

# К ВОПРОСУ О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИСФОСФОНАТОВ В СОСТАВЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РМЖ (ОБЗОР)

Чешук В.Е.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadьювантная полихимиотерапия, бисфосфонаты

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) – это наиболее распространенное в мире онкологическое заболевание женского населения. Актуальность его нельзя преувеличить. Рост заболеваемости и высокая смертность от РМЖ – вот основные вопросы, которые тревожат онкологов и всю современную медицинскую общественность. Несмотря на существенные достижения в диагностике (применение скрининга) и лечения РМЖ, активно продолжаются научные поиски более эффективных методов ранней диагностики и лечения. Одним из, хорошо себя зарекомендовавших, направлений в индивидуализированном лечении РМЖ есть применение неoadьювантной полихимиотерапии (НПХТ) [1,2]. Неoadьювантная или предоперационная химиотерапия направлена на достижение регрессии первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфоузлах вследствие последовательного применения трех и более курсов. В случае развития полной морфологической регрессии опухоли и регионарных метастазов, отмечено повышение общей и безрецидивной пятилетней выживаемости, что было отчетливо доказано рядом рандомизированных исследований. Кроме этого, проведение курсов НПХТ позволяет определить чувствительность к химиопрепаратам *in vivo* [3] и таким путем повысить эффективность лечения.

К сожалению частота развития полной регрессии опухоли развивается в пределах 5-30% случаев в зависимости от качественного состава химиотерапии, количества курсов лечения, интенсивности и во многом от самой опухоли – рецепторного статуса, степени дифференцировки ее и др. [1,4,5]

Для решения местных задач – повышения операбельности опухоли или перевода ее более раннюю стадию с целью проведения органосохраняющего лечения достаточно и частичной регрессии опухолевого процесса, когда диаметр ее уменьшается более чем на 30%. Суммарно частичная и полная регрессия опухоли составляют положительный ответ опухоли, который по различным данным достигается в 40-70% случаев в процессе НПХТ. Менее результативной, но все же положительной реакцией на лечение является стабилизация процесса, когда нет существенных изменений со стороны опухоли, как в сторону роста, так и в сторону регрессии ее. Неблагоприятным результатом лечения является прогрессия опухоли во время лечения, когда, несмотря на проводимые

мероприятие отмечен существенный рост опухоли (более чем на 20% от первичного диаметра) или появление новых очагов на фоне химиотерапии. В таких случаях отменяют неэффективное лечение и назначают новое с подбором других препаратов.

Для увеличения числа случаев с частичной или полной регрессией включают различные методы усиления эффективности химиотерапии, так называемые модификаторы, которые обладают синергизмом с химиопрепаратами. Одним из перспективных методов лечения есть совместное применение химиотерапии с бисфосфонатами (БФ) [6,7].

**История вопроса.** Бисфосфонаты начали применять для лечения остеопороза уже в 60-х годах прошлого столетия. Механизм действия их основывается на структурной сходности с пирофосфатами, имитируя их структуру, БФ блокируют действие ряда ферментов и в частности функционирование остеокластов [8-9]. Остеокласты поглощают БФ, вследствие чего их активность снижается, развивается гибель в результате процессов апоптоза [10-11]. В конце 90-х годов наряду с лечением остеопороза активно разрабатываются методики применения БФ для лечения и профилактики костных метастазов у онкологических больных [12-23]. Различают два основных вида БФ – азот содержащие и азот несодержащие. Азот содержащие бисфосфонаты обладают более выраженным эффектом, чем безазотистые бисфосфонаты [9]. Это обусловлено тем, что они не усваиваются остеокластами и, таким образом, оказывают дополнительное действие. В частности, они ингибируют пути обмена мевалоната, блокируя фермент фамезил-дифосфат синтетазу, который разрушает специфический белок. Разрушение последнего приводит к накоплению аномалий в остеокластах, что ускоряет их апоптоз и приводит к дополнительному снижению эффекта резорбции кости. Антирезорбтивное действие разных аминобисфосфонатов возрастает именно в зависимости от способности препятствовать этому ферментному пути.

**Теоретическое и экспериментальное обоснование.**

Метастазы в кости являются одним из наиболее частых проявлений прогрессии РМЖ. Метастатические клетки в костях продуцируют факторы роста и цитокины. Они стимулируют рост метастатических очагов, оказывают влияние, так же, на остеобласты, которые освобождают

рецептор активатор фактора ядра – ключевого медиатора формирования остеокластов, их функционирования и жизнедеятельности, вследствие чего, происходит резорбция кости, освобождение значительного числа факторов роста из разрушенной костной ткани, которые являются хорошей питательной средой для роста прилегающих метастатических клеток [24-26]. Своего рода порочный круг. Назначение бисфосфонатов обеспечивает блокирование этого круга путем прямого действия на остеокласты и непрямого на опухолевые клетки.

В исследованиях Z-FAST, ZO-FAST, AZURE показано улучшение выживаемости в результате совместного применения бисфосфонатов с адьювантной химиотерапией или гормонотерапией а также при неoadьювантной химиотерапии [27-30]. Отмечено, что более выгодно такое лечение у постменопаузальных больных и в меньшей степени такая комбинация показывает преимущества в случае пациенток до 40 лет [20-22].

#### **Перспективы применения бисфосфонатов с химиотерапией**

Сегодня накоплены данные, которые свидетельствуют о том, что бисфосфонаты обладают прямым и непрямым противоопухолевым действием. Прямое действие состоит в ингибиции активности остеокластов, тем самым уменьшается лизис кости в зоне роста метастаза, а также снижение освобождения факторов роста и остеокинов, которые могли бы стимулировать рост метастаза. Непрямой эффект состоит в синергизме противоопухолевого действия бисфосфонатов вместе с цитостатиками. В экспериментальных исследованиях отчетливо показано, что назначение бисфосфонатов после проведение химиотерапии усиливает апоптоз опухоли и разрушение клеток [31]. На основании экспериментальных исследований целесообразно разрабатывать методики лечения, в которых строго после введения химиопрепаратов на следующий день назначаются азот содержащие бисфосфонаты. Таким образом, возможно, ожидать усиление эффекта лечения вследствие синергизма препаратов, усиления цитотоксического действия, его длительности, массивности.

**Преимущества неoadьювантной химиотерапии с бисфосфонатами.** Эмпирические исследования совместно применения неoadьювантной химиотерапии и БФ, в которых не учитывалась и не применялась строгая методика, последовательность назначения препаратов, а просто принимался во внимание тот факт, что пациентки параллельно применяли БФ для профилактики костных метастазов или лечения остеопороза. И тем не менее получены результаты в которых статистически значимо усилилась частота объективного эффекта – полных регрессий опухоли на 9,4% [32] и частичной регрессии на 15% в группе с бисфосфонатами.

**Заключение.** Представленные данные и результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии бисфосфонатов в случае применения с химиотерапией на результаты лечения РМЖ. В основе механизма синергизма действия бисфосфонатов лежит прямой и непрямым противоопухолевым эффектом. Требуются проспективные рандомизированные исследования, в которых будет изучен результат применения БФ последовательно с

химиотерапией, особенно в случае лечения трижды негативного РМЖ, и разработана методика, которую можно рекомендовать для включения в стандарты лечения больных РМЖ.

*Рецензент Д.мед. н, профессор Щепотин И.Б.*

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., Costa S.D., Eidtmann H., Fasching P.A., Gerber B., Eiermann W., Hilfrich J., Huober J., Jackisch C., Kaufmann M., Konnechny G.E., Dencert C., Nekljudova V., Mehta K., Loibl S. Definition and impact of pathologic response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. // *J Clin Oncol*, 2012, May 20 30 (15):1796-804.
2. O'Regan, R.M.; Von Roenn, J.H.; Carlson, R.W.; Malik, U.; Sparano, J.A.; Staradub, V., et al. Final results of a phase II trial of preoperative TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) in stage III breast cancer. // *Clin Breast Cancer*. 2005. p. 163-8.
3. Symmans, W.F.; Peintinger, F.; Hatzis, C.; Rajan, R.; Kuerer, H.; Valero, V., et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. // *J Clin Oncol*. 2007. p. 4414-22.
4. Stearns, V.; Singh, B.; Tsangaris, T.; Crawford, J.G.; Novielli, A.; Ellis, M.J., et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. // *Clin Cancer Res*. 2003. p. 124-33.
5. Colleoni, M.; Viale, G.; Zahrieh, D.; Pruneri, G.; Gentilini, O.; Veronesi, P., et al. Chemotherapy is more effective in patients with breast cancer not expressing steroid hormone receptors: a study of preoperative treatment. // *Clin Cancer Res*. 2004. p. 6622-8.
6. Winter M.C, Syddall S.P, Cross S.S, Evans C.A, Ingram C.E., Jolley I.J., et al. ANZAC: A Randomized Neoadjuvant Biomarker Study Investigating the Anti-Tumor Activity of the Addition of Zoledronic Acid to Chemotherapy in Breast Cancer. // *Cancer Res*. 2010; 70(24)
7. Kuerer, H.M.; Newman, L.A.; Smith, T.L.; Ames, F.C.; Hunt, K.K.; Dhingra, K., et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. // *J Clin Oncol*. 1999. p. 460-9.
8. Naidu, A.; Dechow, P.C.; Spears, R.; Wright, J.M.; Kessler, H.P.; Opperman, L.A. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008. p. 5-13.
9. Kimmel D.B. Mechanism of Action, Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. // *J Dent Res* 86, 2007: 1022-33.
10. Lipton A., Cook R.J., Major P., Smith M.R., Coleman R.E. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. // *Oncologist* 12(9), 2007: 1035-1043.
11. Nagy Z. Zoledronic acid (ZOMETA): a significant improvement in the bone metastases. // *Pathol Oncol Res* 11, 2005: 186-87.

12. Saad F. Zoledronic acid: past, present and future roles in cancer treatment. *Future Oncol* 1, 2005:149–59.
13. Avile's A., Nambo M.J., Neri N., Castae'eda C., Cleto S., et al. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma.//*Med Oncol* 24, 2007: 227–30.
14. Winter MC, Holen I, Coleman RE. Exploring the anti-tumour activity of bisphosphonates in early breast cancer.// *Cancer Treat Rev.* 2008 Aug;34(5):453-75.
15. Coleman R. Potential use of bisphosphonates in the prevention of metastases in early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 2007: S29–S35.
16. A.T. Stopeck, A. Lipton, J.J. Body, Steger G.G., Tonkin K., et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study.//*J Clin Oncol* 28, 2010: 5132–5139.
17. Gnant M.F.X., Mlineritsch B., Luschin-Ebengreuth G., Grampp S., Kaessmann H., et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group.// *J Clin Oncol* 25, 2007: 820–8.
18. Mystakidou K., Katsouda E., Parpa E., Kelekis A., Galanos A., et al. Randomized, open label, prospective study on the effect of zoledronic acid on the prevention of bone metastases in patients with recurrent solid tumors that did not present with bone metastases at baseline // *Med Oncol* 22, 2005: 195–201
19. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial.// *Lancet Oncol* 12, 2011: 631–41.
20. T. Leal, A. Tevaarwerk, R. Love, Stewart J., Binkley N., et al. Randomized trial of adjuvant zoledronic acid (ZA) in postmenopausal women with high-risk breast cancer. // *Clin Breast Cancer* , 2010: 471–476.
21. Yan T, Yin W, Zhou Q, Zhou L, Jiang Y, et al. The efficacy of zoledronic acid in breast cancer adjuvant therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. // *Eur J Cancer* 48(2), 2012: 187–95.
22. Gnant, M.; Mlineritsch, B.; Schippinger, W.; Luschin-Ebengreuth, G.; Postlberger, S.; Menzel, C., et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer; // *N Engl J Med.* 2009.p. 679-91.
23. Chlebowski RT, Col N. Bisphosphonates and breast cancer prevention.//*Anticancer Agents Med Chem.* 2012 Feb;12(2):144-50.
24. Santini D., Vincenzi B., Galluzzo S., Battistoni F., Rocci L., et al. Repeated intermittent low-dose therapy with zoledronic acid induces an early, sustained, and longlasting decrease of peripheral vascular endothelial growth factor levels in cancer patients.// *Clin Cancer Res* 13, 2007: 4482–6.
25. Rebecca A., M. Naughton, K. Trinkaus, Watson M., Ylagan L., et al. Effect of zoledronic acid on disseminated tumour cells in women with locally advanced breast cancer: an open label, randomised, phase 2 trial.// *Lancet Oncol*, 2010; 11: 421–28.
26. Tenta, R.; Tiblalex, D.; Sotiriou, E.; Lembessis, P.; Manoussakis, M.; Koutsilieris, M. Bone microenvironment-related growth factors modulate differentially the anticancer actions of zoledronic acid and doxorubicin on PC-3 prostate cancer cells;// *Prostate.* 2004. p. 120-31.
27. AZURE Investigators Breast-Cancer Adjuvant Therapy with Zoledronic Acid.// *N Engl J Med* 365, 2011: 1396–1405.
28. A.M. Brufsky, L.D. Bosserman, R.R. Caradonna, Haley B.B., Jones C.M., et al. Zoledronic Acid Effectively Prevents Aromatase Inhibitor–Associated Bone Loss in Postmenopausal Women with Early Breast Cancer Receiving Adjuvant Letrozole: Z-FAST Study 36-Month Follow-up Results.// *Clin Breast Cancer* , 2009:77–85.
29. H. Eidtmann, R. de Boer, N. Bundred, Llombart-Cussac A., Davidson N., et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study.// *Ann Oncol* 21, 2010: 2188–2194.
30. A. Llombart, A. Frassoldati, O. Paija, Sleeboom H.P., Jerusalem G., et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor–Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-Month Analysis of the E-ZO-FAST Trial.// *Clin Breast Cancer* 12(1), 2011: 40–48.
31. Ottewill, P.D.; Monkkonen, H.; Jones, M.; Lefley, D.V.; Coleman, R.E.; Holen, I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer;// *J Natl Cancer Inst.* 2008. p. 1167-78.
32. Chavez-Macgregor M, Brown E, Lei X, Litton J, Meric-Bernstram F, Mettendorf E, Hernandez L, Valero V, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Cancer. Bisphosphonates and pathologic complete response to taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. //2012 Jan 15;118(2):326-32. doi: 10.1002/cncr.26144. Epub 2011 May 16.

**ПИТАННЯ ПРО ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ  
БІСФОСФОНАТІВ В СКЛАДІ НЕОАДЮВАНТНОЇ  
ПОЛІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РМЗ**

Чешук В.Е.

Національний медичний університет  
імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна

**Резюме.** Метою статті було показати існуючі наукові дослідження, в яких вивчали результати сумісного застосування бісфосфонатів з хіміотерапією в комплексному лікуванні хворих на РМЗ,

Проведено аналіз результатів низки рандомізованих та ретроспективних досліджень в яких вивчали можливість синергізму в сумісному застосуванні даних груп препаратів. Ідея синергізму виникла на основі експериментальних досліджень на культурах пухлин. Також було проведено ряд досліджень адювантного застосування бісфосфонатів на фоні поліхіміотерапії, в яких було продемонстровано підсилення ефективності хіміотерапії та гормонотерапії

Встановлено, що відсутні достовірні дані на основі рандомізованих досліджень, про підвищення ефективності неоадювантної хіміотерапії разом з бісфосфонатами. Необхідність в таких дослідженнях є, і прогнозується в першу чергу отримання позитивних результатів в групі хворих на тричі негативний РМЗ, який особливо агресивно протікає.

**Ключові слова:** рак молочної залози, неоадювантна поліхіміотерапія, бісфосфонати.

**BISPHOSPHONATES AND NEOADJUVANT  
CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH BREAST  
CANCER**

V. Cheshuk

Bogomolets National Medical University,  
Kyiv, Ukraine

**Summary.** The purpose of article was to analyze different trials and to evaluate whether the use of bisphosphonates in complex with neoadjuvant chemotherapy breast cancer patients improve results.

The evaluation of randomize and experimental trials shows direct and indirect antitumor effect of bisphosphonates, which was completely connected with synergism of both group medications. Bisphosphonates improves survival breast cancer patients in different investigations of adjuvant gormonotherapy or chemotherapy. It is necessary to organize randomize trial in which neoadjuvant chemotherapy will be use with bisphosphonates, as was received in the experimental data. Moreover, the synergism of both group medications prognoses better survival in triple negative breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, bisphosphonates.