление новых метастазов, сокращает частоту возникновения патологических переломов, а также увеличивает время до их появления [5].

Материалы и методы

Изучению вопроса применения бисфосфонатов, в частности клодроната, с целью профилак-

ки развития метастазов в кости РМЖ посвящено одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, выполненное с соблюдением всех требований GCP (Good Clinical Practice) [6]. Одна из основных задач исследования – изучение влияния клодроната на уровень развития метастазов в кости у пациенток с РМЖ, получавших моно- или комбинированную терапию. Ниже приведен дизайн этого исследования.

Макет исследования и условия его проведения:

- рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое мультицентровое исследование;
- включены пациентки с операбельным РМЖ I–III стадий;
- первичное хирургическое лечение/или лучевая терапия, с/без системной гормональной терапии и/или химиотерапия;
- двухгодичное лечение – 1600 мг клодроната (Бонефос®) перорально в сравнении с плацебо.

В таблице представлена характеристика групп пациенток, включенных в исследование.

Характеристика больных по группам

Тип реконструкции	Группа	
	Клодронат (n = 530)	Плацебо (n = 539)
Возраст, годы	52,8 ± 10,6	52,7 ± 10,5
Период:		
пременопауза	265 (50)	265 (49,2)
постменопауза	265	274
Стадия:	42	67
T1	200 (37,7)	210 (39)
T2	230	228
T2+	57	63

Примечание. Представлено число больных (в скобках – процент).

Как следует из таблицы, стратификацию пациенток проводили по возрасту, гистоморфологическим данным и др.

Результаты

Во время лечения в группе больных, принимающих клодронат, частота появления костных метастазов оказалась значительно меньше (n = 12), чем в группе плацебо (n = 28). Частота внекостных метастазов в обеих группах существенно не различа-

лась (в первой группе – 112, во второй – 128 случаев), в то время как смертность за период наблюдения оказалась значительно меньше в группе применения клодроната ($n = 98$), чем в группе плацебо ($n = 129$).

Безопасность и переносимость

Отмечена хорошая переносимость лечения клодронатом и плацебо. Среди значимых побочных эффектов можно отметить только кожную сыпь и диарею.

Возникновение диареи зафиксировано у 88 больных, получавших клодронат, и 40 – принимавших плацебо ($p < 0,001$), кожной сыпи – у 76 и 111 пациенток соответственно ($p < 0,001$).

Заключение

Исследования по изучению эффективности адъювантного применения бисфосфонатов на ранних стадиях РМЖ продолжаются. Так, в череде подобных работ наибольший интерес вызывает исследование S0307, результаты которого ожидаются в конце 2010 г. В этом исследовании будут представлены данные по использованию у больных РМЖ в целях профилактики 3 представителей группы бисфосфонатов.

Таким образом, включение бисфосфонатов в режимы адъювантного лечения позволит существенным образом снизить частоту развития костных метастазов и улучшить качество жизни этих больных.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Green J.R., Muller K., Jaeggi K.A. et al. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745–51.
2. Coleman R.E. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165–76.
3. Plosker G.L., Goa K.L. Clodronate. *Drugs* 1994;47:221–6.
4. Adami S., Mian M. Clodronate therapy of mts bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1989;49:67–72.
5. Paterson A.H.G., Powles T.J., Kanis J.A. et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone mts from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:59–65.
6. Powles T.J., Paterson S., Kanis J.A. et al. Randomised, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3219–24.
7. Coleman R.E., Rubens R.D. The clinical course of bone mts from breast cancer. *Br J Cancer* 1987;55:61–6.
8. Стенина М.Б. Зомета®: взгляд в будущее. *Мед вестн* 2008;27(454).