

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, гематологии и радиологии

№ 2
апрель 2006

Моноклональные антитела
в лечении рака молочной железы

Внутриполостная иммунотерапия
опухолевых серозитов

Вторая линия химиотерапии
мелкоклеточного рака легкого

ТЕМА НОМЕРА: цитокины

Первый антиангиогенный препарат —
клинически доказанное увеличение выживаемости

ОСТАНОВИ
АНГИОГЕНЕЗ

ПРОДЛИ
ЖИЗНЬ



При применении в первой линии
терапии метастатического
колоректального рака

Авастин® достоверно увеличивает
общую выживаемость¹

30% Увеличение медианы общей выживаемости
в комбинации с режимом IFL по сравнению
с применением только режима IFL
(20,3 vs 15,6 мес., $P < 0,001$)

Авастин® достоверно увеличивает
выживаемость без прогрессирования
заболевания¹

71% Увеличение медианы выживаемости без
прогрессирования заболевания в
комбинации с режимом IFL по сравнению
с применением только режима IFL (10,6 vs
6,2 мес., $P < 0,001$)

Авастин® целенаправленно действует
на VEGF, блокируя опухолевый
ангиогенез²

Авастин® – рекомбинантные гуманизированные
моноклональные антитела, которые связываются
с VEGF* и ингибируют его активность

1. Hurwitz H et al. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-2342.

2. Avastin Summary of Product Characteristics (SPC).

* VEGF- сосудистый эндотелиальный фактор роста,
ключевой медиатор ангиогенеза





Издательский дом «МЕДФОРУМ» и редакция журнала «Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии» поздравляют академика **Михаила Ивановича ДАВЫДОВА** с избранием на пост Президента Российской академии медицинских наук.

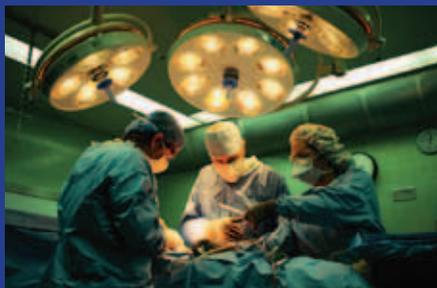
М.И. Давыдов – директор НИИ клинической онкологии РОНЦ (1993), директор ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина (2001), руководитель проекта технического переоснащения Центра; заслуженный деятель науки Российской Федерации (1997), лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники (2001), кавалер Ордена Почета (2002). Михаил Иванович – член Международной коллегии хирургов, Американского и Европейского хирургических обществ, член правления Московского Онкологического общества. Учитывая значительный вклад М.И.Давыдова в отечественную онкологию и хирургию, широкий спектр и фундаментальный характер проводимых им исследований, его высочайший профессиональный уровень хирургии, М.И.Давыдов был избран действительным членом РАН по специальности «Физиология, онкология» (2003) и действительным членом (академиком) РАМН по специальности «Онкология» (2004).

Желаем ВАМ дальнейших успехов, здоровья и исполнения всех возложенных на ВАС надежд и стремлений, сил и бодрости.

*С уважением
и наилучшими пожеланиями*

*Редакция журнала
«Эффективная
фармакотерапия
в онкологии, гематологии
и радиологии»*

Миссия журнала: Создание такого издания, которое бы способствовало своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня: государственная политика, экономика, менеджмент в области онкологии и гематологии

В центре внимания данной рубрики издания - профилактика, диагностика и лечение онкологических заболеваний. Поддержка федеральных программ по онкологии, создание благоприятных условий для уменьшения онкологической заболеваемости в России, анализ структуры и причин запущенности и смертности от онкологических и гематологических заболеваний, социально-экономические и медицинские проблемы, адекватная лекарственная, паллиативная, симптоматическая помощь.

В рамках этой рубрики будут опубликованы информационные материалы и интервью с депутатами Думы, представителями МЗ и СР РФ, руководителями управлений здравоохранения, директорами НИИ, руководителями профессиональных и общественных ассоциаций, главными онкологами федеральных округов и т.д.

- Федеральные программы в области профилактики и лечения онкологических и гематологических заболеваний.
- Здравоохранение регионов: социально-экономические ориентиры в области онкологии, гематологии и радиологии в регионах России.
- Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости (по России, регионам) в сфере онкологии, гематологии и радиологии (по выбранной нозологии).
- Маркетинговый обзор применения лекарственных средств в области онкологии, гематологии и радиологии (по группам, производителям), статистика производства и потребления.
- Профилактика онкологических и гематологических заболеваний и качество жизни наблюдаемых пациентов.
- Медицинское страхование в данной сфере.

Основные рубрики журнала ЭФ:

Здравоохранение сегодня
Фармакоэкономика
Эффективная фармакотерапия
Доказательная медицина
Качественная клиническая практика

Непрерывное образование врачей
Наука
Компании и их продукция
Социальная ответственность бизнеса
Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (8500 экз.)

Бесплатное распространение издания по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям, прямая адресная доставка лечащим врачам (Москва, Санкт-Петербург), с 2006 года - в Екатеринбурге, Ростове, Новосибирске, с использованием БД редакции и технологий call центров, раздача издания врачам и медицинским специалистам в обмен на заполненную анкету на всех специализированных медицинских мероприятиях.

Со второго полугодия 2006 года включение в подписные каталоги: подписка на почте во всех субъектах РФ, через подписные агентства: Роспечать, Пресса России, Объединенный каталог, альтернативные и региональные агентства.

Специализированное распространение:

- Управления здравоохранения регионов России
- Главные онкологи, гематологи и радиологи – 7 федеральных округов
- Главные онкологи, гематологи и радиологи – 78 субъектов РФ
- "Реестр врачей онкологов, гематологов и радиологов России"
- ЛПУ (онкологические и гематологические отделения)
- Онкологические клинические больницы
- Онкологические диспансеры
- Поликлинические онкологические отделения
- Гематологические центры
- Хосписы
- Гематологические отделения (взрослые и детские)
- Рентген-радиологические институты, отделения.
- Страховые медицинские компании и их клиенты (ЛПУ)
- В рамках программы "Непрерывное образование врачей" (медицинские вузы: кафедры онкологии, гематологии и радиологии, курсы повышения квалификации врачей-онкологов)
- Научно-исследовательские онкологические институты, их филиалы

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА:

1. Современные диагностические алгоритмы основных онкологических патологий, целесообразность приоритетных и последовательных направлений: ультразвукового метода, МТР, КТ;
2. Экспериментальные модели канцерогенеза.
3. Стандарты лекарственной терапии при основных онкологических патологиях и при редких опухолях:
 - злокачественные новообразования органов пищеварения (пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, тонкого и толстого кишечника);
 - злокачественные заболевания органов дыхания и грудной клетки (гортани, бронхов и легких);
 - злокачественные заболевания молочной железы;
 - злокачественные заболевания мезотелиальных, мягких тканей, костей и суставных хрящей конечностей;
 - злокачественные заболевания женских половых органов (матки, шейки матки, яичников);
 - злокачественные заболевания мужских половых органов (полового члена, предстательной железы, яичка);
 - злокачественные заболевания органов мочевых путей (почек, мочеточника, мочевого пузыря);
 - злокачественные заболевания лимфоидной, кровеносной и родственной им тканей (болезнь Ходжкина, диффузная неходжкинская лимфома, грибовидный микоз, болезнь Сезари, множественная миелома, лимфоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз);
 - коррекция гематологических и соматических нарушений после цитостатической терапии.
4. Актуальные вопросы современной онкохирургии (диагностика, фармакотерапия, хирургия, лучевое лечение, современные факторы прогноза, профилактика).
5. Перспективы хирургических технологий в онкологии.
6. Детская онкология и гематология.
7. Современная гематология – фармакологический аспект.
8. Паллиативная и симптоматическая терапия в онкологической практике.

График выхода журнала в 2006 году

- №1 Февраль 2006** - к Международной конференции "Профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением".
- №2 Апрель 2006** - к Конгрессу "Человек и лекарство".
- №3 Июнь 2006** - к XIX Европейской конференции EMSOS по опухолям костей и мягких тканей.
- №4 Сентябрь 2006** - к Съезду онкологов (Баку).
- №5 Ноябрь 2006** - к X Всероссийской онкологической конференции.



Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В онкологии, гематологии и радиологии

Редакция журнала:

руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinprof@webmed.ru)

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: redaktor@webmed.ru)

научный редактор **Е. Приходько**
(e-mail: oncogen@webmed.ru)

выпускающий редактор **О. Дмитриева**
(e-mail: editor@webmed.ru)

корректор **Н. Анашкина**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **О. Никанкин**

набор **Е. Виноградова**

директор по рекламе **В. Дмитриев**
(e-mail: reklama@webmed.ru)

подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

менеджер по организации конференций **Н. Моисеева**

Редакционный совет:

В.А. Горбунова (Москва)

В.В. Дворниченко (Иркутск)

А.И. Карачунский (Москва)

А.Г. Кедрова (Москва)

С. В. Козлов (Самара)

В.И. Невожай (Владивосток)

М.Р. Личиницер (Москва)

Н.И. Переводчикова (Москва)

И.В. Поддубная (Москва)

Ю.С. Сидоренко (Ростов- на- Дону)

С.А. Тюляндин (Москва)

Р. Ш.Хасанов (Казань)

В.Б.Шаманский (Екатеринбург)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, 5 этаж
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции
Свидетельство о регистрации средства массовой информа-
ции ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№2 Апрель 2006

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: цитокины

К.Н. Мелкова, С.Г. Пушкарева, Н.В. Горбунова, Г.П. Фролов
Цитокины в широкой клинической практике: чем уже, тем лучше **6**

стандарты лечения

S. Rueckert, I. Ruehl, S. Kahlert, G. Konecny, M. Untch
Моноклональные антитела в лечении рака молочной железы: Трастузумаб **14**

онкогинекология

А.Г. Кедрова
Возможности консолидирующей терапии в лечении распространенного рака яичников **26**

клинические исследования

А.И.Воробьев, Т.Н.Моисеева, Н.Г. Габеева, Д.В. Харизишвили, Н.Г. Чернова, И.А.Воробьев
Результаты клинического исследования российского рекомбинантного гранулоцитарного колониес-
тимулирующего фактора Лейкостим® **30**

З.Г.Кадагидзе, О.В.Короткова, Т.Н.Заботина, Ли Дапенг
Влияние Канглайта на иммунологические показатели онкологических больных **36**

клиническая иммунология

К.С. Титов, М.В. Киселевский, Л.В. Демидов, Е.А. Черемушкин И.Ж. Шубина, Л.М. Родионова, И.Н. Михайлова
Внутриполостная иммунотерапия опухолевых серозитов с использованием
аллогенных лимфокин активированных киллеров **42**

рак легкого

В.А. Горбунова, А.Е. Кузьминов, Н.Ф. Орел
Новый отечественный противоопухолевый препарат Араноза **46**

гематология

«80 лет не возраст: проблемы гематологии и трансфузиологии».
Интервью с зам.директора Гематологического научного центра РАМН, профессором В.М. Городецким **50**

форум (конференции, выставки, семинары)

Госдума РФ: «Совершенствование онкологической помощи в России» **54**

Российско-американская конференция
«Профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением» **56**

летопись медицины

Е.Л. Калгут
Эпидемия рака **58**

Женщины с асимметрией груди чаще заболевают раком

Рак груди чаще развивается у женщин с асимметричными молочными железами, сообщает журнал *Breast Cancer Research*. Ученые из Ливерпульского университета проанализировали маммограммы (рентгеновские снимки молочных желез) 252 женщин, которые на момент исследования были здоровы, но впоследствии заболели раком груди. Для сравнения были проанализированы маммограммы 252 здоровых женщин, которым проводились исследования в те же периоды времени. В ходе исследования ученые под руководством Дианы Скотт (Diane Scutt) сравнили, измерили и подсчитали разницу в объеме между правой и левой молочными железами у женщин. При проведении расчетов учитывались известные факторы риска заболевания, в частности наследственная отягощенность по раку молочной железы. Результаты исследования показали, что женщины с асимметрией молочных желез чаще заболевали раком груди, а при увеличении степени асимметрии риск развития злокачественной опухоли пропорционально возрастал. В случае, если разница в объемах правой и левой груди составляла 100 мл, то вероятность последующего развития рака груди возрастала в 1,5 раза; при разнице в объемах груди в 200 мл – вероятность рака возрастала в 2 раза и т.д.

Средний объем груди у женщин, данные которых были проанализированы в ходе исследования, составил 500 мл, то есть асимметрия в 100 мл является достаточно большой, заявила Скотт в интервью ВВС. По ее словам, различная степень асимметрии груди имела практически у всех женщин, и лишь у одной участницы исследования молочные железы были идеально симметричными. В целом, у большинства женщин левая грудь была немного больше правой.

Взаимосвязь между асимметрией груди и раком не совсем ясна, однако авторы исследования предположили, что в ее основе могут лежать гормональные факторы. В частности, симметрия молочных желез может нарушаться под действием половых гормонов, в частности эстрогенов, которые также играют важную роль в развитии рака молочной железы.

Большинство онкологов считают, что сама по себе асимметрия груди не может являться фактором риска злокачественной опухоли. Существует множество других факторов, в большей степени влияющих на вероятность развития рака, в частности, отягощенная наследственность по женской линии, то есть рак груди у мамы или бабушки.

Омега-3 и Омега-6 – незаменимые жирные кислоты, участвующие в поддержании здоровья человека

В лабораторном исследовании в институте Патерсона (Paterson Institute at the Christie Hospital) в Манчестере было обнаружено, что омега-3 могут блокировать распространение раковых клеток. Организм не может сам синтезировать омега-3 и омега-6 кислоты, поэтому важно учитывать их потребление с пищей. Источниками омега-3 кислот являются рыба и некоторые масла, такие как канола и льняное. Сырые орехи и семечки содержат омега-6 кислоты. Поскольку омега-3 и омега-6 кислоты действуют заодно, важно поддерживать баланс их потребления. Омега-6 кислоты, которые обнаруживаются в маслах,

получаемых из овощей, в орехах и семенах, увеличивают распространение опухолевых клеток в костный мозг. Этот процесс блокируется омега-3 жирными кислотами, находящимися в жирных сортах рыбы. Необходимо потреблять в два раза больше омега-3 кислот, чем омега-6. Потребление пищи, в которой сбалансировано содержание омега-3 и омега-6 кислот, может помочь в удержании рака в пределах простаты, когда болезнь может быть более легко и успешно пролечена хирургическим путем или лучевой терапией.

Рак простаты – третий по частоте рак у мужчин в мире. Каждый год выявляют 543000 случаев этого заболевания.

Грипп и острый лимфобластный лейкоз у детей

Британские ученые предположили, что грипп может стать провоцирующим фактором в заболевании острым лимфобластным лейкозом у детей. В частности, в Великобритании заболеваемость лейкозом возрастала в 1976 и 1990 годах, когда накануне наблюдались сильные эпидемии гриппа.

Проанализировав частоту встречаемости острого лимфобластного лейкоза у детей, британские ученые обнаружили, что после эпидемий гриппа резко возрастает частота этой формы рака крови.

Доктор Mary E. Kroll и её коллеги из Оксфордского университета считают, этот факт свидетельствует о том, что инфекции могут играть роль “спускового крючка” в возникновении лейкозов у детей.

Источник: Медафарм

Сравнительная характеристика одноствольных и двухствольных колостом

На основании анализа хирургического лечения 468 больных с кишечными стомами авторами были выявлены преимущества операций, направленных на закрытие двухствольных колостом (раздельных и петлевых), по сравнению с одноствольными, что доказано сравнением этих вмешательств по числу послеоперационных осложнений, послеоперационному койко-дню и летальности. Д.В. Сафоновым и Н. И. Богомоловым предложен способ оперативного лечения кишечных стом, позволяющий предотвратить развитие перитонита в случае возникновения несостоятельности швов анастомоза.

У женщин, перенесших рак молочной железы, повышается риск других злокачественных заболеваний

Мellekmjaer и соавт. проанализировали популяционные раковые регистры за период с 1943 по 2000 гг., включавшие сведения о 525 женщинах, у которых был диагностирован рак молочной железы с последующим развитием рака другой локализации. Ученые выяснили, что риск последующих злокачественных новообразований после рака молочной железы возрастает на 25%. Так, у женщин регистрировали рак желудка, толстой и прямой кишки, легких, саркому мягких тканей, меланому и другие заболевания. Так, риск рака толстой кишки после перенесенного рака молочной железы возрастал на 22%, а саркомы мягких тканей – на 125%.

Содержание акриламида в пище не влияет на развитие колоректального рака у женщин

Авторы изучили данные 504 случаев развития рака толстого кишечника и 237 случаев развития рака прямой кишки. На основании полученных результатов они делают вывод, что не выявлено связи между потреблением с пищей акриламида, содержащегося в кофе, жареном картофеле и других хлебобулочных изделиях и риском развития колоректального рака у женщин.

Пожилая женщина с очень редкой формой рака, карциномой гортаноглотки, была излечена японскими врачами

Мелкоклеточная карцинома, или эпителиальный рак, гортаноглотки (нижнего отдела глотки) относится к очень редким заболеваниям. За последние десятилетия было описано лишь несколько подобных случаев. Японский врач М.Сано и его коллеги из Токийского Медицинского университета столкнулись с одним из таких редких случаев. Для лечения 67-летней пациентки они использовали химиотерапию, для чего применяли карбоплатин (CBDCA) и этопозид (VP-16). Эти препараты вводились больной по той же схеме, которая применяется при мелкоклеточной карциноме лёгкого. Такое лечение оказалось очень продуктивным, эффективность его оказалась не меньшей, чем при лёгочном раке. Можно считать, что теперь существует хороший метод борьбы с мелкоклеточной карциномой гортаноглотки, пишут авторы на страницах журнала *Auris, nasus, larynx*.

Источник: *Vertigo.ru*

Влияние витамина Д на риск развития колоректального рака

Данные, полученные в прошлогодних исследованиях, подтверждают теорию, что высокий уровень содержания витамина Д снижает риск развития КРР. Более того, ежедневный прием с пищей 200–400 МЕ витамина может оказаться недостаточным, и защита может быть достигнута с более высокими показателями витамина Д, связанными с воздействием солнечного света. В заключении автор отмечает, что проведенные исследования добавили информацию о потенциальной роли витамина Д в риске развития КРР.

Источник: Edward Giovannucci (*Current Opinion in Gastroenterology*, 1, 2006)

Профилактика колоректального рака

Внедавно опубликованной статье рассматривается действие различных препаратов, применяемых с целью профилактики колоректального рака (КРР), в том числе урсодезоксихолевой кислоты. В экспериментах на различных моделях животных и в клинических исследованиях с участием больных, страдающих неспецифическим язвенным колитом, и пациентов, перенесших резекцию аденоматозных полипов, урсодезоксихолевая кислота зарекомендовала себя как эффективный препарат для предотвращения развития дисплазии, аденом и КРР.

Источник: *Российский журнал гастроэнтерологии*

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ), призванная уменьшить степень стеноза желчевыводящих путей у пациентов с нерезектабельным раком, улучшает качество жизни и увеличивает продолжительность времени выживаемости, сообщают авторы недавно проведенного в Германии проспективного исследования. 32 пациента были разделены на 2 равные группы, которым проводилось эндопротезирование и эндопротезирование + ФДТ, соответственно. На основании полученных результатов авторы делают заключение, что комбинация ФДТ и радиотерапии может значительно улучшить результаты лечения и продлить в будущем время выживаемости данной категории пациентов.

Влияние диеты на риск рака кишечника

Вeresford SA и соавторы изучали влияние диеты с низким потреблением жиров у женщин в постменопаузе в рамках исследования Women's Health Initiative Dietary Modification Trial, в котором наблюдались 48 835 женщин в возрасте 50–79 лет в 40 центрах на территории США. Все участницы были рандомизированы на группы, придерживающихся диеты с низким потреблением жиров (19 541 женщина, 40%) и группу сравнения (29 294, 60%). Конечной точкой исследования явился риск колоректального рака. На протяжении периода наблюдения (8 лет) зарегистрировано 480 случаев инвазивного колоректального рака. В основной группе количество потребления жира снизилось на 10,7%, и к 8-му году исследования сохранялось на уровне 8,1%. Диета в основном состояла из овощей, фруктов и зерновых. Однако, несмотря на образ питания, статистически значимых различий в риске инвазивного колоректального рака выявлено не было. Так, в основной группе число заболевших женщин составило 201 (0,13% в год), а в контрольной – 279 (0,12%), относительный риск составил 1,08 (95% доверительный интервал, 0,90–1,29). Результаты вторичного анализа позволили заподозрить влияние приема аспирина и эстрогеновых препаратов.

Источник: *Климакс.ру*

Три этиологических фактора развития рака желудка

Врезультате эпидемиологических исследований определены три этиологических фактора развития рака желудка: повреждающие факторы внешней среды, генетические нарушения, инфекция *Helicobacter pylori*. Ярославские авторы в 1994–2002 гг. обследовали 358 пациентов с предопухоловой патологией, раком желудка и контрольную группу. Установлено, что фоновым заболеванием при раннем раке желудка был хронический гастрит, в 91% случаев ассоциированный с *Helicobacter pylori*. Ранний рак желудка в 86% наблюдений находился в зонах кишечной метаплазии (тонко- и толстокишечной), в 81% – локализовался в очагах тяжелой дисплазии. После эрадикационной терапии (Ультоп, Фромиллид, Хинкоцин) динамические эндоскопические и морфологические исследования в течение 2–4 лет показали уменьшение размеров очагов кишечной метаплазии у 25 *H. pylori* – отрицательных пациентов. Эрадикационная терапия показана пациентам не только с атрофическим гастритом, но и с кишечной метаплазией желудочного эпителия.

Цитокины в широкой клинической практике: чем уже, тем лучше

К.Н. МЕЛКОВА
С.Г. ПУШКАРЕВА
Н.В. ГОРБУНОВА
Г.П. ФРОЛОВ
ГНЦ-Институт
биофизики, Москва

По мере изучения многообразия свойств идентифицированных и клонированных к настоящему времени цитокинов, их применение в клинической практике становится все более актуальным. Появилась тенденция использования для лечения больных цитокинов, основной эффект которых достаточно узок и предсказуем. Сужаются и показания для использования некоторых препаратов.

Цитокины – большая семья растворимых межклеточных пептидов, которые продуцируются практически всеми клетками организма и включают наряду с другими группу «гормонов иммунного ответа» – или интерлейкинов (ИЛ) и группу т. н. «гемопоэтических ростовых факторов» (ГРФ). К концу 2001 г. были описаны 25 видов ИЛ и некоторые ГРФ: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор – ГМ-КСФ, макрофагальный фактор роста – М-КСФ, эритропоэтин – ЭПО, тромбopoэтин – ТПО, фактор, стимулирующий стволовую кроветворную клетку SCF (1).

По мнению авторов множества работ и публикаций, посвященных изучению цитокинов, к настоящему времени об их биологии, механизмах действия и взаимодействия мы знаем чрезвычайно мало. Например, термин «гемопоэтические ростовые факторы» очень односторонне характеризует эти биологические агенты. Он возник в связи с первым обнаружением одного из свойств этих цитокинов. Впоследствии оказалось, что кроме чрезвычайно важной роли стимуляторов роста гемопоэтических клеток, их дифференцировки и активности, эти молекулы жизненно

необходимы для правильного функционирования ЦНС, кардио-респираторной системы, алиментарного тракта и печени, костной репарации, метаболизма липидов, эмбриогенеза и сохранения беременности. С другой стороны, молекулы, которые описаны как факторы роста для других тканей и систем (в т. ч. интерлейкины), в некоторых обстоятельствах играют важную роль в гемопоэзе и т. д.

Все известные к настоящему времени цитокины обладают свойством плеотропности, т. е. влияют на многие органы и системы человека. Кроме того, эти биологические агенты работают в сложном взаимодействии между собой и настолько способны перекрывать функции друг друга, что полное исчезновение одного из них может не отразиться на функционировании организма. С другой стороны, для получения какого-либо конкретного, определенного эффекта необходимо взаимодействие нескольких цитокинов. Например, для правильного развития и поддержания функции каждой клеточной линии гемопоэза необходимы цитокины двух и более видов.

Несомненно, что и гемопоэз и иммунокомпетентность зависят от баланса между оказываемыми на них стимулирующими и ингибирующими воздействиями. И, как оказывается, в структуру многих ростовых факторов и интерлейкинов входит фрагмент, функция которого – ослабление эффективности фактора.

В практической гематологии и онкологии идентификация и клонирование ГРФ и ИЛ произвели революцию. И, тем не менее, из-за недостаточной изученности многообразия механизмов воздействия этих биологически активных молекул на организм человека, лишь немногие цитокины получили официальное разрешение на исполь-

зование в клинической практике. До сих пор большинство клонированных цитокинов применяется только в научно-исследовательских учреждениях в рамках клинических исследований.

В России официально разрешено клиническое применение интерлейкинов двух видов:

- ИЛ-1-бета (Беталейкин, производство ГНИИ ОЧБ, Россия),
- ИЛ-2 (Пролейкин, производство фирмы Кайрон, Голландия; Ронколейкин, производство фирмы Биотех, Россия) и
- гемопоэтических ростовых факторов трех видов:
 - Г-КСФ (Нейпоген – Filgrastim, производство Foffmann-La Roche; Граноцит – Lenograstim, производство Aventis Pharma),
 - ГМ-КСФ (Лейкомакс – Molgramostin, производство Novartis Pharma),
 - ЭПО (Рекормон – эпоэтин бета, производство Foffmann-La Roche; Эпрекс, эпоэтин альфа, производство Cilag; Эритростим – эпоэтин бета, производство НПО Микроген, Россия).

Коротко остановимся на свойствах цитокинов, разрешенных к клиническому применению в России.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) является сложным, влияющим на функцию очень многих клеток цитокином, включает двух агонистов (IL-1-alpha и IL-1-beta), два рецептора (биологически активный IL-1-RI и инертный IL-1-RII) и специфический рецептор антагонист IL-1-Ra. Баланс между IL-1 и IL-1-Ra в тканях играет важную роль в определении тяжести течения многих болезней. Продуцируется главным образом макрофагами и моноцитами (1).

ИЛ-1 является медиатором воспаления (наряду с ТНФ и другими цито-

кинами). Увеличение его продукции отмечено у пациентов с инфекциями (вирусной, бактериальной, грибковой, паразитарной), опухолями (солитарными и гемобластоzy), аутоиммунными заболеваниями и болезнью Альцгеймера, после травмы и хирургического вмешательства, инфаркта миокарда, острого панкреатита и т.д.(2).

Представления о противоопухолевой активности этого цитокина несколько противоречивы. С одной стороны, он вызывает микроваскулярные поражения, приводящие к некрозу опухоли (3), с другой стороны, его активация может вызывать образование каскада вторичных протуморогенных факторов – стимуляторов опухолевой пролиферации, ангиогенеза и опухолевой инвазии (4). В литературе приводятся данные, свидетельствующие, что использование небольших доз ИЛ-1 в сочетании с химиотерапией (ХТ) увеличивает ее противоопухолевый потенциал при солидных опухолях (5). С другой стороны, имеются данные о том, что при применении ХТ в сочетании с ИЛ-1 увеличивается поздняя, не связанная с прогрессией опухоли летальность (6). При остром нелимфобластном лейкозе ИЛ-1 β и ГМ-КСФ, по-видимому, являются ключевыми цитокинами, осуществляющими аутокринную регуляцию роста лейкозного клона, при этом роль основного индуктора отводится ИЛ-1 (7). При множественной миеломе (ММ) рекомбинантный ИЛ-1 α стимулирует клетки опухоли к продукции ИЛ-6, который, в свою очередь, поддерживает пролиферацию клеток миеломы. Интерлейкин-1 β также обнаруживается в ткани ММ и является медиатором костно-резорбтивной активности этой опухоли (1).

Для поддержания нормального гемопоэза ИЛ-1, по-видимому, не нужен, у здорового человека в крови он не определяется даже при исследовании чувствительным ПЦР-методом (8). При развитии недостаточности гемопоэза, тем не менее, ИЛ-1 демонстрирует «скромный» гемопоэтический эффект (9). Он способен увеличивать продукцию различных ГРФ:

- стимулирует стволовые клетки к продукции ИЛ-6 (11-12), что приводит к увеличению количества мегакариоцитов в костном мозге и уровня тромбоцитов в крови (12).
- является синергистом с Г-КСФ в стимуляции пролиферации и диф-

ференцировки предшественников нейтрофилов. Впрочем, этот эффект наблюдается далеко не всегда. Например, у пациентов с апластической анемией (АА) после лечения в течение 5 дней ИЛ-1 α в дозе от 30 до 100 нг/кг/д количество клеток в периферической крови и костном мозге не увеличивалось (13), как не было получено сколько-нибудь стабильного улучшения показателей периферической крови у пациентов с глубокими панцитопениями после «несостоятельной» трансплантации костного мозга («неприживления» трансплантата). ИЛ-1 у этих больных вводили в/в в дозах от 20 до 500 нг/кг веса повторными 2-5-дневными курсами (10,14).

Гемопоэтический эффект ИЛ-1 всегда «непрямой», проявляется через индукцию выработки других цитокинов, и, по-видимому, может быть достигнут «прямым» использованием этих цитокинов (9).

Считается, что ИЛ-1 является миелопротектором, если введен до или непосредственно после облучения и химиотерапии (преклинические исследования) (15,16), и способствует восстановлению нейтрофилов и тромбоцитов после ХТ и сублетального облучения (17-19). В то же время в литературе приводятся данные, что использование ИЛ-1 при химиотерапии или облучении усугубляет функциональные повреждения стволовых клеток и других гемопоэтических предшественников, вызванные химиотерапией и облучением (20).

Эффект ИЛ значительно компрометирован токсичностью. По клиническим данным, представленным в литературе, и нашему собственному опыту токсичность ИЛ-1 больше при в/в введении, чем при п/к. П/к введение сопровождается локальной болезненностью, эритемой, отеком, почти у всех пациентов возникает дозозависимые ознобы и лихорадка (пирогенна даже доза в 1 нг/кг). Практически все пациенты, получавшие ИЛ-1 в/в в дозе выше 100 нг/кг имели гипотензию.

В России ИЛ-1-бета в настоящее время рекомендован для сокращения сроков постцитостатического агранулоцитоза. Наш опыт применения препарата с этой целью оказался не слишком удачным: клинический эффект был сомнительным, токсичность высокой. Попытка использования ИЛ-1-бета для мобилизации СКПК оказалась драматичной: в лейкоконцентратах было получено большое

количество СД 34+клеток, но трансплантаты оказались несостоятельными. Двое из четырех пациентов, получивших трансплантаты ГСК после ТТО-содержащих режимов подготовки, умерли от инфекционных осложнений без признаков восстановления кроветворения из трансплантата (на Д+56 и Д+85). Еще у двоих пациентов (подготовка Алкеран 200 мг/м²) сроки восстановления гемопоэза соответствовали спонтанному восстановлению (уровень нейтрофилов оставался < 500 тыс/мкл и тромбоцитов < 100 тыс/мкл в течение более 35 дней).

ИНТЕРЛЕЙКИН-2

Интерлейкин-2 был первоначально описан как ростовый фактор Т-клеток (21), но оказалось, что он также является стимулятором и В-клеток, и НК-клеток. В клинической практике ИЛ-2 использовали для лечения опухолевых заболеваний, в т. ч. опухоли почки (21). Эффективность монотерапии была невысокой (частота полных ремиссий 5-10%) и сопровождалась значительной токсичностью терапии. Упоминается применение ИЛ-2 для лечения пациентов с лимфомами (в т.ч. с кожными Т-клеточными лимфомами), главным образом, в программе поддержания ремиссии (23). В высоких дозах Интерлейкин-2 входит в программу лечения диссеминированной меланомы (24).

ИНТЕРЛЕЙКИН-3

Интерлейкин-3 однократно использовался нами у пострадавшего с ОЛБ крайне тяжелой степени в 1991 г (25). ИЛ-3 вводили (в/в 10 мкг/кг с 6 по 31 день) в сочетании с ГМ-КСФ (6 мкг/кг с 1 по 39 день) пострадавшему с ОЛБ IV степени при средней дозе относительно равномерного облучения 15 гр; пациент, имевший облучение в дозе, несовместимой с жизнью, погиб на 113 день от дыхательной недостаточности, продемонстрировал частичное восстановление кроветворения, начавшееся спустя месяц после облучения. ➡

Цитокины – большая семья растворимых межклеточных пептидов, которые продуцируются практически всеми клетками организма и включают, наряду с другими, группу «гормонов иммунного ответа» – или интерлейкинов (ИЛ) и группу т. н. «гемопоэтических ростовых факторов» (ГРФ).

ИЛ-3 синтезируется в основном активированными Т-клетками и NK (26) и наиболее интересен в связи со способностью *in vitro* стимулировать мультилинейные предшественники гемопоэза (27). ИЛ-3 в комбинации с другими цитокинами, такими как SCF, IL-6, IL-1, G-CSF, GM-CSF, EPO и TPO, вызывает пролиферацию CFU-GM, CFU-Eo, CFU-Baso, BFU-E, а также CFU-GEMM в среде, и стимулирует пролиферацию CD34+клеток в культуре (27). Исследование *in vitro* супернатанта долговременной культуры костного мозга больных АА показывает, что стромальные клетки продуцируют ИЛ-3 в недостаточном количестве (28).

ИЛ-3 применяли в различных клинических исследованиях для мобилизации стволовых клеток в периферическую кровь, для укорочения периода цитопении после химиотерапии и трансплантации, а также в других ситуациях костномозговой недостаточности. При изолированном использовании данного цитокина эффект оценивался как незначительный. В Европейском многоцентровом исследовании у 3 из 40 больных с анемией Diamond-Blackfan была получена ремиссия основного заболевания (29). У пациентов с МДС и АА, леченых, ИЛ-3, иногда наблюдалось некоторое увеличение уровней тромбоцитов, гемоглобина и нейтрофилов. При сочетании с другими ростовыми факторами (например, при введении ГМ-КСФ после ИЛ-3) описано возрастание эффективности лечения костномозговой недостаточности (30).

Возникновение побочных эффектов ИЛ-3 зависит от дозы препарата. Описываются лихорадка, сыпь, слабость, диарея, костно-мышечные боли, озноб, головная боль, конъюнктивиты, отеки, боли в груди, одышка, тромбоцитопения, фиброз костного мозга, отек легких. Больные с костномозговой недостаточностью переносят лечение Интерлейкином-3 лучше, чем пациенты после цитостатического лечения (30).

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГРАНУЛОЦИТАРНО- МАКРОФАГАЛЬНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (ГМ-КСФ)

ГМ-КСФ является полипептидом, синтезируется Т-клетками, макрофагами, мастоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Рецепторы к фактору имеют мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, эозинофилы, эндотелиальные клетки и фибробласты. ГМ-КСФ стимулирует пролиферацию мультилинейных предшественников и рост BFU-E, гранулоцитов, макрофагов и колоний эозинофилов и поддерживает функциональную активность большинства фагоцитов. До настоящего времени **не получено доказательств, что ГМ-КСФ может индуцировать дифференцировку нейтрофилов в отсутствие Г-КСФ**. По одной из теорий, нейтрофильный лейкоцитоз, наблюдающийся после введения ГМ-КСФ, отражает способность ГМ-КСФ индуцировать другие факторы роста, такие как ИЛ-1, который затем стимулирует продукцию Г-КСФ.

ГМ-КСФ был первым КСФ, вошедшим в широкую клиническую практику (22). Используется во многих странах для лечения нейтропении после химиотерапии и трансплантации костного мозга (ТКМ), при несостоятельности трансплантата и для мобилизации стволовых клеток периферической крови (СКПК).

Введение препарата имеет достаточное количество побочных эффектов (субфебрилитет, миалгии, боли в костях, боли в животе), однако данные осложнения относительно редко бывают тяжелыми. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на фоне искусственно созданной высокой концентрации ГМ-КСФ в организме животных возникал фатальный миелопролиферативный (неопухольевый) синдром, сопровождавшийся массивной макрофагальной инфильтрацией органов (31,32).

В ряде клинических публикаций отмечается способность ГМ-КСФ индуцировать рост солидных опухолей (мелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома толстого кишечника) (1).

В клинике ГНЦ-Институт биофизики ГМ-КСФ впервые был применен в 1986 году у пострадавших в аварии на ЧАЭС и использовался до 1998 года, когда оказался доступным препарат более узкого (направленного) действия – Г-КСФ. При сравнении Г-КСФ с ГМ-КСФ показано, что в отношении темпов сокращения нейтропении Г-КСФ не менее эффективен, чем ГМ-КСФ. Отмечено, что ГМ-КСФ имеет «более широкую функциональную активность» (активизация макрофагальной функции теоретически должна давать преимущества у больных с инфекционными осложнениями), но токсичность его также больше (субфебрилитет, миалгии, боли в костях, боли в животе) (35). В последнее время в литературе упоминание использования ГМ-КСФ для лечения нейтропении и особенно мобилизации ГСК встречается все реже.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР (Г-КСФ)

Г-КСФ является относительно специфическим стимулятором роста и дифференцировки комитированных предшественников нейтрофилов, предупреждает апоптоз и усиливает функцию нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитоз, противомикробную активность), перемещает зрелые нейтрофилы из костного мозга в сосудистое русло.

Внедрение Г-КСФ в широкую клиническую практику революционно изменило принципиальные подходы к лечению нейтропении. В настоящее время был использован более чем у 2 млн пациентов по всему миру, показал чрезвычайно высокую эффективность, практически не имеет побочных эффектов (33, 34, 35). Даже при очень длительном введении препарата единственное описанное осложнение – боли в костях.

Введение Г-КСФ хорошо зарекомендовало себя при различных клинических ситуациях.

- Г-КСФ сокращает продолжительность нейтропении, количество дней госпитализации, дней лихорадки и антибактериальной терапии после химиотерапии по поводу солидных опухолей и гемобластозов, а также

Все известные к настоящему времени цитокины обладают свойством плеотропности, т. е. влияют на многие органы и системы человека. Кроме того, эти биологические агенты работают в сложном взаимодействии между собой и настолько способны перекрывать функции друг друга, что полное исчезновение одного из них может не отразиться на функционировании организма. С другой стороны, для получения какого-либо конкретного, определенного эффекта необходимо взаимодействие нескольких цитокинов.

после высокодозной ХТ (и миелоаблативной, и немиелоаблативной), что позволяет применять более высокие дозы цитостатиков, а также сокращать перерывы между курсами лечения. В свою очередь, интенсификация цитостатической терапии приводит к улучшению отдаленных результатов лечения злокачественных новообразований.

- Тот же эффект наблюдается при трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток (36).

- Более чем у 90% пациентов с тяжелыми хроническими нейтропениями (врожденными, циклическими и идиопатическими) увеличивается абсолютное количество нейтрофилов, уменьшается частота возникновения лихорадки и язвенных поражений слизистых рта (34).

- У пациентов с AIDS введение Г-КСФ купирует и профилирует нейтропению, индуцированную зидовудином (37), оказывается полезным в лечении бактериальных инфекций у пациентов с ВИЧ, не имеющих нейтропении (35).

Кроме того, Г-КСФ активно применяются для мобилизации в периферическую кровь аутологичных предшественников гемопоэза с целью использования после миелоаблативной или миелосупрессивной химиотерапии (38).

В клинике ГНЦ-Институт биофизики рекомбинантный Г-КСФ («Нейпоген») в дозах от 10 до 24 мкг/кг/сут. применяется для мобилизации ГСК, начиная с 1996 года. Различные режимы мобилизации (после высокодозной химиотерапии, в стабильной фазе гемопоэза) были использованы у 65 пациентов с гемобластозами и у пяти здоровых доноров гемопоэтических стволовых клеток и/или костного мозга, в том числе повторно. Ни у одного пациента или здорового донора не было отмечено каких-либо побочных эффектов от введения Нейпогена, в том числе при введении высоких доз препарата. Эскалация дозы Нейпогена до 24 мкг/кг/сут. (подкожно, за 2 приема) потребовалась у 3 больных с неудачей первой мобилизации и у трех сильно предлеченных пациента (алкилирующие препараты в анамнезе). В 88% случаев использования Г-КСФ для мобилизации СКПК было получено количество CD34+клеток, достаточное для одной, а в более 50% случаях – для двух трансплантаций. К настоящему времени аутологичные трансплантации выполнены у 71 больного. Режимы кондицио-

нирования во всех случаях были миелоаблативные. Приживление трансплантата и восстановление гемопоэза наблюдалось у всех больных. После четырех аллогенных трансплантаций СКПК (в том числе после немиелоаблативных режимов кондиционирования) также состоялось раннее приживление трансплантата с регистрацией полной химеры. Использование Г-КСФ для получения стимулированных лимфоцитов донора не сопровождалось побочными эффектами.

Рутинное профилактическое назначение Г-КСФ или ГМ-КСФ для профилактики нейтропении всем пациентам после курсов химиотерапии в настоящее время считается неоправданным. При стандартных курсах ХТ они используются только у очень пожилых пациентов с немиелоидными опухолями или у имеющих тяжелые сопутствующие заболевания (1). Профилактическое применение считается целесообразным только при проведении определенной высокодозной химиотерапии. В нашей клинике Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг/сут. применяли с целью профилактики цитопении и сокращения ее длительности после интенсивной ХТ (СНОР-14, эскалированный ВЕАСОР и др.), у пациентов с длительной цитопенией (по показаниям) и в трех случаях острой лучевой болезни.

ЭРИТРОПОЭТИН (ЭПО)

Эритропоэтин является главным гормон-регулятором эритропоэза. Его выработка осуществляется в ответ на гипоксию интерстициальными клетками кортикального слоя почек и, при определенных условиях, клетками печени и стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге. ЭПО ставляет сигнал к пролиферации ранним эритроидным предшественникам (BFU-E) и сигнал к дифференциации поздним эритроидным предшественникам (CFU-E). ЭПО обладает также свойствами стимулировать дифференцировку мегакариоцитов, пролиферацию В-клеток и эндотелиальных клеток (1).

Сначала ЭПО был с эффектом использован при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью (ХПН), позже оказался столь же полезным при лечении анемии у некоторых групп онкологических и онкогематологических больных, а также при анемиях вследствие химио-лучевой терапии. В литературе имеются сведения об эффективности

рекомбинантных ЭПО для лечения постцитостатических (вследствие химио-лучевой терапии) анемий у онкологических больных (39,40). В многоцентровом рандомизированном двойном слепом

исследовании отмечено, что у пациентов с солидными опухолями, получавшими повторные циклы хими-

отерапии, при применении ЭПО значительно увеличивается уровень гемоглобина, улучшается функциональный статус и качество жизни пациентов. Потребность в гемотрансфузиях снижается с 45,5% до 27,8% и 10% соответственно через 3 и 6 месяцев лечения. Что крайне важно, эффект не зависел от эффективности противоопухолевого лечения (1).

Впервые эритропоэтин-бета (Рекормон) нами был применен в 1998 году у больных с индолентными лимфомами, с 2004 года применяется также у пациентов с ММ, ХЛЛ, а также у больных МДС с исходным уровнем эндогенного ЭПО менее 300 МЕ/мл. У большинства больных с хроническими лимфолиферациями (91%) отмечен прирост уровня гемоглобина и/или прекращение потребности в гемотрансфузиях. У 65% – эффект возник только при удвоении дозы Рекормона до 300 МЕ/кг на введение. И хотя в 24% случаев исчезновение анемии могло быть объяснено быстрой регрессией опухоли на фоне ХТ, по крайней мере у 33% больных анемия купировалась на фоне прогрессирования болезни (т.е. эффект несомненен), еще в 30% случаев эффект подтверждается частичным рецидивом анемии после отмены ЭПО. Пациенты с МДС не имели отчетливого положительного эффекта даже при увеличении дозы препарата до 600 МЕ/кг м.т. на каждое введение. В 15% случаев наблюдалось увеличение интервала между гемотрансфузиями. Переносимость препарата во всех случаях оказалась хорошей, только у одного больного отмечалось повышение уровня артериального давления (по сравнению с исходным), что потребовало соответствующей коррекции гипотензивной терапией. ➡

Лишь немногие цитокины получили официальное разрешение на использование в клинической практике. До сих пор большинство клонированных цитокинов применяются только в научно-исследовательских учреждениях в рамках клинических исследований.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОЛБ ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на сокращение количества радиационных инцидентов в течение последних 10-15 лет, вероятность возникновения крупномасштабной радиационной аварии в результате техногенной катастрофы или теракта не исключена. Поэтому постоянное совершенствование методов лечения постцитостатической цитопении остается для нас актуальным и позволит в случае необходимости оказать качественную помощь пострадавшим с острой лучевой болезнью.

Данные по применению цитокинов при развитии острой лучевой болезни человека от аварийного облучения весьма немногочисленны. Детально известный нам опыт применения цитокинов в лечении костномозгового синдрома ОЛБ: ГМ-КСФ – 1986 (Чернобыль), 1987 (Бразилия), 1989 (Сан-Сальвадор); ИЛ-3+ГМ-КСФ – 1990 (Израиль), 1991 (Беларусь), Г-КСФ – 1999 (Япония), 2000 (Россия), ЭПО – 1999 (Япония).

Анемия является одним из ожидаемых проявлений костномозгового синдрома ОЛБ человека. Развитие анемии у пациента с ОЛБ не только ухудшает субъективное состояние пострадавшего и снижает его физиологическую и психическую активность, но и серьезно затрудняет (вследствие тканевой гипоксии) репаративные процессы в тканях и органах. Причин развития анемии при ОЛБ несколько. В первую очередь, это непосредственное цитостатическое воздействие облучения на костный мозг, микро- (или макро-) кровопотери из желудочно-кишечного тракта вследствие лучевого эрозивного поражения слизистых рта, желудка и кишечника на фоне тромбоцитопении. Кроме того, распад тканей, вызванных облучением или химиотерапией, приводит к увеличению концентрации фактора некроза опухоли (ФНО), интерферонов и ИЛ-1 в крови и тканях (8). ФНО

и ИЛ-1 подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда и негативно влияют на выработку эритропоэтина – ключевого гемопоэтического цитокина. ФНО повреждает мембрану эритроцитов, укорачивая срок их жизни, нарушает обмен железа, способен взаимодействовать с рецепторами предшественников эритроидного ростка костного мозга, вызывая их апоптоз и уменьшая таким образом продукцию эритроцитов костным мозгом.

Наш опыт борьбы с анемией у пострадавших с ОЛБ – это опыт гемотрансфузий. К сожалению, терапевтическое использование крови и ее компонентов связано со значительным риском серьезных осложнений как непосредственных, так и отдаленных: аллергические реакции и аллоиммунизация, гемотрансфузионные инфекции (гепатиты, CMV, ВИЧ, паразитарные инфекции и т. д.), угнетение выработки эндогенного ЭПО. Несмотря на значительное улучшение качества обследования доноров на станциях переливания крови в последние годы, проблема трансмиссивных инфекций остается актуальной. Наибольшее клиническое значение имеют такие серьезные инфекции, как вирусные гепатиты (ВГ) и ВИЧ. Частота ВГ, к сожалению, до настоящего времени остается достаточно высокой, особенно в группе трансфузионно-зависимых гематологических больных. Кроме того, мы имеем собственный опыт смерти пациентов, переживших ОЛБ и тяжелые лучевые ожоги, от печеночной недостаточности вследствие тяжелого течения посттрансфузионных ВГ. Связано это, в первую очередь, с очень большим объемом необходимой гемотрансфузионной поддержки (например, пациенту с ОЛБ крайне тяжелой степени за 3 месяца лечения потребовалось переливание компонентов крови более чем от 200 доноров). Поэтому внедрение использования рекомбинантного

ЭПО в качестве метода коррекции анемии, альтернативного переливанию донорских эритроцитов, представляется очень важной и актуальной задачей.

Одной из главных причин гибели пострадавших с острой лучевой болезнью, как известно, являются инфекционные осложнения на фоне цитостатического агранулоцитоза. Если другие проявления костномозгового синдрома ОЛБ (анемия, тромбоцитопения) могут быть более или менее эффективно скорректированы трансфузиями компонентов крови (эритроцитарной и тромбоцитарной), то проблема жесткой нейтропении стала чуть менее актуальной. С появлением факторов, способных стимулировать гранулоцитопоез, появилась возможность спасти жизни пострадавших от аварийного облучения в дозе до 8-10 гр и трансплантация аллогенного костного мозга перестала рассматриваться как единственный метод восстановления гемопоэза в этой ситуации.

Получение лейкоконцентратов от здоровых доноров вновь входит в клиническую практику как один из эффективных способов борьбы с агранулоцитарными инфекциями в связи с появлением возможности получения большого количества гранулоцитов после стимуляции Г-КСФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История медицины знает множество примеров того, как новые технологии улучшают клинические результаты. И один из таких примеров это клонирование относительно недавно идентифицированных цитокинов и направление их для использования в гематологическую и онкологическую клиники. Открытие, клонирование и использование цитокинов дало новые возможности как для изучения механизмов регуляции гемопоэза, так и для выработки новых подходов к лечению пациентов с аплазиями кроветворения. К настоящему времени в мире имеется более чем десятилетний опыт изучения и использования цитокинов. Но как ни странно, по мере увеличения знаний о биологических свойствах этих молекул все отчетливее становится понятно, что наше представление об их свойствах и взаимодействиях нахо-

Эритропоэтин является главным гормон-регулятором эритропоэза. Его выработка осуществляется в ответ на гипоксию интерстициальными клетками кортикального слоя почек и при определенных условиях клетками печени и стимулирует рост и дифференцировку эритроидных предшественников в костном мозге.



Энергия для полноценной жизни

- 
Устойчивое повышение уровня гемоглобина
- 
Сокращение количества гемотрансфузий
- 
Соблюдение дозового режима химио/радиотерапии
- 
Повышение эффективности химио/радиотерапии
- 
Улучшение качества жизни онкологических больных

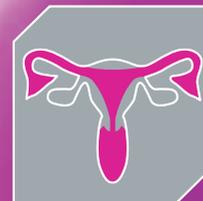


**НОВАЯ УНИКАЛЬНАЯ
ФОРМА**
Шприц-тюбик 30 000 МЕ

1 РАЗ В НЕДЕЛЮ



Reco-Pen®
- уникальная форма выпуска
для п\к применения



дится на начальной стадии, а область применения большинства цитокинов в клинике до сих пор остается плохо очерченной (1).

Все большее количество исследователей склоняются к мнению, что попытка перенести закономерности, установленные в эксперименте, в клинику не всегда правомочны. Например, в эксперименте трудно учесть гетерогенность популяции больных, получающих лечение, ко-

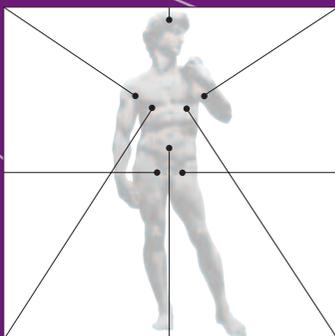
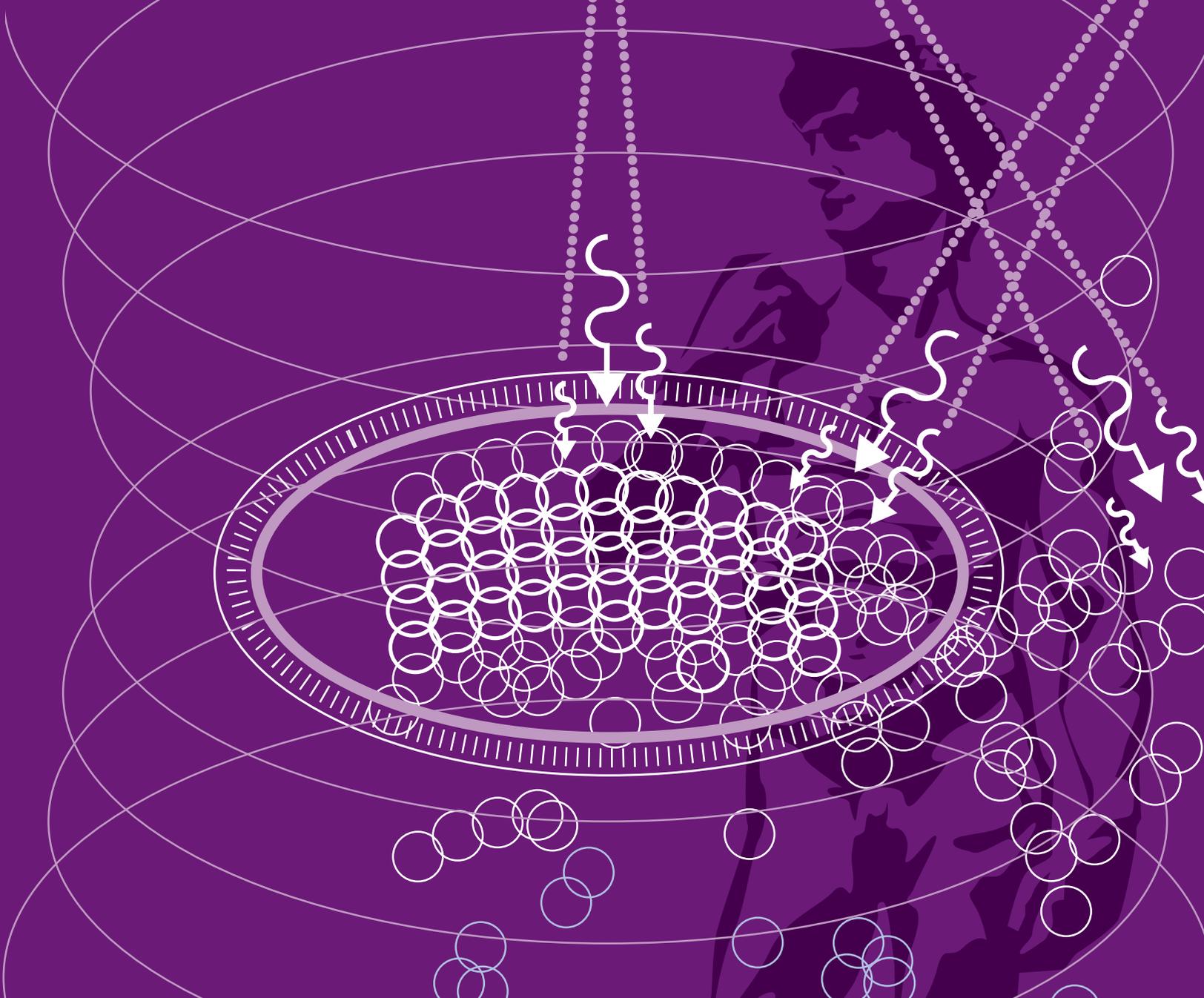
торая усиливается биологической гетерогенностью их болезней (в том числе опухолей). Поэтому вариант цитокинового ответа, получаемого на относительно гомогенной (определенной генетической линии) модели мышей, не всегда соответствует ответу, наблюдаемому у человека. Появляется все больше исследований, в которых делаются попытки характеристики иммунной системы пациентов, включая генети-

ческую способность к цитокиновым ответам различных видов. Изучаются биологические подклассы (с точки зрения экспрессии эндогенных цитокинов) опухолей различной гистологической структуры.

В клинике же использование цитокинов становится все более осторожным и аккуратным. Для лечения больных применяют чаще всего цитокины, основной эффект которых относительно узок. 

Список литературы:

- Elizabeth A. Grimm, Suhendan Ekmekcioglu. Cytokines: Biology and Applications in Cancer Medicine. В Кн. Cancer Medicine, 6th ed, 2003. BCDecker Inc.
- C.A. Dinarello. Biologic basis for interleukin-1 in disease Blood 1996. 87: 2095-2147. (PubMed)
- P.G. Braunschweiler, C.S. Johnson, and N. Kumar, et al. Antitumor effects of recombinant human interleukin-1 alpha on RIF-1 and Panc02 solid tumors Cancer Res 1988. 48: 6011-6016. (PubMed)
- Pantschenko AG, Pushkar I, Anderson KH, Wang Y, Miller LJ, Kurtzman SH, Barrows G, Kreutzer DL. The interleukin-1 family of cytokines and receptors in human breast cancer: implications for tumor progression. Int J Oncol. 2003 Aug;23(2):269-84.
- N. Usui, E.G. Minnaugh, and B.K. Sinha. A role for the interleukin 1 receptor in the synergistic antitumor effects of human interleukin 1 alpha and etoposide against human melanoma cells Cancer Res 1991. 51: 769-774. (PubMed)
- H Futami, R Jansen, MJ MacPhee, J Keller, K McCormick, DL Longo, JJ Oppenheim, FW Ruscetti and RH Wiltrout. Chemoprotective effects of recombinant human IL-1 alpha in cyclophosphamide-treated normal and tumor-bearing mice. Protection from acute toxicity, hematologic effects, development of late mortality, and enhanced therapeutic efficacy. The Journal of Immunology. 1990. Vol 145, 12: 4121-4130
- Rodriguez-Cimadevilla J.C., Beauchemin V., Villeneuve L. et al. Coordinate secretion of IL-1 beta and GM-CSF by the blasts cells of acute myelogenous leukemia: role of IL-1 as an endogenous inducer. Blood, v. 76, p. 1481, 1990.
- Методическое письмо "Лечение анемии у больных со злокачественными новообразованиями". Утверждено МЗ и СР РФ. Москва, 2005.
- Salvatore Veltri, John W. Smith. II Interleukin 1 Trials in Cancer Patients: A Review of the Toxicity, Antitumor and Hematopoietic Effects. The Oncologist, 1996. Vol. 1, No. 4, 190-200
- Nemunaitis J., Appelbaum F.R., Lilleby K. et al. : Phase I study of recombinant Interleukin-1 beta in patients undergoing autologous bone marrow transplant for acute myelogenous leukemia. – Blood, v. 83, p. 3473-3479, 1994.
- J.J. Mule, S.G. Marcus, and J.C. Yang, et al. Clinical applications of IL-6 in cancer therapy Res Immunol 1992. 143: 777-779. (PubMed)
- J.W. Smith II, D.L. Longo, and W.G. Alvord, et al. The effects of treatment with interleukin-1 alpha on platelet recovery after high-dose carboplatin N Engl J Med 1993. 328: 756-761. (PubMed)
- C.E. Walsh, J.M. Liu, S.M. Anderson, and J.L. Rossio. A trial of recombinant human interleukin-1 in patients with severe refractory aplastic anaemia Br J Haematol 1992. 80: 106-111. (PubMed)
- Weisdorf D., Katsanis E., Verfaillie E. et al. : Interleukin-1 alpha administered after autologous transplantation: a Phase I/II clinical trial. – Blood, v. 84, p. 2044-2049, 1994.
- Dinarello C.A., Wolff S.M. : The role of interleukin-1 in disease. N. Engl. J. Med., v. 328. p. 106, 1993.
- Neta R. : Cytokines in radioprotection and therapy of radiation injury. – Biotherapy, v. 1, p. 41-45, 1988.
- H. Futami, R. Jansen, and M.J. MacPhee, et al. Chemoprotective effects of recombinant human IL-1 alpha in cyclophosphamide-treated normal and tumor-bearing mice: protection from acute toxicity, hematologic effects, development of late mortality, and enhanced therapeutic efficacy J Immunol 1990. 145: 4121-4130. (PubMed)
- M.A.S. Moore and D.J. Warren. Synergy of interleukin 1 and granulocyte colony-stimulating factor: in vivo stimulation of stem-cell recovery and hematopoietic regeneration following 5-fluorouracil treatment of mice Proc Natl Acad Sci USA 1987. 84: 7134-7138. (PubMed)
- R. Neta, S. Douches, and J.J. Oppenheim. Interleukin 1 is a radioprotector J Immunol 1986. 136: 2483-2485. (PubMed)
- Renee V. Gardner, Evangeline McKinnon, Connie Poretta, Lily Leiva. Hemopoietic Function After Use of IL-1 with Chemotherapy or Irradiation. The Journal of Immunology, 2003, 171: 1202-1206.
- K.A. Smith. Interleukin-2: inception, impact, and implications Science 1988. 240: 1169-1176. (PubMed)
- B.G. Redman, L. Flaherty, and T.H. Chou, et al. Phase I trial of recombinant macrophage colony-stimulating factor by rapid intravenous infusion in patients with cancer J Immunother 1992. 12: 50-54. (PubMed)
- M. Goodman, L. Cabral, and P. Cassileth. Interleukin-2 and leukemia Leukemia 1998. 12: 1671-1675. (PubMed)
- Atkins MB. Interleukin-2: clinical applications. Semin Oncol 2002;3(Suppl 7):12-17. (PubMed)
- International Atomic Energy Agency, The Radiological Accident at the Irradiation Facility in Ntsovizh, IAEA, Vienna, 1996
- Lindemann A, Mertelsmann R. Interleukin-3 and its receptor. In: R Kurzrock, Talpaz M, editors. Cytokines: interleukins and their receptors. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers; 1995. Cancer Treat Res 80:107-42
- Eder M, Geissler G, Ganser A. IL-3 in the clinic. Stem Cells 1997;15:327-33. (PubMed)
- Gibson FM, Scopes J, Daly S, et al. Haemopoietic growth factor production by normal and aplastic anaemia stroma in long-term bone marrow culture. Br J Haematol 1995;91:551-61. (PubMed)
- Ball SE, Tchernia G, Wranne L, et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anaemia? Results of a European multicentre study. Br J Haematol 1995;91:313-8. (PubMed)
- Talpaz M, Patterson M, Kurzrock R. Sequential administration of IL-3 and GM-CSF in bone marrow failure patients: a phase I study [abstract]. Blood 1994;84(Suppl 1);100:28
- R.A. Lang, D. Metcalf, and R.A. Cuthbertson, et al. Transgenic mice expressing a hemopoietic growth factor gene (GM-CSF) develop accumulations of macrophages, blindness, and a fatal syndrome of tissue damage Cell 1987. 51: 675-679. (PubMed)
- G.R. Johnson, T.J. Gonda, and D. Metcalf. A lethal myeloproliferative syndrome in mice transplanted with bone marrow cells infected with a retrovirus expressing granulocyte-macrophage colony stimulating factor EMBO J 1989. 8: 441-448. (PubMed)
- G. Heil, D. Hoelzer, and M.A. Sanz, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia Blood 1997. 90: 4710-4718. (PubMed)
- M.A. Bonilla, D. Dale, and C. Zeidler, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-methHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenia Br J Haematol 1994. 88: 723-730. (PubMed)
- R.K. Root and D.C. Dale. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients J Infect Dis 1999. 179 (Suppl 2) : S342-S352. (PubMed)
- R.A. Stahel, L.M. Jost, and T. Cerny, et al. Randomized study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for high-risk lymphoid malignancies J Clin Oncol 1994. 12: 1931-1938. (PubMed)
- D.R. Kuritzkes, D. Parenti, and D.J. Ward, et al. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduces infective morbidity in patients with advanced HIV infection: results of a randomized, multicenter, controlled trials AIDS 1998. 12: 65-74. (PubMed)
- N. Schmitz, D.C. Linch, and P. Dreger, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients Lancet 1996. 347: 353-357. (PubMed)
- M. Cazzola. How and when to use erythropoietin Curr Opin Hematol 1998. 5: 103-108. (PubMed)
- J.W. Adamson. Epoetin alfa: into the new millennium Semin Oncol 1998. 25: 76-79. (PubMed)



РАДИОЛОГИЯ 2006

Радиология

2006

**VII МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА**

Всероссийский научный форум

25 - 28 апреля

МОСКВА

Центр международной торговли



МЕДИ Экспо
МЕДИЦИНСКИЕ ВЫСТАВКИ



ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство
Здравоохранения и
социального развития
России

Российская академия
медицинских наук

Российский научный
центр рентгенорадиологии
МЗ РФ

Российская ассоциация
рентгенорадиологов

Российская ассоциация
специалистов УЗ
диагностики в медицине

ЗАО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 938 9211

E-mail: expo@mediexpo.ru

<http://www.mediexpo.ru>

S. RUECKERT
I. RUEHL
S. KAHLERT
G. KONECNY
M. UNTCH

Мюнхен

Моноклональные антитела в лечении рака молочной железы: Трастузумаб

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное из злокачественных новообразований у женщин во всем мире. В США за 2004 г было впервые выявлено 216 000 случаев РМЖ и зарегистрировано 40 000 смертельных исходов.

Наряду с хирургическими методами лечения, лучевой, химио- и гормональной терапией, иммунотерапия – новое многообещающее направление в борьбе с РМЖ. Трастузумаб (Герцептин®; Genentech, Inc., Калифорния, США) – первый препарат для лечения РМЖ, представляющий собой антитела, одобренный американским Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментозных средств (the US Food and Drug Administration – FDA).

Ген HER-2/c-erbB-2 (человеческий гомолог крысиного проонкогена neu) расположен на хромосоме 17q21 и кодирует рецептор HER-2/neu эпидермального фактора роста. Рецептор представляет собой трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 185 кДа, обладающий тирозинкиназной активностью (2-4). HER-2/neu формирует гомо- или гетеродимеры с другими представителями семейства рецепторов, типа HER 3 и HER 4, связывая специфичные лиганды, neuregulin/herregulin (5,6). Димеризация HER-2/neu приводит к активации рецептора, что запускает каскад механизмов, приво-

дящих к пролиферации и дифференцировке клеток (7). У человека HER-2/neu выявляется в нормальных тканях, однако его гиперэкспрессия или амплификация гена характерна только для опухолевых клеток и встречается в 20-25 % случаев РМЖ. Гиперэкспрессия белка вызывает независимую от лиганда активацию рецептора и, как следствие, митогенную активность. У пациенток с данными изменениями наблюдается более агрессивное течение болезни и неблагоприятный прогноз (8-11). После установления роли амплификации гена/гиперэкспрессии белка в патогенезе заболевания начались исследования ингибиторов рецептора HER-2/neu.

Мышиное моноклональное антитело, 4D5, избирательно блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER-2/neu, тогда как деление клеток с нормальным содержанием HER-2/neu значительно не ингибируется (12). Антитела избирательно связываются с внеклеточным доменом рецептора HER-2/neu. Была произведена замена всех компонентов мышиных антител человеческими (кроме антиген-связывающей области), в связи с чем достигнуты увеличение клинической эффективности и снижение иммуногенности (13). Полученное моноклональное антитело IgG1 на 95% человеческого происхождения и известно под названием Трастузумаб (Герцептин). **Это первый продукт геной инженерии**, рекомендованный для лечения РМЖ. Точный механизм противоопухолевой активности Трастузумаба до конца не ясен, но

предложено несколько вариантов. Трастузумаб высоко избирательно связывается с HER-2/neu и приводит к интернализации комплекса HER-2/neu – Трастузумаб с дальнейшей регуляцией экспрессии рецептора на поверхности клетки. Это ведет к подавлению передачи сигнала, индуцированного HER-2/neu, по ras/raf/MAP-киназному и PI3-киназному/AKT путям. In vitro, Трастузумаб проявляет антиангиогенную активность, уменьшая продукцию фактора роста эндотелия сосудов. Для работы Трастузумаба требуется неповрежденный Fc домен антитела, поскольку роль играет и антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность. Таким образом, Трастузумаб действует через сложную систему механизмов, влияя на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ (14,15).

Доказана эффективность Трастузумаба как в режиме монотерапии, так и его аддитивный и синергический эффекты в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами или гормональной терапией. Изучалось влияние сочетания Трастузумаба с химиотерапевтическими препаратами на рост клеток/опухоли в культуре ткани и моделях ксенотрансплантата (гетеротрансплантата). Был доказан синергизм Трастузумаба и цисплатина/карбоплатина, винорелбина, тиотепа, гемцитабина в низких концентрациях и этопозида. Также показан синергизм Трастузумаба и доксорубина, эпирубина, паклитаксела, доцетаксела, винбластина и метотрексата. In vitro выявлен

антагонизм между фторурацилом и Трастузумабом (16-18).

Комбинация Трастузумаба и тамоксифена при воздействии на клеточную линию РМЖ BT-474 человека (эстрогенпозитивную (PЭ+) с амплифицированным HER-2/neu) привела к большему ингибирующему эффекту на пролиферацию клеток по сравнению с монотерапией (19). Было изучено влияние Трастузумаба в сочетании с фулвестрантом на рост клеточных линий РМЖ человека, экспрессирующих различные уровни PЭ и HER-2/neu. Отмечен общий ингибирующий эффект только на клетки ML20, которые экспрессируют PЭ и HER-2/neu (20).

После клинической оценки ингибирующего эффекта Трастузумаба на рост опухоли как при монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами, Трастузумаб был одобрен FDA в сентябре 1998 года. В Европе это произошло на 2 года позже, в 2000 году.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Изучена фармакокинетика Трастузумаба у пациенток с метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) (с короткой продолжительностью заболевания), в зависимости от дозы: еженедельно внутривенно вводилось 10, 50, 100, 250 или 500 мг Трастузумаба. Выявлено, что период полувыведения увеличивается, а клиренс снижается с увеличением дозы препарата (средняя продолжительность периода полувыведения 1,7 дня при введении 10 мг против 12 дней при 500 мг).

При стандартном режиме дозирования нагрузочная доза составляет 4 мг/кг, после чего вводится 2 мг/кг еженедельно. При этом среднее значение периода полувыведения (t1/2) составляет 28,5 дней (95% доверительный интервал [ДИ] 25,5 – 32,8 дня) с периодом элиминации до 20 недель (95% ДИ 18-24 недели). Установившаяся концентрация держится в течение 20 недель (95% ДИ 18-24 недели), AUC (площадь под кривой) – 578 мг/день/л, средняя максимальная концентрация в сыворотке (Cmax) и средняя минимальная концентрация (Cmin) –

110 и 66 мг/л, соответственно. Среднее значение клиренса после введения стандартной дозы, как упомянуто выше, составляет 0,225 л/день. При еженедельном внутривенном введении Трастузумаба объем распределения препарата приближается к объему сыворотки (2,95л) (21,22).

В фармакокинетическом исследовании первой фазы приняло участие 18 пациенток с МРМЖ. Они получали 1, 2, 4 и 8 мг/кг Трастузумаба (через 3 недели после нагрузочной дозы проводилось еженедельное введение препарата в течение 9 недель). Выявлено увеличение средней Cmax в зависимости от дозы (19,15 мг/л при дозе 1 мг/кг против 169,66 мг/л при дозе 8 мг/кг), так же, как и времени полувыведения (2,7 против 10,4 дней), и уменьшение среднего значения клиренса (14,1 против 5,6 мл/дней/кг). Cmin составила 3,6, 6,5, 40,2 и 87,9 мг/л соответственно дозам Трастузумаба в порядке увеличения. Сначала Cmin для 2 мг/кг была ниже, чем необходимая концентрация (основана на наблюдениях in vitro и составляет более 10 мкг/мл). Однако после введения препарата еще

1 раз (в последующую неделю) Cmin достигла необходимого значения. У одной пациентки с высокой концентрацией циркулирующего внеклеточного домена рецептора HER-2/neu в течение долгого времени наблюдалось сниженное содержание Трастузумаба в сыворотке (23). Был изучен также альтернативный режим дозирования Трастузумаба: препарат вводился внутривенно каждые 3 недели (первоначально 8 мг/кг, потом 6 мг/кг каждые 3 недели). Концентрации Трастузумаба в сыворотке крови при таком режиме дозирования и при еженедельном введении практически идентичны (24). У пациенток с РМЖ и метастазами в головной или спинной мозг эффекта от лечения Трастузумабом не ожидается, так как в цереброспинальную жидкость попадает минимальное количество Трастузумаба (25). Официальных исследований по взаимодействию препаратов не проводилось. Согласно данным Genentech, сопутствующее введение антрациклина/циклофосфида или паклитаксела не влияет на фармакокинетику (21,22).

У одной пациентки (0,5 %) из 211 выявлен определяемый уровень



Трастузумаб (Герцептин®, Genentech, Inc., Калифорния, США) – это рекомбинантные моноклональные антитела, которые избирательно связываются с внеклеточным доменом рецептора HER-2/neu. Гиперэкспрессия последнего наблюдается в 20-25 % случаев рака молочной железы. В клинических исследованиях была доказана эффективность монотерапии Трастузумабом при метастатическом раке молочной железы и его высокая противоопухолевая активность в комбинации с химиотерапией по сравнению с изолированным применением химиотерапии. Показания для монотерапии Трастузумабом и комбинации его с различными химиопрепаратами варьируют в зависимости от страны и основываются в большинстве случаев на исследованиях эффективности и безопасности. Наилучший клинический эффект при назначении Трастузумаба наблюдается у пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu 3+ (выявленной с помощью иммуногистохимического анализа) или с положительным результатом метода флюоресцентной гибридизации in situ, определяющего амплификацию гена. При этом отмечена хорошая переносимость этого препарата. Основным осложнением является кардиотоксичность Трастузумаба, в связи с чем рекомендуется контроль за функцией сердца. Исследования по применению Трастузумаба в адьювантном и неoadьювантном режимах продолжаются и в настоящее время.

антител против Трастузумаба. Однако это не сопровождалось аллергическими реакциями или другими клиническими признаками (26).

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ. ОСНОВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ТРАСТУЗУМАБА

После многообещающих результатов предварительных клинических исследований (27,28) началась серия основных исследований Трастузумаба при МРМЖ как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией (таблица 1).

После представления результатов исследований по эффективности и безопасности Трастузумаба FDA одобрил препарат для лечения МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu. Показания для монотерапии Трастузумабом и сочетания его с различными препаратами варьируют в зависимости от страны и основываются, в большинстве случаев, на исследованиях эффективности и безопасности. В Германии в качестве препаратов первой линии рекомендована комбинация Трастузумаба с паклитакселом или доцетакселом. Или же Трастузумаб используется в качестве монотерапии во второй или третьей линии после предшествующей терапии антрациклинами и/или таксанами.

Выполнено исследование по изучению монотерапии Трастузумабом, в котором приняли участие 222 пациентки с МРМЖ, полу-

чавших ранее 1 или 2 препарата (H0649g). Режим дозирования был следующим: нагрузочная доза Трастузумаба составляла 4 мг/кг (внутривенно), затем вводили по 2 мг/кг еженедельно до прогрессирования болезни (без дополнительной химиотерапии). Независимой экспертной комиссией зарегистрировано 8 случаев полной (4 %) и 26 случаев частичной (12%) ремиссии. Средняя продолжительность ремиссии составила 9,1 месяца, медиана времени до прогрессирования – 3,1 месяца, до развития резистентности – 2,4 месяца, медиана выживаемости – 13 месяцев. В случаях положительного ответа на Трастузумаб медиана времени до развития резистентности среди 34 пациенток составила 11 месяцев (26).

Эффективность монотерапии Трастузумабом доказана также и в другом исследовании. В нем приняло участие 114 женщин с МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu степени 2 + или 3 + (H0650g). В качестве первой линии лечения пациенткам был назначен Трастузумаб в дозе 2 мг/кг еженедельно (после нагрузочной дозы 4 мг/кг) или в более высокой дозе – 4 мг/кг еженедельно (после нагрузочной 8 мг/кг). Суммарная частота ответа (частичная+полная ремиссия) на лечение составила 26%, а медиана выживаемости – 24,4 месяца. Статистически значимых отличий между двумя группами пациенток с разными режимами дозирования выявлено не было (29).

В ходе рандомизированного

многоцентрового исследования (H0648g) с помощью иммуногистохимического метода (ИГХ) отобрано 469 пациенток с МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu 2 + или 3 +. После рандомизации больным была назначена либо изолированная химиотерапия, либо в сочетании с Трастузумабом (внутривенное введение в дозе 2 мг/кг еженедельно). В ходе открытой фазы пациентам разрешалось при прогрессировании болезни переходить на терапию с Трастузумабом. Схема химиотерапии зависела от наличия или отсутствия предшествующей адьювантной (постоперационной) терапии антрациклинами. Пациенткам, не получавшим антрациклины в адьювантном режиме, назначался доксорубин в дозе 60 мг/м² или эпирубицин в дозе 75 мг/м², плюс циклофосфамид 600 мг/м² (n = 281) 1 раз в 3 недели, не менее 6 курсов. Пациенткам с предшествующим лечением антрациклинами назначался паклитаксел в дозе 175 мг/м² 1 раз в 3 недели (n = 188). При добавлении Трастузумаба к химиотерапии наблюдалось улучшение следующих показателей: времени до прогрессирования (7,4 против 4,6 месяцев, p < 0,001), времени до развития резистентности (6,9 против 4,5 месяцев, p < 0,001), частоты общего ответа (50 % против 32 % пациенток, p < 0,001), средней продолжительности ремиссии (9,1 против 6,1 месяцев, p < 0,001) и медианы выживаемости (25,1 против 20,3 месяцев, p = 0,046).

С помощью ретроспективного анализа произведена оценка влияния возраста на клинический эффект. Менее благоприятный результат наблюдался у пациенток в возрасте > 60 лет. Однако после добавления Трастузумаба в схему лечения выживаемость увеличилась (14 против 19 месяцев) (31).

Эффективность и безопасность комбинации Трастузумаба и таксанов подтверждены в исследованиях III фазы. В сравнительном исследовании изучена эффективность комбинации Трастузумаба+доцетаксела и монотерапии доцетакселом в качестве первой линии лечения. В исследование были включены 188 пациенток (ИГХ 3 + и/или

Таблица 1. Клинические преимущества Трастузумаба при МРМЖ в качестве монотерапии или в сочетании с таксанами, антрациклинами и циклофосфамидом.

Режим	Частота ответа (%)			Медиана времени до прогрессирования (мес.)	Медиана времени до развития резистентности (мес.)	Медиана выживаемости (мес.)
	ОО	ПР	ЧР			
Монотерапия П (n=96) [30]	17	2	15	3.0	2.9	18.4
Т+П (n=92) [30]	41	8	34	6.9	5.8	22.1
АЦ (n=138) [30]	42	4	38	6.1	5.6	21.4
Т+АЦ (n=143) [30]	56	8	48	7.8	7.2	26.8
Монотерапия Д (n=94) [32]	34	2	34	5.7	НД	22.1
Т+Д (n=92) [32]	61	7	54	10.6	НД	30.5
Т: первая линия (n=114) [29]	26	6	20	3.8	НД	24.4
Т: вторая или третья линия (n=222) [26]	15	4	12	3.1	2.4	13

А – Доксорубин или эпирубицин, Ц – Циклофосфамид, Д – доцетаксел, П – Паклитаксел, Т – Трастузумаб, ЧР – частичная ремиссия, ОО – общий ответ, ПР – полная ремиссия
НД – нет данных

FISH+)(M77001). 64% больных в группе Трастузумаб+доцетаксел и 55 % в группе доцетаксела получали антрациклины в адьювантном режиме.

Нагрузочная доза Трастузумаба составила 4 мг/кг, внутривенно, затем по 2 мг/кг еженедельно до прогрессирования. Доцетаксел вводили в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 недели – 6 курсов. Пациенткам с выявленным прогрессированием на монотерапии доцетакселом разрешалось переходить на лечение Трастузумабом. При использовании комбинации Трастузумаб+доцетаксел наблюдалось улучшение следующих показателей (по сравнению с монотерапией доцетакселом): общий ответ (61 против 34 %, $p = 0,0002$), медиана продолжительности ремиссии (11,4 против 5,1 месяцев, $p = 0,0011$), медиана времени до прогрессирования (10,6 против 5,7 месяцев, $p = 0,0001$) и медиана выживаемости (30,5 против 22,1 месяцев, $p = 0,0062$). Медиана выживаемости в группе Трастузумаб+доцетаксел составила 30,5 месяца, в группе доцетаксела с последующим назначением Трастузумаба после прогрессирования – 24,5 месяца (48 % пациенток перешли на терапию Трастузумабом), а в группе монотерапии доцетакселом 19,1 месяцев (32).

КОМБИНАЦИИ ТРАСТУЗУМАБА С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Доклинические данные свидетельствуют о синергизме Трастузумаба и цитотоксических препаратов. Большинство комбинаций изучены в клинических исследованиях II или III фаз.

Таксаны+Трастузумаб в еженедельном режиме дозирования

В исследовании приняли участие 95 пациенток с МРМЖ. Им был назначен паклитаксел (90 мг/м²) и Трастузумаб в стандартной дозе в еженедельном режиме. Общая продолжительность курса составила 25 недель. Частота общего ответа (ЧОО) среди пациенток с опухолью, гиперэкспрессирующей HER-2/neu, составила 67-81 % в зависимости

от метода выявления гиперэкспрессии или амплификации. Для сравнения частота общего ответа среди пациенток с нормальной экспрессией HER-2/neu – 41-46 % (33). У 30 пациенток, получавших в качестве 1 или 2 линии терапии доцетаксел (35 мг/м²) + Трастузумаб в еженедельном режиме в виде 4-недельного курса (3 недели лечения, 1 неделя – перерыв), ЧОО составила 63 %. ЧОО у пациенток с FISH+ опухолями – 67 %. Медиана времени до прогрессирования равнялась 9 месяцам (34).

Антрациклины и Трастузумаб

Доказано увеличение кардиотоксичности при совместном применении трастузумаба с антрациклинами, в связи с чем данная комбинация не разрешена FDA. Однако частота ответа была достаточно высока, поэтому проведена серия исследований по эффективности и безопасности данной комбинации препаратов. В ходе проспективного исследования произведена оценка безопасности для сердечно-сосудистой системы сочетания Трастузумаба с эпирубицином/циклофосфамидом (ЕС) в параллельных группах пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Пациенткам с HER-2/neu+ (ЕС60+Н, $n = 26$; ЕС90+Н, $n = 25$, Н – Герцептин) назначалась стандартная доза Трастузумаба и эпирубицина (60 или 90 мг/м²)/циклофосфамид (600 мг/м²) 1 раз в 3 недели, 4-6 курсов. 23 пациентки HER2- прошли 6 трехнедельных курсов лечения ЕС (90/600 мг/м²). У двух пациенток (ЕС90+Н) была выявлена клинически проявляющаяся застойная сердечная недостаточность (ЗСН), а у одной пациентки (ЕС60+Н) – бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до 50 %. Частота общего ответа на ЕС60+Н и ЕС90+Н были 62 и 64 % соответственно, и 26 % для ЕС90 (35). В аспекте безопасности для сердечной деятельности липосомальный доксорубин обладает неоспоримым преимуществом по сравнению с обычным доксорубицином (36). Комбинация Трастузумаба и липосомального доксорубина достаточно эффективна. ЧОО составляет

58 % (в группе из 33 пациенток) (37), и 55 % (в группе из 29 пациенток с МРМЖ, прошедших лечение по схеме 50 мг/м² пегилированного липосомального доксорубина каждые 4 недели + Трастузумаб в еженедельном режиме). У этих пациенток клинически проявляющаяся ЗСН не выявлена (38).

Винорелбин и Трастузумаб

В исследовании приняли участие 40 женщин с МРМЖ HER-2/neu+ (82% из них проходили лечение ранее). Винорелбин назначался в дозе 25 мг/м², еженедельно, а Трастузумаб – в стандартном еженедельном режиме. Продолжительность исследования – 27 недель. Суммарная частота ответа составила 75%, а для больных, получавших лечение, в качестве 1 линии – 84%. Среди пациенток, получавших лечение в качестве 2 или 3 линии, данный показатель равнялся 60%. В группе больных, с предшествующей химиотерапией на основе таксанов и антрациклинов, эффективность была 73%, причем время до прогрессирования в группе терапии 1 линии составило 34 недели, в то время как в группе терапии 2 или 3 линии – 16 недель (39).

Аналогичные данные, подтверждающие высокую эффективность комбинации винорелбина и Трастузумаба в 1 линии лечения МРМЖ, были получены в двух многоцентровых исследованиях. ЧОО составила 68% и не зависела от предшествующей химиотерапии (40). В работе Jahanzeb с соавт. данный показатель равнялся 78%, причем значение его менялось при разной степени гиперэкспрессии HER-2/neu (при ИГХ 3+ – ЧОО 82 %; при ИГХ 2+ – ЧОО 58 %) (41).

Капецитабин и Трастузумаб

В ходе 2 небольших исследова-

Золотым стандартом для выявления HER-2/neu на сегодняшний день признан ИГХ. С помощью данного метода можно определить уровень гиперэкспрессии трансмембранного гликопротеина HER-2/neu. Для этого используют зафиксированную в парафине ткань и моно- или поликлональные антитела.

ний была изучена эффективность данной комбинации препаратов. Капецитабин назначался в дозе 1125 мг/м² 2 раза в день или 1000 мг/м² 2 раза в день (42,43), Трастузумаб – по стандартной схеме. Частота ответа составила 62 % (8 из 13 пациентов) и 53 % (9 из 17 пациентов) соответственно. В Германии в ходе мультицентрового рандомизированного исследования III фазы проводится сравнительный анализ эффективности монотерапии Капецитабином (в дозе 2500 мг/м² перорально, с 1 по 14 день, каждые 3 недели до прогрессирования) или комбинации с Трастузумабом (Капецитабин в дозе 2500 мг/м² перорально, с 1 по 14 день, каждые 3 недели до прогрессирования, Трастузумаб в дозе 6 мг/кг, 1 раз в 3 недели, внутривенно, до прогрессирования). В исследовании принимают участие 282 пациентки с МРМЖ HER-2/neu+ и прогрессированием после предшествующего лечения таксанами и Трастузумабом (лечение проводилось вне прогрессирования). Исследователей интересует, в первую очередь, время до прогрессирования.

Гемцитабин и Трастузумаб

Известны результаты исследования II фазы, в котором приняли участие 25 пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Гемцитабин назначался в дозе 1250 мг/м², в первый и восьмой дни, а Трастузумаб – в режиме 1 раз в 3 недели. ЧОО составила 64 % (12 % – полная ремиссия, 52 % – частичная ремиссия) (44). В исследовании II фазы также была доказана высокая эффективность комбинации из 3 препаратов в качестве 1 линии терапии МРМЖ HER-2/neu+. Эта комбинация включала: гемцитабин (1200 мг/м², 1 и 8 дни), паклитаксел (175 мг/м² 1 раз в 21 день, 6 курсов) и Трастузумаб еженедельно. Общий ответ наблюдался у 28 пациенток из 42 (67%): у 4 пациенток наступила полная ремиссия (10%), у 24 – частичная (57%), у 7 – стабилизация процесса (17%), и прогрессирование – у 6 больных (14 %). Медиана времени до развития резистентности к терапии равна 9 месяцев (45).

Комбинация Гемцитабина и Трастузумаба показала высокую

эффективность и безопасность у пациенток, уже прошедших интенсивное лечение, 95% пациенток (из 64) получали ранее антрациклины и таксаны. В исследовании II фазы женщинам назначались Гемцитабин (1200 мг/м² еженедельно, трехнедельный курс: 2 недели – лечение, 1 – перерыв) плюс Трастузумаб в еженедельном режиме (нагрузочная доза 4 мг/кг, затем 2 мг/кг) до прогрессирования. ЧОО среди пациенток, принявших участие в исследовании, составила 38 % (23 из 61) и 44 % среди 39 больных со степенью экспрессии HER-2/neu 3+. Средняя продолжительность ремиссии равна 5,8 месяцам, медиана выживаемости – 14,7 месяцам, и медиана времени до прогрессирования – 5,8 месяцам (46).

Производные платины и Трастузумаб

Многообещающие результаты исследований *in vitro* о синергизме производных платины и Трастузумаба стали основанием для продолжения исследований (27). По полученным данным, ЧОО составила 26%, а средняя продолжительность ремиссии – 5,3 месяцев. Международная группа по исследованию РМЖ (BCIRG) и специалисты Калифорнийского университета (один из научно-исследовательских онкологических институтов Лос-Анджелеса – UCLA-ORN) исследовали эффективность комбинации Доцетаксел+Трастузумаб с цисплатином или карбоплатином у больных с РМЖ HER-2/neu+. В каждом исследовании приняло участие 62 пациентки. Больные проходили в среднем по 6 курсов лечения, включающего доцетаксел (75 мг/м²) и цисплатин (BCIRG 101 study) в дозе 75 мг/м² или карбоплатин (UCLA-ORN), AUC= 6 в первый день и затем в режиме 1 раз в 21 день. Трастузумаб назначался в дозе 4 мг/кг в первый день, а затем – по 2 мг/кг еженедельно в течение 1 года или до прогрессирования. ЧОО составила 79 и 56 %, медиана времени до прогрессирования – 9,9 и 12,7 месяцев соответственно (47). Был произведен анализ эффективности при лечении 36 пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Сравнили эффективность введения препара-

тов каждые 3 недели (паклитаксел, 200 мг/м²; карбоплатин AUC= 6; Трастузумаб, 8 мг/кг, а затем 6 мг/кг) и еженедельный режим (паклитаксел, 80 мг/м²; карбоплатин AUC= 2; Трастузумаб). Преимущество было за последним. Частота ответа в течение 4 недель при режиме 1 раз в 3 недели составила 50%, в то время как при еженедельном – 78 %. Медиана выживаемости без прогрессирования (МВБП) равна 8,8 против 13,4 месяцев и через 1 год – 27 против 56 % соответственно. При еженедельном режиме дозирования выявлен благоприятный профиль безопасности (48). В рандомизированном исследовании III фазы приняло участие 188 женщин с МРМЖ HER-2/neu+. Добавление в схему лечения карбоплатина (к Трастузумабу и паклитакселу) позволило значительно улучшить показатели ЧОО (52 против 36 %) и времени до прогрессирования (11,9 против 6,8 месяцев). Также наблюдалась тенденция к увеличению общей выживаемости (42,1 против 33,3 месяцев) (49).

Эндокринотерапия и Трастузумаб

Существуют данные о взаимодействии HER-2/neu и рецепторов эстрогена (РЭ) при РМЖ. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, доказывающих, что гиперэкспрессия HER-2/neu связана с резистентностью к гормонотерапии, особенно тамоксифеном (50,51). Lipton и др. выявили сокращение времени до прогрессирования у пациенток с МРМЖ, получающих гормональную терапию, и повышенным содержанием сывороточного HER-2/neu (51). Также отмечалось снижение эффекта при лечении тамоксифеном пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu и положительными рецепторами гормонов (52). Это происходит, возможно, из-за наличия в опухолевых клетках, гиперэкспрессирующих HER-2/neu, механизма регуляции РЭ-и РП рецепторов (РП – рецепторы прогестерона) (53). Проведено исследование, сравнивающее эффективность летрозолола и тамоксифена в неоадьювантном режиме у пациенток в постменопаузе с РМЖ РЭ+ и/или РП+. Частота ре-

миссий составила 88% для пациенток (PЭ+ и EGFR и/или HER-2/neu+), получающих летрозол, и 21% – для получающих тамоксифен. В группе пациенток (EGFR-/HER-2/neu-отрицательные) наблюдался схожий ответ на оба препарата (54 и 42%) (54). Поэтому было сделано предположение о рациональности комбинированной терапии Трастузумабом и ингибиторами ароматазы. В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое открытое исследование III фазы по изучению анастрозола (1 мг в день) в комбинации с Трастузумабом или без него. В нем принимают участие 202 пациентки с МРМЖ с положительными рецепторами гормонов, HER-2/neu+. Кроме того, ученые активно изучают эффективность лечения летрозолом с Трастузумабом или без него. В самом большом исследовании в этом на-

правлении, в качестве первой линии терапии РМЖ задействовано 300 пациенток

Адьювантная комбинированная терапия

Накопилось достаточно данных об эффективности сочетания химиотерапии и Трастузумаба у пациенток с МРМЖ HER-2/neu+. Естественно, стал интересен вопрос о рациональности применения Трастузумаба в адьювантном и неоадьювантном режиме.

В настоящее время проводятся 4 крупномасштабных, мультицентровых, рандомизированных исследования, в задачи которых входит и мониторинг функционирования сердечно-сосудистой системы. Также в каждом исследовании предусмотрена контрольная группа без Трастузумаба, получающая в качестве лечения стандартные режимы химиотерапии: NCCTG №9831;

NSABP B-31; BCIRG 006; HERA.

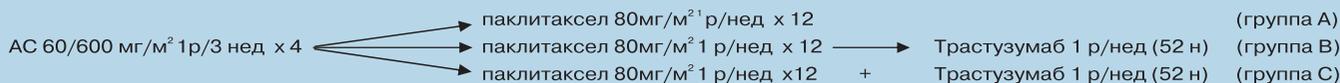
Схемы лечения представлены на рисунке 1.

Во всех исследованиях введение Трастузумаба прекращалось при появлении признаков ЗСН и временно приостанавливалось при снижении ФВЛЖ. В исследованиях NSABP и NCCTG № 9831 применяются доксорубицин + циклофосфамид, затем паклитаксел и Трастузумаб (одновременно или последовательно). Последнее исследование в 2002 году было временно приостановлено в связи с возникновением случаев неблагоприятного влияния лечения на сердечно-сосудистую систему. Однако последующие исследования не подтвердили повышенную кардиотоксичность препарата, в связи с чем данное исследование было повторно открыто в том же году. В BCIRG производилась оценка синергизма комби-



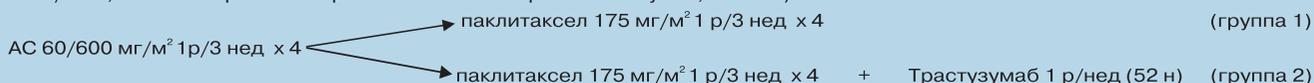
1. NCCTG № 9831

(HER-2/neu⁺, метастазирование в региональные лимфатические узлы или его высокий риск, n=3300)



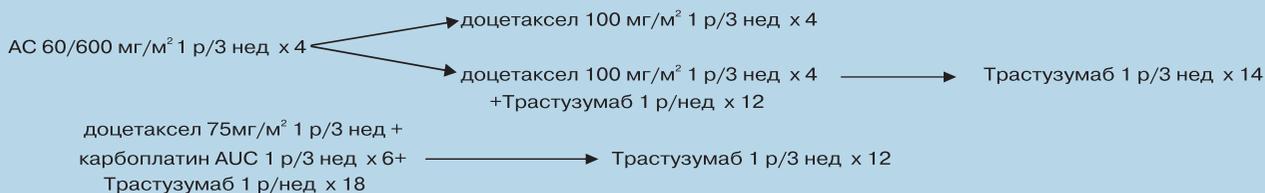
2. NSABP B-31

(HER-2/neu⁺, метастазирование в региональные лимфатические узлы, n=2700)



3. BCIRG 006

(HER-2/neu⁺, метастазирование в региональные лимфатические узлы или его высокий риск, n=3150)



4. HERA

(HER-2/neu⁺, метастазирование в региональные лимфатические узлы или его высокий риск, n=5090)

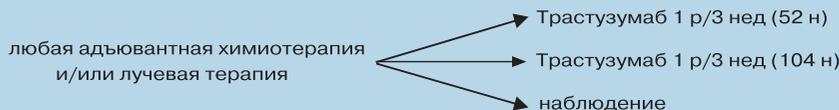


Рисунок 1. Схемы лечения в четырех крупномасштабных адьювантных исследованиях Трастузумаба
 1 р/нед – 1 раз в неделю, 1 р/3 нед – 1 раз в 3 недели, АС – доксорубицин/циклофосфамид

нации доцетаксел+карбоплатин с Трастузумабом. В исследовании HERA сравнивалась эффективность монотерапии Трастузумабом (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем 6 мг/кг 1 раз в 3 недели, в течение 1 года или 2 лет) с группой наблюдения без Трастузумаба после курса адекватной адъювантной химио- и/или лучевой терапии.

Первые данные исследований по адъювантному применению Трастузумаба были представлены на международном конгрессе Американского Общества Клинической Онкологии (ASCO) в 2005г. Обобщенные результаты исследований NCCTG N9831 и NSABP B-31 основаны на 395 событиях (из 3151 пациенток, проходивших лечение). Средняя продолжительность лечения составила 2,4 года на B-31 и 1,5 года на N 9831.

Трастузумаб вводился одновременно с паклитакселом после доксорубина/циклофосфамида (AC) (Группа С и Группа 2, рисунок 1). Риск рецидива сокращался при этом на 52 % по сравнению с группой контроля (Группа А и Группа 1) (стратифицированное значение p методом лог-рангов = 3×10^{-12} , стратифицированное отношение риска при 95% доверительном интервале (ДИ): 0,48 (0,39 – 0,60). Абсолютная разница в выживаемости без признаков заболевания составила 12% через 3 года и 18% через 4 года. Относительный риск снижения лечебного эффекта присутствовал во всех проанализированных подгруппах (возраст, статус гормональных рецепторов, размер опухоли, число лимфатических узлов с метастазами). Эффективность лечения пациенток без метастазов в лимфатические узлы (МЛУ) статистически не доказана, так как в исследовании NSABP B-31 принимали участие только пациентки с МЛУ, а в NCCTG N 9831 были включены 13% больных с высоким риском метастазирования в группе контроля и 11% – в группе исследуемого препарата. По вторичным критериям эффективности при добавлении Трастузумаба в схему лечения выявлено значительное увеличение уровня выживаемости со снижением относительного

риска на 33% в среднем в течение 2 лет (стратифицированное значение p методом лог-рангов = 0,015, стратифицированное отношение риска (95% ДИ): 0,67 (0,48 – 0,93). Абсолютная разница во времени до появления первого отдаленного рецидива составила 9% после 3 лет и 16% после 4 лет (55,56). Далее в исследовании NCCTG N 9831 была произведена оценка эффективности Трастузумаба, применяемого последовательно (Группа В; рисунок 1) или одновременно с паклитакселом (Группа С). В каждом случае выявлено уменьшение частоты рецидивов по сравнению с контрольной группой (Группа А), причем одновременное назначение по сравнению с последовательным приводило к снижению риска рецидива в 36% случаев (стратифицированное значение p методом лог-рангов = 0,0114, стратифицированное отношение риска (95% ДИ): 0,64 (0,46 – 0,91) (56). Результаты американских исследований подкрепляются данными международного исследования HERA. Назначение Трастузумаба в течение 1 года (после адъювантного курса химиотерапии) значительно увеличивало двухлетний уровень выживаемости ($p < 0,0001$, отношение риска [95% ДИ]: 0,54 (0,43 – 0,67) вне зависимости от начальных характеристик пациенток и включая больных без МЛУ. Добавление Трастузумаба в схему лечения также привело к увеличению уровня безрецидивной выживаемости (БРВ) и отдаленной выживаемости без признаков заболевания (ОВБЗ). Показатель БРВ через 2 года составил 78,2 против 87,2, а ОВБЗ – 81,8 против 89,7. Но при продолжении терапии в течение 1 года вторичный критерий общей выживаемости достигнут не был. В задачи анализа не входило сравнение эффективности лечения Трастузумабом в течение 12 и 24 месяцев (57).

Vuzdar и др. исследовали роль Трастузумаба при лечении пациенток с РМЖ HER-2/neu+ в неoadъювантном режиме. В ходе данного исследования рандомизировано 42 пациентки. Они получали первичную системную терапию по 2 схемам: либо 4 курса паклитаксе-

ла (225 мг/м² 1 раз в 3 недели), затем 4 курса FEC (фторурацил, 500 мг/м² в 1 и 4 дни, эпирубицин 75 мг/м² в 1 день и циклофосфамид 500 мг/м² в первый день 1 раз в 3 недели) либо та же схема, только в сочетании с Трастузумабом (2 мг/кг еженедельно \times 12). Добавление Трастузумаба повлекло за собой увеличение гистологического полного ответа (pCR) с 26,3% (n = 19) до 65,2% (n = 23) (58). При других комбинациях химиотерапии и Трастузумаба в неoadъювантном режиме значение pCR колебалось между 18 и 29% (59-62). Группой исследователей проведено неoadъювантное исследование II фазы (TECHNO – Таксол, Эпирубицин, Циклофосфамид, Герцептин Неoadъювантный) с назначением эпирубина/циклофосфамида, а затем паклитаксела/Трастузумаба с последующим назначением в адъювантном периоде Трастузумаба у пациенток с первичным РМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu.

Корреляция эффективности терапии и степени экспрессии HER-2/neu

В исследовании с еженедельным введением паклитаксела и Трастузумаба, как сказано выше, ЧОО среди принявших участие пациенток составила 57%. Однако выявлена статистически значимая разница в уровне ЧОО в зависимости от степени экспрессии HER-2/neu. ЧОО у пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu была 67-81%, в то время как у больных с нормальным уровнем экспрессии HER-2/neu – лишь 41-46% (значения ЧОО колеблются в зависимости от метода выявления экспрессии, однако различие статистически значимо вне зависимости от метода) (33). Был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с МРМЖ HER-2/neu+ FISH+ , получавших монотерапию Трастузумабом. Частота ответа составила 34% среди пациенток с гиперэкспрессией HER-2/neu и 7% – с нормальным уровнем. Медиана времени до прогрессирования была 4,9 месяца в первой группе и 1,7 месяца во второй (29). В других исследованиях получены схожие результаты: более высокая частота ответа наблюдалась у пациенток с МРМЖ HER-2/neu+, ИГХ 3+ или FISH+

(26,30,63). Поэтому Трастузумаб рекомендуется назначать только больным с гиперэкспрессией HER-2/neu (ИГХ 3+ или 2+ и FISH+).

МЕТОДЫ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

Золотым стандартом для выявления HER-2/neu на сегодняшний день признан ИГХ. С помощью данного метода можно определить уровень гиперэкспрессии трансмембранного гликопротеина HER-2/neu. Для этого используют зафиксированную в парафине ткань и моно- или поликлональные антитела. Получение разных результатов в разных лабораториях объясняется неодинаковым окрашиванием антител, особенностями подготовительных работ в каждой лаборатории и субъективной интерпретацией результатов. Значение ИГХ предложено оценивать в пределах от 0 до 3+. Значения 0 и 1+ классифицируются как отрицательный результат. Полное окрашивание более чем 10% опухолевых клеток (от умеренного окрашивания до интенсивного) свидетельствует соответственно об умеренной или интенсивной гиперэкспрессии HER-2/neu (3+). В случае ИГХ 2+ (от слабого окрашивания до умеренного более 10% опухолевых клеток) выполняется FISH для подтверждения гиперэкспрессии HER-2/neu. С помощью данного метода определяется количество копий гена HER-2/neu, приходящихся на ядро, что отражает амплификацию ДНК. Поскольку ДНК подвергается меньшему воздействию при подготовительных работах, чем эпителиальные белки, и так как при FISH определяется точное число гибридизаций на ядро, то данный метод зачастую считается более объективным чем ИГХ (64). Но FISH дороже, требует значительное количество времени и технически более сложный. Другой метод выявления генной амплификации – хромогенная гибридизация in situ (CISH). Был проведен ретроспективный анализ исследования Трастузумаба в качестве монотерапии. В 90% случаев (86 наблюдений) отмечалось соответствие между результатами ИГХ и FISH, а между ИГХ и CISH – в 87% (65). В од-

ном исследовании было произведено количественное определение HER-2/neu в экстракте опухолевой ткани с помощью иммуносорбента, связанного с энзимом (ELISA). Выявлена корреляция между гиперэкспрессией (IHC) и амплификацией (CISH) [66]. С помощью ELISA можно также измерить содержание циркулирующего в сыворотке антигена HER-2/neu. Высвобождение антигена происходит при разрушении металлопротеазами внеклеточного домена HER-2/neu. Однако на ранних стадиях РМЖ и небольших размерах опухоли выявить это удается очень редко. Более высокое содержание антигена в крови наблюдается уже при значительном развитии опухоли, часто при метастазировании. Поэтому прогностическое значение определения уровня HER-2/neu в сыворотке крови (и возможность использовать его для контроля) спорно и исследуется в настоящее время. Но, по данным ретроспективных исследований, наблюдается худший исход заболевания при повышенном уровне HER-2/neu в сыворотке крови (67,68). На сегодняшний день этот метод можно использовать в качестве дополнительного. Основанием же для лечения Трастузумабом является результат определения содержания HER-2/neu в опухолевой ткани.

ТРАСТУЗУМАБ: ДОЗИРОВКИ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В соответствии с рекомендациями, нагрузочная доза Трастузумаба составляет 4 мг/кг (внутривенно, в течение более 90 минут). Затем Трастузумаб вводят еженедельно в дозе 2 мг/кг (более 30 минут). В двух исследованиях II фазы был изучен также альтернативный режим дозировки. Нагрузочная доза в обоих случаях равнялась 8 мг/кг (внутривенно, в течение 90 минут), а затем 6 мг/кг 1 раз в 3 недели. Данный режим хорошо переносился пациентами, а профили безопасности сходны с таковыми при стандартном еженедельном введении препарата (69,70). Способ введения Трастузумаба исключительно внутривенный.

Был проведен ретроспективный

анализ историй болезни 80 пациентов с РМЖ, получавших вне прогрессирующей болезни монотерапию Трастузумабом либо Трастузумаб в сочетании с химиотерапией. ЧОО составила 40%

(71). Сейчас продолжительность исследования по эффективности лечения капецитабином и Трастузумабом вне прогрессирующей болезни. Возможно, они проспективно ответят на вопрос об эффективности лечения Трастузумабом после прогрессирующей. Во всяком случае, применение Трастузумаба необходимо все время, пока наблюдается ответ на лечение или, по крайней мере, отсутствуют признаки прогрессирующей и кардиотоксического действия препарата.

По результатам клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, отмечается хорошая переносимость Трастузумаба как при монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией. При терапии Трастузумабом не наблюдаются типичные для цитостатической химиотерапии побочные эффекты, такие как алопеция, миелосупрессия, тошнота и рвота.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

По результатам клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений, отмечается хорошая переносимость Трастузумаба как при монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией. При терапии Трастузумабом не наблюдаются типичные для цитостатической химиотерапии побочные эффекты, такие как алопеция, миелосупрессия, тошнота и рвота. Самые частые побочные эффекты – субфебрильная температура и озноб. Они возникают, в основном, в первые часы после первого введения препарата (25-40% случаев) (26,29,30,32). Причем наблюдается тенденция к увеличению частоты случаев при использовании более высоких доз (29). Купировать симптомы удавалось с помощью ацетаминофена, дифенгидрамина и иногда меперидина. При повторных введениях почти у всех пациентов побочные эффекты вновь не развивались (менее чем у 3% пациентов вновь возникали лихорадка и озноб)

(26). Клинически значимые, ассоциированные с применением Трастузумаба нежелательные явления – это различные реакции на введение препарата и кардиотоксичность. В 0,3% случаев отмечались следующие реакции: одышка, гипотония, повышение артериального давления, удушье, бронхоспазм, тахикардия, снижение сатурации кислорода, респираторный дистресс-синдром. Также известно о единичных случаях реакции гиперчувствительности (включая анафилаксию) и реакций со стороны дыхательной системы (вплоть до смертельных исходов). Сообщается также о появлении легочных инфильтратов, плевральных кровоизлияний, развитии одышки, некардиогенного отека легких, легочной недостаточности и гипоксии, острого дыхательного дистресс-синдрома. Группой риска являются пациентки с врожденными заболеваниями легких или с экстенсивным ростом опухоли с вовлечением в процесс легкого, что приводит к появлению одышки в покое. Более чем у 10% больных из 213, получавших монотерапию Трастузумабом, наблюдались другие побочные эффекты: боль, астения, головная боль, тошнота, рвота, усиление кашля, диарея, одышка, боль в животе, боль в грудной клетке, боль в пояснице, инфекционные осложнения, бессонница, ринит, анорексия, беспокорство, запор, фарингит, головноекружение, сыпь, гриппоподобный синдром и зуд. Добавление Трастузумаба к химиотерапии привело к увеличению частоты развития лейкопении (с 26 до 41%), инфекционных осложнений (с 29 до 47%) и анемии (с 19 до 27 %) (20).

Гепатотоксичность препарата III или IV степени по критериям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) наблюдалась у 12% пациенток, получающих Трастузумаб в качестве монотерапии. В 60 % случаев токсичность была связана с прогрессированием болезни с вовлечением печени. Нефротоксичность Трастузумаба не отмечена.

Безопасность применения Трастузумаба у беременных женщин не доказана. На сегодняшний день не накоплено достаточно данных о

содержании препарата в материнском молоке, влиянии его на плод и репродуктивную функцию (21).

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

Во время основных исследований Трастузумаба было выявлено серьезное нежелательное явление – сердечная дисфункция (СД). В основном, она протекала в виде систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и иногда застойной сердечной недостаточности (ЗСН). Произведен ретроспективный анализ 1219 историй болезни пациенток с МРМЖ, получавших монотерапию Трастузумабом либо Трастузумабом в сочетании с химиотерапией в качестве 1, 2 или 3 линий лечения (семь клинических исследований II и III фазы), из которых 202 были отобраны для детального разбора. Частота возникновения СД была наибольшей среди пациенток, получавших одновременно Трастузумаб, антрациклины + циклофосфамид (27%). Риск снижался при назначении паклитаксела с Трастузумабом (13%, хотя все эти пациентки получали антрациклины в адьювантном режиме). Наименьшая частота наблюдалась при монотерапии Трастузумабом (3-7%). Для сравнения при изолированном применении химиотерапии СД возникла у 8% пациенток, получавших антрациклины+циклофосфамид, и у 1% больных, получавших паклитаксел (72). Эти данные схожи с результатами другого ретроспективного анализа, показавшего следующую частоту СД по критериям Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA) III – IV: 19% среди пациенток, получавших Трастузумаб и антрациклины+циклофосфамид, 3% – антрациклины+циклофосфамид, 4% – паклитаксел+Трастузумаб, 1 % – паклитаксел, и 5 и <1% – Трастузумаб (73). У большинства пациенток СД сопровождалась клиническими проявлениями (83 из 110 пациенток отметили появление тех или иных симптомов). Сообщено о 10 смертельных исходах в связи с патологией сердца (9 пациенток получали Трастузумаб) (72). Также больным назначались диуретики (78 %), ингибиторы АПФ (58 %), сердечные гликозиды

(58 %) и другие инотропные препараты (10 %). У большинства пациенток (79 %) наблюдалось улучшение на стандартной схеме лечения ЗСН. Был проведен анализ потенциальных факторов риска развития СД, связанных с применением Трастузумаба. Статистически значимым фактором оказался только возраст (да и то только в случае назначения АЦ+Трастузумаб). Другие факторы (такие как существующая ранее гипертоническая болезнь, предшествующая лучевая терапия и кумуляция доксорубицина) статистически значимыми признаны не были.

В группе пациенток, получавших Трастузумаб+АЦ, риск развития СД из-за кумуляции препарата стал возрастать с экспозицией дозы доксорубицина 300 мг/м² (72). Однако возможности ретроспективного анализа ограничены, поскольку вероятны ошибки в классификации различных описываемых симптомов и определяется нехватка данных рутинных методов исследования сердечной функции. Поэтому, возможно, частота развития СД была несколько завышена. Выполнен обобщенный анализ данных шести исследований Трастузумаба. 294 пациентки получали Трастузумаб, а 134 – составили группу контроля. Для оценки побочного эффекта использовался показатель ФВЛЖ. Среди пациенток, получавших Трастузумаб, выявлено 5 случаев ЗСН (1,7%). Определялось уменьшение ФВЛЖ на 15%, в результате чего данный показатель стал менее 50% у 6,5% пациенток, получавших Трастузумаб, и у 0,7% в контрольной группе. Среди пациенток, получавших Трастузумаб, статистически значимым фактором риска снижения ФВЛЖ стало предшествующее лечение антрациклинами. У большинства пациенток (84 %) со снижением ФВЛЖ развитие ЗСН не наблюдалось (16/19) (74).

В Германии выполнено мультицентровое исследование по изучению безопасности (для сердечно-сосудистой системы) Трастузумаба в сочетании с эпирубицином и циклофосфамидом. В исследовании I/II фазы (с эскалацией дозы) приняли участие 74 пациентки с МРМЖ. Больные (HER-2/neu+) получали





Адьювантная терапия Герцептином — шанс на излечение больных HER2-положительным раком молочной железы



Адьювантная терапия Герцептином значительно увеличивает выживаемость без признаков заболевания и выживаемость без прогрессирования у пациенток с HER2-положительным ранним раком молочной железы*

56%

увеличение безрецидивной выживаемости*

50%

снижение риска развития отдаленных метастазов*

* M.J. Piccart-Gebhart, ASCO, Scientific Session, May, 2005

стандартную дозу Трастузумаба +эпирубицин (60 или 90 мг/м²)/циклофосфамид (600 мг/м²) 1 раз в 3 недели (ЕС60+Т, n = 26; ЕС90+Т, n = 25), 4 – 6 курсов. 23 пациентки HER-2/neu – отрицательные получали только ЕС(90/600 мг/м²) 1 раз в 3 недели, 6 курсов (ЕС90). У двух пациенток (ЕС90+Т) развилась симптоматическая ЗСН через 4,5 и 6 месяцев после окончания химиотерапии. У одной пациентки (ЕС60+Т) отмечалось бессимптомное уменьшение ФВЛЖ < 50 % спустя 6 месяцев после окончания химиотерапии. В контрольной группе таких случаев не выявлено.

Бессимптомное уменьшение ФВЛЖ более чем на 10% наблюдалось у 12 (48 %), 14 (56 %), и 5 (24%) пациенток, получавших лечение по схемам ЕС60+Т, ЕС90+Т и ЕС90 соответственно. ЧОО на схемы ЕС60+Т и ЕС90+Т составила > 60 % и 26 % для ЕС90 (35).

Предварительные данные о кардиотоксичности Трастузумаба были представлены на международном конгрессе ASCO 2005. По данным NSABP B-31, частота развития побочных эффектов со стороны сердца составила 4,0 % при схеме лечения, содержащей Трастузумаб, против 0,6 % без него. Развитие ЗСН в группе исследуемого препарата (n = 846) наблюдалось у 30 пациенток (смертельных исходов не было), а в контрольной группе (n = 811) – 3 случая ЗСН и 1 летальный исход вследствие патологии сердца (55). По результатам NCCTG N 9831 кардиотоксичность выявлена в 0% случаев в контрольной группе, 2,2 % – при последовательном и 3,3 % – при одновременном назначении препаратов (56). Частота развития СД, определенная как снижение ФВЛЖ на 10 пунктов и более и значение ее < 50 %, составила 2,2% в контроле (n = 1736) и 7,1% в группе Трастузумаба (n = 1677) через 1 год терапии (HERA). Причем указанные критерии ФВЛЖ и симптоматическая ЗСН III/IV степени по классификации NYHA были выявлены в 0 и 0,5 % случаев соответственно (57).

Механизм индуцированной Трастузумабом кардиотоксичности до сих пор не ясен. Доказано, что

наличие HER-2/neu необходимо для нормального эмбрионального развития сердца (75). Мутация же рецептора HER-2/neu в кардиомиоцитах приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии (76,77). Кардиомиоциты, выделенные от таких мышей, чаще подвергаются неблагоприятному воздействию при индукции антрациклинами клеточной гибели. Возможно, рецепторы HER-2/neu играют определенную роль в дифференцировке и выживании кардиомиоцитов. Причем они могут повреждаться во время лечения Трастузумабом.

Выявленная СД повлияла на дизайн последующих исследований. В большинстве исследований производится обязательное определение ФВЛЖ (главным образом, требуется ФВЛЖ больше или равная 50%) перед началом лечения и составление критериев мониторинга сердечной функции. Рекомендуется прекращение терапии Трастузумабом при выявлении клинических признаков СД. Безопасность применения Трастузумаба у пациентов с признаками кардиотоксического действия изучена не достаточно.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Трастузумаб – это первый препарат, представляющий собой гуманизированные моноклональные антитела, получивший одобрение FDA для лечения МРМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu. Проведенные клинические исследования доказали эффективность Трастузумаба как в качестве монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией, причем эффект от лечения оказался гораздо выше, чем при изолированном применении химиотерапии. По результатам исследований, проводимых в настоящее время, будут также сделаны выводы о целесообразности назначения Трастузумаба в адъювантном режиме. Однако уже сейчас можно сказать, что в руках врачей оказался невероятно мощный препарат. Но пока не известны отсроченные результаты. Наибольший эффект при лечении Трастузумабом наблюдается у пациенток с выраженной гиперэкспрессией рецептора или амплификацией гена HER-2/neu. Трастузумаб хорошо пе-

реносится. Врачам необходимо ясно понимать все преимущества и недостатки лечения (в том числе побочные эффекты, в особенности, асимптоматическую и клинически проявляемую СД). Назначение Трастузумаба при МРМЖ даже при риске развития СН является оправданным шагом в связи со значительным улучшением таких показателей, как время до прогрессирования, медиана выживаемости. Также улучшается эффективность лечения у пациенток с РМЖ с неблагоприятным прогнозом, ассоциированным с HER-2/neu+. Рекомендуются контроль сердечной функции у всех пациенток до и во время лечения Трастузумабом.

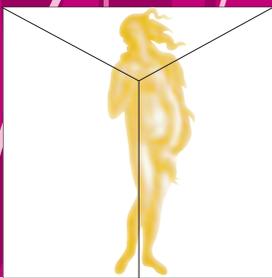
В будущем важно идентифицировать факторы риска развития сердечной недостаточности и раскрыть механизмы, вызывающие кардиотоксичность, для разработки способов адекватной профилактики. Другой важный вопрос, все еще остающийся без ответа, – это продолжительность, как адъювантного лечения, так и лечения МРМЖ, и целесообразность его проведения после прогрессирования. Трастузумаб, являясь противоопухолевым препаратом, действующим на рецепторы, показал свою эффективность. Поэтому начаты исследования других ингибиторов тирозинкиназы (эрлотиниб, gefitinib и lapatinib). Развитие исследований способствовали многообещающие результаты применения комбинации низкомолекулярных ингибиторов и Трастузумаба (78,79). Был проведен анализ исследования II фазы с назначением Трастузумаба и gefinitiba 250 мг/день, в котором приняли участие 36 пациенток с МРМЖ. Начальной целью было увеличение МВБП с 50 до 65% за 6 месяцев у пациенток, получающих химиотерапию, и с 50 до 70% за 3 месяца – у больных, предварительно прошедших лечение. Однако результаты не оправдали надежд. Медиана времени до прогрессирования составила 2,9 месяцев (меньше, чем при монотерапии Трастузумабом), что свидетельствует об антагонистическом взаимодействии препаратов (80). 

Список литературы находится в редакции.



МЕДИЦИНА 2006

МОСКВА
Выставочный центр
«Крокус Экспо»
23 - 26 мая



Медицина

2006

**II МЕЖДУНАРОДНАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА**

**ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ
«Инновационные технологии медицины XXI века»**

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения и
социального развития России
Российская академия медицинских наук
Компания «МЕДИ Экспо»

ПОД ПАТРОНАЖЕМ

Торгово-промышленной палаты России



МЕДИ Экспо
МЕДИЦИНСКИЕ ВЫСТАВКИ

Тел.: +7 (095) 938 9211

E-mail: expo@mediexpo.ru <http://www.mediexpo.ru>

А.Г. КЕДРОВА

Д.М.Н.
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Возможности консолидирующей терапии в лечении распространенного рака яичников

Рак яичников (РЯ) продолжает оставаться одной из ведущих причин онкологической смертности среди женщин и по-прежнему является наиболее фатальной патологией из всех гинекологических опухолей. В последние годы значительное улучшение результатов лечения было достигнуто путем применения более агрессивной хирургической тактики, в том числе и улучшения анестезиологического пособия, а также за счет введения в лечебные схемы нового «золотого стандарта» химиотерапии: паклитаксел + карбоплатин. Все шире используются возможности химиотерапии с активным хирургическим подходом на втором этапе лечения РЯ, что в итоге приводит к увеличению общей 5-летней выживаемости до 35%.

Возможность применения разнообразных методов лечения, довольно высокая чувствительность большинства эпителиальных опухолей яичников к широкому спектру противоопухолевых лекарств создают предпосылки для длительного лечения больных раком яичников.

И хотя нет глобальных перемен в возможности излечения при наличии распространенной болезни, появление новых методик и лекарственных средств постепенно улучшают результаты лечения распространенного рака яичников.

У большинства больных наблюдаются важные в клиническом плане, объективные и субъективные результаты, различной степени выраженности на проводимую первичную комбинированную терапию, которая в настоящее время считается стандартной схемой лечения. К сожалению, получаемые ремиссии обычно имеют весьма ограниченную продолжительность, и лишь у немногих больных отмечается длительный безрецидивный период. Даже у больных с полной морфологической ремиссией опухоли при отсутствии гистологических признаков заболевания при повторной хирургической операции или лапароскопии, при нормальных значениях СА125 и отсутствии клинических проявлений заболевания, по данным обследо-

вания, медиана безрецидивного периода не превышает 14-18 месяцев (1, 53). В связи с вышеизложенным, важной задачей в настоящее время является определение новой терапевтической стратегии в лечении распространенных эпителиальных форм злокачественных опухолей яичников. Это особенно важно для группы больных с хорошим ответом после проведения первой линии терапии, по завершении шести курсов химиотерапии на основе комбинации препаратов платины и паклитаксела, платины и циклофосфана.

Производные платины (цисплатин, карбоплатин) в 70-е годы продвинули развитие химиотерапии рака яичников, таксаны (паклитаксел, доцетаксел) закрепили позитивный эффект, это позволяет достигать эффективности лечения выше 75% (полные регрессии – 46-52%) (2, 52). Несмотря на такие показатели, только у 1/3 больных с клинической ремиссией удается подтвердить ее морфологически. При этом у половины больных

Таблица 1. Рандомизированные исследования по изучению роли консолидирующего лечения больных РЯ

Авторы	Число больных	Дизайн исследования	Медиана выживаемости
Haker 1992	78	САР* 5к. против САР 10 курсов	24 месяца и 40 месяцев
Bertelson 1993	202	САР 6к. против 12 курсов	23 и 27 месяцев
Lambert 1997	233	5 курсов СР** против 8 карбоплатин	24 месяца и 24 месяца
Pujade-Lauraine 2005	1308	6 курсов паклитаксел + карбоплатин, при достижении ПКР (69% больных) продолжено 4 курса топотекана 1.25 мг/м ² 1-5 дни	43,1 месяца против 44,5 месяцев
Micha J.P. 2005	26	13 больных паклитаксел+ карбоплатин+ гемцитабин + консолидирующая терапия паклитаксел 175 мг/м ² -3 курса против 13 больных после такой же первой линии + паклитаксел 135 мг/м ² 12 курсов	Медиана безрецидивного периода 47 недель против 76 недель очень высокая миелотоксичность!!!
De Placido 2004	273	137 больных получали топотекан 1.5 мг/м ² 1-5 дни после СР против 136 больных – контроль	Медиана безрецидивного периода 18,2 месяца с топотеканом и 28,4 месяца в контроле
Berek J.S. 2004	145	ПКР после СР: 73 больных получали ореговомаб, 72 больных – плацебо	Медиана безрецидивного периода 13,3 месяца для ореговомаба и 10,3 месяца для плацебо

*САР - цисплатин 60 мг/м² + циклофосфан - 400мг/м² + адриамцин 50мг/м²

**СР - циклофосфан 600 мг/м² + цисплатин 100мг/м²

из этой группы возникают рецидивы заболевания в первые 2 года после лечения (11, 18, 53). Этот результат получен многими исследователями, в частности С. Рубин с соавторами показали, что в стандартной группе из 100 больных РЯ III-IV стадии полная клиническая ремиссия (ПКР) наблюдалась у 67 больных, из них морфологически подтвержденной считалась лишь у 22 (25, 38).

Учитывая, что проведение 2-ой линии химиотерапии считается менее эффективным, перед клиницистами встал вопрос об изучении роли консолидирующей терапии у больных РЯ с целью увеличения безрецидивного периода, т. е. необходимости предпринять усилия в сохранении положительного ответа на лечение. До настоящего времени не проводилось рандомизированных исследований, которые бы продемонстрировали ценность какого-либо рода стратегии консолидации. Главным образом, это обусловлено низкой статистической разрешающей способностью исследований. Однако недавно полученные данные позволили обратить внимание на ценность применения паклитаксела в аспекте консолидации достигнутых результатов лечения. В таблицах 1 и 2 приведены данные исследований по изучению роли консолидирующей химиотерапии.

Поддерживающая терапия паклитакселом продемонстрировала минимальную токсичность в MSKCC исследовании у 100 больных РЯ. Около 16% больных прожили более 24 месяцев и 11% – более 36 месяцев. Главной токсичностью паклитаксела, примененного с консолидирующей це-

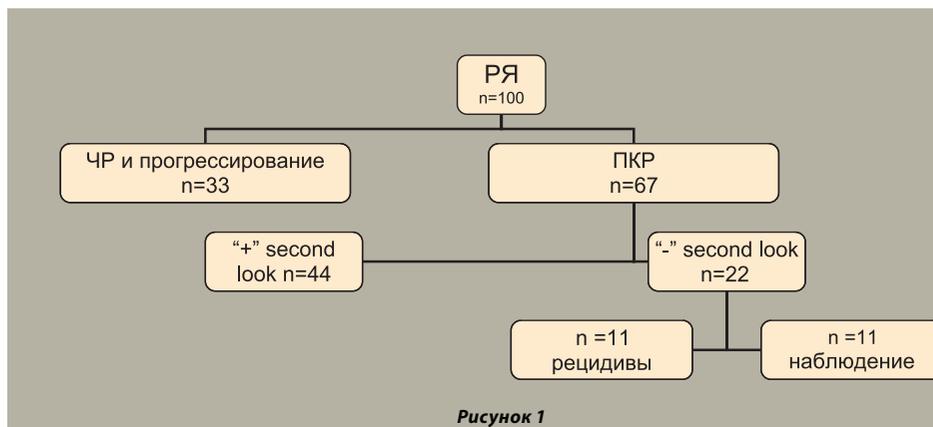


Рисунок 1

лю, была нейтропения и периферическая нейропатия. III фаза рандомизированного исследования (GOG 178/SWOG 9701) показала преимущество 12 курсов консолидирующей терапии паклитакселом 175 мг/м² перед 3 курсами. В группах оценивалась безрецидивная выживаемость (рисунок 2)

SWOG 9701/GOG178

ПКР рандомизация паклитаксел 3 курса VS паклитаксел 12 курсов.

По предварительным результатам 12 курсов консолидирующей терапии паклитакселом повышает безрецидивную выживаемость, но проявляет выраженную токсичность, в основном это периферическая нейротоксичность.

Паклитаксел представляет собой агент, специфический в отношении клеточного цикла, и может оказывать, что цитотоксический потенциал данного препарата при продолжении лечения в течение нескольких дополнительных курсов сможет воздействовать на медленно делящиеся опу-

холевые клетки яичников. Покоящиеся опухолевые клетки, не обнаруживаемые в брюшной полости в период завершения первичной химиотерапии, могут оставаться чувствительными к паклитакселу, если после циторедукции, достигнутой за счет хирургии и химиотерапии, будет обеспечен достаточный кровоток к конкретным опухолевым участкам. Эти участки, у которых ранее перфузия была недостаточной, могут содержать клоны клеток, обладающих чувствительностью к химиотерапии, и уничтожение их окажется важным шагом для достижения более длительного срока выживания без признаков заболевания. Кроме того, в некоторых фармакологических исследованиях было доказано, что паклитаксел обладает свойством способствовать апоптозу, а также антиангиогенным потенциалом (27, 28).

С другой стороны, необходимо отметить, что у больных в конце первичного курса химиотерапии отмечается определенная степень миелотоксичности

Таблица 2. Нерандомизированные исследования по изучению роли консолидирующего лечения у больных РЯ

Авторы	Число больных	Дизайн исследования	Медиана выживаемости или выживаемость
Gershencan 1992	116	CAР 6 курсов против CAР 12 курсов (исторический контроль)	15 месяцев и 30 месяцев
Menczer 1992	25	6 CP и дополнительно 3 курса внутривнутрибрюшинное введение цисплатина 100мг/м ²	42 месяца и 66 месяцев
Roders 1993, Varia M.A. 2003	86 202	Стандарт 6 курсов CP и внутривнутрибрюшинно радиоактивный фосфор	67% и 86% – 5-летняя выживаемость медиана выживаемости 63 месяца
Meden 1997	39	6 курсов CP и 3 курса тиосульфат	14 месяцев и 24 месяца
Rothenberg 2001	112	6 курсов CP и дополнительно 6 курсов гексален	65% и 75% 2-летняя выживаемость.
Topuz E. 2004	30	30 больных после «SL» операции, у которых доказана полная ремиссия получали внутривнутрибрюшинно цисплатин 100мг/м ² - 3 курса	Медиана безрецидивной выживаемости более 50 месяцев
Tournigand C. 2003	68 после «SL»	Внутрибрюшинно 3 консолидирующих курса: митаксантрон, цисплатин, эпопозид, только 13 больных завершили все 3 курса, миелотоксичность у 51% больных.	Медиана выживаемости 73 месяца, а 5-летняя выживаемость – 58%
Schilder R.J. 2003	9	Высокодозная терапия первой линии циклофосфан 3 г/м ² + паклитаксел 300мг/м ² с филграстимом 5 мкг/кг/день, затем мелфалан 140мг/м ² - 1-2 курса	Высокая миелотоксичность без улучшения результатов. Протокол закрыт
J. M. Straughn 2005	26	Келекс 40 мг/м ² - 4 курса после паклитаксел + карбоплатин	Безрецидивная выживаемость более 15 месяцев

Безрецидивная выживаемость для больных РРЯ после консолидирующей терапии (SWOG, Markman2003)

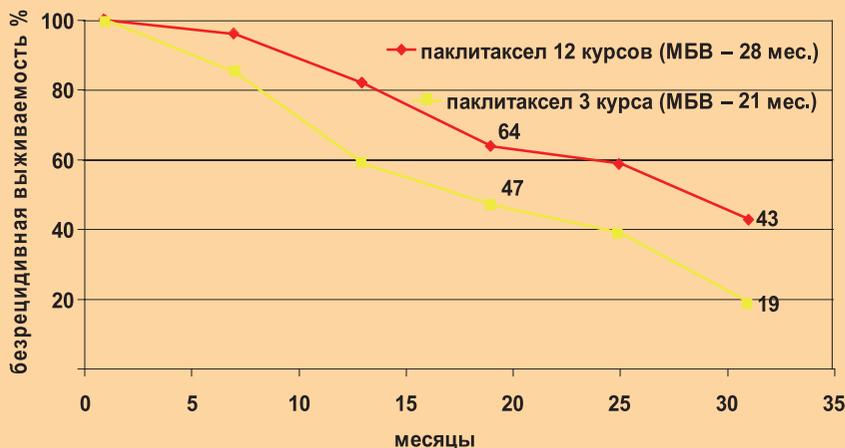


Рисунок 2

и особенно нейротоксичности, что может не позволить дальнейшего применения схем, обладающих высоким цитотоксическим эффектом. Поэтому вопрос относительно наиболее подходящего, возможного и безопасного режима для консолидирующего этапа лечения становится все более и более важным. В этом плане введение паклитаксела кажется особенно привлекательной возможностью, особенно после демонстрации того, что двенадцать курсов паклитаксела, проводившихся в режиме монотерапии (175 мг/м² на протяжении трех часов) по схеме один раз в месяц после получения клинически полной ремиссии на схеме платина-паклитаксел, обеспечивает более длительную выживаемость без признаков прогрессии заболевания по сравнению с рандомизированными результатами с применением трех курсов консолидирующей терапии с использованием той же самой схемы (27). Воздействие на общую выживаемость до сих пор остается неизвестным.

В Италии проводится многоцентровое проспективное испытание (After-6) для того, чтобы оценить эффективность паклитаксела, вводимого внутривенно раз в три недели на протяжении шести курсов (вливание в дозе 175 мг/м² на протяжении трех часов) у больных с полной ремиссией заболевания, или же по схеме: ежене-

дельно у больных с подтвержденным микроскопически остаточным заболеванием при повторной лапароскопии (при лапароскопической оценке больных с полной клинической ремиссией примерно у 50% обнаруживаются макроскопические или микроскопические признаки заболевания). Основная цель испытания заключается в определении эффективности консолидирующего лечения паклитакселом (рандомизированное сравнение с отсутствием дальнейшего лечения) у больных с полной ремиссией или у больных, завершивших первичное лечение комбинацией препарата платины с паклитакселом с последующей лапароскопической операцией, выявившей микроскопически частичную ремиссию (микро=ЧР), с еженедельно вводимым паклитакселом (50 мг/м² на протяжении 21 курса). В настоящее время показана возможность проведения таких исследований с точки зрения токсичности и соблюдения назначенной схемы (21, 43).

Применение же других препаратов с консолидирующей целью, таких как топотекан (10), келекс (46, 42), мелфалан (40), гексален (37), пока не дало определенных результатов, так как исследования не были статистически значимыми, или были не рандомизированными. Так например, 4 дополнительных курса топотекана 1,25мг/

м² в/в 1-5 дни после достижения полной клинической ремиссии (топотекан был продолжен у 69% пациенток из 1308 первичных больных РРЯ) привели к высокой миелотоксичности и не улучшили медиану безрецидивного периода (10). Применение высоких доз мелфалана сопровождалось выраженной гематотоксичностью и протокол был закрыт. Препарат гексален (алтретамин), синтезированный в 1957 году, предназначенный для приема внутрь, показал увеличение 2-летней выживаемости до 75% у 112 больных, 56% из них прожили 2 года без рецидивов и метастазов, при этом 2-летняя выживаемость без консолидирующей терапии, после схемы СР была менее 60%. В исследование были включены больные с III-IV стадиями рака яичников, при достижении полной клинической ремиссии, после стандартного лечения с производными платины. Гексален назначался в дозе по 260мг/м² /сутки за 4 приема с 1 по 14 дни, каждые 28 дней – 6 курсов. Исследование проведено северо-западной группой SWOS-9326. Накопленный опыт, почти исключительно зарубежный, так же позволяет заключить, что гексаметилмеламин также как и паклитаксел, расширяет возможности лекарственного лечения при первой линии терапии рака яичников и имеет аргументированное обоснование для его применения с консолидирующей целью для улучшения отдаленных результатов лечения.

В заключение следует отметить, что консолидирующее лечение при распространенном эпителиальном раке яичников по-прежнему остается значительной проблемой, которая должна решаться в многоцентровых проспективных рандомизированных клинических испытаниях. Адекватность такого подхода с точки зрения увеличения временного срока, свободного от признаков заболевания, и общей выживаемости, а также схемы консолидирующей терапии, ее продолжительность, применяемые препараты и оптимальный график введения по-прежнему являются предметом дальнейшего изучения и обсуждения. При этом обязательно уделять внимание больным РЯ, находящимся в клинической ремиссии.

Список литературы находится в редакции.

Таксол®

Искусство в онкологии



Эффективность



Гибкость



Надёжность



Эффективность

в моно- и комбинированной химиотерапии



Гибкость

режимов дозирования



Надёжность,

доказанная многолетней практикой



Бристол-Майерс Сквибб

103001, Москва, Трёхпрудный переулок, 9, стр. 1Б.
Тел.: (95) 755-9267, факс: (95) 755-9262

А.И.ВОРОБЬЕВ
Т.Н.МОИСЕЕВА
Н.Г.ГАБЕЕВА
Д.В.ХАРИЗИШВИЛИ
Н.Г.ЧЕРНОВА
И.А.ВОРОБЬЕВ

Гематологический научный
центр РАМН

Результаты клинического исследования российского рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лейкостим®

Рекомбинантные гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) широко применяются в онкологической практике для лечения и профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией. В данной работе представлены и проанализированы результаты клинического исследования, оценивавшего переносимость, безопасность и терапевтическую эффективность отечественного препарата Г-КСФ Лейкостим®. Исследование было выполнено на 80 больных злокачественными новообразованиями. Группу сравнения составили 15 больных, получавших препарат Нейпоген®.

Результаты исследования продемонстрировали высокую безопасность и хорошую переносимость препарата Лейкостим®. Частота возникновения побочных реакций, особенно возникновение костно-мышечных болей, при введении Лейкостима® была ниже в сравнении с препаратом Нейпоген®. Применение препарата Лейкостим® у больных с нейтропенией, ассоциированной с проводимой химиотерапией, позволило нормализовать число нейтрофилов в периферической крови у 100% больных. Эффект применения Лейкостима® был выраженным и стабильным, что дало возможность своевременно начать последующие курсы химиотерапии. Число введений препаратов Лейкостим® и Нейпоген®, необходимых для нормализации показателей нейтрофилов и лейкоцитов, не имело статистически значимых отличий. Применение препаратов Лейкостим® и Нейпоген® в целях первич-

ной профилактики нейтропении позволило с примерно равной эффективностью достичь нормальных показателей числа нейтрофилов на +22 день цикла химиотерапии ВЕАСОРР, усиленный у 100% больных. Таким образом, получены убедительные доказательства безопасности и клинической эффективности препарата Лейкостим®, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике при лечении нейтропении, ассоциированной с химиотерапией у больных злокачественными новообразованиями.

Результатом стремительного прогресса фундаментальной и клинической медицины стала разработка многокомпонентных протоколов химиотерапии, применение которых позволяет достичь высоких показателей выживаемости больных основными формами злокачественных новообразований. Прогресс в лечении большинства опухолей обусловлен как внедрением новых групп химиопрепаратов, так и увеличением интенсивности дозы существовавших цитостатиков (суммарной дозы химиопрепаратов, вводимых за определенное время). Одной из основных причин, ограничивающих применение высокоэффективных схем химиотерапии, является дозопонижающая токсичность химиопрепаратов, прежде всего, их миелотоксичность. Известно, что применение большинства цитостатических препаратов приводит к развитию обратимого угнетения всего кроветворения в целом, но наибольшее клиническое значение имеет нейтропения – снижение в крови уровня гранулоцитов. Даже кратковременное падение коли-

чества гранулоцитов ниже порогового уровня – 500 мкл⁻¹ (0,5×10⁹/л) – может привести к развитию тяжелых инфекционных осложнений, в частности, сепсиса. Развитие инфекционных осложнений на фоне нейтропении (так называемой фебрильной нейтропении) диктует необходимость проведения дорогостоящей антибактериальной и противогрибковой терапии. Кроме того, инфекционные осложнения неизбежно увеличивают интервалы между курсами химиотерапии. Это приводит к уменьшению интенсивности дозы химиопрепаратов, что отрицательно сказывается на результатах лечения. Вследствие этого, необходимым условием проведения многих современных протоколов химиотерапии является включение в программу лечения рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (1-4).

Введение Г-КСФ ускоряет пролиферацию клеток-предшественников нейтрофильного ростка кроветворения (колониобразующих единиц гранулоцитов, КОЕ-Г) и их дифференцировку в направлении зрелых нейтрофилов. Под действием Г-КСФ увеличивается выход нейтрофилов и кроветворных стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь. Кроме того, Г-КСФ повышает биохимическую, фагоцитарную и хемотаксическую активность нейтрофилов, усиливает синтез в организме других цитокинов (интерферонов, трансформирующего фактора роста β и др.). Тем самым, введение Г-КСФ активизирует различные неспецифические и специфические механизмы защиты организма от инфекции (5-7).

Препараты Г-КСФ могут применяться как для лечения уже развившейся нейтропении, так и для ее профилактики (8,9). Профилактическое введение Г-КСФ может носить характер первичной профилактики, при которой препарат вводится после первого же курса химиотерапии. Первичная профилактика обязательна при проведении схем химиотерапии, при которых без введения Г-КСФ частота развития фебрильной нейтропении превышает 40%. Примером таких режимов химиотерапии является протокол BEACOPP усиленный, применение которого высокоэффективно у больных с прогностически неблагоприятными формами лимфогранулематоза. Интенсивность дозы программы BEACOPP усиленный, по крайней мере, в 1,4 раза превосходит соответствующий показатель для базовой программы BEACOPP, которая у подавляющего большинства больных приводит к развитию нейтропении II-III степени. Поэтому из соображений безопасности в протокол лечения больных по программе BEACOPP усиленный в качестве средства первичной профилактики фебрильной нейтропении включен Г-КСФ. Первичная профилактика фебрильной нейтропении также может проводиться при наличии факторов, обуславливающих высокий риск ее развития – таких как исходная нейтропения, тяжелые сопутствующие заболевания, наличие очагов инфекции или раневых поверхностей, предшествующее облучение более 20% костного мозга и т.д. Назначение Г-КСФ в качестве вторичной профилактики осуществляется при наличии в анамнезе длительных эпизодов нейтропении или инфекционных осложнений на фоне нейтропении после курсов химиотерапии, аналогичных ранее проводимому (10-12). Другими важными показаниями к назначению Г-КСФ являются: мобилизация кроветворных стволовых клеток для последующей трансплантации, лечение хронических (в т.ч. врожденных) нейтропений, а также ВИЧ-ассоциированной нейтропении.

В настоящее время на рынке представлено несколько препаратов

Г-КСФ. Это, прежде всего, Нейпоген® (филграстим, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) и Граноцит® (ленограстим, «Авентис», Франция). Существенным фактором, ограничивающим широкое использование этих препаратов, и, соответственно, современных протоколов химиотерапии, является высокая стоимость импортных препаратов Г-КСФ. В связи с этим внедрение в клиническую практику высокоэффективных методов лечения онкологических заболеваний напрямую связано с появлением в России более доступных отечественных препаратов Г-КСФ.

В декабре 2005 года были завершены Государственные клинические испытания российского рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лейкостим® производства ЗАО «Биокад». В данной статье представлены и проанализированы результаты клинического исследования, целью которого являлась оценка переносимости, безопасности и терапевтической активности препарата Лейкостим®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ **Исследуемый препарат**

Получаемый методами генной инженерии, рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Лейкостим® (ЗАО «Биокад», Россия) является аналогом широко используемого зарубежного препарата Г-КСФ Нейпоген® («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария). Лейкостим® идентичен препарату Нейпоген® по физико-химическим характеристикам и специфической биологической активности. Ввиду идентичности препаратов показания, дозы и пути введения Лейкостима® аналогичны соответствующим характеристикам препарата Нейпоген®. Лейкостим® (МНН: филграстим) выпускается в форме раствора для подкожного и внутривенного введения в дозировках 150 мкг, 300 мкг и 480 мкг.

Дизайн исследования

Данное клиническое испытание являлось сравнительным рандомизированным проспективным

исследованием. В соответствии с нормами GCP и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (1964 г.), все пациенты до включения в исследование

Одной из основных причин, ограничивающих применение высокоэффективных схем химиотерапии, является дозозимитирующая токсичность химиопрепаратов, прежде всего, их миелотоксичность. Известно, что применение большинства цитостатических препаратов приводит к развитию обратимого угнетения всего кроветворения в целом, но наибольшее клиническое значение имеет нейтропения – снижение в крови уровня гранулоцитов. Даже кратковременное падение количества гранулоцитов ниже порогового уровня 500 мкл ($0,5 \times 10^9/\text{л}$) может привести к развитию тяжелых инфекционных осложнений.

были ознакомлены с его сущностью и подписали форму добровольного информированного согласия.

Клиническими базами исследования были Гематологический научный центр Российской Академии медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена и Московская городская онкологическая больница №62. Руководителем исследования являлся академик РАН и РАМН А.И. Воробьев.

На I этапе исследования из числа больных опухолями основной локализации, находившихся на стационарном лечении, была набрана группа из 10 пациентов, получавших химиотерапию, которая вызвала развитие нейтропении и/или лейкопении II-IV степени. В этой группе Лейкостим® вводился подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 2,5 мкг/кг (1/2 предполагаемой терапевтической дозы) до ликвидации нейтропении (до повышения содержания нейтрофилов в крови свыше $2 \times 10^9/\text{л}^{-1}$). После окончания исследования в первой группе и промежуточной оценки переносимости и безопасности препарата, из аналогичного контингента пациентов была набрана вторая группа из 10 человек. Во второй группе пациенты получали Лейкостим® подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 5,0 мкг/кг (терапевтическая



доза) до ликвидации нейтропении. После окончания исследования во второй группе проводилась оценка переносимости препарата в предполагаемой терапевтической дозе.

На II этапе исследования в группах больных, получавших Лейкостим[®], изучалась не только переносимость, но и эффективность исследуемого препарата в полной терапевтической дозе 5,0 мкг/кг. В группе из 45 человек с развившейся после химиотерапии нейтропенией II-IV степени, Лейкостим[®] вводился подкожно 1 раз в сутки в разовой дозе 5,0 мкг/кг до ликвидации нейтропении (до повышения содержания нейтрофилов в крови свыше $2 \times 10^9/\text{л}^1$). В дополнительной группе больных лимфогранулематозом (15 человек), получавших химиотерапию по программе BEACOPP усиленный, введение Г-КСФ начинали на +9 день от начала курса полихимиотерапии (но не ранее, чем через 24 часа от последнего введения цитостатиков) и продолжали вводить один раз в день в течение 5 дней подряд в разовой дозе 5,0 мкг/кг. Больные из групп сравнения получали Нейпоген[®] в терапевтической дозе 5.0 мкг/кг (10 пациентов – для коррекции нейтропении, 5 пациентов – с целью ее первичной профилактики при проведении химиотерапии по программе BEACOPP усиленный). Группы

пациентов, получавших исследуемый препарат и препарат сравнения, формировались методом случайной выборки и включали пациентов с близкой тяжестью заболевания. В общей сложности, в исследование было включено 95 пациентов, 80 из которых получали Лейкостим[®], а 15 – Нейпоген[®].

Критерии безопасности и эффективности

Безопасность оценивалась на основании анализа характера, частоты и тяжести возникавших в процессе исследования неблагоприятных явлений. Под неблагоприятными явлениями в данном исследовании понимали патологические состояния, обнаруженные или диагностированные после начала применения препарата Лейкостим[®], а также обострения ранее существовавших заболеваний.

Применение препарата Лейкостим[®] рассматривали как эффективное, если оно привело к выходу пациентов из нейтропении, позволило избежать развития инфекционных осложнений и дало возможность выписать больного из стационара или начать следующий курс химиотерапии в запланированные сроки. Лечение рассматривали как неэффективное в случае отсутствия положительной динамики нейтропении, невозможности

продолжения химиотерапии или невозможности выписки из стационара в запланированные сроки. Количественным показателем эффективности препарата Г-КСФ считали срок выхода из нейтропении (количество инъекций, понадобившихся для ликвидации нейтропении).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первый этап исследования

Ни у одного из 10 пациентов, которым вводился Лейкостим[®] в 1/2 предполагаемой терапевтической дозы (2,5 мкг/кг массы тела в сутки), не было отмечено развития местных или системных побочных реакций. Это позволило приступить к исследованию безопасности, переносимости и эффективности препарата в терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки) во второй группе больных. Несмотря на то, что оценка эффективности Лейкостима[®] не являлась первоочередной задачей на данном этапе исследования препарата, было отмечено, что у 9-ти из 10-ти пациентов после однократного введения Лейкостима[®] в дозе 2,5 мкг/кг массы тела происходила нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, которая позволила продолжить химиотерапию или выписать пациентов из стационара. Таким образом, подкожные инъекции Лейкостима[®] в 1/2 предполагаемой терапевтической дозе обладают значительной клинической эффективностью при лечении нейтропении, являющейся следствием химиотерапии онкологических больных.

После оценки результатов применения препарата Лейкостим[®] в первой группе, показавшей его хорошую переносимость и безопасность, было проведено исследование безопасности и эффективности Лейкостима[®] в полной терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки). Местные реакции (гиперемия, отек, гипертермия) в зоне инъекции не были отмечены ни у одного из 10 пациентов. У 1 из 10 пациентов после введения препарата было отмечено повышение температуры тела до 38,3°C, которое самостоятельно купировалось в течение 2 часов и не потребова-

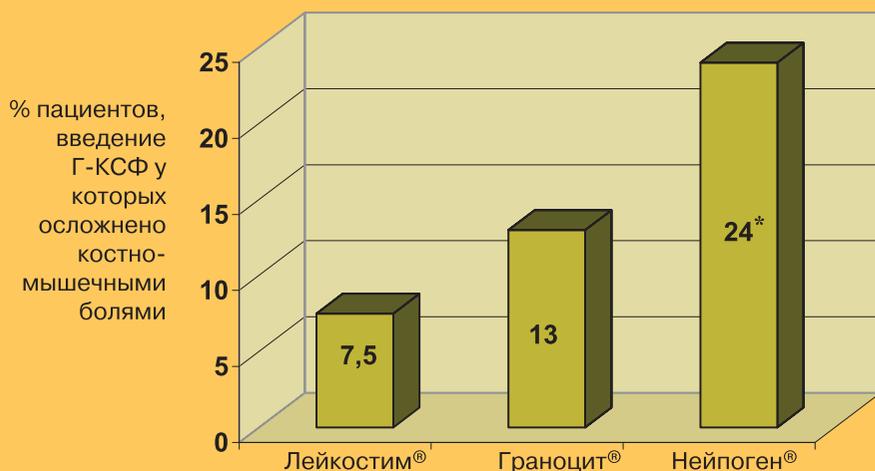


Рисунок 1. Частота возникновения костно-мышечных болей при применении препаратов Г-КСФ.
* усредненные данные литературы

ло терапевтического вмешательства. У одной пациентки отмечалась оссалгия в вечерние часы после введения препарата, которая была снята приемом НПВП. У 7 из 10-ти пациентов после однократного введения предполагаемой терапевтической дозы Лейкостима[®] отмечена нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, которая позволила продолжить химиотерапию или выписать пациентов из стационара. У трех пациентов вышеуказанные показатели были восстановлены после 4-х инъекций. Таким образом, анализ результатов применения Лейкостима[®] во 2-ой группе больных показал, что ежедневные подкожные инъекции исследуемого препарата в полной предполагаемой терапевтической дозе безопасны, хорошо переносятся больными и обладают значительной клинической эффективностью. Это позволило приступить ко II этапу клинического испытания – исследованию эффективности препарата в терапевтической дозе (5 мг/кг массы тела в сутки) в большей по численности группе больных.

Второй этап исследования

В группах больных, получавших Лейкостим[®] (общая численность – 60 человек) было проведено в общей сложности 200 инъекций препарата. Местные реакции в зоне инъекции не были отмечены ни у одного пациента. В трех случаях в первый день введения было отмечено повышение температуры тела до субфебрильных цифр, данные явления были купированы в течение дня на фоне приема НПВП или самостоятельно. Во время применения Лейкостима[®] 5 пациентов (один больной – дважды) отмечали типичные для препаратов цитокиновой группы миалгии и оссалгии через 6-8 часов после введения препарата. Эти симптомы были ожидаемы, имели слабую выраженность и, как правило, не требовали лекарственной коррекции. Других опасных токсических явлений или нарушений со стороны каких-либо органов и систем зарегистрировано не было. Не было отмечено ни

одного неблагоприятного явления, которое обусловило бы необходимость отмены исследуемого препарата, ни одного случая возникновения побочных реакций, нетипичных для филграстима и не ожидавшихся в данном исследовании. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали хорошую переносимость и высокую безопасность препарата Лейкостим[®].

У всех включенных в исследование пациентов после проведения курса инъекций препарата Лейкостим[®] в полной терапевтической дозе (5 мг/кг/день) имела место нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов, которая позволила продолжить химиотерапию или выписать пациентов из стационара. Таким образом, общая эффективность применения препарата Лейкостим[®] для лечения нейтропении после химиотерапии онкологических больных составила 100%. Примечательно, что у 16 пациентов нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов наблюдалась уже после одной инъекции исследуемого препарата. Эффект Лейкостима[®] был стабильным, что подтверждается сохранением нормальных показателей нейтрофилов и лейкоцитов к моменту выписки больных из стационара или к началу следующего курса химиотерапии.

В группах больных, получавших Нейпоген[®] (общая численность – 15 человек) было проведено в общей сложности 43 инъекции препарата. Местные реакции в зоне инъекции не были отмечены ни у одного пациента. У одного пациента было зарегистрировано повышение температуры тела в первый день введения Нейпогена[®] через 4-6 часов после инъекции, сопровождавшееся ознобом. В течение первых 3 дней применения препарата у больного, испытывавшего эпизод лихорадки после введения Нейпогена[®], отмечались кратковременные оссалгии. Еще в одном случае в течение всего срока применения Нейпогена[®] (2 суток) имели место умеренно выраженные миалгии, не потребовавшие никакого медицинского вмешательства и купировавшиеся само-

Таблица 1. Неблагоприятные явления, связанные с введением препаратов Лейкостим[®] и Нейпоген[®] (I и II этапы исследования)

	Лейкостим [®]	Нейпоген [®]
Количество пациентов	80	15
Неблагоприятные явления	Костно-мышечные боли (у 6 пациентов), повышение температуры тела (у 4 пациентов)	Костно-мышечные боли (у 7 пациентов), повышение температуры тела (у 1 пациента)
Количество пациентов с развившимися неблагоприятными явлениями	9 (11,25%)	7 (46,7%)
Количество пациентов с костно-мышечными болями (%)	6 (7,5%)	7 (46,7%)
Количество пациентов с температурными реакциями (%)	4 (5%)	1 (6,7%)

стоятельно. Еще в пяти случаях (у пяти различных пациентов) через 6-8 часов после введения Нейпогена[®] было отмечено развитие оссалгии и миалгии, на фоне приема НПВП данные явления были купированы. Других общих токсических явлений или нарушений со стороны каких-либо органов и систем зарегистрировано не было. Таким образом, побочные эффекты были отмечены после 10 введений препарата Нейпогена[®] у 7 из 15 пациентов.

У всех 15 пациентов, которым назначался Нейпоген[®], количество нейтрофилов в периферической крови перед началом следующего курса химиотерапии или к моменту выписки из стационара было в пределах нормы, хотя у одного пациента отмечалась легкая лейкопения к началу следующего курса химиотерапии. Тем не менее, применение Нейпогена[®] позволило начать очередной курс полихимиотерапии в запланированный срок у всех больных. У 1 пациента нормализация общего числа лейкоцитов и абсолютного числа нейтрофилов наблюдалась после однократной инъекции препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность и переносимость Лейкостима[®]

Сравнительный анализ динамики лабораторных данных и изменений клинической симптоматики на фоне лечения свидетельствует о сходстве характера побочных



Таблица 2.
Частота возникновения костно-мышечных болей при применении препаратов Г-КСФ.

Препарат	Источник	Число пациентов	Частота развития костно-мышечных болей	Превышение частоты развития костно-мышечных болей по отношению к Лейкостиму®
Лейкостим®	*	80	7,5%	–
Нейпоген®	*	15	46,7%	6,2×
Нейпоген®	Crawford et al, 1991 (13)	101	20%	2,7×
Нейпоген®	Nguyen Bui et 1995 (14a,)	22	22%	2,9×
Нейпоген®	Chevallier et al, 1995 (15)	61	50%	6,7×
Нейпоген®	Crawford et al, 1997 (16)	45	40%	5,3×
Граноцит®	Frampton et al, 1995 (17)	НД	13%	1,7×

* Данные клинического исследования, проведенного компанией «БИОКАД»
НД – нет данных

эффектов, возникавших в процессе применения препаратов Лейкостим® и Нейпоген®.

Не было отмечено ни одного случая развития серьезных побочных эффектов, которые обусловили бы необходимость отмены какого-либо из этих препаратов. Также не было отмечено ни одного случая развития побочных реакций, которые не были бы описаны в качестве характерных при применении филграстима. В таблице 1 приведены данные о зарегистрированных в обеих группах неблагоприятных явлениях, связь которых с исследуемым препаратом или препаратом сравнения вероятна.

Несмотря на то, что корректное сравнение частоты побочных эффектов при применении Лейкостима® и Нейпогена® на основании данных этого исследования затруднительно в силу небольшого объема группы сравнения, следует отметить, что частота развития неблагоприятных явлений в группе пациентов, получавших Лейкостим®, была в 4,2 раза ниже, чем в группе больных, которым вводили Нейпоген®. При этом частота развития костно-мышечных болей в группе пациентов, получавших Лейкостим®, была ниже в 6,2 раза, а температурных реакций – в 1,3 раза.

По данным литературы, частота развития миалгий и оссалгий (обычно объединяемых как костно-мышечные боли) при применении Нейпогена® для лечения нейтропении, ассоциированной с химиотерапией, составляет 20%-40%, а в ряде исследований – до 50% (таблица 2) (13-16). В плацебо-контролируемых исследованиях частота развития данного явления в группах плацебо составляла около 5% (14). Столь высокая частота возникновения костно-мышечных болей в группе плацебо обусловлена возможным наличием метастатического поражения костей и тя-

желым соматическим статусом пациентов. По результатам клинического исследования препарата Лейкостим®, костно-мышечные боли наблюдались у 6 из 80 пациентов, которым вводился Лейкостим® (7,5%), что не имеет существенных отличий от ретроспективных данных по группе плацебо ($p=0,24$). В группе Нейпогена® костно-мышечные боли были отмечены у 7 из 15 пациентов (46,7%), что соответствует литературным данным. Различия по частоте развития костно-мышечных болей при применении Нейпогена® в сравнении с аналогичным показателем в группе Лейкостима® и ретроспективными данными по применению плацебо являются статистически значимыми ($p<0,001$). Статистически достоверно также различие частоты развития костно-мышечных болей при применении Лейкостима® в сравнении с обобщенными ретроспективными данными по Нейпогену® (7,5% против 24%, $p=0,0015$) (рисунок 1).

Температурные реакции на введение препарата в данном клиническом исследовании наблюдались после введения Лейкостима® у 4 пациентов (5%), а после введения Нейпогена® – у 1 пациента (6,7%). По данным зарубежных плацебо-контролируемых исследований препаратов Г-КСФ, частота возникновения температурных реакций в группах Г-КСФ и плацебо не отличалась. Повышение температуры тела у данного контингента больных может быть обусловлено как субклиническим инфекционным процессом, протекающим на фоне нейтропении, так и опухолевым заболеванием.

Таким образом, учитывая данные литературы, можно утверждать, что в группе пациентов, которым вводился Лейкостим®, частота возникновения побочных эффектов не имела значительных отличий от ретроспективных данных по введению плацебо. Следовательно, миалгии и оссалгии, как и повышение температуры тела, могут не рассматриваться в качестве характерных осложнений применения Лейкостима®. В то же время, частота возникновения костно-мышечных болей в группе плацебо обусловлена возможным наличием метастатического поражения костей и тя-

Таким образом, учитывая данные литературы, можно утверждать, что в группе пациентов, которым вводился Лейкостим®, частота возникновения побочных эффектов не имела значительных отличий от ретроспективных данных по введению плацебо. Следовательно, миалгии и оссалгии, как и повышение температуры тела, могут не рассматриваться в качестве характерных осложнений применения Лейкостима®. В то же время, частота возникновения костно-мышечных болей в группе плацебо обусловлена возможным наличием метастатического поражения костей и тя-

желым соматическим статусом пациентов. По результатам клинического исследования препарата Лейкостим®, костно-мышечные боли наблюдались у 6 из 80 пациентов, которым вводился Лейкостим® (7,5%), что не имеет существенных отличий от ретроспективных данных по группе плацебо ($p=0,24$). В группе Нейпогена® костно-мышечные боли были отмечены у 7 из 15 пациентов (46,7%), что соответствует литературным данным. Различия по частоте развития костно-мышечных болей при применении Нейпогена® в сравнении с аналогичным показателем в группе Лейкостима® и ретроспективными данными по применению плацебо являются статистически значимыми ($p<0,001$). Статистически достоверно также различие частоты развития костно-мышечных болей при применении Лейкостима® в сравнении с обобщенными ретроспективными данными по Нейпогену® (7,5% против 24%, $p=0,0015$) (рисунок 1).

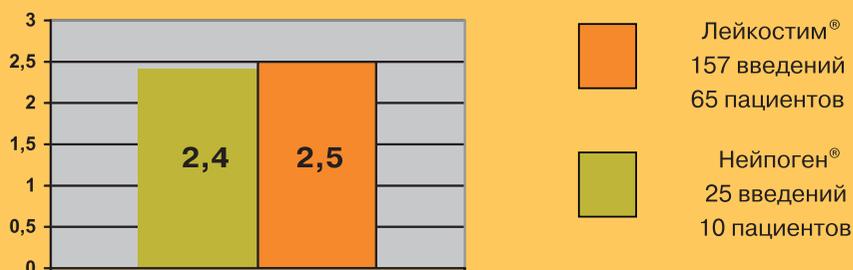


Рисунок 2. Среднее количество введений Лейкостима® и Нейпогена® на одного больного.

болей при введении Лейкостима® значительно ниже таковой при введении других препаратов Г-КСФ.

Эффективность Лейкостима®

Применение обоих препаратов Г-КСФ – как Лейкостима®, так и Нейпогена®, позволило нормализовать показатели нейтрофилов и лейкоцитов у 100% больных. На рисунке 2 представлены данные о среднем количестве введений Лейкостима® и Нейпогена®, потребовавшихся для выхода из нейтропении. В данный анализ не включены пациенты, получавшие препараты Г-КСФ в качестве средства первичной профилактики нейтропении при проведении дозоинтенсивной химиотерапии по протоколу BEACOPP усиленный. Среднее число введений Лейкостима® и Нейпогена®, необходимых для коррекции нейтропении, примерно равно, что свидетельствует о сходной терапевтической эффективности данных препаратов.

Среднее число введений препарата, необходимое для коррекции нейтропении.

Следует отметить, что как в случае использования Лейкостима®, так и Нейпогена®, для первичной профилактики нейтропении, ее отсут-

ствие к планируемому сроку начала следующего курса химиотерапии наблюдалось при применении обоих препаратов у всех пациентов, что также свидетельствует о сопоставимой терапевтической эффективности сравниваемых препаратов.

ВЫВОДЫ

Результаты клинического исследования рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора Лейкостим® (ЗАО «Биокад», Россия) свидетельствуют о следующем:

- Российский препарат Лейкостим® безопасен и хорошо переносится при введении в полной терапевтической дозе (5 мкг/кг массы тела в сутки).

- В данном исследовании частота возникновения побочных эффектов при клиническом применении препарата Лейкостим® была ниже в сравнении с препаратом Нейпоген®.

- Применение препарата Лейкостим® у больных с нейтропенией, ассоциированной с химиотерапией, позволило нормализовать число нейтрофилов в периферической крови у 100% больных. Эффект применения Лейкостима® был выраженным и стабильным, что дало возможность своевременно начать

последующие курсы химиотерапии.

- Лейкостим® обладает сопоставимой с препаратом Нейпоген® эффективностью при применении для лечения и профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией.

- Учитывая небольшое количество и малую выраженность побочных эффектов, Лейкостим® может использоваться как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

Данное клиническое исследование предоставило убедительные доказательства безопасности и клинической эффективности препарата Лейкостим® (ЗАО «Биокад», Россия), что позволяет рекомендовать его для широкого применения в клинической практике для лечения, а также для первичной и вторичной профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией у больных злокачественными новообразованиями. Внедрение отечественного препарата Г-КСФ в клиническую практику позволит существенно повысить доступность современных высокоэффективных методов лечения онкологических заболеваний для широкого круга российских пациентов. **EICD**

Список литературы:

1. Sieber M., Bredenfeld H., Josting A., et al. 14-day variant of the bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. // J Clin Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1734-1739.
2. Balzarotti M., Spina M., Sarina B., et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. // Ann Oncol. – 2002. – Vol. 13. – P. 1341-1346.
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. // N Engl J Med. 1996 Jan 4;334(1):1-6.
4. Aihara T, Takatsuka Y, Itoh K, et al. Phase II study of concurrent administration of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. // Oncology. 2003;64(2):124-30.
5. Anderlini P., Przepiorka D., Champlin R., and Korbling M. Biologic and Clinical Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Normal Individuals. // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P. 2819-2825.
6. Welte K., Gabrilove J., Bronchud M.H., Platzer E., and Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): The First 10 Years. // Blood. – 1996. – Vol. 88. – P. 1907-1929.
7. Bociek R.G., Armitage J.O. Hematopoietic Growth Factors. // CA Cancer J Clin. – 1996. – Vol. 46. – P. 165-184.
8. Campbell C, Bramwell V, Charette M, Oliver T. Role of colony-stimulating factor in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for treatment of cancer. // Curr Oncol. – 2003. – Vol. 10. – P. 102-126.
9. Mitchell P.L., Morland B., Stevens M.C., Dick G., Easlea D., Meyer L.C., Pinkerton C.R. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. // J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P. 1163-1170.
10. Clark O.A.C., Lyman G.H., Castro A.A., Clark L.G.O., Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4198-4214.
11. Clark O.A., Lyman G., Castro A.A., Clark L.G., Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – CD003039.
12. Bohlius J., Reiser M., Schwarzer G., Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – CD003189.
13. Crawford J., Ozer H., Stoller R., Johnson D., Lyman G., Tabbara I., et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. // N Engl J Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 164-170.
14. Nguyen Bui B, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny A-M, Thyss A, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. // J Clin Oncol. – 1995. – Vol. 13. – P. 2629-2636.
15. Chevallier B., Chollet P., Merrouche Y., Roche H., Fumoleau P., Kerbrat P., et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. // J Clin Oncol. – 1995. – Vol. 13. – P. 1564-1571.
16. Crawford J., Kreisman H., Garewal H., Jones S.E., Shoemaker D., Pupa M.R., et al. The impact of filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. // Ann Oncol. – 1997. – Vol. 8. – P. 1117-1124.
17. Frampton J.E., Yarker Y.E., Goa K.L. Lenograstim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and related clinical settings. // Drugs. – 1995. – Vol. 49. – P. 767-793.

З.Г.КАДАГИДЗЕ
О.В.КОРТКОВА
Т.Н.ЗАБОТИНА
ЛИ ДАПЕНГ

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН,
ЧЖЭЦЗЯН Канглайт,
КНР

Влияние Канглайта на иммунологические показатели онкологических больных

*Канглайт (эмульсия для инфузий) является новым типом противоопухолевых препаратов, изготовленным методом экстракции противоопухолевых компонентов из сырья семян лекарственного растения *Seten Coicis* по современной технологии и сформированным в липидную эмульсию для внутривенных и артериальных инъекций.*

Канглайт (КЛТ) изучен экспериментально и клинически в Китае, где разрешен для практического применения как противоопухолевый препарат с 1997 года. Опыт клинического применения в Китае наглядно показывает, что КЛТ обладает существенной эффективностью при лечении различных видов опухолей, таких как карциномы легких, печени, желудка и молочной железы. В то же время он стимулирует иммунный ответ и улучшает качество жизни: в комбинации с лучевой, химиотерапией и вспомогательной терапией КЛТ демонстрирует значительное увеличение терапевтического эффекта и уменьшение его токсического действия и вреда для организма.

Исследования, проведенные в Шанхайском институте фармацев-

тической промышленности, показали, что КЛТ стимулирует пролиферацию лимфоцитов селезенки у мышей с лейкемией L1210 *in vivo*, при этом эффект возрастает с увеличением дозы. В экспериментах по определению действия КЛТ на активность естественных киллеров (NK-клеток) *in vivo* у мышей с лейкемией L1210 также показано увеличение функциональной активности этих клеток. Активация интерлейкина-2 (IL-2) у мышей с перевитыми опухолями при введении КЛТ (10 мг/кг) оказалась почти в 2,5 раза выше, чем под действием лентинана. В дозах 6,25 мг/кг и 12,5 мг/кг КЛТ сильно активировал фагоцитоз у макрофагов. В то же время КЛТ способен стимулировать у макрофагов секрецию интерлейкина-1 (IL-1).

В эксперименте по определению воздействия КЛТ на терапевтический эффект лимфокинактивированных киллеров (ЛАК-клетки) исследователи обнаружили, что активность ЛАК-клеток по отношению к опухолевым клеткам денди, обработанным КЛТ, была намного выше, чем у необработанных. Одновременно возрастала активность NK-клеток.

При изучении механизма действия выяснилось, что КЛТ задерживает клеточный цикл в фазе G2, индуцирует апоптоз опухолевых клеток, усиливая генетическую экспрессию гена FAS-APO-1, стимулирующего апоптоз и уменьшая экспрессию гена Bcl-2 тормозящего клеточный апоптоз (1). КЛТ активно тормозит ангиогенез опухолей, реверсирует ген мно-

жественной лекарственной устойчивости, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие (2, 3).

Эти данные послужили основанием для проведения исследования по изучению иммуномодулирующего действия КЛТ при применении у больных распространенным раком легкого и раком желудка. С этой целью в ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН проводились клинические исследования второй фазы препарата Канглайт: КЛТ применялся в монорежиме, последовательной комбинации КЛТ с химиотерапией, одновременной комплексной терапией КЛТ и химиотерапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Иммунологическое обследование проведено у 11 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на фоне монотерапии канглайтом (2 курса с интервалом 7 дней по 200 мл ежедневно в течение 21 дня); у 5 больных НМРЛ, получавших последовательную терапию КЛТ и химиотерапию; у 6 больных НМРЛ и у 18 больных раком желудка, получавших одновременную комплексную терапию КЛТ и химиотерапию. Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов на лимфоцитах периферической крови методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD20, CD16, HLA-DR, CD38, CD11b, CD25, CD71,

Таблица 1. Динамика Т-лимфоцитов больных НМРЛ при монотерапии Канглайтом

Маркер	До лечения	После лечения
CD3	54,5 ± 4,2	63,7 ± 4,5
CD5	64,3 ± 2,6	75,3 ± 2,5
CD7	64,2 ± 6,4	77,0 ± 2,5
CD4	32,9 ± 2,6	39,7 ± 4,2
CD8	20,3 ± 4,0	32,4 ± 6,4
CD4/CD8	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2

CD95, CD50. Кровь для иммунологических анализов брали из локтевой вены утром натощак до и после лечения. Для оценки цитотоксического действия NK-клеток применяли колориметрический метод с использованием МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиум бромид). В качестве клеток-мишеней использовали клетки эритромиелоидной лейкемической линии человека K-562, чувствительной к воздействию NK-клеток. Продукцию сывороточных иммуноглобулинов G,A,M определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До лечения изменения в основных показателях клеточного иммунитета у больных с НМРЛ выявлялись в 54% случаев и выражались в снижении относительного количества зрелых Т-лимфоцитов (CD3+ клетки) и их субпопуляций CD4+ и CD8+. Кроме того, у 5 из 11 больных было снижено количество HLA-DR+ лимфоцитов, у 3 пациентов снижено число В-лимфоцитов, и у 4 из 11 пациентов было понижено содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии CD50. Функциональная активность NK-клеток была подавлена у 6 из 11 больных. После проведения монотерапии КЛТ отмечено повышение количества CD3+ клеток у больных до $63,7 \pm 4,55\%$; CD4+ – до $39,78 \pm 2,27\%$; CD8+ – до $26,63 \pm 3,18\%$ (таблица 1). Увеличение маркеров CD3, CD5, CD4 наблюдалось у 7 из 11 больных (63,6%), CD7 – у 6 из 11 больных (54,5%), CD8 – у 4 из 11 больных (36,3%). Однако показатели субпопуляционного состава лимфоцитов неоднозначны. Так, у 3-х больных обнаружено уменьшение содержания CD3+, CD4+ и CD20+ лимфоцитов. Особо следует подчеркнуть, что увеличение активационных маркеров CD38 наблюдалось у 9 из 11 больных (81,8%), HLA-Dr – у 10 из 11 больных (90,0%), CD25, CD71, CD95- у 6 из 11 больных (54,5%) (таблица 2). От-

носительное количество NK-клеток увеличилось у 5 из 11 больных и составило $20,3 \pm 2,8\%$, а у 4 человек имело место падение числа CD16+ клеток. Повышение функциональной активности NK-клеток наблюдалось у 6 из 11 больных (54,5%) (таблица 3). Увеличение маркера CD50 с $85,8 \pm 3,2\%$ до $95,4 \pm 2,3\%$ отмечено у 8 из 11 больных (72,7%). По окончании лечения для 72 % больных характерно значительное увеличение синтеза IgG, IgA, IgM.

Для оценки значимости иммунологических показателей больные были разделены на 2 группы: прожившие менее 150 дней и прожив-

Маркер	До лечения	После лечения
CD38	$31,4 \pm 3,4$	$42,2 \pm 3,1$
HLA-DR	$6,2 \pm 0,7$	$11,8 \pm 0,6$
CD25	$1,3 \pm 0,3$	$3,8 \pm 1,3$
CD71	$3,1 \pm 0,9$	$6,9 \pm 1,5$
CD95	$32,4 \pm 6,3$	$39,2 \pm 5,8$

шие более 300 дней. Следует подчеркнуть, что у больных с НМРЛ, проживших менее 150 дней, возросла экспрессия CD8 антигена, и уменьшалось число CD4+ лимфоцитов, в то время как у больных, проживших более 300 дней, возросло число CD4+ лимфоцитов, ➔

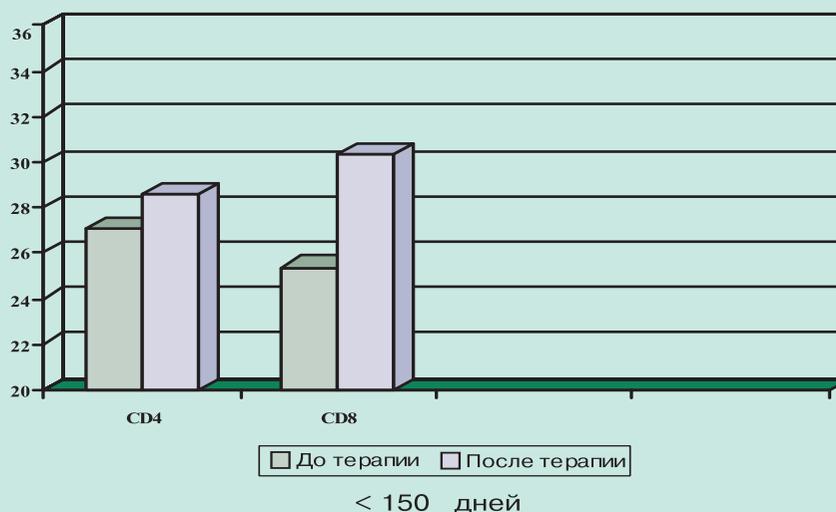
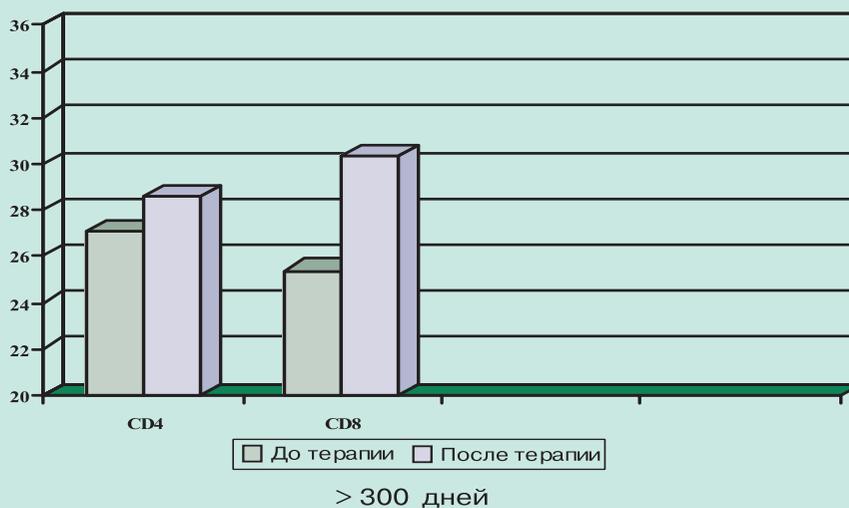


Рисунок 1. Динамика субпопуляций Т-лимфоцитов при монотерапии Канглайтом. (Медиана выживаемости – 316 дней)

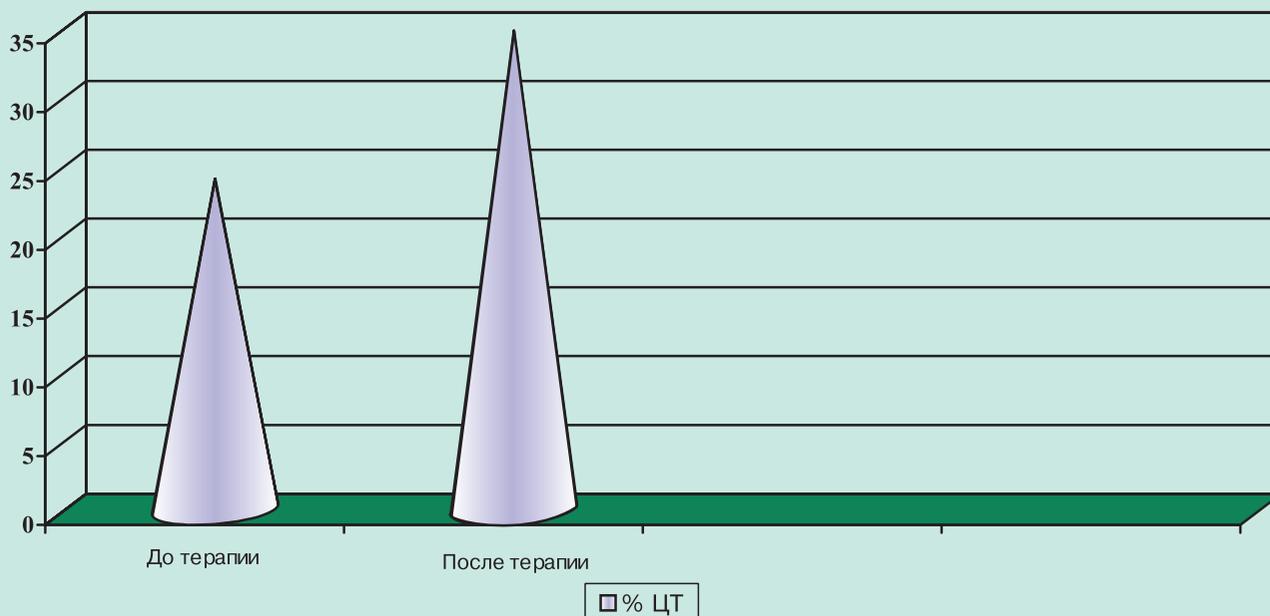


Рисунок 2. Функциональная активность NK-клеток больных НМРЛ при одновременном применении Канглайта и химиотерапии.

Таблица 3. Динамика NK-клеток (количество и функциональная активность) больных НМРЛ при монотерапии Канглайтом

CD16 (NK-клетки)		NK-клеточная активность (МТТ-тест)	
До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
18,3 ± 2,4	20,3 ± 2,8	19,6 ± 3,5	32,3 ± 6,9

а количество CD8+ клеток оставалось на исходном низком уровне (рисунок 1).

Следующее иммунологическое обследование проведено у 5

больных НМРЛ, получивших 2 курса КЛТ по 200 мл ежедневно с 1 по 21 день с интервалом 7 дней и химиотерапии. Химиотерапия началась на 9-10 неделе. В качестве последовательно назначаемой химиотерапии был избран режим: этопозид 100 мг/м² в/в 1-3 дни, цисплатин 75 мг/м² в/в, день 1. Химиотерапия осуществлялась в виде 2 трехнедельных циклов до прогрессирования. Динамика показателей иммунного статуса представлена в таблице 4.

Несмотря на проводимое агрессивное лечение у данной категории пациентов не отмечено ухудшение показателей Т-клеточного звена иммунитета. К наиболее характерным изменениям в показателях иммунного статуса после терапии КЛТ следует отнести повышение содержания лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточные маркеры CD3, CD4, CD8, а как следствие нормализацию соотношения CD4+ и CD8+ лимфоцитов, то есть иммунорегуляторного индекса.

В другую группу были включены 6 больных НМРЛ, получившие одновременную терапию КЛТ, гемци-

Таблица 4. Динамика показателей иммунного статуса больных НМРЛ при последовательном применении Канглайта и химиотерапии

Маркер	До лечения (n=5)	После лечения (n=5)
CD3	60,2 ± 2,9	66,6 ± 3,1
CD5	68,1 ± 1,8	71,9 ± 2,2
CD7	71,0 ± 3,0	70,2 ± 4,0
CD4	32,5 ± 2,6	42,8 ± 2,4
CD8	21,0 ± 4,3	22,8 ± 4,6
CD4/CD8	1,6 ± 0,2	2,3 ± 0,6
CD20	7,9 ± 1,4	10,3 ± 3,0
HLA-DR	6,0 ± 1,5	11,6 ± 2,2
CD38	26,1 ± 4,1	23,7 ± 1,5
CD25	1,5 ± 0,6	3,4 ± 1,0
CD71	6,9 ± 2,6	1,7 ± 0,3
CD95	39,1 ± 5,2	43,0 ± 1,3
CD50	90,1 ± 3,3	95,5 ± 0,9
CD16	16,1 ± 3,5	17,9 ± 6,0
CD11b	29,9 ± 5,7	16,2 ± 3,0
CD45RA	55,1 ± 4,1	49,4 ± 2,6
NK-клеточная активность	28,0 ± 4,6	29,7 ± 4,3
IgG г/л	22,9 ± 8,2	17,5 ± 4,5
IgA г/л	4,8 ± 1,6	3,3 ± 1,5
IgM г/л	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,0

КАНГЛАЙТ — уникальный противоопухолевый препарат

- 🌿 синергия эффективности и снижение токсичности химиотерапии при комбинированном лечении
- 🌿 достоверное увеличение выживаемости
- 🌿 активация иммунной системы
- 🌿 коррекция кахексии



ООО «Канглайт (Элоэ)»
113639 Москва, Балаклавский пр-т., д. 2, к. 2
Тел./факс (495) 967-0334 www.kanglaite.com
Рег. уд. П №015334/01 от 05.12.2003

Kanglaite

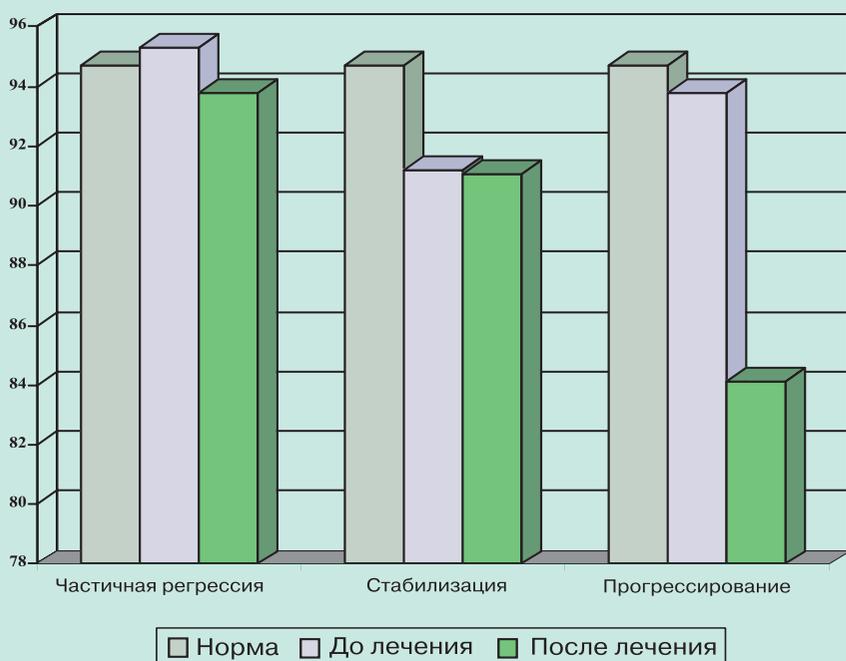


Рисунок 3. Динамика антигена CD50 у больных раком желудка

табином и цисплатином. Гемцитабин и цисплатин вводились на 8-й день после начала инъекций канглайта (гемцитабин назначали еще в 15 день). Доза канглайта была увеличена до 300 мл (инфузия 2,5 часа выполнялась 5 раз в неделю в течение 3 недель). Доза гемцитабина составляла 1250 мг/м² в 8 и 15 дни, а цисплатина 75 мг/м² в 8 день.

Хотя при химиотерапии на фоне лечения КЛТ динамика иммунологических показателей не так выражена, как при последовательном употреблении КЛТ и химиотерапии, все же более чем у 66% больных отмечена стимуляция Т-лимфоцитов (CD3, CD5, CD7), HLA-DR, NK-клеток (CD-16). Число лимфоцитов, экспрессиру-

ющих антигены CD50 и CD95 были в пределах нормы после лечения. Применение КЛТ способствовало возрастанию функциональной активности NK-клеток (рисунок 2).

Таким образом, применение канглайта и комбинации гемцитабина с цисплатином по непосредственным результатам приводило к стимуляции большинства параметров, характеризующих иммунологический статус.

В следующем исследовании представлены данные по изучению иммунологического статуса 18 больных раком желудка, получивших 2 курса КЛТ в режиме ELF (5-фторурацил 500 мг/м² 19-21 день, этопозид 120 мг/м² 19-21 день, лейковорин 20 мг/м² 19-21 день) с интервалом 7 дней, показано, что у больных с частичной регрессией опухоли или стабилизацией процесса по окончании лечения возрастало до нормальных значений или оставалось на нормальном уровне число Т-лимфоцитов (CD3, CD5, CD7, CD4), в то время как у больных с прогрессированием заболевания их количество значительно снижалось. Следует подчеркнуть, что экспрессия антигена CD50 у больных с частичной регрессией опухоли или стабилизацией оставалась в пределах нормы, а у больных с прогрессированием резко снижалась (рисунок 3).

Таким образом, Канглайт при монотерапии способствует стимуляции Т-клеточного звена иммунитета, функциональной активности NK-клеток, активационных антигенов. У больных НМРЛ, переживших 300 дней, при монотерапии Канглайтом отмечалось повышение CD4+ клеток, в то время как у больных, проживших менее 150 дней, количество CD4+ клеток снижалось и резко повышалось количество CD8+ клеток. Последовательное и/или одновременное применение Канглайта и химиотерапии предотвращает иммуносупрессию и стимулирует активность NK-клеток.

Применение Канглайта препятствует развитию иммунодепрессии на фоне агрессивной химиотерапии. 

Опыт клинического применения в Китае наглядно показывает, что КЛТ обладает существенной эффективностью при лечении различных видов опухолей, таких как карциномы легких, печени, желудка и молочной железы. В то же время он стимулирует иммунный ответ и улучшает качество жизни: в комбинации с лучевой и химиотерапией и вспомогательной терапией КЛТ демонстрирует значительное увеличение терапевтического эффекта и уменьшение токсического действия химиотерапии.

Список литературы:

1. Yang Hua et al. Collection of the Studies Kanглаite Injection Against Tumor. Zhejiang University Press, Zhejiang, 1998, 110-114.
2. Zheng Shu et al. Collection of the Studies Kanглаite Injection Against Tumor Zhejiang University Press, Zhejiang, 1998, 115-118.
3. Zhang Liang et al. Effect of Kanглаite Injection on Angiogenesis. Journal of Oncology, 2000, 20 (4):313-314.



XIX Ежегодный конгресс Европейского общества по изучению опухолей костей и мягких тканей (EMSOS)

VII конгресс сестринской группы EMSOS

24-26 мая 2006 г.

Председатель организационного комитета: М.Д. АЛИЕВ, РФ

Координаторы: Г.Н. МАЧАК, РФ – С. СУБРАМАНИАН, РФ

Место проведения: гостиница «Holiday-Inn - Lesnaya», г. Москва, ул. Лесная, д. 15

Организаторы: EMSOS – European Musculoskeletal oncology Society, ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Регистрация: www.emsos2006.org

Тематика

- Новые направления в хирургическом лечении первичных и метастатических опухолей костей
- Перспективы химиотерапии и биотерапии сарком костей и мягких тканей
- Новое в фундаментальных исследованиях
- Десятилетние результаты лечения: прогноз, качество жизни, осложнения

Тематика сестринской группы

- Лечение и уход
- Качество жизни
- Реабилитация
- Информирование больного о диагнозе
- Разное

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

Wednesday, May 24 th , 2006	
15.00-17.00	Sightseeing by bus
17.00-19.00	Registration of participants Board meeting
19.00-21.00	Welcome cocktail
Thursday, May 25 th , 2006	
08.30-08.35	Opening remarks: M. Davydov, M. Aliev
08.35-09.05	Trapeznikov lecture (M. Aliev, Moscow, Russian Federation)
09.05-13.00	Novel surgical approaches in the treatment of primary and metastatic bone tumors. Chairmen: A. Taminiau, M. Aliev
10.40-11.00	Кофе-брейк
13.00-14.00	Обед
14.00-14.40	Campanacci lecture (W. Winkelmann, Munster, Germany)
14.40-18.00	New developments in basic and translational research. Chairmen: P. Hogendoorn, N. Kushlinsky
16.04-16.24	Кофе брэйк
18.00	Adjourns
Friday, May 26 th , 2006	
EMSOS (Room A)	
08.30-09.20	International projects . Chair: P. Picci
09.20-13.00	Perspectives in the chemotherapy and biological therapy of bone and soft tissue sarcomas. Chairmen: P. Picci, G. Machak
10.42-11.02	Кофе брэйк
13.00-14.00	Обед
14.00-14.40	EMSOS lecture
14.40-18.00	Long-term survivors (>10 years) : prediction, quality of life, complications. Chairmen: S. Bielack
16.12-16.34	Кофе брэйк
16.35-16.50	Awards (P.Picci, A. Taminiau, R. Grimer, M. Aliev)
16.50-17.30	General assembly
17.30	Closing remarks

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24,
 ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,
 Европейская школа по онкологии - Московский офис.
 Тел.: +7-495-324-1504, 324-1564. Факс: +7-495-323-5355.
 E-mail: info@eso.ru
 Web -сайт: www.eso.ru, www.emsos2006.org

Внутриполостная иммунотерапия опухолевых серозитов с использованием аллогенных лимфокин активированных киллеров

К.С. ТИТОВ
М.В. КИСЕЛЕВСКИЙ
Л.В. ДЕМИДОВ
Е.А. ЧЕРЕМУШКИН
И. Ж. ШУБИНА
Л.М. РОДИОНОВА
И.Н. МИХАЙЛОВА

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Опухолевые серозиты (плевриты, асциты и перикардиты) являются частым проявлением диссеминированного процесса, приводят к ухудшению качества жизни и снижению выживаемости онкологических больных. Проведение химиотерапии не всегда бывает эффективным при экссудативных формах рака. В нашем исследовании была применена внутриполостная иммунотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) и аллогенных лимфокин активированных киллеров (ЛАК) у 35 больных с опухолевыми серозитами.

Курс лечения в среднем продолжался 10 дней и состоял из ежедневных введений ИЛ-2 по 1 млн МЕ и ЛАК-клеток по 100-200 млн, полученных из лимфоцитов здоровых доноров. Для проведения иммунотерапии пораженная полость однократно дренировалась и осушалась перед каждым введением препаратов.

Полное прекращение экссудации при плевритах было отмечено у 77% больных, при асцитах – у 50% больных, при перикардитах – у 79,6% больных, продолжающееся в среднем от 6 до 8 месяцев. Всем больным проводился 3-х разовый цитологический контроль экссудата. Клинический эффект прямо коррелировал с отсутствием в экссудате опухолевых элементов и преобладания иммунокомпетентных клеток. Внутриполостная ИЛ-2/ЛАК-терапия была хорошо переносима больными, за исключением умеренной обратимой гипертермии и может быть рекомендована для купирования экссудации у больных с опухолевыми серозитами.

Проблема лечения больных с экссудативными формами (плевриты,

асциты, перикардиты) злокачественных опухолей до настоящего времени остается весьма актуальной и до конца не решенной (6).

По характеру выпота опухолевые экссудативные серозиты подразделяются на серозные, геморрагические, гнойные, а также хилезные и смешанные. Серозные серозиты чаще выявляются в начальной стадии процесса. Затем характер выпота может меняться, отражая как прогрессирование болезни (в том числе – повреждение кровеносных и лимфатических сосудов), так и нередкое присоединение инфекции. Быстрое накопление экссудата после его удаления является обычно неблагоприятным фактором. Выявление изначально геморрагического характера экссудата свидетельствует о значительном повреждении опухоли сосудистой стенки, выраженной канцероматозе полости.

Длительная экссудация сопровождается значительными, в том числе невосполнимыми потерями с экссудатом белков, электролитов, других метаболитов. Кроме того, наличие выпота в полостях вызывает сдавление и смещение внутренних органов с нарушением их функций (сдавление легкого и смещения средостения при плеврите, смещение вверх диафрагмы и сдавление кишечной трубки и мочевого пузыря при асците). Поскольку злокачественный выпот является, как правило, проявлением распространенного опухолевого процесса, следует предполагать возможность двустороннего поражения плевры, а также перикарда и брюшины.

Удаленный экссудат должен быть направлен для обязательного цитологического исследования.

Длительная катетеризация полости должна предусматривать профилактику инфекции (обычно – внутривенным введением 20-40 мл диоксида после эвакуации экссудата). Для суждения о выраженности воспалительных изменений в удаляемом экссудате целесообразно его микробиологическое исследование и определение в нем количества нейтрофильных лейкоцитов.

Лечение больных опухолевыми серозитами заключается в осушении пораженной полости и подавлении экссудации в дальнейшем. Уменьшение или прекращение экссудации достигается как системной химиотерапией так внутриполостными введениями препаратов.

Опухолевый плеврит (злокачественный плевральный выпот) является частым осложнением, прежде всего, при раке легкого (24-50%), молочной железы (до 48%), яичников (10%), а также при лимфомах (до 26%) и других злокачественных опухолях (1-6%) (6, 8). Диссеминация по плевре приводит к изменению проницаемости плевральных листков, нарушению лимфатической, капиллярной циркуляции и резорбции, блоку путей лимфооттока, скоплению экссудата в плевральной полости. При канцероматозе плевры и вовлечения ее в воспалительный процесс, плевральная жидкость чаще всего представлена экссудатом. Системная химиотерапия проводится, прежде всего, при химиочувствительных опухолях – раке молочной железы, яичников, мелкоклеточном раке легкого, лимфомах – и назначается по стандартным схемам. Эффект системной химиотерапии проявляется в том числе и в подавлении (прекращении) плевральной экссудации. Это регист-

рируется в 70-80% случаев. Показателем эффективности лечения являются полные ремиссии (т. е. отсутствие плеврального выпота более месяца), которые достигаются, в среднем, в 40% случаев; а также частичные ремиссии (т. е. допускающие наличие экссудата в остаточных полостях в объеме, не требующем его удаления), достигаемые в 35-40% случаев.

Введение в плевральную полость склерозирующих агентов – предпочтительнее тальк (10, 11), приводит к неспецифическому асептическому воспалению с последующим сращением плевральных листков. Клиническая эффективность составляет порядка 50%. Внутриплевральное введение талька болезненно и сопровождается выраженной гипертермией. При этом процедура приводит в течение нескольких недель к росту грануляций с их последующей организацией в грубую соединительную ткань. Очевидно, что проведение такого плевродеза не влияет на опухолевый рост. Сведения о продолжительности достигнутого эффекта противоречивы.

Внутриплевральное введение препаратов может дополнять системную химиотерапию. Наиболее часто для этой цели используются следующие цитостатики: тиофосамид, блеомицин, цисплатин, митоксанрон. (6, 8, 10, 11). Эффективность внутриплевральной химиотерапии оценивается в 30-40% полных и 60-80% частичных эффектов.

В исследованиях 80-х годов (1, 2, 3, 4) показана эффективность адоптивной иммунотерапии, при системном введении рекомбинантного интерлейкина-2 (ИЛ-2) и лимфокин активированных киллеров (ЛАК) больным с распространенными формами злокачественных опухолей. Клиническая эффективность этого метода оценивалась на уровне 30% (суммарная регрессия опухоли) у больных с диссеминированными формами рака почки, толстой кишки и меланомы. Курс лечения состоял из четырех введений ИЛ-2 в дозе 72 000 МЕ/кг и четырех введений ЛАК. Суммарная регрессия опухоли у данных больных составила 35%, 21% и 17% соответственно. При этом описаны случаи, когда длительность ремиссии превышала 5 лет. В 1990-х годах проведенное NCI рандомизированное исследование (181 больной дис-

семинированными формами опухоли) показало, что ИЛ-2/ЛАК-терапия оказалась более эффективной, чем лечение только ИЛ-2. В частности, полные регрессии при ИЛ-2/ЛАК-терапии составили 10%, в то время как введение высоких доз ИЛ-2 вызывало этот эффект у 3% пациентов, а актуаральная трехлетняя выживаемость больных была 37% и 21% соответственно (5). В литературе также встречаются сведения об эффективном применении ИЛ-2/ЛАК терапии у больных с другими локализациями (13-18).

Значительные возможности адоптивной иммунотерапии были продемонстрированы при лечении опухолевых плевритов. Это связано с тем, что при локальном введении ИЛ-2 в плевральную полость удавалось достичь эффективных концентраций данного лимфокина и ЛАК, полученных из аутологичных лимфоцитов экссудата больного, по своим свойствам квалифицированных как Т1L. Полный эффект внутриплевральной монотерапии ИЛ-2 по 9 млн МЕ, в течение 3-х недель был отмечен у 33% больных, а частичный – у 29%, при среднем отсутствии экссудации 8 месяцев. Наиболее эффективной и хорошо переносимой оказалась внутриплевральная иммунотерапия с использованием малых доз ИЛ-2 (1 млн МЕ) и ЛАК, генерированных из лимфоцитов экссудата. В клиническом исследовании, включившем 121 больного раком легкого, данная комбинация приводила к полной регрессии экссудата у 58,6% больных, в 36,2% случаев наблюдалась частичная регрессия. Суммарный эффект лечения составил 94,8% с минимальным проявлением побочных эффектов (9). Также высокая эффективность данного лечения была продемонстрирована у больных экссудативными плевритами других локализаций злокачественных опухолей (5, 7, 13).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 40 больных с экссудативными формами онкологических заболеваний. Из них 15 с плевритами только односторонние (немелкоклеточный рак легкого – 5, рак молочной железы – 6, меланома кожи – 2, рак яичников – 2), 15 с асцитами (рак Фатерова сосочка – 1, рак тела матки – 1, мелано-

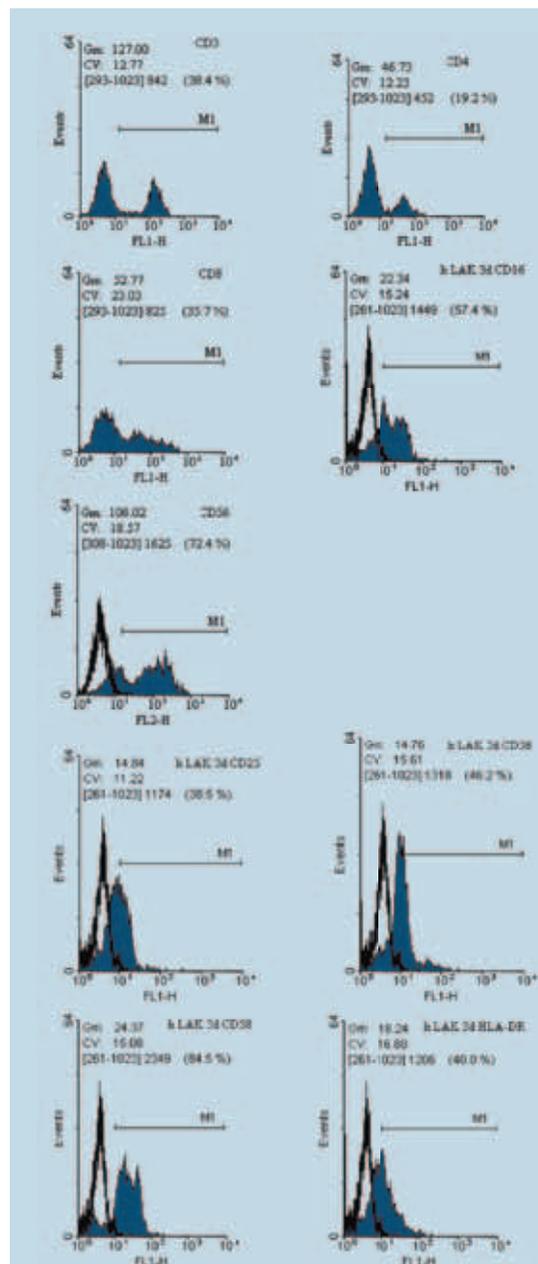


Рисунок 1. Иммунофенотип мононуклеарных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров активированных *in vitro* ЛАК-иммунотерапией

ма кожи – 1, рак желудка – 5, рак яичников – 7) и 10 с перикардитами (рак легкого – 5, рак молочной железы – 5). Во всех случаях диагноз был морфологически подтвержден. Все больные имели резистентность к химиотерапии. Объем экссудата при его первичной эвакуации составил при плеврите от 1,5 л до 5,5 л, при асците от 3,0 л до 10,0 л, а при перикардите от 100 мл до 600 мл. Полости дренировались по стандартным методикам с установкой

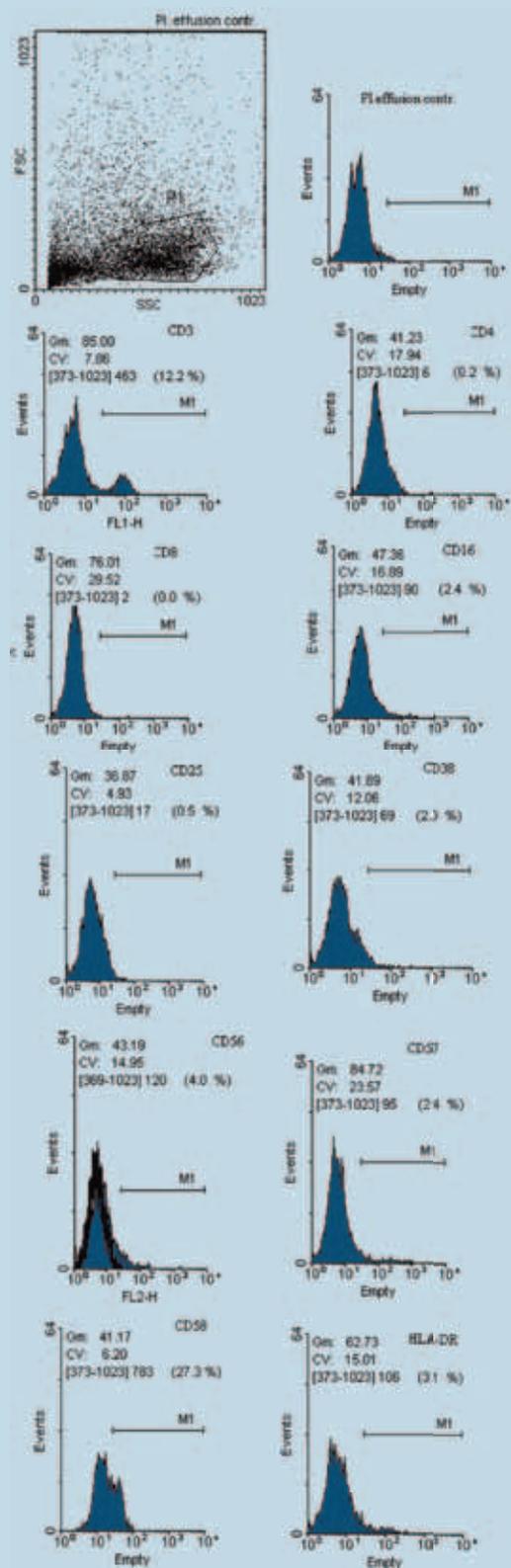


Рисунок 2. Иммунофенотип мононуклеарных лейкоцитов плевральной жидкости больных раком яичников до проведения аллогенной LAK-иммунотерапии

в них дренажа на время проведения иммунотерапии. Перед началом внутривенной иммунотерапии, а также в середине и по его окончании производился забор экссудата на цитологическое исследование для оценки регрессии опухолевого процесса и количества иммунокомпетентных клеток. Курс внутривенной ИЛ-2/ЛАК иммунотерапии начинался из 5 ежедневных введений рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин или пролейкин) по 1 млн МЕ, а затем до получения положительного клинического результата дополнялся введением ЛАК, полученных из донорских лимфоцитов в суммарной дозе от 600 млн до 1,7 млрд клеток. Перед каждым введением компонента иммунотерапии производили осушение полостей от экссудата. Средняя продолжительность курса до достижения клинического эффекта составила 10 дней, который выражался в виде торможения или полного прекращения экссудации.

Источником получения ЛАК-клеток служили аллогенные лимфоциты, выделенные из мононуклеарных клеток (МНК) здоровых доноров. Взвесь клеток дважды отмывали культуральной средой на основе RPMI-1640 и наслаивали на фиколл-урографин ($p=1,077$) и центрифугировали при 1500 об/мин в течение 30 мин. Образовавшееся интерфазное кольцо отбирали и трижды отмывали в среде RPMI-1640. Полученные лимфоциты ресуспензировали в полной культуральной среде в концентрации 500 тыс/мл инкубировались с интерлейкином-2 1000 МЕ/мл в течение 48 часов для генерации ЛАК, далее полученные активированные лимфоциты передавались в клинику для внутривенного введения.

Анализ фенотипа. Фенотип генерированных клеток исследовали с использованием моноклональных антител (фирмы Caltag Laboratories, США) против соответствующих антигенов. Клетки отмывали холодным фосфатно-солевым буфером (ФСБ) и окрашивали FITC (флюоресцинизоцианат) и PE (фикоэритрин) – мечеными антителами согласно инструкции производителя. Затем отмывали два раза холодным ФСБ. Результаты учитывали на проточном цитометре FacsCalibur (фирмы Becton Dickinson, США). На клетках, полученных из мононуклеаров периферической крови доно-

ров, исследовали уровни экспрессии молекул CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD38, CD56, CD57, CD58 и HLA-DR. Гейт (окно) популяции клеток устанавливали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали 10000 клеток в гейте. Статистическая обработка материала проведена при помощи программного пакета WIN MDI 2.8 (рисунок 1).

Цитологическое исследование. На 3 сутки инкубирования ЛАК из культуральной взвеси были сделаны мазки, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «ИПСО» (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала иммунотерапии: у 75% больных в удаленном экссудате обнаруживалось много опухолевых клеток, у 25% – единичные; у больных имелись единичные лимфоидные клетки 1-3 в поле зрения, а также мезотелиоциты и гистиоидные клетки (цитогарма 1). При анализе иммунофенотипа МНК, выделенных из экссудата, определяется лишь небольшое количество CD3+Т-лимфоцитов (рисунок 2). ЛАК, генерированные из аллогенных МНК, были представлены клетками типа иммунобластом или пролимфоцитов и по своему фенотипу характеризовались высоким уровнем экспрессии активационных антигенов (CD25, CD38, HLADR), маркеров НК (CD16, CD56) и молекул адгезии (CD58) (см. рисунки).

В середине иммунотерапии в экссудате значительно уменьшалось количество опухолевых клеток, многие из которых были явлениями дегенерации (вакуолизация ядра и цитоплазмы). Лимфоидные элементы были представлены клетками типа иммунобластов или пролимфоцитов (15-20 в поле зрения), встречались единичные клетки мезотелия (цитогарма 2-3).

По окончании иммунотерапии в подавляющем большинстве случаев опухолевые клетки отсутствовали, по-прежнему преобладали лимфоидные клетки типа различной степени зрелости. Лимфоциты экссудата на этом этапе лечения экспрессировали, главным образом маркеры Т-клеток.

Цитологические показатели (отсутствие опухолевых клеток и наличие лимфоцитов в экссудате) по оконча-

нии иммунотерапии прямо коррелировали с положительными клиническими эффектами (цитограмма 4).

При плевритах общая эффективность составила 88,8%, полное прекращение экссудации – у 77,7% больных, торможение экссудации – у 11,1%.

При асцитах общая эффективность составила 85,7%, полное прекращение экссудации – у 50% больных, торможение экссудации – у 35,7%.

При перикардитах общая эффективность составила 95%.

Внутриполостная иммунотерапия в основном была хорошо перенесена пациентами. В отличие от химиотерапии иммунотерапия имела гораздо меньше побочных эффектов, главным образом умеренную гипертермию. Субфебрильная температура до 37,5°C была отмечена у 6 больных, фебрильная до 39,0°C – у 2 больных, а у остальных 15 больных проведение иммунотерапии повышением температуры тела не сопровождалось. Как правило, реакция гипертермии у больных проявлялась после 1-2 введения ИЛ-2 и ЛАК-клеток, через 1-2 часа от начала иммунотерапии и наблюдалась в течение 3-4 часов, далее отмечалось постепенное снижение температуры до исходных значений без применения антипиретиков.

Вместе с тем гипертермию следует расценивать не только как побочную реакцию иммунотерапии, но и как проявление специфического действия ИЛ-2 и ЛАК – стимуляции системы иммунобиологического надзора,

в том числе и его противоопухолевой составляющей.

Таким образом, предложенная иммунотерапия является эффективным методом лечения серозитов опухолевой этиологии, являющихся порой единственным проявлением прогрессирования болезни, улучшает качество жизни больных и может быть рекомендована для применения в онкологической практике.

ВЫВОДЫ

1. Внутриполостная ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапия с применением аллогенных ЛАК-клеток высокоэффективна у больных с опухолевыми экссудативными процессами.

2. Цитологическая картина экссудата в виде отсутствия в нем опухолевых элементов и преобладания иммунокомпетентных клеток прямо коррелирует с клиническим плевродезом.

3. Аллогенные ЛАК-клетки по своим морфо-функциональным характеристикам соответствуют крупным лимфоцитам типа иммубластов с экспрессией активационных молекул и высокой цитотоксической активностью.

4. ИЛ-2/ЛАК-терапия хорошо переносится больными и практически не вызывает побочных эффектов, за исключением умеренной температурной реакции у некоторых пациентов.

5. Внутриполостная иммунотерапия может быть рекомендована для купирования экссудации у больных с опухолевыми серозитами. 

Примечание:

1. Цитограмма плеврального экссудата больной раком яичников до иммунотерапии. Большое количество опухолевых клеток, незначительное число лимфоидных элементов.
2. Цитограмма. Лимфоциты, активированные ИЛ-2 in vitro (ЛАК).
3. Цитограмма плеврального экссудата больной раком яичников после 3 суток иммунотерапии аллогенными ЛАК. Большое кол-во ЛАК клеток, окружающих опухолевые клетки с признаками дегенерации.
4. Цитограмма остаточного плеврального экссудата больной раком яичников на конечном этапе иммунотерапии аллогенными ЛАК. Лимфоидные и макрофагальные элементы в отсутствии опухолевых клеток.

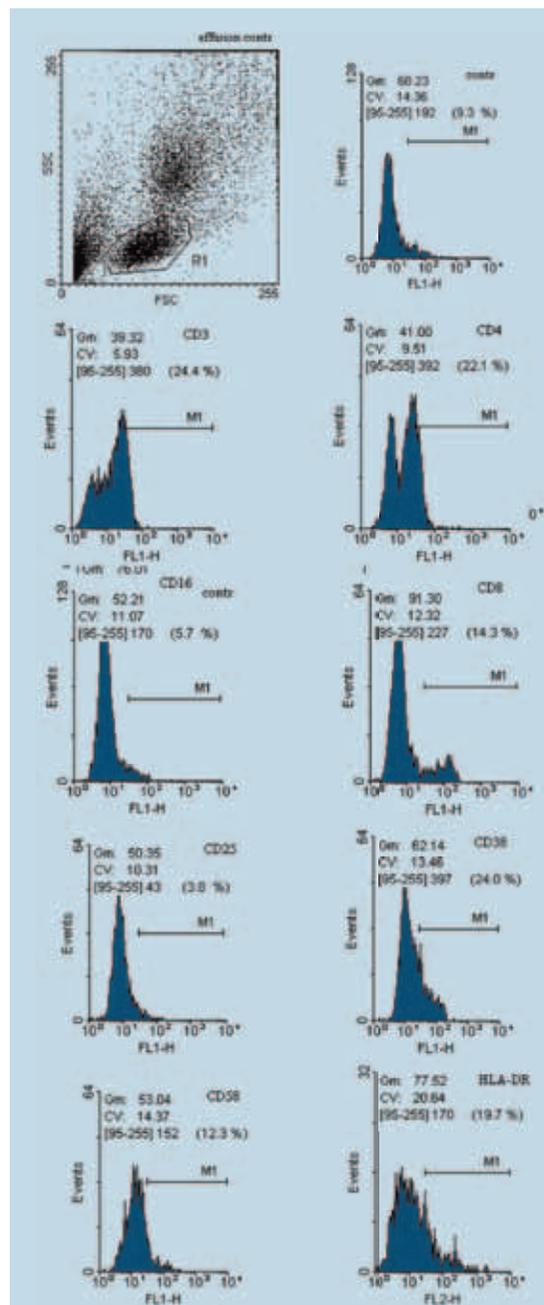


Рисунок 3. Иммунофенотип мононуклеонарных лейкоцитов плевральной жидкости больных раком яичников после аллогенной ЛАК-иммунотерапии

Список литературы:

1. Давыдов М.И., Нормантович В.А., Киселевский М.В., Волков С.М. и др. Адоптивная иммунотерапия при опухолевых плевритах: клинико-лабораторное исследование // Российский онкологический журнал. 2000. – № 6 – С.14-17.
2. Чикилева И.О., Халтурина Е.О., Киселевский М.В. Современные подходы и направления в иммунотерапии и иммунопрофилактике злокачественных новообразований // Молекулярная медицина. – 2003. – № 2. – С. 40-50.
3. Blumenberg A.G., Kiselevski M.V., Gorbunova V.A., Volkov S.V., Kadagidze Z.G. Immunotherapy IL-2/LAK for the treatment of platinum and taxman-resistant advanced. // International journal of gynecological cancer. 2002. v.12.-N.5.- OV070.
4. Блюменберг А.Г., Киселевский М.В. Адоптивная иммунотерапия рака яичников. // Сборник статей, приуроченный ЕШО.- Москва, сентябрь 2001. – с.164-176.
5. Liu X., Li D., Zhang C., Ba D. et al. Treatment of 121 patients with malignant effusion due to advanced lung cancer by intrapleural transfer of autologous or allogenic LAK cells combined with rIL-2. // Med Sci J. 1993.- Vol.8.- P.186-189.
6. Matteucci P., Tresoldi M., Chies G. et al. Intrapleural administration of interleukine-2 and LAK cells in locally advanced non-small-cell lung cancer. – // Tumori, 1994.- Vol. 80. – P. 246-250.
7. Оразгельдыев К.Р. Внутриплевральная иммунотерапия опухолевых плевритов. Дисс. . . канд. мед. наук. – М. 2001. – 90с.
8. М.И. Давыдов, К.Р. Оразгельдыев, С.М. Волков, А.Р. Тугуз, Г.В. Казанова, М.В. Киселевский Адоптивная иммунотерапия опухолевых плевритов. // Новое в онкологии: Сб. научных трудов. Выпуск 5. 2001. – С. 72-88.
9. Блюменберг А.Г. Диссеминированные формы рака яичников. Дисс. . . докт. мед. наук. – М. 2002. – 220 с.

В.А. ГОРБУНОВА
А.Е. КУЗЬМИНОВ
Н.Ф. ОРЕЛ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Новый отечественный противоопухолевый препарат Араноза в комбинации с доксорубицином и винкристином в качестве второй линии химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли у мужчин и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется 1,4 млн новых случаев рака легкого, из них 58% приходится на развитые страны. Ежегодно в мире диагностируется 11 млн новых случаев рака, из которых 1,4 составляет рак легкого. Свыше 1 млн умирает ежегодно от рака легкого.

В Европе в 2004 г. зарегистрировано приблизительно 3 млн новых случаев и 1,7 млн смертей от рака. Рак легкого занимает 1-е место (375 000 новых случаев и 340 000 смертей).

При отсутствии эффективных превентивных мероприятий заболеваемость раком легкого возрастет к концу 2030-го до 2,2 млн. В 2000 г. раком легкого заболело 63,1 тыс. человек, составляя 14,1% (в 1980 г. – 15,4%) в структуре заболеваемости населения России. Среди 170 000 новых случаев рака легкого, диагностированных в 2002 г., приблизительно 25% (или около 42 000) составляет мелкоклеточный рак легкого (МРЛ).

МРЛ характеризуется высокой злокачественностью, тенденцией к быстрой диссеминации, но также более высокой чувствительностью к химио- и лучевой терапии. Он относится к низко дифференцированным нейроэндокринным опухолям и иногда может сопровождаться различными паранеопластическими синдромами. Несмотря на стандартную классификацию по TNM, практически используемым явля-

ется стадирование МРЛ на локализованный и распространенный процесс (классификация Veterans Administration Lung Cancer Study Group). При локализованном МРЛ опухолевое поражение ограничено одним гемотораксом с вовлечением в процесс регионарных и контрлатеральных лимфоузлов корня и средостения и ипсилатеральных надключичных лимфоузлов. Распространенным МРЛ считается процесс, выходящий за пределы локализованного. Локализованную стадию процесса имеют лишь 30% первично диагностируемых больных. Отдаленные результаты лечения МРЛ остаются неудовлетворительными, хотя они заметно улучшились за предыдущее десятилетие.

Эффективными препаратами для лечения МРЛ являются цисплатин, эпопозид, доксорубицин, циклофосфан, топотекан, таксаны, гемзар, иринотекан. Их эффективность колеблется от 25 до 50% (29).

В настоящее время одним из основных режимов при МРЛ является комбинация эпопозид + цисплатин, которая может использоваться как самостоятельно, так и в комбинации с лучевой терапией. Продолжают изучаться комбинации с новыми препаратами на основе цисплатина или карбоплатина. Так, по данным японских исследователей (30) режим цисплатин + иринотекан оказался эффективнее цисплатина и эпопозиды, и на основании этого схема PI признана в Японии стандартом лечения локализованной формы МРЛ. Однако в североамериканском исследовании эти данные не были подтверждены (33).

В целом в терапии МРЛ на настоящий момент времени следует подчеркнуть тенденцию к увеличению

роли хирургического лечения при ранних стадиях заболевания, раннее начало лучевой терапии в качестве химио-лучевой терапии, обязательное профилактическое облучение головного мозга у больных с полной ремиссией, повышение роли симптоматической терапии с целью улучшения качества жизни больных.

Особое место занимает разработка новых режимов 2-й линии химиотерапии с целью улучшения отдаленных результатов.

Прогноз пациентов, которые прогрессируют на первой линии химиотерапии, чрезвычайно плохой. Медиана выживаемости таких пациентов при паллиативном лечении от 2 до 3 месяцев. Чем больше длительность ремиссии после завершения первой линии химиотерапии, тем больше вероятность достижения объективного эффекта при проведении 2-й линии лечения. При длительности ремиссии более 3-х месяцев, как правило, возобновляют первую линию лечения. Вероятность повторного объективного эффекта достигает 50%.

К сожалению, несмотря на то, что за последнее десятилетие в практику вошло большое количество новых эффективных противоопухолевых препаратов, большинство из них, как показали последние исследования, не добавляют оптимизма в лечении мелкоклеточного рака легкого. Наиболее эффективными режимами в качестве второй линии химиотерапии являются CAV, топотекан, которые показали равную эффективность, медиану выживаемости, однако при лечении топотеканом был отмечен более выраженный симптоматический эффект (9, 10); стандартный режим лечения EP в качестве первой линии химио-

терапии эффективен и в качестве второй линии лечения рецидивного МРЛ у пациентов, резистентных к САВ (4). Оказались эффективными и режимы с включением паклитаксела – у пациентов, рефрактерных к первой линии химиотерапии СДЕ. При лечении паклитакселом в комбинации с карбоплатином достигнута медиана выживаемости в 31 неделю (11). В большинстве других исследований режимов второй линии химиотерапии, с включением гемцитабина, иринотекана, доцетаксела, винорельбина, перорального этопозида объективный эффект лечения достигается при рецидивном МРЛ от 11% до 40%. Однако медиана длительности эффекта слишком коротка и не превышает 30 недель (3, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

В данное время изучаются новые таргетные препараты при рецидивном МРЛ – синтетические ретиноиды (19), ингибиторы тирозинкиназы (20, 28), матриксных металлопротеиназ (21, 22), фарнезил трансферазы (23), протеосом (24), mTOR (25), ингибиторы ангиогенеза (26,27). Однако результаты этих исследований на данный момент, как правило, отрицательные и не влияющие на значение медианы выживаемости. Привлекают внимание два исследования: в одном из них использование талидомида (ингибитор неагиогенеза) в течение 2 лет после ЕР позволило получить однолетнюю выживаемость 42% и медиану выживаемости 10 месяцев при диссеминированном МРЛ (31). При исследовании гливека (ингибитор рецепторов факторов роста) в комбинации с кампто у ранее леченных больных контроль роста опухоли достигнут в 37,8% (эффект – 11,8%, стабилизация – 26%, выживаемость – 5,7 месяцев) (32).

В отделении химиотерапии РОНЦ РАМН был разработан новый режим химиотерапии 2-й линии при диссеминированном мелкоклеточном раке легкого на основе отечественного противоопухолевого препарата аранозы. Араноза – 3-а-L-арабинопиранозил-1/-метил-1-нитрозомочевина синтезирована в лаборатории химического синтеза в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 1975 году и представляет собой

Режим лечения	Количество пациентов	Полный эффект	Частичный эффект	Стабилизация	Прогрессирование
Доцетаксел/цисплатин	4		2	1	1
Этопозид/цисплатин	9	–	4	4	1
АСНУ/этопозид/цисплатин	5		2	2	1
Иринотекан/цисплатин	5	1	2	2	–
Нитруллин/этопозид/Цисплатин	1	–	1	–	–
Этопозид/карбоплатин	1	–	1	–	–
Химиолучевая терапия с использованием режима этопозид/цисплатин	2	2	–	–	–
Рефрактерные	25	2(8%)	11 (44%)	9 (36%)	3(12%)
Чувствительные	2	1	1	–	–
Всего	27	3(11,1%)	12 (44,4%)	9(33,3%)	3(11,1%)

Использовался следующий режим химиотерапии II линии рецидивирующего мелкоклеточного рака легкого – араноза 1000 мг в 1, 2-й дни в/в струйно + доксорубцин 40 мг/м² в 1-й день в/в струйно + винкрестин 2 мг в 1-й день в/в струйно, цикл повторялся каждый 21 день

метильное производное нитрозомочевины, в котором носителем цитотоксической группы является моносахарид L-арабиноза. Араноза – это противоопухолевое алкилирующее средство, ингибирующее синтез ДНК в опухолевых клетках. По экспериментальным данным, араноза обладает более высокой противоопухолевой активностью,

чем ее ближайшие структурные аналоги – стрептозотин и нитрозометилмочевина.

При I фазе клинического изучения аранозы было показано, что дозолимитирующей токсичностью является миелосупрессия, зарегистрированная при дозе более 792 мг/м² у 55,5% больных (всего в исследовании участвовал 71 больной) в виде лей-

Эффективность режима ArDV



Рисунок 1

Таблица 2

Характеристики пациентов	
Количество больных	27
Средний возраст	56 лет (42-76)
Общее количество проведенных курсов ArDV	95
Среднее количество курсов на каждого пациента	3,5 (1-8 курсов)
Оценка эффективности	
Полный эффект	1 пациент
Длительность ремиссии	29 месяцев
Частичный эффект	7 пациентов
Медиана длительности частичного эффекта (оценена по 5 больным)	9 недель с 95% ДИ от 2, 7 нед до 20,7 нед
Стабилизация	8 пациентов
Медиана длительности стабилизации (оценена по 5 больным)	10,3 недели
Прогрессирование	11 пациентов (40,74%)
Объективный эффект	8 пациентов (29,6%)
Контроль роста опухоли (объективный эффект+стабилизация)	16 пациентов (59,3%)
Медиана времени до прогрессирования (ТТР) (оценена по 23 больным)	13 недель с 95% ДИ от 3,7 нед до 22 нед
Медиана выживаемости (оценена по 19 больным)	5 мес. (142 дня) с 90% ДИ от 8 дн. до 276 дн.
Медиана выживаемости у пациентов с объективным эффектом	10 мес.

копии и у 22% больных – в виде тромбоцитопении. У 72,8% отмечены тошнота и рвота и у 10,2% – переходящая диарея. Незначительные изменения почечной и печеночной функции по биохимическим показателям, лихорадка и флебиты наблюдались у отдельных больных, главным образом, при дозах выше 528 мг/м². Для II фазы рекомендован режим 550-800 мг/м² внутривенно струйно в 5% растворе глюкозы 3 дня подряд или через день с интер-

валом 4 недели. II фаза клинического изучения аранозы у 337 больных, страдающих различными злокачественными опухолями, проведена в качестве кооперированного мультицентрового исследования в ведущих онкологических институтах бывшего Советского Союза (1). В результате II фазы подтверждена отмеченная еще при I фазе эффективность препарата при злокачественной диссеминированной меланоме кожи; обнаружена эффективность при саркомах матки, раке молочной железы, головы и шеи, лимфосаркомах и лимфогранулематозе, немелкоклеточном раке легкого. При дальнейшем клиническом изучении аранозы при диссеминированной меланоме была показана равная эффективность с даркарбазином, который до последнего времени остается стандартом в лечении диссеминированной меланомы. В 1996 году араноза разрешена ФК МЗ РФ для клинического применения при диссеминированной меланоме кожи. Изучение аранозы при других опухолях ограничено. Близость химической структуры аранозы к стрептозотину демонстрирует высокую эффективность при нейроэндокринных опухолях и позволяет предположить эффективность аранозы у больных мелкоклеточным раком легкого. Араноза изучалась в комбинации с циклофосфаном, винкристином, метотрексатом и лучевой терапией при мелкоклеточном раке легкого, объективный эффект составил 49,5% (2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование за период с 1999 по 2005 гг. включено 27 пациентов

с подтвержденным гистологически или цитологически рецидивным мелкоклеточным раком легкого. Четверо пациентов на момент установки диагноза имели локализованный процесс, 23 – распространенный. Все пациенты в первую линию лечения получили платиносодержащие режимы химиотерапии. Двоим пациентам с локализованным процессом на первом этапе проводилось химиолучевое лечение с использованием режима этопозид/цисплатин, с достижением полного эффекта лечения, подтвержденным бронхоскопией с исследованием биопсийного материала, однако ремиссия составила менее 1 месяца. Большинство пациентов были рефрактерны к первой линии лечения (25 человек) – то есть прогрессировали во время проведения лечения либо в течение 3-х месяцев после завершения первой линии химиотерапии. В таблице 1 приведены режимы химиотерапии, использовавшиеся в качестве первой линии химиотерапии, и их эффективность. Среди пациентов, оказавшихся чувствительными к первой линии химиотерапии, одному было проведено 5 курсов химиотерапии нитруллин + этопозид + цисплатин с частичным эффектом и длительностью ремиссии 12 месяцев, второму – 4 курса химиотерапии ACNU+этопозид+цисплатин с частичным эффектом, в последующем был проведен курс консолидирующей лучевой терапии с полным эффектом и длительностью ремиссии 6 месяцев.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов была оценена эффективность режима ArDV.

Следует отметить, что среди 8 пациентов с объективным эффектом двое имели чувствительную к химиотерапии первой линии форму мелкоклеточного рака легкого. При использовании режима ArDV у одного зарегистрирована полная, у другого частичная регрессия опухоли. У больного с полным эффектом длительность ремиссии составила 116 недель, общая выживаемость – 138 недель; у больного с частичным

Таблица 3. Токсичность режима ArDV (для оценки использовалась шкала CTC-NCIC)

Степень	I	II	III	IV
Анемия	8(29,6%)	7(25,9%)	–	–
Лейкопения	4(14,8%)	10(37%)	2(7,4%)	2(7,4%)
Нейтропения	2(7,4%)	4(14,8%)	7(25,9%)	2(7,4%)
Тромбоцитопения	15(55,5%)	4(14,8%)	–	–
Рвота	1(3,7%)	1(3,7%)	1(3,7%)	–
Тошнота	1(3,7%)	4(14,8%)	1(3,7%)	–
Анорексия	1(3,7%)	1(3,7%)	–	–
Слабость	1(3,7%)	1(3,7%)	–	–
Нефротоксичность	2(7,4%)	–	–	–

эффектом длительность ремиссии составила 24 недели, общая выживаемость – 44 недели.

Исследуемый режим оказался многообещающим в отношении пациентов с метастазами в головной мозг – у 4 из 10 пациентов с регистрацией полный эффект при поражении в головном мозге.

Ни один пациент не был исключен из исследования ввиду токсичности. Токсичность 3/4 степени была зарегистрирована со стороны гематологических показателей – лейкопения у 4 пациентов (16%), нейтропения у 8 пациентов (32%), тошнота/рвота была отмечена у одного больного, у которого в качестве премедикации не были назначены антиэметики из группы блокаторов серотониновых 5-HT₃ рецепторов (Таблица 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим ArDV в качестве 2-й линии химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого имеет достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость. Многообещающими оказались результаты при метастазах в головной мозг. Настоящее исследование продолжается. 

Список литературы:

- Perevodchikova N.I., Gorbunova V.A., Orel N.F., et al. Aranoza – a new nitrosourea derivative with antitumor action. Phase I-II trials. *Int. J. of Experimental and Clinical Chemotherapy*. 1992, v.5, N4, 231-236.
- Когония Л.М. Хлорэтильные и сахаросодержащие производные нитрозомочевины в химиотерапии диссеминированных форм злокачественных опухолей. Автореферат докторской диссертации. Москва. 1990.
- Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al.: Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 8 (10): 1613-7, 1990.
- Evans WK, Osoba D, Feld R, et al.: Etoposide (VP-16) and cisplatin: an effective treatment for relapse in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3 (1): 65-71, 1985.
- Chute JP, Kelley MJ, Venzon D, et al.: Retreatment of patients surviving cancer-free 2 or more years after initial treatment of small cell lung cancer. *Chest* 110 (1): 165-71, 1996.
- Ardizzone A, Hansen H, Dombernowsky P, et al.: Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 15 (5): 2090-6, 1997.
- Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al.: A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 77 (2): 347-51, 1998.
- Chute JP, Venzon DJ, Hankins L et al. Outcome of patients with small cell lung cancer during 20 years of clinical research at the US National Cancer Institute. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:901-912. Medline.
- von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al.: Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 17 (2): 658-67, 1999.
- S. Moreau, S. Labrune, M. Gozy, V. Giraud, F. Le Guillou, S. Blivet and T. Chinet Second-line chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine (CAV) in patients with small cell lung cancer (SCLC) initially treated with platinum and etoposide. *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7325
- Harry J.M. Groen, Eelco Fokkema, Bonne Biesma, Bibi Kwa, John W.G. van Putten, Pieter E. Postmus, Egbert F. Smit. Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Small-Cell Lung Cancer Patients Resistant to Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Etoposide: A Non Cross-Resistant Schedule. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, Issue 3 (March), 1999: 927
- De Vore R, Blanke C, Denham C et al. Phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:451a.
- Smyth JF, Smith IE, Sessa C et al. Activity of docetaxel (Taxotere) in small cell lung cancer. The Early Clinical Trials Group of the EORTC. *Eur J Cancer* 1994;30A:1058 1060.
- Smit EF, Fokkema E, Biesma B et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998;77:347 351.
- Jassem J, Karnicka-Mlodkowska H, van Pottelsberghe C et al. Phase II study of vinorelbine (Navelbine) in previously treated small cell lung cancer patients. *EORTC Lung Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer* 1993;29A:1720 1722.
- Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H et al. Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1696 1699.
- Dudec AZ, Lesniewski-kmak K, Bliss RL et al. Pilot phase II study of gemcitabine and vinorelbine in patients with recurrent or refractory small cell lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004 Jul-Dec; 18(3-4): 275-90.
- Schuette W; Nagel S; Juergens S; Bork I; Wollschlaeger B; Schaedlich S; Blanzburg T Phase II trial of gemcitabine/irinotecan in refractory or relapsed small-cell lung cancer *Clin Lung Cancer*. 2005; 7(2):133-7
- B. J. Schneider, F. Worden, S. Gadgeel, C. Hodges, R. Parchment, J. Zwiebel, M. Kraut and G. Kalemkerian Phase II study of fenretinide in patients with small cell lung cancer (SCLC) with progression after first- or second-line chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 7299
- A. M. Moore, D. Estes, R. Govindan, J. Vinson, C. Calley, M. Yu, L. Einhorn and N. Hanna A phase II trial of gefitinib in patients with chemosensitive and chemorefractory relapsed neuroendocrine cancers. A Hoosier Oncology Group Trial *Journal of Clinical Oncology*, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7160
- Rigas JR, Denham CA, Rinaldi D, et al. Adjuvant targeted therapy in unresectable lung cancer: the results of two randomized placebo-controlled trials of BAY 12-9566, a matrix metalloproteinase inhibitor (MMPi). *Lung Cancer* 2003; 41 [suppl 2]: S34 [abstr 0107]
- Shepherd FA, Giaccon G, Seymour I, et al. Prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of rnrinastat after response to first-line chemotherapy in patients with small-cell lung cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4434-39.
- Heymach JV, DC Porre PM, DcVorc RF, et al. Phase II study of the famesyl transferase inhibitor (TI) R115777 (Zarcs-tra) in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 319a [abstr 1275].
- Johl 1, Chansky K, Lara PN, Davies AM, Bold R, Gandara DR. The proteosome inhibitor PS-341 {Bortezomib} in platinum (plat)-trated extensive-stage small cell lung cancer (E-SCT.C): a SWOC (0327) phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: I.HA 7047.
- Pandya KJ, Lev' DE, Hidalgo M, et al. A randomized, phase II ECOG trial of two dose levels of temsirolimus (CCI-779) in patients with extensive stage small cell lung cancer in remission after induction chemotherapy: a preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005: I.RA 7005.
- Phase III randomized study of carboplatin and etoposide with versus without thalidomide in patients with limited or extensive stage small cell lung cancer. Protocol IDs: LLCC STUDY-12, EU-20207 NCT00061919. Available at: http://www.nci.nih.gov/clinical_trials (accessed Aug 24, 2005).
- Phase II randomized study of ZD6474 in patients with small cell lung cancer who responded to induction chemotherapy with or without radiotherapy. Protocol IDs: CAN-NCIC-BR20, ZENECA-6474IT./0005, NCT00066313. Available at: 1.clinicaltrials (accessed Aug 24, 2005).
- G. K. Dy, A. A. Miller, S. Mandrekar, M.-C. Aubry, R. M. Langdon, S. E. Schild, J. R. Jett, A. Adjei CALGB, NCCTG A phase II NCCTG/CALGB trial of imatinib (STI571) in patients (pts) with c-kit-expressing relapsed small cell lung cancer (SCLC) *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 16S (June 1 Supplement), 2005: 7048.
- М.Б. Бычков, Э.Н. Дребуадзе, С.А. Большакова, Мелкоклеточный рак легкого, Практическая онкология 2005, т.6 №4; 213-219
- Nodak, Nishiwaki Y., Kawahara M. e.a. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small – cell lung cancer. *N. Eugl.J. Med.* 2003 v 346, p 85-91
- Lee S, James L, Mohmmaed-Ali V. A phase II study of carboplatin/etoposide e. a. with Thalidomide in small cell lung cancer *Proc.ASCO* 2002 v 21, ab. 1251
- Mavroudis D., Souglakos J., Kalykaki A e. a. A phase I-II Study of imatinib mesylate (Glivec) in combination with irinotecan in combination with irinotecan in patients with relapsed or refractory small cell lung cancer. *Eur.J. of cancer* v 3, №2 suppl. №1148p332
- Corey J. Lanqer, M.D., F.A.C.P. Роль системной терапии в лечении рака легкого в Северной Америке. Тезисы докладов конференции «профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением»; Москва 2006

80 лет не возраст: проблемы

11 апреля 2006 года в Москве открывается Съезд гематологов и трансфузиологов России. О достижениях и проблемах российских гематологов с членом-корреспондентом РАМН, заместителем директора Гематологического научного центра РАМН, д.м.н., профессором **Владимиром Матвеевичем ГОРОДЕЦКИМ** беседовала медицинский редактор журнала Екатерина Приходько.

Съезд гематологов посвящен к 80-летию института, какими успехами и результатами встречаете эту знаменательную дату?

Наш Центр наследует традиции института переливания крови, который был создан одним из соратников В.И.Ленина профессором Богдановым по решению оргбюро ЦК в 1926 году. Если учесть, что всего лишь за 26 лет до этого, в 1901 году, были открыты группы крови, и всего лишь в 1915 году появились гемоконсерванты, то можно понять, что трансфузиология с гематологией очень молодые науки, они находятся в стадии становления.

Но тот путь, который прошла трансфузиология за эти сто с небольшим лет – это громадный путь. Мы сегодня можем в шутку называться не институтом гематологии и переливания крови, а институтом непереливания крови. Институт вместе со всей мировой трансфузиологией прошел громадный путь от донорства как гуманного акта, до донорства компонентов крови и промышленности, которая перерабатывает плазму крови на препараты вирусобезопасные и высокоэффективные. В 1926 году, ни о какой гематологии как науке и речи не могло быть, а от гематологических онкологических заболеваний люди умирали и специфического лечения не было. Сегодня эти больные, благодаря успехам и онкологии в целом и гематологии в частности, перешли в разряд хронических больных, которые длительно лечатся и очень часто выздоравливают.

С какими современными направлениями медицины Вы связываете успехи в лечении онкогематологических больных?

Основные результаты в лечении гематологических заболеваний мы достигли благодаря общим успехам в лечении онкологических заболеваний и огромным успехам в лечении лимфопролиферативных заболеваний, то есть заболеваний лимфатической системы и лимфатической составляющей крови. Кроме того, был совершен революционный переворот в лечении хронического миелолейкоза, когда на генетическом уровне мы, благодаря современной молекулярной биологии, добиваемся ремиссии заболевания, вплоть до выздоровления больного. И все это на базе применения современных химиотерапевтических средств, а также таких трансфузиологических мероприятий, как пересадка костного мозга и переливание компонентов крови, когда у пациента имеется дефицит определенных состояний, связанных с депрессией системы кроветворения. Нельзя не отметить и появление реанимационной гематологии – лечение гематологических заболеваний, когда состояние больного более чем критическое, когда мы одновременно дублируем функцию дыхания, функцию почек, функцию гомеостаза, начинаем химиотерапевтическое лечение в реанимационных условиях или боремся с осложнениями химиотерапевтического лечения в условиях реанимации.



Лечение онкогематологических больных не было бы успешным без появления в последнее время новых высокотехнологичных препаратов. В чем их основные отличия от ранее применяемых?

Сегодня диагностика лимфопролиферативных заболеваний требует высочайших технологий и должна быть сконцентрирована во всех крупных специализированных центрах. Терапия носит программный, многомесячный характер и требует очень высокого, научного и клинического потенциала. Поэтому здесь не может быть какого-то лекарства, как панацеи от конкретной болезни. Мы не будем называть препараты, мы только скажем, что от понимания опухолевого процесса, его высокоточной характеристики осуществляется подбор соответствующей терапии. Моноклональные антитела – это новое, достаточно эффективное, хорошо сегодня изучаемое, но

гематологии и трансфузиологии

лишь одно из направлений в терапии этих заболеваний. Механизм действия этих препаратов целенаправленно работает на определенный онкоген. Это существенно отличается от ранее действующих химиопрепаратов, которые продолжают применяться и направлены на опухолевую клетку в целом. Уничтожая опухолевые клетки, они, к сожалению, нередко затрагивают и здоровые. Новые препараты, которые созданы на основе моноклонов – это препараты более целенаправленного действия на определенные опухоли.

Определяет ли комплексная диагностика стопроцентный успех лечения больных с онкогематологической патологией?

Да, проточная цитофлюорометрия – это хорошо налаженное микроскопическое изучение фактического биопсийного материала, когда по одной выделенной клетке можно узнать ее характеристику и определить прогноз заболевания. В сочетании с другими традиционными методиками такими, как цитология, цитохимия, гистохимия, мы сможем подобрать целенаправленную противоопухолевую терапию.

Произошли ли изменения в структуре онкогематологических заболеваний в последнее время?

Нами не отмечены какие-либо изменения в структуре онкогематологических заболеваний. Частота выявления опухолей, как лимфатической, так и других систем крови, остается прежней. Здесь не произошло каких-то революционных изменений. А вот в терапии этих заболеваний изменения несомненно произошли. Многие заболевания, которые наши учителя лечили стационарно, сегодня перешли на стационарозамещающие технологии, лечатся в стационаре одного

дня, или же вообще перешли на амбулаторное ведение. Стационар наш стал более тяжелым, потому что мы лечим онкологические заболевания системы крови. Сегодня 80%-90% всех больных, лежащих в Центре являются больными, с опухолями системы крови – именно для них нужны стационары. Больные с железодефицитной, с В12-дефицитной анемией, с аутоиммунными заболеваниями системы крови лечатся амбулаторно.

В каких социальных федеральных программах участвует гематологическое направление?

К сожалению, даже в приоритетных национальных проектах, о которых так много говорят, слова онкология и онкогематология не упоминаются. По каким соображениям – не знаю. Я считаю это недостатком этих программ, но я думаю, что все в наших руках, мы все сможем поправить. Ясно, что финансирование национального проекта под названием «Модернизация здравоохранения», впервые предпринятое на столь высоком уровне, не могло быть с самого начала без единой ошибки. Это нормальная работа, когда в процессе ее выполнения будут вноситься

соответствующие изменения. Нельзя ждать скороспелых результатов, создавая высокотехнологичные новые Центры или внедряя высокие технологии в старых Центрах. Это куда более серьезный и длительный процесс, хотя совершенно точно, что за эти годы (2006-2008г.г.) можно добиться существенных результатов, в том числе и в онкогематологии. И здесь поддержка медицинской общественности, и вообще общественности страны, так называемая гражданская составляющая модернизации здравоохранения, сыграет громадную роль.

Какие действенные механизмы осуществления федеральной программы «Онкология 2007-2011», которая должна быть вскоре принта, Вы могли бы предложить?

Нормальная формулировка конкретной задачи и, самое главное, ожидаемых конкретных результатов. Поручение специалистам сформулировать конкретные задачи, конкретные методы их решения и ожидаемые конкретные результаты должно исходить от организаторов здравоохранения. Затем все это должно обсуждаться и приниматься решение на основе консенсуса. ➡



Ответственность за выполнение которого должны нести как сами врачи, так и организаторы здравоохранения. Если это будет просто увеличение заработной платы или снабжение всех учреждений какими-то ультразвуковыми аппаратами – ничего в итоге не изменится, это будет пустая трата средств.

Современные лечебные подходы в медицине требуют подготовки высокообразованных научных кадров. Какими основными образовательными программами занимается институт?

У нас на базе нашего Центра работает кафедра гематологии и интенсивной терапии, с курсом трансфузиологии. Мы проводим ежегодно декадник для гематологов-трансфузиологов, который практически является ежегодным добровольным съездом гематологов-трансфузиологов страны, на котором в течение 10 дней читаются лекции, проводятся практические семинары. У нас два раза в год проходит конференция по клинической гематологии и трансфузиологии, в этом году конференция совпала со съездом. Это плановые мероприятия. И не говоря о том, что у нас ежегодно бывают два-три выездных цикла.

Какие дальнейшие перспективы и планы? Что вы хотите делать дальше?

Мы планируем переход полностью на препаратную,

безопасную трансфузиологию. Мы должны гарантировать пациенту, что во время переливания препаратов крови или ее компонентов мы не заразим его вирусными инфекциями, у него не будет осложнений в виде гепатита С или каких-либо других. Мы должны обеспечить безопасность реципиента и донора при сдаче компонентов крови. Должны наладить тестирование донора или компонентов крови, им сдаваемых. А это – обязательные исследования на уровне ПЦР-диагностики, когда мы можем найти всего одну ДНК вируса в крови будущего донора и соответственно снять опасность переливания. Мы конечно должны существенно поднять эффективность трансфузионной терапии, обоснованно использовать этот метод лечения и оградить больного от ненужных переливаний, и в то же время, если ему показано, переливать с достаточной интенсивностью и достаточного качества препараты и компоненты крови. Мы должны поднять трансфузиологическую составляющую всех высоких технологий на очень высокий уровень. Нужно понимать, что трансфузиология, или служба крови по-старому, – национальная составляющая безопасности страны. Мы должны довести важность использования трансфузиологических проблем абсолютно до всех высоких технологий. Сегодня кровь нельзя заменить

ничем. А получить ее можно только от здорового человека. Значит, нужно поднять авторитет донорства как такового, и понять, что невозможно ни аортокоронарное шунтирование, ни эндопротезирование, ни нормальные роды без трансфузиологической составляющей. Не может кардиохирург оперировать детей без трансфузиолога, ставить старушкам эндопротезы без трансфузиолога. А трансфузиолог не может переливать кровь из воздуха, значит, каждый здоровый человек в стране должен один раз в жизни сдать кровь. Изменив менталитет, вы можете планировать десятки тысяч эндопротезирований, но если у вас не будет компонентов крови, ваши операции будут кончаться плачевно. То есть нельзя трансфузиологическую составляющую отделять от любого клинического заболевания.

В области гематологии мы ждем существенного увеличения выздоровления больных с заболеваниями системы крови. В гематологии – прежде всего диагностика, потому что точный диагноз, вовремя поставленный – залог успеха. Если я точно поставлю онкогенную характеристику заболевания – у меня будет возможность применить те же самые моноклоны или апробированную уже программу химиотерапии. Для этого не надо ездить в Москву, а все это можно сделать в Самаре, в Екатеринбурге, в Хабаровске, во Владивостоке. Но это нельзя сделать в селе. Именно поэтому специализированную, квалифицированную помощь, в том числе гематологическую и трансфузиологическую нужно поддерживать и развивать. Гематология это лишь часть терапевтической дисциплины, в принципе, трансфузиология – это интегральная медицина, и чем больше проходит времени, тем больше понимаешь, какие же были умные люди в 26-ом году, которые создали институт переливания крови и предвосхитили это важное направление во всем его многообразии. 



IV СЪЕЗД ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СНГ

28 сентября - 1 октября 2006 года, г. Баку



Дорогие коллеги!

В соответствии с решением Ассоциации директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии СНГ 28 сентября - 01 октября 2006 года в столице Азербайджанской Республики - городе Баку состоится IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Глобальный устойчивый рост заболеваемости населения злокачественными новообразованиями и смертности от них обоснованно позволяет рассматривать противораковую борьбу как одну

из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. Страны СНГ имеют значительный опыт в решении этой проблемы, располагают уникальной системой организации противораковых мероприятий и имеют возможности для интеграции своей деятельности в рамках Содружества. На съезде признанными в мире учеными будут представлены современные подходы и новые направления в исследовании проблемы злокачественных новообразований, которые будут обсуждаться на пленарных лекциях и симпозиумах. Одной из целей съезда является встреча специалистов и ученых стран СНГ в области онкологии для стимуляции обмена информацией и опытом, а также для создания новых и восстановления утраченных научных связей.

Президент Ассоциации директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии СНГ, Президент Российской Академии Медицинских Наук, академик РАН и РАМН Михаил Иванович Давыдов



Дорогие коллеги!

Прошло 10 лет со времени I съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Этот съезд был организован по инициативе наших российских коллег и активно поддержан онкологами и радиологами всех стран СНГ. На съезде, по сути, были восстановлены наши традиционные научные и дружеские связи. II съезд онкологов и радиологов стран СНГ состоялся спустя 4 года в 2000 году в Киеве. Этот форум подтвердил и закрепил наши

серьезные намерения к сотрудничеству. И, наконец, в 2004 году в Минске состоялся III съезд онкологов и радиологов стран СНГ, который убедительно доказал, что наше сотрудничество окрепло, приносит реальные плоды и, по сути, стало традиционным. 28 сентября 2006 г. в столице Азербайджанской Республики - городе Баку нам предстоит в очередной раз собраться на IV съезде онкологов и радиологов СНГ, чтобы вместе обсудить наиболее сложные проблемы борьбы со злокачественными новообразованиями, обменяться опытом и новыми творческими идеями. Мы, онкологи, как никто другие, знаем, что в настоящее время проблема борьбы со злокачественными опухолями является одной из наиболее актуальных и сложнейших проблем медицины. Следовательно, перед нами, учеными и врачами-онкологами, стоят огромные по значимости задачи, требующие объединения наших усилий и тесного научного сотрудничества. И поэтому я искренне надеюсь, что наш предстоящий съезд будет способствовать развитию и прогрессу онкологии.

Председатель IV съезда онкологов и радиологов СНГ, директор Онкологического научного центра Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, академик НАН и РАМН Джамиль Азиз оглы Алиев

ТЕМАТИКА IV СЪЕЗДА ОНКОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ СНГ

- ❖ Эпидемиология. Организация онкологической помощи и профилактика рака
- ❖ Канцерогенез
- ❖ Молекулярная онкология
- ❖ Патоморфология опухолей
- ❖ Диагностика злокачественных новообразований
- ❖ Опухоли головы и шеи
- ❖ Рак легкого и опухоли средостения
- ❖ Рак молочной железы
- ❖ Опухоли органов желудочно-кишечного тракта
- ❖ Злокачественные опухоли кожи, мягких тканей и костей
- ❖ Онкоурология
- ❖ Онкогинекология
- ❖ Забрюшинные новообразования
- ❖ Гемобласты
- ❖ Опухоли нервной системы
- ❖ Детская онкология
- ❖ Проблемы анестезии и интенсивной терапии в онкологии
- ❖ Химиотерапия злокачественных новообразований
- ❖ Лучевая терапия и радиохирurgia
- ❖ Восстановительное лечение, реабилитация и проблемы качества жизни
- ❖ Подготовка студентов и врачей по онкологии

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА

Онкологический научный центр и Азербайджанский медицинский университет Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики. Азербайджанская Республика, г. Баку

Участие в работе съезда платное. Регистрироваться на это мероприятие и оплачивать регистрационный взнос желательно заранее.

Регистрация:

до 01 июля 2006 года - 100 долларов США
до 15 августа 2006 года - 150 долларов США
регистрация по прибытию - 200 долларов США

Регистрационный взнос включает:

- участие в заседаниях
- портфель с научными материалами съезда
- сертификат участника съезда
- кофе-брейк
- ланч
- транспорт
- участие в торжественном открытии съезда, коктейль
- экскурсионные туры
- торжественный ужин.

Для участия в работе съезда необходимо заполнить регистрационную форму и выслать ее по почте в адрес Оргкомитета IV съезда онкологов и радиологов СНГ:

AZ1012, Азербайджанская Республика, г.Баку, ул.Шариф-заде, 10
Онкологический научный центр Минздрава Азербайджанской Республики
Оргкомитет IV съезда онкологов и радиологов СНГ.

По вопросам, связанным с бронированием и размещением в гостиницах, необходимо обращаться в компанию Improtex Travel:
Телефон: (994-12) 4989239, (994-12) 4980225, (994-12) 4981074. Факс: (994-12) 4937520
Web-сайт: www.improlcc.in-baku.com E-mail: info@improtex-travel.com

Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации

Нормативное правовое обеспечение совершенствования

В Российской Федерации отмечается ежегодное и неуклонное увеличение числа онкологических больных. В настоящее время в России состоит на учете более 2,3 млн пациентов с установленным диагнозом злокачественного новообразования. Около 150 тыс. человек ежегодно признаются инвалидами по онкологическому заболеванию, т.е. каждый третий из вновь регистрируемых. Экономический ущерб составляет более 90 млрд. руб. в год, а при сохранении нынешних тенденций к увеличению заболеваемости к

2010 г. он может возрасти до 200 млрд. руб. Сохраняющиеся неблагоприятные тенденции динамики показателей заболеваемости, смертности, инвалидизации за счет злокачественных новообразований свидетельствуют о необходимости осуществления эффективных мер, направленных на улучшение положения, сохранение и укрепление здоровья населения, и требуют совершенствования организационных основ оказания онкологической помощи и нормативной правовой базы.

Т.В. Яковлева,
председатель Комитета
по охране здоровья ГД РФ

Свыше 40% онкобольных по собственной инициативе вышли из программы дополнительного лекарственного обеспечения льготной категории населения.



А лечение онкобольного обходится в 40 тыс. долл. в месяц. Где же взять эти деньги? Комитет по охране здоровья подготовил поправку – разрешить больным, льготной категории населения, вернуться в систему дополнительного лекарственного обеспечения.

М.И. Давыдов,
президент РАМН, директор РОНЦ
им. Н.Н.Блохина, академик РАМН

Проблемы онкологии стоят сегодня достаточно остро, несмотря на то, что Россия одна из немногих стран, имеющая одну из лучших систем онкологии в мире, по своей идеологии, по своей структуре. По той школе, которая создана в Российской Федерации, ни одна из стран не может тягаться с Россией. Эта дисциплина имеет мощное научное обеспечение,

мощное кадровое обеспечение, мощную структуру взаимодействия. При правильном распределении сил и средств, мы, как никто другой, можем серьезно повлиять на такой показатель, как смертность в стране от онкологических заболеваний. 5 сентяб-

ря прошлого года президент России В.В.Путин, выступая перед Федеральным собранием, довольно точно обозначил национальные приоритеты, где онкология стояла на втором месте. И это совершенно справедливо и точно, ибо онкология является одним из стратегических направлений любой цивилизованной страны мира. Затем, в редакции Министерства здравоохранения, которая существует ныне, онкология выпала из раздела национальных приоритетов по непонятным причинам. Это продемонстрировало полное невежество руководителей современного здравоохранения. И мы рассмешили весь мир, потому что вместо онкологии появилась эндокринология. Совершенно очевидно, что это, скорее всего, ошибка некомпетентных чиновников, которую нуж-

но немедленно исправлять, потому что она чудовищным образом ударит по всей системе здравоохранения страны, по онкологической службе, ибо вычеркивание из приоритетов национальных, значит, вычеркивание из адекватного финансирования и поддержки наших учреждений на территории Российской Федерации.

М.Р. Личиницер,
профессор, заместитель директора РОНЦ
им. Н.Н.Блохина по научной работе

Сегодня в России впервые развивается национальная программа «Здоровье». И я надеюсь, что эта встреча послужит радикальному изменению организационных позиций, потому что сегодня этот проект реализуется организационно неточно. В России существуют передовые научные и практические центры, которые, несомненно, владеют всеми самыми современными методами, и в то же время онкологи испытывают большие моральные проблемы, потому что мы не можем тиражировать современные достижения онкологии для всех больных граждан России. Сразу хочу сказать,



16 марта 2006 года

онкологической помощи в Российской Федерации

что эти передовые центры – в Москве, в Санкт-Петербурге, во многих городах способны реализовывать передовое лечение. Однако существуют проблемы, связанные с тем, что не этому посвящается сегодня реформа. Сегодня нужно вылечить тех больных, которые болеют. И тех, которые заболеют в самые ближайшие годы.

И еще. Первичное звено в онкологии совершенно не эффективно. Рак молочной железы, ранняя стадия – ну кто устанавливает диагноз? Не терапевт, не хирург – это онколог, который имеет маммографию и другие методы. Поэтому нужно укреплять первичное профессиональное звено. Мы готовы развивать новую организационную систему. Систему, которая приведет к успеху эту приоритетную программу, которая определена президентом России.

Р. Ш. Хасанов,

главный онколог Минздрава Республики Татарстан и Приволжского федерального округа



Уже довольно давно в нашей стране благодаря усилиям центральных институтов и всей онкологической службе созданы регистры, но нет единой системы информатизации и мониторинга, а это очень важно.

Каковы пути реализации, на наш взгляд? Это, прежде всего, развивать и совершенствовать раковый регистр за счёт дополнительной информации. То, что мы имеем – это учёт количества онкологических больных, получение эпидемиологических данных, мониторинг больных.

В.В. Дворниченко,

профессор, главный онколог Сибирского федерального округа



Приказы Министерства здравоохранения чётко разграничивают первичную медицинскую помощь и онкологическую помощь. Но это не будет работать, не будет осуществляться, пока у нас с вами на местах не будет мощной материально-технической базы. А это возможно будет, если в национальные проекты наше правительство и наша Государственная Дума поможет войти онкологии – хотя бы третьей после кардиологии и травматологии. И если мы с вами сейчас этого не сделаем, то, я думаю, что дальнейшее развитие будет очень безуспешным. Потому что без финансирования это невозможно.

Н. Ф. Герасименко,

заместитель председателя Комитета по охране здоровья ГД РФ, академик РАМН
Здесь собрался весь цвет онкологии. И я бы сказал, что онкологи – наиболее активная специальность по взаимодействию с парламентом. Я вспоми-



наю, что это уже второй “круглый стол”.

По-моему, в 2001 году мы проводили выездное заседание в онкоцентре. И речь шла о том, чтобы включить в федеральную программу онкологию, её никак не принимали. Это удалось. И сейчас, я считаю, будет большим успехом данного “круглого стола”, если удастся эту программу пролонгировать на 2006-2011 годы. Какая сейчас ситуация в России? Смертность растёт по сравнению с 2004 годом. В структуре смертности 56 процентов – сердечно-сосудистые заболевания, 14,8 – отравления, утопления, несчастные случаи и 12,6 – это онкология. То есть в отличие от мировой структуры онкология стоит в России на третьем месте. Это наши национальные особенности. Говорят, что здоровый человек – это плохо обследованный больной, так в России многие просто не доживают до своего рака.

Основные направления совершенствования онкологической помощи населению России:

- совершенствование профессиональной подготовки и повышение квалификации специалистов-онкологов;
- широкое внедрение стандартов обследования и лечения онкологических больных во всех регионах России;
- совершенствование системы лекарственного обеспечения лечебного процесса;
- обеспечение государственных гарантий по предоставлению бесплатной помощи в тесной увязке с имеющимися финансовыми ресурсами;
- усиление мер по защите прав пациента, в том числе в области ранней диагностики заболеваний;
- ускорение работы по усовершенствованию лабораторно-технической базы онкологических учреждений лечебной и диагностической аппаратурой;
- совершенствование системы паллиативной помощи больным с распространенными формами злокачественных новообразований;
- активное участие учреждений общего профиля в территориальных программах противораковой борьбы;
- развитие телемедицины для устранения диспропорции в уровнях оказания онкологической помощи в практических и научных учреждениях России.

27-29 марта 2006 г.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Национальный институт рака США

NATIONAL
CANCER
INSTITUTE

Российско-американская конференция

«Профилактика и лечение злокачественных

Ежегодно в мире выявляют 10 млн. новых больных злокачественными опухолями и 6 млн. человек умирают от них. Смертность от злокачественных опухолей больше, чем от ВИЧ-инфекции, туберкулеза и малярии вместе взятых. Курение является одним из основных факторов риска злокачественных опухолей. По данным Всемирного исследования курения среди молодежи, в России курят 9% юношей и 6% девушек в возрасте 13-15 лет. Кроме того, 55% подростков

подвергаются воздействию пассивного курения дома и 73% – в общественных местах. Россия нуждается в неотложных мерах по борьбе с курением. Одним из основных проектов Российско-американского альянса по онкологии совместно с РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН и Национальным институтом рака США является борьба с курением в Российской Федерации. На конференции выступили с докладами более 30 ведущих специалистов из Российской Федерации, США и стран Европы.

Рак легкого у женщин

Paul F. Engstrom, профессор
Онкологический центр Фокс Чейз,
Филадельфия, США

Рак легкого – ведущая причина смерти женщин от злокачественных опухолей в США. Рост заболеваемости раком легкого у женщин обусловлен прежде всего высокой частотой курения. Частота курения среди девушек, учащихся в средней школе, достигает 30%. Во время беременности курят 13-22% женщин. При стандартизации по числу пачек сигарет, выкуриваемых в год, риск рака легкого, особенно адено-карциномы, у женщин оказывается выше, чем у мужчин. Ген CYP1A1 кодирует фермент I фазы CYP1A1, который участвует

в метаболизме полициклических ароматических углеводородов. Нормальные уровни эстрогенов повышают активность фермента CYP1A1 у курильщиц. Кроме того, у женщин, по-видимому, более значимы последствия деления гена, кодирующего фермент II фазы глутатионтрансферазу M1. Этот фермент обеспечивает инактивацию вредных компонентов табачного дыма. Таким образом, при курении у женщин чаще, чем у мужчин, в ткани легкого образуются продукты связывания токсичных компонентов табачного дыма и ДНК.



С. А. Тюляндин, профессор
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Системная терапия рака пищевода

В России рак пищевода занимает 10-е место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями и 6-е место в структуре смертности от них. Доказана этиологическая связь между возникновением рака пищевода и курением. Ни один из существующих методов лечения рака пищевода нельзя назвать эффективным. Попытки улучшить результаты лечения этого заболевания предполагают использование комбинаций всех методов: хирургического печения, лучевой терапии и химиотерапии. Лекарственная терапия рака пищевода сначала использовалась для лечения рецидивов заболевания после хирургического или пучевого лечения, а также у больных с отдаленными метастазами. Впоследствии были предприня-

ты попытки назначения противоопухолевых препаратов операбельным больным в качестве предоперационной (самостоятельно или в сочетании с лучевой терапией) и адьювантной терапии. Кроме того, химиотерапию назначали при местнораспространенных опухолях, чтобы выполнить затем радикальную операцию. Проведенные в последние годы исследования доказали целесообразность назначения химиотерапии как самостоятельно, так и в сочетании с лучевой терапией операбельным больным раком пищевода. Идет поиск оптимального сочетания разных методов лечения с целью увеличения продолжительности жизни больных и улучшения ее качества.

опухолей, связанных с курением»



Вклад национального института рака США в борьбу с курением в мире и России

В течение следующих десятилетий будет отмечен существенный прирост заболеваемости злокачественными опухолями, который произойдет прежде всего за счет развивающихся стран. Повышение выживаемости больных злокачественными опухолями в развитых странах обусловлено по большей части ранним выявлением, а не совершенствованием лечения. Неблагоприятный прогноз у многих больных злокачественными опухолями в развивающихся странах связан с поздним обращением за медицинской помощью. Основные факторы, способствующие повышению

заболеваемости злокачественными опухолями – старение населения Земли и значительная распространенность курения. В Национальном институте рака ежегодно стажировались более 1000 исследователей из разных стран мира. Ежегодно летом проводится курс по профилактике злокачественных опухолей. В мероприятиях, проводимых Национальным институтом рака, участвуют и ученые из России. Мы надеемся, что с каждым годом их число будет расти. Связи между Национальным институтом рака США и российскими онкологами укрепил Российско-американский альянс по онкологии.



Joe B. Harford,
Национальный институт рака,
Бетесда, США

Вклад Российско-Американского альянса по онкологии в борьбу с курением: опрос российских врачей-онкологов



Somasundaram Subramanian,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

Robert A. Schnoll,
Онкологический центр
Фокс Чейз, Филадельфия, США

В своем исследовании мы определяли уровень подготовки российских онкологов для консультирования больных по вопросам отказа от курения, их отношение к этому консультированию и возможности его проведения. На вопросы краткого опросника ответили 63 онколога из Москвы. Показано, что российские врачи: 1) недостаточно подготовлены для консультирования по вопросам отказа от курения; 2) выявляют курение и советуют отказаться от него, но редко предлагают больным методики отказа от курения; 3) хотят научиться проводить такое консультирова-

ние. Онкологи, которые могли бы проводить консультирование по вопросам отказа от курения, чаще: 1) считают, что такое консультирование является частью их работы; 2) уверенно проводят его; 3) верят, что консультирование может быть эффективно; 4) располагают временем для его проведения; 5) считают, что консультирование по вопросам отказа от курения будет интересно больным. Полученные результаты можно использовать для развития учебных программ для российских врачей с целью снижения распространенности курения среди больных.

СХХII. Эпидемия рака.

Э. Л. Калгуть (Корсовка, Витебской губ.).

Вопросъ объ этиологии и патогенезѣ злокачественныхъ новообразований—въ частности рака—одинъ изъ самыхъ жгучихъ вопросовъ современной медицины; разрѣшенія этого вопроса ждуть обреченные на смерть многочисленные страдальцы, ждуть весь цивилизованный миръ.

Къ сожалѣнью, эта область продолжаетъ пока оставаться совершенно темной. Еще болѣе сложнымъ и спорнымъ является вопросъ о замѣчаемомъ, будто бы, въ новѣйшее время учащеніи заболѣваній ракомъ, въ особенности же вопросъ объ эндемическомъ существованіи этой болѣзни въ излюбленныхъ мѣстахъ и эпидемическихъ вспышкахъ ея.

Какъ бы то ни было, я могу сообщить одно наблюдение изъ этой области, которое поразило меня и вызвало страшную панику среди населенія с. Корсовки, гдѣ я давно уже занимаюсь частной практикой.

Въ этомъ селѣ приблизительно 1500 жителей, въ томъ числѣ болѣе половины евреевъ, живущихъ довольно тѣсно въ центрѣ села, между тѣмъ какъ христіанское населеніе расположилось по его окраинамъ. Среди *постоянныхъ* жителей села я имѣлъ возможность наблюдать въ теченіе одного года (1906) 8 случаевъ рака; изъ нихъ 7 случаевъ приходятся на еврейскую часть населенія.

Для болѣе наглядности привожу слѣдующую таблицу:

№	Имя и фамилія.	Полъ.	Возрастъ.	Вѣроспо-вѣданіе.	Діагнозы.	Первое обра- щеніе къ врачу по по- воду данной болѣзни.	И с х о д ъ.		Наслѣдственное предрасположеніе.
							Смерть.	Операция.	
1	С. Г—кій . .	М.	51	Иудейск	Cancer recti . . .	7 янв. 1906 .	30 сент. 1906	—	{ Братъ и тесть умерли отъ рака.
2	Д. Р—ель . .	Ж.	53	»	» hepatitis . .	15 февр. » .	31 окт. »	—	
3	Д. К—икъ . .	М.	73	»	{ » oesophagi et. maxill. inf. .	24 » » .	13 нояб. »	—	
4	Ш. В—овъ . .	М.	86	»	» ventric. . .	9 мая » .	1 іюня »	—	{ Мужъ умеръ отъ рака желудка око- ло года назадъ.
5	Ф. Г—овъ . .	Ж.	67	»	» ventric. . .	26 мая » .	15 авг. »	—	
6	Ш. К—ать . .	Ж.	50	»	» retroartic. .	2 окт. » .	—	2 янв. 1907	
7	И. Р—овъ . .	М.	64	»	» hepatitis . .	19 окт. » .	19 дек. »	—	
8	Ф. П—тъ . .	М.	70	Римск-като- л.	» p. nis. . .	2 дек. » .	—	12 дк. 1906	

Считаю не лишнимъ дополнить таблицу изложеніемъ краткаго общаго теченія болѣзни въ каждомъ изъ названныхъ случаевъ, насколько я имѣлъ возможность прослѣдить ихъ.

1) С. Г—кій обратился ко мнѣ съ жалобами на упорные поносы и непрерывные позывы на низъ, сопровождающіея невыносимой болью. Никакія средства ни къ чему не привели. Спустя мѣсяцъ можно было при изслѣдованіи пальцемъ прощупать въ прямой кишкѣ на лѣвой ея стѣнѣ какое-то затвердѣніе. Заподозривъ ракъ, я совѣтовалъ ему отправиться въ Юрьевъ. Тамъ діагнозъ подтвердили, но отъ операции отказались. Между тѣмъ боли все усиливались, такъ что съ апрѣля приходилось дѣлать подкожныя инъекціи морфія, а затѣмъ и по два раза въ сутки. Въ іюлѣ опухоль стала распадаться, и гной, проложивъ себѣ дорогу вонъ заднего прохода, а затѣмъ и чрезъ кишку, выдѣлялся непрерывно до самой смерти. Вместе съ тѣмъ появился общій упадокъ силъ, отекъ ногъ. Кровотеченій не было. Кишечникъ и пузырь функционировали до конца жизни.

Черезъ покровы живота опухоль не прорывалась. Боль- ной умеръ при полномъ истощеніи.

2) Д. Р—ель жаловалась на боль въ правомъ боку. Прощупать увеличенную печень и опредѣлить характеръ болѣзни мнѣ удалось лишь спустя 2 мѣсяца. Этому мѣсяцъ, главнымъ образомъ, толстый слой подкожнаго жира на животѣ. Съ этихъ поръ печень стала быстро увеличиваться въ объемъ и достигла къ концу жизни громадныхъ размѣровъ, занимая почти всю грудную и брюшную полости. Печень тверда, бугриста, края толсты. Желтуха. Сильные отеки. Боли сносны, но мучительны одышка и бессонница.

3) Д. К—икъ, крѣпко сложенный мужчина; высокаго роста; подкожный жиръ сильно развитъ. Жалуется на затрудненіе и боль при глотаніи. Можетъ питаться лишь жидкой пищей, отъ твердой же—рвота и боль. Уже тогда можно было предположить ракъ пищевода, но мягкій желу- дочный зондъ проходилъ свободно въ желудокъ. Болѣзнь протекала медленно. Ему дѣлалась то лучше, то хуже. Въ августѣ появились сильныя боли въ спивѣ и въ груди и стрѣляющія боли въ ногахъ, уступавшія только большимъ дозамъ морфія подъ кожу. Въ это же время появилась опу- холь на нижней челюсти на правой ея сторонѣ вокругъ каріознаго зуба. Зубъ былъ удаленъ, но опухоль стала еще быстрее расти и къ концу жизни достигла гелицины кури- наго яйца. Она была чрезвычайно тверда и бугриста и на ней образовалась язва съ твердыми мозолистыми краями и кровоточивая. Еще черезъ мѣсяцъ боли въ ногахъ прекра- тились, но вмѣстѣ съ тѣмъ наступилъ полный параличъ нижнихъ конечностей и пузыря. Нодержаніе кала. Прележни и смерть въ страшныхъ мученіяхъ. При исхуданіи больного чрезъ стѣнки живота можно было прощупать двѣ подвиж- ныхъ опухоли каждая величиною съ кулакъ. Глотаніе жи- дкой пищи продолжалось до конца жизни.

4) Т. В—овъ, еще бодрый старикъ (пришелъ ко мнѣ пѣшкомъ), но очень бѣдный, вслѣдствіе чего долго не обра- щался къ врачу. Жалуется на боль подъ ложечкой и упор- ную рвоту. Лѣвая доля печени увеличена, доходить до пупка,

съ гладкой и ровной поверхностью. При давленіи на нее сильная боль. Цвѣтъ кожи землистый. Быстрый упадокъ силъ и смерть черезъ 3 недѣли.

5) Ф. Г—овъ, крѣпко сложенная старушка. Жалуется на боль подъ ложечкой и въ правомъ боку, отсутствіе аппетита и проч. Объективно ничего подозрительнаго. Спустя мѣсяца 1½ и едва ее узнавалъ: до того она исхудала. Цвѣтъ кожи зелено-желтый—типичный видъ раковой кахексиса. Рвота повторялась нѣсколько разъ въ день (послѣ приема пищи или лекарства). Полное отсутствіе аппетита. Подложечная область вздута и болѣзненна, но прощупать опухоль не удается. За мѣсяцъ до смерти—полный отказъ отъ пищи. Вокругъ лодыжекъ—зловѣщій отекъ. За недѣлю до смерти вала въ забыты.

6) Ш. К—ать, цвѣтущаго вида очень полная женщина. Сначала я нашелъ у нея небольшое затвердѣніе за правымъ ухомъ, неподвижное и безъ опредѣленныхъ границъ. Боль- ная увѣряетъ, что оно находится въ этомъ видѣ уже съ ½ года. Дѣйствительно черезъ мѣсяцъ я не могъ замѣ- тить въ опухоли ни малѣйшаго измѣненія, но еще черезъ

месяц верхушка ее стала выдаваться в вид красноватой бородавки, послѣ чего я посоветовал ей немедленно подвергнуться операци, которая и была ей произведена въ Кенигсбергѣ. Проф. Gerber въ писмѣ ко мнѣ вполнѣ подтверждаетъ діагнозъ.

7) П. Р — онъ обратился съ общими жалобами на слабость, отсутствіе аппетита и боль подъ ложечкой. Сердце и почки здоровы. Печень выдавалась на 2 пальца изъ-подъ края реберъ. Черезъ 2 мѣсяца она занимала уже всю брюшную полость. Она тверда, бугриста, болѣзненна. Сильный отекъ ногъ, мопонки, renis, сильная желтуха. Воли незначительны. Быстрый упадокъ силъ и смерть.

8) Ф. П — тѣ обратился ко мнѣ по поводу небольшой (съ лѣсной орѣхъ) опухоли у края отверстия renis. Опухоль твердая на-ошупь, неровная, бородавчатая, причиняетъ боль при мочеиспусканіи. Въ Александровской больницѣ въ Цетербургѣ ему ампутировали весь renis до основанія.

Сомнѣнія въ смѣслѣ діагноза могутъ возникнуть гдѣ-либо лишь относительно случаевъ 4-го и 5-го, какъ и вообще весьма трудно доказать при жизни съ полной достовѣрностью ракъ желудка безъ прощупываемой опухоли. Для меня лично діагнозъ какъ въ томъ, такъ и въ другомъ случаѣ представляется совершенно яснымъ. Что же касается 3-го случая, то можно, конечно, предположить и саркому, засѣвшую въ позвоночникъ, но опухоль на нижней челюсти имѣетъ ясно выраженный раковый характеръ, что и заставляеть думать прежде всего о раковомъ метастазѣ.

Кромѣ того вужно имѣть въ виду, что всѣ названные больные, не исключая и 4-го, неоднократно обращались къ другимъ врачамъ и профессорамъ, такъ что діагнозъ болѣзни всякій разъ подтверждался другими.

Если же допустить, что діагнозъ во всѣхъ случаяхъ вѣренъ, то мы имѣемъ 8 случаевъ рака, протекавшихъ почти одновременно, на 1500 жителей села или точнѣе — 7 случаевъ рака на 900 (приблизительно) душъ еврейскаго населенія! Отношеніе это станетъ еще болѣе поразительнымъ, если принять во вниманіе то, что эта болѣзнь встрѣчается лишь въ пожиломъ возрастѣ (у насъ, напр., не раньше 50 лѣтъ) — и паника жителей станетъ весьма понятной.

Единичные (спорадическіе) случаи рака бывали здѣсь и раньше. За 12 лѣтъ моей практики въ Корсовкѣ я могъ бы привести случаевъ 7—8, но подобное скопленіе раковыхъ больныхъ, какъ описанное выше, нельзя назвать иначе, какъ эпидеміей¹⁾. Точно также я назвалъ бы эпидеміей такое же количество случаевъ тифа, цынги, проказы или другой болѣзни¹⁾. Съ другой стороны, подобныя эпидеміи вовсе не рѣдки. Совершенно аналогичный случай описалъ, напр., Behla въ своей статьѣ: «Ueber vermehrtes und endemisches Vorkommen des Krebses»²⁾. Городъ Lueskau, гдѣ Behla сдѣлалъ свое наблюденіе, имѣетъ 5000 жителей. На одной изъ улицъ этого городка (около 1000 жителей) (Kalauer Vorstadt) онъ наблюдалъ въ теченіе 1¼ года (съ 1 янв. 1897 г. по 1 апр. 1898 г.) 10 случаевъ смерти отъ рака. Если же взять весь періодъ времени съ 1875 по 1898 годъ, то въ этой самой части города онъ наблюдалъ всего 73 смертныхъ случая отъ рака, что составляетъ 15% общей смертности.

Такой же точно % смертности отъ рака наблюдалъ Vignes въ Cormeille за время 1886—1887 гг. Behla приводитъ еще цѣлый рядъ весьма интересныхъ статистическихъ данныхъ изъ литературъ разныхъ странъ, должествующихъ доказать не только фактъ учащенія этой болѣзни за послѣдніи десятилѣтія, но и эндемическое ея существованіе въ разныхъ мѣстностяхъ, селеніяхъ, улицахъ и даже домахъ.

О такихъ «раковыхъ домахъ» сообщаетъ Gueillot.

¹⁾ По поводу того факта, что 7 случаевъ приходится на долю еврейскаго населенія, долженъ замѣтить, что я здѣсь же наблюдалъ отдѣльно эпидемію скарлатины среди христіанъ (1 случай у еврея) и отдѣльно, спустя 3—4 года, сильную эпидемію скарлатины исключительно среди еврейскихъ дѣтей.

²⁾ Centralblatt für Bacteriologie u. s. w. 1898, № 21—24.

Жители этихъ домовъ, не состоя между собою ни въ какомъ родствѣ, одновременно или послѣдовательно одинъ за другимъ заболѣвали ракомъ. Этотъ же авторъ собралъ въ литературѣ 113 случаевъ (42 собственныхъ наблюденія), когда заболѣвали ракомъ два лица, живущія обыкновенно вмѣстѣ, въ томъ числѣ 45 супруговъ. При этомъ оказалось, что въ половинѣ случаевъ промежутскъ времени между возникновеніемъ болѣзни у того и другого лица былъ меньше 2 лѣтъ (см. таблицу—случай 5).

Несмотря, однако, на множество подобныхъ данныхъ, вопросъ объ учащеніи заболѣваній ракомъ въ послѣднее время, а тѣмъ болѣе объ эндемическихъ вспышкахъ этой болѣзни, какъ упомянуто выше, еще многими оспаривается. Особенно противники паразитарнаго происхожденія рака относятся весьма скептически къ этимъ даннымъ, а къ вопросу объ эпидеміяхъ—прямо отрицательно.

Учащеніе заболѣваній ракомъ они приписываютъ всецѣло улучшенію діагностики (вслѣдствіе лучшей подготовли современныхъ врачей), а также и большей средней продолжительности жизни современнаго чловѣка (вслѣдствіе улучшения гигиеническихъ условий), такъ что большій контингентъ лицъ дѣлается, такъ сказать, «Krebsfähig».

Въ этихъ разсужденіяхъ есть, конечно, извѣстная доля истины, но этого никакъ нельзя сказать про ихъ отношеніе къ вопросу объ эндеміяхъ или эпидеміяхъ. Такого рода явленія они объясняютъ просто случайностью или недоразумѣніемъ, ибо, вѣдь, рѣдко діагнозъ подтверждается вскрытіемъ, а въ большей части случаевъ отсутствуютъ и исторіи болѣзни.

Споры эти будутъ, конечно, продолжаться до тѣхъ поръ, пока не будетъ пролить свѣтъ на сущность самой болѣзни, не будетъ точно установлена этиологія рака. Но объяснять подобныя явленія, какъ описанное мною, одной лишь случайностью—значило бы вовсе уклониться отъ всякаго ихъ объясненія. Совершенно справедливо замѣчаетъ по этому поводу проф. А. П. Фа-вицкій¹⁾: «Нельзя не признавать, что наблюденія, говоряція за учащеніе заболѣваній ракомъ въ новѣйшее время, и появленіе какъ-бы мѣстныхъ эпидемій его основываются, повидимому, не на какихъ-либо случайныхъ факторахъ и недоразумѣніяхъ, а имѣютъ за себя и положительныя данныя».

Господа онкологи!

Редакция журнала «Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии» продолжает публикацию статей из «Врачебной газеты», которая с 1893 года выходила в издательстве В.С. Эттингера в С.-Петербурге. Мы надеемся, что российский онкологам будет интересно познакомиться с публикациями своих коллег, узнать о методах лечения онкологических заболеваний в XIX веке. В следующих номерах нашего журнала вы сможете познакомиться со статьей д-ра С.Бурана «К вопросу о раннем распознании и лечении рака гортани», д-ра Г. Любенецкого «Вопрос о международном языке в медицине», д-ра А. Шварца «Заграничные поездки русских врачей», д-ра А.Замятина «К казуистике раковых опухолей конечностей»



Регистрация нового препарата: ГРАСАЛЬВА на российском рынке

Компания «ТЕВА Фармацевтические Предприятия Лтд.» (Израиль) зарегистрировала в России и выводит на рынок новый гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – ГРАСАЛЬВА (филграстим).

Компания «ТЕВА» является мировым лидером по производству готовых лекарственных форм и фармацевтических субстанций, располагает крупнейшими производственными мощностями, размещенными в различных странах мира. Основными рынками (около 90%) сбыта являются США, Канада, страны Западной Европы.

В Российской Федерации «ТЕВА» представляет один из наиболее широких портфелей противоопухолевых препаратов.

Новым направлением развития деятельности компании стала разработка и производство биотехнологических препаратов. Одной из производственных баз является завод «Sicor Biotech», Литва, вошедший в состав промышленной группы «ТЕВА» после слияния с крупнейшим фармацевтическим концерном «Sicor Corporation», USA. В модернизацию данного производства инвестировано более 40 млн. долл. После аудиторской проверки международной организацией TGA (Therapeutic Good Administration), производство признано соответствующим международным стандартам. В настоящее время выпускаются биотехнологические препараты, полностью отвечающие всем требованиям ЕМА и FDA, среди которых РЕАЛЬДИРОН® – рекомбинантный интерферон альфа-2b, ГРАСАЛЬВА – рекомбинантный колониестимулирующий фактор и ЭПОКОМБ – рекомбинантный человеческий эритропоэтин альфа.

В 2005 г. успешно завершена вторая ступень клинических испытаний препарата ГРАСАЛЬВА, в ходе которой была продемонстрирована эквивалентность оригинального филграстима (Нейпоген, Хоффманн-Ля Рош) и филграстима компании «ТЕВА» – ГРАСАЛЬВА.

Грасальва первый в России высококачественный дженерик филграстима – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора от компании «Тева», производителя высококачественных онкологических препаратов.

С 1 июля 2006 г. Грасальва вошла в перечень лекарственных средств для обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную помощь (приказ Министерства здравоохранения и социального развития от 9 июня 2006 г.).

Грасальва

Филграстим

Г-КСФ

Гранулоцитарный
Колониестимулирующий
Фактор

Профилактика
и лечение
нейтропении,
индуцированной
химиотерапией



«ТЕВА Фармацевтические Предприятия Лтд.»

Адрес Представительства: 117246, Москва, Научный проезд, д. 8, офис 224
Тел.: (495) 721-17-39, факс: (495) 956-28-03

www.teva.ru

Шанс на новую жизнь для больных с В-клеточными неходжкинскими лимфомами

Roche



«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Базель, Швейцария
125445, Москва, ул. Смольная, 24Д
Тел.: 258 2777, факс: 258 2771
<http://www.roche.ru>



МАБТЕРА®
РУТУКСИМАБ
ВОЗРОЖДАЯ К ЖИЗНИ