

О. Бондарук  
О. Пономарева  
Н. Огородникова  
А. Москалец

Институт онкологии  
АМН Украины

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии и  
радиобиологии НАН Украины

Городская онкологическая  
больница, Киев, Украина

**Ключевые слова:** золедронат,  
рак молочной железы, рак  
предстательной железы,  
немелкоклеточный рак легкого,  
почечно-клеточный рак,  
множественная миелома.

Осложнения со стороны скелета — серьезная проблема для пациентов с распространенным опухолевым процессом. Результаты клинических исследований показали, что этот тип осложнений, как правило, сопровождается острой упорной болью, изматывающей пациента, что приводит к значительному ухудшению качества жизни пациентов [34, 35]. Боль, возникающая при костных метастазах (КМ), часто плохо локализуется и может зависеть от множества факторов, таких как разрастание опухолевых масс, нестабильность скелета, образование микропереломов, развитие патологических переломов, химическая стимуляция болевых рецепторов цитокинами, высвобождающимися из опухолевых клеток [33]. Боль и другие осложнения, вызванные метастатическим поражением скелета, могут значительно ограничивать функции различных органов, при этом пациенты могут нуждаться в госпитализации и хирургических вмешательствах для их коррекции [31]. Переломы позвонков приводят к изменению осанки, уменьшению роста и функциональным нарушениям. Кроме того, деформация позвоночника может обусловить нарушение сна, значительное ограничение подвижности и нарушение режима питания. Особенно подрывают силы пациентов переломы ребер, сопровождающиеся сильной болью, невозможностью выполнять привычные действия, при этом часто требуется постоянная помощь среднего медицинского персонала [23]. Более того, результаты исследований, проведенных с участием больных раком предстательной железы, показали, что развитие осложнений, связанных с метастатическим поражением костей, значительно повышает стоимость лечения, кроме того, развитие переломов костей является независимым неблагоприятным прогностическим фактором [14, 21].

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗОЛЕДРОНАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

**Резюме.** Кости — одно из наиболее частых мест локализации метастазов при различных опухолях, в том числе и при раке молочной и предстательной железы. Костные метастазы являются причиной множества осложнений, приводящих к значительному ухудшению качества жизни пациентов. Бисфосфонаты — это эффективные средства для предотвращения и лечения осложнений, связанных со скелетом, и опухольиндуцированной гиперкальциемии, путем подавления активности остеокластов. Цель данной статьи — представить опыт применения золедроната для лечения метастатического поражения костей.

Преобладание метастатического поражения костей отмечают у больных раком молочной и предстательной железы (РМЖ, РПЖ), эти две первичных локализации составляют приблизительно 80% всех случаев КМ [8]. Высокая частота метастатического процесса как при РМЖ, так и при РПЖ обусловлена отчасти широкой распространенностью этого типа опухолей, а также относительно длительным течением заболевания [9]. У пациентов с распространенным РМЖ и РПЖ метастатическое поражение костей отмечают в 65–75% случаев [8]. Кроме того, приблизительно у 40% пациентов с распространенным раком легкого (РЛ) также развиваются КМ [8]. Большая часть костных очагов у пациентов с РМЖ — остеолитические, по данным рентгенографии около трети случаев составляют смешанные остеолитические и остеобластические образования [4]. Среднее время между оперативным удалением первичной опухоли и появлением КМ составляет 38 мес [6], а средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим поражением костей колеблется от 19 до 25 мес. [20].

В отличие от КМ РМЖ, очаги у пациентов с РПЖ обычно остеобластические [33]. Частота развития метастатического поражения костей зависит от клинической стадии, степени дифференцировки и уровня PSA в сыворотке крови [33]. Например, среди 300 пациентов с локализованным РПЖ, выбравших тактику бдительного ожидания, частота развития КМ составила всего 12% при длительности наблюдения около 15 лет, в то же время у пациентов с III стадией по ВОЗ при аналогичной длительности наблюдения этот показатель превысил 67% [16]. Объем вовлечения костей в метастатический процесс напрямую коррелирует с выживаемостью пациентов. Средняя продолжительность жизни больных с метастатическим поражением костей в случаях

гормонозависимого РПЖ колеблется от 30 до 35 мес [33]. При этом 2-летняя выживаемость составляет 96% среди пациентов с количеством очагов менее 6, и 62% — при наличии более 20 очагов [33].

Немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ, NSCLC) составляет большую часть всех опухолей легкого (75–80%), причем на момент установления диагноза у большинства пациентов уже есть распространенный процесс [11, 22]. Отдаленные метастазы отмечают у 11–36% пациентов, наиболее часто диагностируют КМ, выраженные преимущественно остеолитическими очагами [22]. Следует отметить, что развитие химиотерапии (ХТ) в последнее десятилетие привело к удвоению средней продолжительности жизни пациентов с IV стадией НМКРЛ (с 4 до 8–10 мес), а также к повышению почти в 3 раза показателя 1-летней выживаемости (с 11–14 до 32–37%) [32].

На момент установления диагноза местно-распространенный процесс выявляют приблизительно у 20% с почечно-клеточным раком (ПКР), отдаленные метастазы — у 25% [12]. Частота отмечаемости КМ колеблется от 17 до 50% среди всех первичных пациентов, возраста с увеличением размеров первичной опухоли [1]. При ПКР большая часть КМ является остеолитическими, лишь в очень незначительном количестве случаев определяют остеобластические или смешанные очаги. Чаще всего поражается позвоночник, причем частота осложнений со стороны скелета при ПКР — одна из наибольших [36]. Среднее время между установлением диагноза ПКР и появлением КМ составляет 14 мес [1]. Средняя продолжительность жизни пациентов с метастатическим ПКР составляет всего 6–12 мес [12].

Большая часть клинических проявлений множественной миеломы (ММ) связана с остеолитической деструкцией костей. Так, при анализе течения болезни более чем у 1000 пациентов с ММ, остеолитические очаги выявляли приблизительно у 67% первичных пациентов, а в течение заболевания остеолитическое поражение развивалось у 84% [18]. На момент установления диагноза проявления остеопороза определяли у 23% пациентов, болевой синдром различной степени выраженности — у 58%, патологические переломы — 26%, компрессионные переломы — у 22% [18]. Средняя продолжительность жизни пациентов с ММ составляет 33 мес, причем этот показатель не улучшился за период с 1985 по 1998 гг.; он несколько выше у пациентов в возрасте моложе 70 лет — 40,5 мес [18].

Помимо болевого синдрома метастатическое поражение костей сопровождается такими значительными осложнениями, как ограничение подвижности, гиперкальциемия, патологические переломы, компрессия спинного мозга или нервных корешков и инфильтрация костного мозга. Эти осложнения обычно объединяют словосочетанием «skeletal-related events» (SRE), то есть события, связанные со скелетом. SRE характерны для различных типов

опухолей, но наиболее высокую их частоту отмечают у пациентов с РМЖ [8]. Приблизительно у 70% больных РМЖ, принимавших плацебо, в течение 2-летнего периода наблюдения развивается хотя бы одно осложнение, связанное с костной системой. Впрочем, риск развития скелетных осложнений так же достаточно высок и у пациентов с ММ, РПЖ и РЛ. SRE выявляют почти 50% пациентов с указанными опухолями в течение 21–24 мес, из них наиболее часто отмечают патологические переломы и необходимость проведения паллиативной лучевой терапии (ЛТ) на область поражения кости [8].

Убедительно доказано, что применение бисфосфонатов (БФ) приводит к существенному снижению частоты развития осложнений со стороны скелета, а также значительно уменьшает выраженность болевого синдрома. Перспективным направлением также считается применение БФ для предотвращения снижения костной плотности у больных РМЖ и РПЖ, получающих антиэстрогенную или антиандрогенную гормонотерапию (ГТ). Результатами доклинических исследований доказано, что БФ оказывают противоопухолевое действие, результатами клинических — продемонстрировано замедление прогрессирования процесса и предотвращение развития новых КМ [7, 9]. В настоящее время проводятся клинические исследования, направленные на изучение противоопухолевой эффективности БФ у больных РМЖ, РПЖ, НМКРЛ и ПКР.

Нормальная кость является комплексом органических и клеточных элементов. Костный матрикс служит резервуаром для минералов, цитокинов и факторов роста. Клеточный компонент представлен костными и гемопоэтическими клеточными линиями. Структура нормальной кости постоянно перестраивается, эта активность здоровой ткани характеризуется двумя противоположными процессами: формированием новой кости остеобластами и резорбцией старой кости остеокластами. Нормальный баланс между резорбцией и костеобразованием нарушается опухолевым процессом. При поражении КМ, опухоль может прямо разрушать кость и возникающий очаг может быть литическим (вследствие повышения резорбции), бластическим (вследствие повышения синтеза) или смешанным. Резорбция кости остеокластами обуславливает высвобождение факторов роста и цитокинов, которые взаимодействуют с опухолевыми клетками. В свою очередь опухолевые клетки посылают клеточные сигналы, стимулирующие остеокласты, приводя к развитию порочного круга. При развитии остеолитического очага к этим сигналам относят протеин, подобный паратиреоидному гормону, (parathyroid hormone-related protein – PTHrP) и трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta – TGF-β) [9, 20]. Опухолевые клетки в костном микроокружении могут продуцировать PTHrP, соответственно стимулируя резорбцию кости остеокластами, что в свою очередь обуславливает высво-

бождение активного TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  может взаимодействовать с опухолевыми клетками, стимулируя их метастатический потенциал и способность продуцировать РТНгР. Другие клеточные сигналы реализуются посредством рецепторной активации ядерного фактора  $\kappa$ B (NF  $\kappa$ B), его лигандов, а также инсулиноподобных факторов роста. Конечный результат этих взаимодействий — рост опухоли и развитие новых скелетных очагов [9, 20].

При лечении КМ могут использоваться как противоопухолевая, так и поддерживающая терапия. Противоопухолевая терапия включает ГТ и ХТ в качестве системных воздействий и ЛТ или хирургию — в качестве местно-специфических.

Исходя из механизмов развития КМ, как уже отмечали выше, большую роль в лечении этой группы больных играют БФ — синтетические аналоги неорганического компонента костного матрикса [15, 20]. Структура всех БФ включает Р-С-Р-фрагмент, способствующий их связыванию с минеральным матриксом кости, что приводит в дальнейшем к ингибированию костной резорбции. Структура другой части молекулы БФ варьирует в зависимости от модификации боковой цепи, характер которой обуславливает их относительную эффективность, побочные эффекты и особенности механизма действия. Эти препараты обладают высокой аффинностью к кристаллам гидроксиапатита. Их применение способствует стабилизации неорганического костного матрикса, замедлению его резорбции, предотвращает адгезию опухолевых клеток на костном матриксе [5, 10]. БФ накапливаются преимущественно в зонах активной перестройки костной ткани, они влияют как непосредственно на зрелые остеокласты, так и модифицируют активность различных ферментов. БФ разрывают порочный круг, изменяя костное микроокружение при метастатическом поражении. Они уменьшают количество остеокластов путем ингибирования обновления популяции, снижают активность остеокластов и активируют их апоптоз [7, 13].

В настоящее время существует три поколения БФ, отличающихся между собой, как уже отмечено, структурой боковой цепи и антирезорбтивной активностью, определяемой *in vitro*. То есть соответственно результатам доклинических исследований, препараты третьего поколения обладают потенциально большей активностью, однако в клинических исследованиях не подтверждается наличие столь выраженной корреляции между активностью и противоболевым эффектом [9].

Золедронат (Зомета<sup>®</sup>, «Новартис», Швейцария) — гетероциклический БФ третьего поколения, содержащий в имидазольном кольце боковой цепочки два атома азота, расположенных в противоположных позициях; особенность молекулярного строения определяет более высокий потенциал. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* установлена способность препарата ингибировать рост клеток эн-

дотелия, с чем связывают возможный антиангиогенный эффект [7]. У больных РМЖ и у пациентов с ММ эффективность золедроната и памидроната с точки зрения снижения частоты костных осложнений сходная, но пациенты, получавшие золедронат, значительно реже нуждались в проведении ЛТ на область пораженных участков скелета [25]. Результаты многофакторного анализа (1648 больных РМЖ или ММ с вторичным поражением скелета) показали, что применение золедроната снижало риск развития SRE на 16% эффективнее памидроната. Кроме того, данные дополнительной 12-месячной фазы клинического исследования показали, что среди больных РМЖ риск развития костных осложнений на 20% ниже при лечении золедронатом, чем при лечении памидронатом, а среди больных, получавших ГТ, отмечено дополнительное снижение риска развития SRE еще на 30% по сравнению с памидронатом [24]. Аналогичные результаты получены в плацебо-контролируемом исследовании у больных распространенным РМЖ при применении 4 мг золедроната в виде 15-минутной инфузии с интервалом в 4 нед. Цель исследования — оценить частоту возникновения SRE в течение 1 года. Показано, что золедронат снижает частоту возникновения SRE на 39% по сравнению с плацебо, а также существенно увеличивает время до возникновения первого осложнения со стороны скелета и снижает риск возникновения SRE на 41% по данным многофакторного анализа [17]. Результаты изучения эффективности золедроната у пациентов с гормонорефрактерным РПЖ демонстрируют, что уровень осложнений со стороны скелета в течение года составлял 1,47 SRE в группе, получавшей плацебо, по сравнению с 0,77 SRE — при приеме золедроната. В течение 24-месячного периода наблюдения у 49% пациентов, получавших плацебо, отмечено не менее 1 SRE по сравнению с 38% пациентов, получавших золедронат. Кроме того, применение золедроната увеличивало время до возникновения первого SRE с 321 дня при приеме плацебо до 488 дней [30]. Эти результаты подтверждают, что спектр осложнений (несмотря на другую рентгенологическую плотность) при остеобластических метастазах аналогичен таковому при остеолитических очагах и требует соответствующей терапии. В другом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с гормонорефрактерным РПЖ применяли два дозовых режима золедроната — 4 и 8 мг (впоследствии дозу снизили до 4 мг в связи с нефротоксичностью) каждые 3 нед в течение 15 мес. В этот период уровень SRE снизился с 44,2% в группе, получавшей плацебо, до 33,2% в группах, получавших золедронат [29]. Проспективное рандомизированное исследование эффективности золедроната у пациентов с вторичным метастатическим поражением костей при НМКРЛ (774 пациента — 60% всех пациентов в исследовании), ПКР (10%), опухолях головы и шеи (2,5%) и других солидных опухолях (за исключением РПЖ

и РМЖ) показало снижение частоты развития SRE по сравнению с плацебо на 6–9% [27]. Кроме того, применение золедроната существенно увеличивало время до возникновения первых осложнений [27]. К сожалению, ни в одном из исследований не доказано улучшение качества жизни пациентов [24, 26, 27]. При ретроспективном анализе эффективности золедроната у пациентов с ПКР показано снижение процента SRE почти вдвое (37 по сравнению с 74% при приеме плацебо), увеличение времени до возникновения первых осложнений и снижение риска их возникновения на 61% [19].

БФ обычно хорошо переносятся большинством пациентов. Самые частые побочные эффекты — гриппоподобный синдром (лихорадка, артралгии, миалгии и обострение боли в костях), повышенная утомляемость, желудочно-кишечные реакции (более выраженные у препаратов третьего поколения — вплоть до эрозивных эзофагитов и гастритов), может отмечаться слабость, одышка и отеки. Эти симптомы обычно слабо выражены, быстро купируются и требуют минимальной медикаментозной коррекции [3]. Кроме того, при применении внутривенных БФ возможно снижение функции почек, особенно у пациентов с существующими ранее проблемами, что требует постоянного мониторинга уровня креатинина [37]. Единственным серьезным осложнением применения золедроната является остеонекроз челюсти, хотя по мнению большинства исследователей, причины возникновения этого типа осложнений достаточно многочисленны, включая и применение кортикостероидов, и цитостатиков, и сопутствующую патологию, и распространенность собственно опухолевого процесса [2, 28].

За период с 2001 по 2006 г. проведено лечение 43 пациентов с метастатическим поражением костей. Первично диссеминированной РМЖ диагностировали у 4 пациенток, метастазирование после первичного лечения выявлено у 7 пациенток (у 3 — после комбинированного лечения, у 4 — после консервативного лечения отечно-инфильтративной формы РМЖ); первично диссеминированной РПЖ диагностировали у 5 пациентов, метастазирование после первичного лечения — у 9 (у 5 — после простатэктомии и ГТ, у 4 — после дистанционной ЛТ и антиандрогенной терапии); первично диссеминированный НМКРЛ выявляли у 11, ПКР — у 4, ММ — у 3 пациентов. Все пациенты отмечали болевой синдром различной степени выраженности, связанный с метастатическим поражением костей. Неврологический дефицит различной степени в связи с компрессией спинного мозга или нервных корешков выявлен у 25, в том числе у 4 больных — нижняя параплегия (по данным МРТ у этих больных отмечался выраженный мягкотканый компонент, значительно суживающий просвет спинномозгового канала). Все больные до начала лечения нуждались в обезболивающей терапии; 27 пациентов принимали максимальные суточные дозы нестероидных проти-

вовоспалительных препаратов (НПВП) или ацетаминофена в сочетании с адьювантными препаратами (дексаметазон, кодеин), 11 пациентов — синтетические наркотические анальгетики (трамадол) в сочетании с НПВП. У всех больных определяли астенизацию, связанную с хроническим болевым синдромом, нарушения сна, снижение аппетита.

Из биохимических нарушений у всех больных, за исключением пациентов с ММ, отмечали повышение уровня щелочной фосфатазы различной степени выраженности, у всех пациентов с ММ — повышение уровня лактатдегидрогеназы. Повышение уровня креатинина до начала лечения определяли у 2 больных НМКРЛ и у 2 пациентов с ММ. Клинически значимая гиперкальциемия (3,0–3,25 ммоль/л, что соответствует II–III стадии гиперкальциемии по шкале NCI CTC) была отмечена у 4 больных РМЖ и у 1 больного с НМКРЛ. При первом обращении у всех больных обращает на себя внимание наличие нейромышечных симптомов (головная боль, снижение силы мышц, резкая слабость, значительная утомляемость, заторможенность, частичная дезориентация, у 1 больной — нарушение речи), гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры), симптоматики со стороны мочевыводящей системы (снижение потребления жидкости, полиурия и вследствие этого — дегидратации; в 1 случае умеренная (I стадия NCI CTC) гиперкальциемия и повышение уровня креатинина. Кроме гиперкальциемии, у всех больных выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы > 1000 IU. Статус по шкале ECOG оценен в 2 балла.

Всем пациентам вводили золедронат (Зомета®, «Новартис», Швейцария) в стандартном дозовом режиме — 4 мг в виде 15–20 минутной инфузии с интервалом между введениями 21–28 дней. Количество введений варьировало от 6 до 12 в зависимости от эффекта лечения и типа первичной опухоли. Кроме курсового введения золедроната, всем пациентам проводили системную противоопухолевую терапию, зависящую от гистологического типа первичной опухоли. Пациентам с первично диссеминированным РМЖ назначали тамоксифен в дозе 20 мг/сут или торемифен в дозе 60 мг/сут, больным с рецидивами после первичного лечения назначали ингибиторы ароматазы (летрозол в дозе 2,5 мг/сут). Полихимиотерапию (ПХТ) проводили по схемам FАС (в 5 случаях) и TАС (в 2) или с применением капецитабина в дозе 2500 мг/м<sup>2</sup>/сут (1 случай). 3 пациенткам проводили только ГТ летрозолом. Пациентам с первичным РПЖ назначали ципротерона ацетат в дозе 200–300 мг/сут перорально ежедневно, а пациентам с рецидивами после первичной терапии — фосфестрол, сначала внутривенно в дозе 1200 мг в течение 10 сут с последующим переходом на пероральный прием в дозе 240 мг/сут. Больным НМКРЛ проводили ПХТ с использованием схем на основе цисплатина (цисплатин + гемцитабин или

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

цисплатин + циклофосфамид + доксорубицин), 2 больным проводили монотерапию винорельбином в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни. Пациентам с ПКР в качестве ХТ применяли капецитабин. Больным с ММ проводили терапию мелфаланом в дозе 10 мг/м<sup>2</sup> в течение 4 дней в сочетании с преднизолоном в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> с последующим снижением дозы по стандартной схеме. Циклы повторяли каждые 6 нед.

Результаты мониторинга уровня кальция продемонстрировали такие закономерности: снижение уровня кальция регистрируется со 2–3-х суток после начала лечения с введением золедроната. К 7–10-му дню после введения уровень кальция нормализовался у всех больных, а после 22-го дня появилась тенденция к его повышению в 1 случае (исходный высокий уровень не был достигнут), у 5 пациентов концентрация кальция в сыворотке крови оставалась стабильной (в пределах нормы). Повторное введение золедроната позволило достичь нормокальциемии у той из пациенток, для которой первое введение оказало лишь временный эффект; дальнейшее лечение дало возможность поддерживать уровень кальция на нормальном уровне весь период наблюдения у всех больных. Обратное развитие клинической симптоматики коррелировало с уровнем кальция: улучшение самочувствия и состояния отмечено с некоторым запаздыванием — на 4–5-е сутки после введения золедроната и практически нормализовалось к 14–15-му дню после введения. Уровень щелочной фосфатазы сыворотки крови также начал понижаться, начиная с 7–15-х суток после начала лечения, и в одном случае достиг нормального уровня; у 2 больных уровень щелочной фосфатазы понизился и стабилизировался в пределах 500–600 IU весь период лечения золедронатом. Период наблюдения больных составил от 12 до 48 мес.

Все больные РМЖ отнесены к прогностически неблагоприятной группе. 1 пациентка достигла стабилизации процесса и после 6 курсов ПХТ на фоне золедроната начала получать поддерживающую ГТ летрозолом; в настоящее время жива, состояние стабильно. У 2 пациенток после 4–6 курсов лечения отмечали прогрессирование заболевания со стороны висцеральных метастатических очагов. За время наблюдения уровень кальция сыворотки крови оставался стабильным, повторные эпизоды гиперкальциемии не регистрировались. Уменьшение выраженности болевого синдрома отмечали вследствие проводимого лечения золедронатом через 7–15 дней после первого введения; эффект усиливался и поддерживался на протяжении всего периода наблюдения. Необходимость в наркотических анальгетиках ликвидирована после первого введения, последующие привели к значительному снижению дозы НПВП. После 3-го введения золедроната у 5 больных сохранилась потребность в однократном (на ночь) приеме 25 мг диклофенака. Остальные пациентки полностью отказались от приема анальгети-

ков. Перед началом второго курса лечения статус по шкале ESOG оценен в 1 балл и оставался стабильным весь период лечения золедронатом. У пациенток с РМЖ эффект терапии развивался наиболее быстро. Например, у одной больной с одиночным очагом в подвздошной кости с выраженным мягкотканым компонентом при неэффективности 3-месячной терапии торемифеном и клодронатом, значительное уменьшение выраженности болевого синдрома отмечали уже после 1 мес терапии летрозолом и первой инфузии золедроната; после 3 мес терапии по данным компьютерной томографии выявлена репарация кости и регрессия мягкотканного компонента, пациентка также отметила полную регрессию болевого синдрома, что позволило ей полностью отказаться от приема анальгетиков.

У больных РПЖ эффект терапии развивался несколько медленнее, чем у больных РМЖ, что может быть связано с наличием более выраженного мягкотканного компонента и компрессии спинного мозга. Хотя у одного из пациентов с параплегией появление чувствительности в нижних конечностях и частичное восстановление моторной функции отмечали уже после 3-го введения золедроната в сочетании с антиандрогенной терапией. В общем, 4–6 введений золедроната приводили к возможности отмены анальгетиков у большинства пациентов с РПЖ (11 пациентов из 14).

Следует отметить выраженный обезболивающий эффект золедроната у больных НМКРЛ — у 5 значительную регрессию болевого синдрома отмечали уже после 1-го введения золедроната и курса ПХТ, что сопровождалось существенным снижением употребления анальгетиков. Курс терапии золедронатом составил 6–12 введений в сочетании с ПХТ. После 3–4 инфузий золедроната 6 из 11 пациентов полностью отказались от приема НПВП, 3 — продолжали принимать нимесулид один раз в сутки, у 2 пациентов с плоскоклеточной карциномой эффект терапии признан неудовлетворительным. Интерес представляет клинико-инструментальная динамика у одного из пациентов с НМКРЛ. На момент начала лечения у больного выявляли местнораспространенную аденокарциному легкого с множественными метастазами в позвоночнике и ребра с выраженным мягкотканым компонентом. После 3 курсов ПХТ и 3 инфузий золедроната по данным ультразвукового исследования (УЗИ) мягкотканых образований в области ребер и контрольных рентгенологических исследований выявлено существенное уменьшение размеров мягкотканного компонента и склерозирование очагов в ребрах и позвонках. После 6 курсов терапии отмечена еще более выраженная положительная динамика по данным УЗИ и рентгенографии (полная регрессия мягкотканного компонента и частичное восстановление нормальной структуры костной ткани), при этом по результатам остеосцинтиграфии отмечено значительное повышение процента накопления

радиофармпрепарата (400% по сравнению со 190–220% до лечения). Клинически при этом отмечали значительное улучшение общего состояния, практически полную регрессию болевого синдрома, практически полный отказ от приема анальгетиков.

У всех 4 больных с ПКР болевой синдром был достаточно устойчив и сохранялся после 6 курса золедроната, однако интенсивность его несколько снизилась; убедительной динамики накопления радиофармпрепарата при контрольной остеосцинтиграфии не выявляли. Динамика со стороны висцеральных очагов на фоне ПХТ неоднозначна: у 1 пациента — стабилизация процесса с последующим прогрессированием, у 1 больного — положительная динамика в объеме показателей частичной регрессии, у 1 — прогрессирование на фоне ХТ. У 3 пациентов с ММ первое введение золедроната вызывало кратковременное обострение болевого синдрома с последующим постепенным уменьшением его выраженности, в 2 случаях — до практически полного исчезновения.

За время наблюдения прогрессирование основного заболевания, проявившееся метастатическим поражением печени, выявляли у 5 больных РМЖ и 4 больных РПЖ (у 1 пациента поражение печени имело место на момент начала терапии). Проводимая ХТ оказалась неэффективной. Следует отметить, что у всех этих больных обезболивающей эффект от проведенной терапии сохранился до самой смерти. Продолжительность жизни больных РМЖ составила 13–17 мес, больных РПЖ — 6–21 мес. Смерть 2 больных НМКРЛ наступила вследствие локального прогрессирования опухоли в результате развившейся легочно-сердечной недостаточности, у одного из этих пациентов отмечен рецидив болевого синдрома; продолжительность жизни этих больных NSCLC составила 7 и 13 мес. 2 больных ПКР умерли вследствие прогрессирования основного заболевания в течение 6–12 мес.

Продолжительность жизни больных РМЖ и РПЖ при условии отсутствия висцеральных метастазов составляла не менее 2–3 лет, при этом длительность курса ГТ была не менее 2 лет, а длительность терапии БФ — не менее 6 мес.

Из особенностей проведения инфузий золедроната нужно отметить несколько моментов: премедикация дексаметазоном в дозе 4–8 мг позволяла эффективно предотвращать возникновение гриппоподобного синдрома и усиление болей в костях; для предотвращения обострения болевого синдрома также рекомендовали пациентам дополнительный прием нимесулида на ночь и в течение следующего дня после инфузии, при склонности к аллергическим реакциям дополнительно назначали антигистаминные препараты.

Таким образом, использование золедроната в комплексе системной терапии больных с метастатическим поражением костей при различной локализации первичных опухолей позволяет достаточ-

но быстро и эффективно купировать болевой синдром и гиперкальциемию, приводя к уменьшению количества осложнений со стороны скелета и существенному улучшению качества жизни этой категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Adiga GU, Dutcher JP, Larkin M, *et al.* Characterization of bone metastases in patients with renal cell cancer. *BJU Int* 2004; **93**: 1237–40.
2. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors, *J Clin Oncol* 2005; **23**: 8580–7.
3. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005; **10**: 52–62.
4. 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**: 1240–7.
5. 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; **57**: 3890–4.
6. Briasoulis E, Karavasilis V, Kostadima L, *et al.* Metastatic breast carcinoma confined to bone: portrait of a clinical entity. *Cancer* 2004; **101**: 1524–8.
7. Clézardin P. The antitumor potential of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002; **29**: 33–42.
8. Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist* 2004; **9** (Suppl 4): 14–27.
9. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; **27**: 165–76.
10. Diel IJ. Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms. *Drugs* 2000; **59**: 391–9.
11. Edelman MJ, Khanwani SL. Advanced non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001; **2**: 51–62.
12. Flanigan RC, Campbell SC, Clark JI, *et al.* Metastatic renal cell carcinoma. *Curr Treat Options Oncol* 2003; **4**: 385–90.
13. Frith JC, Monkkonen J, Auriola S. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2201–10.
14. Groot MT, Boeken Kruger CG, Pelger RC, *et al.* Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in The Netherlands. *Eur Urol* 2003; **43**: 226–32.
15. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, *et al.* for the Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1785–91.
16. Johansson J-E, Holmberg L, Johansson S, *et al.* Fifteen-year survival in prostate cancer: a prospective, population-based study in Sweden. *JAMA* 1997; **277**: 467–71.
17. Kohno N, Aogi K, Minami H, *et al.* Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3314–21.
18. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, *et al.* Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; **78**: 21–33.
19. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; **98**: 962–9.

20. **Lipton A.** Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol* 2004; **2**: 205–20.
21. **Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, et al.** Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; **168**: 1005–7.
22. **Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, et al.** Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1996; **62**: 246–50.
23. **Riggs BL, Melton LJ III.** The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; **17**: 505S–11S.
24. **Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al.** Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003; **98**: 1735–44.
25. **Rosen LS, 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**: 377–87.
26. **Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al.** Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; **100**: 2613–21.
27. **Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan S, et al.** Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 2003; **21**: 3150–7.
28. **Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al.** Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; **62**: 527–34.
29. **Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94**: 1458–68.
30. **Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.** Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 879–82.
31. **Saad F, Olsson C, Schulman CC.** Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality-of-life considerations throughout the continuum of care. *Eur Urol* 2004; **46**: 731–40.

32. **Smith W, Khuri FR.** The care of the lung cancer patient in the 21st century: a new age. *Semin Oncol* 2004; **31** (Suppl 4): 11–5.

33. **Tu S-M, Lin S-H.** Clinical aspects of bone metastases in prostate cancer. *Cancer Treat Res* 2004; **118**: 23–46.

34. **Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, et al.** Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone lesions. *Med Care* 2004; **42**: 164–75.

35. **Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, et al.** The impact of skeletal-related events on health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; **13**: 180. Abst 662 P.

36. **Zekri J, Ahmed N, Coleman RE, et al.** The skeletal metastatic complications of renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2001; **19**: 379–82.

37. **Zometa® (zoledronic acid) injection prescribing information.** East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2005.

### EFFICACY OF ZOLEDRONATE IN METASTATIC BONE DISEASE MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH DIFFERENT PRIMARY TUMORS

*O. Bondarouk, O. Ponomareva, N. Ogorodnikova, A. Moskaletz*

**Summary.** *Bone is a frequent site of metastases of the most common tumors, e. g., breast carcinoma and prostate carcinoma. It is the cause of much morbidity and decreased quality of life in these patients. Bisphosphonates are known to be effective in preventing and treating skeleton-related events and cancer-induced hypercalcemia of malignant neoplasms, via reduction of osteoclastic activity. The aim of this article is review of our opinion in management of metastatic bone disease using zoledronate.*

**Key Words:** zoledronate, bone metastases, breast cancer, prostate cancer, non-small cell lung cancer, kidney-cell cancer, multiple myeloma.

#### Адрес для переписки:

Пономарева О.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии НАН Украины