

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3

2011

*онкология, гематология
и радиология*

Тема номера:

К юбилею
Алексея Степановича БАРЧУКА

Биотерапия рака

Эффективные алгоритмы лечения
злокачественных опухолей

Обзор

Мезотелиома плевры
Эволюция лекарственной терапии
диссеминированного
колоректального рака

При неудаче VEGF*-таргетной терапии у пациентов с распространенным и/или метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР)

АФИНИТОР® – доказанная эффективность и безопасность¹⁻³

Терапия АФИНИТОРОМ пациентов с мПКР разных возрастных групп и всех групп прогноза по классификации MSKCC^{†1-3}:

- увеличивает медиану выживаемости
- без прогрессирования более чем в два раза
- достоверно снижает риск прогрессирования заболевания и/или смерти на 67%
- характеризуется хорошим профилем переносимости
- имеет простой и удобный режим приема (одна таблетка – один раз в день)

Регистрационный номер: ЛСР-002260/10 от 18.03.10.

АФИНИТОР® / AFINITOR®, КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Эверолимус. Таблетки 5 мг, 10 мг. **Показания.** Распространенный и/или метастатический почечно-клеточный рак при неэффективности антиангиогенной терапии. **Способ применения и дозы.** Препарат принимают по 10 мг один раз в сутки ежедневно в одно и то же время (предпочтительно утром) натощак или после небольшого количества пищи, не содержащей жира. Возможно изменение дозы при развитии тяжелых и/или труднопереносимых нежелательных явлений и/или при одновременном назначении с ингибиторами изофермента CYP3A4 и ингибиторами P-гликопротеина (P-ГП-насоса). У больных с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Child-Pugh) дозу Афинитора следует снизить до 5 мг в день. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к эверолимусу, другим производным рапамицина или любому из вспомогательных компонентов препарата. Выраженные нарушения функции печени (класс С по классификации Child-Pugh) (отсутствие данных по эффективности и безопасности). Беременность и период кормления грудью. Детский возраст и подростковый возраст до 18 лет (отсутствие данных по эффективности и переносимости). Следует избегать одновременного применения эверолимуса с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или индукторами P-ГП. **Предосторожности.** При применении Афинитора возможно развитие неинфекционного пневмонита (включая интерстициальную болезнь легких) тяжелого течения, редко со смертельным исходом. Неинфекционный пневмонит следует заподозрить при развитии неспецифических проявлений (гипоксия, плевральный выпот, кашель или одышка) и при исключении с помощью соответствующих диагностических исследований инфекционной, опухолевой и других причин таких проявлений. Развитие пневмонита может потребовать назначения глюкокортикостероидов и изменения дозы Афинитора. Возможно возникновение местных или системных бактериальных, грибковых, вирусных инфекций (в т.ч. пневмонии, аспергиллеза или кандидоза, реактивации гепатита В) тяжелого течения, иногда со смертельным исходом. Необходимо производить санацию инфекционных очагов до начала терапии Афинитором. Следует проявлять настороженность к возникновению симптомов бактериальной, вирусной и грибковой инфекции. При установлении диагноза глубокого микоза необходимо прервать лечение Афинитором и назначить соответствующее лечение. Возможно развитие реакций гиперчувствительности к эверолимусу и производным рапамицина. При появлении воспаления и изъязвлений слизистой оболочки ротовой полости, стоматита следует назначить местное лечение и не использовать средства гигиены, содержащие алкоголь или пероксида. До и в процессе терапии необходим контроль показателей функции почек, уровня глюкозы, количества клеток крови. Следует избегать использования живых вакцин. Женщинам детородного возраста необходимо применять контрацепцию во время и в течение 8 недель после окончания лечения. Препарат оказывает влияние на мужскую фертильность. **Взаимодействия.** Не применять с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, телитромицином) и с сильными ингибиторами P-ГП. С осторожностью назначать одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4 и/или P-ГП средней активности (в т.ч. эритромицином, верапамилом, дилтиаземом, флуконазолом, циклоспорином, ампренавиром, фосампренавиром, апрепитантом). Не назначать одновременно с сильными индукторами изофермента CYP3A4 или P-ГП (в т.ч. рифампицином, пифабутином); со зверобоем, карбамазепином, фенобарбиталом, фенитоном, фосовирензом, невирапином, дексаметазоном, преднизолоном, преднизолоном. Избегать одновременного приема препарата с грейпфрутовым соком, грейпфрутом и любой пищей, влияющей на изофермент CYP3A4 или P-ГП. **Побочное действие.** Очень часто (≥10%): инфекции, снижение аппетита, изменение вкусовых ощущений, головная боль, кашель, пневмонит, носовые кровотечения, одышка, стоматит, диарея, тошнота, сыпь, сухость кожи, зуд, поражение ногтей, повышенная утомляемость, астения, воспаление слизистых оболочек, периферические отеки, повышение температуры тела, снижение веса. Часто (≥1 до <10%): сахарный диабет, обострение сахарного диабета, дегидратация, бессонница, повышение АД, легочная эмболия, кровохарканье, сухость во рту, диспепсия, дисфагия, боли во рту, боли в животе, утренняя сыпь, ладонно-подошвенный синдром, эритема, артралгия, протеинурия, почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание в дневное время суток, боль в груди. Нечасто (<1%): истинная эритроцитарная алазия, впервые выявленный сахарный диабет, утрата вкусовой чувствительности, стойкая сердечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, медленное заживление ран, кровотечения различной локализации 1 степени тяжести. Отмечены случаи реактивации вирусного гепатита В. **Формы выпуска.** Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача.** Перед назначением препарата, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по медицинскому применению. Таблетки по 5 мг и 10 мг. По 10 таблеток в блистер. По 3, 6 или 9 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЭЙН АГ» ШВЕЙЦАРИЯ**

Литература: 1. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-456. 2. Escudier B, Ravaud A, Oudard S, et al; for the RECORD-1 Study Group. Phase-3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs placebo in metastatic renal cell carcinoma. 33rd ESMO Congress. September 12-16, 2008. Stockholm, Sweden. [Slide presentation] Abstract 720. 3. Kay A, Motzer R, Figlin R, et al. Updated data from a Phase 3 randomized trial of everolimus (RAD001) vs PBO in metastatic renal cell carcinoma. 2009 Genitourinary Cancers Symposium. February 26-28, 2009. Orlando, FL. Abstr № 278.

* VEGF = сосудисто-эндотелиальный фактор роста.

† MSKCC = шкала оценки факторов прогноза, разработанная Мемориальным онкологическим центром Слоуна-Кеттеринга.

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

ООО «Новartis Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, 82, стр. 2
тел. +7 (495) 967 1270, факс +7 (495) 967 1268
www.novartis.ru


АФИНИТОР®
(эверолимус) Таблетки

Эффективная
фармакотерапия.
Онкология, гематология
и радиология. 3/2011

**Генеральный директор
издательского дома
Группы компаний «Медфорум»**
А. СИНИЧКИН
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта
М. ЕРЕМИНА
(medin@webmed.ru)

Редакция журнала:
шеф-редактор
О. ПАРПАРА

медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА

пишущий редактор Н. ТОКАРЕВА

ответственный секретарь
И. РЕПИНА

корректоры Е. САМОЙЛОВА,
М. ПАНФИЛОВА

набор Е. ВИНОГРАДОВА

дизайнер Е. КУРБАСОВА

фотосъемка А. ШАНИН

подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

Редакционный совет:
М.Е. АБРАМОВ,

А.М. ГАРИН, А.К. ГОЛЕНКОВ,
В.А. ГОРБУНОВА, И.С. ДОЛГОПОЛОВ,
С.В. КОЗЛОВ, В.Б. МАТВЕЕВ,
Г.Л. МЕНТКЕВИЧ, И.В. ПОДДУБНАЯ,
П.Ю. ПОЛЯКОВ, В.В. ПТУШКИН,
Ю.С. СИДОРЕНКО, С.И. ТКАЧЕВ,
С.А. ТЮЛЯНДИН

**Издательский дом
Группы компаний «Медфорум»:**
127422, Москва,
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru
Тираж: 10 тыс. экз.

Издание зарегистрировано
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Любое воспроизведение
материалов и их фрагментов возможно только
с письменного разрешения редакции журнала.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов.

Содержание

Люди. События. Даты

Алексей Степанович БАРЧУК:
«Главные усилия должны быть направлены на раннюю диагностику
раковых заболеваний» 3

Проект «Онко-Дозор» расширяет географию 6

Медицинские новости 8

Опухоли органов дыхания

М.Б. БЫЧКОВ, С.А. БОЛЬШАКОВА, Ю.М. БЫЧКОВ
Мезотелиома плевры 10

Колоректальный рак

Н.С. БЕСОВА
Эволюция лекарственной терапии диссеминированного
колоректального рака. Химиотерапия 22

А.А. МЕЩЕРЯКОВ
Дифференцированное решение о назначении первой линии
химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки 28

Химиотерапия

И.С. БАЗИН, М.А. СОЛОВЬЯНЕНКО,
Р.Ю. НАСЫРОВА, Д.В. ПОДЛУЖНЫЙ,
Л.А. КОСТЯКОВА, А.М. ГАРИН
Лекарственная терапия в современном лечении рака
поджелудочной железы 30

Биотерапия рака

В.И. БОРИСОВ
Гепатоцеллюлярный рак печени.
Современные методы диагностики и лечения 36

С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ
Состояние проблемы последовательного применения
таргетных препаратов при метастазах рака почки 44

Н.Н. СЕМЕНОВ
Клиническая эффективность Афинитора® (эверолимус)
при раке почки и других злокачественных опухолях 47

А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, М.Е. АБРАМОВ
Современные аспекты применения Сутента в онкологической практике 52

Медицинский форум

Учреждена Всероссийская премия
в области онкологии In Vita Veritas 55

Иммунология гемопоэза:
фундаментальная наука с практическим выходом в медицину 56

Хирургия: в рамках мультидисциплинарного подхода 59

Список литературы 62



Люди ■ События ■ Даты

Актуальное интервью





А.С. БАРЧУК: «Главные усилия должны быть направлены на раннюю диагностику раковых заболеваний»

Четырнадцатого сентября 2011 г. главному специалисту по онкологии Северо-Западного федерального округа, главному онкологу Комитета здравоохранения Администрации Санкт-Петербурга, руководителю торакального отделения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, доктору медицинских наук, заслуженному врачу России, профессору Алексею Степановичу БАРЧУКУ исполняется 75 лет. В беседе с нашим корреспондентом Алексей Степанович рассказал о ситуации, связанной с онкологической заболеваемостью в Северо-Западном федеральном округе России и Санкт-Петербурге, а также о методах профилактики и терапии онкологических заболеваний.

– Алексей Степанович, еще в 2006 г. на совещании главных врачей онкологических учреждений Северо-Западного федерального округа в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Вы сказали: «На сегодня проблема онкологической заболеваемости стоит крайне остро в Северо-Западном федеральном округе». Санкт-Петербург устойчиво занимает первые места в России по числу онкологических заболеваний. Сколько раковых больных сейчас состоит на учете?

– Действительно, Санкт-Петербург занимает одно из первых мест в России по числу онкологических заболеваний. В настоящее время ежегодно регистрируется около 19 тысяч новых случаев рака. В то же время нельзя не отметить: наш

город лидирует и по профилактике, и по раннему выявлению онкологических болезней. У петербургских онкологов на диспансерном учете стоят свыше 110 тысяч онкологических больных. При этом более половины этих пациентов – лица, перенесшие операцию 5 и более лет назад. По этому показателю Санкт-Петербург вот уже несколько лет занимает первое место в России. Это свидетельствует о том, что наша онкологическая служба, хотя и не лишена недостатков, тем не менее добивается хороших результатов лечения больных.

– А какова сегодня ситуация с онкологической заболеваемостью в Северо-западном регионе?

– Если говорить об онкологической заболеваемости по Северо-

Западному федеральному округу в целом, то и здесь ситуация, к сожалению, остается неблагоприятной. Наряду с Санкт-Петербургом высокие показатели заболеваемости отмечаются и в Новгородской области. Почему это именно так, к сожалению, пока не может объяснить ни один специалист.

– Действуют ли в регионе какие-либо онкологические программы, есть ли программы скрининга онкозаболеваний?

– Безусловно, да. Запущены, например, программы скрининга рака шейки матки и рака молочной железы. Пока эти программы охватывают не весь регион, но, можно сказать, уже набирают обороты. Надеемся, что в ближайшее время их результаты скажутся на повышении



Актуальное интервью

числа выявленных раковых заболеваний на ранних стадиях.

Кстати, уже действующие скрининговые программы по выявлению рака предстательной железы дали положительные результаты: удалось диагностировать заболевание у статистически большего количества больных, чем до запуска программы, а также возросло число больных, у которых диагностирован рак предстательной железы на ранних стадиях. Впрочем, с ранним выявлением рака предстательной железы не все так однозначно. В целом мы согласны с той частью резолюции Американской ассоциации клинических онкологов, в которой утверждается, что после 70 лет скрининговая программа выявления рака простаты «представляется неоправданной», потому что рак предстательной железы у пожилых мужчин имеет достаточно длительное течение, и в этой возрастной группе это забо-

левание редко является причиной смерти.

– Какие виды рака сейчас наиболее распространены? Есть ли в этом отношении своя специфика у вашего региона?

– Структура распространенности онкологических заболеваний меняется: одно время на первом месте был рак желудка, потом рак легких. Сейчас в Москве и Санкт-Петербурге среди мужчин самую большую долю имеет рак простаты, а среди женщин – рак молочной железы. То же можно сказать и о ситуации во всем Северо-Западном федеральном округе.

Северо-западный экономический регион России – один из наиболее промышленно развитых и населенных районов страны. Рост онкологической заболеваемости, возможно, обусловлен сложной экологической и демографической ситуацией, сложившейся в регионе. В этой связи очевидно, что наши основные усилия должны быть направлены на раннюю диагностику рака. Пока же значительная доля финансовых средств, выделяемых онкологической службе региона, уходит на лечение больных, в частности, лекарственное обеспечение, в то время как на профилактику средств не хватает.

В идеале нам следовало бы брать пример с Финляндии, Швеции и Норвегии: там женщины после 45 лет один раз в два года, а некоторые и один раз в год делают маммографию. Эта процедура должна быть обязательной, как визиты к стоматологу.

Беспокоит меня как главного специалиста и высокая стоимость таргетных препаратов, которые (во всяком случае, некоторые из них, например, бевацизумаб) показали достаточно высокую эффективность в лечении рака молочной железы, колоректального рака... В настоящее время серьезные клинические интерес представляют работы в том числе и специалистов нашего института, свидетельствующие об эффективности таргетных пре-

паратов при раке легкого, который, как известно, в структуре онкозаболеваний занимает второе место. Но высокая стоимость этих лекарственных средств не позволяет применять их во всех случаях, когда для этого имеются показания.

– Алексей Степанович, Вы возглавляете торакальное отделение НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Расскажите, пожалуйста, о работе вашего института.

– Наш институт решает те же проблемы и задачи, что и любое другое онкологическое клиническое учреждение. В частности, в институте действует программа модернизации. Так, уже подготовлены материалы и научно-технические обоснования расширения института и некоторые изменения его структуры – создание новых клинических подразделений, которые, в частности, планируются как самостоятельные; формирование урологического отделения. В планах – расширение возможностей нашего НИИ за счет создания дополнительных клинических площадей, строительство пансионата и другие мероприятия. Это необходимо для развития института. Как мне кажется, руководство института делает все необходимое для того, чтобы эта программа была выполнена.

– А как обстоят дела с противораковыми вакцинами, над которыми работают в вашем институте?

– Эта работа продолжается. Сегодня говорить о конкретных реальных результатах еще рано. Тем не менее, на мой взгляд, это уникальное направление имеет хорошие перспективы. В первую очередь вакцина испытывается при таких опухолях, как меланома, рак почки. Уже есть отдельные наблюдения, которые свидетельствуют о необходимости расширения этого раздела онкологии. Но подчеркиваю, о конкретных результатах сегодня говорить преждевременно.

– Алексей Степанович, расскажите, пожалуйста, и об отделении,

Справка

Алексей Степанович Барчук родился в селе Волковьяны Хелмского уезда Люблинского воеводства Польши (14 сентября 1926 г.).

В 1960 г. окончил 1-й Ленинградский медицинский институт имени академика И.П. Павлова. Начал трудовую деятельность в районной больнице Железнодорожного района Калининградской области. С 1961 г. работает в НИИ онкологии имени профессора Н.Н. Петрова, начинал научным сотрудником 2-го хирургического отделения. С 1989 г. – руководитель отделения торакальной онкологии и эндоскопической хирургии, главный онколог Ленинграда. С 2003 г. – главный специалист по онкологии Северо-Западного федерального округа.

А.С. Барчук участвовал в разработке техники и методики хирургического и консервативного методов лечения меланомы кожи, опухолей головы и шеи. Разрабатывал методы диагностики и лечения рака легкого, алгоритм лечения больных с опухолями трахеи и крупных бронхов. Активно занимается научной, общественной, социальной работой, направленной на совершенствование онкологической службы в России.



Актуальное интервью

которым Вы непосредственно руководите.

– Работа торакального отделения направлена в первую очередь на совершенствование лечения и диагностики рака легкого. При этом

зволит решить многие из стоящих перед нами задач.

– И врачи, и общественность часто критикуют условия оказания паллиативной помощи онкобольным

У петербургских онкологов на диспансерном учете стоят свыше 110 тысяч онкологических больных. При этом более половины этих пациентов – лица, перенесшие операцию 5 и более лет назад. По этому показателю Санкт-Петербург вот уже несколько лет занимает первое место в России.

ведутся, я бы сказал, уникальные исследования (совместно с канадскими специалистами) по разработке новых принципов скрининга рака этой локализации.

Наше магистральное направление – это разработка новых хирургических подходов: органосберегающие, бронхопластические операции. Кроме того, мы продолжаем активно разрабатывать комбинированные методы лечения. Сегодня это использование адъювантной химиотерапии, которая уже доказала несомненную эффективность при лечении рака легкого, опухоли средостения и рака пищевода. К слову, в нашем институте проводятся уникальные операции – хирургическое лечение рака верхней трети грудного отдела и шейного отдела пищевода. Как известно, в целом мире и тем более в России к операциям такого рода относятся с большой осторожностью.

В нашем подразделении начато еще одно интересное и уникальное исследование – комбинированное лечение мезотелиомы плевры. С учетом гистологических и иммуногенетических особенностей этой опухоли разрабатываются новые хирургические подходы, которые сочетаются с лекарственной терапией. Как видите, планов громадье. Надеемся, что кадровый потенциал нашего отделения по-

(возможность получения адекватного обезбоживания, отсутствие хосписов и пр.). Действительно ли эта проблема стоит так остро?

– Этот вопрос, безусловно, заслуживает самого серьезного внимания всего нашего общества. Кстати, именно Санкт-Петербург стал пионером создания и развития системы хосписов в России. Сейчас в нашем городе действует целая система хосписов. Город имеет более 200 хосписных коек, что в целом соответствует европейским стандартам.

К тому же мы активно разрабатывали функциональные системы амбулаторных хосписов. В них пациентам оказывается необходимая помощь, в том числе обезбоживание. Однако, к сожалению, все еще приходится говорить о том, что в этой работе у нас имеются определенные организационные затруднения – в первую очередь это жесткие правила органов наркоконтроля по выписке обезболивающих препаратов, в частности, морфина, при борьбе с болевым синдромом у амбулаторных больных. Так что при выраженном болевом синдроме я считаю целесообразным таких больных госпитализировать в хоспис.

Хосписы нашего города отличаются современными условиями пребывания пациентов, там проблемы

борьбы с болью решаются достаточно эффективно.

Что касается амбулаторных больных, конечно, здесь имеются и другие проблемы. Например, пациенты зачастую отказываются от социального пакета, а по этому пакету они могли бы получить не только обезболивающие инъекции, но и другие современные препараты.

Так что ситуация с оказанием паллиативной помощи онкологическим больным в нашем городе лучше, чем в других регионах, но некоторые проблемы остаются. Уверен: об этом надо говорить, писать. А тем органам, которые контролируют онкологов, выписывающих наркосодержащие препараты, возможно, стоит более пристальное внимание обратить на наркобароним, имеющих шокирующие возможности получать наркотики отнюдь не медицинскими путями.

– Алексей Степанович, а как обстоят дела со строительством новых онкологических учреждений в вашем регионе и Санкт-Петербурге?

– В начале апреля в поселке Песочный (Курортный район Санкт-Петербурга) открылся Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи. Город вложил в его строительство 6 млрд 800 млн рублей. Только на приобретение оборудования потрачено 4 млрд 300 млн. Это единственное учреждение на северо-западе России, где будут проводиться диагностика и лечение всех видов онкологических заболеваний на самом современном уровне. ☺

Редколлегия и читатели журнала «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология» сердечно поздравляют Алексея Степановича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых свершений, долгих лет плодотворной творческой деятельности.



Проект «Онко-Дозор» расширяет географию

Программа повышения доступности диагностики и лечения онкологических заболеваний «Онко-Дозор» теперь реализуется в Ивановской области и Республике Татарстан.

Скрининговые проекты стартовали в 2008 г. по инициативе НП «Равное право на жизнь» – всероссийской онкологической социальной программы, которая объединяет усилия врачей, представителей государственной власти и самого общества. «Равное право на жизнь» всегда помогает участникам акции «Онко-Дозор» бороться с недугом. Мониторинг лечебного процесса осуществляется ведущими экспертами федеральных центров, которые работают в самом тесном взаимодействии с региональными онкологами. Это принципиально отличает «Онко-Дозор» от других акций по ранней диагностике, – заявил исполнительный директор НП «Равное право на жизнь» Дмитрий БОРИСОВ. – Мы реализуем проект «Онко-Дозор» во многих российских регионах и везде подчеркиваем, что помимо выявления на ранней стадии другим важным моментом в борьбе с таким заболеванием, как рак, является доступность лечения. От эффективности и доступности лечения напрямую зависит жизнь человека».

Ивановская область: итоги акции «Онко-Дозор» по диагностике рака молочной железы

За три недели скрининга, который проходил в медицинских учреждениях региона с 16

апреля по 7 мая, были обследованы 1068 человек. По итогам скрининга у 366 женщин обнаружены доброкачественные образования молочных желез (фиброзно-кистозная мастопатия, фибромы и фиброаденомы), обследование 645 участниц акции не выявило никакой патологии. У 57 женщин исследования показали подозрение на рак молочной железы. Они сейчас находятся на дообследовании. Одна из пациенток уже прооперирована, вторая готовится к операции.

Акция «Онко-Дозор» подготовлена и проведена НП «Равное право на жизнь» совместно с Правительством и Департаментом здравоохранения Ивановской области, Ивановским городским управлением здравоохранения, Ивановским областным онкологическим диспансером и программой «Здоровье с Еленой Малышевой» на Первом канале. Все мероприятия курировались первым заместителем руководителя фракции «Единая Россия» в Государственной Думе ФС РФ, членом Комитета Госдумы по охране здоровья Татьяной ЯКОВЛЕВОЙ. «Скрининговый проект в Ивановской области можно считать наглядным примером реализации одного из приоритетных направлений процесса модернизации здравоохранения – профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний», – считает Татьяна Яковлева.

В этом году в регионе запущена «Программа модернизации здравоохранения Ивановской области на 2011–2012 гг.», которая в том числе направлена на раннее выявление рака, снижение смертности и инвалидности от онкологических заболеваний. «За два года мы рассчитываем существенно улучшить своевременную диагностику опухолевых заболеваний с 44 до 50%, также за счет внедрения современных методов лечения снизить смертность на 2% в год», – сообщила первый заместитель председателя Правительства Ивановской области Ольга ХАСБУЛАТОВА.

В скрининге по раку молочной железы приняли участие специалисты Ивановского областного диспансера, онкологи областной больницы и ЛПУ. Женщины старше 40 лет проходили ультразвуковое обследование, пациенткам старше 45 проводилась маммография. «Онко-Дозор» проходил сразу в нескольких медицинских учреждениях: в Областном онкологическом диспансере, в поликлиниках городских больниц № 2, № 3, № 4 и № 7, в поликлиниках центральных районных больниц городов Шуя, Фурманов, Тейково, а также в больнице городского округа Киешма. Важнейшей составляющей данного проекта является усовершенствование механизма взаимодействия первичной врачебной сети и онкологической службы. «Акция «Онко-Дозор» – это мероприятия, которые наш диспансер проводил в дополнение к ежедневной диагностической и лечебной работе, – комментирует результаты исследований главный врач Ивановского областного онкологического диспансера



Скрининговые программы

Владимир КОЗЛОВ. – Безусловно, широкое оповещение и упрощенная процедура записи на диагностику способствовали привлечению в ЛПУ жительниц области, входящих в группу риска. Наша область сделала еще один шаг к победе над онкобоязней».

Республика Татарстан: впервые в России скрининг сразу по четырем видам рака

С 20 июня по 29 июля в Казани пройдет акция «Онко-Дозор» по ранней диагностике злокачественных новообразований. Массовое бесплатное обследование организовано Некоммерческим партнерством «Равное право на жизнь» при поддержке Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Республиканского клинического онкологического диспансера, межрегионального общественного движения «Движение против рака» и программы «Здоровье с Еленой Малышевой» на Первом канале.

В рамках акции «Онко-Дозор» предусмотрено проведение скринингового исследования с участием женского населения Республики Татарстан в возрасте 50 лет и старше. Цель скринингового исследования – раннее выявление предраковых и онкологических заболеваний молочной железы, толстой и прямой кишки, кожи и шейки матки на базе четырех лечебно-профилактических учреждений Республики Татарстан: РКОД МЗ РТ, поликлиники № 3 РКОД МЗ РТ в г. Альметьевск, ЦРБ Тетюшского района, поликлиники профилактической медицины «Весна».

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Татарстан в 2010 г. лидировали рак молочной железы (12,6%), колоректальный рак (11,5%), рак кожи (10,9%). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения рак молочной железы, колоректальный рак, рак кожи и рак шейки матки составляют 52,1%.

«Наш регион участвует в реализации Национальной онкологической программы, – комментирует министр здравоохранения Республики Татарстан Айрат ФАРРАХОВ, – и Правительство Татарстана активно поддерживает организацию скрининговых программ по раннему выявлению онкологических заболеваний, внедрению высоких технологий в диагностике и лечении рака».

В реализации «Онко-Дозора» принимают участие специалисты Республиканского клинического онкологического диспансера. «Впервые у нас в стране в рамках данного проекта будут сведены воедино все скрининговые технологии выявления злокачественных новообразований у женщин. Ранее они были апробированы в отдельности и доказали свою эффективность. А сейчас пациент получит возможность единой программы пройти всю технологическую

цепочку скрининговых мероприятий, нацеленных на раннее выявление злокачественных новообразований, составляющих более половины всех злокачественных опухолей, – говорит Рустем ХАСАНОВ, главный врач Республиканского клинического онкологического диспансера Министерства здравоохранения Республики Татарстан. – Важнейшей составляющей проекта «Онко-Дозор» является отработка процедур диагностики рака с применением простых и безопасных методик обследования. Сегодня необходимо внедрять новые методологические подходы в борьбе с онкологическими заболеваниями, ведь на сегодняшний день рак остается одной из главных причин преждевременной смертности».

*По материалам агентства
AG Loyalty*

Справка

Некоммерческое партнерство «Равное право на жизнь»

Организация была создана в 2006 г. по инициативе ведущих онкологов страны. Ее цель – привлечение внимания всех слоев российского общества к решению проблем, связанных с профилактикой, диагностикой и лечением онкологических заболеваний. Главной идеей программы «Равное право на жизнь» является обеспечение равенства прав российских больных и российских врачей-онкологов на информацию о передовых достижениях в мировой онкологии, а также равных возможностей использования самых современных методов диагностики и лечения онкологических заболеваний. Программа предусматривает ряд мероприятий для жителей России. НП «Равное право на жизнь» стало одним из инициаторов создания общественной организации «Движение против рака», программы скрининга и ранней диагностики рака и мониторинга лечения «Онко-Дозор», а также молодежного проекта профилактики онкологических заболеваний «Школа Онко-Дозора». Некоммерческое партнерство «Равное право на жизнь» реализует свою программу в 106 городах РФ.

Проект «Онко-Дозор»

«Онко-Дозор» – программа повышения доступности диагностики и лечения онкологических заболеваний, которая включает в себя раннюю диагностику и последующую маршрутизацию пациента на всех этапах лечения. В случае постановки диагноза «рак» пациент имеет возможность получить профессиональную помощь и поддержку от лучших врачей-онкологов, экспертов федеральных центров и психологов. В рамках проекта обеспечивается своевременное лечение с использованием самых современных технологий.



47-й ежегодный конгресс ASCO: компания «Рош» демонстрирует новые данные по терапии рака кожи, легкого и яичников

Компания Рош (SIX: RO, ROG; OTCQX: RHHBY) объявила о том, что на 47-м ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) (3–7 июня, Чикаго) были представлены данные, демонстрирующие новые персонализированные подходы к терапии больных раком кожи и раком легкого, а также новые данные относительно эффективности Авастина при раке яичников. Противоопухолевым препаратам «Рош» и Genentech было посвящено порядка 300 рефератов, касающихся лечения более 30 различных онкологических заболеваний.

Глава международного направления по разработке лекарственных препаратов и главный исполнительный директор по медицине компании «Рош» доктор Хал БАРРОН комментирует: «Нашей целью является разработка противоопухолевых лекарственных средств, которые способны в некоторой степени повысить качество лечения. Частью этой стратегии является разработка препаратов, наиболее соответствующих терапии определенной опухоли у конкретного пациента. Наши данные, которые были представлены на ASCO, демонстрируют, что мы добились

существенных успехов в обеспечении персонализированной медицины».

На конгрессе были представлены следующие важнейшие результаты исследований.

■ Вемурафениб (RG7204/PLX4032): впервые были представлены результаты клинического исследования III фазы (BRIM3) по применению вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой с мутацией гена BRAF, ранее не получавших лечения. Кроме того, были представлены обновленные данные исследования II фазы (BRIM2).

- Тарцева (эрлотиниб): важные новые данные исследования EURTAC, первого исследования III фазы по оценке эффективности Тарцевы по сравнению с химиотерапией в первой линии терапии у западной популяции пациентов с распространенным раком легкого (НМРЛ) с наличием EGFR-активирующих мутаций.
- MetMAb: данные рандомизированного исследования II фазы по сравнению комбинации MetMAb и Тарцевы с комбинацией плацебо и Тарцевы в терапии больных распространенным НМРЛ с высоким или низким уровнем экспрессии Met-рецептора (положительный или отрицательный результат).
- Авастин: впервые представлены результаты исследования III фазы (OCEANS) по изучению Авастина в терапии рака яичников после прогрессирования заболевания при применении химиотерапии на основе препаратов платины. Кроме того, был представлен вновь проведенный анализ результатов исследования III фазы ICON7 у пациенток с впервые выявленным раком яичников и неблагоприятным прогнозом заболевания.

P.S. Через несколько дней после завершения работы ASCO поступила информация о том, что Еврокомиссия расширила существующие показания к применению препарата Авастин (бевацизумаб) при метастатическом раке молочной железы, включив в них комбинацию с Кселодой (капецитабин).

NB

Компания «Рош» подала заявку в Европейское медицинское агентство (EMA) на расширение существующих показаний к применению Тарцевы в Евросоюзе с включением в них первой линии терапии больных распространенным НМРЛ с мутациями EGFR.

Продолжается обсуждение с Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) заявки на использование сопутствующего диагностического теста для выявления пациентов с мутациями EGFR, которые являются подходящими кандидатами для лечения Тарцевой.

Тарцева представляет собой доказанный и признанный метод лечения распространенного рака легкого после применения химиотерапии на основе препаратов платины. Тарцева – это единственный ингибитор EGFR, одобренный как EMA (European Medicines Agency), так и FDA для применения у пациентов с распространенным или метастатическим НМРЛ, независимо от мутационного статуса EGFR (наличие или отсутствие мутации EGFR), сразу после первой линии химиотерапии с целью сохранения контроля над заболеванием (поддерживающая терапия) или при прогрессировании заболевания после одного или более курсов химиотерапии (вторая или третья линия). Профиль безопасности и эффективность Тарцевы хорошо изучены на основании данных клинических исследований и применения у более чем 400 000 пациентов во всем мире.



Фармкомпании

Не так давно Еврокомиссия подтвердила разрешение на применение Авастина в комбинации с химиотерапией на основе паклитаксела в качестве терапии первой линии у больных метастатическим раком молочной железы. Новое показание является еще одним вариантом первой линии терапии больных, которым

не подходят другие типы химиотерапии (таксаны или антрациклины).

Расширение показаний основано на результатах исследования III фазы RIBBON-1, которое показало существенное увеличение периода выживаемости без прогрессирования у пациенток с МРМЖ при применении Авасти-

на в комбинации с капецитабином в сравнении с пациентками, получавшими монотерапию капецитабином. Нежелательные явления в исследовании RIBBON-1 были сопоставимы с наблюдавшимися ранее в предшествующих базовых исследованиях по применению Авастина при различных видах опухолей. ☺

Препарат ZYTIGA™ (абиратерона ацетат) одобрен FDA для лечения метастатического рака предстательной железы

В США одобрено первое пероральное средство для лечения метастатического рака предстательной железы, применяемое 1 раз в день, способное подавлять все три источника продукции андрогенов.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило применение препарата ZYTIGA™ (абиратерона ацетат) в качестве перорального средства, используемого 1 раз в сутки в комбинации с преднизолоном, для лечения пациентов с кастрат-резистентным метастатическим раком предстательной железы, ранее получавших химиотерапию, включавшую доцетаксел.

Андрогены, ответственные за развитие и поддержание мужских половых признаков, при раке предстательной железы могут способствовать росту опухоли. Андрогены образуются преимущественно в яичках и надпочечниках; у пациентов с раком простаты дополнительным источником андрогенов является опухолевая ткань. ZYTIGA™ – пероральный ингибитор биосинтеза андрогенов, действующий посредством подавления ферментного комплекса CYP17, необходимого для образования андрогенов во всех трех источниках.

«Одобрение FDA предоставляет новые возможности в терапии метастатического рака предстательной железы, – заявил доктор Говард ШЕР, руководитель

Онкологической службы мочеполовых органов, Центр Синди Киммела по лечению онкозаболеваний мочевых органов и предстательной железы при Мемориале Слоана-Кеттеринга, и один из ведущих исследователей в клиническом исследовании III фазы. – Как клиницист я считаю, что благодаря профилю эффективности и безопасности препарата, а также пероральной форме для приема 1 раз в день абиратерона ацетат может удовлетворить потребность в дополнительных возможностях терапии для пациентов, страдающих этим серьезным заболеванием».

«В исследовании III фазы лечение препаратом ZYTIGA™ с преднизолоном показало значительное увеличение медианы выживаемости по сравнению с приемом плацебо и преднизолона, – отметил профессор, доктор Йохан С. де БОНО, FRCP (Fellow of the Royal College of Physicians – член Королевского колледжа врачей), магистр естественных наук, доктор философии, сотрудник Института исследований рака и Королевского трастового фонда Марсден (National Health Service – Национальная служба здравоохранения). – Это знаменательный день для мужчин с раком

предстательной железы, и я считаю, что ZYTIGA™ будет необходимым средством в клинической практике».

Результаты базового рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового исследования III фазы показали, что лечение препаратом ZYTIGA™ в комбинации с преднизолоном приводило к уменьшению риска смерти на 35% и увеличению медианы выживаемости на 3,9 мес. (14,8 мес. в сравнении с 10,9 мес. при приеме плацебо и преднизолона: отношение рисков (ОР) = 0,646, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) = 0,543–0,768, $p < 0,0001$). В обновленном анализе результаты соответствовали полученным при промежуточном анализе, и различие между группами по медиане выживаемости составило 4,6 мес. (15,8 и 11,2 мес., ОР = 0,74).

В клиническом исследовании наиболее часто (5% и более) наблюдались следующие неблагоприятные реакции: отечность или дискомфорт в суставах, гипокалиемия, отеки, чувство дискомфорта в мышцах, приливы, диарея, инфекции мочевых путей, кашель, артериальная гипертензия, аритмия, учащенное мочеиспускание, никтурия, диспепсия и инфекции верхних дыхательных путей. ☺



¹ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН;

² ФГУ «РНЦРР»
Минздрав-
соцразвития
России

Мезотелиома плевры

Д. м. н., проф. М.Б. БЫЧКОВ¹, С.А. БОЛЬШАКОВА²,
К. м. н. Ю.М. БЫЧКОВ²

В статье представлена информация относительно современного состояния проблемы лечения мезотелиомы плевры, описана роль хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, а также рассмотрены вопросы индивидуализации лечения заболевания и использования таргетных препаратов.

Эпидемиология и этиология

Мезотелиома плевры (МП) – злокачественная агрессивно растущая опухоль, которая возникает при трансформации мезотелиальных клеток или аденокарциномы легкого. Первый случай злокачественной мезотелиомы был зарегистрирован в 1947 г. В 1960 г. J. Wagner и соавт. опубликовали данные об эпидемии злокачественной мезотелиомы среди шахтеров и впервые продемонстрировали взаимосвязь между временем контакта с асбестом и развитием этого заболевания. Продолжающийся рост уровня заболеваемости связан с широким использованием асбеста в прошлом веке (асбест довольно часто использовался в кораблестроении и строительстве, особенно в период с 1940 по 1979 г. в США и Европе, так как он обладает огнестойкими свойствами) [5]. В среднем латентный период от момента начала экспозиции и до постановки диагноза составляет 30 лет, этот период может варьировать от 20 до 50 лет [26], поэтому можно предположить, что уровень смертности от злокачественной мезотелиомы будет увеличиваться. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины, в соотношении 6:1 [1].

В мире добывают три основных типа асбестовых волокон: хризотил наиболее часто встречается в Канаде, России, Китае и Зимбабве; кроцидолит (голубой асбест) добывается в Южной Африке и Австралии; амозит (коричневый асбест) встре-

чается обычно только в Южной Африке. Способность этих волокон вызывать развитие мезотелиомы плевры зависит от их физических характеристик, связанных с соотношением длины волокна к его диаметру: чем больше величина этого соотношения, тем выше канцерогенные характеристики этого минерала. Кроцидолит в 10 раз опаснее амозита, который, в свою очередь, в 10 раз опаснее хризотила [3, 4].

Механизм асбестового канцерогенеза еще не изучен до конца. В недавних исследованиях была продемонстрирована критическая роль фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и NF- κ B-сигнала в процессе ответа мезотелиальных клеток человека на воздействие асбеста [5]. К другим факторам, участвующим в асбестовом канцерогенезе и развитии злокачественной мезотелиомы, относятся: трансформирующий фактор роста β (TGF- β), участвующий в стимуляции роста опухоли; тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который, возможно, регулирует пролиферацию клеток злокачественной мезотелиомы; инсулиноподобный фактор роста (IGF), влияющий на пролиферацию опухоли и процессы миграции клеток [6]; интерлейкины IL-6 и IL-8, которые способствуют росту опухоли и развитию капиллярной сети [7]; сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который также влияет на процессы опухолевого ангиогенеза [8]; и фактор роста гепатоцитов (HGF), стимулирующий мигра-

цию клеток мезотелиомы и отвечающий за процессы опухолевой инвазии [9]. Роль этих факторов в развитии злокачественной мезотелиомы уточняется.

При мезотелиомах наблюдаются типичные хромосомные альтерации, которые включают потерю участка (p) короткого плеча хромосом 1, 3 и 9, длинного плеча хромосом 6, 13 и 15 [10]. Кроме того, часто отмечается потеря целой копии хромосомы 4 или 22. Многие хромосомные изменения могут возникать в tandem в данной опухоли, что позволяет предположить многоступенчатый характер патогенетического процесса. Для мезотелиомы характерна потеря генов опухолевой супрессии, например, CDKN2A/ARF и CDKN2B, локализирующихся на участке 9p21, и NF2 – на участке 22q12. Ген CDKN2A/ARF кодирует процессы опухолевой супрессии p16(INK4a) и p14(ARF), являясь составляющими pRb и p53 клеточного регуляторного цикла соответственно. Ген CDKN2B кодирует процессы опухолевой супрессии p15(INK4b) – другого блокатора клеточного цикла. Делеция CDKN2A/ARF и CDKN2B выявляется в 50–80% мезотелиом, потеря экспрессии p16(INK4a) выявлена в 100% случаев (12 из 12) мезотелиом при проведении иммуногистохимического анализа [11]. Делеция CDKN2A/ARF локуса ослабляет как pRb-, так и p53-пути опухолевой супрессии.

Мутации NF2 определяются приблизительно в 50% мезотелиом [12]. Они могут влиять на патогенез мезотелиомы путем усиления процессов пролиферации и инвазии опухолевых клеток. Потеря NF2 также неблагоприятно воздействует на фокусную адгезию киназ (FAK) – ключевого компонента клеточного пути, влияющего на процессы миграции и инвазии [13].



Существуют другие этиологические факторы (помимо контакта с асбестом), влияющие на развитие злокачественной мезотелиомы. Например, минерал эрионит [26, 27, 29, 14, 15, 16], обезьяноподобный вирус SV-40 ассоциируются с развитием злокачественной мезотелиомы [17, 18]. Наиболее вероятным путем поступления вируса в организм является введение поливакцины, выпускавшейся с 1955 по 1978 г. [19]. Анализ клеток злокачественной мезотелиомы человека показал, что последовательность оснований SV-40 присутствует в опухолевых клетках, чего не наблюдается в соседних нормальных тканях мезотелия [2, 20, 21]. SV-40 продуцирует два белка-онкогена: большой T- и малый t-антигены. При изучении биопсированных тканей злокачественной мезотелиомы человека было выявлено, что большой T-антиген (Tag) присоединяется и ингибирует белки опухолевой супрессии p53 и pRb, что стимулирует процессы канцерогенеза. Другими словами, присоединение Tag к p53, p300, pRb, с одной стороны, инактивирует процессы опухолевой супрессии, с другой – комплекс Tag-p53-p300-pRb обладает своей собственной онкогенной активностью посредством активации IGF-1/IGFR-пути. Малый t-антиген (tag) ингибирует клеточную фосфатазу 2A (PP2A) белка, участвующего в процессах дефосфорилирования многих протеинов, включая компоненты MAP-киназного (МАРК) патогенетического пути. Малый t-антиген через блокаду PP2A может активировать МАРК-сигнальный путь и активизировать AP-1. Тот факт, что SV-40 и асбест могут быть ко-канцерогенами, впервые был продемонстрирован М. Bocchetta и соавт. [22] и подтвержден данными В. Kroczyńska и соавт. [23].

Существует три гистологических подтипа мезотелиомы плевры: эпителиальная, саркоматоидная или фибросаркоматоидная и смешанная [24]. При первом гистологическом подтипе можно говорить о благоприятном прогнозе, наличие второго и третьего свидетель-

ствует о неблагоприятном прогнозе заболевания.

Клинические проявления и диагностика мезотелиомы плевры

Мезотелиома плевры обычно диагностируется в возрасте 50–70 лет, 70–80% пациентов – мужчины. Если заболевание диагностируется у молодых людей (20–40 лет), в анамнезе имеется контакт с асбестом в детском возрасте [25].

Мезотелиома имеет тенденцию к локорегионарному росту, ограничиваясь гемитораксом [14, 26, 27]. Рост мезотелиомы обычно медленный, поэтому симптомы появляются уже в поздней стадии заболевания. Иногда в плевральной полости выявляется жидкость, которая со временем убывает, и лишь спустя несколько лет может быть поставлен диагноз «мезотелиома плевры». Тенденция распространения мезотелиомы вначале по плевре, а затем на соседние структуры (мышцы, ребра, диафрагму) крайне затрудняет раннюю диагностику заболевания. В то же время при аутопсии более чем у 70% пациентов отмечается инвазия опухоли в лимфатические узлы грудной клетки, а отдаленные метастазы в печень, легкие, почки, надпочечники, кости выявляются у 50% больных [28].

Диагностика МП довольно сложна. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с метастатическим поражением плевры при различных первичных злокачественных опухолях (аденокарцинома легкого, рак молочной железы, рак яичников и другие). Затруднительна дифференциальная диагностика между синовиальной саркомой и мезотелиомой плевры [29]. Диагноз обычно устанавливается после цитологического исследования плевральной жидкости, торакоскопии и биопсии плевры [28]. Важно отметить, что для постановки точного диагноза необходимо провести иммуногистохимическое исследование [29].

Компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием является первой ступенью в постановке диагноза злокачественной мезотелиомы – она позволяет по-

лучить изображение всей поверхности плевры, диафрагмы, а также медиастинальных лимфатических узлов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не используется рутинно для диагностики заболевания, это исследование необходимо для получения заключения о потенциальной резектабельности опухоли. При позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) происходит полуклическая оценка метаболической активности очагов, при этом стандартизированный объем захвата контрастного вещества значительно выше при злокачественной мезотелиоме, чем при других доброкачественных опухолях плевры. В одном исследовании было показано, что при проведении дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний плевры чувствительность метода составляет 96,8%, специфичность – 88,5% [30]. ПЭТ-сканирование также помогает выявить метастатические медиастинальные лимфоузлы [31]. Таким образом, комбинация метаболической и анатомической оценок полезна для определения стадии и предоперационного изучения опухоли.

Существует не менее 6 различных систем стадирования для злокачественной мезотелиомы, однако ни одна из них не коррелирует с прогнозом заболевания [111]. Недавно International Mesothelioma Interest Group (IMIG) было предложено стадирование по системе TNM, аналогичное тому, что используется при немелкоклеточном раке легкого [32].

Для выживаемости больных важен ответ опухоли на лечение. Критерии опухолевого ответа WHO и RECIST непригодны для оценки большой сферической опухоли. В настоящий момент опубликованы модифицированные критерии RECIST со специальной ссылкой на мезотелиому плевры [33]. Оценка ответа на лечение производится путем измерения размера опухоли в области наибольшего его перпендикуляра к грудной стенке в двух местах на трех различных уровнях КТ-снимка.



Сывороточные маркеры, используемые для ранней диагностики и мониторинга прогрессирования заболевания

В некоторых работах высказаны предположения, что для ранней диагностики, дифференцировки, оценки ответа на лечение и прогноза МП можно использовать такие маркеры, как остеопонтин, мезотелин или мегакариоцит-потенцирующий фактор.

Остеопонтин – гликопротеид, гиперэкспрессия которого наблюдается при раке легкого, молочной железы, колоректальном раке, раке желудка, яичников и меланоме. Недавно получены данные, указывающие на его потенциальное использование при мезотелиоме [34], – информативность остеопонтина в прогнозе развития мезотелиомы эквивалентна СА-125 при раке яичников. Чувствительность и специфичность остеопонтина к мезотелиоме составляют 77% и 85% соответственно [35]. Мезотелин – мембранный гликопротеин, экспрессируемый мезотелиальными клетками, его гиперэкспрессия характерна для злокачественной мезотелиомы [36]. Эти белки являются потенциальными сывороточными маркерами заболевания [37]. У большинства пациентов с мезотелиомой отмечен повышенный уровень мезотелина в крови, чувствительность этого маркера составляет 80–83%, а специфичность – 80–100% [38–40]. Повышение уровня мезотелина наиболее характерно для эпителиоидного подтипа опухоли [41].

Мегакариоцит-потенцирующий фактор (MPF) секретируется клетками нескольких клеточных линий мезотелиомы. В одном из исследований были получены данные о повышении уровня этого маркера в 91% случаев у 56 пациентов с диагнозом мезотелиомы плевры по сравнению с контрольной группой. При проведении хирургического лечения пациентов с перитонеальной мезотелиомой уровень МРФ снижался до нормальных значений [41, 42]. Таким образом, МРФ можно использовать для мониторинга ответа злокачественной мезотелиомы на лечение.

Хирургическое лечение

Роль хирургии в лечении злокачественной мезотелиомы еще до конца не определена. Полное удаление опухоли хирургическим путем является возможным вариантом лечения у небольшого числа пациентов с МП. Выполняются три основные хирургические процедуры: хирургический плевродез посредством видеоассистируемой торакоскопии, а также две циторедуктивные операции – плеврэктомия с декортикацией и экстраплевральная пневмонэктомия.

Экстраплевральная пневмонэктомия включает в себя удаление единым блоком легкого, прилегающих лимфатических узлов, перикарда и вовлеченных участков диафрагмы. Впервые операция была выполнена в 1980 г. с целью достижения локорегионарного контроля заболевания. Первые результаты указывали на увеличение выживаемости при хирургическом вмешательстве у пациентов с I стадией заболевания, преимущественно с эпителиальной формой опухоли, при этом уровень послеоперационной смертности и осложнений был достаточно высок и составлял 10–20% [43]. В 1990-е гг. удалось значительно снизить уровень смертности – до 5–10% [44, 45]. D.J. Sugarbaker и соавт. сообщали об уровне послеоперационной смертности 3,4% у 328 пациентов, подвергшихся экстраплевральной пневмонэктомии за период с 1980 по 2000 г. [46–48]. Значительное уменьшение уровня операционной смертности было связано в первую очередь с накопленным опытом проведения хирургического вмешательства в данном объеме, более тщательным обследованием пациентов, интенсификацией лечения осложнений и привлечением высококвалифицированного персонала. Дооперационные критерии отбора включают в себя: хорошее физическое состояние пациентов, наличие достаточно кардиопульмонального резерва, а также отсутствие местнораспространенной или диссеминированной форм заболевания. Аналогичное снижение уровня послеоперационной смертности было получе-

но в большинстве других исследований [49].

Плеврэктомию с декортикацией ассоциируется с меньшим количеством послеоперационных осложнений, уровень смертности составляет 1–2% при выполнении данной операции высококвалифицированными специалистами, однако отмечается больший процент местных рецидивов [50, 51]. Операция включает в себя отсепаровывание опухоли и висцеральной плевры от легочной паренхимы. Данный объем операции рекомендуется выполнять пациентам, подлежащим экстраплевральной пневмонэктомии, однако у некоторых не хватает кардиопульмонального резерва для выполнения данного объема хирургического вмешательства. Недавно были опубликованы результаты исследования R.M. Flores, в котором 663 пациентам было выполнено хирургическое вмешательство либо в объеме экстраплевральной пневмонэктомии, либо в объеме плеврэктомии с декортикацией [52]. Послеоперационный уровень смертности был выше в группе экстраплевральной пневмонэктомии – 7%, в группе плеврэктомии с декортикацией он составил 4%. С учетом статистической достоверности уровень выживаемости был выше в группе плеврэктомии.

Большинство клиницистов рекомендуют проведение комплексной терапии мезотелиомы, так как хирургическое вмешательство без адьювантной терапии ассоциируется с высоким уровнем местных рецидивов. Возможно проведение химиотерапии (ХТ) и/или лучевой терапии (ЛТ) в адьювантном режиме, а также индукционной химиотерапии [53, 54]. Однако вопрос применения неoadьювантной химиотерапии остается дискуссионным, аргументами для ее проведения являются лучшая переносимость лечения до хирургического этапа и уменьшение объема опухоли, контраргументом – увеличение риска хирургического вмешательства после неoadьювантной химиотерапии. Недавно был проведен сравнительный анализ данных литературы по выживаемости боль-



ных с мезотелиомой плевры, подвергшихся различным видам лечения (табл. 1) [114].

Как видно из таблицы 1, наилучшие результаты по выживаемости получены при проведении комплексного лечения (операция + ЛТ + ХТ), однако при проведении индукционной химиотерапии медиана выживаемости недостоверно выше. Мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования для определения роли химиотерапии в комплексном лечении МП.

Несколько вопросов относительно хирургического лечения МП остались неразрешенными, а именно – критерии отбора пациентов для хирургического лечения, оптимального объема и срока проведения хирургического вмешательства.

Лучевая терапия

Лучевой терапии обычно отводится роль паллиативного варианта лечения после проведения ХТ или после хирургического вмешательства. Так как МП чаще всего выявляется в диссеминированной форме с поражением соседних органов, таких как легкие, пищевод, сердце и печень, то использование ЛТ в качестве первичной терапии невозможно у большинства больных. В исследовании С.Ж. Линден и соавт. [55] изучение лучевой терапии осуществлялось в монорежиме и в комбинации с химиотерапией. Практически у всех пациентов был зарегистрирован постлучевой фиброз легких на фоне отсутствия значимых результатов лечения. Медиана выживаемости составила 6 месяцев. В недавнем опубликованном обзоре Cochrane Collaboration данные по радикальной ЛТ мезотелиомы плевры или в комбинации с другими методами лечения указывают на отсутствие эффекта от ее проведения, отмечено достоверное увеличение уровня смертности до 17% и выше [56].

Использование паллиативной ЛТ возможно при наличии болей в грудной клетке или при местных рецидивах опухоли после хирургического вмешательства. Считается, что короткие курсы ЛТ (например, 20 Гр за 5 фракций) так же эффек-

тивны, как и пролонгированные курсы (30 Гр за 10+ фракций) [56]. Изучается роль ЛТ в составе комбинированного лечения пациентов с МП. В первую очередь рассматривается комбинация хирургического лечения и облучения с целью уменьшения уровня рецидивов и увеличения выживаемости [57, 58]. Обычно облучение гемиторакса комбинируется с экстраплевральной пневмонэктомии

ставила 14,4 месяца, в другой группе – 10 месяцев. Местный рецидив заболевания выявлен в трех случаях. В работе А.М. Аллен и соавт. (n = 13) отмечено 6 случаев фатальной легочной токсичности при проведении IMRT после ХТ и экстраплевральной пневмонэктомии [61]. Таким образом, использование интенсивно-модулируемого облучения является перспективным направлением развития в лечении

Таблица 1. Длительность жизни больных, подвергшихся плевронпневмонэктомии (ППЭ) и различным видам терапии

Исследования	Число больных	Лечение	Медиана выживаемости	Медиана выживаемости больных без метастазов в лимфоузлах
Sugarbaker D.J. и соавт. [48]	183	ППЭ + ЛТ + ХТ	19 мес.	21 мес.
Rusch V.W. и соавт. [59]	62	ППЭ + ЛТ (высокие дозы)	Н.д.	34 мес.
Flores R.M. и соавт. [83]	208	ППЭ + ЛТ + ХТ	20 мес.	Н.д.
Stewart D.J. и соавт. [113]	132	ППЭ + ЛТ + ХТ	17 мес.	Н.д.
Weder W. и соавт. [81]	45	ХТ + ППЭ + ЛТ	23 мес.	Н.д.
Rea F. и соавт. [84]	17	ХТ + ППЭ + ЛТ (высокие дозы)	26 мес.	Н.д.
Batirel H.F. и соавт. [114]	16	ППЭ + ЛТ (высокие дозы) + ХТ	20 мес.	24 мес.

ей, и в случае корректного определения стадии заболевания медиана выживаемости увеличивается до 33 месяцев [59]. Недавно стали изучать использование интенсивно-модулируемого облучения (IMRT) для лечения МП. Эта техника облучения позволяет увеличить дозу ЛТ в области высокого риска возникновения рецидива, при этом значительно уменьшается лучевая нагрузка на соседние органы. В одном исследовании (n = 100) проводилось комбинированное лечение: на первом этапе – экстраплевральная пневмонэктомия, на втором – IMRT (медиана дозы 45 Гр, n = 63) [60]. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с IMRT со-

МП, однако на сегодняшний день данный вариант облучения не может быть рекомендован для использования в клинической практике. Комплексное лечение МП состоит из последовательной комбинации трех методов терапии: химиотерапия + хирургия + послеоперационная ЛТ. Недавние результаты исследований II фазы продемонстрировали медиану выживаемости 29 месяцев у пациентов, которым комплексное лечение было проведено полностью [62, 63]. Комплексный подход не был изучен в многоцентровых исследованиях, а небольшие ретроспективные работы не смогли доказать эффективность комплексного лечения



по сравнению с экстраплевральной пневмонэктомией [66]. Такое лечение характеризуется высоким уровнем осложнений и даже смертности, при этом большая часть случаев является следствием хирургических вмешательств. Хочется отметить, что имеющиеся данные ограничены и неубедительны. До тех пор пока не будут получены данные проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, пациенты, являющиеся кандидатами для такого вида терапии, должны проходить лечение в рамках исследований в специальных клиниках.

Лекарственная терапия

Лекарственная терапия – единственный вариант лечения для большинства пациентов с мезотелиомой, у которых возраст, сопутствующие заболевания, гистологический тип (неэпителиальная опухоль) и местнораспространенная форма заболевания являются препятствиями для выполнения операции.

Многие годы химиотерапия считалась малоэффективной при данном заболевании. Было проведено много исследований эффективности цитостатиков в монотерапии при МП. Составлен полный список препаратов, применявшихся при мезотелиоме плевры в последние 10 лет. В него входят препараты различных групп, таких как антрациклины и антрациноиды (доксорубицин, эпирубицин, митоксантрон, пирарубицин, деторубицин, липосомальный доксорубицин); алкилирующие препараты (циклофосфан, ифосфамид, митоксантрон С); препараты платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин); винкаалкалоиды (викристин, винбластин, виндезин, винфлюнин); таксаны (паклитаксел, доцетаксел); антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат, гемцитабин, эдатрексат, пеметрексед, триметрексед), а также биологические препараты (БЦЖ, интерферон- α , - β и - γ , интерлейкин-2). При лечении этими препаратами общая эффективность варьирует от 10 до 30% (табл. 2) [65]. Многие факторы препятствовали развитию эффективного системно-

Таблица 2. Монохимиотерапия мезотелиомы плевры

Исследование	Международное непатентованное наименование	Количество пациентов	ОЭ (%)
АНТРАЦИКЛИНЫ			
Lerner H.J. и соавт. [115] Sorensen P.G. и соавт. [116]	Доксорубицин	66	11
Kaukel E. и соавт. [117]	Пирарубицин	35	22
Colbert N. и соавт. [118]	Деторубицин	35	26
Magri M.D. и соавт. [119] Mattson K. и соавт. [120]	Эпирубицин	59	14
Oh Y. и соавт. [121] Baas P. и соавт. [122] Hillerdal G. и соавт. [123]	Липосомальный доксорубицин	109	5
Steele J.P. и соавт. [124]	Липосомальный доксорубицин	14	0
Eisenhauer E.A. и соавт. [125] Van Breukelen E.J. и соавт. [126]	Митоксантрон	62	5
АЛКИЛИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ			
Sorensen P.G. и соавт. [116]	Циклофосфамид	16	0
Falkson G. и соавт. [127]	Амсакрин	36	6
Alberts A.S. и соавт. [128] Zidar B.L. и соавт. [129] Falkson G. и соавт. [130]	Ифосфамид	83	7
Bajorin D. и соавт. [131]	Митомицин С	19	21
ПРЕПАРАТЫ ПЛАТИНЫ			
Zidar B.L. и соавт. [132] Mintzer D.M. и соавт. [133] Planting A.S. и соавт. [134]	Цисплатин	73	18
Vogelzang N.J. и соавт. [135] Mbidde E.K. и соавт. [136] Raghavan D. и соавт. [137]	Карбоплатин	89	11
АНТИМЕТАБОЛИТЫ			
Solheim O.P. и соавт. [138]	Метотрексат	60	37
Kindler H.L. и соавт. [139]	Эдатрексат	20	25
Scagliotti G.V. и соавт. [140]	Пеметрексед	64	9
Vogelzang N.J. и соавт. [141]	Триметрексед	52	12
Harvey V.J. и соавт. [142]	5-фторурацил	20	5
Kindler H.L. и соавт. [143] Van Meerbeek J.P. и соавт. [144] Bischoff H.G. и соавт. [145]	Гемцитабин	60	12



Исследование	Международное непатентованное наименование	Количество пациентов	ОЭ (%)
КАМПТОТЕЦИНЫ			
Falkson G. и соавт. [146]	Ацивирин	40	0
Kindler H.L. и соавт. [147]	Иринотекан	28	0
Maksymiuk A.W. и соавт. [148]	Топотекан	22	0
ТАКСАНЫ			
Vogelzang N.J. и соавт. [149] Van Meerbeeck J. и соавт. [150]	Паклитаксел	60	5
Belani С.Р. и соавт. [151] Vorobiof D.A. и соавт. [152]	Доцетаксел	51	7,5
ВИНКААЛКАЛОИДЫ			
Martensson G. и соавт. [153]	Винкрестин	23	0
Cowan J.D. и соавт. [154]	Винбластин	20	0
Kelsen D. и соавт. [155] Boutin C. и соавт. [156]	Виндезин	38	3
Steele J.P. и соавт. [157]	Винорельбин	29	24
Talbot D.C. и соавт. [158]	Винфлюнин	67	13,8
ЭПИПОДОФИЛОТОКСИНЫ			
Sahmoud T. и соавт. [159] Tammilehto L. и соавт. [160]	Этопозид	111	3
НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ			
Giaccone G. и соавт. [161]	ZD0473	41	0
Mikulski S.M. и соавт. [162]	Ранпирназа	105	5
Vogelzang N.J. и соавт. [163] Dhingra H.M. и соавт. [164]	ДНАС	56	13
Janne P.A. и соавт. [165]	Сорафениб	51	4,7
Garland L. и соавт. [166]	Эрлотиниб	63	0
Govindan R. и соавт. [167]	Гефитиниб	43	4
Jahan T.M. и соавт. [168]	Ваталаниб	47	11

го лечения мезотелиомы. Это заболевание относительно редко встречается, в проводимых клинических исследованиях отсутствует рандомизация, они малочисленны. Оценка ответа на лечение затруднена из-за сложностей визуализации и измерения очагов, располагающихся на плевре.

В обзоре исследований, проведенном Т. Berghmans и соавт. [66], получены данные о том, что цисплатин является наиболее активным препаратом в монотерапии мезотелиомы плевры; отмечено, что карбоплатин обладает аналогичной эффективностью, а в комбинации с доксорубицином отмечен более высокий уровень ответа по сравнению с другими схемами терапии, однако сделать однозначный вывод о достоверном увеличении выживаемости нельзя. При монотерапии винорельбином и лечении по схеме MVP (митомицин С, винбластин, цисплатин) отмечено снижение клинических проявлений заболевания при приемлемом уровне токсичности.

В период с 1980 по 1990 г. активно изучалась роль биологических препаратов в лечении солидных и гематологических опухолей, основной целью исследований в то время являлась активизация иммунного ответа. Интерфероны и интерлейкины использовались системно и внутривенно, при этом получен низкий уровень эффективности.

В большинстве клинических исследований использовались комбинации препаратов. При составлении схем химиотерапии пытались объединить наиболее эффективные цитостатики с различным профилем токсичности. В большинстве этих комбинаций как в проспективных исследованиях II фазы, так и в некоторых рандомизированных исследованиях III фазы использовались антрациклины (эпирубин, доксорубин) и препараты платины (цисплатин, карбоплатин), в последние несколько лет в схемы лечения был включен гемцитабин [65]. Схему лечения «цисплатин/карбоплатин + гемцитабин», широко используемую при НМРЛ, начали интенсивно изучать при мезотелио-

Онкология



ме плевры в Австралии, довольно скоро ее стали широко применять во многих онкологических центрах, несмотря на то, что полученная эффективность была не выше, чем у других комбинаций. По всей видимости, токсический профиль этой схемы был низок, что сделало ее привлекательной для клиницистов [67].

Комбинированная химиотерапия не позволила значимо увеличить уровень или длительность ответа при сравнении с монохимиотерапией. В 90-е годы прошлого века наиболее популярными схемами стали комбинации препаратов платины и антрациклинов или гемцитабина (табл. 3) [65].

Комбинация липосомального доксорубина, гемцитабина и карбоплатина изучалась у 167 пациентов во II фазе исследования Скандинавской группы по изучению мезотелиомы, при этом уровень ответа составил 33%. Это исследование было начато до утверждения в качестве стандарта I линии лечения МП схемы «цисплатин + пеметрексед». У 23% пациентов лечение было приостановлено по причине гематологической токсичности, односторонняя выживаемость составила 50% [68].

Недавно появился повышенный интерес к использованию антифолата пеметрекседа (Алимта®) – нового мультитаргетного препарата с широким спектром противоопухолевой активности, включая рак легкого, толстой кишки, мочевого пузыря, головы и шеи, шейки матки и молочной железы [69]. Противоопухолевый механизм действия препарата заключается в блокировании трех различных ферментов, необходимых для метаболизма фолатов, синтеза пуринов и пиримидинов (дегидрофолатредуктазы, тимидилатсинтезазы и глицинамидрибонуклеотид-формилтрансферазы) [69].

N.J. Vogelzang и соавт. [70] провели рандомизированное исследование III фазы по изучению эффективности комбинации цисплатина и пеметрекседа. Рандомизация ранее не леченных пациентов (n = 456) проводилась в две группы, в

одной из которых назначалась схема «цисплатин + пеметрексед», в другой – цисплатин в монотерапии. Главной целью данного исследования стало изучение общей выживаемости, второстепенными задачами – изучение уровня эффективности, времени до прогрессирования и длительности ответа. Больные из группы «цисплатин + пеметрексед» получили в среднем 6 курсов ХТ. Наиболее частыми проявлениями гематологической токсичности были нейтропения 3-й и 4-й степени (28%) и лейкопения (18%). Негематологическая токсичность 3-й степени включала тошноту (15%), повышенную утомляемость (10%) и рвоту (13%). Токсические проявления чаще регистрировались в группе ПХТ. Эффективность также была выше в этой группе и составила 42% против 17% в группе монотерапии цисплатином (p < 0,001), медиана времени до прогрессирования – 5,7 против 3,9 месяца (p < 0,001), медиана общей выживаемости – 12,1 против 9,3 месяца (p = 0,02) соответственно. У пациентов, получавших сопроводительную витаминотерапию, медиана выживаемости составила 13,3 месяца против 10 среди пациентов, не получавших витамины (p = 0,051). Таким образом, комбинация пеметрекседа и цисплатина достаточно эффективна и хорошо переносима. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что комбинация «цисплатин + пеметрексед» открыла новую эру в лечении МП, в связи с чем Food and Drug Administration (FDA) разрешила применять эту схему в качестве стандартного лечения пациентов с диссеминированной формой МП.

Менее токсичной может быть комбинация пеметрекседа с карбоплатином. Во II фазе исследования проводилось изучение эффективности этой комбинации у пациентов (n = 102) с ранее не леченной МП [71]. Уровень частичной регрессии составил 18%, стабилизация – 50%, медианы общей выживаемости и безрецидивной выживаемости равны 12,7 и 6,5 месяца соответственно. Лечение хорошо переносимо, в 100% случаев введение цитостати-

ков было выполнено в запланированной дозе. Таким образом, схема «карбоплатин + пеметрексед» может быть альтернативным вариантом лечения.

Другой препарат из группы антифолатов – ралтитрексед – в комбинации с цисплатином также продемонстрировал увеличение выживаемости при МП, медиана общей выживаемости увеличилась с 8,8 месяца при монотерапии цисплатином до 11,4 месяца при лечении комбинацией (p = 0,05) [72]. Результаты этого исследования еще раз подтвердили возможность использования комбинации цисплатина с антифолатами при мезотелиоме плевры.

Препараты из группы винкаалкалоидов неэффективны при мезотелиоме, исключение составляет винорельбин. При назначении в монотерапии у леченных больных уровень ответа составляет 24%, стабилизация – 55%, медиана общей выживаемости – 10,9 месяца, отмечена хорошая переносимость лечения [73]. При оценке качества жизни было отмечено улучшение психологического и физического самочувствия у 41% больных, уменьшение болей, кашля и улучшение общего самочувствия – у 48%. При изучении комбинации винорельбина с оксалиплатином уровень эффективности не увеличивается и составляет 23% [74].

Не существует четких указаний относительно оптимального времени начала химиотерапии. Общепринятая тенденция заключается в откладывании лечения при хорошем самочувствии пациента после начальных терапевтических мероприятий. Однако подобный подход уязвим, так как переход от состояния «слишком здоров для проведения химиотерапии» к состоянию «слишком болен для проведения химиотерапии» бывает неожиданно быстрым, вследствие чего многие пациенты упускают возможность получить системную терапию [75, 76]. Назначение химиотерапии не должно откладываться, ее необходимо начинать до появления функционально-клинических нарушений.



Таблица 3. Схемы комбинированной химиотерапии при мезотелиоме плевры

Исследование	Международное непатентованное наименование	Количество пациентов	ОЭ (%)
Samson M.K. и соавт. [169]	Доксорубин + циклофосфамид	36	11
Samson M.K. и соавт. [169] Dhingra H. и соавт. [170]	Доксорубин + циклофосфамид + DTIC	60	17
Carmichael J. и соавт. [171] Dirix L.J. и соавт. [172]	Доксорубин + ифосфамид	40	23
Ardizzoni A. и соавт. [173] Chahinian A.P. и соавт. [174]	Доксорубин + цисплатин	59	19
Shin D.M. и соавт. [175]	Доксорубин + цисплатин + циклофосфамид	23	30
Upham J.W. и соавт. [176]	Доксорубин + интерферон-α	24	16
Pennuci M.C. и соавт. [177]	Доксорубин + цисплатин + митомицин	24	21
Breau J.L. и соавт. [178]	Доксорубин + цисплатин + блеомицин + митомицин	25	44
Magri M.D. и соавт. [179]	Эпирубин + ифосфамид	17	6
Koschel G. и соавт. [180]	Пирарубин + цисплатин	39	15
Samuels B.L. и соавт. [181]	Цисплатин + ДНАС	36	17
Tsavaris N. и соавт. [182]	Цисплатин + винбластин	20	25
Chahinian A.P. и соавт. [174]	Цисплатин + митомицин	35	26
Tansan S. и соавт. [183]	Цисплатин + митомицин + интерферон-α	20	11
Soulie P. и соавт. [184]	Цисплатин + интерферон-α	26	38
Byrne M.J. и соавт. [185] Van Haast J.M.W. и соавт. [186] Kindler J.L. и соавт. [187] Nowak A. и соавт. [188]	Цисплатин + гемцитабин	92	16–48
Aversa S.M.L. и соавт. [189]	Карбоплатин + гемцитабин	20	20
Vogelzang N. и соавт. [190]	Цисплатин + пеметрексед	226	41
Fizazi K. и соавт. [191]	Ралтитрексед + оксалиплатин	70	20
Castangneto B. и соавт. [192]	Карбоплатин + пеметрексед	76	24
Boyar M.S. и соавт. [193]	Оксалиплатин + гемцитабин	10	0
Hillerdal G. и соавт. [194]	Липосомальный доксорубин + гемцитабин + карбоплатин	167	33
Van Meerbeeck J.P. и соавт. [72]	Цисплатин + ралтитрексед	250 (213)	23,6
Karrison T. и соавт. [195]	Бевацизумаб + гемцитабин + цисплатин	115 (108)	25
Janne P. и соавт. [196]	Пеметрексед + гемцитабин	56	26
Sorenson J.B. и соавт. [197]	Пеметрексед + гемцитабин	52	17
Zucali P.A. и соавт. [198]	Гемцитабин + винорельбин	28 (26)	7,4



Оптимальная продолжительность химиотерапии обсуждается, были получены данные об отсутствии достоверного увеличения эффективности терапии при проведении более 6 курсов ХТ. Таким образом, проведение химиотерапии необходимо прекратить при наличии прогрессирования заболевания, появлении 3–4-й степени токсичности или после окончания 6-го курса лечения. В настоящее время при прогрессировании МП после проведения I линии лечения и хорошим общем статусе больного рекомендуется провести химиотерапию II линии. У больных, не получавших ранее пеметрексед, стандартом лечения является монотерапия данным препаратом во II линии [77]. Для паци-

Неoadьювантная химиотерапия

Трудности в проведении адьювантной химиотерапии у пациентов с экстраплевральной пневмонэктомией и внедрение в клиническую практику эффективных схем лечения стали стимулом к началу изучения неoadьювантного подхода в лечении МП (табл. 4) [78, 79].

В пилотном исследовании W. Weder и соавт. [80] 19 пациентам с мезотелиомой плевры $T_{1-3}N_{0-2}M_0$ было проведено 3 курса неoadьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин + гемцитабин». Уровень ответа составил 32%, экстраплевральная пневмонэктомия была выполнена 16 больным, послеоперационная ЛТ – 13 пациентам. Медиана выживаемости составила 23 месяца,

ми при выполнении только экстраплевральной пневмонэктомии [82]. Недавно R.M. Flores и соавт. [83] опубликовали результаты II фазы исследования (n = 21) комплексного лечения (индукционная ХТ + экстраплевральная пневмонэктомия + высокодозная ЛТ) при местнораспространенной стадии МП. Пациенты, получившие 4 курса химиотерапии по схеме «цисплатин + гемцитабин», при отсутствии признаков прогрессирования заболевания подвергались хирургическому лечению в объеме экстраплевральной пневмонэктомии и адьювантному облучению гемиторакса (СОД 54 Гр). После проведения химиотерапии частичная регрессия (ЧР) зарегистрирована в 26% случаев, хи-

Таблица 4. Исследования по неoadьювантной химиотерапии при мезотелиоме плевры

Исследование	Количество пациентов	Стадия	Схема ХТ	Послеоперационная ЛТ	Медиана ОВ (мес.)	Уровень осложнений
Weder W. и соавт. [80]	19	$T_{1-3}N_{0-2}$	Цисплатин + гемцитабин	Области высокого риска (45–60 Гр)	23	37,5%
Weder W. и соавт. [81]	61	$T_{1-3}N_{0-2}$	Цисплатин + гемцитабин	Области высокого риска (45–60 Гр)	19,8	Н.д.
Opitz I. и соавт. [82]	72	$T_{1-3}N_{0-2}$	Цисплатин + гемцитабин или цисплатин + пеметрексед	Факультативно (75% пролечено)	23	62% (смертность 3,2%)
Flores R.M. и соавт. [83]	21	$T_{3-4}N_{0-2}$	Цисплатин + гемцитабин	Гемиторакс СОД 54 Гр	19	4 ст. токсичности не было
Rea F. и соавт. [84]	21	I–III	Карбоплатин + гемцитабин	Гемиторакс СОД 54 Гр	25,5	52,4%

ентов, ранее получавших пеметрексед, на сегодняшний день не существует стандартных рекомендаций. В качестве вариантов второй линии могут быть рекомендованы схемы: гемзар + цисплатин, навельбин в монотерапии или в комбинации с цисплатином. В отдельных случаях при длительной ремиссии после I линии терапии пеметрекседом возможно его повторное назначение в комбинации. Однако эти рекомендации не являются стандартом лечения МП. Вышеперечисленные факты позволяют рассматривать II линию лечения МП как идеальное поле для изучения новых препаратов и терапевтических стратегий.

однолетняя и двухлетняя выживаемость – 79% и 37% соответственно [80]. Полученные результаты соответствовали данным многоцентрового исследования II фазы (SAKK 17/00) (n = 61) [81]. Уровень резектабельности опухоли – 61%, медиана выживаемости для всей популяции – 19,8 месяца, 45 больным произведена экстраплевральная пневмонэктомия, медиана выживаемости этой группы составила 23 месяца. После проведения промежуточного анализа этих двух исследований уровень послеоперационных осложнений и смертности составил 62% и 3,2% соответственно, что сравнимо с данными, полученны-

ми при выполнении только экстраплевральной пневмонэктомии [82]. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 19 месяцев, медиана выживаемости пациентов с экстраплевральной пневмонэктомией – 33,5 месяца. F. Rea и соавт. [84] представили данные комплексного лечения (индукционная химиотерапия по схеме «карбоплатин + гемцитабин», экстраплевральная пневмонэктомия, послеоперационная ЛТ СОД 45 Гр) у 21 пациента. Уровень резектабельности составил 81%, послеоперационных осложнений – 52%. Медиана выживаемости всех пациентов – 25,5 месяца, пятилетняя выживаемость пациентов с экстраплевраль-



ной пневмонэктомией – 24%. Общие предварительные результаты комплексного лечения с включением неоадьювантной химиотерапии обнадеживают, однако необходимо подтвердить их большим количеством наблюдений. Проводятся исследования с использованием схемы «цисплатин + пеметрексед» в индукционном режиме [85, 86]. Первые предварительные результаты указывают на более высокую эффективность этой схемы в сравнении с комбинацией «цисплатин + гемцитабин» [87].

Индивидуализация системной терапии мезотелиомы плевры

В последнее время наметился прогресс в изучении системной терапии мезотелиомы плевры в связи с появлением препаратов из группы антифолатов (пеметрексед, ралтитрексед). Были разработаны стандарты химиотерапии (платиновые производные + антифолаты) в лечении больных с мезотелиомой [88, 89]. Медиана выживаемости при использовании этой дуплетной комбинации увеличилась с 12 до 15 месяцев. Персонализация химиотерапии – это та стратегия, которая может привести к улучшению клинического исхода заболевания. В двух исследованиях появились данные о прогностическом значении биомаркеров при лечении пеметрекседом. Корреляция между экспрессией опухоли белков тимидилатсинтетазы и безрецидивной и общей выживаемостью отмечена у пациентов, пролеченных комбинацией «пеметрексед + карбоплатин», у которых гиперэкспрессия тимидилатсинтетазы ассоциируется с плохим прогнозом заболевания [90, 91]. Другие биомаркеры, такие как дегидрофолатредуктаза, глицинамидрибонуклеотид-формилтрансфераза, могут помочь в определении чувствительности мезотелиомы к терапии пеметрекседом [92, 93]. В поисках прогностических маркеров для определения чувствительности к препаратам платины опухолевые ткани исследуются на экспрессию кросс-комплементирующих генов эксцизионной репарации 1 группы (ERCC 1), изучаются механизмы транспорта платины.

Небольшое число цитостатиков проявляют свою активность при мезотелиоме плевры, поэтому необходимо дальнейшее изучение биомаркеров, которые помогут добиться улучшения клинических исходов и избежать проведения неэффективного, токсичного лечения.

Таргетная терапия

Продолжается дальнейшее развитие таргетных препаратов, что позволит расширить терапевтические подходы к лечению мезотелиомы плевры. Как отмечалось выше, гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста отмечена у большинства пациентов с МП [94, 95], сосудистый эндотелиальный фактор роста и тромбоцитарный фактор роста являются важными звеньями аутокринной регуляции этого заболевания [96, 97].

Исследования, изучающие ингибиторы тирозинкиназы EGFR (гефитиниб и эрлотиниб), продемонстрировали низкую активность этих препаратов при МП [98, 99], аналогичные результаты были получены в исследованиях с иматинибом [100]. При немелкоклеточном раке легкого отсутствие EGFR-мутаций подтверждает нечувствительность опухоли к гефитинибу и эрлотинибу, этим можно объяснить резистентность МП к ингибиторам тирозинкиназы EGFR [94, 101].

Бевацизумаб – рекомбинантное человеческое анти-VEGF моноклональное антитело, блокирующее прикрепление VEGF к рецепторам, – изучается в двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании II фазы в комбинации с цисплатином и гемцитабином. Набор пациентов в это исследование уже закончен; промежуточный анализ показал, что медиана безрецидивной выживаемости составила 6,4 месяца, медиана общей выживаемости – 15,7 месяца, однолетняя выживаемость – 60,1%. Было показано, что VEGF может быть фактором прогноза только безрецидивной и общей выживаемости [102].

В стадии изучения находятся другие таргетные препараты: цедира-ниб (Astra Zeneca) – ингибитор ти-

розинкиназ VEGFR-2, PDGFR- β и B-Raf, вориностат – ингибитор гистон-деацетилазы, оба эти препарата вошли в исследование Southwest Oncology Group S0905 и международное исследование III фазы, в котором проводится сравнение вориностата с симптоматической терапией [103, 104]. Бортезомиб – протеасомный ингибитор, который продемонстрировал свою активность на преклиническом этапе при МП. Механизм действия его осуществляется через блокаду ангиогенеза и ядерной транскрипции фактора NF- κ B, который, в свою очередь, является ключевым клеточным эффектором развития химиорезистентности при МП [105, 106]. Продолжается международное многоцентровое исследование по изучению этого препарата [107]. В MD Anderson Cancer Center проводилось исследование по неоадьювантному назначению дазатиниба, предполагающее двукратное взятие биопсии – на этапе до начала лечения и через 4 недели лечения дазатинибом. Это исследование основано на данных, полученных на доклиническом этапе, где дазатиниб *in vitro* проявил свою активность в клеточных линиях мезотелиомы. Мишенью препарата являются киназы BCR-ABL, семейство SRC, c-Kit, EPHA2 и PDGFR β [108, 109]. Первичной целью данной работы было определить биомаркерные изменения SRC Туг-киназ [109], вторичной – оценить выживаемость, эффективность, безопасность, выполнить анализ антиангиогенных биомаркеров в опухолевой ткани, плазме крови и плевральной жидкости. Пациенты с клиническим или молекулярным ответом на дазатиниб в неоадьювантном режиме продолжали лечение препаратом в течение двух лет после выполнения циторедуктивной операции. Таким образом, была персонализирована адьювантная фаза лечения. Предварительные результаты указали на то, что существует субпопуляция пациентов с мезотелиомой, ответивших на лечение дазатинибом, и что экспрессия SRC Туг-киназ [109] является потенциальным маркером прогноза [110].

Онкология



Рис. 1. Перспективы индивидуализации лечения мезотелиомы плевры*

* Адаптировано по [112].

Это исследование является образцом будущего изучения эффективности лекарственного лечения при мезотелиоме.

Существует мнение, что в ближайшие 5–10 лет появится некоторое количество предиктивных и прогностических молекулярно-генетических биомаркеров, которые можно будет использовать в клинической практике для персонализации лечения. На рисунке 1 представлен концептуальный дизайн персонализации комплексного лечения локализованной формы заболевания.

Заключение

В последние годы большой шаг вперед был сделан в попытке расширить терапевтические возможности для пациентов с мезотелиомой плевры. Пожалуй, наиболее существенным достижением можно считать принятие комбинации «пеметрексед (Алимта®) + цисплатин»

в качестве стандарта лечения диссеминированной формы заболевания. Эта комбинация позволяет улучшить как выживаемость, так и качество жизни таких больных. Для пациентов с локализованной формой МП основным методом лечения считается хирургическое вмешательство, целями которого являются циторедукция и временное ослабление симптомов болезни.

Роль неoadъювантной химиотерапии продолжает изучаться, полученные результаты необходимо подтвердить дополнительными исследованиями. Комплексное лечение мезотелиомы плевры, включающее химиотерапию, хирургию и послеоперационное облучение, также находится в стадии изучения. До тех пор пока не будут получены данные проспективных многоцентровых рандомизированных исследований, пациентам рекомендовано проходить такое лечение в рамках клинических исследований.

В настоящий момент не существует стандартов II линии химиотерапии. В отдельных случаях возможен возврат к терапии пеметрекседом, в других можно рекомендовать назначение комбинации «гемцитабин + цисплатин» или монотерапию винорельбином.

Наметилась тенденция индивидуализации системного лечения мезотелиомы плевры, что связано с появлением предиктивных и прогностических молекулярно-генетических биомаркеров, которые можно будет использовать в клинике для персонализации лечения.

Продолжается дальнейшее развитие таргетных препаратов, что позволит расширить терапевтические подходы к лечению МП.

Многие вопросы остаются пока без ответа, поэтому исследования с целью улучшения терапевтических подходов в лечении этой категории пациентов должны быть продолжены. ☺

III Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы урологии, андрологии и нефрологии: высокотехнологичная медицинская помощь и современные алгоритмы лечения»

7-8 ноября 2011 года
мэрия г. Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36/9)

Организатор:



В программе конференции запланированы симпозиумы по следующим направлениям:

1. Высокотехнологичная медицинская помощь.
2. Актуальные вопросы нефрологии.
3. Междисциплинарный подход к инфекциям в урологии, хирургии, гинекологии и дерматовенерологии.
4. Онкоурология.
5. Андрология и репродуктивные проблемы мужского здоровья:
 - гипогонадизм, андрогенный дефицит и микрофаллия;
 - эректильная дисфункция – современные подходы к терапии и профилактике;
 - мужское бесплодие.

Научная программа Конференции:

- высокие технологии и инновации в урологии;
- облитерация и стриктура уретры;
- аденома и рак простаты;
- эректильная дисфункция и сексуальные расстройства;
- урогенитальная реконструкция, пластическая и эстетическая хирургия генитальной зоны;
- недержание мочи и пролапс гениталий;
- воспалительные заболевания и инфекция в урологической практике;
- мочекаменная болезнь;
- рак мочевого пузыря;
- лапароскопические вмешательства в урологии;
- возрастной андрогенный дефицит;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- ускоренное семяизвержение;
- онкоандрология;
- детские урологические и андрологические заболевания;
- сексология и проблемы пола;
- этические и правовые аспекты андрологии и сексуальной медицины;
- мужское бесплодие;
- актуальные вопросы нефрологии.

Генеральный
информационный
спонсор:

ФАРМАКОТЕРАПИЯ
Урология

Информационные спонсоры:

ВЕСТНИК
СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ



МЕДИЦИНСКИЙ
ВЕСТНИК

Адрес оргкомитета:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, оф. 3503

Тел.: (495) 234-07-34, www.webmed.ru



Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Химиотерапия

К. м. н. Н.С. БЕСОВА

В последнее десятилетие наблюдается бурный прогресс в лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака (КРР). Внедрение в клиническую практику цитостатиков третьего поколения и препаратов таргетной терапии позволило повысить не только непосредственную эффективность лечения, но и продолжительность жизни больных. На основании данных рандомизированных клинических исследований автор рассматривает проблему рационального использования имеющегося арсенала эффективных цитостатиков, выработки оптимальной лечебной тактики при диссеминированном КРР.

Более 40 лет единственным препаратом для лечения диссеминированного колоректального рака являлся 5-фторурацил (5-ФУ). Химиотерапия (ХТ) 5-ФУ в комбинации с лейковорином (ЛВ) позволила увеличить медиану продолжительности жизни больных с 6 мес. до 10–12 мес. при струйном введении и до 14 мес. при инфузионном введении препаратов [1–4]. Именно 5-ФУ/ЛВ долгие годы оставался стандартом химиотерапии колоректального рака. В США традиционно использовались режимы струйного введения. В Европе отдавалось предпочтение инфузионному введению препаратов как более эффективному и менее токсичному [5].

Анализ данных проспективных рандомизированных исследований с участием 2500 больных, получавших в первой линии ХТ на основе 5-ФУ, позволил выделить 4 клинико-биологических фактора прогноза эффективности ХТ: общее состояние (функциональный статус) больного (оценивается обычно по шкале, предложенной Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), количество лейкоцитов, число пораженных органов, уровень щелочной фосфатазы. При функциональном статусе пациента по шкале ECOG 2 и более, количестве лейкоцитов более 10000/мл, наличии более 1 пораженно-го метастазами органа и уровне

щелочной фосфатазы более 300 Ед/л медиана выживаемости составила 6,1 месяца (прогностически неблагоприятная группа); при функциональном статусе 0–1, количестве лейкоцитов менее 10000/мл, поражении 1 органа и уровне щелочной фосфатазы менее 300 ед/л – 15,0 месяцев (прогностически благоприятная группа); в группе промежуточного риска – 10,7 месяца [6, 7].

На рубеже XX–XXI веков в клинической практике появились новые противоопухолевые средства с отличным от 5-ФУ механизмом действия, что кардинально изменило возможности лечения КРР. К ним относятся препараты цитотоксического действия: иринотекан (САРТО, СРТ-11, Irinotecan), оксалиплатин (Oxaliplatin, Eloxatin), капецитабин (Capecitabine, Xeloda), также препараты таргетной терапии: бевацизумаб (Bevacizumab, Avastin) – моноклональное антитело, блокирующее фактор роста эндотелия сосудов, цетуксимаб (C-225, Cetuximab, Erbitux) и панитумумаб (Вектибикс) – моноклональные антитела, блокирующие рецепторы эпидермального фактора роста.

Фундаментальным исследованием, надолго определившим так-



тику лечения больных диссеминированным КРР, стало исследование С. Tournigand и соавт. [8]. В исследовании была решена проблема выбора ХТ первой линии, доказана возможность проведения второй линии лечения, показано, что последовательное применение эффективных режимов ХТ позволяет улучшить отдаленные результаты лечения, определена оптимальная последовательность режимов [8]. Путем рандомизации больные были разделены на 2 группы: больным первой группы в 1-й линии проводили ХТ по схеме FOLFIRI (иринотекан/ЛВ/5-ФУ), при регистрации прогрессирования болезни во 2-й линии применялся режим FOLFOX6 (оксалиплатин/ЛВ/5-ФУ). Больным второй группы лечение начинали по схеме FOLFOX6, после прогрессирования процесса их переводили на ХТ в режиме FOLFIRI. Оценка эффекта производилась каждые 4 введения, токсичности – перед каждым введением препаратов. Полученные результаты показали одинаковую эффективность изучаемых режимов в первой линии ХТ при равной медиане выживаемости больных. Во второй линии лечения режим FOLFOX6 позволил добиться объективного эффекта у 15% больных при медиане времени до прогрессирования 4,5 месяца, режим FOLFIRI – у 4% при медиане времени до прогрессирования 2,5 месяца. Низкая эффективность режима FOLFIRI во 2-й линии ХТ (не повлиявшая, однако, на выживаемость) позволила авторам предположить, что 5-ФУ не является обязательным компонентом 2-й линии после режима FOLFOX и возможна монотерапия иринотеканом. Было выявлено лишь два достоверных прогностических фактора, влияющих на эффективность 1-й линии: хороший функциональный статус больного ($p = 0,001$) и локализация метастазов только в печени ($p = 0,004$). Резекцию печени удалось выполнить 9% больных, получавших в пер-

Таблица 1. Результаты исследования III фазы по сравнению эффективности режимов FOLFIRI и FOLFOX6 в ХТ первой и второй линий диссеминированного КРР [8]*

Режим	n	ОЭ (%)	МВДП (мес.)	МВ (мес.)	2 линии (Количество больных, %)	ОЭ 2 линии
FOLFIRI	109	56	8,5	21,5	FOLFOX6 получили 74% больных МВДП = 4,2 мес. ($p = 0,003$)	15% ($p = 0,05$)
FOLFOX6	111	54	8,0	20,6 ($p = 0,99$)	FOLFIRI получили 62% больных МВДП = 2,5 мес.	4%

* n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МВ – медиана выживаемости.

FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + ЛВ 200 мг/м² x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² в/в струйно с последующей инфузией 5-ФУ 2600–3000 мг/м² x 46 часов / каждые 2 недели.

FOLFOX6: оксалиплатин 100 мг/м² x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ/ЛВ, как в режиме FOLFIRI.

Таблица 2. Результаты исследования сравнения эффективности режимов FOLFOXIRI и FOLFIRI в первой линии лечения диссеминированного КРР [9, 10]*

	FOLFIRI	FOLFOXIRI	p
ОЭ (ПР)	41% (6%)	66% (8%)	0,0002
Экспертный ОЭ	34%	60%	< 0,0001
R0 мтс в печень (вся группа)	6%	14%	0,05
R0 при мтс только в печень	12%	36%	0,02
МВВП	6,9 мес.	9,8 мес.	0,0006
МОВ	16,7 мес.	22,6 мес.	0,032
Диарея 3–4 ст.	12%	20%	
Рвота 3–4 ст.	2%	7%	
Стоматит 3–4 ст.	3%	5%	
Периферическая нейропатия 2–3 ст.	0%	20%	
Нейтропения 4 ст.	11%	17%	
Фебрильная нейтропения	3%	5%	

* ОЭ – объективный эффект; ПР – полная регрессия; R0 – радикальная резекция печени; МВВП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости, мтс – метастазы.

вой линии режим FOLFIRI, и 22% больных, получавших FOLFOX6 ($p = 0,02$) (табл. 1). Наиболее впечатляющим результатом данного исследования стала медиана выживаемости больных, превышающая 20 месяцев в обеих группах. Подобных отдаленных результатов лечения ранее не удавалось достичь ни в

одном рандомизированном исследовании по лечению диссеминированного КРР. Возможной причиной успеха могло быть плановое последовательное проведение эффективной ХТ второй линии. Оба режима до настоящего времени рекомендуются в качестве стандарта первой линии химио-



Таблица 3. Эффективность режима FOLFOXIRI при исходно неоперабельных метастазах КРР в печень*

	FOLFOXIRI фазы I-II → III (n = 196)
ОЭ	66–72%
ПР	7–13%
RO	15–26%
МВБП	9,9–10,8 мес.
МОВ	23,6–28,4 мес.

* ОЭ – объективный эффект; ПР – полная регрессия; RO – радикальная резекция печени; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

Таблица 4. Кселода в первой линии колоректального рака. Результаты рандомизированных исследований*

Исследование	Режим	n	ОЭ (%)	МВДП (мес.)	МОВ (мес.)	Основные виды тяжелой токсичности
Van Cutsem E., 2001 [11]	Кселода	301	18,9	5,2	13,2	5-ФУ/ЛВ – чаще стоматиты: 13,3% против 1,3% Кселода – чаще ЛПС: 16,2% против 0,3%
	5-ФУ/ЛВ (Маю)	301	15,0	4,7	12,1	
Hoff P.M., 2001 [12]	Кселода	302	25,8	4,3	12,5	5-ФУ/ЛВ – чаще стоматиты: 16% против 3% Кселода – чаще ЛПС: 18,1% против 0,7%
	5-ФУ/ЛВ (Маю)	303	11,6	4,7	13,3	

* n – число больных; ОЭ – объективный эффект; МВДП – медиана времени до прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости; ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

терапии диссеминированного КРР.

Помимо режимов FOLFOX и FOLFIRI еще одним эффективным режимом ХТ первой линии стала комбинация, включающая элоксатин 85 мг/м² в 1-й день + иринотекан 180 мг/м² в 1-й день + лейковорин 200 мг/м² x 2 часа в 1-й день + 5-ФУ 400 мг/м² струйно в 1-й день, затем инфузия 2400 мг/м² x 46 час, каждые 2 недели – режим FOLFOXIRI или FOLFIRINOX.

В сравнительном исследовании III фазы (n = 244) (табл. 2) было показано достоверное повышение эффективности лечения диссеминированного КРР при использовании в первой линии ХТ трехкомпонентного режима FOLFOXIRI по сравнению с ре-

жимом FOLFIRI. Частота радикальных резекций при изолированном метастатическом поражении печени составила 36%.

Сводные данные по эффективности комбинации FOLFOXIRI при исходно неоперабельных метастазах КРР в печень представлены в таблице 3.

В ряду цитостатиков третьего поколения появились также и новые фторпиримидины. Наибольшее распространение получил капецитабин (Кселода), метаболизирующийся в 5-ФУ преимущественно в ткани опухоли посредством тимидинфосфорилазы, концентрация которой значительно выше в опухолевых клетках, чем в нормальных тканях. По данным двух крупных рандомизиро-

ванных исследований, эффективность капецитабина в первой линии терапии диссеминированного КРР не уступает режиму Маю при меньшей гастроинтестинальной и гематологической токсичности (табл. 4). Лечение капецитабином чаще осложнялось ладонно-подошвенным синдромом 3–4 степени и обратимой гипербилирубинемией.

Согласно результатам обобщенного анализа данных двух исследований [13], больные, получавшие лечение Кселодой, существенно реже нуждались в госпитализации по поводу жизнеугрожающей токсичности ХТ (11,6% против 18,8%) и во врачебных визитах.

Несмотря на отсутствие исследований прямого сравнения эффективности и токсичности капецитабина с комбинацией 5-ФУ/ЛВ в режиме инфузионного введения, Кселода начала успешно заменять инфузионный 5-ФУ/ЛВ в лечении КРР как в монотерапии, так и в комбинированных режимах с иринотеканом или оксалиплатином, являющихся стандартами ХТ первой линии.

Комбинация Кселоды с иринотеканом изучалась, как правило, в двух вариантах. Режим XELIRI: иринотекан в дозе 225–250 мг/м² в 1-й день трехнедельного цикла + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут с 1–14-й или во 2–15-й дни трехнедельного цикла. Режим CAPIRI: еженедельное введение иринотекана по 100–125 мг/м² в 1-й и 8-й дни трехнедельного цикла + капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут в 1–14-й или 2–15-й дни или иринотекан по 70–80 мг/м² в 1,8,15,22 ± 29,35 дни + капецитабин в том же режиме.

В исследованиях E. Bajetta [14] и M.M. Borner [15] проведено сравнительное изучение режимов XELIRI и CAPIRI у больных диссеминированным КРР. По данным обоих авторов, несмотря на редукцию доз препаратов, наиболее частым из побочных эффектов 3–4-й степени тяжести являлась диарея, при этом однократное введение иринотека-



на на протяжении цикла лечения (режим XELIRI) кажется менее токсичным: диарея 3–4-й степени для режимов CAPIRI и XELIRI наблюдалась соответственно у 34% и 19% больных, по данным М.М. Vorner, и у 38% и 26%, по данным E. Bajetta.

Дальнейшее изучение режима CAPIRI в сравнительных исследованиях III фазы показало, что комбинация капецитабина с еженедельным введением иринотекана сопровождается неприятно высокой частотой токсических реакций не ниже 3-й степени (табл. 5). Частота тяжелой диареи и дегидратации у больных, получавших данный режим, встречалась в 2 раза чаще, чем при использовании комбинации FOLFIRI (диарея – у 48% больных, получавших CAPIRI, против 14 и 19% больных, получавших FOLFIRI и mIFL; дегидратация – у 19 против 6 и 7% больных соответственно).

В связи с высокой токсичностью режим CAPIRI был исключен из числа экспериментальных комбинаций с бевацизумабом во второй части исследования С. Fuchs, исследование С. Köhne было прекращено.

Высокая частота жизнеугрожающей гастроинтестинальной токсичности привела к практически полному отказу от использования капецитабина в комбинации с иринотеканом в режиме еженедельного введения.

В настоящее время используется преимущественно режим XELIRI.

Более удачной является комбинация капецитабина с оксалиплатином, которая также изучается в 2 модификациях: 1) XELOX – капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин 130 мг/м² в 1-й день; каждые 3 недели; 2) CAPOX – капецитабин по 1000 мг/м² x 2 р/сут в 1–14-й дни + оксалиплатин по 70 мг/м² в 1-й и 8-й дни; каждые 3 недели.

Эффективность комбинации капецитабина с оксалиплатином по результатам исследований II фазы колеблется в пределах 37–55%

Таблица 5. Капецитабин + иринотекан в первой линии ХТ диссеминированного КРР. Сравнительные исследования III фазы*

Результат	С. Fuchs [16]					С. Köhne (EORTC) [17]	
	± целекоксиб (по 400 мг x 2 р/д)			Бевацизумаб ± целекоксиб		± целекоксиб (n = 85)	
	FOLFIRI (n = 144)	mIFL (n = 141)	CAPIRI (n = 145)	FOLFIRI (n = 57)	mIFL (n = 60)	FOLFIRI	CAPIRI
ОЭ (%)	47	43	39	60	53	Прекращено досрочно после 8 летальных исходов в группе CAPIRI, не связанных с прогрессированием болезни	
МВБП (мес.)	7,6	5,9	5,8	11,2	8,3		
МОВ (мес.)	23,1	17,4	18,9	НД	19,2		
Диарея (кол-во больных, %)	14	19	48	11	12		
Дегидратация (кол-во больных, %)	6	7	19	5	2		
Нейтропения (кол-во больных, %)	43	41	32	54	29		
60-дневная смертность (кол-во больных, %)	6,6	5,1	3,5	1,8	6,8		
Число летальных исходов во время лечения						2	6
Число летальных исходов, связанных с лечением						2	5
Редукция дозы (кол-во больных, %)						7%	61%

* FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно, 2400 мг/м² x 46 часов каждые 2 недели; mIFL – иринотекан 125 мг/м², лейковорин 20 мг/м² и 5-ФУ 500 мг/м² в течение 2 недель, каждые 3 недели; CAPIRI – иринотекан 250 мг/м² в 1-й день, Кселода по 2000 мг/м²/день в течение 14 дней, каждые 3 недели; бевацизумаб – 5 мг/кг каждые 2 недели или 7,5 мг/кг каждые 3 недели.

ОЭ – объективный эффект; МВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; МОВ – медиана общей выживаемости.

при медиане времени до прогрессирования болезни 5,9–10,5 месяцев [18–24].

Наиболее популярным благодаря удобству проведения и низкой управляемой токсичности стал режим XELOX. В настоящее время известны результаты достаточно большого числа клинических рандомизированных исследований III фазы по сравнению комбинации капецитабина с оксалиплатином с комбинациями оксалиплатина с 5-ФУ (табл. 6) [25].

В 2011 г. был опубликован анализ 6 рандомизированных исследований III фазы по применению капецитабина у больных РМЖ и раком толстой кишки (как в адьювантном режиме, так и при диссе-

минированной форме). Было показано, что нежелательные явления, связанные с приемом капецитабина, поддаются коррекции благодаря гибкому подбору дозы препарата или отсроченному началу цикла ХТ, что не влияло на эффективность терапии. В данном анализе больше чем у половины больных (57–67%) наблюдалось снижение дозы капецитабина, отсроченное начало курса ХТ, что не влияло на показатели времени без прогрессирования и времени без признаков заболевания. Эта тенденция сохранялась во всех показателях [38].

Результаты всех рандомизированных исследований свидетельствуют о равной эффективности режима XELOX и комбина-



Таблица 6. Капецитабин + оксалиплатин в первой линии ХТ диссеминированного КРР. Сравнительные рандомизированные исследования III фазы [25]*

Исследование / авторы	Режим	n	ОЭ (%)	МВБП (мес.)	МОВ (мес.)	Основная токсичность ≥ 3 степени
FOCA Martoni A.A. и соавт. [26]	XELOX	62	43	9	нет данных	XELOX: ниже частота диареи (8% против 13%) и стоматитов (13% против 29%)
	pviFOX	56	48	7	нет данных	
US TREE-1 Hochster H.S. и соавт. [27]	XELOX	48	27	5,9	17,2	XELOX: ниже частота диареи (15%), но выше – дегидратации (27%)
	bFOL	50	20	6,9	17,9	
	mFOLFOX	49	41	8,7	17,6	
Германское Porschen R. и соавт. [28]	CAPOX	241	48	7,1	16,8	CAPOX: выше частота кожной токсичности (10% против 4%)
	FUFOX	233	54	8,0	18,8	
Испанское Diaz-Rubio E. [29]	XELOX	171	37	8,9	18,1	XELOX: ниже частота диареи (14% против 24%)
	FUOX	171	46	9,5	20,8	
Французское Ducieux M. [30]	XELOX	156	42	9,3	19,9	XELOX: *ниже частота нейтропении (5% против 47%), фебрильной нейтропении (0% против 6%) и нейропатии (11% против 25%)
	FOLFOX6	150	46	9,7	18,4	
NO16966 Cassidy J. и соавт. [31]	XELOX	317	46	8,0	19,8	XELOX: ниже частота нейтропении (7% против 43%), но выше диарея (20% против 11%) и ЛПС (96% против 1%)
	FOLFOX4	317	49	8,6	19,6	
COFFEE Comella P. и соавт. [32]	OXXEL	158	34	6,2	16,0	OXXEL: ниже частота нейтропении (10% против 27%), фебрильной нейтропении (6% против 13%), выше – желудочных симптомов (8% против 3%) и диареи (13% против 8%)
	OXAFAFU	164	33	6,3	17,1	

* bFOL – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 20 мг/м², 5-ФУ 500 мг/м² в 1-й и 8-й дни, каждые 2 недели;

FOLFOX4 – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно и 600 мг/м² x 22 часа в 1-й и 2-й дни, каждые 2 недели;

FOLFOX6 – оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день, лейковорин 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно и 2400 мг/м² x 46 часов, каждые 2 недели;

FUFOX – 5-ФУ 2000 мг/м² x 24 часа, лейковорин 500 мг/м² и оксалиплатин 50 мг/м² x 2 часа;

FUOX – 5-ФУ 2250 мг/м² x 48 часов еженедельно, оксалиплатин 85 мг/м² x 2 часа каждые 2 недели;

mFOLFOX – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 350 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно и 2400 мг/м² x 48 часов, каждые 2 недели;

OXAFAFU – оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 250 мг/м² x 2 часа и 5-ФУ 850 мг/м² струйно во 2-й день, каждые 2 недели;

OXXEL – оксалиплатин 100 мг/м² в 1-й день и капецитабин (Кселода) по 2000 мг/м²/день с 1-го по 11-й дни, каждые 2 недели;

pviFOX – оксалиплатин на фоне постоянной инфузии 5-ФУ;

ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

ций оксалиплатина с 5-ФУ в различных режимах. Практически во всех исследованиях при использовании режима XELOX отмечена более низкая частота нейтропений и фебрильных нейтропений. Что касается гастроинтестинальной токсичности, то в части исследований показана меньшая частота диареи и стоматитов на фоне ХТ по схеме XELOX [26, 29], в ряде других исследований, наоборот, частота диареи или тяжелой дегидратации выше [27, 31, 32]. Ретроспективный

мультивариантный анализ исследований III фазы, представленный различными авторами, выявил, что переносимость фторпиримидинов как в монотерапии [33], так и в комбинации с оксалиплатином [34], различается в зависимости от региона проживания пациентов. Так, частота тяжелой токсичности (3–4-й степени) оказалась существенно выше у жителей США по сравнению с жителями остальных стран мира. В 2011 г. был опубликован метаанализ эффективности примене-

ния капецитабина и 5-ФУ у больных КРР и РЖ, основанный на базе данных пациентов, участвовавших в 6 исследованиях III фазы. Общее количество пациентов – 6171: из них с раком толстой кишки III стадии – 1987, мКРР – 3868, РЖ – 316. В данном метаанализе было достоверно показано, что капецитабин равноэффективен 5-ФУ в показателях общей выживаемости ОР 0,94% (95% ДИ 0,89–1,00; p = 0,0489) [39]. Создание новых комбинированных режимов ХТ привело к по-



вышению эффективности лечения диссеминированного КРР и увеличению продолжительности жизни больных. Расширение спектра эффективных цитостатиков сделало возможным проведение нескольких линий ХТ, что положительно повлияло на отдаленные результаты лечения. Анализ рандомизированных исследований III фазы, проведенный А. Grothey (2004) [35], выявил прямо пропорциональную зависимость между продолжительностью жизни больных диссеминированным КРР и количеством активных препаратов, использованных в лечении.

Проблеме рационального использования имеющегося арсенала эффективных цитостатиков, выработке оптимальной лечебной тактики при диссеминированном КРР путем сравнения эффективности комбинированной и последовательной монокимиотерапии было посвящено два исследования: CAIRO (n = 820) [37] и FOCUS (n = 2135) [36]. Главной целью являлась сравнительная оценка общей выживаемости больных, получавших все эффективные цитостатики последовательно в монорежиме или в составе комбинированных режимов (табл. 7), смена ХТ осуществлялась после регистрации прогрессирования болезни.

Согласно результатам исследований, явное улучшение МОВ больных, полученное при использовании комбинированных режимов в 1-й и 2-й линиях, не достигло статистической достоверности. По данным исследования CAIRO, токсичность обоих тактических подходов в целом была одинакова, за исключением ладонно-подошвенного синдрома, который достоверно чаще регистрировался при последовательной монотерапии вследствие увеличения суточной дозы капецитабина в монорежиме до 2500 мг/м²/сут (табл. 8). Говоря о токсичности первой линии ХТ, следует отметить, что при режимах комбинированной

Таблица 7. Рандомизированные исследования CAIRO, FOCUS

		FOCUS			CAIRO	
		Рандомизация			Рандомизация	
		Группа А	Группа В	Группа С	Группа А	Группа В
n		710	712	713	397	398
ХТ	Первая линия	De-Gramont*	De-Gramont	FOLFIRI или FOLFOX	Капецитабин	XELIRI
	Вторая линия	Иринотекан	FOLFIRI или FOLFOX		Иринотекан	XELOX
	Третья линия				XELOX	
МОВ, сравнение		гр. В + А > гр С, но p > 0,05			16,3 мес.	17,4 мес.
		гр. В > гр. А, но p = 0,157			HR 0,92 (95% ДИ 0,79–1,08)	
		гр. С > гр. А, но p = 0,134			Log-rank тест, p = 0,33	
		гр. В = гр. С				
ОЭ		гр. С vs гр. А: 54% vs 29%, p < 0,001				
МВДП		гр. С vs гр. А: 8,7 vs 6,6 мес., p < 0,001				

* De-Gramont – в 1-й и 2-й день ЛВ 200 мг/м² в виде 2-часовой инфузии + 5ФУ 400 мг/м² болюсно с последующей 22-часовой инфузией 5ФУ 600 мг/м², цикл повторяется 1 раз каждые 14 дней (общая продолжительность 24 нед).

Таблица 8. Токсичность 3-й и 4-й степени тяжести, по данным исследования CAIRO*

Вид токсичности	Общая ХТ на протяжении всего исследования			Первая линия ХТ		
	Последовательная ХТ	Комбинированная ХТ	Р	Последовательная ХТ	Комбинированная ХТ	Р
ЛПС	13%	7%	0,004	12%	6%	0,002
Диарея	23%	27%	NS	11%	26%	< 0,001
Тошнота	8%	9%	NS	4%	10%	0,004
Рвота	7%	10%	NS	3%	9%	0,0002
Стоматиты	3%	2%	NS	< 1%	2%	NS
Фебрильная нейтропения	5%	7%	NS	< 1%	7%	< 0,001

* ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

NS – недостоверные различия.

ХТ чаще регистрировались токсические явления 3-й + 4-й степени тяжести по сравнению с монотерапией (табл. 8).

Таким образом, при диссеминированном, потенциально неоперабельном КРР применение по-

следовательной монокимиотерапии является обоснованной альтернативой комбинированным режимам химиотерапии, особенно у больных с высоким риском развития токсических осложнений. ☹️

Литература
→ С. 68



Дифференцированное решение о назначении первой линии химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки

К. м. н. А.А. МЕЩЕРЯКОВ

Методы лечения диссеминированного рака толстой кишки (РТК) интенсивно развиваются. За последнее десятилетие медиана выживаемости больных увеличилась в четыре раза. Такие результаты достигнуты благодаря разработке целого спектра новых противоопухолевых препаратов, а также применению активной хирургической тактики. В статье представлены новые алгоритмы лечения больных диссеминированным РТК, которые позволили значительно повысить эффективность терапии.

За последние десять лет методы лечения метастатического рака толстой кишки (мРТК) коренным образом изменились. Совсем недавно при появлении отдаленных метастазов методом выбора была симптоматическая терапия, а ожидаемая продолжительность жизни больных составляла не более 6 месяцев. Сегодня нет никаких сомнений в рациональности применения целого ряда противоопухолевых препаратов, позволивших увеличить медиану продолжительности жизни до 24 месяцев. Первоочередной задачей при выборе тактики лечения является оценка возможности излечения пациента с отдаленными метастазами, прежде всего с помощью активной хирургической тактики. Переход от симптоматической терапии к активной тактике лечения мРТК, вплоть до полного излечения, отражает современные тенденции в терапии онкозаболеваний. Основой лечения мРТК остается лекарственная терапия. Первым достижением химиотерапии рака толстой кишки после внедрения в клиническую практику 5-фторурацила была оптимизация результатов его применения путем добавления лей-

коворина, а затем – разработка режимов длительных инфузий препарата в комбинации с лейковорином. Следующим этапом стало добавление иринотекана и оксалиплатина к 5-фторурацилу и лейковорину [1]. Использование все трех препаратов в лечении заболевания позволило добиться наилучших показателей выживаемости [2]. И наконец, внедрение ингибиторов EGFR и VEGF позволило разработать новые режимы биохимиотерапии. Кроме разработки новых классов препаратов для лечения рака толстой кишки, проведены клинические исследования по оптимизации их применения. Так, капецитабин показал одинаковую эффективность с 5-фторурацилом, а панитумумаб стал вторым препаратом в группе ингибиторов EGFR. Кумулятивная нейротоксичность оксалиплатина стала причиной разработки интермиттирующей схемы его применения [3, 4, 5] и использования препаратов, уменьшающих нейротоксичность [6, 7].

Тем не менее только активная хирургическая тактика способствует излечению больных. Так, удаление метастазов позволяет добить-

ся 5-летней общей выживаемости в 40% и 10-летней – в 26% [8].

Появление новых, в том числе мультидисциплинарных, подходов и новых лекарственных препаратов потребовало составления современного алгоритма лечения мРТК. Проведенные рандомизированные исследования, конференции, обсуждения экспертов в области лечения метастатического рака толстой кишки позволили создать практически единый алгоритм лечения мРТК.

Самым важным вопросом при определении оптимальной схемы первой линии химиотерапии является цель, к которой необходимо стремиться, а именно: потенциальное излечение больного, быстрое улучшение состояния, предотвращение прогрессирования болезни. Таким образом, во время консультации необходимо определить: есть ли у больного симптомы заболевания, имеет ли место небольшая масса опухоли и медленное (индолентное) течение, либо размеры опухоли значительные и течение заболевания агрессивное. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в любой клинической ситуации актуален вопрос о резектабельности опухоли. При выборе тактики лечения обязательным является участие химиотерапевта и хирурга.

В настоящее время выделяют несколько групп больных метастатическим раком толстой кишки:

- 1) больные с резектабельными метастазами (удаление метастазов возможно без предварительной химиотерапии);
- 2) больные с условно-резектабельными метастазами (удаление ме-



тастазов возможно только после уменьшения их размеров);

3) больные с нерезектабельными метастазами и агрессивным течением заболевания (возможно быстрое ухудшение состояния больного при неэффективном лечении);

4) больные с нерезектабельными метастазами и индолентным течением заболевания.

Для лечения больных в каждой группе существует свой алгоритм. В первых трех группах, в том числе у больных с резектабельными метастазами, необходимо применение наиболее эффективных режимов химиотерапии. Лишь у больных с индолентным течением возможно использование монокимиотерапии. Наиболее эффективные режимы химиотерапии включают как минимум двухкомпонентные схемы лечения (иринотекан или оксалиплатин плюс фторпиримидины). Трехкомпонентная комбинация FOLFOXIRI (5-ФУ/лейковорин/оксалиплатин или иринотекан) является режимом выбора. Кроме того, режимы выбора включают комбинацию химиотерапии и биотерапии (бевацизумаб, цетуксимаб), показавшей большую эффективность в первой линии лечения по сравнению с двухкомпонентной химиотерапией.

Выбор одного из компонентов биотерапии остается неоднозначным. Исследование предиктивных маркеров (маркеров эффективности) позволило лишь выделить группу больных, у которых применение цетуксимаба нецелесообразно. В частности, при мутации гена KRAS в опухоли цетуксимаб практически неэффективен. Для бевацизумаба предиктивные маркеры пока не найдены. Складывается впечатление, что в группе больных без мутации KRAS применение цетуксимаба предпочтительней, а при мутации KRAS единственным биопрепаратом выбора остается бевацизумаб. Монокимиотерапия первой линии включает применение фторпиримидинов.

Химиотерапия у больных с резектабельными метастазами

Цель лечения больных данной группы – полное излечение. Возмож-

ность удаления метастазов обуславливает применение хирургической тактики на первом этапе. Действительно, до 25% больных при четырех и менее метастазах в печени излечиваются после хирургического вмешательства. Кроме того, риск прогрессирования заболевания во время химиотерапии обосновывает применение хирургической тактики на начальном этапе. Тем не менее у больных с резектабельными метастазами доказана эффективность неoadъювантной и адъювантной химиотерапии. В исследовании EORTC периоперативная химиотерапия по схеме FOLFOX4 (5-ФУ/лейковорин/оксалиплатин) статистически значимо улучшала 3-летнюю безрецидивную выживаемость на 9,2% [9].

Химиотерапия у больных с потенциально резектабельными метастазами

Цель лечения больных с потенциально резектабельными метастазами – достижение резектабельности опухоли у максимального количества пациентов. Несмотря на успешное «радикальное» лечение на первом этапе, высокая вероятность последующего прогрессирования болезни служит поводом для обсуждения целесообразности применения неполного арсенала лекарств. Необходимо отметить: только оптимальная тактика лечения, включающая применение максимально эффективных режимов лекарственной терапии без оглядки на возможность последующего лечения, позволяет добиться улучшения выживаемости больных.

Важным фактором в достижении наилучших результатов является оптимальное время проведения операции. Чем дольше проводится химиотерапия и чем больше линий химиотерапии, тем ниже выживаемость после резекции метастазов. Желание достичь полного клинического эффекта может приводить к прогрессированию заболевания после первично достигнутого эффекта. Как правило, резекцию метастазов желательно выполнять при достижении резектабельности. Для определения «хирургического окна» необходимо тесное

взаимодействие хирурга и химиотерапевта [10, 11, 12, 13].

Химиотерапия у больных с нерезектабельными метастазами и агрессивным течением заболевания

Цель лечения данной группы больных – предотвращение прогрессирования, когда шансы на успешное лечение могут быть упущены. Хорошо известно, что эффективность и токсичность лечения зависят от состояния пациента на момент начала терапии. Чем оно хуже и чем больше развившихся осложнений заболевания, тем чаще возникает необходимость коррекции доз цитостатиков, что, в свою очередь, сопровождается еще более существенным снижением эффективности лечения. Вероятность быстрого прогрессирования заставляет применять максимально эффективные режимы химиотерапии. При достижении эффекта схема лечения может быть модифицирована, в частности, в зависимости от токсичности.

Химиотерапия у больных с нерезектабельными метастазами и индолентным течением заболевания

Цель лечения больных с медленно прогрессирующими небольшими метастазами опухоли – максимально длительное предотвращение прогрессирования заболевания с сохранением хорошего качества жизни больных. В этих случаях применение монокимиотерапии фторпиримидинами является оптимальной первой линией лечения. Одновременное применение биотерапии также может рассматриваться, но не является стандартом лечения.

Таким образом, дифференцированное решение о назначении первой линии химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки на сегодняшний день является ответственной и сложной задачей. Четкое понимание цели первой линии химиотерапии, тесное сотрудничество химиотерапевта с хирургом позволяют добиться оптимальных результатов лечения: увеличения 5-летней и 10-летней выживаемости определенной части больных. ☺

Литература
→ С. 70



Лекарственная терапия в современном лечении рака поджелудочной железы

Д. м. н. И.С. БАЗИН, М.А. СОЛОВЬЯНЕНКО,
к. м. н. Р.Ю. НАСЫРОВА, к. м. н. Д.В. ПОДЛУЖНЫЙ,
к. м. н. Л.А. КОСТЯКОВА, д. м. н., проф. А.М. ГАРИН

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – одна из самых сложных проблем современной онкологии. За последние 30 лет лишь на 1% увеличилось число больных, переживающих пятилетний срок от начала лечения. На сегодняшний день не существует ни одного метода лечения РПЖ, который позволил бы длительное время контролировать болезнь. В последние 15 лет для лечения этого заболевания более активно стала применяться лекарственная терапия. В настоящей статье рассматривается роль химиотерапии в алгоритме лечения рака поджелудочной железы.

Заболелаемость РПЖ в России в 2007 г. составила 14037 новых случаев (четвертое место среди опухолей пищеварительной системы). За последние пять лет заболеваемость РПЖ возросла на 4,2% у мужчин и на 12,1% у женщин. Смертность от этого заболевания в 2007 г. в России составила 14473 случая (4,9% от всех опухолей у мужчин и 5,5% от всех опухолей у женщин). Стандартизованные показатели смертности от РПЖ в 2007 г. для мужчин – 9/100000 (6-е место), для женщин – 4,8/100000 (8-е место). Превалирование показателей смертности над показателями заболеваемости связано с посмертной диагностикой РПЖ [1]. Европейские статистические данные по РПЖ схожи с российскими показателями. В 2008 г.

показатель заболеваемости равнялся 68500, что меньше показателя смертности – 70200 (это объясняется посмертной диагностикой в части случаев). Стандартизованный показатель для обоих полов – 11,7/100000. Средний возраст заболевших – 72 года [2]. По данным Международного агентства по изучению рака в Лионе (2007), РПЖ занимает 13-е место по заболеваемости в мире для обоих полов, а по смертности – 8-е место. В 2009 г. в США РПЖ заболели 42470 человек (10-е место для обоих полов), умерли 35240, соотношение смертности и заболеваемости – 0,83. 80% заболевших старше 60 лет [3]. Из 230 тыс. зарегистрированных больных в мире умирают 98% [4]. После установления диагноза РПЖ однолетняя выживаемость

составляет 15,2% у мужчин и 16,4% у женщин. Показатель пятилетней выживаемости больных РПЖ – менее 5%: 3,8% у мужчин и 4,6% у женщин. В США за 25 лет – с 1975 по 2000 г. – показатели пятилетней популяционной выживаемости увеличились с 3% до 4%. При этом пятилетняя выживаемость от всех опухолей за указанный период увеличилась на 13%, от рака толстой кишки – на 12%, рака пищевода – на 9%, рака желудка – на 8%.

Только у 10% больных опухоль, выявленная во время первичной диагностики, является операбельной. Лимфатическая диссеминация выявляется в 45–70% при опухолях менее 2 см в диаметре. До 30% опухолей, выявленных впервые, относят к группам локально распространенных и 60% – к метастатическим. Удручающе выглядят данные по медиане выживаемости больных РПЖ: операбельные – 15–19 мес., местнораспространенные – 6–10 месяцев, метастатические – 3–6 мес. (табл. 1) [5].

Адьювантная терапия рака поджелудочной железы

Результаты хирургического лечения РПЖ (даже после R0 резекции) оставляют желать лучшего. Рецидивы возникают у 80% пациентов, метастазы в печень – у 50%, в брюшину – у 25%. Меди-



Таблица 1. Выживаемость больных РПЖ

Категория заболевания	Медиана выживаемости (мес.)
Операбельная опухоль	15–19
Местнораспространенная опухоль	6–10
Метастатическая болезнь	3–6

ана выживаемости после R0 резекции составляет 15–20 мес., а после R1 резекции – 8–12 мес. [6, 7].

Необходимость адъювантного лечения РПЖ была признана в конце XX века. Неудачными были попытки улучшить выживаемость радикально оперированных больных с помощью лучевой терапии в исследованиях М.Н. Kaiser и S.S. Ellenberg (1985) (дозы повышались до 54 Гр). Группа EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) провела исследование, где сравнивали 2 группы оперированных больных РПЖ (n = 114): пациенты одной группы наблюдались, другой – получали химиолучевую терапию (2 цикла – фторурацил инфузионно + лучевая терапия, сплит-курс по 20 Гр). Больные с T3 первичной опухолью исключались из исследования. Медиана выживаемости составила 17,1 мес. в химиолучевой группе и 12,6 мес. в группе наблюдения, 2 года выжили соответственно 37% и 23% больных [8]. Исследование было подвергнуто критике из-за субоптимальных доз облучения [4].

В исследовании ESPAC-1 (A European, randomised study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5FU + Folinic Acid) and adjuvant chemoradiation (40GY + 5FU) in resectable pancreatic cancer; Европейская группа по изучению РПЖ), проведенном на 289 оперированных радикально, были сравнены группа наблюдения, группа больных, получавших адъювантно химиотерапию: 6 пятидневных циклов фторурацила (разовая доза 425 мг/м²) + лейковорин (разовая доза 20 мг/м²), и группа,

подвергнутая химиолучевой терапии (дозы фторурацила и лейковорина были идентичны тем, которые получали пациенты из группы химиотерапии, дозы облучения – 40 Гр). Оказалось, что медиана выживаемости больных, получавших адъювантную химиотерапию фторурацилом, была 20,1 мес., в группе наблюдения – 15,5 мес. (p = 0,009), а в группе с химиолучевой терапией медиана выживаемости – 14,0 мес. – была ниже, чем в контрольной группе, не получавшей адъювантного лечения (HR = 1,28). Это объяснялось тем, что в третьей группе не удавалось провести адекватного лечения (ни химиотерапевтического, ни лучевого) в связи с возросшей токсичностью терапии [9].

Группой RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) организовано сравнение эффективности двух вариантов химиолучевой адъювантной терапии РПЖ (3 недели фторурацил 250 мг/м² ежедневно или гемцитабин 1 г/м² в 1, 8 и 15-й дни), затем 12 недель химиолучевое лечение (фторурацил в обеих группах инфузионно 250 мг/м² + облучение 50,4 Гр в ежедневных фракциях по 1,8 Гр), затем еще в течение 3 недель лечение фторурацилом в указанных ранее дозах в 1-й группе и гемцитабином во 2-й группе. При адъювантной терапии после операции по поводу рака головки поджелудочной железы (ПЖ) медиана выживаемости была достоверно выше в группе с гемцитабином – 39,6 мес. против 20,6 мес. в группе с фторурацилом. После адъювантной терапии по поводу рака тела или хвоста ПЖ достоверной разницы в группах не получено [10].

Международное исследование CONCO-001, проведенное на 368 оперированных больных по поводу локального РПЖ, показало, что применение гемцитабина в адъювантном режиме (6 циклов в дозах 1 Гр/м² в 1, 8 и 15-й дни, каждые 3 недели, без облучения) приводит к увеличению медианы выживаемости до 20,1 мес. (в контрольной группе – 20,2 мес., p = 0,06). Безрецидивная выживаемость составляла в группе с гемцитабином 13,4 мес., в группе наблюдения – 6,9 мес., разница достоверна (p < 0,001); медиана общей выживаемости – 22,8 и 20,2 мес. соответственно (p = 0,005). При стратификации больных по типу операции R0 или R1 (без опухолевых клеток по краям разреза или с ними) безрецидивная выживаемость составила 15,8 и 13,1 мес., а в группах наблюдения – 7,3 и 5,5 мес. Разницы в однолетней выживаемости не выявлено (72 и 72,5%), но к трем и пяти годам количество выживших пациентов, получавших адъювантное лечение, выше – 36,5% против 19,5% и 21% против 9% в группах наблюдения [11, 12].

В исследовании ESPAC-3 на 1088 оперированных больных РПЖ (R1 – 35%, в 70% – вовлечение регионарных лимфоузлов) сравнивалась адъювантная терапия фторурацилом в комбинации с лейковорином (1-я группа) и гемцитабином (2-я группа). Медиана общей выживаемости в 1-й группе – 23 мес., во 2-й группе – 23,6 мес., разница статистически не достоверна. Авторы считают, что тенденция исключения фторурацила из арсенала лечения РПЖ является ошибкой. Вместе с тем они указывают в качестве преимуществ гемцитабина его меньшую токсичность [13].

Начато исследование ESPAC-4, где больные рандомизированы на группы, получающие Гемзар (гемцитабин) или GemCap (гемцитабин и капецитабин).

В настоящее время, согласно рекомендациям ESMO (European Society for Medical Oncology) и NCI (National Cancer Institute,

Онкология



США), адъювантная терапия РПЖ входит в стандарты лечения в большинстве стран.

Неoadъювантная терапия

Цели предоперационной терапии – снизить стадийность течения опухоли и тем самым повысить резектабельность сомнительно-операбельных опухолей, предотвратить диссеминацию и имплантацию опухолевых клеток во время хирургической операции.

Тема неoadъювантной химиолучевой терапии рака поджелудочной железы разрабатывается учеными Андерсоновского онкологического центра Техасского университета (Хьюстон, США). В качестве предоперационного лечения применялась комбинация фторурацила, паклитаксела и гемцитабина вместе с облучением (доза 30 Гр). Медиана выживаемости после предоперационной терапии и гастропанкреатодуоденальной резекции (ГПДР) составила 30 мес., после операции – 17 мес. [14].

Известны результаты исследования, в котором сравнивалось предоперационное введение гемцитабина и комбинации гемцитабина с паклитакселом, ГПДР выполнялась на 16-й неделе после химиотерапии. Один год выжили 16% больных после лечения комбинацией препаратов и 46% после монотерапии гемцитабином. 54% прооперированы радикально, 36% паллиативно, и 10% было отказано в операции из-за прогрессирования опухоли [15].

В настоящее время неoadъювантная терапия не нашла широкого применения в лечении операбельного рака поджелудочной железы, так как не влияет на возможность увеличения числа резектабельных больных.

Лечение распространенного РПЖ

26% случаев РПЖ во время первичной диагностики квалифицируются как неоперабельные

местнораспространенные опухоли [16].

Группой ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) было проведено крупное исследование III фазы E 4201. Сравнялось наружное облучение в течение 6 недель (50,4 Гр) в сочетании с гемцитабином 1 раз в неделю по 600 мг/м² с монотерапией гемцитабином по 1000 мг/м² (6 еженедельных доз). Медиана общей выживаемости составила соответственно 18 и 24 мес. ($p = 0,034$), дольше жили пациенты, получавшие Гемзар и лучевую терапию [17].

Накоплен опыт интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) при РПЖ. Christopher G. Willett и соавт. в 2001 г. суммировали опыт 3 американских клиник по дооперационному, интраоперационному и послеоперационному облучению больных и заключили, что лучшие показатели выживаемости и меньшая частота рецидивов отмечаются при ИОЛТ [18].

В целом большинство исследований по местнораспространенному раку поджелудочной железы свидетельствуют о том, что предпочтение при этом варианте заболелания следует отдавать химиолучевому лечению, при котором химиопрепараты используются как радиосенсибилизаторы, а в дальнейшем пациенты переводятся на стандартную химиотерапию в соответствии с принципами лечения диссеминированной болезни.

Более 60% больных РПЖ на момент установления диагноза уже поражены метастазами. Медиана их выживаемости – 3–5 мес. Главными целями лекарственной терапии у этой когорты пациентов являются уменьшение страданий пациентов, улучшение качества и продление сроков жизни.

Исторически первыми препаратами, предложенными для лечения РПЖ на этом этапе болезни, были фторурацил и митомоцин. По современным оценкам, реальная эффективность фторурацила при диссеминированном раке поджелудочной железы менее

10%. Усиление эффекта фторурацила лейковорином при РПЖ не так выражено, как при раке толстой кишки. Медиана выживаемости, по данным J.A. De Caprio и соавт., составляет всего 6,2 мес., тем не менее 17% пациентов прожили более 1 года [19].

Следующим по значимости препаратом для лечения метастатического РПЖ после фторурацила до 90-х гг. прошлого века был митомоцин. Препарат обеспечивал противоопухолевый эффект в 27% случаев, улучшал качество жизни у 20–30% больных, не увеличивая общую выживаемость (5 мес.) [20].

Комбинация митомоцина и фторурацила увеличивала медиану общей выживаемости этих больных до 6,5 мес., в контрольной группе (инфузии фторурацила) этот показатель составил 5,1 мес. ($p = 0,04$) [21].

Уязвимыми для митомоцина оказались клетки РПЖ с делецией супрессорного гена DPC4. Хотя подобные мутации в клетках этого гена встречаются у половины больных РПЖ, лишь некоторые из этих пациентов отвечают значительным увеличением сроков жизни [22].

Важной вехой лекарственной терапии РПЖ явилось открытие гемцитабина. Препарат признан стандартом 1-й линии химиотерапии РПЖ, допускается его применение даже при статусе больного 60% по шкале Карновского [4].

M.L. Rothenberg в 1995 г. отметил выраженный симптоматический эффект гемцитабина у больных РПЖ, прогрессирующих после терапии фторурацилом. Была разработана система оценки симптоматического эффекта при РПЖ. Критериями клинического улучшения являются снижение доз обезболивающих препаратов на 50%, изменение статуса по шкале Карновского на 20%, прибавка веса [23].

Мультицентровое сравнение эффективности гемцитабина и фторурацила осуществлено Н.А. Burris и соавт. в 1997 г. Кли-



Таблица 2. Сравнение эффективности комбинаций гемцитабина с другими препаратами

Препарат	Число больных	Выживаемость (мес.)		p
		Комбинация	Гемцитабин	
Болюс FU	322	6,7	5,4	0,11
FU инфузия	466	5,9	6,2	0,68
Пеметрексед	565	6,2	6,3	0,85
Капецитабин	319	8,4	7,3	0,31
Капецитабин	533	7,4	6,0	0,014
Иринотекан	360	6,3	6,6	0,78
Екзатекан	349	6,7	6,2	0,52
Цисплатин	198	7,6	6,0	0,12
Оксалиплатин	313	9,0	7,1	0,13

ническое улучшение зарегистрировано в 24% и 5% случаев соответственно, медиана общей выживаемости – 5,7 и 4,2 мес., выживаемость 1 год – 18% и 2%. Это исследование послужило основанием для решения FDA о применении GEM (гемцитабин) в качестве стандарта первой линии химиотерапии метастатического РПЖ [24].

Сводные результаты монотерапии гемцитабином 3023 больных РПЖ суммированы А.М. Storniolo и соавт. в 1997 г. У 84% пациентов статус по шкале Карновского был менее 70%. Медиана выживаемости составила более 8 мес. [25]. После констатации эффективности гемцитабина начались широкие исследования его комбинаций с другими препаратами – фторурацилом, капецитабином, оральными фторпиримидинами – UFT (тегафур, фторафур и урацил) и S1, томудексом, цисплатином, оксалиплатином (табл. 2) [34].

По сводным данным, применение комбинации гемцитабина (800 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни) и таксотера (60–75 мг/м², день 1), повторяемой каждые 4 недели, приводило к эффекту в 24% и клиническому улучшению в 45% случаев. Один год выжили 25%

пациентов, медиана выживаемости не превышала 9 мес. Аналогичные результаты были получены при сохранении разовой и курсовой дозы гемцитабина и применении еженедельных доз таксотера по 35 мг/м² [26, 27].

Широко используется комбинация GEM + MMC: гемцитабин 800 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни и митомидин 8 мг/м² в 1 день. Цикл повторяют каждые 4 недели. Частичный эффект регистрируется в 32%, клиническое улучшение – в 46–60%, медиана общей выживаемости – 6,5–9 мес. [28, 29].

Несколько исследователей оценили комбинацию гемцитабина и иринотекана (Iri). Режим состоял из GEM 1000 мг/м² и Iri 100 мг/м², оба препарата вводились в 1-й и 8-й дни, цикл повторяли каждые 3 недели. Падение маркера Ca 19,9 > 50% и частичная ремиссия регистрировались у трети больных, еще у 25% – стабилизация процесса. Выживаемость не превышала 1 года [30]. В сравнительном рандомизированном исследовании эффективности GEM + Iri и GEM в монотерапии достоверной была только разница в клиническом улучшении – 42,2% в комбинированной группе и 24% при монотерапии.

Были проведены рандомизированные исследования активности гемцитабина и комбинации гемцитабина и цисплатина (DDP) при РПЖ. Оказалось, что непосредственный эффект от присоединения цисплатина повышается в 3 раза и достигает 36%. Позднее оценочные работы подтвердили целесообразность комбинации. GEM назначался в дозах 1000 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни, DDP по 40 мг/м² – в 1-й и 15-й дни. Общий эффект регистрировался в 22–36%, редко отмечались даже полные эффекты (8–10%), клиническое улучшение было выраженным в 75%, медиана выживаемости составляла 9–10 мес.

В 2005 г. М. Airoldi и соавт. оценивался режим GEM-OXA. Гемцитабин применялся в инфузионном режиме 10 мг/м² в 1 минуту, разовая доза 1000 мг/м², оксалиплатин в дозе 100 мг/м². Оба препарата вводились 1 раз в 2 недели до прогрессирования или неустраняемой токсичности. Эффект зарегистрирован в 30%, клиническое улучшение – в 50%. Медиана выживаемости – 9,5 мес., 40% выжили 1 год (что не типично) [31]. Режим GEM-OXA был применен для терапии больных РПЖ, переставших отвечать на гемцитабин в монотерапии. Клиническое улучшение отмечено у 51,6% больных.

Были обобщены материалы трех рандомизированных исследований, сравнивающих результаты применения гемцитабина и комбинации гемцитабина с производными платины. Во всех исследованиях отмечено достоверное увеличение времени до прогрессирования и статистически незначимое увеличение общей выживаемости.

В исследовании E6201 сравнили 3 различные модификации лечения распространенного РПЖ – монотерапию гемцитабином (280 больных), инфузионное введение гемцитабина (FDR – 277 пациентов) и комбинацию GEM-OXA. Медиана общей выживаемости составила 4,59; 6,01 и 6,47 мес. соответственно, но результа-

Онкология



ты статистически недостоверны. Позитивным было исследование, выполненное в Великобритании. Сравнение комбинации гемцитабина и капецитабина и монотерапии гемцитабином было в пользу комбинированного лечения: эффект зарегистрирован соответственно в 14,2% и 7,1% случаев ($p = 0,008$), 1 год выжили 23% и 17% ($p = 0,023$), медиана общей выживаемости – 7,4 и 6,0 мес.

Оральные фторпиримидины UFT и S1 широко комбинировались с гемцитабином. Клиническое улучшение при комбинации UFT и GEM отмечалось у 50% больных, снижение маркеров – на 50% у трети пациентов, медиана выживаемости составляла 8,3 мес.

Режим GEM + S1 был оценен в 2007 г. Частичный эффект зарегистрирован у 44% больных, медиана времени до прогрессирования составила 5,9 мес., медиана общей выживаемости – 10,1 мес., 1 год выжили 33% больных. В рандомизированном исследовании сравнивали монотерапию гемцитабином и комбинацию GS (гемцитабин 1000 мг/м² инфузионно в течение 30 мин в 1-й и 15-й дни и S1 40 мг/м² перорально дважды в день в 1–14-й дни, каждые 4 недели). Контроль болезни достигнут в 56,6% для Гемзара и 79,3% для комбинации GS ($p = 0,021$); медиана времени до прогрессирования 3,6 и 5,4 мес. соответственно ($p = 0,036$); медиана общей выживаемости – 8,7 и 14,1 мес. ($p = 0,105$) [32].

На ASCO в 2010 г. были представлены результаты исследования FOLFRINOX данной схемы по сравнению с монотерапией Гемзаром. В исследование включены 342 пациента – объективный ответ 31,6 и 9,4 ($p = 0,0001$); медиана выживаемости составила 10,5 мес. ($p < 0,0001$); общая выживаемость – 11,1 и 6,8 мес. (HR 0,57; $p < 0,001$) [33].

Из-за малой чувствительности к классической химиотерапии в мире широко осуществляется оценка эффективности при РПЖ таргетных лекарств.

В фундаментальных исследованиях доказана роль активации рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) в прогрессировании РПЖ, они экспрессированы в опухолевых клетках РПЖ в 90%. Паракринное образование лиганда эпидермального фактора роста (EGF) и трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α) и их взаимодействие с упомянутыми рецепторами запускают и контролируют агрессивную пролиферацию клеток РПЖ. Среди ингибиторов этого сигнального пути доказанный клинический интерес представляет эрлотиниб.

Эрлотиниб – высокоселективный ингибитор тирозинкиназного домена EGFR, конкурирует с АТФ, подавляет фосфорилирование тирозинкиназ, относится к подгруппе малых молекул, прерывает передачу пролиферативных и ангиогенных сигналов. Высокий уровень стабилизации при терапии больных с метастатическим РПЖ гемцитабином и эрлотинибом был замечен в 2004 г.

III фаза исследования этого режима в сравнении с монотерапией гемцитабином осуществлена в Канаде на 569 больных РПЖ (исследование РА3). Пациенты получали ежедневно внутрь эрлотиниб по 100–150 мг и 7 еженедельных доз гемцитабина по 1 г/м², безрецидивная и общая выживаемость в группе с дуплетом была более продолжительной – 6,24 и 5,9 мес. (HR 0,76 (для БРВ) и 0,81 (для ОВ), $p = 0,025$), один год выжили 24% и 17%. На основании этого исследования FDA разрешило применение эрлотиниба при метастатическом раке поджелудочной железы.

Из особенностей этого исследования следует отметить, что не было замечено корреляции между уровнем экспрессии EGFR и ответом на терапию эрлотинибом, тем не менее, если у пациентов отмечалась сыпь выше 2-й степени, они жили значительно дольше, чем другие, – 10,5 и 5,8 мес. Таким образом, пока нет маркера, предсказывающего эф-

фект эрлотиниба. Эрлотиниб вместе с капецитабином изучался во 2-й линии терапии РПЖ, резистентного к гемцитабину. Эффект и стабилизация зарегистрированы соответственно у 11% и 57% больных, медиана выживаемости у этой тяжелой группы больных составила 202 дня.

Результаты применения других таргетных препаратов к настоящему времени разочаровывают специалистов. Подчеркнем огромную потребность в исследованиях новых генных мишеней и создании активных таргетных препаратов против них. В 2011 г. при РПЖ изучают более десятка новых молекул.

Заканчивая обзор комбинированной химиотерапии РПЖ, укажем, что ни один из перечисленных режимов не является эталонным химиотерапии. За последние годы было оценено 33 рандомизированных исследования (6026 больных). Сравнение симптоматического лечения и химиотерапии выявило преимущество последней с точки зрения продолжительности жизни. Риск смерти снизился на 36% (365 больных). Не получено достаточных доказательств, что 5-фторурацил в комбинации с другими препаратами может иметь преимущества в сравнении с монотерапией (700 больных). Доказано, что продолжительность жизни увеличивается при полихимиотерапии, включающей гемцитабин, в сравнении с монотерапией Гемзаром. Риск смерти снизился на 9% (14 исследований – 4060 больных). Анализ продолжительности жизни в подгруппах показал, что производные платины (3 исследования – 1077 больных) и капецитабин (3 исследования – 935 больных) увеличивают продолжительность жизни (HR 0,85 и HR 0,83), а комбинации с иринотеканом (2 исследования – 486 пациентов) и 5-фторурацилом (3 исследования – 879 больных) не влияют на сроки жизни (HR 1,01 и HR 1,11). Из препаратов целевой терапии для лечения РПЖ используется только эрлотиниб. ☺

ГЕМЗАР®
(гемцитабин)



Реклама

К ЦЕЛИ – С ГЕМЗАРОМ!

- Эффективность, подтвержденная **более чем в 60** международных клинических исследованиях с участием **более 30 000 пациентов***
- Хорошо изученный и предсказуемый профиль безопасности*
- Оригинальное качество, гарантированное соблюдением международных правил **надлежащей производственной практики** (GMP – good manufacturing practice)

- ✓ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО
- ✓ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- ✓ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

- ✓ РАК ЯИЧНИКОВ
- ✓ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- ✓ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

*Результаты анализа баз данных: Medline, Embase и Cancerlit от декабря 2008 года

Торговое название препарата: Гемзар®. Международное непатентованное название: гемцитабин (gemcitabine)

Показания к применению

- Немелкоклеточный рак лёгкого
- Рак молочной железы
- Рак мочевого пузыря
- Рак яичников
- Рак поджелудочной железы
- Рак шейки матки

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гемцитабину или другим компонентам препарата
- Беременность и период кормления грудью

Способ применения и дозы

Немелкоклеточный рак легкого (местно-распространенный или метастатический)

Монотерапия: Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия: Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² в 1 и 8 день каждого 21-дневного цикла или 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Цисплатин вводится в дозе 70 мг/м² в 1 день цикла после инфузии гемцитабина на фоне гипергидратации.

Рак молочной железы (местно-распространенный или метастатический)

Монотерапия: При прогрессировании заболевания после первой линии терапии, включающей антрациклины при отсутствии противопоказаний к ним. Рекомендованная доза препарата - 1000-1200 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия: В качестве терапии первой линии при прогрессировании заболевания после неадекватной и/или адьювантной терапии, включающей антрациклины.

Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² в 1 и 8 дни в сочетании с паклитакселом, который вводится после гемцитабина в дозе 175 мг/м² в 1 день каждого 21-дневного цикла внутривенно капельно примерно в течение 3 часов.

Рак мочевого пузыря (местно-распространенный, метастатический и поверхностный)

Монотерапия: Рекомендованная доза препарата - 1250 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия: Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится в дозе 70 мг/м² сразу после инфузии гемцитабина в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла.

Внутривенная химиотерапия: Рекомендованная доза препарата - 2000 мг. Для получения раствора для инстилляций препарат растворяют в 100 или 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида до концентрации от 20 до 40 мг/мл. Экспозиция препарата составляет 60 минут. Вводится один раз в неделю в течение 6 недель. Концентрация раствора не должна превышать 40 мг/мл.

Эпителальный рак яичников (местно-распространенный или метастатический)

Монотерапия: Рекомендованная доза препарата - 800-1250 мг/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Комбинированная терапия: Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² в 1 и 8 дни в сочетании с карбоплатином в дозе AUC 4,0 мг/мин, который вводится сразу после инфузии гемцитабина в 1 день каждого 21-дневного цикла.

Рак поджелудочной железы (местно-распространенный или метастатический)

Монотерапия: Рекомендованная доза препарата - 1000 мг/м² 1 раз в неделю в течение 7 недель с последующим недельным перерывом. Затем препарат вводится в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла.

Рак шейки матки (местно-распространенный или метастатический)

Комбинированная терапия: При местно-распространенном раке при последовательной химиолучевой терапии (неадьювантно) и при метастатическом раке гемцитабин вводится в дозе 1250 мг/м² в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла. Цисплатин вводится после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м² в 1 день цикла на фоне гипергидратации.

При местно-распространенном раке при одновременной химиолучевой терапии гемцитабин вводится 1 раз в неделю за 1-2 часа до

начала лучевой терапии в дозе 125 мг/м² с последующим (непосредственно после введения гемцитабина) введением цисплатина в дозе 40 мг/м².

Особые указания

Перед началом лечения абсолютное количество гранулоцитов должно быть не менее 1500/мкл, тромбоцитов - не менее 100000/мкл.

Для выявления негематологической токсичности необходимо проводить регулярное обследование больного и оценку функции печени и почек. В зависимости от степени токсичности дозу можно снижать в ходе каждого цикла или с началом нового цикла ступенчато. Решение об отсрочке очередного введения препарата должно базироваться на клинической оценке врачом динамики токсичности. Увеличение длительности инфузии и частоты введенных приводит к возрастанию токсичности.

Введение гемцитабина при метастазах в печени, при гепатите и алкоголизме в анамнезе, а также при циррозе печени увеличивает риск развития печеночной недостаточности.

При возникновении первых признаков гемолитико-уремического синдрома лечение гемцитабином следует прекратить.

У больных раком легкого или с метастазами в легких повышен риск возникновения побочных эффектов со стороны системы дыхания.

При появлении первых признаков пневмонии или появления инфильтратов в легких лечение гемцитабином следует прекратить.

Женщинам и мужчинам во время лечения гемцитабином и, как минимум, в течение 6 месяцев после терапии следует использовать надежные способы контрацепции.

Побочное действие

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (> 10%); часто (> 1%, < 10%); иногда (> 0,1%, < 1%); редко (> 0,01%, < 0,1%); крайне редко (< 0,01%).

Со стороны органов кроветворения: часто - лейкопения, тромбоцитопения, анемия; очень редко - тромбоцитоз.

Со стороны системы пищеварения: очень часто - тошнота, рвота, повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы; часто - анорексия, диарея, запор, стоматит, повышение уровня билирубина.

Со стороны мочеполовой системы: очень часто - легкая протеинурия и гематурия; редко - почечная недостаточность, клинические признаки и симптомы, схожие с гемолитико-уремическим синдромом (снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, увеличение уровня билирубина, креатинина, мочевины и/или лактатдегидрогеназы в сыворотке крови).

Со стороны кожи и кожных придатков: часто - кожные высыпания, кожный зуд, алопеция.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - одышка; часто - кашель, ринит; иногда - бронхоспазм, интерстициальная пневмония, отек легкого; редко - острый респираторный дистресс-синдром.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко - снижение артериального давления, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмия.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, сонливость, бессонница.

Прочие: очень часто - гриппоподобный синдром, периферические отеки; часто - повышение температуры тела, озноб, астения, боли в спине, миалгия; иногда - отечность лица; очень редко - анафилактические реакции.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 200 мг или 1 г во флаконах из стекла типа I. По одному флакону с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Список Б. При температуре 15-30°C в местах, недоступных для детей.

Не охлаждать и не замораживать.

Приготовленный раствор: при температуре 15-30°C не более 24 часа, не охлаждать и не замораживать.

Срок годности

3 года.

Lilly МедИнфо: медицинская/научная информация для врачей по препаратам Eli Lilly, e-mail: medinfo_ru@lilly.com, тел.: +7 (495) 258 5001 доб.275
ONC-AD-183-151010

На правах рекламы

Эли Лилли Восток С.А.
123317, Москва, Пресненская набережная, 10
Тел.: +7 (495) 258 50 01, факс +7 (495) 258 50 05

Lilly



Гепатоцеллюлярный рак печени. Современные методы диагностики и лечения

Д. м. н., профессор В.И. БОРИСОВ

В статье рассматриваются современные методы диагностики и лечения гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР). Приводятся данные мультицентрового Европейского рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SHARP, а также Азиатско-Тихоокеанского исследования по изучению эффективности таргетного препарата сорафениб у больных с ГЦР.

До последнего десятилетия рак печени считался фатальным злокачественным новообразованием [1]. В настоящее время гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает шестое место среди всех злокачественных опухолей и третье место по смертности от рака в мире [2]. В России в 2008 г. было выявлено 6473 случая рака печени. Однако распространенность ГЦР широко варьирует в различных регионах России. Общая заболеваемость ГЦР в России составляет 4,4 случая у мужчин и 1,9 у женщин (на 100 тыс. населения) [3]. В то же время в Центральном регионе России этот показатель составляет 3,5 у мужчин и 1,6 у женщин, в районе Дальнего Востока – 8,4 и 3,5 случаев соответственно, а в Республике Саха возрастает до 17,2 случаев на 100 тыс. населения [4].

ГЦР в большинстве случаев развивается у больных, страдающих циррозом печени. Наиболее частыми причинами развития цир-

роза являются гепатиты В или С, алкогольный цирроз, наследственный гемохроматоз, тирозинемия, а также другие виды хронических заболеваний печени, которые влияют на развитие ГЦР, но ввиду их относительной редкости доля случаев рака, возникающего на их фоне, сравнительно невелика.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что более чем в 80% случаев ГЦР развивается на фоне цирроза печени и является главной причиной смертности у этой группы больных [5].

Эффективная профилактика смертности от ГЦР заключается в устранении влияния на организм факторов риска и, в частности, проведении вакцинации против вирусов В или С, отказе от приема алкоголя, лечении метаболических нарушений, исключении продуктов, содержащих афлатоксины, ведении здорового образа жизни.

Успех в лечении ГЦР может быть достигнут только в случае диагно-

стики заболевания в ранней (бессимптомной) стадии. В связи с этим всем больным циррозом печени следует проводить скрининг для выявления ГЦР в ранней стадии.

До сих пор не имеется достоверных сведений о скорости роста ГЦР. По данным L. Barbara и соавт., двукратное увеличение объема опухоли происходит в течение 2–4 месяцев [6]. Таким образом, учитывая время удвоения опухоли, целесообразно проведение скрининга два раза в год [7].

Для скрининга применяются методики лучевой и серологической диагностики. Из методик лучевой диагностики в настоящее время наиболее часто используется УЗИ брюшной полости, чувствительность которого при ранних стадиях колеблется от 60 до 80% , а специфичность составляет 90% [8]. Для серологической диагностики ГЦР до последнего времени было рекомендовано определение онкомаркера альфафетопroteина (АФП). Однако результаты проспективных клинических исследований, в которых изучалась диагностическая ценность различных методов скрининга, показали: чувствительность АФП составила менее 25%, а специфичность – около 79% [9]. На сегодня установлено, что он является только маркером распространенного ГЦР. В настоящее время вместо

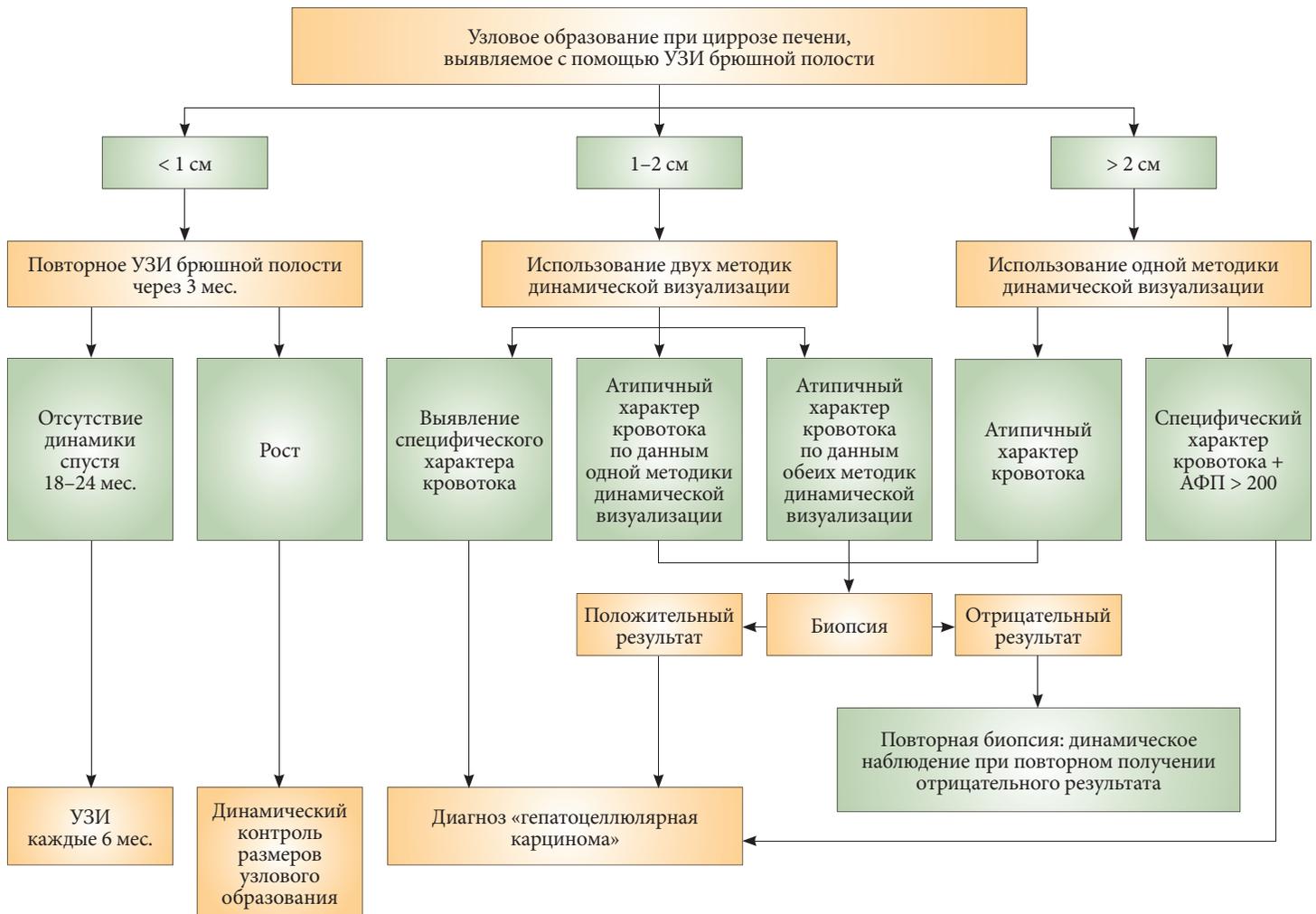


Рис. 1. Диагностический алгоритм при выявлении узлового образования в печени с помощью УЗИ брюшной полости

АФП предложена панель других маркеров, в частности, лектин-реактивная фракция АФП, дезгамма-карбоксипротромбин, глипикан. Тем не менее все предложенные онкомаркеры имеют те же недостатки, что и АФП, и ни один из них не может сравниться с УЗИ в диагностической достоверности [10, 11].

Для диагностики ГЦР следует использовать современные методы, которые применяются в онкологической практике. К ним относятся: УЗИ, спиральная или мультиспиральная РКТ, МРТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ-сканирование, ангиография.

На рисунке 1 представлен современный диагностический ком-

плекс при выявлении узлового образования в печени на фоне цирроза [11].

ГЦР имеет некоторые клинические особенности, которые не характерны для солидных опухолей. Так как в большинстве случаев ГЦР диагностируется у больных на фоне цирроза печени, развитие печеночной недостаточности в этой группе больных в значительной степени определяет тактику лечения, его эффективность и выживаемость. Важное прогностическое значение имеет наличие патологической симптоматики, поскольку выбор противоопухолевых препаратов осуществляется с учетом функциональных резервов печени.

За последние 10 лет было предложено несколько систем определения стадии ГЦР, в которых учитывались как распространенность опухоли в печени, так и функциональное состояние органа [5, 13]. Единственной классификацией, принятой клиническими исследователями в этой области, является система BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer staging system), которая учитывает не только клиническую стадию опухоли, но и функциональное состояние печени, наличие патологической симптоматики, а также методы лечения [14]. Кроме того, при использовании данной классификации представляется возможным определить стадии, для каждой из кото-

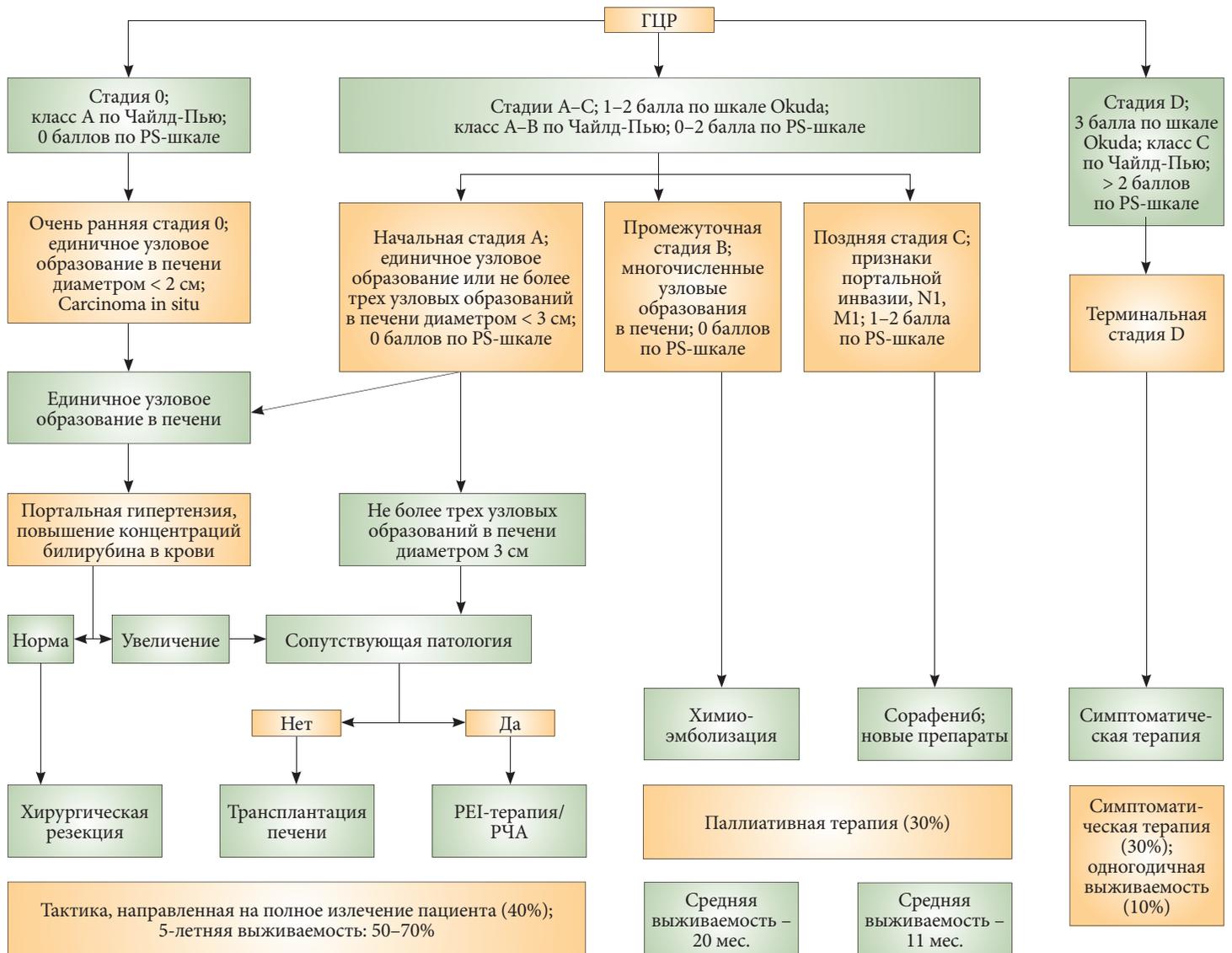


Рис. 2. Система определения стадии онкологического процесса согласно рекомендациям Барселонской клиники лечения рака печени

рых может быть предложен соответствующий алгоритм лечения (рис. 2) [5].

Так, при ранней стадии ГЦР (стадия 0), которая рассматривается как опухоль in situ и характеризуется отсутствием патологических проявлений цирроза печени, использование хирургического метода лечения или радиочастотной абляции (РЧА) позволяет добиться показателя 5-летней выживаемости на уровне 80%.

При стадии А, наличии не более трех узловых образований диаметром менее 3 см и отсутствии па-

тологической симптоматики цирроза печени также удается добиться значительных успехов. Выполнение радикальной операции или РЧА приводит к 5-летней выживаемости у 50-75% больных. При промежуточной стадии В, когда выявляются множественные опухолевые образования размером более 3 см и функциональное состояние печени соответствует классу А по Чайлд-Пью, может быть использована химиоэмболизация. Продолжительность жизни у этой группы больных составляет 20 месяцев.

В случаях диагностики ГЦР в стадии С общее состояние больных соответствует средней степени тяжести. В настоящее время единственным методом лечения этой группы больных является лекарственная противоопухолевая терапия.

Терминальная стадия D характеризуется развитием печеночной недостаточности, в этих случаях проводится только симптоматическая терапия. Средняя продолжительность жизни в этой группе больных составляет около 3 месяцев [5].



При одиночном опухолевом узле и отсутствии признаков цирроза наиболее эффективным методом излечения является хирургическая резекция печени [15].

У больных ГЦР в стадии А после хирургических вмешательств при сроках наблюдения свыше 5 лет более чем в 70% случаев диагностируется рецидив заболевания. Оказалось, что у 2/3 больных после операции развиваются метастазы в оставшихся долях печени, а у 30–40% возникает ГЦР de novo [16].

Метастазы, как правило, выявляются в первые два года после резекции печени. Поражение носит мультифокальный характер, что указывает на истинное метастазирование. Появление новообразований в печени при более поздних сроках наблюдения трактуется как развитие опухоли de novo [17].

В связи с высоким риском метастазирования после оперативного лечения были предприняты попытки использования адьювантной терапии.

К настоящему времени изучено несколько видов послеоперационной терапии, в том числе химиоэмболизация, липидолизация, внутрипеченочное облечение, химиотерапия, иммунотерапия [18, 19]. К сожалению, убедительных данных об эффективности адьювантной терапии при ГЦР не получено. В связи с этим послеоперационная терапия при ГЦР не может быть рекомендована в рутинной практике.

В настоящее время в ведущих клиниках мира используется трансплантация печени при ГЦР. Более чем 20-летний мировой опыт показывает: удаление печени, пораженной ГЦР, с последующей трансплантацией донорской печени возможно у ограниченного числа больных [20]. Подобная лечебная процедура оказалась эффективной у больных при одиночном опухолевом узле диаметром до 5 см, при отсутствии признаков прорастания в опухоли кровеносных сосудов и внепеченочной диссеминации. В этих

случаях 4-летняя выживаемость достигается у 75% больных, а частота рецидивирования составляет 8% [21, 22].

Радиочастотная чрескожная абляция является одним из методов выбора лечения больных с начальными стадиями ГЦР при невозможности выполнения резекции печени или при наличии противопоказаний для выполнения трансплантации печени, обусловленных сопутствующими заболеваниями.

Наилучшие клинические результаты при использовании абляции были получены у больных с единичными опухолевыми узлами ГЦР диаметром менее 2 см при нормальной функции печени, особенно в тех случаях, когда достигается полный некроз опухоли [23].

Разрушение опухоли может достигаться различными методами, в частности, путем инстилляций в опухоль химических веществ – этанола или уксусной кислоты, изменения температуры в опухолевых очагах с использованием РЧА и криоабляции. Чрескожное введение этанола позволяет добиться полного некроза опухоли в 80% случаев, когда размер образования не превышает 3 см. Пятилетняя выживаемость в этой группе больных составляет около 50% [24].

Радиочастотная абляция чаще всего используется у больных с ранними стадиями ГЦР, имеющих противопоказания к хирургическому методу лечения.

Метаанализ сравнения эффективности РЧА и инстилляций этанола подтвердил преимущество РЧА в выживаемости при опухолях до 2 см. Пятилетняя выживаемость составила 70% и сопоставима с результатами при хирургической резекции печени [25].

При более распространенном опухолевом процессе в промежуточной стадии В широко используется химиоэмболизация кровеносных сосудов опухоли.

В настоящее время химиоэмболизация является единственным методом, который увеличивает вы-

живаемость у этой группы больных.

В основе трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) лежит воздействие на артериальные сосуды, кровоснабжающие опухолевый очаг ГЦР.

При проведении ТАХЭ выполняется селективная катетеризация печеночной артерии, в которую вводится противоопухолевый препарат в специальной транспортной среде (чаще всего используется липоидол). В результате такой процедуры достигается окклюзия артериальных сосудов. Наиболее часто для химиоэмболизации используются адриамицин (доксорубицин) или цисплатин [26].

При проведении ТАХЭ некроз опухоли достигается более чем у 50% пациентов. Кроме того, у 2% больных регистрируется полная регрессия опухоли, определяемая с помощью КТ и МРТ. Улучшение двухлетней выживаемости отмечено у 20–60% больных [11, 27].

В течение многих лет изучались различные противоопухолевые препараты для лечения ГЦР. Однако ни один из этих препаратов и их сочетания не позволили добиться ни улучшения непосредственных результатов, ни увеличения продолжительности жизни [28].

Успехи в расшифровке механизмов внутриклеточной передачи сигналов в злокачественных клетках позволили разработать новые препараты направленного действия для лечения злокачественных опухолей, в том числе ГЦР.

В настоящее время идентифицированы внутриклеточные белки, участвующие в развитии и прогрессировании ГЦР. К ним относятся: RAS/RAF/MEK/ERK/PI3K/AKT/mTOR; Wnt/B-катенин, сигнальный путь C-MET, сигнальный путь Hedgehog; ангиогенный сигнальный путь; рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR); инсулиноподобный фактор роста (IGF-1); теломераза. В таблице 1 представлены таргетные препараты, которые изучаются при ГЦР.



Таблица 1. Таргетные препараты и клиническая фаза изучения при ГЦР

Препарат	Молекулярная мишень	Фаза исследования
Сорафениб	Низкомолекулярный препарат, ингибитор тирозинкиназ (ИТК), ингибитор RAF, VEGFR, PDGFR	III фаза закончена. Разрешен для клинического применения
Эрлотиниб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор EGFR	II фаза закончена. Неэффективен
Цетуксимаб	Моноклональное антитело (МоАТ), ингибитор EGFR	II фаза не закончена
Лапатиниб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор HER-2/new	II фаза не закончена
Сунитиниб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор PDGFR, VEGFR и Kit	II фаза закончена. Достигнут эффект
Эрлотиниб + бевацизумаб	Низкомолекулярный препарат (ИТК), ингибитор EGFR + МоАТ VEGFR	II фаза закончена. Достигнут эффект
Бевацизумаб	МоАТ. Антитело против VEGFR	II фаза закончена. Достигнут эффект
Бортезулиб	Протеосомный ингибитор	II фаза закончена. Отрицательный результат
Нолатрексед	Ингибитор тимидилат-синтетазы	III фаза закончена. Отрицательный результат
T138067	Ингибитор тубулина	III фаза закончена. Отрицательный результат
RAD001 (Эверолимус)	Ингибитор mTOR	I/II фаза не закончена
Бриваниб	Низкомолекулярный препарат. Ингибитор VEGFR-2	II фаза не закончена

В настоящее время единственным препаратом для лечения ГЦР является сорафениб (Нексавар®), относящийся к группе мультикиназных ингибиторов тирозинкиназ). Сорафениб является препаратом с низкомолекулярной массой и высокой биодоступностью. Механизм его действия заключается в блокировании сигнального каскада опухолевой клетки. Он воздействует на сигнальный путь RAf/MEK/ERK путем ингибирования RAf-киназы и различных тирозинкиназ, рецептора VEGF 2-го типа (VEGFR-2), рецептора

тромбоцитарного фактора роста, рецепторов C-Kit. Препарат применяется перорально [29, 30].

Вторая фаза клинических исследований при ГЦР была проведена у 137 больных с сопутствующим циррозом печени класса А или В по Чайлд-Пью. Непосредственный частичный эффект был зарегистрирован у 5% больных. При этом медиана общей выживаемости составила 9,2 месяца, а медиана времени до прогрессирования – 5,5 месяца.

Так как при проведении II фазы клинического исследования

сорафениба при ГЦР включались не только больные с циррозом класса А и В по Чайлд-Пью, был проведен анализ эффективности сорафениба у более тяжелой группы больных с выраженными симптомами функциональной недостаточности печени. Из 137 больных, включенных в исследование, 98 (72%) были отнесены к группе А по Чайлд-Пью и 39 (28%) к группе В. Было отмечено, что общая выживаемость и время до прогрессирования в этих группах имеют существенные различия. Так, общая выживаемость у больных со статусом А составила 9,4 месяца, а в группе В – всего 3,2 месяца. Время до прогрессирования – 4,8 и 3,0 месяца соответственно.

Также в группе В приходилось чаще уменьшать дозу сорафениба – в 31% случаев, по сравнению с 21% в группе А. Из тяжелых токсических реакций наиболее часто встречался ладонно-подошвенный синдром, который наблюдался у 30% группы В и в 13% случаев в группе А [31].

Полученные результаты II фазы клинического изучения сорафениба при ГЦР легли в основу большого мультицентрового Европейского рандомизированного плацебоконтролируемого исследования SHARP. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1. Сорафениб назначался по 400 мг перорально дважды в день, лечение проводилось до прогрессирования заболевания. В исследование было включено 602 больных, из них 299 пациентов получали сорафениб и 303 пациента – плацебо. Критериями включения больных были: общий статус по шкале ECOG не выше 2 баллов, функция печени по Чайлд-Пью – класс А, отсутствие предшествующей системной химиотерапии. Основными показателями эффективности сорафениба являлись общая выживаемость, время до появления симптомов прогрессирования опухоли. Вторичными параметрами были время до прогрессирования, контроль заболевания и переноси-



мость препарата. Во втором промежуточном анализе было принято решение о прекращении исследования в связи со статистически значимым увеличением показателей общей выживаемости в группе больных, получавших сорафениб; больные группы плацебо были переведены на лечение сорафенибом. Общая выживаемость составила 10,7 месяца у больных, леченных сорафенибом, и 7,9 месяца в группе плацебо (HR = 0,69; 95% ДИ = 0,55–0,87; $p < 0,001$).

Таким образом, отмечается снижение риска смерти на 31% в группе больных, получавших сорафениб. Одногодичная выживаемость наблюдалась в 44% и 33% случаев в группе сорафениба и плацебо соответственно [32]. Результаты общей выживаемости представлены на рисунке 3 [33]. Сорафениб также статистически значимо удлиняет медиану времени до прогрессирования. В сравнимых группах она составила 5,5 и 2,8 месяца (HR = 0,58; 95% ДИ = 0,45–0,74; $p < 0,001$). Контроль заболевания был выше в группе больных, получавших сорафениб, – 43% против 32% на плацебо ($p = 0,002$). Показатели времени до появления клинической симптоматики и прогрессирования заболевания не различались в обеих группах больных.

Анализ эффективности сорафениба в различных группах больных показал, что препарат наиболее эффективен у больных с ECOG 0 при отсутствии макроскопической инвазии сосудов печени и экстрапеченочных зон опухолевого поражения. На рисунке 4 показаны преимущества сорафениба в зависимости от различных факторов развития болезни [33]. Эффективность сорафениба значительно выше в так называемой благоприятной группе больных, у которой отсутствуют общие проявления болезни, не выявляется вовлечения в опухолевый процесс кровеносных сосудов и отсутствуют внепеченочные опухолевые поражения.

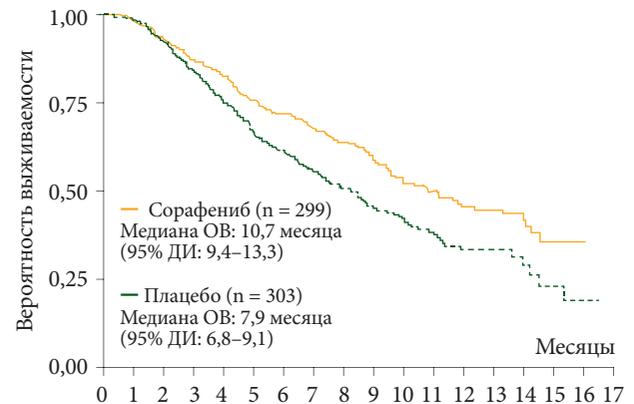
Сорафениб хорошо переносится больными. При применении со-

рафениба наиболее часто встречались тяжелые токсические реакции III/IV степени в виде ладонно-подошвенного синдрома и диареи, которые были отмечены в 8% случаев. Отмена сорафениба и плацебо в связи с развитием побочных реакций имела место в 38 и 37% случаев соответственно. В другом аналогичном Азиатско-Тихоокеанском исследовании участвовало 226 больных ГЦР. Рандомизация производилась в соотношении 2:1 (сорафениб/плацебо). Однако критерии включения больных в этом исследовании значительно отличались от исследования SHARP.

В Азиатско-Тихоокеанском исследовании преимущественно участвовали больные, у которых был диагностирован гепатит В, – 73% (для сравнения: в исследовании SHARP этот показатель составил 18%). Кроме того, статус по ECOG 1–2 также чаще наблюдался в азиатской группе – 74% против 46% в европейской группе. Экстрапеченочные проявления болезни были диагностированы у большего числа больных – 69 и 31% соответственно. Общая выживаемость была значительно меньше и составила 6,5 месяца по сравнению с 10,7 месяца в европейском исследовании. Сравнительный анализ токсичности сорафениба показал, что у больных с нарушенной функцией печени в группе В по Чайлд-Пью значительно чаще приходилось редуцировать дозу препарата – 31% против 21% в группе А. Кроме того, ладонно-подошвенный синдром также чаще наблюдался у больных в группе В, чем в группе А, – 30 и 13% соответственно. Чаще фиксировалось повышение билирубина, развитие асцита и энцефалопатии у больных с циррозом класса В по Чайлд-Пью [32].

В таблице 2 представлены данные эффективности сорафениба по сравнению с плацебо в Европейском и Азиатско-Тихоокеанском исследованиях [31, 32].

Авторы объясняют снижение эффективности сорафениба в азиатской группе больных тем, что в ис-



Количество пациентов в группах

Сорафениб

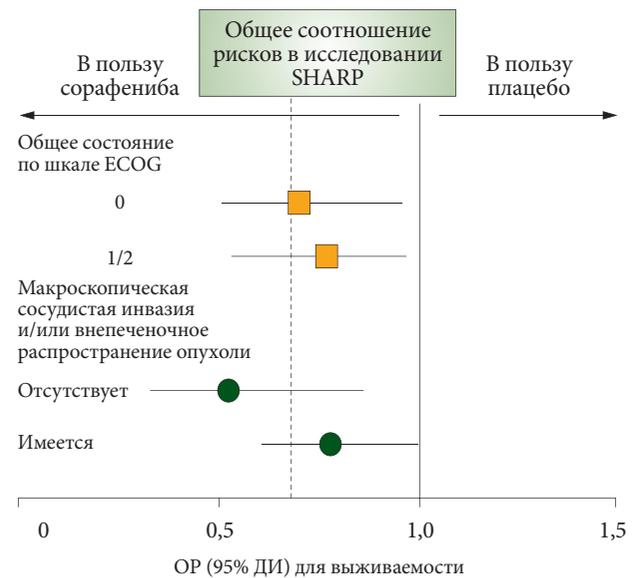
299 290 270 249 234 213 200 172 140 111 89 68 48 37 24 7 1 0

Плацебо

303 295 272 243 217 189 174 143 108 83 69 47 31 23 14 6 3 0

Анализ общей выживаемости методом Каплана-Мейера. ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; ОВ – общая выживаемость. ОР: 0,69 (95% ДИ: 0,55–0,87); $p < 0,001$.

Рис. 3. Выживаемость больных ГЦР, получавших сорафениб или плацебо, в исследовании III фазы SHARP



Общая выживаемость в исследовании SHARP в зависимости от общего состояния по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), наличия/отсутствия макроскопической сосудистой инвазии и/или внепеченочного распространения опухоли. ДИ – доверительный интервал; Р – отношение рисков.

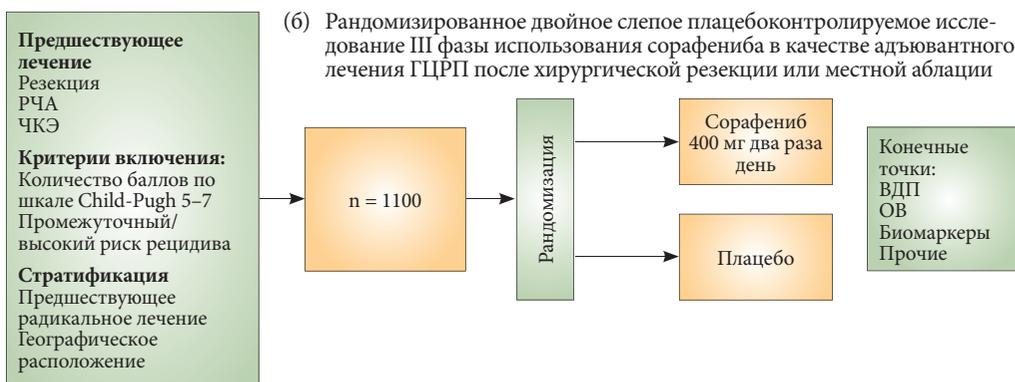
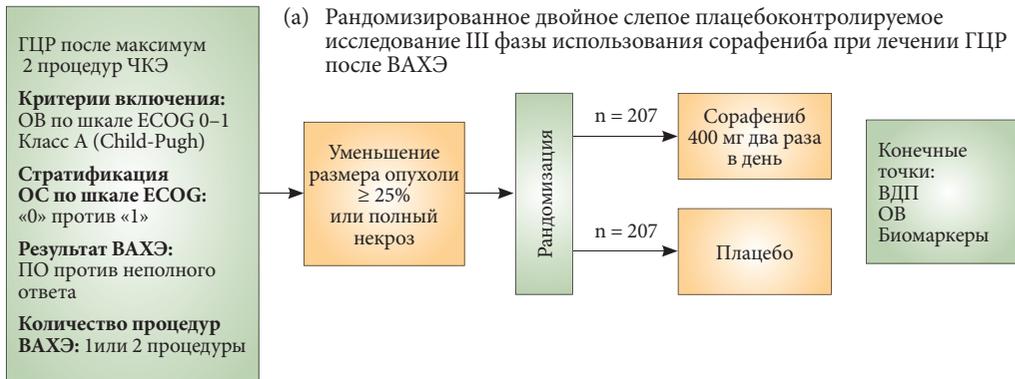
Рис. 4. Эффективность сорафениба в исследовании SHARP



Таблица 2. Сравнение эффективности сорафениба в Европейском и Азиатско-Тихоокеанском исследованиях

Конечные точки	Рандомизационные группы	Исследование SHARP (n= 602)			Азиатско-Тихоокеанское исследование (n = 226)		
		Медиана (месяцы)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p	Медиана (месяцы)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p
ОВ	Сорафениб Плацебо	10,7 7,9	0,69 (0,55–0,87)	< 0,001	6,5 4,2	0,68 (0,50–0,93)	0,014
ВДСП	Сорафениб Плацебо	4,1 4,9	1,08 (0,88–1,31)	НД	3,5 3,4	0,90 (0,67–1,22)	НД
ВДП	Сорафениб Плацебо	5,5 2,8	0,58 (0,45–0,74)	< 0,001	2,8 1,4	0,57 (0,42–0,79)	< 0,001

ДИ – доверительный интервал; НД – не достоверно; ОВ – общая выживаемость; SHARP – Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Randomized Assessment Protocol; ВДП – время до прогрессирования опухоли; ВДСП – время до симптомного прогрессирования.



следование были включены преимущественно пациенты, страдающие гепатитом В, при котором больше поражаются гепатоциты, что приводит к более выраженному нарушению функции печени, более тяжелому общему состоянию, а также распространению опухолевого процесса за пределы первичного очага в печени. Таким образом, сорафениб на сегодняшний день остается пока единственным эффективным препаратом при ГЦР. В настоящее время запланированы исследования по изучению эффективности сорафениба в нео- и адъювантном режимах лечения ГЦР (рис. 5) [33].

Заключение

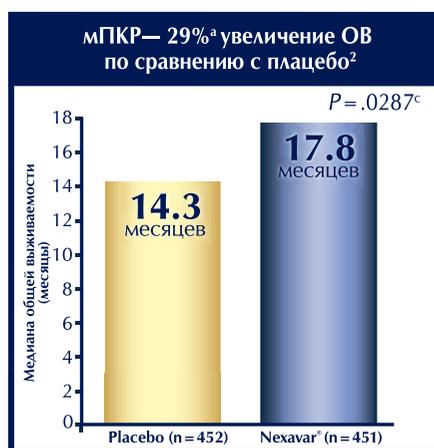
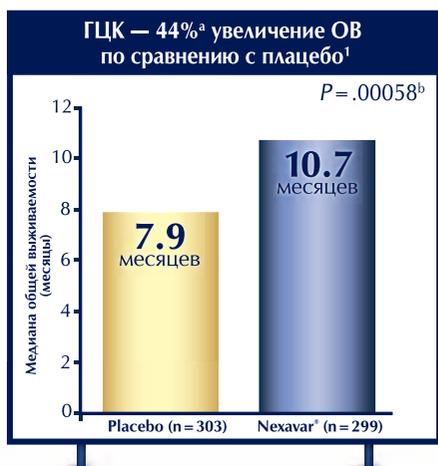
Сорафениб (Нексавар®) является единственным противоопухолевым препаратом, эффективным при ГЦР. Применение его в клинической практике позволило достичь выраженного эффекта у больных с ГЦР, ранее считавшимся резистентным ко всем лекарственным средствам, используемым в онкологии. Дальнейшие успехи в области молекулярно-генетических исследований, расшифровке механизмов сигнальных путей передачи информации в опухолевых клетках позволяют надеяться на излечение этой болезни, еще несколько лет назад считавшейся неизлечимой. ☺

Продолжающееся исследование III фазы по использованию сорафениба в качестве адъювантной терапии (а) после ВАХЭ (SPACE) и (б) после хирургической резекции либо местной абляции (STORM) опухоли. ПО – полный ответ опухоли на лечение; ОВ – общая выживаемость; ЧКЭ – чрескожное введение этанола; РЧА – радиочастотная абляция; БРВ – безрецидивная выживаемость; SPACE – Sorafenib or Placebo in Combination with TACE; STORM – Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma; ВАХЭ – внутриартериальная химиоэмболизация; ВДП – время до прогрессирования.

Рис. 5. Текущие рандомизированные исследования по изучению эффективности сорафениба в нео- и адъювантном периодах лечения ГЦР

Литература → С. 72

Доказанная эффективность в терапии двух трудно поддающихся лечению опухолей: ГЦК и мПМКР*



**Продлевая
жизнь**

➤ Хорошая общая переносимость

У пациентов, получающих Нексавар®, в большинстве случаев побочными эффектами были диарея, сыпь, алопеция и ЛПКР

^c Статистически значимо, т.к. значение α ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .037 До запланированного плацебо-цензурированного анализа.

^a Формула: $(1.0/ОР - 1) \times 100\%$

^b Статистически значимо, т.к. значение P ниже предопределенной границы О'Брайн-Флеминга .0077



* Нексавар® показан для лечения:

- Пациентов, страдающих печеночно-клеточным раком или гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК)
- Пациентов, страдающих метастатическим почечно-клеточным раком (мПМКР)

Нексавар (Nexavar)

Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)

Лекарственная форма:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)

Показания:

метастатический почечно-клеточный рак, печеночно-клеточный рак.

Противопоказания:

повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:

при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетаксолом.

Способ применения и дозы:

рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия.

Побочное действие:

очень часто (> 1/10): лимфопения, кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияния в головной мозг), повышение артериального давления, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд, диарея, тошнота, рвота, боли в животе, гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы, повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях).

Регистрационный номер:

№ АСР-000093. Актуальная версия инструкции от 08.10.2010.

Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

ЗАО «БАЙЕР»

Москва,

ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2

Тел. (495) 231 12 00

www.bayerscheringpharma.ru

 **Нексавар®**
(сорафениб) таблетки

СБАЛАНСИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ



Состояние проблемы последовательного применения таргетных препаратов при метастазах рака почки

Д. м. н. С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ

К настоящему времени 6 целевых препаратов одобрены для лечения метастатического рака почки. К ним относятся сунитиниб, сорафениб, пазопаниб (ингибиторы VEGFR), бевацизумаб (моноклональное антитело к VEGF), темзиролимус и эверолимус (ингибиторы m-TOR). В сравнении с цитокинами они продемонстрировали значимое преимущество в частоте достижения объективного эффекта, медианах времени без прогрессирования болезни и, в ряде случаев, общей выживаемости. Тем не менее с учетом известной эффективности и спектра побочных эффектов ни один из них не может считаться универсальным для всех вариантов течения заболевания. У подавляющего большинства больных на фоне инициальной терапии наблюдается прогрессирование болезни. Последнее не лимитирует в значительном числе случаев (более 50%) проведение второй и последующих линий терапии [1, 2].

Имеющиеся данные, в частности, об отсутствии перекрестной резистентности между различными ингибиторами тирозинкиназ, позволяют позиционировать поочередное назначение лекарств как эффективный подход к лечению, увеличивающий продолжительность жизни больных [3, 4, 5, 6]. При этом рациональная последовательность назначения препаратов до сих пор не определена.

Отсутствуют и веские данные о преимуществе комбинированных режимов над самостоятельным применением препаратов, за исключением совместного назначения бевацизумаба и интерферона.

Кратко приводим данные о препаратах.

Бевацизумаб – моноклональное антитело к сосудисто-эндотелиальному фактору роста (VEGF). Для лечения мета-

статического светлоклеточного рака почки у больных с благоприятными и промежуточными факторами прогноза, согласно критериям MSKCC, он утвержден в первой линии терапии в комбинации с альфа-интерфероном (ИФН). Основанием послужили результаты двухнезависимых рандомизированных исследований III фазы AVOREN и CALGB90206 [7, 8]. В сравнении с лечением только ИФН было продемонстрировано достоверное увеличение частоты достижения объективного эффекта (до 25–31%), медианы времени до прогрессирования (до 8,5–10,4 мес.) и общей выживаемости (18,3–23,3 мес.). Наиболее значимыми побочными эффектами были слабость (37%), артериальная гипертензия (11%) и протеинурия (15%).

Сунитиниб – ингибитор рецепторов тирозинкиназ VEGFR 1-3, PDGF-a/b, c-Kit, Ret, FGFR. В первой линии у больных с хорошим и промежуточным прогнозом были достигнуты высокие лечебные результаты: объективный эффект составил 47%, медиана времени до прогрессирования – 11 мес. и общей выживаемости – 26,4 мес. [9, 10]. Объективный эффект был достижим у 11–12% больных, имеющих фак-



торы плохого прогноза, при не-светлоклеточном раке почки и в случаях метастатического поражения головного мозга [11]. Наиболее значимыми побочными эффектами были астения – 17%, гипертензия – 10%, нейтропения – 8% и ладонно-подошвенный синдром – 8%.

Сорафениб – ингибитор рецепторов тирозинкиназ VEGFR-1-3, PDGFR- β , c-KIT, рецептора к фактору роста фибробластов, Raf-киназы. Позиционируется FDA как препарат второй линии. При прогрессировании после иммунотерапии объективный эффект сорафениба достигается у 10%, стабилизация болезни – у 73%, что отразилось на медианах времени до прогрессирования – 5,5 мес. соответственно и общей выживаемости – 17,8 мес. [12]. Наиболее частыми побочными эффектами лечения были диарея (43%), сыпь (40%), ладонно-подошвенный синдром (30%) и артериальная гипертензия (17%).

Пазопаниб – низкомолекулярный ингибитор VEGFR 1-3, PDGFR- β , c-Kit. В первой линии у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом или у ранее получавших ИФН объективный эффект достигался у 30% (в первой линии – 29%, во второй – 32%). Медиана времени до прогрессирования в общей группе составила 9,2 мес. (у ранее не получавших лечение – 11,1 мес.), результаты общей выживаемости ожидаются [13]. Серьезные побочные эффекты наблюдались редко и были представлены анорексией (2%), астенией (3%), гипертензией и диареей (4%).

Темсиролимус – ингибитор рецепторов рапамицина млекопитающих (m-TOR). Препарат продемонстрировал лечебную эффективность у больных с факторами неблагоприятного прогноза, неудаленной первичной опухолью и несветлоклеточными формами рака почки. В этой группе в первой линии лечения объективный эффект и стабилизация болезни на срок не ме-

нее 6 мес. были достигнуты у 32,1% больных; медианы времени до прогрессирования и общей выживаемости составили 5,5 и 10,9 мес. соответственно. Комбинация с ИФН, значимо увеличивая токсичность, не продемонстрировала преимуществ в сравнении с самостоятельным применением темсиролимуса [14, 15]. Значимыми побочными эффектами лечения были анорексия (3%), астения (11%), пульмональная токсичность (9%) и гипергликемия (11%).

Эверолимус – ингибитор m-TOR. Фармакокинетические особенности позволяют использовать его в форме для приема внутрь. В настоящее время имеются данные о его эффективности во второй и третьей линиях лечения: при прогрессировании после применения сунитиниба и сорафениба [16]. В исследовании III фазы RECORD 1 приняли участие 411 больных (274 получали эверолимус, 137 – плацебо). Лечение было высокоэффективным. Медиана времени без прогрессирования составила 4,9 мес. в сравнении с 1,9 мес. в группе контроля. Причем эверолимус был равно эффективен и во второй, и в третьей линиях лечения. Основными побочными эффектами были астения, сыпь, стоматит, слабость, кашель и диарея. Токсичность 3–4-й степени встречалась не более чем в 4% случаев. Эверолимус является первым зарегистрированным препаратом, который продемонстрировал лечебный эффект в исследовании III фазы у больных, имевших прогрессирование болезни после ингибиторов тирозинкиназ. Эффективность эверолимуса, продемонстрированная в данном исследовании, послужила основанием для пересмотра рекомендаций NCCN в 2009 г. В результате эверолимус был включен в рекомендации 1-й категории для лечения почечноклеточного рака во 2-й и 3-й линиях.

В настоящее время проводятся рандомизированные исследования III фазы прямого сравнения

эффективности таргетных препаратов в первой и второй линиях лечения почечноклеточного рака. В исследовании SWITCH больные почечноклеточным раком получают в первой линии сорафениб или сунитиниб до прогрессирования или развития лимитирующей токсичности. При прогрессировании заболевания осуществляется перекрест – смена препаратов. В исследование планируется включить 346 пациентов, которые будут подразделены на подгруппы в зависимости от прогноза по классификации MSKCC. Основной целью исследования является изучение общей и безрецидивной выживаемости. Предварительные результаты исследования ожидаются в 2012 г.

В аналогичном по дизайну исследовании RECORD 3 у 390 больных будет оценена эффективность применения в первой или второй линии эверолимуса и сунитиниба.

Эверолимус – ингибитор m-TOR.

Фармакокинетические особенности позволяют использовать его в форме для приема внутрь. В настоящее время имеются данные о его эффективности во второй и третьей линиях лечения: при прогрессировании после применения сунитиниба и сорафениба.

В 2012 г. ожидаются предварительные результаты исследования AXIS, где во второй линии, при прогрессировании после лечения сунитинибом или бевацизумабом и ИФН, темсиролимусом или цитокинам, будет дана оценка эффективности сорафениба и акситиниба. Основная цель исследования – оценка безрецидивной выживаемости. Продолжается набор больных в исследование сравнительной эффективности сорафениба и тем-



сиролимуса во второй линии лечения почечноклеточного рака. В исследование планируется включить 480 больных, имеющих прогрессирование на фоне приема сунитиниба. Основной целью является оценка безрецидивной выживаемости.

До получения результатов этих исследований, исходя из известной эффективности, можно рекомендовать для клинической практики следующий ориентировочный алгоритм последовательного назначения препаратов.

В первой линии у больных благоприятного или промежуточного прогноза, имеющих высокие шансы перенести вторую и последующие линии, лечение целесообразно начать с назначения сунитиниба или комбинации бевацизумаб + интерферон альфа.

Эверолимус является первым зарегистрированным препаратом, который продемонстрировал лечебный эффект в исследовании III фазы у больных, имевших прогрессирование болезни после ингибиторов тирозинкиназ. Эффективность эверолимуса, продемонстрированная в данном исследовании, послужила основанием для пересмотра рекомендаций NCCN в 2009 г.

В результате эверолимус был включен в рекомендации 1-й категории для лечения почечноклеточного рака во 2-й и 3-й линиях.

Эффективность обоих вариантов лечения сравнима: при лечении комбинацией бевацизумаб и ИФН объективный эффект достигается в 25–31%, медиана времени до прогрессирования – 8,4–10,4 мес. и общая выживаемость – 18,3–23,3 мес. [7, 8]. При лечении сунитинибом показатели составляют 46%, 11 мес. и 26,4 мес. соответственно [9].

В исследовании III фазы RECORD 1 приняли участие 411 больных (274 получали эверолимус, 137 – плацебо). Лечение было высокоэффективным. Медиана времени без прогрессирования составила 4,9 мес. в сравнении с 1,9 мес. в группе контроля. Причем эверолимус был равно эффективен и во второй, и в третьей линиях лечения.

На медиану общей выживаемости в данном случае ориентироваться нецелесообразно, с учетом высокой вероятности применения последующих линий лечения и их влияния на нее. Режимы имеют разный спектр побочных эффектов, которые могут определять выбор врача (например, при кровохаркании противопоказано лечение бевацизумабом).

У больных плохой прогностической группы применение в первой линии бевацизумаба и ИФН не имеет смысла, так как, по данным исследований AVOREN и CALGB 90206, не наблюдалось преимуществ комбинации в сравнении с самостоятельным применением ИФН. В этой ситуации оправдано назначение сунитиниба, поскольку, по данным исследования расширенного доступа [11], препарат был эффективен у 11% больных. Альтернативой может служить назначение темсиролимуса, позволяющего достичь в первой линии 5,5 мес. медианы времени до прогрессирования и 10,9 мес. общей выживаемости [14].

Препаратом выбора второй линии является сорафениб, при неэффективности цитокинов индуцирующий объективный эффект у 11% и длительную стабилизацию у 73% больных, с медианами времени до прогрессирования 5,5 мес. и общей выживаемости – 17,8 мес. [12].

При неэффективности цитокинов, комбинации бевацизумаба и ИФН или сунитиниба альтернативой могут служить ингибиторы m-TOR: темсиролимус или эверолимус. Прямых сравнений их

эффективности не проводилось. Выбор препарата может определяться предпочтительным методом введения и соответствующими побочными эффектами. Судя по имеющимся данным, не менее перспективен пазопаниб.

При выборе варианта второй линии, возможно, следует учитывать ретроспективные данные о лучших результатах последовательного применения ингибиторов тирозинкиназ в сравнении с использованием ингибиторов m-TOR [17].

При прогрессировании после второй линии последующее лечение приводит к увеличению продолжительности жизни больных. После оценки соотношения лечебной эффективности и вероятности развития серьезных осложнений возможно назначение ранее не применявшихся препаратов. Здесь, на наш взгляд, наиболее перспективны сорафениб и ингибиторы m-TOR. Последние в третьей линии лечения индуцируют такую же частоту объективного эффекта, что и во второй [14, 16].

Таким образом, последовательное назначение эффективных при метастатическом раке почки препаратов рационально, так как, с учетом сохранения в большинстве случаев качества жизни, приводит к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов. У больных, способных перенести лечение, уже имеющийся арсенал препаратов позволяет провести несколько линий лечения, число которых по мере внедрения в ближайшее время новых активных лекарств будет возрастать. ☺

Клиническая эффективность Афинитора® (эверолимус) при раке почки и других злокачественных опухолях

К. м. н. Н.Н. СЕМЕНОВ

*С достижением к середине 2000-х гг. пределов эффективности химиотерапии злокачественных опухолей возникла потребность в новых подходах к лекарственному лечению. С этого времени самым активным образом стали исследоваться препараты, условно объединяемые термином «таргетная терапия» и разработанные на основании накопленных данных об особенностях биологии опухолевой клетки, путях сигнальной трансдукции и данных генетических исследований. Так, была установлена роль рецепторов семейства *erB*, факторов ангиогенеза и пролиферации для роста и развития опухолей.*

Одним из важнейших метаболических путей для опухолевой прогрессии является сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR, отвечающий за усиление пролиферативной и проангиогенной активности. В опухолевых клетках часто наблюдается повышенная активность сигнального пути PI3K/Akt, что приводит к активации mTOR (мишень к рапамицину у млекопитающих) – ключевого сигнального белка, контролирующего скорость трансляции белков. Белок mTOR обладает высокой молекулярной массой (289 кДа) и относится к классу серинтреониновых протеинкиназ. В клетках этот белок обнаруживается в виде двух функционально

различных комплексов – mTORC-1 и mTORC-2. Открытие комплекса белков mTOR произошло в результате изучения механизма действия рапамицина (сиролимуса) – антибиотика, относящегося к классу макролидов и используемого в трансплантологии в качестве иммуносупрессора. Было отмечено, что рапамицин подавляет пролиферативную активность не только клеток лимфоидного ряда, но и многих других тканей, в том числе и опухолевых. Проведенные исследования показали, что рапамицин образует в клетке комплекс с белком FKBP-12, подавляющий активность mTORC-1, что приводит в конечном итоге к снижению пролиферативной активности и процессов ангиогенеза.

Поскольку рапамицин, несмотря на потенциальную противоопухолевую активность, является достаточно токсичным препаратом, были созданы его аналоги (рапалоги), два из которых были успешно исследованы при раке почки (темсиролимус и эверолимус) и других опухолях. Подробно особенности сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и механизмы действия рапамицина и рапалогов были рассмотрены Н.В. Жуковым и М.А. Красильниковым [1].

Лекарственная терапия рака почки в период с начала 1980-х до середины 2000-х представляла собой исключительно лечение цитокинами (интерферон (ИФН) и интерлейкин-2), применение ко-



торых обеспечивало время до прогрессирования от 3 до 5 мес. и общую продолжительность жизни от 7 до 17 мес. [2]. При мета-анализе 4 исследований по сравнению терапии ИФН с другими видами лечения было показано, что объективный эффект наблюдался у 12,5% больных (против 1,5% при других видах терапии), также было отмечено увеличение 1-летней выживаемости. Сходные данные были продемонстрированы и при применении интерлейкина-2 [3, 4].

Необходимо отметить, что на показатели эффективности при метастатическом раке почки может влиять спонтанная регрессия опухоли (полные и частичные ремиссии) примерно у 7% больных [5], а также проведенная нефрэктомия [6].

Эффективность традиционной химиотерапии при раке почки не была подтверждена.

Таким образом, в лекарственной терапии рака почки к середине 1990-х гг. наблюдалось отсутствие прогресса.

С появлением препаратов, влияющих на неоангиогенез, отмечен значительный прогресс в лекарственной терапии метастатического рака почки. С 2005 г. были разрешены к применению 4 препарата, 3 из которых представляют ингибиторы тирозинкиназ рецепторов VEGF (сунитиниб, сорафениб и пазопаниб) и бевацизумаб (в сочетании с интерфероном-2α), действуя-

щий непосредственно на VEGF (табл. 1).

Другой значимой мишенью лекарственной терапии рака почки оказался рассмотренный выше метаболический путь PI3K/Akt/mTOR.

В 2007 г. G. Hudes и соавт. [11] опубликовали результаты исследования темсиролимуса (25 мг, в/в, еженедельно) в 1-й линии терапии рака почки в сравнении с интерфероном-2α (3–18 млн ЕД 3 раза в неделю) у 626 больных, 74% которых имели промежуточный или плохой прогноз по критериям MSKCC. Были продемонстрированы увеличение времени до прогрессирования с 3,1 до 5,5 мес., общей выживаемости с 7,3 до 10,9 мес. и увеличение частоты объективного ответа с 4,8 до 8,6%.

Таким образом, была показана значимость подавления активности mTOR.

Другим рапалогом, продемонстрировавшим свою активность при раке почки, стал Афинитор (эверолимус). В предклинических исследованиях [12] и в I фазе клинических исследований [13] была установлена доза эверолимуса, эффективно подавлявшая активность mTOR, – 5–10 мг ежедневно. В исследовании I фазы, в которое были включены 147 больных, Афинитор применялся еженедельно (20 мг, 50 мг или 70 мг) или ежедневно в дозе 5 мг или 10 мг. По результатам исследований для дальнейшего изучения была рекомен-

дована доза 10 мг ежедневно или 50 мг еженедельно. Из 12 пациентов с метастатическим раком почки у одного была отмечена частичная ремиссия и еще у 6 – стабилизация более 6 мес. [12].

В исследование II фазы был включен 41 больной, большинство (83%) из них ранее получали терапию цитокинами. Частичная ремиссия была установлена у 14% больных, а стабилизация более 6 мес. – у 57%. Медиана времени до прогрессирования составила 11,2 мес., общая выживаемость от момента начала терапии – 22,1 мес. [14]. Основными проявлениями токсичности были анорексия, тошнота, диарея, стоматит и пневмонит. У 7 (18%) больных в связи с пневмонитом 3-й степени потребовалось снижение дозы на 7–14-й дни; впоследствии у четырех из этих пациентов доза была повышена до начальной без повторных осложнений. Было отмечено также отклонение 3-й степени уровня АЛТ (10%), ЩФ (8%), гипергликемии (8%) и тромбоцитопении (8%).

Столь успешные результаты позволили начать исследование III фазы эффективности эверолимуса во 2-й линии терапии у больных метастатическим раком почки в сравнении с плацебо (RECORD 1) [15]. Поскольку ко времени начала исследования уже были зарегистрированы показания для сунитиниба или сорафениба в 1-й линии, в исследо-

Таблица 1. Эффективность препаратов с антиангиогенной активностью в терапии метастатического рака почки

Автор	Препараты	Линия	Категория пациентов	Время до прогрессирования (мес.)	Общая выживаемость (мес.)	Объективный ответ (%)
Motzer R.J. и соавт. [7]	Сунитиниб ИФН	I	Все группы риска	11,0 5,0	26,4 21,85	31 6
Escudier B. и соавт. [8]	Бевацизумаб + ИФН ИФН	I	Все группы риска	10,2 5,4	23,3 21,3	31 13
Sternberg C.N. и соавт. [9]	Пазопаниб Плацебо	I	Все группы риска	11,1 2,8	–	30 3
Escudier B. и соавт. [10]	Сорафениб Плацебо	II	Низкий и промежуточный риск	5,5 3,1	17,8 15,2	10 2



вание включались больные, ранее получавшие эти препараты. Это было первое рандомизированное исследование активности препарата после прогрессирования опухоли на фоне антиангиогенных лекарств.

В исследовании больные были рандомизированы в соотношении 2:1 на группы терапии Афинитором 10 мг ежедневно (n = 272) и плацебо (n = 138). При оценке эффекта было убедительно показано увеличение времени до прогрессирования с 1,9 мес. до 4,0 мес. Согласно обновленным в 2009 г. данным [16], медиана времени до прогрессирования составила 4,9 мес. против 1,9 мес. (рис. 1), также было продемонстрировано увеличение общей продолжительности жизни (при исключении из анализа больных группы плацебо, получавших после прогрессирования Афинитор) с 10,0 мес. до 14,8 мес. Важно отметить, что эффект наблюдался независимо от категории риска по MSKCC.

В целом переносимость Афинитора была удовлетворительной, особенно учитывая ранее проведенное лечение (табл. 2).

Таким образом, основными побочными эффектами являлись подавление пролиферации и дифференцировки клеток лимфоцитарного ряда и связанных с этим инфекций, пневмонит, а также поражение слизистой полости рта. При исключении инфекционной природы изменений в легких эффективным оказывалось назначение кортикостероидов.

При оценке активности Афинитора в группах пациентов, получавших ранее в 1-й или 2-й линии терапии ингибиторы тирозинкиназ, было показано, что медиана времени до прогрессирования у больных, получавших ранее только 1 линию лечения, составила 5,42 мес. против 3,78 мес. [17].

На основании полученных результатов Афинитор был разрешен для применения у этой группы больных в России, США и Европе.

Далее было проведено открытое исследование расширенно-

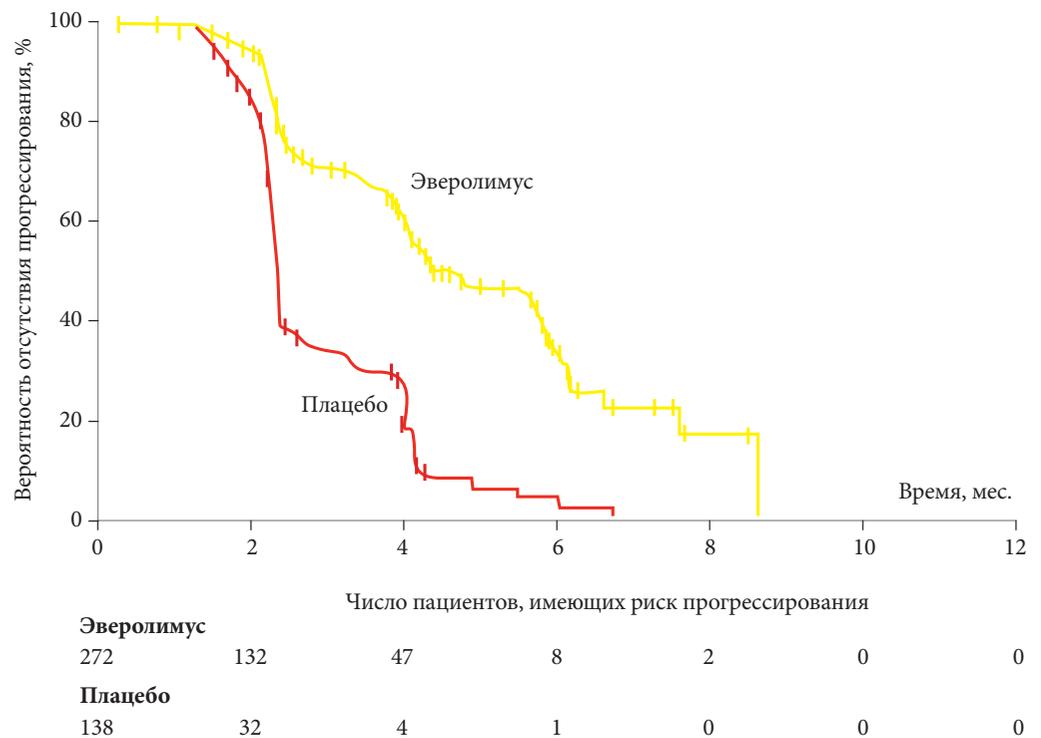


Рис. 1. Время до прогрессирования у больных, получавших во 2-й линии терапии Афинитор против плацебо

го доступа REACT, в которое были включены в общей сложности 1367 больных раком почки после прогрессирования на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназ [18]. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами 3–4-й степени были анемия (13,4%), слабость (6,7%), одышка (6,4%). В целом в исследовании была подтверждена частота встречаемости побочных эффектов.

Вслед за терапией 2-й линии было начато исследование Афинитора в 1-й линии в сочетании с бевацизумабом в сравнении с одним из стандартов лечения – бевацизумаба и интерферона (RECORD 2). Предусматривается включение 360 больных, ранее не получавших системного лечения по поводу рака почки, которые будут рандомизированы на группу терапии Афинитором 10 мг/день постоянно в сочетании с бевацизумабом 10 мг/кг каждые 2 недели и группу лечения бевацизумабом 10 мг/кг каждые 2 недели и интерфероном-α2 (максимальная

доза 3 млн ЕД п/к 3 раза в неделю) [19].

Эффективность Афинитора была подтверждена в исследованиях у больных нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (pNET).

Было проведено 3 исследования (RADIANT – 1, 2 и 3 соответственно).

В исследовании II фазы RADIANT-1 [20] были оценены больные, получавшие ранее аналоги соматостатина или химиотерапию по поводу метастатической нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы (n = 115). Эти пациенты получали Афинитор 10 мг/день. Вторая группа больных, не получавших ранее аналоги соматостатина (n = 45), получали терапию Афинитором 10 мг/день в сочетании с Сандостатином ЛАР. При оценке эффективности в 1-й группе было отмечено 9,6% частичных ремиссий, у 67,8% больных наблюдалась стабилизация болезни. Медиана времени до прогрес-



Таблица 2. Побочные эффекты Афинитора и плацебо при терапии 2-й линии метастатического рака почки

Побочный эффект	Афинитор (n = 269)		Плацебо (n = 135)	
	Все степени, %	3–4-й ст., %	Все степени, %	3–4-й ст., %
Стоматит	40	3*	8	0
Сыпь	25	< 1	4	0
Астения	18	1	8	< 1
Анорексия	16	< 1	6	0
Пневмонит	8	3*	0	0
Инфекции	10	3*	2	0
Гипергликемия	50	12*	23	1
Гиперхолестеринемия	76	3*	32	0
Гипертриглицеридемия	71	< 1	30	0
Анемия	91	9	76	5
Лимфопения	42	15*	29	5
Лейкопения	26	0	8	0
Тромбоцитопения	20	< 1	2	0
Повышение креатинина	46	< 1	33	0
Повышение АЛТ/АСТ	21	< 1	7	0

*Статистически значимые различия.

сирования составила 9,7 мес. Во 2-й группе было зафиксировано 4,4% частичных ремиссий и 80% стабилизаций. Медиана времени до прогрессирования составила 16,7 мес.

Параллельно было проведено исследование активности Афинитора в сочетании с Сандостатином ЛАР против монотерапии Сандостатином ЛАР у пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта (RADIANT-2) [21]. Больные (n = 429) получали обычную дозу Афинитора и Сандостатин ЛАР 30 мг в/м каждые 28 дней или только Сандостатин ЛАР в той же дозе. При оценке эффективности медиана времени до прогрессирования составила 16,4 мес. против 11,3 мес., что соответствовало снижению риска прогрессирования на 23% (p = 0,026). Наиболее частыми побочными эффектами (в основном 1–2-й степени) были стоматит, сыпь, слабость и ди-

арея. Побочные эффекты 3–4-й степени отмечались у более 5% больных и включали стоматит, слабость, диарею, инфекции и гипергликемию.

В исследовании RADIANT-3 [22] оценивалась эффективность терапии эверолимусом у больных метастатическими нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы с прогрессированием на фоне химиотерапии или терапии аналогами соматостатина. Больные были рандомизированы на группы терапии Афинитором 10 мг/день (n = 207) или плацебо (n = 203).

При оценке эффективности было показано значительное увеличение времени до прогрессирования при применении Афинитора (с 4,6 мес. до 11,0 мес., p < 0,001). У 43% больных на фоне лечения Афинитором отсутствовало прогрессирование в 18-месячный безрецидивный период против 9% в группе, получавшей плацебо.

При проведении многофакторного анализа значимыми для прогноза эффективности терапии Афинитором оказались общее состояние, наличие метастазов в печень и уровень нейронспецифической енолазы (NSE).

На основании проведенных исследований Афинитор был зарегистрирован в мае 2011 г. для терапии нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы.

Выше была представлена только малая часть успешно завершенных исследований Афинитора, общее число которых составило более 200 при самых различных локализациях опухолей, в сочетании как с препаратами химио- или таргетной терапии, так и с лучевой терапией.

При раке молочной железы Афинитор был оценен в неoadъювантном режиме в сочетании с летрозолом в сравнении с монотерапией летрозолом [23]. В исследование были включены



270 больных с операбельным гормоночувствительным раком молочной железы, у которых в течение 4 мес. перед операцией проводилась терапия летрозолом 2,5 мг/день с Афинитором 10 мг/день или без него; клинический эффект отмечался у 68,1% и 59,1% соответственно. Также было показано, что добавление к терапии Афинитора значимо снизило экспрессию рецепторов прогестерона, циклина D₁, вызывало выраженное снижение активности фосфорилированных форм белка S6. Значимое снижение пролиферативной активности, оцененной Ki67, отмечалось у 57% пациентов в группе, получавшей Афинитор и летрозол, против 30% в группе больных, получавших только летрозол.

В другом исследовании I–II фазы оценивалась активность Афинитора в сочетании с трастузумабом у больных, резистентных к трастузумабу [24]. В исследование были включены 47 больных с HER2-позитивным раком молочной железы, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне терапии трастузумабом. Больные получали Афинитор 10 мг/день в сочетании с трастузумабом 8–6 мг/кг каждые 3 недели. У 83% больных были метастазы в висцеральные органы. 38% пациентов имели отрицательный статус по рецепторам эстрогена/прогестерона. При оценке эффективности было установлено, что у 15% больных отмечена частичная ремиссия и еще у 19% – стабилизация более 6 мес. Медиана времени до прогрессирования составила 3,4 мес.

В исследовании F. Andre и соавт. [25] также была оценена способность Афинитора к преодолению резистентности опухоли к проводимой терапии. В исследование активности Афинитора, паклитаксела и трастузумаба были включены 33 больных с HER2-позитивным раком молочной железы, из них 31 был резистентен к таксанам и 32 – к трастузумабу. Ранее пациенты получили в среднем 2 линии хи-

миотерапии. Общая эффективность составила 44%. Контроль болезни в течение 6 и более месяцев отмечен у 74%. Медиана времени до прогрессирования составила 34 недели.

Таким образом, есть основания предполагать, что при раке молочной железы применение Афинитора позволяет преодолеть лекарственную резистентность к трастузумабу и химиотерапии.

При немелкоклеточном раке легкого также были проведены несколько исследований.

J.-C. Soria и соавт. [26] оценили активность Афинитора в монотерапии у больных, ранее получавших химиотерапию с ингибиторов EGFR или без них. В исследование были включены 85 больных, из которых 42 ранее получали только химиотерапию и остальные 43 – химиотерапию и ингибиторы EGFR. Общий эффект составил 4,7% (7,1% и 2,3% в соответствии с ранее проведенным лечением). Медиана времени до прогрессирования составила 2,6 мес. и 2,7 мес. соответственно. Кроме того, было проведено 2 исследования эффективности комбинации Афинитора с эрлотинибом или с доцетакселом у ранее получавших лечение больных.

В первое исследование [27] были включены 133 больных, получавших Афинитор и эрлотиниб и монотерапию эрлотинибом во 2-й и более линии лечения. Контроль болезни в течение 3 мес. был отмечен у 39,4% против 28,4%, а медиана времени до прогрессирования составила 2,9 мес. против 2 мес. соответственно.

В другом исследовании [28] Афинитор 10 мг/день изучался в комбинации с доцетакселом 60 мг/м². В исследование были включены 23 больных. Медиана времени до прогрессирования составила 2,3 мес., в то время как медиана общей выживаемости – 12 мес. У 3 больных был зафиксирован частичный эффект, еще у 13 – стабилизация болезни.

Ранее была показана способность Афинитора восстанавливать чувствительность опухолевых кле-

ток к антителам-ингибиторам EGFR [29].

V. Mure и соавт. [30] исследовали активность Афинитора в комбинации с иринотеканом 125 мг/м² в 1-й и 8-й дни и цетуксимаба в еженедельном режиме у 28 больных, имевших прогрессирование на фоне лечения оксалиплатин- и фторпиримидин-содержащими режимами. При оценке эффективности была зафиксирована 1 полная ремиссия, 2 частичные ремиссии и у 9 – стабилизация из 19 оцененных больных. Таким образом, контроль болезни был отмечен у 63% больных.

A.R. Townsend и соавт. [31] анонсировали исследование активности комбинации Афинитора 5 мг/день в сочетании с иринотеканом 200 мг/м² и панитумумабом 6 мг/кг у 50 больных с нативным типом KRAS.

Другим препаратом таргетной терапии метастатического колоректального рака является бевацизумаб – ингибитор VEGF.

I. Altomare и соавт. [32] у больных, ранее получавших бевацизумаб и всю активную химиотерапию, исследовали комбинацию Афинитора 10 мг/день и бевацизумаба 10 мг/кг каждые 2 недели. Несмотря на то что не было отмечено полных или частичных ремиссий, у 46% больных была отмечена стабилизация болезни в течение 6,1 мес.

Оценивая приведенные выше результаты исследований, можно сделать вывод о том, что применение ингибиторов m-TOR, в частности, Афинитора, является весьма перспективным как в монотерапии, так и в различных комбинациях. Афинитор успешно зарекомендовал себя при таких заболеваниях, как рак почки и нейроэндокринные опухоли. При других заболеваниях эффективность Афинитора продолжает изучаться в исследованиях I–II фазы. При этом показана сравнительно хорошая переносимость Афинитора как в монотерапии, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами. ☺

Онкология

Литература
→ С. 74



Современные аспекты применения Сутента в онкологической практике

А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, к. м. н. М.Е. АБРАМОВ

Сунитиниб (SU011248; Сутент) – один из новых пероральных таргетных препаратов, активно внедряемых в онкологическую практику [1]. Мишенями для воздействия таргетных препаратов являются рецепторы к эпидермальным факторам роста и факторам роста сосудов; белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул; апоптоз-контролирующие молекулы. Сунитиниб представляет собой мультитаргетный таблетированный ингибитор тирозинкиназ, воздействующий на все известные виды рецепторов к PDGF (тромбоцитарный фактор роста) и VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста) – VEGFRs, PDGFR- α , PDGFR- β , c-KIT и FLT-3 [2], которые участвуют в процессе роста опухоли, патологическом ангиогенезе и метастазировании.

В существующих на сегодняшний день исследованиях *in vitro* показано, что Сутент индуцирует апоптоз клеток эндотелия пупочной вены человека [3]. Отмечается выраженный аддитивный эффект в комбинациях с антрациклинами, таксанами, цисплатином, иринотеканом и фторурацилом. Способность тормозить ангиогенез сунитиниб проявил и в других моделях *in vivo*: на модели мышей C57BL/6J препарат предупреждал неоваскуляризацию и рост опухоли и приводил к снижению частоты метастазирования в легкие на 83% на модели карциномы легких Льюиса [4]. Регрессия опухоли или задержка ее роста наблюдались при применении сунитиниба во многих клеточных линиях и ксенотрансплантатах. В некоторых доклиниче-

ских исследованиях сунитиниб продемонстрировал достаточно высокую противоопухолевую активность на моделях рака толстой кишки, меланомы, почечно-клеточного рака и плоскоклеточного рака [9].

В исследованиях I фазы [5] установлено, что время полувыведения препарата составляет 40 часов, а его активных метаболитов – около 80 часов. Препарат метаболизируется в печени с участием фермента CYP3A4 системы цитохрома P450.

С целью определения оптимальной дозы препарата в одном из исследований пациенты были разделены на несколько групп, каждая из которых получала сунитиниб в дозировке, постепенно возрастающей в следующем порядке: 25 мг; 37,5 мг; 50

мг соответственно. Режим приема – 4 недели с 2-недельным перерывом. Проявлениями токсичности в данном случае были гипертензия и угнетение функции кроветворения. Был сделан вывод, что оптимальная дозировка сунитиниба – 50 мг/сут в течение 4 недель с 2-недельным перерывом в режиме монотерапии. Кроме того, в ряде исследований I фазы была определена оптимальная дозировка сунитиниба в комбинации с другими препаратами (сунитиниб и бевацизумаб 10 мг/кг, сунитиниб и темзиролимус 15 мг еженедельно) для лечения почечно-клеточной карциномы [7, 8].

В рамках исследований II фазы зарегистрирована противоопухолевая эффективность у больных нейроэндокринными опухолями, раком почки, раком толстой кишки и молочной железы [9].

На начальном этапе II фазы исследований сунитиниба [6] при рефрактерных к терапии цитокинами формах почечно-клеточного рака с отдаленными метастазами был получен объективный ответ свыше 40%. Полученные данные явились основанием для проведения следующего исследования.

В 11 клиниках США с февраля по ноябрь 2004 г. в исследование были включены 105 больных в возрасте от 32 до 79 лет с распространенным светлоклеточным раком почки при прогрессировании на терапии цитокинами. Пациенты получали сунитиниб



внутри в дозе 50 мг 1 раз в день в течение 4 недель с последующим перерывом 2 недели, после чего лечение продолжалось в том же режиме. При развитии токсических реакций дозу редуцировали до 37,5 мг в день. Полный эффект наблюдался у 1 больного (1%) и сохранялся в течение 10 месяцев. Частичный ответ был получен у 45 пациентов (43%). Таким образом, общая частота положительного ответа составила 44% при медиане длительности 10 месяцев. Стабилизация болезни (3 месяца) наблюдалась у 22% (23 больных). Медиана выживания без прогрессирования составила 8,3 месяца. Шестимесячная общая выживаемость – 79%. Из побочных реакций наиболее часто отмечались астения – у 28% пациентов (II степени – у 17%, III степени – у 11%), а также диарея – у 20% больных (II степени – у 17%, III степени – у 3%). У 8 больных, по данным обследования, на фоне терапии произошло уменьшение фракции выброса левого желудочка, причем у 5 из них – более чем на 20% от исходного уровня. Нейтропения развилась у 42% больных (II степени – у 26%, III степени – у 14%, IV степени – у 2%), случаев фебрильной нейтропении отмечено не было. Повышение уровня липазы в сыворотке крови без клинических признаков панкреатита выявлено у 28% больных (II степени – у 11%, III степени – у 14%, IV степени – у 3%). Прямое сравнение эффективности Сутента и интерферона альфа-2 при раке почки в III фазе исследований было представлено на ASCO 2006 R.J. Motzer и соавт. [15]. В исследование были включены 750 больных, получавших интерферон альфа-2 в дозе 9 млн Ед подкожно 3 раза в неделю или сутент по 50 мг/день в течение 4 недель с 2-недельным перерывом. Сутент превосходил интерферон альфа-2 по эффективности (24,8% против 4,9% соответственно) и времени до прогрессирования (47,3 против 24,9 недели соответственно).

Таким образом, данное исследование подтвердило, что сунитиниб оказывает эффективное противоопухолевое действие в отношении метастатического светлоклеточного ПКР при относительно приемлемом уровне токсичности.

В мае 2006 г. были опубликованы результаты применения сунитиниба у больных гастроинтестинальными стромальными опухолями с непереносимостью иматиниба или резистентностью к нему [10]. Курс лечения составил в среднем 16,8 недели (от 5,2 до 29,6 недели) со средней дозой сунитиниба 37,5 мг/сут. У 1 больного возникла необходимость повысить дозу до 50 мг/сут, у 2 больных дозу уменьшили до 25 мг/сут в связи с повышенным утомляемостью и возникновением ладонно-подошвенной эритродизестезии. Частота объективных ответов в данном исследовании составила приблизительно 10%. Это позволяет судить о том, что непрерывное введение сунитиниба переносится удовлетворительно и обеспечивает эквивалентную клиническую эффективность.

В исследовании III фазы участвовали 357 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, которые получали Сутент в обычном режиме или плацебо. При оценке эффективности препарата частичный эффект отмечался у 6,8% больных, стабилизация более 22 недель – у 17,4% (0,0 и 1,9% в группе плацебо соответственно). Время до прогрессирования составило при применении Сутента 27,3 недели против 6,4 недели при приеме плацебо ($p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута [14]. Проявлениями токсичности III–IV степени были: повышение уровня липазы в крови (13%), артериальная гипертензия (11%), слабость (8%), диарея (4%), тошнота (4%), стоматит (1%).

J.A. Morgan и соавт. [17] опубликовали результаты лечения 97 больных с гливекрезистентными

гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST). Пациенты принимали Сутент в дозе 50 мг/сут в течение 4 недель с 2-недельным перерывом. Частичный эффект был зарегистрирован у 8% больных, стабилизация болезни от 6 недель до 6 месяцев – у 32%, более 6 месяцев – у 37%. Медиана времени до прогрессирования составила 7,8 месяца, общая выживаемость – 19,8 месяца.

На основе проведенных исследований Сутент был зарегистрирован в качестве терапии второй линии при прогрессировании заболевания на фоне терапии иматинибом при GIST.

Сутент эффективен также и при других солидных опухолях. Так, относительно недавно препарат стал использоваться при раке молочной железы. В настоящее время опубликованы данные по результатам I и II фаз исследования. В докладе H.J. Burstein и соавт. описана попытка применения Сутента у больных метастатическим раком молочной железы, ранее получивших антрациклин- и таксансодержащие режимы. В результате частота объ-

В существующих на сегодняшний день исследованиях *in vitro* показано, что Сутент индуцирует апоптоз клеток эндотелия пупочной вены человека. Отмечается выраженный аддитивный эффект в комбинациях с антрациклинами, таксанами, цисплатином, иринотеканом и фторурацилом.

ективных ответов составила 11%, стабилизация болезни более 6 месяцев наблюдалась у 5% пациентов. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 10 и 38 недель соответственно [18].



Другое исследование [11] с применением Сутента в стандартном режиме у 38 больных распространенным раком молочной железы, резистентным к таксанам и антрациклинам, продемонстрировало следующие результаты. Эффективность лечения составила 17%. Из побочных эффектов отмечались: диарея (32%), тошнота (27%), слабость (23%), артериальная гипертензия (14%), головная боль (9%), кожная сыпь (5%), нейтропения III степени (16%), тромбоцитопения III степени (5,4%), значительное повышение уровней АЛТ и АСТ (2,7%).

При распространенном немелкоклеточном раке легкого после прогрессирования на стандартной химиотерапии первой и второй линий Сутент исследовался в обычном режиме у 63 больных. Частичный эффект был зафиксирован у 9,5% пациентов, стабилизация более 6 месяцев – у 19% [12].

В исследованиях, проведенных в Университете Томаса Джефферсона (Thomas Jefferson University, Philadelphia), отражена эффективность сунитиниба при лечении метастатической меланомы [13]. Препарат назначался перорально в начальной дозировке 37,5 мг ежедневно в течение 28-дневного цикла. Проявлениями токсичности в данном случае были диарея, лихорадка, лейкопения, тромбоцитопения, нарушение сердечного ритма. Больным, у которых развились вышеперечисленные явления, доза была уменьшена до 25 мг/сут. При медиане наблюдения 5,9 месяца медиана общей выживаемости не была достигнута. Это свидетельствует о том, что сунитиниб проявляет клиническую эффективность в лечении метастатической меланомы.

При распространенном колоректальном раке в исследовании II фазы Н. Lenz и соавт. оценили 82 больных [16], ранее получавших иринотекан, оксалиплатин и фторпиримидины. Еще 42 больных ранее получали бевацизумаб. Сутент назначался в стандартном режиме. При оценке эффективности в группе больных, получавших ранее бевацизумаб, отмечены один частичный эффект и одна стабилизация продолжительностью более 5 месяцев. В группе пациентов, не получавших бевацизумаб, зарегистрировано 11 случаев стабилизации сроком более 5 месяцев. Общая выживаемость в группах составила 7,1 и 10,2 месяца соответственно. Конечные результаты этого исследования на сегодняшний день не опубликованы. Из проявлений токсичности III–IV степени отмечены сла-

бость (15%), диарея (11%), тромбоцитопения (9%), артериальная гипертензия (6%), нейтропения (5%).

Подтверждением эффективности антиангиогенной терапии при метастатическом колоректальном раке также могут служить данные Р. Pfeiffer и соавт. Было показано, что добавление сунитиниба или бевацизумаба к терапии больных метастатическим колоректальным раком в условиях прогрессирования болезни на фоне нескольких линий химиотерапии с включением фторпиримидинов, оксалиплатина, иринотекана и цетуксимаба увеличивало время до прогрессирования с 3,2 до 8,7 месяца, а общую выживаемость – с 8,7 до 12,1 месяца. При этом частота объективного ответа составила 8% [19].

В заключение следует сказать, что, учитывая ряд проведенных исследований, можно отметить достаточно высокую эффективность сунитиниба в лечении перечисленных выше онкологических патологий. Однако, несмотря на это, остаются нерешенными проблемы оптимизации дозировки сунитиниба и возможности снижения побочных токсических явлений. Большое количество исследований посвящено применению Сутента в лечении почечноклеточного рака, гливекрезистентных GIST, рака молочной железы, метастатического колоректального рака, в то время как данных по применению Сутента в лечении немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы и ряда других опухолей недостаточно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что модуляция пути VEGF-опосредованного воздействия на опухоль может явиться перспективным направлением терапии у резистентных к стандартным режимам пациентов. На сегодняшний день проводится большое количество исследований эффективности антиангиогенных препаратов. ☺

Большое количество исследований посвящено применению Сутента в лечении почечноклеточного рака, гливекрезистентных GIST, рака молочной железы, метастатического колоректального рака, в то время как данных по применению Сутента в лечении немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы и ряда других опухолей недостаточно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что модуляция пути VEGF-опосредованного воздействия на опухоль может явиться перспективным направлением терапии у резистентных к стандартным режимам пациентов.

Таким образом, можно сделать предварительный вывод об эффективности сунитиниба при резистентности к таксанам и антрациклинам у больных метастатическим раком молочной железы при относительно удовлетворительном спектре токсичности. В связи с этим стоит признать вполне целесообразными дальнейшие исследования в этом направлении с целью оценки отдаленных результатов лечения.



НПК «Организационные вопросы реализации
Национальной онкологической программы в РФ»

Учреждена Всероссийская премия в области онкологии In Vita Veritas

В Казани в рамках научно-практической конференции «Организационные вопросы реализации Национальной онкологической программы в Российской Федерации» было объявлено об учреждении ежегодной Всероссийской премии в области онкологии In Vita Veritas.

Заявленный конкурс, который пройдет под эгидой Ассоциации онкологов России и при поддержке Некоммерческой организации «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского округа», призван выявить и наградить лучших врачей-онкологов, а также создать неформальную площадку для обмена опытом между специалистами. Такие действия помогут снизить уровень смертности от раковых заболеваний и улучшить качество жизни пациентов со злокачественными новообразованиями.

Уровень смертности от онкологических заболеваний остается достаточно высоким, несмотря на действия со стороны государства по изменению данной ситуации. Однако не только недостаточное финансирование является причиной страшных показателей. В регионах наблюдается нехватка высококвалифицированных кадров, а между тем именно персонал может способствовать снижению смертности населения за счет внимательного и чуткого обращения с пациентами. Поэтому одной из задач премии является передача неоценимого опыта, накопленного в регионах нашей страны, а также укрепление связей между федеральными и региональными онкологическими службами Российской Федерации.

«Наше государство в последнее время предпринимает меры по снижению смертности от онкологических заболеваний: увеличивает финансирование медицинских учреждений, закупает новейшее оборудование, необходимое как для диагностики, так и лечения больных. Однако техника будет бесполезной, если не вести работу по подготовке и повышению квалификации кадров, – комментирует Валерий ЧИССОВ, директор ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, председатель Правления Ассоциации онколо-

гов России и председатель Попечительского совета премии In Vita Veritas. – И именно премия, на мой взгляд, станет тем стимулирующим фактором для новых открытий, направленных на качественную и продолжительную жизнь пациентов со злокачественными новообразованиями».

Помимо Попечительского совета был создан Экспертный совет, сопредседателями которого стали Алексей Бутенко, заместитель директора по научной работе ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, и Рустем Хасанов, главный онколог Приволжского федерального округа и Республики Татарстан, главный врач Клинического онкологического диспансера Республики Татарстан.



Премия In Vita Veritas будет вручаться по следующим номинациям:

1. Номинация «Персона года»

Подноминации:

- За достижения в области онкохирургии
- За достижения в области лекарственной терапии
- За достижения в области радиологической терапии
- За достижения в области экспериментальной онкологии
- За достижения в области детской онкологии
- За достижения в области диагностики

2. Номинация «Лучший научно-образовательный проект»

3. Номинация «Лучшее лечебное учреждение года»

4. Номинация «За верность профессии»



Иммунология гемопоэза: фундаментальная наука с практическим выходом в медицину

Конференц-зал Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН 8 июня 2011 г. принимал участников VIII Российской конференции с международным участием «Иммунология гемопоэза», организованной РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Российским фондом фундаментальных исследований.

Мероприятие открыла член-корреспондент РАМН И.В. ПОДДУБНАЯ (профессор, президент Ассоциации онкогематологов России, заведующая кафедрой онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития РФ). «Восьмой раз в этой аудитории собираются те, кто хорошо понимает значимость про-



Член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Поддубная



«Иммунология гемопоэза»

блемы, которой посвящена конференция, – отметила Ирина Владимировна. – Трудно переоценить актуальность и важность с фундаментальной, клинической и прикладной точки зрения области науки, где изучаются опухолевый гемопоэз (гемобластозы), вопросы иммунологического обнаружения метастазов рака в гемопоэтической ткани (микрометастазы) и иммунная реакция на них. Мы с радостью отмечаем, что из года в год у организатора и вдохновителя этой конференции – Николая Николаевича Тупицына – становится все больше и больше последователей». Действительно, число участников форума из года в год растет, расширяется и его география. В этом году приехали специалисты из 11 стран, 16 российских городов, 25 институтов и клиник Москвы, 6 институтов и клиник Санкт-Петербурга.

«За последние 8 лет, – подводит итоги профессор З.Г. КАДАГИДЗЕ, руководитель отдела клинической иммунологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН – мы отмечаем заметный прогресс исследований в данной области. И, что не менее важно, они позволяют кооперировать научно-исследовательскую работу и деятельность практических врачей для выявления особенностей течения того или иного заболевания, его характеристик. Эта работа открывает огромные возможности для повышения эффективности лечения и, возможно, способствует появлению новых препаратов, которые будут непосредственно воздействовать на определенные популяции клеток».

Профессор Е.А. ОСМАНОВ, заведующий первым в нашей стране специализированным онкогематологическим отделением в составе онкологического учреждения – РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, рассказал о работе клиники: «У нас разрабатываются и внедряются в практическую онкологию наиболее перспективные схемы дифференцированного лечения опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (гемобластозов) – лейкозов, паранеоплазмических



Профессор
Н.Н. Тупицын

ских гемобластозов, лимфом Ходжкина и неходжкинских лимфом.

Сейчас отделение химиотерапии гемобластозов – одно из ведущих научно-клинических отделений, проводящих исследования в наиболее сложных как в диагностическом, так и лечебном плане разделах гематологии и онкологии. Мы работаем с программами терапии второй линии, которые назначаются как этап, предшествующий высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных гемопоэтических клеток, и внедряем в клиническую практику новые лекарственные препараты различных классов».

Достижениями зарубежных коллег поделился с российскими гематоонкологами заслуженный председатель конференции профессор Дж. ДЖАНОССИ (George Janossy, Emeritus Professor, UCL, London, UK).

Пленарное заседание завершил доклад профессора Н.Н. ТУПИЦЫНА (заведующий лабораторией иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) «Иммунология гемопоэза» – фундаментальная конференция с практическим выходом в диагностику и лечение». Николай Николаевич рассказал о двух основных направлениях работы лаборатории иммунологии гемопоэза – диагностическом и научном. Такие направления диагностики, как морфоцитохимическая диагностика гемобластозов, иммуногистохимическая диагностика лимфом по биопсийному материалу (криостатные срезы, люминисцентная микроскопия), иммунодиагностика острых лейкозов и лимфом по пунктатам костного мозга (проточная цитометрия), иммуногистохимическое исследование костного мозга в диагностике и стадировании лимфом и эпителиальных опухолей, количественное определение стволовых (CD34+) кроветворных клеток в крови и продуктах цитофереза, носят сугубо практический характер. А результаты исследований активации рецептора интерлейкина-6 gp130, субпопуляции лимфоцитов костного мозга в норме и при опухолях, иммунологическо-



Профессор Дж. Джаносси



VIII Российская конференция с международным участием «Иммунология гемопоэза»



А.Д. Ширин

го стадирования эпителиальных опухолей, иммунофенотипа клеток рака молочной железы, специфического гуморального иммунитета при раке молочной железы, минимальной резидуальной болезни при лимфомах и острых лейкозах, по мнению ученых, – ближайшее будущее клиники.

Секционное заседание «Патология костного мозга» открыл доклад профессора М.А. ФРЕНКЕЛЬ (ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) «Этапы формирования классификации МДС: проблемы, итоги». Интерес к миелодиспластическим синдромам у онкологов появился еще в 1960-х гг. Тогда у некоторых пациентов после химио- и/или лучевой терапии выявлялись необъяснимая рефрактерная анемия и увеличение числа бластов. Подобное наблюдалось и у пожилых онкобольных, не получавших ранее лечение. Это патологическое состояние обозначали терминами «дисмиелопоэз», «предлейкоз», «вялотекущий лейкоз». В нашей стране первое сообщение по этой теме сделал профессор Ю.И. Лорие (1973). Но лишь в 1982 г. группа гематологов из Франции, Америки и Великобритании (FAB-группа) предложили определение миелодиспластических синдромов и их первую классификацию.

В 2001 г. новую классификацию предложила ВОЗ. Но, по словам докладчика, «...ряд положений этой классификации до сих пор остаются спорными, несмотря на то что в ней содержится детальная морфологическая характеристика признаков миелодисплазии». К настоящему времени накопились клиничко-лабораторные данные, которые позволяют скорректировать классификацию ВОЗ. Марина Абрамовна рассказала об исследованиях, которые сегодня продолжают вести ученые по совершенствованию классификации МДС. Теме иммунологической диагностики МДС был посвящен и доклад профессора Е.Е. ЗУЕВОЙ (заведующая лабораторией клинической иммунологии и молекулярной диагностики Государственно-

го Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия), а выступление А.Д. ШИРИНА (к. м. н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) касалось современных принципов лечения этой патологии.

Дневное заседание организаторы конференции посвятили анализу редких событий в онкологии и онкогематологии. Открывали его доклады зарубежных коллег – Catherine Alix-Panabieres из Франции (Ph.D., Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier Laboratoire Cellules Circulantes Rares Humaines – ICCRH Institut de Recherche en Biothérapie – IRB Université Montpellier 1 Hôpital Saint-Eloi, Montpellier, France) и G. Janossy (Emeritus Professor, UCL, London, UK).

О практических аспектах определения остаточных лейкозных бластов у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников рассказала Л.Ю. ГРИВЦОВА (к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Маркерам протокола ERIC в дифференциальной диагностике хронического лимфоцитарного лейкоза и индолентных лимфом посвятила свое выступление Н.А. КУПРЫШИНА (к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии гемопоэза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН); сравнительному анализу субпопуляционного состава лимфоцитов костного мозга у детей в норме и при мелкоклеточных саркомах и его клиническому значению – Т.В. ГОРБУНОВА (аспирант, Институт детской онкологии и гематологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН).

Как известно, гемопоэз невозможен без стволовых клеток, регуляции их пролиферации и дифференцировки. «Трансплантация стволовых клеток» – тема вечернего заседания, закрывавшего конференцию. Под председательством известных специалистов в этой области – президента Ассоциации гематологов Турции проф. С. ДИНЧЕРА (S. Dincer), заведующего клиникой «Нейровита» профессора А.С. БРЮХОВЕЦКОГО, заведующего отделом химиотерапии НИИ Детской онкологии и гематологии РОНЦ профессора Г.Л. МЕНТКЕВИЧА, заведующей отделением трансплантации НИИ клинической онкологии РОНЦ к. м. н. К.Н. МЕЛКОВОЙ – и вместе с ними участники конференции обсудили современные технологии трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в онкогематологии у взрослых и детей; возможности применения стволовых гемопоэтических клеток при травматической болезни спинного мозга.

Завершая работу VIII Российской конференции с международным участием «Иммунология гемопоэза», И.В. Поддубная сказала: «Хочется пожелать, чтобы в клинической практике мы как можно скорее начали использовать достижения, которыми делятся на этих конференциях наши коллеги, изучающие фундаментальные основы иммунологии гемопоэза». ☺



Хирургия: в рамках мультидисциплинарного подхода

Ежегодно РНЦХ отмечает день рождения выдающегося советского и российского хирурга академика Б.В. Петровского Днями науки. Программа форума состояла из ряда мероприятий: это Международный симпозиум «Метастатический колоректальный рак печени», Школа детской трансплантологии, Пятая международная конференция «Российская школа колоректальной хирургии» и, в завершение, Актный день – традиционная пятничная встреча, которая была посвящена памяти академика Б.В. Петровского.

Международный симпозиум «Метастатический колоректальный рак печени»

В свое время академик Борис Васильевич Петровский, которого по праву считают одним из отцов-основателей РНЦХ, говорил: «Преимущество – неизбежность жизни. Важно, чтобы она не прерывалась, а обогащалась новым содержанием, преумножением традиций, мыслью ищущей, смелой, и чтобы не напрасен был пройденный путь. Ибо наука жизненна только тогда, когда возникают, постоянно сменяясь, новые проблемы и задачи. Об этом всегда нужно помнить».

И нынешние сотрудники учреждения знают: Дни науки, ставшие своеобразным ежегодным отчетом о проделанной работе, – тому подтверждение. В этом году мероприятия, проходящие в рамках Дней науки, собрали специалистов со всей России – из Санкт-Петербурга и Москвы, Салехарда и Хабаровска, Твери и Нижнего Новгорода.

Открыл Дни науки РНЦХ Международный симпозиум «Метастатический колоректальный рак печени». Его участников приветствовал заместитель директора РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН по научной работе профессор О.Г. СКИПЕНКО (руководитель отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы, член Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов (НРВА)): «К настоящему времени в России накоплен определенный опыт лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком. Совершенно очевидно, что эту проблему необходимо рассматривать в рамках мультидисциплинарного подхода. Только совместными усилиями онкологов, колопроктологов, гепатобилиарных и торакальных хирургов, нейрохирургов, специалистов лучевой диагностики, патоморфологов, генетиков и других специалистов можно улучшить резуль-

таты лечения наших больных. В этой связи идея настоящего мероприятия становится понятной и своевременной. Как, впрочем, и задача симпозиума – интеграция последних достижений науки в клиническую практику и обсуждение дальнейших протоколов исследований».

Рабочую часть первой сессии форума открыл доклад «Лучевая диагностика колоректальных метастазов печени» профессора Timm DENECKE – руководителя отделения компьютерной томографии прославленной клиники лучевой диагностики Charite (Берлин, Германия). Опыт европейского учреждения такого уровня вызвал очевидный интерес у российских специалистов, тем более что докладчик представил сравнительные характеристики и возможности применения стандартных техник (T1, T2, FS 3D) визуализации метастазов. Немецкий специалист подробно остановился на высокочувствительном методе Gd-EOB-DTPA, на «недорогой, но эффективной технологии» FDG-PET, подчеркнув, что в Германии разработаны четкие стандарты лучевой диагностики.

О технологии повышения резектабельности печени при колоректальных метастазах рассказал профессор отделения хирургической онкологии Онкологического центра Андерсона Техасского университета (Хьюстон, США) известный эксперт Eddie K. ABDALLA, уделивший в своем выступлении значительное место вопросам оптимальной резекции печени. Опыт проведения лапароскопических операций в хирургии колоректального метастатического рака печени поделился впервые приехавший в Россию Bjorn EDWIN – профессор из Осло (Норвегия), руководитель центра интервенционной медицины и отделения хирургии печени, ЖКТ и детской хирургии, где выполняется около 60% всех проводимых в Норвегии операций на печени. Надо отметить, что зарубежные коллеги, отмечая высокую перспективность лапароскопии (мягкость послеоперационного периода, выписку пациентов из го-



спитали на 3–4-й день, возможность оперирования больных старше 80 лет), призывали лапароскопистов и полостных хирургов к активному сотрудничеству. Современное состояние и успехи отечественной лучевой диагностики, хирургии и лекарственной терапии колоректального рака с метастазами в печень осветили в представленных докладах ведущие отечественные специалисты. Живой интерес аудитории вызвало выступление Ю.И. ПАТЮТКО, заведующего хирургическим отделением опухолей печени и поджелудочной железы РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, на тему «Одномоментные операции на толстой кишке и печени: преимущества и недостатки». Он рассказал о том, как за последние годы изменился сам подход к симультанным операциям (когда во время одной операции выполняются несколько оперативных приемов на разных органах). Благодаря современным технологиям появилась возможность выполнять операцию сначала по поводу первичных опухолей кишечника, а затем переходить к операции на печени.

О факторах прогноза комбинированного лечения колоректального рака с метастазами в печень, по данным LiverMetSurvey, обстоятельно рассказала Л.О. ПОЛИЩУК (старший научный сотрудник отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН); о радиочастотной абляции – профессор А.В. ЧЖАО (руководитель отдела абдоминальной хирургии Института хирургии им. А.В. Вишневского); о микроволновой абляции и региональной химиотерапии – В.Е. ЗАГАЙНОВ (заведующий кафедрой хирургии Нижегородской государственной медицинской академии, главный трансплантолог Нижегородской области).

Как отмечали многие выступавшие, за последнее десятилетие ситуация в онкологии претерпела значительные изменения. И несмотря на то что на форуме собрались хирурги, серьезное внимание и в докладах, и в обсуждениях уделялось химиотерапии. Практически все эксперты согласились с тем, что лечение больных во многом зависит от лекарственного обеспечения. К сожалению, у российских клиник еще нет возможности широкого применения таргетных препаратов, и это, по их мнению, одна из причин того, что результаты усилий наших врачей проигрывают в сравнении с зарубежными.

Выступления европейских и американских коллег показали, что техники оперативных вмешательств в наших и западных клиниках имеют некоторые различия. И в России есть много престижных медицинских учреждений и высококвалифицированных гепатологов, которые занимаются лечением этой крайне тяжелой категории больных – по уровню летальности, частоте осложнений результаты их работы вполне сопоставимы, а более низкие показатели выживаемости больных свидетельствуют прежде всего о недостаточности использования современных противоопухолевых препаратов. Возможности неoadъю-

вантной лекарственной терапии колоректальных метастазов в печень были освещены в докладе М.И. Секачевой (онколога-химиотерапевта из РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН).

Надо отметить, что программа симпозиума содержала наиболее актуальные темы, остро интересующие специалистов этой области хирургии и онкологии, о чем свидетельствовала высокая активность собравшихся на мероприятие специалистов. Вопросы лекторам задавались и в течение работы трех прошедших сессий, и на круглом столе, где обсуждались проблемы классификации метастатического поражения печени, неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, стратегии лечения рецидивов заболевания и др.

В перерывах между лекциями, докладами и дискуссиями участники Международного симпозиума «Метастатический колоректальный рак печени» имели возможность пообщаться с представителями компаний-производителей специального оборудования и лекарственных средств, а также ознакомиться с их продукцией.

V Международная конференция «Школа колоректальной хирургии»

В пятый раз под эгидой Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН прошла Международная конференция «Школа колоректальной хирургии». Более 600 специалистов из разных регионов страны и государств СНГ в течение двух дней обсуждали актуальные вопросы мультидисциплинарного подхода в лечении рака толстой кишки.

О целях конференции рассказал председатель ее организационного комитета – заведующий отделением колопроктологии и хирургии тазового дна РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, профессор П.В. ЦАРЬКОВ: «Школа колоректальной хирургии» задумывалась как серия последовательных конференций, в ходе которых освещается большинство разделов хирургии толстой кишки: рак прямой кишки, рак ободочной кишки, неспецифические воспалительные заболевания кишечника, реконструктивно-восстановительные операции, лапароскопические колоректальные операции, хирургия тазового дна. В отличие от предыдущих конференций, которые проводились в течение одного дня и были посвящены достаточно узким вопросам хирургии рака прямой и ободочной кишки, на Пятой международной конференции «Школа колоректальной хирургии» будут подробно обсуждаться вопросы мультидисциплинарного лечения рака прямой кишки.

Визитной карточкой конференции, как и прежде, остается прямая трансляция хирургических вмешательств, благодаря которой участники могут в режиме on-line следить за ходом операции, замечать мельчайшие детали хирургической техники и задавать вопросы опе-



Дни науки РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН

рирующим хирургам. Кроме изучения хирургической техники выполнения открытой и лапароскопической тотальной мезоректумэктомии во время сессий “живой хирургии” участники конференции также смогут ознакомиться с современными стандартами мультидисциплинарного подхода к лечению больных раком прямой кишки».

Конференция показала, как решаются проблемы лечения колоректального рака в различных странах Европы и Северной Америки, как работают многопрофильные команды специалистов, занимающихся лечением пациентов с этим непростым диагнозом в лучших зарубежных клиниках.

В рамках Пятой международной конференции прошли научные лекции и 8 сессий: «Диагностические возможности стадирования рака прямой кишки», «Мультидисциплинарный подход в лечении рака прямой кишки», «Неoadьювантное лечение рака прямой кишки», «Удивительно понятная анатомия прямой кишки и тазового дна», «Новые технологии в хирургическом лечении рака прямой кишки», «Патолог как важное звено мультидисциплинарной команды», «Хирургическое лечение распространенных форм рака прямой кишки», «Сложные вопросы хирургии рака прямой кишки». Участники заслушали сообщения известнейших специалистов из России, США, Турции, Японии и стран Европы.

Лучевую диагностику на конференции представляла Gina BROWN (Великобритания) – самый авторитетный специалист по магнитно-резонансной томографии рака прямой кишки в Европе, автор международных рекомендаций по выполнению МРТ у больных раком прямой кишки, активный участник исследования MERCURY (по изучению возможности МРТ-диагностики в предоперационном стадировании и определения прогноза рака прямой кишки). Еще одна знаменитость – патолог из Великобритании Philip QUIRKE, доказавший, что качество хирургического вмешательства при раке ободочной и прямой кишки определяется качеством макро- и микропрепарата; именно он ввел термин «циркулярная граница резекции». Из Японии для участия в работе Школы приехал известный специалист по латеральной лимфодиссекции Yoshihiro MORIYA, а из Франции – один из ведущих гепатобилиарных хирургов Европы Daniel AZOULAY.

С самой первой конференции (2009) Российская школа колоректальной хирургии проводится в формате мастер-классов «живой хирургии». Демонстрация операций и их интерактивное обсуждение с оперирующим хирургом дают возможность врачам использовать в своей повседневной практике самые современные технологии, методики, техники и приемы, продемонстрированные лучшими из лучших.

На Пятой конференции транслировалось три операции. Тотальную мезоректумэктомию провел родоначальник этой техники, легенда мировой колопрок-

тологии из Великобритании Bill J. HEALD (ассистировал П.В. ЦАРЬКОВ). Несколько позже для слушателей Школы он прочитал лекции на темы «Место мультидисциплинарной команды в планировании стратегии лечения рака прямой кишки» и «Тотальная мезоректумэктомия – промежуточная станция или конечная остановка в хирургии рака прямой кишки?», а также рассказал об опыте основанного им центра Pelican (обучающий центр для колоректальных мультидисциплинарных команд). В дни работы выдающемуся колопроктологу было присвоено звание почетного профессора РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Вторая операция – лапароскопическая мезоректумэктомия – была продемонстрирована еще одним специалистом, чье имя также вошло в историю колоректальной хирургии, – Steven D. WEXNER (США) (ассистировал Б.Н. БАШАНКАЕВ), который является выборным президентом Американского общества колоректальных хирургов. Кроме этого профессор прочитал лекции «Эволюция и современное состояние лечения рака прямой кишки в США» и «Почему лапароскопические резекции еще не стали стандартом лечения рака прямой кишки?».

Интерсфинктерную резекцию прямой кишки и латеральную лимфаденэктомию проводили П.В. Царьков (Россия) и Y. Moriga (Япония).

Обмен опытом продолжался на ланч-симпозиумах «Мастер-класс по МРТ-диагностике рака прямой кишки» и «Мастер-класс по современной стратегии профилактики тромботических осложнений в колоректальной хирургии».

Большой интерес у участников конференции вызвали выступления российских специалистов: П.В. Царькова «Радикальное удаление местнораспространенного первичного рака прямой кишки возможно и выполнимо»; В.А. Сандрикова «Современное место ультразвукового исследования и компьютерной томографии в стадировании рака прямой кишки»; А.Ю. Кравченко «Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки – как переворот пациента влияет на результаты»; А.А. Невольских «О чем могут рассказать циркулярная и дистальная границы резекции?»; И.А. Нечай «Как и кому необходимо формировать превентивную и разгрузочную стому».

При междисциплинарном подходе к лечению, конечно, необходимо обсуждать и вопросы фармакотерапии. В этом году третья сессия Школы была посвящена неoadьювантному лечению рака прямой кишки. Ведущие российские и зарубежные лучевые и химиотерапевты представили новые данные об эффективности этого лечения: А.В. Бойко («Преимущества предоперационной химиолучевой терапии в лечении рака прямой кишки»), Д.Л. Строяковский («Неoadьювантная химиотерапия – новые перспективы улучшения прогноза заболевания») и D. Tait (Великобритания) («Недостатки предоперационной лучевой терапии в лечении больных раком прямой кишки»). ☺



Литература

М.Б. БЫЧКОВ, С.А. БОЛЬШАКОВА, Ю.М. БЫЧКОВ

Мезотелиома плевры

1. *Ismail-Khan R., Robinson L.A., Williams Jr C.C., Garrett C.R., Beppler G., Simon G.R.* Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review // *Cancer Control*. 2006. Vol. 13. № 4. P. 255–263.
2. *Carbone M., Fisher S., Powers A., Pass H.I., Rizzo P.* New molecular and epidemiological issues in mesothelioma: role of SV40 // *J. Cell. Physiol.* Vol. 180. № 2. P. 167–172.
3. *Vorobiof D.A.* Progress in the medical treatment of malignant pleural mesothelioma // *Cancer Chemother. Rep.* 2006. Vol. 1. P. 107–113.
4. *Cochrane J.C., Webster I.* Mesothelioma in relation to asbestos fiber exposure. A review of 70 serial cases // *S. Afr. Med. J.* 1978. Vol. 54. P. 279–281.
5. *Yang H., Bocchetta M., Kroczyńska B., Elmishad A.G., Chen Y., Liu Z., Bubici C., Mossman B.T., Pass H.I., Testa J.R., Franzoso G., Carbone M.* TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. № 27. P. 10397–10402.
6. *Liu Z., Klominek J.* Chemotaxis and chemokinesis of malignant mesothelioma cells to multiple growth factors // *Anticancer Res.* 2004. Vol. 24. № 3a. P. 1625–1630.
7. *Galfy G., Mohammed K.A., Dowling P.A., Nasreen N., Ward M.J., Antony V.B.* Interleukin 8: an autocrine growth factor for malignant mesothelioma // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. № 2. P. 367–371.
8. *Strizzi L., Catalano A., Vianale G., Orecchia S., Casalini A., Tassi G., Puntoni R., Mutti L., Procopio A.* Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma // *J. Pathol.* 2001. Vol. 193. № 4. P. 468–475.
9. *Cacciotti P., Libener R., Betta P., Martini F., Porta C., Procopio A., Strizzi L., Penengo L., Tognon M., Mutti L., Gaudino G.* SV40 replication in human mesothelial cells induces HGF/Met receptor activation: a model for viral-related carcinogenesis of human malignant mesothelioma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. № 21. P. 12032–12037.
10. *Murthy S.S., Testa J.R.* Asbestos, chromosomal deletions, and tumor suppressor gene alterations in human malignant mesothelioma // *J. Cell Physiol.* 1999. Vol. 180. № 2. P. 150–157.
11. *Kratzke R.A., Otterson G.A., Lincoln C.E., Ewing S., Oie H., Geradts J., Kaye F.J.* Immunohistochemical analysis of the p16INK4 cyclin-dependent kinase inhibitor in malignant mesothelioma // *J. Natl. Cancer Inst.* 1995. Vol. 87. № 24. P. 1870–1875.
12. *Bianchi A.B., Mitsunaga S.I., Cheng J.Q., Klein W.M., Jhanwar S.C., Seizinger B., Kley N., Klein-Szanto A.J., Testa J.R.* High frequency of inactivating mutations in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) in primary malignant mesotheliomas // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92. № 24. P. 10854–10858.
13. *Poulikakos P.I., Xiao G.H., Gallagher R., Jablonski S., Jhanwar S.C., Testa J.R.* Re-expression of the tumor suppressor NF2/merlin inhibits invasiveness in mesothelioma cells and negatively regulates FAK // *Oncogene*. 2006. Vol. 25. № 44. P. 5960–5968.
14. *Testa J.R., Carbone M.* Mesothelioma // *Cancer research: an encyclopedic reference* / Ed. by M. Schwab. Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. P. 861–865.
15. *Pass H.I., Progebnia H.W.* Malignant pleural mesothelioma // *Current problems in surgery*. St. Louis: Mosby, 1993. Vol. 30. P. 973–974.
16. *Testa J.R., Carbone M., Hirvonen A., Khalili K., Krynska B., Linnainmaa K., Pooley F.D., Rizzo P., Rusch V., Xiao G.H.* A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58. № 20. P. 4505–4509.
17. *Carbone M., Pass H.I., Miele L., Bocchetta M.* New developments about the association of SV40 with human mesothelioma // *Oncogene*. 2003. Vol. 22. № 33. P. 5173–5180.
18. *Pass H.I., Bocchetta M., Carbone M.* Evidence of an important role for SV40 in mesothelioma // *Thorac. Surg. Clin.* 2004. Vol. 14. № 4. P. 489–495.
19. *Cutrone R., Lednický J., Dunn G., Rizzo P., Bocchetta M., Chumakov K., Minor P., Carbone M.* Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961 // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65. № 22. P. 10273–10279.
20. *Shivapurkar N., Wiethage T., Wistuba I.I., Salomon E., Milchgrub S., Muller K.M., Churg A., Pass H., Gazdar A.F.* Presence of simian virus 40 sequences in malignant mesotheliomas and mesothelial cell proliferations // *J. Cell Biochem.* 1999. Vol. 76. № 2. P. 181–188.
21. *Carbone M., Rizzo P., Pass H.* Simian virus 40: the link with human malignant mesothelioma is well established // *Anticancer Res.* 2000. Vol. 20. № 2A. P. 875–877.
22. *Bocchetta M., Di Resta I., Powers A., Fresco R., Tosolini A., Testa J.R., Pass H.I., Rizzo P., Carbone M.* Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. № 18. P. 10214–10219.
23. *Gazdar A.F., Butel J.S., Carbone M.* SV40 and human tumours: myth, association or causality? // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. № 12. P. 957–964.
24. *Winslow D.J., Taylor H.B.* Malignant peritoneal mesotheliomas: a clinicopathological analysis of 12 fatal cases // *Cancer*. 1960. Vol. 13. P. 127–136.
25. *Jett J., Aubry M.* Malignant pleural mesothelioma // *Clinical Respiratory Medicine*. Mosby. 2nd edition. P. 735–741.
26. *Carbone M., Kratzke R.A., Testa J.R.* Pathogenesis of mesothelioma // *Semin. Oncol.* 2002. Vol. 29. № 1. P. 2–17.
27. *Battifora H., McCaughey W.T.E.* Tumor of serosal membranes // *Atlas of tumor pathology* / Ed. by J. Rosai, L.H. Sobin. Washington, 1995.
28. *Aisner J.* Current approach to malignant mesothelioma of the pleura // *Chest*. 1995. Vol. 107. № 6. Suppl. P. 332S–344S.
29. *Beer T.W., Shepherd P., Pullinger N.C.* P27 immunostaining is related to prognosis in malignant mesothelioma // *Histopathology*. 2001. Vol. 38. № 6. P. 535–541.
30. *Duysinx B., Nguyen D., Louis R., Cataldo D., Belhocine T., Bartsch P., Bury T.* Evaluation of pleural disease with 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging // *Chest*. 2004. Vol. 125. № 2. P. 489–493.
31. *Bénard F., Sterman D., Smith R.J., Kaiser L.R., Albelda S.M., Alavi A.* Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography // *Chest*. 1998. Vol. 114. № 3. P. 713–722.
32. *Rusch V.W.* A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group // *Chest*. 1995. Vol. 108. № 4. P. 1122–1128.
33. *Byrne M.J., Nowak A.K.* Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15. № 2. P. 257–260.
34. *Grigoriu B.D., Scherpereel A., Devos P., Chahine B., Letourneux M., Lebailly P., Grégoire M., Porte H., Copin M.C., Lassalle P.* Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13. № 10. P. 2928–2935.
35. *Pass H.I., Lott D., Lonardo F., Harbut M., Liu Z., Tang N., Carbone M., Webb C., Wali A.* Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 15. P. 1564–1573.



Литература

36. Chang K., Pastan I. Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. № 1. P. 136–140.
37. Robinson B.W., Creaney J., Lake R., Nowak A., Musk A.W., de Klerk N., Winzell P., Hellstrom K.E., Hellstrom I. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma // Lancet. 2003. Vol. 362. № 9396. P. 1612–1616.
38. Scherpereel A., Grigoriu B., Conti M., Gey T., Gregoire M., Copin M.C., Devos P., Chahine B., Porte H., Lassalle P. Soluble mesothelin related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 173. № 10. P. 1155–1160.
39. Robinson B.W., Creaney J., Lake R., Nowak A., Musk A.W., de Klerk N., Winzell P., Hellstrom K.E., Hellstrom I. Soluble mesothelin-related protein – a blood test for mesothelioma // Lung Cancer. 2005. Vol. 49. Suppl. 1. P. 109–111.
40. Pass H.I., Wali A., Tang N., Ivanova A., Ivanov S., Harbut M., Carbone M., Allard J. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions // Ann. Thorac. Surg. 2008. Vol. 85. № 1. P. 265–272.
41. Scherpereel A., Lee Y.C. Biomarkers for mesothelioma // Curr. Opin. Pulm. Med. 2007. Vol. 13. № 4. P. 339–443.
42. Onda M., Nagata S., Ho M., Bera T.K., Hassan R., Alexander R.H., Pastan I. Megakaryocyte potentiation factor cleaved from mesothelin precursor is a useful tumor marker in the serum of patients with mesothelioma // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 14. Pt 1. P. 4225–4231.
43. Jensik R., Cagle J.E. Jr., Milloy F., Perlia C., Taylor S., Kofman S., Beaty E.J. Jr. Pleuroectomy in the treatment of pleural effusion due to metastatic malignancy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1963. Vol. 46. P. 322–330.
44. Law M.R., Gregor A., Hodson M.E., Bloom H.J., Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients // Thorax. 1984. Vol. 39. № 4. P. 255–259.
45. Pass H.I., Kranda K., Temeck B.K., Feuerstein I., Steinberg S.M. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors // Ann. Surg. Oncol. 1997. Vol. 4. № 3. P. 215–222.
46. Chang M.Y., Sugarbaker D.J. Extrapleural pneumonectomy for diffuse malignant pleural mesothelioma: the techniques and complications // Thorac. Surg. Clin. 2004. Vol. 14. № 4. P. 523–530.
47. Sugarbaker D.J., Jaklitsch M.T., Bueno R., Richards W., Lukanich J., Mentzer S.J., Colson Y., Linden P., Chang M., Capalbo L., Oldread E., Neragi-Miandoab S., Swanson S.J., Zellos L.S. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004. Vol. 128. № 1. P. 138–146.
48. Sugarbaker D.J., Flores R.M., Jaklitsch M.T., Richards W.G., Strauss G.M., Corson J.M., DeCamp M.M. Jr., Swanson S.J., Bueno R., Lukanich J.M., Baldini E.H., Mentzer S.J. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1999. Vol. 117. № 1. P. 54–63.
49. Van Ruth S., Baas P., Zoetmulder F.A. Surgical treatment of malignant pleural mesothelioma: a review // Chest. 2003. Vol. 123. № 2. P. 551–561.
50. Rusch V.W. Pleurectomy/decortication in the setting of multimodality treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997. Vol. 9. № 4. P. 367–372.
51. Soysal O., Karaoglanoglu N., Demircan S., Topcu S., Tasstepe I., Kaya S., Unlu M., Cetin G. Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: results of surgery // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1997. Vol. 11. № 2. P. 210–213.
52. Flores R.M., Pass H.I., Seshan V.E., Dycoco J., Zakowski M., Carbone M., Bains M.S., Rusch V.W. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008. Vol. 135. № 3. P. 620–626.
53. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J., Bodis S., Vogt P., Ballabeni P., Lardinois D., Betticher D., Schmid R., Stupp R., Ris H.B., Jermann M., Mingrone W., Roth A.D., Spiliopoulos A.; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18. № 7. P. 1196–1202.
54. Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W. et al. A multicenter US trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and hemithoracic radiation for Stages I-III malignant pleural mesothelioma // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. Abstr. 7561.
55. Lindén C.J., Mercke C., Albrechtsson U., Johansson L., Ewers S.B. Effects of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study // Eur. Respir. J. 1996. Vol. 9. № 12. P. 2565–2572.
56. Ball D.L., Cruickshank D.G. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of 5-year experience, with special reference to radiotherapy // Am. J. Clin. Oncol. 1990. Vol. 13. № 1. P. 4–9.
57. Allen A.M., Den R., Wong J.S., Zurawski D., Soto R., Jänne P.A., Zellos L., Bueno R., Sugarbaker D.J., Baldini E.H. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. Vol. 68. № 5. P. 1366–1374.
58. Neragi-Miandoab S. Multimodality approach in management of malignant pleural mesothelioma // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006. Vol. 29. № 1. P. 14–19.
59. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E., Leon L., Raben A., Harrison L., Bains M.S., Downey R.J., Ginsberg R.J. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2001. Vol. 122. № 4. P. 788–795.
60. Rice D.C., Stevens C.W., Correa A.M., Vaporciyan A.A., Tsao A., Forster K.M., Walsh G.L., Swisher S.G., Hofstetter W.L., Mehran R.J., Roth J.A., Liao Z., Smythe W.R. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma // Ann. Thorac. Surg. 2007. Vol. 84. № 5. P. 1685–1692.
61. Allen A.M., Czerminska M., Jänne P.A., Sugarbaker D.J., Bueno R., Harris J.R., Court L., Baldini E.H. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. Vol. 65. № 3. P. 640–645.
62. Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W., Kindler H.L., Sugarbaker D.J., Rosenzweig K.E., Flores R., Friedberg J.S., Pisters K., Monberg M., Obasaju C.K., Vogelzang N.J. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 18. P. 3007–3013.
63. Bölükbas S., Manegold C., Eberlein M., Bergmann T., Fisseler-Eckhoff A., Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: radical pleurectomy, chemotherapy with cisplatin/pemetrexed and radiotherapy // Lung Cancer. 2011. Vol. 71. № 1. P. 75–81.
64. NCCN mesothelioma panel. NCCN clinical practice guidelines. Malignant Pleural Mesothelioma // www.nccn.org. 2010. Version 1. 2010. Accessed November 24, 2010.
65. Vorobiof D.A., Mafafo K. Malignant pleural mesothelioma: medical treatment update // Clin. Lung Cancer. 2009. Vol. 10. № 2. P. 112–117.



Литература

66. *Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, Meert A.P, Sculier J.P.* Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis // *Lung Cancer*. 2002. Vol. 38. № 2. P. 111–121.
67. *Byrne M.J., Davidson J.A., Musk A.W., Dewar J., van Hazel G., Buck M., de Klerk N.H., Robinson B.W.* Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 1. P. 25–30.
68. *Hillerdal G., Sorensen J.B., Sundstrom S., Riska H., Vikstrom A.* Treatment of malignant pleural mesothelioma with gemcitabine, carboplatin and liposomized doxorubicin (Caelyx®); The CCG study from the Nordic mesothelioma groups // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S48. (Abstract 205).
69. *Adjei A.A.* Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitarget antineoplastic agent // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. № 12. Suppl. 2. P. 4276–4280.
70. *Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Ruffie P., Gatzemeier U., Boyer M., Emri S., Manegold C., Niyikiza C., Paoletti P.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 14. P. 2636–2644.
71. *Ceresoli G.L., Zucali P.A., Favaretto A.G., Grossi F., Bidoli P., Del Conte G., Ceribelli A., Bearz A., Morengi E., Cavina R., Marangolo M., Parra H.J., Santoro A.* Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 9. P. 1443–1448.
72. *Van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C., van Klaveren R.J., van Marck E.A., Vincent M., Legrand C., Bottomley A., Debruyne C., Giaccone G.* Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 28. P. 6881–6889.
73. *Steele J.P., Shamash J., Evans M.T., Gower N.H., Tischkowitz M.D., Rudd R.M.* Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 23. P. 3912–3917.
74. *Fennell D.A., C. Steele J.P., Shamash J., Sheaff M.T., Evans M.T., Goonewardene T.I., Nystrom M.L., Gower N.H., Rudd R.M.* Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first line therapy in malignant pleural mesothelioma // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 47. № 2. P. 277–281.
75. *O'Brien M.E., Watkins D., Ryan C., Priest K., Corbishley C., Norton A., Ashley S., Rowell N., Sayer R.* A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 2. P. 270–275.
76. *DeVita V.T. Jr.* The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer // *Cancer*. 1983. Vol. 51. № 7. P. 1209–1220.
77. *Sorensen B., Sundstrom S., Perell K., Thielsen A.K.* Pemetrexed as second line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum based first line treatment // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2. № 2. P. 147–152.
78. *Stahel R., Weder W.* Neoadjuvant chemotherapy in malignant pleural mesothelioma // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 49. Suppl. 1. P. S69–S70.
79. *Flores R.M.* Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma: The Memorial Sloan-Kettering experience // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 49. Suppl. 1. P. S71–S74.
80. *Weder W., Kestenholz P., Taverna C., Bodis S., Lardinois D., Jerman M., Stahel R.A.* Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 17. P. 3451–3457.
81. *Weder W., Bernhard J., Bodis S., Vogt P., Ballabeni P., Betticher D., Schmid R., Stupp R., Ris H.-B., Stahel R.A.* Final results of a multicentre phase II trial on neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma (SAKK 17/00) // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. Suppl. 9. P. 214 (Abstract 7140).
82. *Opitz I., Kestenholz P., Lardinois D., Müller M., Rousson V., Schneider D., Stahel R., Weder W.* Incidence and management of complications after neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 579–584.
83. *Flores R.M., Krug L.M., Rosenzweig K.E., Venkatraman E., Vincent A., Heelan R., Akhurst T., Rusch V.W.* Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial // *J. Thorac. Oncol.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 289–295.
84. *Rea F., Marulli G., Bortolotti L., Breda C., Favaretto A.G., Loriggian L., Sartori F.* Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy (EPP) and adjuvant hemi-thoracic radiation in malignant pleural mesothelioma: a single centre experience // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S44.
85. *Baas P.* The current status of mesothelioma clinical trials in Europe // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S47.
86. *Krug L.M., Pass H.I., Rusch V.W., Kindler H.L., Sugarbaker D.J., Rosenzweig K.E., Friedberg J.S., Raman J., Ye Z., Obasaju C., Vogelzang N.J.* Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin (PC) followed by extrapleural pneumonectomy (EPP) and radiation (RT) for malignant pleural mesothelioma (MPM) // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S42.
87. *Opitz I., Lardinois D., Kestenholz P., Rordorf T., Stahel R., Weder W.* 175 Induction chemotherapy with cisplatin/gemcitabine compared to cisplatin/pemetrexed followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S42–S43.
88. *Ellis P., Davies A.M., Evans W.K., Haynes A.E., Lloyd N.S.; Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.* The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma: a systematic review and practice guideline // *J. Thorac. Oncol.* 2006. Vol. 1. № 6. P. 591–601.
89. *Vogelzang N.J.* Chemotherapy for malignant pleural mesothelioma // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9625. P. 1640–1642.
90. *Zucali P., Destro A., Ceresoli G. et al.* The role of thymidylate synthase (TS) and excision repair cross-complementing group 1 (ERCC1) immunohistochemical expression in malignant pleural mesothelioma patients treated with pemetrexed and carboplatin. Presented at: European Conference on Clinical Oncology (ECCO), 2009. Abstract ER-1513a.
91. *Righi L., Papotti M.G., Ceppi P., Billè A., Bacillo E., Molinaro L., Ruffini E., Scagliotti G.V., Selvaggi G.* Thymidylate synthase but not excision repair cross-complementation group 1 tumor expression predicts outcome in patients with malignant pleural mesothelioma treated with pemetrexed-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 9. P. 1534–1539.
92. *Stark M., Wichman C., Avivi I., Assaraf Y.G.* Aberrant splicing of folypolyglutamate synthetase as a novel mechanism of antifolate resistance in leukemia // *Blood*. 2009. Vol. 113. № 18. P. 4362–4369.



Литература

93. Su C., Zhou S., Zhang L., Ren S., Xu J., Zhang J., Lv M., Zhang J., Zhou C. ERCC1, RRM1 and BRCA1 mRNA expression levels and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer // *Med. Oncol.* 2010. In press.
94. Destro A., Ceresoli G.L., Falleni M., Zucali P.A., Morenghi E., Bianchi P., Pellegrini C., Cordani N., Vaira V., Alloisio M., Rizzi A., Bosari S., Roncalli M. EGFR overexpression in malignant pleural mesothelioma. An immunohistochemical and molecular study with clinico-pathological correlations // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 51. № 2. P. 207–215.
95. Edwards J.G., Swinson D.E., Jones J.L., Waller D.A., O'Byrne K.J. EGFR expression: Associations with outcome and clinicopathological variables in malignant pleural mesothelioma // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 54. № 3. P. 399–407.
96. Zucali P.A., Giaccone G. Biology and management of malignant pleural mesothelioma // *Eur. J. Cancer.* 2006. Vol. 42. № 16. P. 2706–2714.
97. Catalano A., Gianni W., Procopio A. Experimental therapy of malignant mesothelioma: New perspectives from anti-angiogenic treatments // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004. Vol. 50. № 2. P. 101–109.
98. Govindan R., Kratzke R.A., Herndon J.E. 2nd, Niehans G.A., Vollmer R., Watson D., Green M.R., Kindler H.L.; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30101). Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: A phase II study by the Cancer and Leukemia Group B // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 6. P. 2300–2304.
99. Garland L., Rankin C., Scott K., Nagle R., Lobell M., Gandara D., Rivkin S., Samlowski W., Atkins J., Borden E. Molecular correlates of the EGFR signaling pathway in association with SWOG S0218: A phase II study of oral EGFR tyrosine kinase inhibitor OSI-774 (NSC-718781) in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM) // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 14. Suppl. P. 196. (Abstract 3007).
100. Mathy A., Baas P., Dalesio O., van Zandwijk N. Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: a phase II trial // *Lung Cancer.* 2005. Vol. 50. № 1. P. 83–86.
101. Cortese J.F., Gowda A.L., Wali A., Eliason J.F., Pass H.I., Everson R.B. Common EGFR mutations conferring sensitivity to gefitinib in lung adenocarcinoma are not prevalent in human malignant mesothelioma // *Int. J. Cancer.* 2006. Vol. 118. № 2. P. 521–522.
102. Kindler H.L., Karrison T., Lu C., Gandara D.R., Stevenson J., Krug L., Janne P., Guterz T.L., Stadler W.M., Vokes E.E. A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM) // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 16. Suppl. (Abstract 7019).
103. Pemetrexed disodium and cisplatin with or without cediranib maleate in treating patients with malignant pleural mesothelioma // <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01064648>. Accessed: October 19, 2010.
104. Suberoylanilide hydroxamic acid vorinostat, MK0683 versus placebo in advanced malignant pleural mesothelioma (0683-014) // <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00128102>. Accessed: October 20, 2010.
105. Park D.J., Lenz H.J. The role of proteasome inhibitors in solid tumors // *Ann. Med.* 2004. Vol. 36. № 4. P. 296–303.
106. Gordon G.J., Mani M., Maulik G., Mukhopadhyay L., Bueno R. Pre-clinical studies of the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade) in malignant pleural mesothelioma (MPM) // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S50. (Abstract 205).
107. Fennel D., Gaudino G., Porta C., Mutti L. Proteasome inhibitors for treatment of malignant mesothelioma // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S50. (Abstract 204).
108. Kelly W.K., O'Connor O.A., Krug L.M., Chiao J.H., Heaney M., Curley T., MacGregore-Cortelli B., Tong W., Secrist J.P., Schwartz L., Richardson S., Chu E., Olgac S., Marks P.A., Scher H., Richon V.M. Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 17. P. 3923–3931.
109. Tsao A.S., He D., Saigal B., Liu S., Lee J.J., Bakkannagari S., Ordóñez N.G., Hong W.K., Wistuba I., Johnson F.M. Inhibition of c-Src expression and activation in malignant pleural mesothelioma tissues leads to apoptosis, cell cycle arrest, and decreased migration and invasion // *Mol. Cancer Ther.* 2007. Vol. 6. № 7. P. 1962–1972.
110. Tsao A.S., Wistuba I.I., Mehran R.J., Gil J., Nunez M., Lee J., Lin H., Lippman S.M., Hong W.K. Evaluation of Src Tyr419 as a predictive biomarker in a neoadjuvant trial using dasatinib in resectable malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. P. S525. (Abstract 7042).
111. Leithner K., Leithner A., Clar H., Weinhaeusel A., Radl R., Krippel P., Rehak P., Windhager R., Haas O.A., Olschewski H. Mesothelioma mortality in Europe: impact of asbestos consumption and simian virus 40 // *Orphanet J. Rare Dis.* 2006. Vol. 1. P. 44.
112. Garland L., Flores R., Tsao A. Individualizing mesothelioma treatment: small steps into a brighter future // *Clin. Lung Cancer.* 2010. Vol. 11. № 6. P. 371–373.
113. Stewart D.J., Martin-Ucar A.E., Edwards J.G., West K., Waller D.A. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: The risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations // *Eur. J. Cardiothor. Surg.* 2005. Vol. 27. № 3. P. 373–378.
114. Batirel H.F., Metintas M., Caglar H.B., Yildizeli B., Lacin T., Bostanci K., Akgul A.G., Evman S., Yuksel M. Trimodality treatment of malignant pleural mesothelioma // *J. Thorac. Oncol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 499–504.
115. Lerner H.J., Schoenfeld D.A., Martin A., Falkson G., Borden E. Malignant mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience // *Cancer.* 1983. Vol. 52. № 11. P. 1981–1985.
116. Sørensen P.G., Bach F., Bork E., Hansen H.H. Randomized trial of doxorubicin versus cyclophosphamide in diffuse malignant mesothelioma // *Cancer Treat ReP.* 1985. Vol. 69. № 12. P. 1431–1432.
117. Kaukel E., Koschel G., Gatzemeyer U., Salewski E. A phase II study of pirarubicin in malignant mesothelioma // *Cancer.* 1990. Vol. 66. № 4. P. 651–654.
118. Colbert N., Vannetzel J.M., Izrael V., Schlienger M., Milleron B., Blanchon F., Herman D., Akoun G., Roland J., Chatelet F. et al. A prospective trial of detorubicin in malignant mesothelioma // *Cancer.* 1985. Vol. 56. № 9. P. 2170–2174.
119. Magri M.D., Veronesi A., Foladore S., De Giovanni D., Serra C., Crismancich F., Tuveri G., Nicotra M., Tommasi M., Morassut S. et al. Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE) – Mesothelioma Committee // *Tumori.* 1991. Vol. 77. № 1. P. 49–51.
120. Mattson K., Giaccone G., Kirkpatrick A., Evrard D., Tammilehto L., van Breukelen F.J., Planteydt H.T., van Zandwijk N. Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 1992. Vol. 10. № 5. P. 824–828.
121. Oh Y., Perez-Soler R., Fossella F.V., Glisson B.S., Kurie J., Walsh G.L., Truong M., Shin D.M. Phase II study of intravenous Doxil in malignant pleural mesothelioma // *Invest. New Drugs.* 2000. Vol. 18. № 3. P. 243–245.
122. Baas P., van Meerbeeck J., Groen H., Schouwink H., Burgers S., Daamen S., Giaccone G. Caelyx in malignant mesothelioma: a phase II EORTC study // *Ann. Oncol.* 2000. Vol. 11. № 6. P. 697–700.



Литература

123. Hillerdal G., Brodin O., Hjerpe A. et al. Malignant pleural mesothelioma: treatment with liposomized doxorubicin. A phase II Scandinavian study // *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. P. S44.
124. Steele J.P., O'Doherty C.A., Shamash J., Evans M.T., Gower N.H., Tischkowitz M.D., Rudd R.M. Phase II trial of liposomal daunorubicin in malignant pleural mesothelioma // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. № 4. P. 497–499.
125. Eisenhauer E.A., Evans W.K., Raghavan D., Desmeules M.J., Murray N.R., Stuart-Harris R., Wilson K.S. Phase II study of mitoxantrone in patients with malignant pleural mesothelioma. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group study // *Cancer Treat. ReP.* 1986. Vol. 70. № 8. P. 1029–1030.
126. Van Breukelen F.J., Mattson K., Giaccone G., van Zandwijk N., Planteydt H.T., Kirkpatrick A., Dalesio O. Mitoxantrone in MPM. A study by EORTC Lung Cancer Cooperative group // *Eur. J. Cancer*. 1991. Vol. 27. № 12. P. 1627–1629.
127. Falkson G., Vorobiof D.A., Lerner H.J. A phase I study of m-AMSA in patients with malignant mesothelioma // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1983. Vol. 11. № 2. P. 94–97.
128. Alberts A.S., Falkson G., Van Zyl L. Malignant pleural mesothelioma: a phase II pilot study of ifosfamide and mesna // *J. Natl. Cancer Inst.* 1988. Vol. 80. № 9. P. 698–700.
129. Zidar B.L., Metch B., Balcerzak S.P., Pierce H.I., Militello L., Keppen M.D., Berenberg J.L. A phase II evaluation of ifosfamide and mesna in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group study // *Cancer*. 1992. Vol. 70. № 10. P. 2547–2551.
130. Falkson G., Hunt M., Borden E.C., Hayes J.A., Falkson C.I., Smith T.J. An extended phase II trial of ifosfamide plus mesna in malignant mesothelioma // *Invest. New Drugs*. 1992. Vol. 10. № 4. P. 337–343.
131. Bajorin D., Kelsen D., Mintzer D.M. Phase II trial in malignant mesothelioma // *Cancer Treat. ReP.* 1987. Vol. 71. № 9. P. 857–858.
132. Zidar B.L., Green S., Pierce H.I., Roach R.W., Balcerzak S.P., Militello L. A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group study // *Invest. New Drugs*. 1988. Vol. 6. № 3. P. 223–226.
133. Mintzer D.M., Kelsen D., Frimmer D., Heelan R., Gralla R. Phase II trial of high dose cisplatin in patients with malignant mesothelioma // *Cancer Treat. ReP.* 1985. Vol. 69. № 6. P. 711–712.
134. Planting A.S., Schellens J.H., Goey S.H., van der Burg M.E., de Boer-Dennert M., Stoter G., Verweij J. Weekly high dose cisplatin in MPM // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. № 4. P. 373–374.
135. Vogelzang N.J., Goutsou M., Corson J.M., Suzuki Y., Graziano S., Aisner J., Cooper M.R., Coughlin K.M., Green M.R. Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990. Vol. 27. № 3. P. 239–242.
136. Mbidde E.K., Harland S.J., Calvert A.H., Smith I.E. Phase II trial of Carboplatin (JM8) in the treatment of patients with malignant mesothelioma // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1986. Vol. 18. № 3. P. 284–285.
137. Raghavan D., Gianoutsos P., Bishop J., Lee J., Young I., Corte P., Bye P., McCaughan B. Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 8. № 1. P. 151–154.
138. Solheim O.P., Saeter G., Finnanger A.M., Stenwig A.E. High dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura: a phase I study // *Br. J. Cancer*. 1992. Vol. 65. № 6. P. 956–960.
139. Kindler H.L., Belani C.P., Herndon J.E. 2nd, Vogelzang N.J., Suzuki Y., Green M.R. Edatrexate (10-ethyl-deaza-aminopterin) (NSC #626715) with or without leucovorin rescue for malignant mesothelioma. Sequential phase II trials by the cancer and leukemia group B // *Cancer*. 1999. Vol. 86. № 10. P. 1985–1991.
140. Scagliotti G.V., Shin D.M., Kindler H.L., Vasconcelles M.J., Keppler U., Manegold C., Burris H., Gatzemeier U., Blatter J., Symanowski J.T., Rusthoven J.J. Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 8. P. 1556–1561.
141. Vogelzang N.J., Weissman L.B., Herndon J.E. 2nd, Antman K.H., Cooper M.R., Corson J.M., Green M.R. Trimetrexate in malignant mesothelioma: A Cancer and Leukemia Group B Phase II study // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 12. № 7. P. 1436–1442.
142. Harvey V.J., Slevin M.L., Ponder B.A., Blackshaw A.J., Wrigley P.F. Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma: phase II trial of single agent 5-fluorouracil and adriamycin // *Cancer*. 1984. Vol. 54. № 6. P. 961–964.
143. Kindler H.L., Millard F., Herndon J.E. 2nd, Vogelzang N.J., Suzuki Y., Green M.R. Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B // *Lung Cancer*. 2001. Vol. 31. № 2–3. P. 311–317.
144. Van Meerbeeck J.P., Baas P., Debruyne C., Groen H.J., Manegold C., Ardizzoni A., Gridelli C., van Marck E.A., Lentz M., Giaccone G. A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group // *Cancer*. 1999. Vol. 85. № 12. P. 2577–2582.
145. Bichhoff H.G., Manegold C., Knopp M. et al. Gemcitabine (Gemzar) may reduce tumor load and associated symptoms in malignant pleural mesothelioma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 17. P. 464 (Abstract 1784).
146. Falkson G., Vorobiof D.A., Simson I.W., Borden E.C. Phase II trial of Acivicin (AT-25) in malignant mesothelioma // *Cancer Treat. ReP.* 1987. Vol. 71. № 5. P. 545–546.
147. Kindler H.L., Herndon J.E., Vogelzang N.J., et al. CPT-11 in malignant mesothelioma: a phase II trial by CALGB (CALGB 9733) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 19. P. 505 (Abstract 1978).
148. Maksymiuk A.W., Marschke R.F. Jr., Tazelaar H.D., Grill J., Nair S., Marks R.S., Brooks B.J., Mailliard J.A., Burton G.M., Jett J.R. Phase II trial of topotecan for the treatment of mesothelioma // *Am. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 21. № 6. P. 610–613.
149. Vogelzang N.J., Herndon J.E. 2nd, Miller A., Strauss G., Clamon G., Stewart F.M., Aisner J., Lyss A., Cooper M.R., Suzuki Y., Green M.R. High-dose paclitaxel plus G-CSF for malignant mesothelioma: CALGB phase II study 9234 // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10. № 5. P. 597–600.
150. Van Meerbeeck J., Debruyne C., van Zandwijk N., Postmus P.E., Pennucci M.C., van Breukelen F., Galdermans D., Groen H., Pinson P., van Glabbeke M., van Marck E., Giaccone G. Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group // *Br. J. Cancer*. 1996. Vol. 74. № 6. P. 961–963.
151. Belani C.P., Adak S., Aisner S., et al. Docetaxel for malignant mesothelioma: phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2595) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 18. P. 474 (Abstract 1829).
152. Vorobiof D.A., Rapoport B.L., Chasen M.R., Abratt R.P., Cronje N., Fourie L., McMichael G., Hacking D. Malignant pleural mesothelioma: a phase II trial with docetaxel // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. № 3. P. 412–415.
153. Martensson G., Sorenson S. A phase II study of vincristine in malignant mesotheliomas: a negative report // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1989. Vol. 24. № 2. P. 133–134.
154. Cowan J.D., Green S., Lucas J., Weick J.K., Balcerzak S.P., Rivkin S.E., Coltman C.A., Baker L.H. Phase II trial of five day intravenous infusion vinblastine sulfate in patients with diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group study // *Invest. New Drugs*. 1988. Vol. 6. № 3. P. 247–248.



155. *Kelsen D., Gralla R., Cheng E., Martini N.* Vindesine in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II study // *Cancer Treat. ReP.* 1983. Vol. 67. № 9. P. 821–822.
156. *Boutin C., Irisson M., Guérin J.C., Roegel E., Paramelle B., Brambilla C., Jeannin L., Dabouis G., Le Caer H., Viallat J.R.* Phase II trial of vindesine in malignant pleural mesothelioma // *Cancer Treat. ReP.* 1987. Vol. 71. № 2. P. 205–206.
157. *Steele J.P., Shamash J., Evans M.T., Gower N.H., Tischkowitz M.D., Rudd R.M.* Phase II study of vinorelbine in patients with malignant mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 23. P. 3912–3917.
158. *Talbot D.C., Margery J., Dabouis G., Dark G., Taylor H., Boussemart H., Cadic V., Pinel M.C., Rivière A., Ollivier L., Ruffié P.* Phase II study of vinflunine in malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 30. P. 4751–4756.
159. *Sahmoud T., Postmus P.E., van Pottelsberghe C., Mattson K., Tammilehto L., Splinter T.A., Planting A.S., Sutedia T., van Pawel J., van Zandwijk N., Baas P., Roozendaal K.J., Schrijver M., Kirkpatrick A., Van Glabbeke M., Ardizzone A., Giaccone G.* Etoposide in malignant pleural mesothelioma: two phase II trials of the EORTC Lung Cancer Cooperative group // *Eur. J. Cancer.* 1997. Vol. 33. № 13. P. 2211–2215.
160. *Tammilehto L., Maasilta P., Mäntylä M., Salo J., Mattson K.* Oral etoposide in the treatment of malignant mesothelioma. A phase II study // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. № 10. P. 949–950.
161. *Giaccone G., O'Brien M., Byrne M., et al.* Current phase II data for ZD0473 in patients with mesothelioma who had relapsed following one previous chemotherapy regimen // *Eur. J. Cancer.* 2001. Vol. 31. P. S45 (abstract).
162. *Mikulski S.M., Costanzi J.J., Vogelzang N.J., McCachren S., Taub R.N., Chun H., Mittelman A., Panella T., Puccio C., Fine R., Shogen K.* Phase II trial of single weekly intravenous doses of ranprinsone in patients with unresectable malignant mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 1. P. 274–281.
163. *Vogelzang N.J., Herndon J.E. 2nd, Cirrincione C., Harmon D.C., Antman K.H., Corson J.M., Suzuki Y., Citron M.L., Green M.R.* Dihydro-5-azacytidine in malignant mesothelioma. A phase II trial demonstrating activity accompanied by cardiac toxicity. Cancer and Leukemia Group B // *Cancer.* 1997. Vol. 79. № 11. P. 2237–2242.
164. *Dhingra H.M., Murphy W.K., Winn R.J., Raber M.N., Hong W.K.* Phase II trial of 5,6 dihydro-5-azacytidine in pleural mesothelioma // *Invest. New Drugs.* 1991. Vol. 9. № 1. P. 69–72.
165. *Janne P.A., Wang X.F., Krug L.M., et al.* Phase II trial of sorafenib (BAY 43-9006) in malignant mesothelioma: CALGB 30307 // *Lung Cancer.* 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S51 (Abstract 211).
166. *Garland L.L., Rankin C., Gandara D.R., Rivkin S.E., Scott K.M., Nagle R.B., Klein-Szanto A.J., Testa J.R., Altomare D.A., Borden E.C.* Phase II study of Erlotinib in patients with malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 17. P. 2406–2413.
167. *Govindan R., Kratzke R.A., Herndon J.E. 2nd, Niehans G.A., Vollmer R., Watson D., Green M.R., Kindler H.L.; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30101).* Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. № 6. P. 2300–2304.
168. *Jahan T.M., Weang G.X., Kratzke R.A., et al.* Vatalanib for patients with previously untreated advanced malignant mesothelioma: a phase II study by Cancer and Leukemia Group B (CALGB 30107) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. S384 (Abstract 7081).
169. *Samson M.K., Wasser L.P., Borden E.C., Wanebo H.J., Creech R.H., Phillips M., Baker L.H.* Randomized comparison of cyclophosphamide, imidazole carboxamide and adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced stage malignant mesothelioma: a Sarcoma Intergroup study // *J. Clin. Oncol.* 1987. Vol. 5. № 1. P. 86–91.
170. *Dhingra H., Valdivieso M., Tannir N., et al.* Combined modality treatment for mesothelioma with cytoxan and adriamycin, and DTIC and adjuvant surgery // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1983. Vol. 2. P. 205 (Abstract C-800).
171. *Carmichael J., Cantwell B.M., Harris A.L.* A phase II trial of ifosfamide/mesna with doxorubicin for malignant mesothelioma // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989. Vol. 25. № 5. P. 911–912.
172. *Dirix L.Y., van Meerbeeck J., Schrijvers D., Corthouts B., Prové A., van Marck E., Vermeire P., van Oosterom A.T.* A phase II trial dose-escalated doxorubicin and ifosfamide/mesna in patients with malignant mesothelioma // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. № 7. P. 653–655.
173. *Ardizzone A., Rosso R., Salvati F., Fusco V., Cinquegrana A., De Palma M., Serrano J., Pennucci M.C., Soresi E., Crippa M., et al.* Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study // *Cancer.* 1991. Vol. 67. № 12. P. 2984–2987.
174. *Chahinian A.P., Antman K., Goutsou M., Corson J.M., Suzuki Y., Mo-deas C., Herndon J.E. 2nd, Aisner J., Ellison R.R., Leone L., et al.* Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by Cancer and Leukemia Group B // *J. Clin. Oncol.* 1993. Vol. 11. № 8. P. 1559–1565.
175. *Shin D.M., Fossella F.V., Umsawadi T., Murphy W.K., Chasen M.H., Walsh G., Komaki R., McMurtrey M.J., Ki Hong W.* Prospective study of combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin for unresectable or metastatic malignant mesothelioma // *Cancer.* 1995. Vol. 76. № 11. P. 2230–2236.
176. *Upham J.W., Musk A.W., van Hazel G., Byrne M., Robinson B.W.* Interferon and doxorubicin in malignant mesothelioma: a phase II study // *Aust. N. Z. J. Med.* 1993. Vol. 23. № 6. P. 683–687.
177. *Pennucci M.C., Ardizzone A., Pronzato P., Fioretti M., Lanfranco C., Verna A., Giorgi G., Vignani A., Frola C., Rosso R.* Combined cisplatin, doxorubicin, and mitomycin for the treatment of advanced pleural mesothelioma: a phase II FONICAP trial. Italian Lung Cancer Task Force // *Cancer.* 1997. Vol. 79. № 10. P. 1897–1902.
178. *Breau J.L., Boaziz C., Morere J.J.F., et al.* Combination therapy with cisplatin, adriamycin, bleomycin and mitomycin C, plus systemic and intrapleural hyaluronidase in 25 consecutive cases of stage II, III pleural mesothelioma. Paper presented at the First International Mesothelioma Conference, Paris, 1991.
179. *Magri M.D., Foladore S., Veronesi A., Serra C., Nicotra M., Tommasi M., Grandi G., Monfardini S., Bianchi C.* Treatment of malignant mesothelioma with epirubicin and ifosfamide: a phase II comparative study // *Ann. Oncol.* 1992. Vol. 3. № 3. P. 237–238.
180. *Koschel G., Galavrezos A., Kaukel E., et al.* Phase III randomized comparison of pirarubicin versus pirarubicin and cisplatin for treatment of pleural mesothelioma // *Proc. Sixth European Congress Against Cancer.* 1991.
181. *Samuels B.L., Herndon J.E. 2nd, Harmon D.C., Carey R., Aisner J., Corson J.M., Suzuki Y., Green M.R., Vogelzang N.J.* Dihydro-5-azacytidine and cisplatin in the treatment of malignant mesothelioma. A phase II study of the Cancer and Leukemia Group B // *Cancer.* 1998. Vol. 82. № 8. P. 1578–1584.
182. *Tsavaris N., Mylonakis N., Karvounis N., Bacoyiannis C., Briasoulis E., Skarlos D., Pavlidis N., Stamatielos G., Kosmidis P.* Combination chemotherapy with cisplatin-vindlastine in malignant mesothelioma // *Lung Cancer.* 1994. Vol. 11. № 3–4. P. 299–303.
183. *Tansan S., Emri S., Selçuk T., Koç Y., Hesketh P., Heeren T., McCaffrey R.P., Bariş Y.I.* Treatment of malignant pleural mesothelioma



Литература

- with cisplatin, mitomycin C and interferon // *Oncology*. 1994. Vol. 51. № 4. P. 348–351.
184. Soulié P, Ruffié P, Trandafir L, Monnet I, Tardivon A, Terrier P, Cvitkovic E, Le Chevalier T, Armand J.P. Combined systemic chemimmunotherapy in advanced diffuse malignant mesothelioma. Report of a phase I-II study of weekly cisplatin/interferon alfa-2a // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. № 3. P. 878–885.
185. Byrne M.J., Davidson J.A., Musk A.W., Dewar J., van Hazel G., Buck M., de Klerk N.H., Robinson B.W. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 1. P. 25–30.
186. Van Haarst J.M., Baas P, Manegold Ch., Schouwink J.H., Burgers J.A., de Bruin H.G., Mooi W.J., van Klaveren R.J., de Jonge M.J., van Meerbeeck J.P. Multicenter phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma // *Br. J. Cancer*. 2002. Vol. 86. № 3. P. 342–345.
187. Kindler H.L., van Meerbeeck J.P. The role of gemcitabine in the treatment of malignant mesothelioma // *Semin. Oncol.* 2002. Vol. 29. № 1. P. 70–76.
188. Nowak A.K., Byrne M.J., Williamson R., Ryan G., Segal A., Fielding D., Mitchell P, Musk A.W., Robinson B.W. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma // *Br. J. Cancer*. 2002. Vol. 87. № 5. P. 491–496.
189. Aversa S.M., Favaretto A.G. Carboplatin and gemcitabine chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the GSTPV // *Clin. Lung Cancer*. 1999. Vol. 1. № 1. P. 73–75.
190. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Denham C., Kaukel E., Ruffie P, Gatzemeier U, Boyer M., Emri S., Manegold C., Niyikiza C., Paoletti P. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 14. P. 2636–2644.
191. Fizazi K., Doubre H., Le Chevalier T, Riviere A., Viala J., Daniel C., Robert L., Barthélemy P, Fandi A., Ruffié P. Combination of raltitrexed and oxaliplatin an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 2. P. 349–354.
192. Castagneto B., Mencoboni M., Degiovanni D., et al. Pemetrexed and carboplatin in the treatment of advanced pleural mesothelioma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. S387 (abstract 7093).
193. Boyar M.S., Hesdoffer M., Taub R.N. Phase II trial of oxaliplatin and gemcitabine in patients with malignant pleural and peritoneal mesothelioma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. S667 (Abstract 17133).
194. Hillerdal G., Sorensen J.B., Sundstrom S., et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma with gemcitabine, carboplatin and liposomized doxorubicin (Caelyx®); The CCG study from the Nordic mesothelioma groups // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S48 (Abstract 205).
195. Karrison T., Kindler H.L., Ganadara D.R., et al. Final analysis of a multicenter doubleblind, placebo controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 7526.
196. Jänne P.A., Simon G.R., Langer C.J., Taub R.N., Dowlati A., Fidias P, Monberg M., Obasaju C., Kindler H. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy naïve malignant pleural mesothelioma // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 9. P. 1465–1471.
197. Sorenson J.B., Sundstrom S., Perell K., et al. Pemetrexed second-line treatment in malignant pleural mesothelioma following platinum-based first-line treatment // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S46 (Abstract 192).
198. Zucali P.A., Garassino G.L., Ceresoli F., et al. Treatment with gemcitabine and vinorelbine (GEMVIN) as second-line chemotherapy in pemetrexed pretreated patients with malignant pleural mesothelioma // *Lung Cancer*. 2006. Vol. 54. Suppl. 1. P. S48 (Abstract 201).

Н.С. БЕСОВА

Эволюция лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Химиотерапия

1. Adam R., Haller D.G., Poston G., Raoul J.-L., Spano J.-P., Tabernero J., Van Cutsem E. Toward optimized front-line therapeutic strategies in patients with metastatic colorectal cancer – an expert review from the International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT) 2009 // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. № 8. P. 1579–1584.
2. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 1. P. 301–308.
3. Thirion P, Michiels S, Pignon J.P, Buyse M, Braud A.C., Carlson R.W, O'Connell M., Sargent P, Piedbois P; Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an update meta-analysis // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 18. P. 3766–3775.
4. Köhne C-H, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg U, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Rückle H, Lichinitser M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur M.L., Schmoll H.J. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 20. P. 3721–3728.
5. De Gramont A, Bosset J.F, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne P.L., Morvan F, Louvet C, Guillot T, François E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. № 2. P. 808–815.
6. Köhne C.H., Cunningham D, Di C.F., Glimelius B, Blijham G., Aranda E., Scheithauer W, Rougier P, Palmer M., Wils J, Baron B, Pignatti F, Schöffski P, Micheel S, Hecker H. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: Results of a multivariate analysis of 3825 patients // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. № 2. P. 308–317.
7. Yuste A.L., Aparicio J., Segura A., López-Tendero P, Gironés R., Pérez-Fidalgo J.A., Díaz R., Calderero V. Analysis of clinical prognostic factors for survival and time to Progression in patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based chemotherapy // *Clin. Colorectal. Cancer*. 2003. Vol. 2. № 4. P. 231–234.
8. Tournigand C., André T, Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P, Louvet C., de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERGOR study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 2. P. 229–237.
9. Falcone A., Ricci S., Brunetti I, Pfanner E., Allegrini G., Barbara C., Crinò L., Benedetti G., Evangelista W, Fanchini L., Cortesi E., Piccone V., Vitello S., Chiara S., Granetto C., Porcile G., Fioretto L.,



Литература

- Orlandini C., Andreuccetti M., Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 13. P. 1670–1676.
10. Masi G., Vasile E., Loupakis F., Bursi S., Ricci S., Petrini I., Fontana A., Allegrini G., Falcone A. Triplet combination of fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer // *Clin. Colorectal. Cancer.* 2008. Vol. 7. № 1. P. 7–14.
11. Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J., Allman D., Bajetta E., Boyer M., Bugat R., Findlay M., Frings S., Jahn M., McKendrick J., Osterwalder B., Perez-Manga G., Rosso R., Rougier P., Schmiegel W.H., Seitz J.F., Thompson P., Vieitez J.M., Weitzel C., Harper P.; *Xeloda Colorectal Cancer Study Group*. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 21. P. 4097–4106.
12. Hoff P.M., Ansari R., Batist G., Cox J., Kocha W., Kuperminc M., Maroun J., Walde D., Weaver C., Harrison E., Burger H.U., Osterwalder B., Wong A.O., Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 8. P. 2282–2292.
13. Twelves C.; *Xeloda Colorectal Cancer Group*. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from large phase III trials // *Eur. J. Cancer.* 2002. Vol. 38. Suppl. 2. P. 15–20.
14. Bajetta E., Di Bartolomeo M., Mariani L., Cassata A., Artale S., Frustaci S., Pinotti G., Bonetti A., Carreca I., Biasco G., Bonaglia L., Marini G., Iannelli A., Cortinovis D., Ferrario E., Beretta E., Lambiase A., Buzzoni R.; *Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.)* Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma // *Cancer.* 2004. Vol. 100. № 2. P. 279–287.
15. Borner M.M., Bernhard J., Dietrich D., Popescu R., Wernli M., Saletti P., Rauch D., Herrmann R., Koeberle D., Honegger H., Brauchli P., Lanz D., Roth A.D.; *Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Berne, Switzerland*. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 282–288.
16. Fuchs C.S., Marshall J., Mitchell E., Wierzbicki R., Ganju V., Jeffery M., Schulz J., Richards D., Soufi-Mahjoubi R., Wang B., Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from BICC-C study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 30. P. 4779–4786.
17. Köhne C.H., De Greve J., Hartmann J.T., Lang I., Vergauwe P., Becker K., Braumann D., Joosens E., Müller L., Janssens J., Bokemeyer C., Reimer P., Link H., Späth-Schwalbe E., Wilke H.J., Bleiberg H., Van Den Brande J., Debois M., Bethé U., Van Cutsem E. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015 // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. № 5. P. 920–926.
18. Scheithauer W., Kornek G.V., Raderer M., Schüll B., Schmid K., Kovats E., Schneeweiss B., Lang F., Lenauer A., Depisch D. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 7. P. 1307–1312.
19. Borner M.M., Dietrich D., Stupp R., Morant R., Honegger H., Wernli M., Herrmann R., Pestalozzi B.C., Saletti P., Hanselmann S., Müller S., Brauchli P., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Roth A.D. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first- and second-line treatment of metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 7. P. 1759–1766.
20. Cassidy J., Tabernero J., Twelves C., Brunet R., Butts C., Conroy T., Debraud F., Figer A., Grossmann J., Sawada N., Schöffski P., Sobrero A., Van Cutsem E., Diaz-Rubio E. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 11. P. 2084–2091.
21. Shields A.F., Zalupski M.M., Marshall J.L., Meropol N.J. Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine: a phase II trial // *Cancer.* 2004. Vol. 100. № 3. P. 531–537.
22. Grothey A., Jordan K., Kellner O., et al. Capecitabine plus irinotecan (CAPIRI) vs. capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first-line therapy of advanced colorectal cancer (ACRC): updated results of a randomized phase II trial // *Eur. J. Cancer.* 2003. Vol. 1. Suppl. 5. P. S90. (Abstract 295).
23. Sastre J., Massuti B., Tabernero J.M., Chaves M., Reina J.J., Aparicio J., Queralt B., Maurel J., Diaz-Rubio E., Aranda E. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC) // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* 2005. Vol. 23. № 16. Suppl. (Abstract 3524).
24. Arkenau H.-T., Schmoll H., Kubicka S., Kretzschmar A., Freier W., Seufferlein T., Graeven U., Grothey A., Hinke A., Porschen R. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCR): Results of the safety and efficacy analysis // *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts).* 2005. Vol. 23. № 16. Suppl. (Abstract 3507).
25. Comella P., Casaretti R., Sandomenico C., Avallone A., Franco L. Capecitabine, alone and in combination, in the management of patients with colorectal cancer: a review of the evidence // *Drugs.* 2008. Vol. 68. № 7. P. 949–961.
26. Martoni A.A., Pinto C., Di Fabio F., Lelli G., Rojas Llimpe F.L., Gentile A.L., Mutri V., Ballardini P., Giaquinta S., Piana E. Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) versus protracted 5-fluorouracil venous infusion plus oxaliplatin (pvifox) as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a GOAM phase II randomised study (FOCA trial) // *Eur. J. Cancer.* 2006. Vol. 42. № 18. P. 3161–3168.
27. Hochster H.S., Hart L.L., Ramanathan R.K., Hainsworth J.D., Hedrick E.E., Childs B.H. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of the TREE-Study // *J. Clin. Oncol.* 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 24. № 18. Suppl. Abstract 3510.
28. Porschen R., Arkenau H.T., Kubicka S., Greil R., Seufferlein T., Freier W., Kretzschmar A., Graeven U., Grothey A., Hinke A., Schmiegel W., Schmoll H.J.; *AIO Colorectal Study Group*. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 27. P. 4217–4223.



Литература

29. Díaz-Rubio E., Tabernero J., Gómez-España A., Massutí B., Sastre J., Chaves M., Abad A., Carrato A., Queralt B., Reina J.J., Maurel J., González-Flores E., Aparicio J., Rivera F., Losa F., Aranda E.; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 27. P. 4224–4230.
30. Ducreux M., Bennouna J., Hebbar M., Ychou M., Lledo G., Conroy T., Adenis A., Faroux R., Rebeschung C., Douillard J. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of capecitabine (X) + oxaliplatin (O) (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV + O (FOLFOX-6) for metastatic colorectal cancer (MCRC) // *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts). 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. (Abstract 4029).
31. Cassidy J., Clarke S., Díaz-Rubio E., Scheithauer W., Figer A., Wong R., Koski S., Lichinitser M., Yang T., Saltz L. XELOX compared to FOLF-FOX4: Survival and response results from XELOX-1/ NO16966, a randomized phase III trial of first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) // *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts). 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. (Abstract 4030).
32. Comella P., Massidda B., Filippelli G., Farris A., Natale D., Barberis G., Maiorino L., Palmeri S., Cannone M., Tafuto S., Leo S. Randomized comparison of capecitabine versus fluorouracil/leucovorin in combination with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients: Southern Itali Cooperative Oncology Group trial 0401 / 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008 Jan 25–27, Orlando (FL). (Abstract 344) // www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10115.
33. Haller D.G., Cassidy J., Clarke S., Cunningham D., Van Cutsem E., Hoff P., Rothenberg M., Saltz L., Schmoll H.J., Twelves C. Tolerability of fluoropyrimidines appears to differ by region // *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts). 2006. Vol. 24. № 18. Suppl. (Abstract 3514).
34. Rothenberg M.L., Saltz L., Cunningham D., Cassidy J., Díaz-Rubio E., Scheithauer W., Cox J., Butts C., Clarke S., Sirzen F. Tolerability of fluoropyrimidines in combination with oxaliplatin appears to differ by region / 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium. 2008 Jan 25–27, Orlando (FL). (Abstract 456) // www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=53&abstractID=10541
35. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 7. P. 1209–1214.
36. Seymour M.T., Maughan T.S., Ledermann J.A., Topham C., James R., Gwyther S.J., Smith D.B., Shepherd S., Maraveyas A., Ferry D.R., Meade A.M., Thompson L., Griffiths G.O., Parmar M.K., Stephens R.J.; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9582. P. 143–152.
37. Simkens L., Tol J., Koopman M., Mol L., Antonini N., van Krieken H., Punt C. Current questions in the treatment of advanced colorectal cancer: the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group // *Clin. Colorectal Cancer.* 2008. Vol. 7. № 2. P. 105–109.
38. Cassidy J., O'Shaughnessy J., Schmoll H., Twelves C., Cartwright T.H., Buzdar A., McKenna E., Gilberg F., Scotto N., Haller D.G. Effect of dose modification on the efficacy of capecitabine: Data from six randomized, phase III trials in patients with colorectal or breast cancer // *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts). 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. (Abstract 3627).
39. Cassidy J., Saltz L., Twelves C., Van Cutsem E., Hoff P., Kang Y., Saini J.P., Gilberg F., Cunningham D. Efficacy of capecitabine versus 5-fluorouracil in colorectal and gastric cancers: a meta-analysis of individual data from 6171 patients // *Ann Oncol.* 2011 Mar 17. [Epub ahead of print].

А.А. МЕЩЕРЯКОВ

Дифференцированное решение о назначении первой линии химиотерапии диссеминированного рака толстой кишки

1. Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buysse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., De Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 2. P. 229–237.
2. Grothey A., Sargent D., Goldberg R.M., Schmoll H.-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 7. P. 1209–1214.
3. Tournigand C., Cervantes A., Figer A., Lledo G., Flesch M., Buysse M., Mineur L., Carola E., Etienne P.-L., Rivera F., Chirivella I., Perez-Staub N., Louvet C., André T., Tabah-Fisch I., De Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 3. P. 394–400.
4. Hochster H.S., Grothey A., Shpilsky A., Childs B.H. Effect of intravenous (IV) calcium and magnesium (Ca/Mg) versus placebo on response to FOLFOX + bevacizumab (BEV) in the CONcept trial // *Proceedings of 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium.* Orlando, 2008. Abstr. 280.
5. André T., Tournigand C., Mineur L., Fellague-Chebra R., Flesch M., Mabro M., Hebbar M., Postel Vinay S., Bidard F.C., Louvet C., De Gramont A. Phase II study of an optimized 5-fluorouracil – oxaliplatin strategy (OPTIMOX2) with celecoxib in metastatic colorectal cancer: a GERCOR study // *Ann. Oncol.* 2007. Vol. 18. № 1. P. 77–81.
6. Grothey A., Nikcevic D.A., Sloan J.A., Kugler J.W., Silberstein P.T., Dentchev T., Wender D.B., Novotny P.J., Chitale U., Alberts S.R., Loprinzi C.L. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7 // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 4. P. 421–427.
7. Grothey A., Hart L.L., Rowland K.M., Ansari R.H., Alberts S.R., Chowhan N.M., Shpilsky A., Hochster H.S. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the phase III CONcept trial // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (Suppl.). Abstr. 4010.
8. Livermetsurvey: an international registry on colorectal liver metastases // www.livermetsurvey.org.
9. Nordlinger B., Sorbye H., Glimelius B., Poston G.J., Schlag P.M., Rougier P., Bechstein W.O., Primrose J.N., Walpole E.T., Finch-Jones M.,



Литература

- Jaeck D., Mirza D., Parks R.W., Collette L., Praet M., Bethe U., Van Cutsem E., Scheithauer W., Gruenberger T.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2008. Vol. 371. № 9617. P. 1007–1016.
10. *Giacchetti S., Itzhaki M., Gruia G., Adam R., Zidani R., Kunstlinger F., Brienza S., Alafaci E., Bertheault-Cvitkovic F., Jasmin C., Reynes M., Bismuth H., Misset J.L., Lévi F.* Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery // *Ann. Oncol.* 1999. Vol. 10. № 6. P. 663–669.
 11. *Masi G., Cupini S., Marcucci L., Cerri E., Loupakis F., Allegrini G., Brunetti I.M., Pfanner E., Viti M., Goletti O., Filippini F., Falcone A.* Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13. № 1. P. 58–65.
 12. *Folprecht G., Grothey A., Alberts S., Raab H.-R., Köhne C.-H.* Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16. № 8. P. 1311–1319.
 13. *Adam R., Delvart V., Pascal G., Valeanu A., Castaing D., Azoulay D., Giacchetti S., Paule B., Kunstlinger F., Ghémard O., Levi F., Bismuth H.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival // *Ann. Surg.* 2004. Vol. 240. № 4. P. 644–658.
- III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group // *Ann. Surg.* 1999. Vol. 230. № 6. P. 776–782.
9. *Stocken D.D., Büchler M.W., Dervenis C., Bassi C., Jeekel H., Klinkenbijn J.H.G., Bakkevold K.E., Takada T., Amano H., Neoptolemos J.P.* The Pancreatic Cancer Meta-analysis Group Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 92. № 8. P. 1372–1381.
 10. *Regine W.F., Winter K.A., Abrams R.A., Safran H., Hoffman J.P., Kon-ski A., Benson A.L.B., Macdonald J.S., Kudrimoti M.R., Fromm M.L., Haddock M.G., Schaefer P., Willett C.G., Rich T.A.* Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2008. Vol. 299. № 9. P. 1019–1026.
 11. *Oettle H., Post S., Neuhaus P., Gellert K., Langrehr J., Ridwelski K., Schramm H., Fahlke J., Zuelke C., Burkart C., Gutberlet K., Kettner E., Schmalenberg H., Weigang-Koehler K., Bechstein W.-O., Niedergethmann M., Schmidt-Wolf I., Roll L., Doerken B., Riess H.* Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer // *JAMA.* 2007. Vol. 297. № 3. P. 267–277.
 12. *Neuhaus P., Riess H., Post S., Gellert K., Ridwelski K., Schramm H., Zuelke C., Fahlke J., Langrehr J., Oettle H.* Deutsche Krebsgesellschaft (CAO/AIO). CONKO-001: final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) // *J. Clin. Oncol.* 2008. ASCO Annual meeting proceedings (Post-meeting edition). Vol. 26. № 15S. Abstr. LBA4504.
 13. *Neoptolemos J., Büchler M., Stocken D.D., Ghaneh P., Smith D., Bassi C., Moore M., Cunningham D., Dervenis C., Goldstein D.* ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. ASCO Annual meeting proceedings (Post-meeting edition). Vol. 27. № 18S. Abstr. LBA4505.
 14. *Pisters P.W., Wolff R.A., Crane C.H., Evans D.B.* Combined-modality treatment for operable pancreatic adenocarcinoma // *Oncology (Wil-liston Park).* 2005. Vol. 19. № 3. P. 393–404, 409.
 15. *Palmer D.H., Stocken D.D., Hewitt H., Markham C.E., Hassan A.B., Johnson P.J., Buckels J.A., Bramhall S.R.* A randomized phase 2 trial of neoadjuvant chemotherapy in resectable pancreatic cancer: gemcitabine alone versus gemcitabine combined with cisplatin // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14. № 7. P. 2088–2096.
 16. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006 / Ed. by M.J. Horner, L.A.G. Ries, M. Krapcho, N. Neyman, R. Aminou, N. Howlader, S.F. Altekruse, E.J. Feuer, L. Huang, A. Mariotto, B.A. Miller, D.R. Lewis, M.P. Eisner, D.G. Stinchcomb, B.K. Edwards.* National Cancer Institute. Bethesda: 2006.
 17. *Loehrer P.J. Sr., Powell M.E., Cardenes H.R., Wagner L., Brell J.M., Ramanathan R.K., Crane C.H., Alberts S.R., Benson A.B., III.* A randomized phase III study of gemcitabine in combination with radiation therapy versus gemcitabine alone in patients with localized, unresectable pancreatic cancer: E4201 // *J. Clin. Oncol.* 2008. ASCO Annual meeting proceedings (Post-meeting edition). Vol. 26. № 15S. Abstr. 4506.
 18. *Willett C.G., Czito B.G., Tyler D.S.* Intraoperative radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 8. P. 971–977.

**И.С. БАЗИН, М.А. СОЛОВЬЯНЕНКО, Р.Ю. НАСЫРОВА,
Д.В. ПОДЛУЖНЫЙ, Л.А. КОСТЯКОВА, А.М. ГАРИН**
Лекарственная терапия в современном лечении рака
поджелудочной железы

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году / Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Акселя // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009. Т. 20. № 3. Прил. 1.
2. *Ferlay J., Shin H.-R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.* Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
3. *Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J.* Cancer Statistics, 2009 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2009. Vol. 59. № 4. P. 225–249.
4. *World Health Statistics, 2009.* World Health Organization. France, 2009.
5. *Surgical Oncology / Ed. by M.A. Chaudry, M.C. Winslet.* Oxford: Oxford University Press, 2009.
6. *Wayne J.D., Abdalla E.K., Wolff R.A., Crane C.H., Pisters P.W.T., Evans D.B.* Localized adenocarcinoma of the pancreas: the rationale for preoperative chemoradiation // *Oncologist.* 2002. Vol. 7. P. 34–35.
7. *Kalser M.H., Ellenberg S.S.* Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection // *Arch. Surg.* 1985. Vol. 120. № 8. P. 899–903.
8. *Klinkenbijn J.H., Jeekel J., Sahnoud T., van Pel R., Couvreur M.L., Veenhof C.H., Arnaud J.P., Gonzalez D.G., de Wit L.T., Hennipman A., Wils J.* Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase



Литература

19. De Caprio J.A., Mayer R.J., Gonin R., Arbuck S.G. Fluorouracil and high dose leucovorin in previously untreated patients with advanced adenocarcinoma of the pancreas: results of a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 1991. Vol. 9. № 12. P. 2128–2133.
20. Permert J., Hafström L., Nygren P., Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in pancreatic cancer // *Acta Oncol.* 2001. Vol. 40. P. 361–370.
21. Maisey N., Chau I., Cunningham D., Norman A., Seymour M., Hickish T., Iveson T., O'Brien M., Tebbutt N., Harrington A., Hill M. Multicenter randomized phase III trial comparing Protracted Venous Infusion (PVI) fluorouracil (5-FU) with PVI 5-FU plus mitomycin in inoperable pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. № 14. P. 3130–3136.
22. Wang H., Han H., Von Hoff D.D. Identification of an agent selectively targeting DPC4 (deleted in pancreatic cancer locus 4)-deficient pancreatic cancer cells // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. № 19. P. 9722–9730.
23. Rothenberg M.L., Moore M.J., Cripps M.C., Andersen J.S., Portenoy R.K., Burriss H.A., III, Green M.R., Tarassoff P.G., Brown T.D., Casper E.S., Storniolo A.-M., Von Hoff D.D. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer // *Ann. Oncol.* 1996. Vol. 7. № 4. P. 347–353.
24. Burris H.A. 3rd, Moore M.J., Andersen J., Green M.R., Rothenberg M.L., Modiano M.R., Cripps M.C., Portenoy R.K., Storniolo A.M., Tarassoff P., Nelson R., Dorr F.A., Stephens C.D., Von Hoff D.D. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. № 6. P. 2403–2413.
25. Storniolo A.M., Enas N.H., Brown C.A., Voi M., Rothenberg M.L., Schilsky R. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma // *Cancer.* 1999. Vol. 85. № 6. P. 1261–1268.
26. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003.
27. Chauvenet L., Des Guetz G., Aparicio T., Boiron C., Ecochard L., Chirat E., Mayeur D., Vanica R., Bouleuc C., Paraiso D., Pujade-Lauraine E. Phase II study of gemcitabine in combination with docetaxel in patients with advanced pancreatic carcinoma. Preliminary results // *J. Clin. Oncol.* 2005. ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol. 23. № 16S. Abstr. 4208.
28. Гарин А.М., Базин И.С. Рак поджелудочной железы (значение проблемы, возможности лечения). М.: Медицина, 1999.
29. Klapdor R., Seutter E., Lang-Pölkow E.M., Reichle H., Hinrichs A. Locoregional/systemic chemotherapy of locally advanced/metastasized pancreatic cancer with a combination of mitomycin-C and gemcitabine and simultaneous follow-up by imaging methods and tumor markers // *Anticancer Res.* 1999. Vol. 19. № 4A. P. 2459–2469.
30. Green M.R., Harper M., Safa A., Sherman C.A., Mushtaq C.M., Bahadori H., Brescia F.J., Rocha Lima C.M. Irinotecan in the management of patients with pancreatic cancer // *Oncology (Williston Park).* 2000. Vol. 14. № 12. Suppl. 14. P. 31–33.
31. Airolidi M., Cattell L., Passera R., Pedani F., Milla P., Zanon C. Gemcitabine and oxaliplatin in patients with pancreatic adenocarcinoma: clinical and pharmacokinetic data // *Pancreas.* 2006. Vol. 32. № 1. P. 44–50.
32. Nakai Y., Isayama H., Sasaki T., Sasahira N., Hirano K., Tsujino T., Tada M., Omata M., Koike K. GEMSAP Study Group. A multicenter randomized controlled trial of gemcitabine (G) alone versus gemcitabine and S-1 combination therapy (GS) in patients with resectable advanced pancreatic cancer (PC): GEMSAP study // *J. Clin. Oncology.* 2010. ASCO Annual meeting proceedings (Post-meeting edition). Vol. 28. № 15. Suppl. Abstr. 4037.
33. Conroy T., Desseigne F., Ychou M., Ducreux M., Bouche O., Guimbaud R., Becouarn Y., Montoto-Grillot C., Gourgou-Bourgade S., Adenis A., FNCLCC-FFCD PRODIGE Group. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. ASCO Annual meeting proceedings (Post-meeting edition). Vol. 28. № 15. Suppl. Abstr. 4010.
34. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. М., 2006.

В.И. БОРИСОВ

Гепатоцеллюлярный рак печени.

Современные методы диагностики и лечения

1. Пономарев А.А., Куликов Е.П., Коровяев Н.С. Опухоли и опухолеподобные образования печени и желчных протоков. Рязань, 2000. 374 с.
2. Gota A.I., Khan S.A., Toledano M.B., Waked I., Taylor-Robinson S.D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. № 27. P. 4300–4308.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010. Т. 21. № 2. С. 63.
4. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. Рак печени. Руководство по онкологии / Под ред. В.И. Чиссова и С.Л. Дарьяловой. М.: 2008. С. 454–498.
5. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* 2003. Vol. 362. № 9399. P. 1907–1917.
6. Barbara L., Benzi G., Gaiani S., Fusconi F., Zironi G., Siringo S., Rigamonti A., Barbara C., Grigioni W., Mazziotti A., Bolondi L. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival // *J. Hepatology.* 1992. Vol. 16. № 1. P. 132–137.
7. Trinchet J. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis: A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs. 6 months // *J. Hepatol.* 2007. Vol. 46 (Suppl. 1). P. S56.
8. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis // *J. Hepatol.* 2003. Vol. 39. P. 1076–1084.
9. Shiraki K., Takase K., Tameda Y., Hamada M., Kosaka Y., Nakano T. A clinical study of lectin-reactive alpha-fetoprotein as an early indicator of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients // *Hepatology.* 1995. Vol. 22. № 3. P. 802–807.
10. Capurro M., Wanless I.R., Sherman M., Deboer G., Shi W., Miyoshi E., Filmus J. Glypican-3: A novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* 2003. Vol. 125. № 1. P. 89–97.
11. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* 2005. Vol. 42. № 5. P. 1208–1236.



12. AJCC Cancer Staging Manual / F.L. Greene, D.L. Page, I.D. Fleming et al. (eds). 6th edition. New York: Springer Verlag, 2002.
13. Kamath P.S., Wiesner R.H., Malinchoc M., Kremers W., Therneau T.M., Kosberg C.L., D'Amico G., Dickson E.R., Kim W.R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. № 2. P. 464–470.
14. Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver Dis*. 2005. Vol. 25. № 2. P. 181–200.
15. Imamura H., Matsuyama Y., Tanaka E., Ohkubo T., Hasegawa K., Miyagawa S., Sugawara Y., Minagawa M., Takayama T., Kawasaki S., Makuuchi M. Risk factors contribution to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy // *J. Hepatology*. 2003. Vol. 38. № 2. P. 200–207.
16. Finkelstein S.D., Marsh W., Demetris A.J., Swalsky P.A., Sasatomi E., Bonham A., Subotin M., Dvorchik I. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2003. Vol. 37. № 4. P. 871–879.
17. Lau W.Y., Leung T.W.T., Ho S.K.W., Chan M., Machin D., Lau J., Chan A.T.C., Yeo W., Mok T.S.K., Yu S.C.H., Leung N.W.Y., Johnson P.J. Adjuvant intraarterial iodine-131-labelled lipiodol for respectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9155. P. 797–801.
18. Lai E.C., Lo C.M., Fan S.T., Liu C.L., Wong J. Postoperative adjuvant chemotherapy after curative resection of hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial // *Arch. Surg*. 1998. Vol. 133. № 2. P. 183–188.
19. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis // *N. Engl. J. Med*. 1996. Vol. 334. № 11. P. 693–699.
20. Bismuth H., Majno P.E., Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver Dis*. 1999. Vol. 19. № 3. P. 311–322.
21. Llovet J.M., Bruix J., Fuster J., Castells A., Garcia-Valdecasas J. C., Grande L., França A., Brú C., Navasa M., Del Ayuso M., Solé M., Real M.I., Vilana R., Rimola A., Visa J., Rodés J. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power // *Hepatology*. 1998. Vol. 27. № 6. P. 1572–1577.
22. Livraghi T., Meloni F., DiStasi M., Rolle E., Solbiati L., Tinelli C., Rossi S. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? // *Hepatology*. 2008. Vol. 47. № 1. P. 82–89.
23. Livraghi T., Giorgio A., Marin G., Salmi A., de Sio I., Bolondi L., Pompili M., Brunello F., Lazzaroni S., Torzilli G. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long term results of percutaneous ethanol injection // *Radiology*. 1995. Vol. 197. № 1. P. 101–108.
24. Cho Y.K., Kim J.K., Kim M.Y., Rhim H., Han J.K. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies // *Hepatology*. 2009. Vol. 49. № 2. P. 453–459.
25. Bruix J., Sala M., Llovet J.M. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127. № 5 (Suppl. 1). P. S179–188.
26. Llovet J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J., Kramer B.S., Lencioni R., Zhu A.X., Sherman M., Schwartz M., Lotze M., Talwalkar J., Gores G.J. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst*. 2008. Vol. 100. № 10. P. 698–711.
27. Sandhu D.S., Tharayil V.S., Lai J.P., Roberts L.R. Treatment options for hepatocellular carcinoma // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. Vol. 2. № 1. P. 81–92.
28. Forner A., Reig M.E., de Lope C.R., Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects // *Semin. Liver Dis*. 2010. Vol. 30. № 1. P. 61–74.
29. Llovet J.M., Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 4. P. 1312–1327.
30. Abou-Alfa G.K., Schwartz L., Ricci S., Amadori D., Santoro A., Figer A., De Greve J., Douillard J.Y., Lathia C., Schwartz B., Taylor I., Moscovici M., Saltz L.B. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma // *J. Clin. Oncol*. 2006. Vol. 24. № 26. P. 4293–4300.
31. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., De Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J. The SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 4. P. 378–390.
32. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Oncol*. 2009. Vol. 10. № 1. P. 25–34.
33. Peck-Radosavljevic M., Greten T.F., Lammer J., Rosmorduc O., Sangro B., Santoro A., Bolondi L. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2010. Vol. 22. № 4. P. 391–398.

С.Л. ГУТОРОВ, Е.И. ЧИЧИКОВ

Состояние проблемы последовательного применения таргетных препаратов при метастазах рака почки

1. Gan H.K., Seruga B., Knox J.J. Targeted therapies for renal cell carcinoma: more gains from using them again // *Curr Oncol*. 2009. Vol. 16. Suppl. 1. P. S45–51.
2. Merseburger A.S., Simon A., Waalkes S., Kuczyk M.A. Sorafenib reveals efficacy in sequential treatment of metastatic renal cell cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2009. Vol. 9. № 10. P. 1429–1434.
3. Heuer R., Eichelberg C., Zacharias M., Heinzer H. Sequential use of the tyrosin kinase inhibitors sorafenib and sunitinib // *Eur. Urol. Suppl*. 2009. Vol. 8. № 4. P. 183. (Abstract 251).
4. Sablin M.P., Negrier S., Ravaud A., Oudard S., Balleyguier C., Gautier J., Celièr C., Medioni J., Escudier B. Sequential sorafenib and sunitinib for renal cell carcinoma // *J. Urol*. 2009. Vol. 182. № 1. P. 29–34.
5. Porta C., Procopio G., Sabbatini R., Bearz A., Chiappino I., Imarisio I., Guadalupi V., Paglino C., Verzoni E., Ferraris E., Bajetta E. Retrospective analysis of the sequential use of sorafenib and sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) // *Eur. Urol. Suppl*. 2009. Vol. 8. № 4. P. 183. (Abstract 252).
6. Escudier B., Goupil M.G., Massard C., Fizazi K. Sequential therapy in renal cell carcinoma // *Cancer*. 2009. Vol. 115. Suppl. 10. P. 2321–2326.



Литература

7. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., Bajetta E., Melichar B., Bracarda S., Ravaud A., Golding S., Jethwa S., Sneller V. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 13. P. 2144–2150.
 8. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E., Stadler W.M., Vaena D.A., Archer L., Atkins J.N., Picus J., Czaykowski P., Dutcher J., Small E.J. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 13. P. 2137–2143.
 9. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim S.T., Chen I., Bycott P.W., Baum C.M., Figlin R.A. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
 10. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Negrier S., Huang X., Kim S.T., Chen I., Motzer R.J. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // *J. Clin. Oncol.* (Meeting Abstracts). 2008. Vol. 26. № 15. Suppl. P. 256s. (Abstract 5024).
 11. Gore M.E., Szczylik C., Porta C., Bracarda S., Bjarnason G.A., Oudard S., Hariharan S., Lee S.H., Haanen J., Castellano D., Vrdoljak E., Schöffski P., Mainwaring P., Nieto A., Yuan J., Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 8. P. 757–763.
 12. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Staehler M., Negrier S., Chevreau C., Desai A.A., Rolland F., Demkow T., Hutson T.E., Gore M., Anderson S., Hofilena G., Shan M., Pena C., Lathia C., Bukowski R.M. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 20. P. 3312–3318.
 13. Sternberg C., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma; results of randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1061–1068.
 14. Dutcher J.P., de Souza P., Figlin R., Berkenblit A., Thiele A., Krygowski M., Strahs A., Feingold J., Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon- α on survival of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies // *Med. Oncol.* 2009. Vol. 26. № 2. P. 202–209.
 15. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J.; Global ARCC Trial // Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.
 16. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., Hutson T.E., Porta C., Bracarda S., Grünwald V., Thompson J.A., Figlin R.A., Hollaender N., Urbanowitz G., Berg W.J., Kay A., Lebwohl D., Ravaud A.; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9637. P. 449–456.
 17. Procopio G., Verzoni E., Bajetta E. Feasibility and activity for sequencing targeted therapies for the treatment of advanced renal cell carcinoma // *Med. Oncol.* 2010. Vol. 27. № 4. P. 1267–1268.
- Н.Н. СЕМЕНОВ**
Клиническая эффективность Афинитора® (эверолимус) при раке почки и других злокачественных опухолях
1. Жуков Н.В., Красильников М.А. Сигнальный путь mTOR: новая мишень терапии опухолей // *Современная онкология.* 2010. № 2. С. 9–16.
 2. Parton M., Gore M., Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 35. P. 5584–5592.
 3. Rosenberg S.A., Lotze M.T., Yang J.C., Topalian S.L., Chang A.E., Schwartzentruber D.J., Aebbersold P., Leitman S., Linehan W.M., Seipp C.A., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1993. Vol. 85. № 8. P. 622–632.
 4. Fyfe G., Fisher R.L., Rosenberg S.A., Sznol M., Parkinson D.R., Louie A.C. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13. № 3. P. 688–696.
 5. Oliver R.T., Nethersell A.B., Bottomley J.M. Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma // *Br. J. Urol.* 1989. Vol. 63. № 2. P. 128–131.
 6. Montie J.E., Stewart B.H., Straffon R.A., Banowsky L.H., Hewitt C.B., Montague D.K. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* 1977. Vol. 117. № 3. P. 272–275.
 7. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O., Oudard S., Negrier S., Szczylik C., Kim S.T., Chen I., Bycott P.W., Baum C.M., Figlin R.A. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 115–124.
 8. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., Ravaud A., Bracarda S., Szczylik C., Chevreau C., Filipek M., Melichar B., Bajetta E., Gorbunova V., Bay J.O., Bodrogi I., Jagiello-Gruszfeld A., Moore N.; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9605. P. 2103–2111.
 9. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., Szczylik C., Lee E., Wagstaff J., Barrios C.H., Salman P., Gladkov O.A., Kavina A., Zará J.J., Chen M., McCann L., Pandite L., Roychowdhury D.F., Hawkins R.E. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 6. P. 1061–1068.
 10. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M., Szczylik C., Oudard S., Siebels M., Negrier S., Chevreau C., Solska E., Desai A.A., Rolland F., Demkow T., Hutson T.E., Gore M., Freeman S., Schwartz B., Shan M., Simantov R., Bukowski R.M.; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 2. P. 125–134.
 11. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I., Kovacevic Z., Lesovoy V., Schmidt-Wolf I.G., Barbarash O., Gokmen E., O'Toole T., Lustgarten S., Moore L., Motzer R.J.; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 22. P. 2271–2281.
 12. Tanaka C., O'Reilly T., Kovarik J.M., Shand N., Hazell K., Judson I., Raymond E., Zumstein-Mecker S., Stephan C., Boulay A., Hattenger M., Thomas G., Lane H.A. Identifying optimal biologic doses of



Литература

- everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1596–1602.
13. *Tabernero J., Rojo F., Calvo E., Burris H., Judson I., Hazell K., Martinielli E., Ramon y Cajal S., Jones S., Vidal L., Shand N., Macarulla T., Ramos F.J., Dimitrijevic S., Zoellner U., Tang P., Stumm M., Lane H.A., Lebwahl D., Baselga J.* Dose- and schedule-dependent inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway with everolimus: a phase I tumor pharmacodynamic study in patients with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 10. P. 1603–1610.
 14. *Amato R.J., Jac J., Giessinger S., Saxena S., Willis J.P.* A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer // *Cancer.* 2009. Vol. 115. № 11. P. 2438–2446.
 15. *Motzer R.J., Escudier B., Oudard S., Hutson T.E., Porta C., Bracarda S., Grünwald V., Thompson J.A., Figlin R.A., Hollaender N., Urbanowitz G., Berg W.J., Kay A., Lebwahl D., Ravaud A.;* RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9637. P. 449–456.
 16. *Korhonen P., Haas T., Zuber E., Kay A., Lebwahl D., Motzer R.* Overall survival among metastatic renal cell carcinoma (MRCC) patients corrected for crossover using a rank preserving structural failure time (RPSFT) model: Analyses from the everolimus phase III trial // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45. Suppl. P. 440. Abstract P-7155.
 17. *Figlin R.A., Calvo E., Motzer R.J., Hutson T.E., Oudard S., Porta C., Grünwald V., Ravaud A., Kpamegan E.* Everolimus in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Subgroup analysis of patients (pts) with one versus two prior vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. 7. Abstract 304.
 18. *Grunwald V., Karakiewicz P.L., Bavbek S.E., Miller K., Machiels J.H., Lee S., Larkin J.M.G., Bono P., Rha S.Y., Castellano D.E., Blank C.U., Knox J.J., Hawkins R., Yuan R.R., Rosamilia M., Booth J.L., Bodrogi I.;* the REACT Study Group. Final results of the international, expanded-access program of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma who progress after prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapy // *J. Clin. Oncol. (Meeting abstracts).* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract 4601.
 19. *Ravaud A., Bajetta E., Kay A.C., Pelov D., Hollaender N., Rouyrre N., Thompson J.A.* Everolimus with bevacizumab versus interferon alfa-2a plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract TPS238.
 20. *Yao J.C., Lombard-Bohas C., Baudin E., Kvols L.K., Rougier P., Ruzniewski P., Hoosen S., St Peter J., Haas T., Lebwahl D., Van Cutsem E., Kulke M.H., Hobday T.J., O'Dorisio T.M., Shah M.H., Cadiot G., Luppì G., Posey J.A., Wiedenmann B.* Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 1. P. 69–76.
 21. *Yao J.C., Hainsworth J.D., Baudin E., Peeters M., Hoersch D., Anthony L.B., Klimovsky J., Grouss K., Jehl V., Pavel M.* Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. 4. Abstract 159.
 22. *Hobday T.J., Capdevila J., Saletan S., Panneerselvam A., Pommier R.F.* Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Multivariate analysis of progression-free survival from the RADIANT-3 trial // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. Abstract e21091.
 23. *Baselga J., Semiglazov V., van Dam P., Manikhas A., Bellet M., Mayordomo J., Campone M., Kubista E., Greil R., Bianchi G., Steinseifer J., Molloy B., Tokaji E., Gardner H., Phillips P., Stumm M., Lane H.A., Dixon J.M., Jonat W., Rugo H.S.* Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 16. P. 2630–2637.
 24. *Morrow P.H., Wulf G.M., Booser D.J., Moore J.A., Flores P.R., Krop I.E., Winer E.P., Hortobagyi G.N., Yu D., Esteva F.J.* Phase I/II trial of everolimus (RAD001) and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-overexpressing breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 1014.
 25. *Andre F., Campone M., O'Regan R., Manlius C., Massacesi C., Sahmoud T., Mukhopadhyay P., Soria J.C., Naughton M., Hurvitz S.A.* Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 34. P. 5110–5115.
 26. *Soria J.C., Shepherd F.A., Douillard J.Y., Wolf J., Giaccone G., Crino L., Cappuzzo F., Sharma S., Gross S.H., Dimitrijevic S., Di Scala L., Gardner H., Nogova L., Papadimitrakopoulou V.* Efficacy of everolimus (RAD001) in patients with advanced NSCLC previously treated with chemotherapy alone or with chemotherapy and EGFR inhibitors // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. № 10. P. 1674–1681.
 27. *Leighl N.B., Soria J., Bennouna J., Blais N., Traynor A.M., Papadimitrakopoulou V., Klimovsky J., Jappe A., Jehl V., Johnson B.E.* Phase II study of everolimus plus erlotinib in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 7524.
 28. *Khuri F.R., Owonikoko T.K., Subramanian J., et al.* Everolimus, an mTOR inhibitor, in combination with docetaxel for second- or third-line therapy of advanced-stage non-small cell lung cancer: A phase II study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstract e13601.
 29. *Bianco R., Garofalo S., Rosa R., Damiano V., Gelardi T., Daniele G., Marciano R., Ciardiello F., Tortora G.* Inhibition of mTOR pathway by everolimus cooperates with EGFR inhibitors in human tumours sensitive and resistant to anti-EGFR drugs // *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 98. № 5. P. 923–930.
 30. *Myre B., Yu M., Picus J., Bufill J.A., Harb W.A., Burns M., Spittler A.J., Zeng Y., Currie C.R., Chiorean E.G.* Phase I study of everolimus (RAD001) with irinotecan (Iri) and cetuximab (C) in second-line metastatic colorectal cancer: Hoosier Oncology Group GI05-102 // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. 4. Abstract 523.
 31. *Townsend A.R., Pirc L., Hardingham J., Karapetis C.S., Tebbutt N.C., Singhal N., Price T.J.* A phase Ib/II study of second-line therapy with panitumumab, irinotecan, and everolimus (PIE) in metastatic colorectal cancer with KRAS wild type (WT) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. Abstract TPS162.
 32. *Altomare I., Russell K.B., Uronis H.E., Morse M., Hsu S.D., Zafar Y., Bendell J.C., Starodub A., Honeycutt W., Hurwitz H.* Phase II trial of bevacizumab (B) plus everolimus (E) for refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstract 3535.



Литература

А.Ю. МАЩЕЛУЕВА, М.Е. АБРАМОВ

Современные аспекты применения Сутента
в онкологической практике

1. Chouhan J.D. et al. Sunitinib (Sutent®): A novel agent for the treatment of metastatic renal cell carcinoma // Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2007. Vol. 13. № 1. P. 5–15.
2. Arora A., Scholar E.M. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Vol. 315. P. 971–979.
3. Mendel D.B. et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 327–337.
4. Osusky K.L., Hallahan D.E., Fu A. et al. The receptor tyrosine kinase inhibitor SU11248 impedes endothelial cell migration, tubule formation, and blood vessel formation in vivo, but has little effect on existing tumor vessels // Angiogenesis. 2004. Vol. 7. P. 225–223.
5. Faivre S. et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. № 1. P. 25–35.
6. Motzer R.T. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // JAMA. 2006. Vol. 295. P. 2516–2524.
7. Fischer P. et al. Phase I study combining treatment with temsirolimus and sunitinib malate in patients with advanced renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2008. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol. 26. № 15S (May 20 Supplement). Abstr. 16020.
8. Feldman D.R., Baum M.S. et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 9. P. 1432–1439.
9. Chow L.Q.M., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 7. P. 884–896.
10. George S., Casali P.G., Blay J. et al. Phase II study of sunitinib administered in a continuous daily dosing regimen in patients with advanced GIST // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 527s.
11. Miller K.D. et al. Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC) // Proceedings ASCO 2005. Abstr. 563.
12. Socinski M.A. et al. Efficacy and safety of sunitinib in previously treated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of a multicenter phase II trial // Proceedings ASCO 2006. Abstr. 7001.
13. Chan K.R., Gundala S., Laudadio M., Mastrangelo M., Yamamoto A., Sato T. A pilot study using sunitinib malate as therapy in patients with stage IV uveal melanoma // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. № 15.
14. Demetri G.D. et al. Improved survival and sustained clinical benefit with SU11248 (SU) in pts with GIST after failure of imatinib mesylate (IM) therapy in a phase III trial. Advances in the Treatment of Esophageal and Gastric Cancers. Abstr. 8.
15. Motzer R.J. et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa (IFN-a) as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) // Proceedings ASCO 2006. Abstr. LBA3.
16. Lenz H. et al. Phase II of SU 11248 in patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) after failure of standard chemotherapy // Gastrointestinal cancer symposium 2006. Abstr. 241.
17. Morgan J.A. et al. Patients with Imatinib-mesylate-resistant GIST exhibit durable responses to Sunitinib malate (SU11248). 17th ICACT, poster session.
18. Burstein H.J., Elias A.D., Rugo H.S. et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 1810–1816.
19. Pfeiffer P., Joergensen T.L., Jensen B.V., Qvortrup C., Skougaard K., Bjerregaard J.K., Hansen T.P., Høgdal E., and Nielsen D. Addition of bevacizumab or sunitinib to biweekly cetuximab and irinotecan as salvage therapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to CetIri // ASCO Meeting Abstracts. May 2009. Vol. 27. Abstr. e15011.

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ~ Только НОВИНКИ
- ~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств
- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки
- ~ Подарки и СКИДКИ покупателям
- ~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах
вашего города. **Зайдите к нам!**

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по онкологии.
Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,
воспользуйтесь нашим предложением или
интернет-магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

курьером (для Москвы)
курьером (для регионов, данная услуга
предоставлена EMS-Почта России)
почтой (для регионов)

ОПЛАТА

наличными курьеру (для Москвы)
наличными курьеру (для регионов)
предоплата (оплата квитанции
в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона.

• Бланк заказа •



Плательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____



Электронная информационно-образовательная система «Консультант врача. Онкология»

Под ред. В.И. Чиссова,
М.И. Давыдова.
Изд-во «Гэотар-Медиа», 2008 год,
компакт-диск

Цена: 1500 руб.
(без учета доставки)

Система создана ведущими российскими специалистами под эгидой Ассоциации онкологов России. Содержит полный текст национального руководства по онкологии под редакцией В.И. Чиссова и различные дополнительные материалы.



Опухоли пищеварительного тракта

Под ред. С.С. Чистякова.
Изд-во «МИА», 2011 год,
200 страниц, обложка

Книга охватывает онкологические заболевания всех отделов пищеварительного тракта, начиная от пищевода и заканчивая прямой кишкой. В отличие от других подобных изданий в данном имеются главы, посвященные опухолям червеобразного отростка, гастроинтестинальным стромальным опухолям (GIST), а также новым сведениям, касающимся пищевода Баррета. Для каждой локализации опухолей подробно изложены клиника, диагностика и возможности хирургического, лекарственного и лучевого лечения.

Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

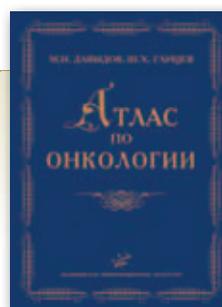


Диагностика и лечение рака яичников: практическое руководство

Под ред. В.А. Горбуновой.
Изд-во «МИА», 2011 год,
248 страниц, переплет

В книге представлены современные данные по этиологии, молекулярному патогенезу, хирургическому и лекарственному лечению рака яичников. Генетические и эпигенетические нарушения изменяют эпителий яичников, и выявляется ряд маркеров, которые служат как диагностическими, так и прогностическими факторами при данном заболевании. Освещены результаты исследований новых цитостатиков и таргетных препаратов, которые уже рекомендованы для использования в клинической практике для лечения рака яичников.

Цена: 600 рублей
(без учета доставки)



Атлас по онкологии

Под ред. М.И. Давыдова.
Изд-во «МИА», 2008 год,
416 страниц, переплет

Атлас содержит множество иллюстраций и кратких сведений, отражающих различные методы выявления и лечения недоброкачественных новообразований. Кроме того, приведены показатели статистики по онкологическим заболеваниям и смертности от них в динамике.

Цена: 1750 рублей
(без учета доставки)

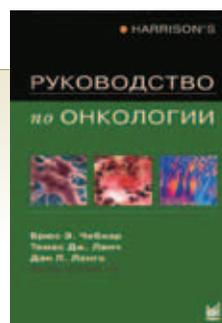


Руководство по онкологии

Под ред. В.И. Чиссова.
Изд-во «МИА», 2008 год,
840 страниц, переплет

Руководство состоит из двух частей: общая и частная онкология. В первой части освещены общие вопросы эпидемиологии, механизмов развития злокачественных новообразований, современных возможностей диагностики и лечения в онкологии. Во второй части руководства по онкологии представлены эпидемиология, клиническая симптоматика, диагностика, лечение раковых опухолей щитовидной железы, гортани, легких, органов средостения, пищевода, молочной железы, желудка, печени, билиопанкреатодуоденальной зоны, матки, яичников, почки, мочевого пузыря, предстательной железы, костей.

Цена: 1750 рублей
(без учета доставки)

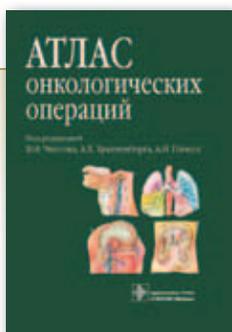


Руководство по онкологии

Под ред. Б.Э. Чебнэра, Т.Дж. Линча,
Д.Л. Лонго. Изд-во «Медпресс-информ»,
2011 год, 686 страниц, переплет

Издание представляет собой лаконичное, доступное для понимания руководство, в котором освещены этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика и лечение злокачественных опухолей различной локализации. Подробно описана химиотерапия, иммунотерапия, гормональная и таргетная терапия с описанием роли препаратов в лечении конкретных опухолей и определенных групп больных. Большое внимание уделено противопухолевой фармакотерапии с описанием фармакокинетики, механизмов выведения препаратов, взаимодействия лекарственных средств, корректировки доз при нарушении функций органов, а также фармакогенетики. Отдельный раздел посвящен поддерживающей терапии в онкологии.

Цена: 1150 рублей
(без учета доставки)



Цена: 2800 рублей
(без учета доставки)

Атлас онкологических операций

Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга.
Изд-во «Гэотар-медиа»,
2008 год, 632 страницы, переплет

Во втором издании «Атласа онкологических операций», значительно переработанном и дополненном, изложены методические и технические аспекты наиболее распространенных в онкологической практике злокачественных опухолей. Авторы включили в него разделы, посвященные оперативным вмешательствам при раке желудка, легкого, молочной железы, шейки и тела матки, пищевода, органов билиопанкреатодуоденальной зоны, опухолях головы и шеи, опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы и печени. Проблема оперативной техники освещена с позиций увеличивающегося научно-технического потенциала. Атлас прекрасно иллюстрирован.

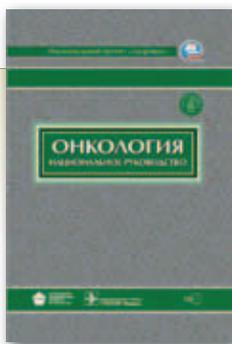


Цена: 1100 рублей
(без учета доставки)

Онкология: клинические рекомендации. 2-е издание

Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой.
Изд-во «Гэотар-медиа», 2009 год,
928 страниц, обложка

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным онкологическим заболеваниям, подготовленные Ассоциацией онкологов России. Клинические рекомендации описывают действия врача при диагностике, лечении, профилактике и реабилитации. Соблюдение международной методологии в подготовке данных клинических рекомендаций гарантирует их современность, достоверность, обобщение лучшего мирового опыта и знаний, применимость на практике.



Цена: 2100 рублей
(без учета доставки)

Онкология: национальное руководство + CD

Под ред. В.И. Чиссова. Изд-во «Гэотар-медиа»,
2008 год, 1072 страницы, переплет

Национальное руководство по онкологии содержит современную и актуальную информацию по диагностике и лечению основных онкологических синдромов и заболеваний (опухолей головы и шеи, органов грудной и брюшной полостей, женских половых органов, органов мочевыводящей системы, костей и мягких тканей, крови). Самостоятельные разделы посвящены применяемым в онкологии диагностическим и лечебным методам. Приложение к руководству на компакт-диске включает информационные материалы для пациентов, рефераты кокрановских систематических обзоров по онкологии, планы ведения больных, атлас цветных иллюстраций.



Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Нейроэндокринные опухоли: руководство

Под ред. В.Б. Симоненко, П.А. Дулина,
М.А. Маканина. Изд-во «Гэотар-медиа»,
2010 год, 240 страниц, переплет

Руководство содержит современные представления о клинических проявлениях, диагностике и методах лечения нейроэндокринных опухолей. Подробно проанализирована диагностическая эффективность различных методов исследования. В книге получили широкое освещение современные представления о природе новообразований нейроэндокринной системы и патогенезе заболевания. Представлены современные классификации нейроэндокринных опухолей. В книге описаны появившиеся в последние годы новые возможности постановки более точного диагноза и современные эффективные средства лечения.



Цена: 350 рублей
(без учета доставки)

Справочник по онкологии

Под ред. Д. Кэсиди, Д. Бисета,
Р.А.Дж. Спенса, М. Пэйна. Перевод с англ.
В.Ю. Халатова, В.А. Горбуновой.
Изд-во «Гэотар-медиа»,
2010 год, 512 страниц, переплет

«Справочник по онкологии» представляет собой руководство по практическому лечению больных в клинических ситуациях, с которыми врачи сталкиваются каждый день. Включает в себя как теоретические основы онкологии, так и диагностику, методы исследования, лечения и вопросы паллиативной медицины, актуальные при ведении онкологических больных. Расширенный раздел, посвященный неотложным состояниям в онкологии, содержит практические советы по ведению тяжелобольных.



Цена: 1350 руб.
(без учета доставки)

Противоопухолевая химиотерапия

Под ред. Р.Т. Скила. Перевод с англ.
В.С. Покровского / Под ред. С.В. Орлова.
Изд-во «Гэотар-Медиа», 2011 год,
1032 страницы, переплет

В руководстве изложены теоретические основы онкологии, а также клинические рекомендации по лекарственной терапии, профилактике и лечению возможных осложнений у больных раком. Удобная структура издания значительно облегчает поиск клинически значимой информации. Благодаря этому книгу можно использовать и на «рабочем месте» врача – прямо у постели больного.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Теперь вы можете оформить подписку в редакции по льготной цене.

Редакционная подписка – это:

- подписка с любого номера
(после оплаты счета вы будете получать журнал с ближайшего номера)
- доставка журнала заказной бандеролью
- лучшая цена (по сравнению с ценой в каталоге «Роспечать»)
- обратная связь с редакцией (вы всегда можете узнать о сроках выхода, доставке и пр., а также оставить свои пожелания относительно содержания журнала)

Чтобы оформить подписку, достаточно оплатить данный счет или позвонить по телефону (495) 234-07-34 доб. 195 и заказать счет по факсу или электронной почте.

ВНИМАНИЕ!!!! В платежном поручении в графе «Назначение платежа» **ОБЯЗАТЕЛЬНО** указывайте точный почтовый адрес для доставки журнала!

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713716953 КПП 771301001	Сч. №	40702810487810000500
Получатель ООО «Медфорум-Медиа»		
Банк получателя ОАО АКБ «РОСБАНК»	БИК Сч. №	044552272 30101810200000000272

СЧЕТ № 2-ОГ от «__» _____ 2011 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия в онкологии и гематологии»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС).					–
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия

(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)



Кселода® – высокоэффективный таблетированный препарат для лечения рака толстой кишки¹⁻⁴ и желудка⁵, позволяющий пациентам сохранять привычный образ жизни⁶

- ◎ Эффективность Кселоды® подтверждена в клинической практике у более 1 миллиона больных⁷
- ◎ Применение Кселоды® вместо 5-ФУ позволяет сократить расходы на лечение одного пациента на 20%⁸
- ◎ 8 из 10 пациентов предпочитают Кселоду® внутривенным инъекциям^{9,10}



1. Cassidy et al. ASCO GI 2010 (abst)
2. Cassidy et al. J Clin Oncol 2008;26:2006-12
3. Rothenberg et al. Ann Oncol 2008;19:1720-6
4. Twelves et al. N Engl J Med 2005;352:2696-704
5. Cunningham D, et al N Engl J Med 2008; 358: 36-46
6. Segalla et al. Clin Colorectal Cancer 2008;7:126-33
7. PSUR Summary Building report № 1030824
8. Тихомирова А.В., Ягудина Р., Фармакоэкономика 2010; 2: 22-27
9. Liu G et al. J Clin Oncol 1997; 15: 110-115
10. Twelves et al. Ann Oncol 2006; 17: 239-45

Инструкция по медицинскому применению препарата (в сокращении). Показания: *Рак молочной железы:* Комбинированная терапия с доцетакселом местно-распространенного или метастатического рака молочной железы при неэффективности химиотерапии, включающей препарат антрациклинового ряда. Монотерапия местно-распространенного или метастатического рака молочной железы резистентного к химиотерапии таксанами или препаратами антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к ним. *Колоректальный рак:* Адьювантная терапия рака толстой кишки III стадии после хирургического лечения. Терапия метастатического колоректального рака. *Рак желудка:* Терапия первой линии распространенного рака желудка. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к капецитабину или любым другим компонентам препарата. Гиперчувствительность к фторурацилу или при зарегистрированных случаях развития неожиданных или тяжелых побочных реакций на лечение производными фторпиримидина в анамнезе. Установленный дефицит ДПД (дигидропиримидиндегидрогеназы), как и для других фторпиримидинов. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс

креатинина ниже 30 мл/мин). Исходное содержание нейтрофилов <1,5 x 10⁹/л и/или тромбоцитов <100 x 10⁹/л. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **С осторожностью:** При ИБС, почечной недостаточности средней степени тяжести или печеночной недостаточности, возрасте старше 60 лет, одновременном применении с пероральными антикоагулянтами кумаринового ряда, наследственном дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции. **Побочное действие:** Следующие нежелательные реакции возникли у ≥10% пациентов: *Со стороны обмена веществ:* анорексия. *Со стороны системы пищеварения:* диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе. *Со стороны кожных покровов:* ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит. *Прочие:* повышенная утомляемость, повышенная сонливость. Подробная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению. РУ П/Н:016022/01

Кселода®
капецитабин

Эффективная химиотерапия
для полноценной жизни

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru



АЛИМТА®
пеметрексед

СТРАТЕГИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ НА УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ

АЛИМТА® + ЦИСПЛАТИН В ЛЕЧЕНИИ НЕПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО:

- Увеличение общей выживаемости у пациентов с аденокарциномой **более 1 года в 1-й линии терапии***
- Снижение гематологической токсичности в среднем **в 2 раза по сравнению со стандартными платиносодержащими схемами***

* Scagliotti G.V., et al. J Clin Oncol 2008; 26:3543-3551.

Торговое название препарата: АЛИМТА™

Международное непатентованное название (МНН): пеметрексед

Показания к применению

- Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого (аденокарцинома, крупноклеточный рак).
- Злокачественная мезотелиома плевры.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пеметрекседу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
Беременность, лактация.

Способ применения и дозы

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого

(аденокарцинома, крупноклеточный рак), злокачественная мезотелиома плевры

Первая линия терапии. Комбинированное лечение с цисплатином:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА™ – 500 мг/м² в первый день каждого 21-дневного цикла.

Цисплатин вводится в дозе 75 мг/м² на фоне гидратации приблизительно через 30 мин после введения препарата АЛИМТА™ в первый день каждого 21-дневного цикла.

Местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный неплоскоклеточный рак легкого

(аденокарцинома, крупноклеточный рак)

Вторая линия терапии. Монотерапия:

Рекомендованная доза препарата АЛИМТА™ – 500 мг/м² в первый день каждого 21-дневного цикла.

Особые указания

Пеметрексед может угнетать функцию костного мозга, что проявляется нейтропенией, тромбоцитопенией и анемией; обычно миелосупрессия является дозозимитирующей токсичностью. Перед каждым введением пеметрекседа необходимо проводить общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов. Для оценки функции почек и печени необходимо периодически проводить биохимический анализ крови. Перед началом применения препарата абсолютное количество нейтрофилов должно составлять ≥ 1500 в мкл, тромбоцитов ≥ 100000 в мкл. Назначение фолиевой кислоты и витамина В12 снижает токсичность пеметрекседа и необходимость reductions дозы при гематологической и негематологической токсичности 3/4 степени. Больным с клиническими проявлениями асцита и плеврита необходимо дренирование выпота перед началом применения пеметрекседа, так как влияние этих состояний на действие пеметрекседа не известно.

Побочное действие

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при монотерапии пеметрекседом с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($< 1\%$ и $\geq 0.1\%$), редко ($\leq 0.1\%$).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия; часто – тромбоцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, повышение уровня АЛТ и АСТ; часто – запоры, боль в животе.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сыпь/шелушение; часто – кожный зуд, алоpecia; нечасто – мультиформная эритема.

Со стороны периферической нервной системы: часто – сенсорная или моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто – повышение уровня креатинина.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: редко – суправентрикулярная тахикардия.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – лихорадка, фебрильная нейтропения, аллергические реакции и присоединение вторичных инфекций без нейтропении.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении комбинации пеметрекседа и цисплатина с добавлением фолиевой кислоты и витамина В12, изложены ниже в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$), нечасто ($< 1\%$ и $\geq 0.1\%$), редко ($\leq 0.1\%$).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, нейтропения, анемия; тромбоцитопения.

Со стороны органов пищеварения: очень часто – тошнота, рвота, анорексия, стоматит/фарингит, диарея, запор; часто – диспепсия, повышение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – сыпь/шелушение, алоpecia.

Со стороны периферической нервной системы: очень часто – сенсорная нейропатия, часто – нарушение вкуса; нечасто – моторная нейропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто – повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина; часто – почечная недостаточность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – аритмия.

Со стороны органов дыхания: часто – боли в грудной клетке.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость; часто – конъюнктивит, обезвоживание, фебрильная нейтропения, инфекция, повышение температуры, крапивница.

Постмаркетинговые данные:

Со стороны органов дыхания: редко – интерстициальные пневмониты.

Со стороны органов пищеварения: редко – колиты.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий по 500 мг во флаконе.

По одному флакону с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения

Список Б. При температуре 15-25°C в местах, недоступных для детей.

Приготовленный раствор: при температуре 2-8°C или 15-25°C не более 24 часа.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Lilly МедИнфо: медицинская/научная информация для врачей по препаратам Eli Lilly, e-mail: medinfo_ru@lilly.com, тел.: +7 (495) 258 5001 доб.275
ONC-PM-181-240910

На правах рекламы

Эли Лилли Восток С.А.

123317, Москва, Пресненская набережная, 10

Тел.: +7 (495) 258 50 01, факс +7 (495) 258 50 05

Lilly