

ВИВЧЕННЯ МОЖЛИВОСТЕЙ ЗОЛЕДРОНОВОЇ КИСЛОТИ В ЯКОСТІ ПРОТИПУХЛИННОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Д.С.Мечев, М.В.Соколовська, Н.І.Полякова, О.І.Авраменко
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика
МОЗ України

Київський міський клінічний онкологічний центр

З 2000 року [1] наш клінічний досвід використання бісфосфонатів ("Бонефос", "Аредіа", "Бандронат", "Зомета") в різних схемах лікування метастатичних уражень скелета становить понад 650 хворих. Проаналізувавши отримані дані у хворих з метастазами гормонзалежних пухлин (в першу чергу раку грудної і передміхурової залози) в скелет, ми прийшли до висновку, що на сьогодні золедронова кислота є найпотужнішим препаратом серед відомих інгібіторів остеокластичної кісткової резорбції.

Таким чином, як бісфосфонат четвертого покоління, препарат "Зомета" може з успіхом використовуватися для комплексного лікування метастазів раку різних локалізацій в скелет (особливо гормонзалежних пухлин).

Разом з цим, як показує світовий досвід, крім інгібіції кісткової резорбції золедронова кислота чинить пряму протипухлинну дію на клітини мієломи і раку грудної залози завдяки інгібіції (пригнічення) проліферуючих клітин та індукції апоптозу, тобто має антиметастатичні властивості [2]. Що стосується України, то доречно підкреслити, що наказом МОЗ України від 07.10.2010 р. за № 844 затверджена інструкція для медичного застосування препарату "Зомета" в якості протипухлинного засобу [3].

Мета роботи. Представити початковий власний досвід вивчення антиметастатичної дії золедронОВОЇ кислоти у хворих на рак грудної залози і привернути увагу онкологів і радіологів до цієї проблеми.

Клінічні спостереження і результати.

Починаючи з 2007 р. нами було проліковано 18 хворих на рак грудної залози без наявності метастазів у кістки: IIA стадія (T2N0M0) — 11 і IIB стадія (T2N1M0) — 7 хворих.

Всі жінки були в перменопаузальному періоді (44-50 років) і з гормонзалежним рецептор-позитивним раком.

Всі пацієнтки після оперативних втручань отримали курс променевої терапії по радикальній програмі; всім була призначена гормональна терапія: золадекс — 3,6 мг під шкіру 1 раз в місяць і фемара (2,5 мг на добу) або аримидекс (інгібітор ароматази) — 1 мг на добу протягом 4-12 місяців.

Контрольна група ("сліпий вибір") складала 17 хворих аналогічних стадій, які в першому півріччі 2007 р. були прооперовані в КМКОЦ (після операції — хіміопроменева і гормональна терапія).

2 пацієнтки лікувалися (інфузійне введення препарату "Зомета" по 4 мг двічі на рік) в 2007 році, 3 — в 2008 році, 4 — в 2009 році, 5 — в 2010 році, 4 — на протязі 2011-2012 р.р..

Моніторинг 17 хворих (1 хвора 2008 року лікування виїхала за кордон) впродовж 1-5 років після операції та ад'ювантної хіміопроменевої і гормональної терапії показав відсутність у всіх жінок метастатичних уражень кісток. Показники якості життя за шкалою Карновського у цих пацієнток залишаються на рівні 80-90 балів. Побічні реакції були констатовані у 5-ти хворих: підвищення рівня креатинину і сечовини в крові (2), нудота (2), анемія (1).

Моніторинг 17 хворих контрольної групи показав, що у 7 з 17 жінок (41%) були виявлені метастатичні ураження кісток (від 2 до 6 вогнищ) в терміни від 1 до 5-ти років.

Обговорення результатів. Як відомо, золедронОВА кислота — гетероциклічний бісфосфонат четвертого покоління, у якого в боковому ланцюжку є 2 атоми азоту розміщених в протилежних позиціях. Ця особливість визначає високий потенціал золедронОВОЇ кислоти у порівнянні щодо інших бісфосфонатів. Також встановлена властивість даного препарату до інгібіції росту клітин ендотелія, з чим пов'язують потенціальний ефект. Золедронат також може запобігати появі метастазів за рахунок інгібіції інвазії екстра-клітинного матриксу пухлинними клітинами.

Ряд робіт [4, 5] свідчить, що комбінація цього препарату із стандартними протипухлинними препаратами (таксани, кселода, тамоксифен, дексаметазон) призводить до синергічного підсилення апоптозу злоякісних клітин. Таким чином, вищевказані дані свідчать, що золедронат може потенційно впливати не лише на пухлинний процес, а і на виживаність хворих, яка згідно даним R.Coleman становить для рака грудної залози 19-25 місяців (таблиця) [6].

Важливо також відмітити, що у онкологічних хворих ризик розвитку остеопорозів значно вищий, ніж в популяції, як за рахунок специфічних речовин, що виробляє пухлина, так і за рахунок прийому гормональних препаратів (андрогенна та естрогенна депривація, прийом глюкокортикоїдів), які впливають на щільність кісткової тканини. Бісфосфонати, які вибірково впливають на метастатичну змінену кістку і корегують порушений мінеральний обмін, мають особливе значення для онкологічних хворих з потенційним ризи-

Таблиця

Розповсюдженість кісткових метастазів серед пацієнтів з солідними пухлинами

Локалізація пухлини	Частота кісткових метастазів серед пацієнтів (%)	Медіана виживаності після постановки діагнозу кісткових метастазів (місяці)
Рак грудної залози	65-75	19-25
Рак передміхурової залози	65-75	12-53
Рак легень	30-40	6-7
Рак сечового міхура	40	6-9
Карцинома нирок	20-25	12
Рак щитоподібної залози	60	48
Меланома	14-45	6

ком кісткового метастазування.

В світовій літературі [2, 6] є посилання (припущення) на зв'язок розвитку остеопорозів з частотою метастазування в кістки у хворих на рак грудної залози. Можливість кількісної оцінки ступеню остеопорозу при денситометрії підвищують ці припущення. З цього припущення випливає ще один дуже цікавий і перспективний напрямок досліджень — підтвердження при клінічних спостереженнях зв'язку ступеню остеопорозу з можливим скелетним метастазуванням у цих хворих. При цьому, якщо золендронові кислоти входять до комплексу лікувальних засобів терапії остеопорозу, то це і пояснює її антиметастатичну дію.

Висновки. Ця робота є першою спробою оцінки ефективності препарату "Зомета" в якості протипухлинного і антиметастатичного засобу лікування хворих раком грудної залози.

Представлених результатів (18 хворих в порівнянні з 17 — контрольної групи) явно замало (і по кількості і по термінам моніторингу) для далекоїдучих висновків. Але, цей напрям досліджень дуже перспективний, потребує спільних зусиль онкологів і радіологів, а експериментальна (в т.ч. "in vitro" дослідження) база переконливо свідчить про необхідність всебічної глибокої клінічної оцінки антиметастатичних можливостей цього препарату.

В наступних клінічних дослідженнях слід виділити також і вивчення зв'язку вираженості остеопорозу з частотою метастазування у хворих на рак грудної залози (запобігання розвитку остеопорозу — зменшення вірогідності метастазування у скелет).

ЛІТЕРАТУРА

1. Мечев Д.С., Івчук В.П. Значення супровідної терапії при променевому лікуванні. //Променева діагностика, про-

менева терапія. — 2000, 3, 55-58.

2. Базика Д.А. з співавт. Дослідження апаптозу у радіаційній імунології. //Метод. рекомендації, Київ, 2010, 26 с.

3. Наказ МОЗ України № 844 від 7.10.2010. Інструкція для медичного застосування препарату ЗОМЕТА. Київ, 2010, 10 с.

4. Morgan G., Davies F. et al. Zoledronic acid as an antitumor drug //N. Engl J. Med. — 2009, v. 360, № 7. — P. 679-691.

5. Мечев Д.С. з співавт. Вивчення можливостей золендронові кислоти як протипухлинного препарату. УРЖ, 2011, 2, 194-196.

6. Coleman R. Role of bisphosphonates in oncological practice. Eur. J. Cancer — 2009. — v. 45. — № 11. — P. 1909-1916.

РЕЗЮМЕ. Приводятся результаты клинических исследований золендроновой кислоты в качестве противоопухолевого (антиметастатического) препарата.

Проведен мониторинг 18 больных женщин с рецептор-позитивным раком грудной железы без наличия метастазов в скелет, которые начиная с 2007 г. принимали препарат "Зомета" 2 раза в год (контрольная группа женщин IIА и IIВ стадий — 17 человек). Получены обнадеживающие результаты: наблюдения за больными в течение 1-5 лет не выявили метастазов в кости после операции и адьювантной химиолучевой и гормональной терапии.

Ключевые слова: бисфосфонаты, золендроновая кислота, антиметастатический эффект, рецептор-позитивный рак грудной железы, метастазы в скелет.

Ключові слова: бисфосфонати, золендронові кислоти, анти-метастатичний ефект, рецептор-позитивний рак грудної залози, метастазування в скелет.

SUMMARY. The authors report the findings of primary clinical trial of zoledronic acid as an antitumor (antimetastatic) drug. The monitoring involved 18 women with receptor-positive breast cancer without metastases to the skeleton, were administered Zometa 2 times a year (from 2007). The controls were 17 patients with IIА and IIВ breast cancer. Promising results of the treatment which did not demonstrate metastases to the bones after the surgery and adjuvant chemoradiation and hormonal therapy were obtained.