

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

в онкологии, радиологии и гематологии

№ 1
февраль 2006

Перспективы фармакотерапии ХМЛ

Новый этап в диагностике и лечении лейкоза

Сопроводительная терапия больных
с опухолевым поражением костей

ТЕМА НОМЕРА:

антиэметическая терапия

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



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



АВАСТИН®
(бевацизумаб)

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, региону) 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 | Непрерывное образование врачей |
| Фармакоэкономика | Наука |
| Эффективная фармакотерапия | Компании и их продукция |
| Доказательная медицина | Социальная ответственность бизнеса |
| Качественная клиническая практика | 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.

Российско-Американская Конференция “Профилактика и лечение злокачественных опухолей, связанных с курением”



ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА



27 марта 2006

- 08:30 РЕГИСТРАЦИЯ КОФЕ ЦЕРЕМОНИЯ ОТКРЫТИЯ
ПРЕДСЕДАТЕЛИ: М. ЗУРАБОВ – М.И. ДАВЫДОВ –
J. HANFORD – P. ENGSTROM – K. CULLEN –
Л.В. ДЕМИДОВ – S. MICHAELSON
- 09:30 Приветствие. Академик РАН и РАМН, директор
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН М.И. ДАВЫДОВ
Приветствие Министерства здравоохранения и соци-
ального развития РФ
Приветствие от посольства США в РФ
Вступительное слово. Заместитель директора Онко-
логического центра Фокс Чейз Р. ENGSTROM Представ-
ление докладчиков Л.В. ДЕМИДОВ

СЕССИЯ I. КУРЕНИЕ И РАК – ПРОБЛЕМА МИРОВОГО ЗНАЧЕНИЯ ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

**PAUL F. ENGSTROM –
Н.Н. ВОЛОДИН – Д.Г. ЗАРИДЗЕ**

- 10:30 Национальный институт рака США – всемирная борьба против курения. J. HANFORD
- 11:00 Курение: концепция общественного здоровья. С. HUSTEN
- 11:30 Подход Американского противоракового общества к борьбе с курением. T. GLYNN
- 12:00 КОФЕ
- 12:30 Доказательство связи между курением и злокачественными опухолями. V. COGLIANO
- 13:00 Вклад Российско-американского альянса по онкологии (ARCA) в борьбу с курением – опрос российских врачей-онкологов. С. СУБРАМАНИАН – R. SCHNOLL
- 13:30 ОБЕД

СЕССИЯ II. РАК ЛЕГКОГО

ПРЕДСЕДАТЕЛИ:
**М.И. ДАВЫДОВ – К. CULLEN –
Б.Е. ПОЛОЦКИЙ – М.Б. БЫЧКОВ**

- 14:30 Патогенез рака легкого: курение и взаимодействие генов. P. ENGSTROM
- 15:00 Лучевая диагностика и раннее выявление рака легкого. D. SULLIVAN
- 15:30 Хирургическое лечение рака легкого.
М.И. ДАВЫДОВ – Б.Е. ПОЛОЦКИЙ
- 16:00 КОФЕ
- 16:30 Роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого. M. SUNTHARALINGAM
- 17:00 Химиотерапия и рак легкого. С. LANGER
- 17:30 ДИСКУССИЯ

28 марта 2006

09:00 КОФЕ
**СЕССИЯ III. РАК ГОЛОВЫ И ШЕИ
ПРЕДСЕДАТЕЛИ:
В. Л. ЛЮБАЕВ –
J. RIDGE – K. CULLEN**

- 09:30 Борьба с курением у пациентов с опухолями головы и шеи R. SCHNOLL
- 10:00 Хирургическое лечение злокачественных опухолей головы и шеи. J.A. RIDGE
- 10:30 Перспективы лечения злокачественных опухолей головы и шеи. В.Л. ЛЮБАЕВ
- 11:00 КОФЕ
- 11:30 Химиолучевое лечение местнораспространенных опухолей головы и шеи. СИ. ТКАЧЕВ
- 12:00 Органосохраняющие стратегии в лечении опухолей головы и шеи. M. SUNTHARALINGAM
- 12:30 Лекарственная терапия опухолей головы и шеи. K. CULLEN
- 13:00 ОБЕД

СЕССИЯ IV. РАК ПИЩЕВОДА И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРЕДСЕДАТЕЛИ:

**С.А. ТЮЛЯНДИН –
Б.Е. ПОЛОЦКИЙ –
М. KRASNA – И.В. САГАЙДАК**

- 14:00 Патогенез и профилактика рака пищевода. E. HAWK
- 14:30 Стадирование и лечение рака пищевода M. KRASNA
- 15:00 Диагностика и лечение рака поджелудочной железы. И.В. САГАЙДАК
- 15:30 Эндоскопическое пособие при раке поджелудочной железы. O. HALUSZKA
- 16:00 Лекарственное лечение рака пищевода. С.А. ТЮЛЯНДИН
- 16:30 ДИСКУССИЯ

29 марта 2006

09:00 КОФЕ
**СЕССИЯ V. ОПУХОЛИ
МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ
ПРЕДСЕДАТЕЛИ:
В.В. КУЗНЕЦОВ –
R. GREENBERG – В.Б. МАТВЕЕВ**

- 09:30 Курение и риск возникновения опухолей моче-
половой системы. R. GREENBERG
- 10:00 Лапароскопическая хирургия рака почки.
В.Б. МАТВЕЕВ
- 10:30 Биологическая терапия уротелиального
рака. А. HUSSAIN
- 11:00 КОФЕ
- 11:30 Профилактика рака шейки матки, курение и
вирус папилломы человека. F. MEYSKINS
- 12:00 Диагностика и лечение рака шейки матки
в России. В.В. КУЗНЕЦОВ
- 12:30 ДИСКУССИЯ
- 13:00 ОБЕД

**СЕССИЯ VI. ПРИЗЫВ
К ДЕЙСТВИЮ,
ПРЕСС-КОНФЕРЕНЦИЯ
ПРЕДСЕДАТЕЛИ:
Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО –
М.И. ДАВЫДОВ –
P. ENGSTROM – Л.В. ДЕМИДОВ
S. MICHAELSON**

- 14:00 Запрещение курения в клубах и барах –
невыполнимая задача? С. FITZGERALD
- 14:30 Борьба с курением в России.
Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО
- 15:00 Профилактика курения у молодых.
А. PROKHOROV
- 15:30 Конвенция ВОЗ: настоящее и будущее борь-
бы с курением в России.
С. СУБРАМАНИАН – R. SCHNOLL
- 16:00 ДИСКУССИЯ И ОТВЕТЫ
НА ВОПРОСЫ ЖУРНАЛИСТОВ
- 16:30 ЗАКРЫТИЕ

Председатели: М.И. Давыдов, РФ – P. Engstrom, США.

Координаторы: Л.В. Демидов, РФ – S. Michaelson, США – С. Субраманиан, РФ

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Отдел международных связей ГУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН
115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. Тел.: +7-495-324-15-04. Факс: +7-495-323-53-55.

E-mail: info@eso.ru. Web-сайт: www.eso.ru





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 **И. Боброва**

арт-директор **Д. Илли**

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. Моисева**

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. Тюлядин (Москва)

Р. Ш.Хасанов (Казань)

В.Б.Шаманский (Екатеринбург)

контактная информация:

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д.1, стр.3, 5 этаж
Тел. (495) 611-46-77, 611-44-29, 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 8500 экз.

Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

№1 февраль 2006

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости **4**

тема номера: антиэметическая терапия

Н.С. Бесова

Современная антиэметическая стратегия в химиотерапии **6**

стандарты лечения

Н.В. Жуков, И.А. Курмуков

Бондронат в сопроводительной терапии больных с опухолевым поражением костей.
Эффективность и безопасность применения. **12**

М.Б. Стенина

Современные возможности паклитаксела в лечении рака молочной железы **18**

онкогинекология

А.Г. Кедрова

Резюме Европейской конференции «3-d EC» Perspectives in Gynecologic Oncology» **24**

клинические исследования

**Л.З. Вельшер, З.Р. Габуня, Т.И. Гришина, А.Б. Германов, Л.И. Коробкова
Д.А. Платонов, Ю.Ю. Горчак, В.М. Аргун, Д.О. Щепеляев, Г.П. Генс**

Клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулятора галавит
у больных немелкоклеточным раком **28**

В.В. Птушкин, Н.В. Жуков, С.В. Миненко, Д.М. Мхеидзе, Л.Ю. Андреева

Роль МАБТЕРЫ в лечении рецидивов и резистентных форм
В-клеточных неходжкинских лимфом **32**

Создан препарат Лейкостим для лечения онкологических заболеваний

Создан новый российский лекарственный препарат Лейкостим, значительно повышающий эффективность и доступность современной терапии онкологических заболеваний. Российская биотехнологическая компания «Биокад» успешно завершила многоцентровое клиническое исследование первого отечественного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) препарата Лейкостим. Исследование проводилось в ведущих онкологических центрах Москвы: ГНЦ, МОКБ №62, НИОИ им. Герцена. Лейкостим применялся с целью лечения нейтропении после цитотоксической химиотерапии у 80 пациентов, страдающих онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. Применение препарата Лейкостим позволило ликвидировать нейтропению у 100% больных. Эффект применения был выраженным и стабильным. Отмечена хорошая переносимость Лейкостима. На основании данных клинического исследования

Лейкостима получены убедительные доказательства его безопасности и эффективности. Это позволяет рекомендовать Лейкостим для широкого применения в клинической практике для лечения и профилактики нейтропении, ассоциированной с химиотерапией по поводу злокачественных новообразований. Лейкостим является разработкой российских ученых. Полный цикл производства от субстанции до готовой лекарственной формы осуществляется на ультрасовременном заводе ЗАО «Биокад» в Подмоскowie в соответствии с GMP. Выход Лейкостима на рынок позволит значительно повысить доступность современной терапии онкологических заболеваний, что особенно актуально для детской онкогематологии. Внедрение первого отечественного Г-КСФ Лейкостима в практику российских врачей на сегодняшний день зависит от соблюдения установленных сроков регистрации регулирующими органами.

Взаимосвязь ожирения с большим риском рака молочной железы

В проспективном когортном исследовании на протяжении 11 лет наблюдались 7523 женщины, средний возраст которых — 73,5 лет. Исходно у всех участниц исследования определялись масса тела, рост, окружность талии и бедер. С помощью биоэлектрического импеданса определялась конституция тела. С помощью анкетирования выяснялась информация о факторах риска, определялась минеральная плотность костной ткани с помощью двухэнергетической денситометрии. Конечной точкой служила частота инвазивного рака молочной железы. После учета влияния множества факто-

ров риска, включая костную плотность, у женщин с наибольшими показателями массы тела, а также с наибольшим набором веса после 25 лет, индексом массы тела, окружностью талии и количеством жира показатели заболеваемости раком молочной железы были выше. Например, для женщин с наибольшей массой тела риск рака молочной железы повышался на 49%, для женщин, набравших вес с 25 лет — 64%, а для женщин с наибольшим количеством жира — 58%. Таким образом, ожирение является независимым фактором риска рака молочной железы у женщин старшего возраста.

Наследственный неполипозный колоректальный рак

Различия в клинической картине наследственного неполипозного колоректального рака (ННПКРР) могут быть выявлены при классификации на группы на основе наличия мутаций непарных генов, сообщают авторы недавно проведенного в Германии исследования. Авторы исследовали 41 семью с ННПКРР. Средний возраст начала заболевания в группе с наличием мутаций составил 41 год, по сравнению с 55 годами у пациентов без мутаций генов. Также было отмечено развитие рака другой локализации в 17 случаях в группе с мутациями по сравнению с 1 случаем в группе без мутаций. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что выявленные различия могут сыграть очень важную роль в динамическом наблюдении за семьями с ННПКРР.

Лазерная абляция при лечении опухолей печени

Лазерная абляция с применением лазера Nd:YAG настолько же эффективна, как и хирургическое вмешательство при лечении первичных или метастатических опухолей печени, сообщают авторы недавно проведенного в Германии исследования. Преимущество лазера Nd:YAG над другими малоинвазивными методиками состоит в том, что его использование возможно под контролем магнитного резонанса. Метод был применен 839-ти пациентам с 2506 метастазами колоректального рака в печень. На основании полученных результатов авторы сообщают о 5-летней 24%-ной выживаемости пациентов. Ученые считают, что их исследование показывает прогресс в лечении метастатической болезни печени, достигнутый с внедрением лазерных методов лечения.

Лечение карциномы поджелудочной железы

Применение гена вазостатина эффективно при лечении карциномы поджелудочной железы. Об этом сообщили авторы недавно проведенного в Китае исследования на животной модели. Эффект достигается за счет антиангиогенезных свойств вазостатина. Средняя сосудистая плотность в опухолях, пролеченных вазостатином, была значительно ниже, чем в контрольной группе. Авторы считают, что необходимо проведение дальнейших исследований для изучения применения данной методики при лечении человеческих опухолей.

Карта генетических аномалий, ведущих к развитию раковых заболеваний

Правительство США одобрило выделение \$100 млн. для финансирования научного проекта по созданию полной карты генетических аномалий, ведущих к развитию раковых заболеваний. Проект предполагает объединение в единую команду различных групп американских специалистов, занимающихся генетикой отдельных форм рака. Результаты объединенных усилий американских ученых будут доступны медикам всего мира. Рак – общее название для более чем 200 опасных заболеваний, связанных с целым каскадом генетических мутаций. По мнению ученых, генетической предрасположенностью определяется не только разновидность раково-

го заболевания, но и острота его протекания и даже возможность применения тех или иных методик лечения. Несмотря на то, что работа по идентификации мутантных генов, ответственных за появление раковых опухолей, продолжается более 30 лет, в настоящее время выявлена лишь незначительная часть из общего числа порождающих рак отклонений. По словам ведущего специалиста по генетике рака из Гарвардского университета доктора Рональда Депино, разнообразие форм раковых заболеваний является главной сложностью на пути реализации амбициозного проекта американских генетиков, однако достигнутые за последние годы успехи в изучении об-

щего генома человека могут существенно облегчить их задачу.

Первый пилотный проект исследования предполагает создание трех лет всеобъемлющей карты двух или трех типов рака, которые будут определены в ближайшие месяцы. Для реализации этой задачи потребуются тщательное и дорогостоящее исследование образцов опухолевых тканей, взятых у сотен больных. Знание генетических механизмов развития рака и генетических особенностей злокачественных клеток имеет большое значение для разработки новых лекарств направленного действия для лечения конкретных разновидностей этой болезни.

Низкий уровень адипонектина и риск развития колоректального рака

Низкий уровень адипонектина связан с повышенным риском развития колоректального рака (КРР) у мужчин, сообщают авторы недавно проведенного исследования. Выполненные ранее работы свидетельствовали о связи ожирения и инсулин-резистентности с КРР. Поскольку адипонектин имеет обратную связь с обоими факторами риска, ученые высказали гипотезу о его связи с риском развития этой злокачественной опухоли. В проведенном анализе были изучены данные 18225 мужчин, участвовавших в Национальной Программе Определения Адипонектина. На основании полученных результатов авторы делают вывод, что понижение уровня адипонектина явно связано с повышением уровня риска развития КРР. Необходимо проведение подобного исследования среди женщин, т.к. уровень содержания адипонектина различается между полами.

Эндокринная терапия в противораковом лечении

Рак молочной железы составляет около 33% всех злокачественных заболеваний у женщин в Северной Америке. Известно, что яичниковые гормоны вовлечены в процессы инициации и развития раковой опухоли в молочной железе. Именно поэтому в качестве противоракового лечения используется эндокринная терапия. Не удивительно, что это лечение зачастую приводит к возникновению симптомов менопаузы у женщин, перенесших рак молочной железы. Кроме того, адъювантная терапия нередко индуцирует преждевременную менопаузу у молодых женщин. У некоторых женщин из группы высокого риска развития рака молочной железы (предраковые заболевания молочных желез, носители генов наследственной предрасположенности) вазомоторные симптомы являются результатом приема тамоксифена или превентивной овариэктомии. Лечение климактерических симптомов затруднено относительно высоким противопоказанием для гормонотерапии и тем фактом, что противораковая терапия усиливает эти симптомы. Таким образом, мы имеем целую популяцию женщин, требующих уникальных методик лечения и индивидуального подхода.

Концентрация антиоксидантов в плазме больных раком желудка

Сотрудники Department of Food and Nutrition, University of Ulsan (Южная Корея) сообщали о существенном уменьшении концентрации в плазме антиоксидантов у больных раком желудка, намеченных к операции, по сравнению с контрольной группой. Уровни аскорбиновой кислоты у больных с раком составляли менее чем 1/5 от уровня в контрольной группе. Уровни бета-каротина и альфа-токоферола в сыворотке больных раком были существенно уменьшены по сравнению с контрольной группой, но не имелось никаких различий в уровне ретинола. Сывороточный уровень маркеров оксидативного стресса был существенно выше у больных по сравнению с контрольной группой. Уровни аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола были более низкими у больных с предпочтением пряных и соленых продуктов по сравнению с лицами без предпочтений. Полученные данные демонстрируют, что имеется корреляция между уровнями в плазме витамина С, бета-каротина, альфа-токоферола и перекисного окисления липидов при раке желудка.

Частичный ответ на лечение иматинибом

У некоторых пациентов с метастатическими желудочно-кишечными стромальными опухолями (GIST), которые показали частичный ответ на лечение иматинибом (Гливек), часто становится возможным полная резекция опухоли, сообщают авторы недавно проведенного в Германии исследования. Тем не менее, авторы указывают, что монотерапия иматинибом вряд ли поможет пациентам с GIST. На основании результатов, полученных при изучении данных 90 пациентов, из которых 12 подверглись вторичной резекции опухоли после получения частичного ответа на терапию иматинибом, авторы делают вывод, что назначение препарата эффективно перед проведением повторной операции.

Н.С. БЕСОВА

д.м.н.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Современная антизметическая стратегия в химиотерапии

Как известно, тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии с момента ее возникновения. Изучение закономерностей развития эметических осложнений привело к выделению ряда прогностических факторов риска их развития, основным из которых является эметогенный потенциал противоопухолевого препарата.

Риск возникновения рвоты после введения различных цитостатиков без антизметической профилактики представлен в таблице 1.

К другим факторам риска относят молодой возраст, женский пол, тошнота/рвота во время беременности, малое употребление алкоголя, эметогенные осложнения во время предшествующей химиотерапии (1).

По срокам и механизму развития выделяют 3 типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и «ожидания», т.е., условно-рефлекторную.

Острая рвота развивается в первые 24 часа после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Главным медиатором является серотонин (5-гидрокси-триптамин, 5-НТ), высвобождающийся из энтерохромоаффинных клеток верхних отделов желудочно-кишечного тракта в результате повреждения их введенным цитостатиком. Взаимодействие серотонина со специфическими 5-НТ₃ рецепторами триггерной зоны ЦНС и афферентных нейронов блуждающего нерва вызывает

каскад афферентной импульсации в рвотный центр. Следствием активации нейронов рвотного центра является тошнота и рвота (2). Не менее важная роль в патогенезе острой (а также отсроченной рвоты) принадлежит нейропептиду - субстанции P, эффект которой реализуется через нейрокининовые рецепторы-1 (NK1) (3). Субстанция P, как и серотонин, определена в энтеро-хромоаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, но в большей степени - в структурах ЦНС. NK1-рецепторы располагаются на волокнах блуждающего нерва, в триггерных зонах ЦНС. В отличие от серотона для субстанции P преобладает центральный механизм развития острой тошноты и рвоты.

Определенное значение в развитии рвотного рефлекса имеют также D₂-рецепторы допамина, стероидные рецепторы, рецепторы гистамина и др.

У 50% больных, имеющих острую рвоту, наблюдается и отсроченная.

Отсроченная рвота развивается на 2-5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Впервые описана при лечении цисплатином в дозе 120 мг/м². В дальнейшем было установлено, что способностью вызывать отсроченную тошноту и рвоту обладает и ряд других цитостатиков: цисплатин в любых дозах и другие производные платины, циклофосфан (500-600 мг/м²), доксорубин (>40 мг/м² в монорежиме и >25 мг/м² в комбинациях), фарморубин (>75 мг/м² в монорежиме и >50 мг/м² в комбинациях) (4). Механизмы развития данного побоч-

ного явления остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение, возможно повреждение гемато-энцефалического барьера, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и т.д. (5).

Условно-рефлекторная рвота наблюдается после проведения хотя бы одного курса химиотерапии, развивается по принципам формирования условного рефлекса. При наличии эметических осложнений на фоне химиотерапии у 30% больных уже к началу 4 курса регистрируется рвота «ожидания» (6). Лучшим методом профилактики данного типа рвоты является адекватная антизметическая защита, начиная уже с первого курса химиотерапии (7). Для лечения условно-рефлекторной рвоты рекомендуется психотерапия и препараты из группы бензодиазепинов (8).

Рвоту, возникающую на фоне адекватной антизметической терапии и требующей применения дополнительных средств, называют неконтролируемой.

Рефрактерной называют рвоту, возникающую несмотря на адекватную антизметическую профилактику и использование всего возможного резервного фонда противорвотных средств.

Двадцать пять лет назад антизметическая терапия ограничивалась использованием кортикостероидов, антигистаминных препаратов и блокаторов D₂-рецепторов допамина. Первый шаг в развитии антизметической терапии связан с выявлением эффективности высоких доз метоклопрамида при высоко-эметогенной химиотерапии в комбинации с кортикосте-

роидами, антигистаминными препаратами или бензодиазепинами. Активность данной комбинации составила 50-60% при первом курсе химиотерапии и быстро снижалась при повторных курсах. Данный режим отличался высокой токсичностью (сонливость или нервное возбуждение, диарея, экстрапирамидные расстройства) и быстрым формированием условно-рефлекторного компонента.

Следующей ступенью явилось установление ключевой роли 5-НТЗ рецепторов в пусковом механизме острой тошноты и рвоты, синтез и внедрение в клиническую практику селективных блокаторов 5-НТЗ-рецепторов. Комбинация их с кортикостероидами привела к повышению противорвотной эффективности и стала стандартом антиэметической профилактики при высоко и умеренноэметогенной химиотерапии. Дальнейшая эволюция противорвотной терапии связана с выделением субстанции Р в качестве медиатора постцитостатической тошноты и рвоты, синтез и клиническое изучение первого представителя блокаторов NK-1 рецепторов – апрепитанта (эменда) (таблица 2) (9).

Современная антиэметическая терапия позволяет обеспечить полный контроль тошноты и рвоты у 70-80% больных (10, 11).

Стандартным является использование комбинированных режимов противорвотных препаратов.

АНТАГОНИСТЫ 5-НТЗ РЕЦЕПТОРОВ

5-НТЗ антагонисты (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон, палонсетрон) являются наиболее эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей главным образом головную боль, запоры, реже наблюдается диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, переходящее нарушение зрения, слабость. В России используется в основном 3 представителя данной группы: ондансетрон (зофран, латран, эмесет), гранисе-

трон (китрил), трописетрон (навобан, тропиндол).

При назначении 5НТЗ антагонистов необходимо учитывать ряд клинических характеристик препаратов:

- наличие минимальной эффективной пороговой дозы и «плато» в терапевтическом эффекте;
- равная эффективность внутривенного введения и приема внутрь;
- равная эффективность однократного и дробного введения.

5НТЗ антагонисты обладают минимальной пороговой дозой, при которой начинает проявляться противорвотный эффект, постепенное увеличение дозы сопровождается увеличением противорвотного эффекта, однако при достижении определенной дозы наступает «плато» в терапевтическом эффекте (достигнута максимально возможная блокада 5-НТЗ рецепторов) и дальнейшая эскалация дозы не приводит к росту антиэметического эффекта. Таким образом, антагонисты 5-НТЗ рецепторов должны применяться в оптимальной дозе. Введение антиэметиков в субоптимальных дозах не приводит к адекватной защите от тошноты и рвоты, использование в дозах, превышающих оптимальные, бессмысленно, т.к. не увеличивает противорвотный эффект (12, 13).

Клиническое изучение трописетрона при высокоэметогенной химиотерапии в диапазоне доз от 2 до 40мг показало, что увеличение разовой дозы навобана более 5мг не приводит к повышению эффективности. Доза 5мг и была рекомендована для клинического применения (14).

Для ондансетрона в исследовании Векс было показано, что максимальный противорвотный эффект, особенно при дозах цисплатина более 100мг/м², достигается при введении 32мг, причем равноэффективным является как однократное введение всей дозы, так и дробное введение по 0,15мг/кг каждые 8 часов (15). Аналогичное по дизайну исследование Seynaeve свидетельствует о том, что дозы 8мг и 32мг являются равноэффективными (16). Резуль-

Таблица 1. Потенциальная эметогенность противоопухолевых препаратов.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты
Высокий (рвота > 90% больных)	Кармустин > 250мг/мл
	Цисплатин ≥ 50мг/мл
	Циклофосфан > 1500мг/мл
	Дакарбазин
	Дактиномицин
	Ломустин > 60мг/мл
	Мехлотретамин
Умеренный (рвота у 30-90% больных)	Пентостатин
	Стрептозоцин
	Гексаметилмеламин
	Карбоплатин
	Кармустин < 250мг/мл
	Цисплатин < 50мг/мл
	Оксалиплатин
	Циклофосфан < 1500мг/мл
	Цитарабин > 1г/мл
	Цитарабин > 1г/мл
	Доксорубицин
	Эпирубицин
	Идарубицин
	Ифосфамид
Иринотекан	
Низкий (рвота у 10-30% больных)	Мелфалан
	Митоксантрон > 12мг/мл
	Прокарбазин
	Интерлейкин-2
	Аспарагиназа
	Цитарабин < 1г/мл
	Доцетаксел
	Доксорубицин < 20мг/мл
	Этопозид (внутри)
	5-фторурацил < 1000мг/мл
	Гемцитабин
Метотрексат	
Минимальный (< 10% больных)	Митомицин
	Митоксантрон < 12мг/мл
	Паклитаксел
	Темозоламид
	Топотекан
	Блеомицин
	Капецитабин
	Этопозид/тенипозид (в/в)
	Метотрексат < 100мг/мл
	Ритуксимаб
Трастузумаб	
Винбластин	
Винкристин	
Винорельбин (в/в)	

таты двух последующих исследований: Итальянской группы по изучению антиэметиков и Ruff – совпадают с выводами Seynaeve о

Таблица 2. Основные ступени развития антиэметической терапии.

Год	Событие
1979	Превосходящая противорвотная активность кортикостероидов по сравнению с placebo
1981	Выявление эффективности высоких доз метоклопрамида при цисплатин-индуцированной тошноте и рвоте
1983	Повышение эффективности высоких доз метоклопрамида в комбинации с кортикостероидами при цисплатин-индуцированной тошноте и рвоте
1987	Первые публикации по клиническим исследованиям антагонистов 5-HT ₃ рецепторов
1990	Повышение эффективности 5-HT ₃ антагонистов в комбинации с кортикостероидами при высокоэметогенной химиотерапии
1994-1995	Повышение эффективности 5-HT ₃ антагонистов в комбинации с кортикостероидами при умеренноэметогенной химиотерапии
1997	Первые публикации по клиническим испытаниям антагонистов NK1 рецепторов
1998	Рекомендации MASCC
1999	Рекомендации ASCO
2001	Клинические рекомендации ESMO
2003	Данные о повышении Апрепитантом (антагонист NK1 рецепторов) эффективности 5-HT ₃ антагонистов; Апрепитант+кортикостероида при высокоэметогенной химиотерапии
2004	Выработка «общих рекомендаций»
2005	Рекомендации MASCC по антиэметическим стандартам
2005	Клинические рекомендации ESMO по антиэметическим стандартам

MASCC – Международная ассоциация по поддерживающей терапии рака
 ESMO – Европейское общество медицинской онкологии
 ASCO – Американское общество клинической онкологии

Таблица 3. Метаболизм 5-HT₃ антагонистов в печени.

	CYP1A1	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A3/4/5
Гранисетрон				+
Ондансетрон	+(минимально)	+	+	+
Трописетрон			+	+(минимально)

том, что оптимальной дозой ондансетрона является 8мг, которая по эффективности эквивалента 32мг ондансетрона или 3мг гранисетрона (17, 18).

Неоднозначность полученных результатов привела к различию в рекомендациях по использованию стандартных доз ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии в США и Европе: для США – 32мг, для Европы – 8мг (19). По мнению Аарго М (20), далеко не для всех больных 8мг ондансетрона является оптимальной даже при умеренно эметогенных режимах (21). Подобная редукция дозы повышает риск развития эметических осложнений у больных, снижая сопротивляемость и резервы организма в борьбе с болезнью. Кроме того, в отдельных работах более позднего периода также показано, что внутривенное введение ондансетро-

на в дозе 32мг (+/- кортикостероиды) клинически более эффективно контролирует тошноту и рвоту, чем внутривенное введение препарата в дозе 8мг один или 2 раза в сутки (22, 23). Следует отметить, что при проведении клинических испытаний новых противорвотных препаратов ондансетрон используется как контрольный антиэметический стандарт в разовой дозе 32мг внутривенно.

Исследование различных дозовых режимов гранисетрона при внутривенном введении показало, что дозами, соответствующими «плато», являются 0.01мг/кг (1мг) и 0.04мг/кг (3мг) с четким, но клинически незначимым преимуществом последней дозы (24, 25).

Следующее сравнительное исследование Navari подтвердило равную активность двух доз: при введении 1мг и 3мг антиэметическая эффективность составила

38% и 41%, полный контроль рвоты наблюдался у 38% и 37%, тошноты – у 28% и 36% больных соответственно (26).

Как класс 5-HT₃ антагонисты характеризуются хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Все исследования в рамках III фазы по сравнению оральных и внутривенных форм 5-HT₃ антагонистов при цисплатин-индуцированной тошноте и рвоте показали их равную эффективность (27, 28, 29).

Несмотря на принадлежность к одному классу антагонисты 5-HT₃ рецепторов имеют различный метаболизм, что может влиять не только на их взаимодействие с препаратами сопутствующей терапии, но и на противорвотный эффект (таблица 3).

Основной метаболизм антиэметиков данной группы осуществляется системой цитохромов P450 печени. Как видно из таблицы, если метаболизм ондансетрона вовлекает широкий спектр изоэнзимов, то метаболизация трописетрона осуществляется в основном изоэнзимом CYP2D6. Энзим CYP2D6 обладает генетически обусловленным полиморфизмом, что определяет различную скорость метаболизации лекарственных препаратов. Выделяют 4 метаболических фенотипа: низкий, промежуточный, экстенсивный, сверхбыстрый. Метаболический тип индивидуален, этнически вариабелен.

При сверхбыстром метаболическом фенотипе происходит быстрое выведение препарата из организма, так период полувыведения трописетрона при внутривенном введении составляет 7,3 часа, в то время как при низком – более 30 часов. Аналогичная закономерность наблюдается и при приеме трописетрона внутрь. Таким образом, у лиц, принадлежащих к сверхбыстрому метаболическому фенотипу, происходит быстрое снижение концентрации и ускоренное выведение антиэметика из организма, и, следовательно, – значительное снижение противорвотного эффекта. Клиническим эквивалентом может явиться непрерывная или рефрактерная рвота (3). В

данной ситуации целесообразна смена антиэметика.

В настоящее время результаты проведенных сравнительных исследований позволяют рекомендовать внутривенный или пероральный прием 5-НТЗ антагонистов за 30 минут до введения цитостатиков для профилактики тошноты и рвоты как при высоко-, так и при умеренно эметогенной химиотерапии (таблица 4).

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен. Обсуждается возможное влияние их на проницаемость капилляров хеморе-цепторных триггерных зон, ингибция синтеза простагландинов, вызывающих высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток тонкой кишки и т.д. Тем не менее, комбинация кортикостероидов с 5-НТЗ антагонистами повышает антиэметическую эффективность последних.

Проведено изучение различных доз дексаметазона, который применялся в качестве антиэметика самостоятельно или в комбинациях с 5-НТЗ антагонистами или метоклопрамидом. В большинстве исследований препарат использовался в разовой дозе 20мг. Итальянской Группой по Изучению Антиэметиков представлены результаты исследования дексаметазона в широком диапазоне доз (от 4 до 20мг) у больных, получающих цисплатин. Авторы рекомендовали применение дексаметазона в разовой дозе 20мг до введения цитостатиков. По их наблюдениям данная доза обладала наибольшей эффективностью и не отличалась по токсичности от других тестированных доз (30).

Для профилактики острой тошноты и рвоты при умеренноэметогенной химиотерапии дексаметазон рекомендован в разовой дозе 8мг (31).

АНТАГОНИСТЫ НЕЙРОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ-1 (NK1)

Первым и единственным представителем нового класса антиэметиков является селективный блокатор рецепторов NK1 Апрепитант (Эменд,

представленный на фармацевтическом рынке России и разрешенный для клинического использования). Препарат выпускается в форме желатиновых капсул, биодоступность которых составляет 60-65%, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 часа, период полувыведения – 9-13 часов. Апрепитант метаболизируется в печени посредством CYP3A4 и лишь в незначительной степени – CYP1A2 и CYP2C19, элиминируется с калом (85%) и с мочой (5%). Фармакокинетика препарата не зависит от пола, расы или возраста, не требуется коррекция дозы у лиц пожилого возраста, а также при почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточности. Фармакокинетика у лиц моложе 18 лет не изучалась.

Апрепитант является умеренным ингибитором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой (так снижение эффективности гормональных контрацептивов требует использования альтернативных методов контрацепции). Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-НТЗ антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов в плазме крови: при пероральном введении дексаметазона и метилпреднизолона – в 2 раза, при внутривенном введении метилпреднизолона – в 1.3 раза.

Таким образом, в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть уменьшена приблизительно на 50%. По предварительным данным, взаимодействия Апрепитанта с Доцетакселом, также метаболизирующимся CYP3A4, не выявлено (1).

Являясь индуктором CYP2C9, Апрепитант снижает концентрацию варфарина на 43%, уменьшая МНО на 14%, что требует тщательного мониторинга МНО на протяжении 2 недель после назначения препарата у пациентов, получающих варфарин (32).

Клинические испытания Апрепитанта при высокоэметогенной химиотерапии, проведенные в рам-

Таблица 4. Дозы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, рекомендуемые для профилактики острой тошноты и рвоты.

Препарат	Путь введения	Суточная доза
Ондансетрон (зофран, латран, эмесет)	внутрь	12-24 мг
	внутривенно	8 мг
Гранисетрон (китрил)	внутрь	2 мг
	внутривенно	1 мг
Трописетрон (навобан, тропиндол)	внутрь	5мг
	внутривенно	5мг

Таблица 5. Рекомендуемые дозы кортикостероидов для профилактики острой тошноты и рвоты.

Препарат	Путь введения	Рекомендуемые дозы	
		Умеренноэметогенная химиотерапия	Высокоэметогенная химиотерапия
Дексаметазон	Внутрь Внутривенно	8 мг	20 мг
Метилпреднизолон	Внутрь внутривенно	40-125мг	40-125 мг

ках II фазы, показали его явную противорвотную активность. Монотерапия Апрепитантом при сравнении с 32мг ондансетрона оказалась равноэффективной при контроле острой рвоты (37% и 52% больных) и превосходящей по активности в отношении контроля отсроченной рвоты (72.4% и 30.4%, p=0.005) (33). Эффективность комбинации Апрепитант+дексаметазон была равна эффективности комбинации 5-НТЗ-антагонист + дексаметазон в отношении острой рвоты и превосходящей по контролю отсроченной рвоты (34, 35).

Наибольшей эффективностью в отношении полного контроля как острой, так и отсроченной рвоты обладала тройная комбинация: Апрепитант + 5-НТЗ-антагонист + дексаметазон (35, 36).

В рамках II фазы клинических испытаний были выработаны оптимальные дозовые режимы антиэметиков, использованные в дальнейшем при проведении III фазы клинических исследований препарата (таблица 6).

Два крупных рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследования доказали неоспоримое преимущество тройной антиэметиче-

Таблица 6. Антиэметические режимы III фазы клинических исследований.

Антиэметический режим	День 1	День 2	День 3	День 4
Контрольный режим				
Дексаметазон (внутри)	20мг(за 30мин до ХТ)	8мг х2р в день	8мг х2р в день	8мг х2р в день
Ондансетрон (в/в)	32мг(за 30мин до ХТ)	-	-	-
Режим с Apreпитантом				
Апрепитант (внутри)	125мг(за 1 час до ХТ)	80мг утром	80мг утром	-
Дексаметазон(внутри)	12мг(за 30мин до ХТ)	8мг утром	8мг утром	8мг утром
Ондансетрон (в/в)	32мг(за 30мин до ХТ)	-	-	-
ХТ- химиотерапия В/в- внутривенно				

Таблица 7. Результаты III фазы клинического изучения Apreпитанта при высокоэметогенной химиотерапии.

Полный антиэметический эффект	Контрольный режим	Режим с Apreпитантом	p
Острая тошнота/рвота (0-24час) (% больных)	74%	87%	<0.001
Отсроченная тошнота/рвота (24-120час) (% больных)	54%	76%	<0.001
Общий (0-120час) (% больных)	50%	72%	<0.001

ской комбинации по сравнению с ранее существовавшим стандартом при высокоэметогенной химиотерапии (10, 11).

В исследования было включено всего 1094 ранее не леченых пациента. Все больные в 1 день получали комбинированные режимы химиотерапии, включавшие

цисплатин в дозе $\geq 70\text{мг}/\text{м}^2$, на протяжении 6 курсов. Антиэметические режимы исследования представлены в таблице 6. Контрольный режим включал плацебо. Главной целью являлась сравнительная оценка полного антиэметического эффекта каждого режима, которая определялась как полное

Таблица 8. Антиэметические режимы III фазы исследования при умеренноэметогенной химиотерапии.

Антиэметический режим	День 1	День 2	День 3
Режим с Apreпитантом			
Апрепитант (внутри)	125мг(за 1 час до ХТ)	80мг утром	80мг утром
Ондансетрон (внутри)	8мг(за 30мин до ХТ)+8мг через 8 часов	Плaцебо х2р/день	Плaцебо х2р/день
Дексаметазон(внутри)	12мг(за 30мин до ХТ)	-	-
Режим контроля			
Апрепитант (внутри)	Плaцебо	Плaцебо	Плaцебо
Ондансетрон (внутри)	8мг(за 30мин до ХТ)+8мг через 8 часов	8мг х2р/день	8мг х2р/день
Дексаметазон(внутри)	20мг(за 30мин до ХТ)	-	-
ХТ- химиотерапия			

Таблица 9. Рекомендации по антиэметической профилактике в зависимости от эметогенности проводимой химиотерапии.

Эметогенный риск	Острая тошнота/рвота (день 1)	Затем	Отсроченная тошнота/рвота (дни 2-5)
Высокий	5-НТЗ+Dex+NK1	→	Dex+NK1
Умеренный	5-НТЗ+Dex или 5-НТЗ+Dex+NK1 у отдельных больных	→	Dex один или 5-НТЗ один или Met один или Dex+NK1 у отдельных больных
Низкий	Dex	→	Ничего
Минимальный	Ничего	→	Ничего

5-НТЗ – антагонисты 5-НТЗ-рецепторов, дозы-см. табл. №4; Dex – дексаметазон, дозы - см. табл. №5; NK1 – антагонисты NK1-рецепторов, дозы - см. табл. №6; Met-метоклопрамид по 20мг х 3-4 раза в день.

отсутствие эметических явлений и необходимости использования дополнительных противорвотных средств на протяжении 5 дней после введения цисплатина.Объединенные результаты 2 исследований представлены в таблице 7.

Антиэметический эффект режима с включением Apreпитанта не снижался при проведении последующих курсов химиотерапии. На основании полученных данных Apreпитант в комбинации с 5НТЗ-антагонистом и дексаметазоном рекомендуется MASCC в качестве антиэметического стандарта при высокоэметогенной химиотерапии.

Аналогичные результаты получены и при умеренноэметогенной химиотерапии у 857 больных раком молочной железы. Больным, ранее не получавшим химиотерапию, внутривенно вводили циклофосфан 750-1500 мг/м² или циклофосфан 500-1500 мг/м² + доксорубин $\leq 60\text{мг}/\text{м}^2$, или циклофосфан 500-1500 мг/м² + эпирубицин $\leq 100\text{мг}/\text{м}^2$. Изучаемые антиэметические режимы представлены в таблице 8.

В целом полный антиэметический эффект наблюдался у 50.8% больных на фоне Apreпитанта и у 42.5% больных контрольной группы (p=0.015) (37).

Если MASCC пока рассматривает, то NCCN уже рекомендует применение апрепитанта при умеренноэметогенной химиотерапии у отдельных больных.

Рекомендации MASCC и NCCN от 2004 года по антиэметической терапии в зависимости от эметогенности проводимой химиотерапии представлены в таблице 9.

Включение бензодиазепинов в комплекс антиэметической терапии снимает эмоциональное напряжение и риск развития условно-рефлекторной рвоты. При появлении условно-рефлекторной рвоты помимо бензодиазепинов может быть рекомендована психотерапия, аутоотренинг. Основным средством профилактики является адекватный контроль острой и отсроченной тошноты и рвоты уже при первом курсе химиотерапии.

При неэффективности антиэметической терапии в адекватных дозах

дополнительно могут быть использованы антагонисты рецепторов дофамина, бензодиазепины, нейролептики.

Несмотря на очевидный прогресс в антиэметической терапии у 20-30% больных наблюдается рефрак-

терная рвота. Причинами ее развития могут явиться индивидуальные особенности пациента, в т.ч. сверхбыстрый метаболический фенотип (тогда может оказаться эффективным использование альтернативного антагониста 5-HT₃ рецеп-

торов), генетически обусловленная вариабельность самих таргетных структур (нейрокиназных и серотониновых рецепторов), а также неизвестные механизмы развития тошноты и рвоты, познать которые еще предстоит.



Список литературы:

- Jordan K, Kasper C, Schmol H-J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in antiemetic prophylaxis and treatment.-Eur J Cancer. 2005, 41:199-205.
- Andrews PL, Davis CJ. The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies. – In: Andrews PL, Sangler GJ (eds); Emesis in Anti-Cancer Therapy. London, Chapman and Hall, 1993, pp 113-116.
- Kaiser R and Brockmüller J. From symptom management to a rational antiemetic treatment approach for acute and vomiting. – ASCO 2004 Educational Book: 573-578.
- Kris MG. Delayed emesis following anticancer chemotherapy.- Extended abstract book of Perugia Consensus conference on antiemetic therapy, 1997:65-70.
- Roila F, Donati D, Tamperi S, et al. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. – Support Care Cancer, 1997, 10: 88-95.
- Burish TG, Carey MP. Conditioned aversive respons in cancer chemotherapy patients: Theoretical and development analysis (review), 1986.
- Morrow GR, Roscoe JA. Anticipatory nausea and vomiting: models, mechanisms and management. – Medical management of cancer treatment induced emesis, ed.Dicato. London, Dunitz, 1998: 149-166.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. – J Clin Oncol 1999, 17:2917-2994.
- Herrstedt J. Anti-emetics 2005: an overview and MASCC guidelines applied in practice.- EJC, 2005; Vol 3, №3:430-432.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Graua RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin.- J Clin Oncol 2003, 21:4112-4119.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Additional of neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. – Cancer, 2003, 97: 3090-3098.
- Herrstedt J. New perspectives in antiemetic treatment.- Support Care Cancer, 1996,4:416-419.
- Tattersall FD, Rycroft W, Hill RG, Hargreaves RJ. Enantioselective inhibition of apomorphine-induced emesis in ferret by neurokinin receptor antagonist CP-99,994. –Neuropharmacology, 1994, 33: 259-260.
- Van Belle SJ-P, Stamatakis L, Bleiberg Y, et al. Dose-finding study of tropisrtron in cisplatin-induced nausea and vomiting.- Ann Oncol, 1994,5:821-825.
- Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. –J Clin Oncol, 1992, 10: 1969-1975.
- Seynaeve C, Schuller J, buser K, et al. Comparison of the antiemetic efficacy of ondansetron given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study. Br J Cancer, 1992, 66: 192-197.
- IGAR. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in prevention of cisplatin-induced emesis. – Ann Oncol, 1995, 6:805-810.
- Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al. Ondansetron compared with granisetron in prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. Oncology, 1994, 51: 113-118
- Kris GM, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Consensus proposals for prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic risk chemotherapy. – Support Care Cancer, 2005, 13: 85-96
- Aapro M. 5-HT₃ receptor antagonists: are they all the same?-Cancer,2002,suppl 1:10
- Bosnjak SM, Neskovic-Konstantinovic ZB, Jovanoic-MicicDJ, et al. Singl 8mg dose of oral ondansetron failed to prevent FAC chemotherapy-induced acute nausea and vomiting. –J Chemother 1996, 8:315-318
- Tsavaris N, Kosmas M, Vadiaka CH et al. Efficacy of ondansetron treatment for acute emesis with different dosing schedules 8 vs 32 mg. A randomized study. – J Exp Clin Cancer Res, 2001, 20: 29-34.
- Needles B, Miranda E, Rodrigues FMG, et al. A multicenter, double-blind, randomized comparison of oral ondansetron 8 mg b.i.d., 24 mg q.d., and 32 mg q.d in prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. – Suppor Care Cancer, 1999; 7: 347-353
- Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, et al. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptoe antagonist, in prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. – J Clin Oncol, 1994: 12:2204-2210.
- Riviere A, on behalf of Granisetron Study Group. Dose-finding study of granisetron in patients, receiving high-dose cisplatin chemotherapy. – Br J Cancer, 1994, 69: 967-971.
- Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. – J Clin Oncol, 1995, 13:1241-1248.
- Gralla RJ, Tyson LB, Kris MG, Clark RA. The management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. – Med Clin North Am, 1987, 71: 289-301.
- Heron JF. Single- agent oral granisetron for prevention of acute cisplatin-induced emesis: a double-blind, randomized comparison with granisetron plus dexamethasone and high-dose metoclopramide plus dexamethasone. – Semin Oncol, 1995, 22: 24-30.
- Gralla RG, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. – J Clin Oncol, 1998, 16:1568-1573.
- IGAR. Double-blind, dose- finding study of four intravenous doses of Dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. – J Clin Oncol, 1998, 16: 2937-2942.
- IGAR. Randomized, Double-blind, dose- finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide.-. – J Clin Oncol, 2004, 22: 725-729.
- Pendergrass K, Hargreaves R, Petty KJ, et al. APREPITANT. An oral NK1 antagonist for prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. – Drugs of Today, 2004, 40 (10): 853-863.
- Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, et al. L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, compared to ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis.-Eur J Cancer, 2001, 37:835-842.
- Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonist, L-758,298 and MK-869. – Cancer, 2002, 94: 3032-3041.
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by oral neurokinin-1 antagonist MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. – J Clin Oncol, 2001, 19: 1759-1767.
- Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by the selective neurokinin-1-receptor antagonist, L-754,030 Antiemetic Trials Group. N Engl J Med, 1999, 340: 190-195.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of Aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. – J Clin Oncol, 2005, 23 (12): 2822-2830.

Н.В. ЖУКОВ,
К.М.Н.,
И.А. КУРМУКОВ,
К.М.Н.,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Бондронат в сопроводительной терапии больных с опухолевым поражением костей. Эффективность и безопасность применения.

Современное развитие химиотерапии и лучевой терапии позволило значительно улучшить результаты лечения больных с распространенными опухолями. При многих злокачественных новообразованиях, даже неизлечимых в настоящее время, удалось добиться значительного продления жизни больных.

В то же время, для всех категорий больных важным является не только «сколько прожить», но и «как прожить». В настоящее время, при лечении диссеминированного рака молочной железы, предстательной железы, миеломной болезни и многих других злокачественных новообразований, значительное внимание стали уделять такому показателю, как качество жизни больных. Несмотря на то, что метастатическое поражение костей может не оказывать отрицательно-го влияния на выживаемость, например, при раке молочной железы с метастазами в кости до 20% больных переживают 5 лет с момента постановки диагноза (1), метастатическое поражение костей может значительно ухудшать качество их жизни. Метастазы в кости, как правило, вызывают выраженный болевой синдром, могут приводить к развитию патологических переломов, нарушению

опорной функции, инвалидизации. Более того, патологические переломы позвонков или выраженная гиперкальциемия могут являться непосредственной причиной смерти.

Опухолевое поражение костей скелета может встречаться при различных злокачественных новообразованиях, однако наиболее часто оно наблюдается у больных множественной миеломой (до 90% больных), раком молочной железы и предстательной железы (до 75% больных). При раке почки и легкого метастазы в кости наблюдаются у 15–40% больных (2, 3).

Метастатическое поражение костей имеет ряд особенностей, обуславливающих необходимость дополнительного к химиотерапии и/или лучевой терапии лечения. Если на фоне эффективной химиотерапии или гормонотерапии удается добиться уменьшения или исчезновения метастазов в легкие или печень, то ранее имевшийся опухолевый очаг достаточно быстро замещается здоровыми тканями или рубцом, функция органа восстанавливается, и пациент возвращается к нормальной жизни. К тому же, даже множественные опухолевые очаги в мягких тканях или внутренних органах (в т. ч. жизненно важных: печени, легких, почках) ча-

сто не вызывают ни нарушения их функции, ни болезненных ощущений. При опухолевом же поражении кости даже маленький очаг может приводить к возникновению выраженных болей, а на восстановление нормальной структуры кости, даже в случае эффективной противоопухолевой терапии, уходят месяцы. Все это время сохраняется риск перелома пораженной кости с повреждением расположенных рядом тканей и органов, нарушением опорной функции, болями и т. п. При этом, к сожалению, метастазами чаще поражаются именно несущие кости скелета (позвонки, таз, бедренные кости), перелом или нарушение функции которых приводит к инвалидизации. Один осложненный патологический перелом может перечеркнуть самые выдающиеся успехи противоопухолевого лечения, поскольку, например, после тяжелой травмы спинного мозга, ставшей следствием патологического перелома позвонков, пациент останется глубоким инвалидом, и даже полное излечение от опухоли уже не вернет его к привычному образу жизни.

Цель сопроводительной терапии при метастазах в кости состоит в снижении интенсивности болевого синдрома, предотвращении развития костных осложнений, создания благоприятных условий для проведения основного противоопухолевого лечения и обеспечения максимально длительного хорошего качества жизни больных.

До недавнего времени при опухолевом поражении костей, в дополнение к противоопухолевой лекарственной терапии, глюкокортикоидам и обезболиванию

Опухолевое поражение костей скелета может встречаться при различных злокачественных новообразованиях, однако наиболее часто оно наблюдается у больных множественной миеломой (до 90% больных), раком молочной железы и предстательной железы (до 75% больных). При раке почки и легкого метастазы в кости наблюдаются у 15–40% больных.

применялось лишь облучение области поражения, а в случае уже развившихся осложнений – хирургическое вмешательство и/или фиксация поврежденных костей гипсовой повязкой, скелетным вытяжением и т.д. Проведение лучевой терапии, даже при наличии соответствующего оборудования, представляет собой длительный процесс (2-3 недели), требует ежедневных визитов пациента в клинику или госпитализации. Кроме того, лучевая терапия может препятствовать продолжению химиотерапии, усугубляя ее побочные эффекты. Хирургическое или ортопедическое лечение «привязывает» пациента к стационару, связано с дополнительным риском инфекционных и тромботических осложнений, и на длительное время ухудшает качество жизни. Хирургическое лечение не воздействует на патофизиологические механизмы разрушения кости, и не способно предотвратить ее дальнейшего повреждения.

Прогресс в лечении поврежденных костей, обусловленных онкологическими заболеваниями, связан с детальным изучением процессов резорбции и репарации костной ткани. В частности, установлено, что в опухолевые клетки, попавшие в костную ткань (а при некоторых опухолях и при внекостном расположении), начинают выделять биологически активные вещества (интерлейкин-6, паратиреоид-подобную субстанцию и т.д.), стимулирующие пролиферацию и активность остеокластов. В норме остеокласты отвечают за «обновление» костной ткани, вызывая резорбцию ее «изношенных» участков, которые практически синхронно воссоздаются заново остеобластами. За счет баланса между активностью остеобластов и остеокластов в течение всей жизни человека происходит обновление костной ткани. Опухолевые клетки, стимулируя остеокласты, нарушают этот баланс, и разрушение костных структур начинает преобладать. Даже в случае, если опухолевый рост подавлен эффективной противоопухолевой терапией, активность остеокластов может препятствовать восстановлению по-

врежденной кости еще достаточно длительное время. Понимание процессов, происходящих в пораженных опухолью костях, позволило привлечь к лечению новый класс препаратов – бисфосфонаты.

Бисфосфонаты действуют на остеокласты, подавляя их активность. Препараты этой группы, связываясь со структурами кости в области, где происходит ее активное разрушение, контактируют с остеокластами, что приводит к нарушению внутриклеточного обмена веществ, торможению деления и, в конечном итоге, гибели остеокластов. Бисфосфонаты действуют, преимущественно, на определенный вид клеток (osteoclastы), не вызывая существенного повреждения других клеток. Благодаря такому «направленному» действию данные препараты могут использоваться одновременно с химиотерапией и лучевой терапией, не приводя к усугублению токсичности противоопухолевого лечения. Уже первые исследования бисфосфонатов показали их способность уменьшать частоту осложнений со стороны костной системы. В хорошо организованных клинических исследованиях было показано, что применение бисфосфонатов позволяет без значительной дополнительной токсичности снизить частоту развития переломов, потребность в проведении реконструктивных хирургических операций на костях и т.д. (4, 5). В дальнейшем основные разработки в данной области велись с целью поиска новых препаратов данного класса, обладающих большей активностью, более удобных в применении и имеющих меньше побочных эффектов.

Одним из бисфосфонатов нового поколения, отвечающим этим требованиям, явился Бондронат (действующее вещество – ибандроновая кислота). Молекула этого вещества обладает значительно более выраженным действием на остеокласты по сравнению с препаратами предшествующих поколений. В экспериментальных исследованиях было показано, что для получения одинакового подавляющего эффекта на остеокласты необходимо

использовать дозу Бондроната в 10000 раз меньшую, чем дозу первого из созданных бисфосфонатов – эtidроната. Однако основным фактором, определяющим необходимость того или иного препарата для больных, является все же клиническая эффективность, то есть способность принести реальную пользу пациенту.

Большинство исследований по эффективности Бондроната включали больных с метастазами в кости рака молочной железы (6). Введение 6 мг Бондроната (путем 1-часовой инфузии) 1 раз в 3-4 недели позволило статистически значимо снизить частоту развития осложнений, обусловленных метастатическим поражением костей. Под осложнениями понималось развитие переломов костей, сдавление/повреждение спинного мозга из-за развития перелома, необходимость проведения хирургического лечения или лучевой терапии в связи с метастатическим поражением костей скелета. В группе больных, получавших Бондронат, было статистически значимо больше пациентов, у которых костных осложнений в процессе терапии вообще не было отмечено (50% против 38% в группе плацебо). Если эти осложнения все же развивались, то они появлялись в группе плацебо почти на 4 месяца раньше, чем у больных, получавших Бондронат (через 33 недели в группе плацебо, против 51 недели в группе Бондроната). Количество костных осложнений на одного пациента и, что немаловажно, частота переломов позвонков также были статистически значимо меньше в группе Бондроната. Кроме того, больные, получавшие Бондронат, имели лучший контроль болевого синдрома и, соответственно, реже нуждались в назначении обезболивающих препаратов (что так же важно в условиях Российской Федерации, так как получение наркотических анальгетиков амбулаторными больными сопряжено с рядом организаци-

Прогресс в лечении поврежденных костей, обусловленных онкологическими заболеваниями, связан с детальным изучением процессов резорбции и репарации костной ткани.



онных трудностей). Более того, согласно данным предварительных исследований, у больных с метастатическим поражением косте й использование Бондроната позволяет добиться контроля болевого синдрома даже при резистентности к наркотическим анальгетикам (7). Немаловажным являлось и улучшение качества жизни больных, получавших Бондронат. К сожалению, этот показатель совершенно незаслуженно воспринимается врачами, привыкшими оперировать объективными данными (частота ремиссий, выживаемость), как второстепенный. В то же время, для пациентов, особенно получающих паллиативную терапию, он может являться ведущим.

Возможность нарушения функции почек при длительной терапии бисфосфонатами – чрезвычайно важный аспект сопроводительной терапии больных с метастатическим поражением костей. Почечная недостаточность может быть препятствием для дальнейшего противоопухолевого лечения, требует госпитализации, связана с существенным ухудшением качества и продолжительности жизни. Бисфосфонаты, как правило, быстро покидают системный кровоток и в значительной степени аккумулируются в костной ткани (40–60 % вводимой внутривенно дозы) (8). Тропность бисфосфонатов к костной ткани зависит от уровня метаболизма кости, препараты накапливаются преимущественно в области разрушения/формирования костной ткани (9). Остальное количество введенного препарата удаляется в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции (10, 11). Высокие дозы и быстрое внутривенное введение некоторых, в том числе современных и эффективных бисфосфонатов, вызывают повреждение клеток почечного эпителия (12, 13). Полностью ме-

ханизм этого нефротоксического действия бисфосфонатов не раскрыт. Наиболее вероятным представляется индуцирование апоптоза в клетках канальцевого эпителия почек, аналогичное таковому при действии на остеокласты (14, 15, 16). Несмотря на то, что в предклинических исследованиях, при введении лабораторным животным очень высоких доз, эффект повреждения канальцевого аппарата почек был выявлен у всех бисфосфонатов, нефротоксический потенциал разных препаратов сильно различается. Клиническое проявление нефротоксичности данной группы веществ зависит от терапевтической дозы препарата, терапевтической широты и некоторых других, не до конца изученных факторов. Отличием Бондроната от других используемых бисфосфонатов является отсутствие нефротоксичности даже в дозах, значительно превышающих необходимые для клинического эффекта. В эксперименте на животных для проявления минимальной нефротоксичности требовалось введение дозы Бондроната, в 25 раз превышающей терапевтическую.

Проведенные плацебо-контролируемые исследования показали, что по частоте развития нефротоксичности, группы, получавшие Бондронат или плацебо, не различались, несмотря на то, что больные получали препарат длительно (до 2-х лет). В связи с этим, в отличие от других современных бисфосфонатов, клиническое применение Бондроната не требует обязательного мониторинга биохимических показателей крови (креатинина, мочевины). В отличие от других препаратов из этой группы, даже наличие тяжелой почечной недостаточности не является противопоказанием к терапии Бондронатом, а требует лишь коррекции дозы. Отсутствие нефротоксичности дает значительные преимущества при лечении гиперкальциемии – одного из наи-

более частых из опасных для жизни осложнений метастатического поражения костей. При опухолевом поражении костей гиперкальциемия обусловлена усиленной резорбцией костной ткани под воздействием остеокластов, активированных опухолевыми клетками. Данное осложнение требует экстренной терапии, так как без адекватного лечения может достаточно быстро привести к тяжелым последствиям и даже смерти пациента. Бисфосфонаты, способные эффективно тормозить костную резорбцию, в настоящее время являются препаратами выбора при лечении гиперкальциемии. Однако при гиперкальциемии достаточно часто наблюдается развитие острой почечной недостаточности, обусловленной повышением уровня кальция в крови и моче. Избыток кальция в основном выводится из организма почками, и их поражение приводит к образованию «порочного круга», когда снижение мочеотделения на фоне острой почечной недостаточности вызывает дальнейшее нарастание гиперкальциемии. Разумеется, в такой клинической ситуации, а также для предотвращения ее развития, предпочтение должно отдаваться препаратам, не имеющим токсического воздействия на почки.

Применение Бондроната в виде 1-часовой инфузии в дозе 2-6 мг (в зависимости от выраженности гиперкальциемии) позволяет нормализовать уровень кальция у большинства пациентов на срок от 2-х до 4-х недель. Немаловажно, что действие препарата наблюдается даже в том случае, если все возможности дальнейшей специфической терапии у больного исчерпаны и пациент не получает противоопухолевого лечения. Для таких больных постоянная терапия Бондронатом (с периодичностью, необходимой для поддержания нормального уровня кальция в крови) зачастую является основным лечением, позволяющим на достаточно длительный срок избежать развития смертельно опасных проявлений гиперкальциемии.

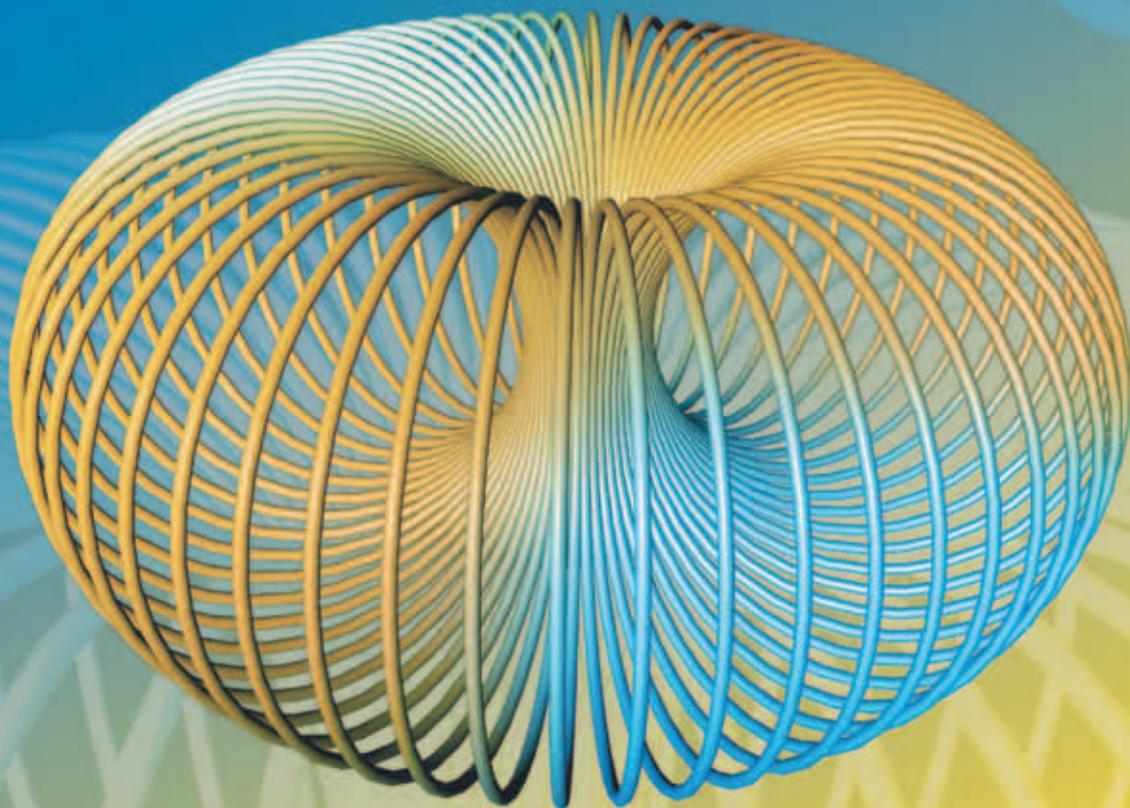
Важным направлением совершенствования сопроводительной терапии бисфосфонатами является создание лекарственной фор-

Бисфосфонаты действуют на остеокласты, подавляя их активность. Препараты этой группы, связываясь со структурами кости в области, где происходит ее активное разрушение, контактируют с остеокластами, что приводит к нарушению внутриклеточного обмена веществ, торможению деления и, в конечном итоге, гибели остеокластов.

Бондронат®



Очевидные преимущества



Единственный бисфосфонат 3-го поколения, имеющий таблетированную форму

• **БЕЗОПАСНОСТЬ:**

Наименьшая среди бисфосфонатов частота побочных эффектов и отсутствие нефротоксичности^{1,2}

• **ЭФФЕКТИВНОСТЬ:**

Снижение риска развития тяжелых костных осложнений более, чем на 40% ($p=0.0001$)³

Снижение смертности от костных поражений на 20% ($p=0.004$)⁴

Быстрое и пролонгированное снижение интенсивности болевого синдрома и достоверное улучшение качества жизни онкологических больных

• **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ:**

Равноэффективная инъекционная и таблетированная формы

¹ Dirk Henrich, Raoul Bergner et al, 2005

² Bengt Bergstrom, Mikhail Lichinitser et al, 2005

³ Kanis J., Diel LJ et al, 2003;

⁴ Body JJ, Lichinitser MR, et al, 2003; Scott M. et al, 2003

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

 **Бондронат®**
ибандроновая кислота

Один из бисфосфонатов нового поколения – Бондронат (действующее вещество – ибандроновая кислота). Молекула этого вещества обладает значительно более выраженным действием на остеокласты по сравнению с препаратами предшествующих поколений.

мы для перорального амбулаторного применения. Ранее, основываясь на опыте применения пероральных форм клодроновой и алендроновой кислот, считали, что энтеральный прием бисфосфонатов менее эффективен, чем парентеральный (внутривенный) (17), к тому же сопровождается значительным числом побочных, преимущественно диспепсических, явлений. Более трети больных, получавших таблетированные или инкапсулированные бисфосфонаты предыдущих поколений, прерывали лечение из-за побочных эффектов (18, 19). Однако в специально проведенных исследованиях показана одинаковая эффективность внутривенной (6 мг каждые 3-4 недели) и пероральной (50 мг один раз в день, ежедневно)

форм Бондроната (20, 21). У больных раком молочной железы с метастазами в кости длительный (2 года) пероральный прием Бондроната обеспечил не только уменьшение частоты новых повреждений костей, но и хороший обезболивающий эффект, и значительное улучшение качества жизни при минимуме побочных проявлений (в цитируемом исследовании – суммарно менее 7% побочных диспепсических проявлений менее чем у 2% больных) (22, 23, 24, 25). В похожем по дизайну исследовании переносимости длительного (2 года) перорального приема Бондроната, включавшем 115 больных, наблюдались преходящие расстройства желудка (2,6%), гипокальциемия (2,6%) и эзофагит (1,7%), причем никакое из наблю-

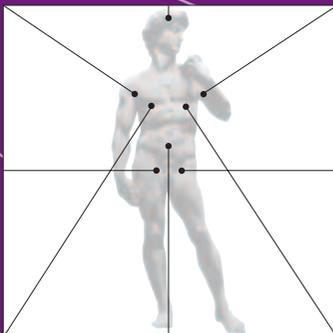
давшихся побочных действий препарата не стало поводом для отказа от продолжения лечения (26). Большинство пациентов предпочитают лечение таблетированным Бондронатом, поскольку при этом, при той же эффективности и редких побочных проявлениях, пропадает необходимость в регулярном посещении клиники для проведения внутривенных инфузий. Данная лекарственная форма Бондроната прошла регистрацию и используется в странах Европейского Союза и в ближайшее время будет зарегистрирована для клинического применения и в России.

Несмотря на то, что бисфосфонаты не обладают непосредственным противоопухолевым эффектом, их применение позволяет улучшить качество жизни онкологических больных. Высокая эффективность и низкая токсичность Бондроната как при парентеральном, так и при энтеральном применении не оставляют сомнения, что этот бисфосфонат последнего поколения займет достойное место в арсенале практикующих врачей-онкологов.



Список литературы:

- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655–1664.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004;350:1655–1664.
- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001;27:165–176.
- Pavlakakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer (Cochrane Review)
- The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons 2004; 1.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. // *Ann. Oncol* - 2003 -Vol. 14- P. 1399–1405
- Mancini I, Dumon JC, Body JJ // *J Clin Oncol*-2004 - Vol. 22- No 17 - P. 3587-3592
- Bauss F, Russell RGG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004;15:423–433.
- Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient, 4th ed. New York: Parthenon Publishing Group Ltd., 2000:1–212.
- Green JR, Seltenmeyer Y, Jaeggi KA et al. Renal tolerability profile of novel, potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* 1997;80:225–230.
- Troehler U, Bonjour J, Fleisch H. Renal transport of bisphosphonates: accumulation by renal cortical slices enhanced by calcium phosphate ions. *J Lab Clin Med* 1985;106:23–29.
- Kino I, Kato Y, Lin JH et al. Renal handling of bisphosphonate alendronate in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:193–198.
- Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates: a comparative review. *Drug Saf* 1996;14:158–170.
- Intravenous bisphosphonates in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005 (in press).
- Banerjee D, Asif A, Striker L et al. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: the postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2003;41:E18.]
- Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. I. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(suppl 12):2961–2978.
- Jagdev SP, Purohit P, Heatley S et al. Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol* 2001;12:1433–1438.
- Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. // *J Clin Oncol*-1995 - Vol. 13 - P. 2427–2430
- Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M et al. // *J Intern Med* - 1999 - Vol. 246 - P. 67–74
- Body JJ, Bergström B. Ibandronate is well-tolerated by 15-minute infusion in patients with metastatic bone disease from breast cancer and multiple myeloma. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88(suppl 1):135.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399–1405.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2004;15(suppl 3):224
- the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003;14:1399–1405.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitser M et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004;90:1133–1137.
- Body JJ, Diel IJ, Bell R et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain* 2004;111:306–312.
- Diel IJ, Body JJ, Lichinitser MR et al. Improved quality of life after long-term treatment with the bisphosphonate ibandronate in patients with metastatic bone disease due to breast cancer. *Eur J Cancer* 2004;40:1704–1712.
- Bell R, Tripathy D, Bergström B. Tolerability and convenience of oral ibandronate for patients with skeletal metastases. *Ann Oncol* 2004;15(suppl 3):224



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 рентгенорадиоло-
гии 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

Современные возможности паклитаксела в лечении рака молочной железы

М.Б. СЕНИНА,

д.м.н.
РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Паклитаксел относится к группе таксанов и является относительно хорошо изученным цитостатиком, поскольку опыт его клинического применения приближается к 15 годам. Этот срок позволяет сравнительно четко и объективно обозначить ту нишу, которую препарат занимает в лечении различных опухолей.

Паклитаксел является одним из основных препаратов в терапии целого ряда злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы, яичников, легких, эпителиальных опухолей головы и шеи, т.е. наиболее часто встречающихся нозологических форм.

Рак молочной железы – одна из первых локализаций, при которой паклитаксел проявил выраженную противоопухолевую активность сначала в монотерапии у многократно леченных ранее больных, в том числе резистентных к антрациклинам, а затем в первой линии химиотерапии, а также в комбинациях с другими цитостатиками. Как и следовало ожидать, наиболее эффективными оказались режимы с включением паклитаксела и антрациклинов, однако при высокой непосредственной эффективности в большинстве исследований не удалось существенно улучшить отдаленные результаты лечения. В связи с этим целесообразность использования подобных комбинаций в первой линии химиотерапии по-прежнему остается

спорным вопросом. Очевидно, в первую очередь такие режимы должны назначаться больным с массивным опухолевым процессом и быстрым темпом прогрессирования болезни.

Итоги многочисленных работ, посвященных использованию паклитаксела в различных клинических ситуациях, подробно освещены в литературе предыдущих лет (1), поэтому в нашей статье мы сделаем акцент на новых аспектах использования препарата, а также подведем итоги некоторых крупных сравнительных исследований, результаты которых стали доступными в последнее время.

Следует отметить, что комбинации паклитаксела с другими цитостатиками относительно хорошо охарактеризованы, хотя исследования в этом направлении продолжают. Перспективы же дальнейших исследований с участием паклитаксела видятся в изучении его комбинаций с таргетными препаратами и, соответственно, поиске оптимальных сочетаний такого рода, а также в осмыслении роли паклитаксела как одного из представителей группы таксанов в лечении раннего рака молочной железы.

Что касается комбинаций с таргетными препаратами, то сегодня сравнительно хорошо изученными являются комбинации паклитаксела с трастузумабом, единственным пока препаратом этой группы, разрешенным к клиническому применению при

раке молочной железы в России. Еще на этапе доклинического изучения было отмечено аддитивное взаимодействие паклитаксела и трастузумаба (2). В дальнейшем эти факты нашли подтверждение в соответствующих клинических исследованиях. Наиболее показательными являются данные рандомизированного исследования N0648g, в котором приняли участие 469 больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu (3). Все больные были рандомизированы на две группы: в первой проводилась стандартная химиотерапия (паклитаксел 175 мг/м² 1 раз в 3 нед. для больных, получавших антрациклины адъювантно, или стандартные режимы AC/EC для больных, не получавших ранее химиотерапии); во второй группе эти же режимы химиотерапии назначались в сочетании с трастузумабом в стандартной дозе 2 мг/кг еженедельно. Оказалось, что комбинация паклитаксела с трастузумабом обладает большей эффективностью как в отношении непосредственных, так и отдаленных результатов (таблица 1).

Комментируя это исследование, следует отметить, что антрациклинсодержащие комбинации были также более эффективными в комбинации с трастузумабом, однако, такого рода режимы не рекомендованы сегодня для использования в повседневной клинической практике

по причине суммирования кардиотоксических эффектов, свойственных как трастузумабу, так и антрациклинам.

Высокоэффективными оказались еженедельные схемы введения паклитаксела в дозе 90 мг/м² и трастузумаба в стандартной дозе. При продолжительности лечения 25 недель объективные противоопухолевые эффекты были получены у 67-81% больных с гиперэкспрессией Her-2/neu в зависимости от метода определения уровня экспрессии. В противоположность этому эффективность такого режима лечения у больных с нормальным уровнем экспрессии Her-2/neu составила всего 41-46% (4).

Чрезвычайно интересными представляются данные рандомизированного исследования III фазы E2100, в котором проведено сравнение эффективности и токсичности монотерапии паклитакселом (90 мг/м² 1, 8 и 15 дни 1 раз в 4 нед.) с комбинацией паклитаксела и бевацизумаба (10 мг/кг 1 и 15 дни 1 раз в 4 нед.) в первой линии лечения. В исследовании приняли участие 722 больных распространенным раком молочной железы. Комбинированный режим позволил существенно улучшить показатели непосредственной эффективности (частота объективных эффектов 28,2% vs. 14,2%; $p < 0,0001$) и отдаленные результаты лечения (время до прогрессирования 6,11 мес. vs. 10,97 мес.). Данные относительно общей выживаемости также свидетельствуют о преимуществе комбинированного режима, хотя и являются предварительными (5).

Таким образом, комбинированное применение паклитаксела с таргетными препаратами существенно расширяет возможности химиотерапии рака молочной железы.

Важное направление в изучении таксанов вообще и паклитаксела в частности связано с оценкой роли этих препаратов в лечении раннего рака молочной железы. Этот вопрос в на-

Таблица 1. Эффективность некоторых режимов химиотерапии в сочетании и без трастузумаба

Режимы	n	ОЭ, (%)	Продолж. эффектов (мес.)	Время до прогр. (мес.)	Продолж. жизни (мес.)
АС ^a + Т ^b	143	56*	9,1*	7,8*	26,8
АС	138	42	6,7	6,1	21,4
Р ^c + Т	92	41**	10,5*	6,9**	22,1
Р	96	17	4,5	3,0	18,4
АС или Р + Т	235	50**	9,1**	7,4**	25,1*
АС или Р	234	32	6,1	4,6	20,3

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$;

^a доксорубин 60 мг/м² или эпирубицин 75 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²;

^b трастузумаб 2 мг/кг еженедельно;

^c паклитаксел 175 мг/м² (для больных, которые получали антрациклины адъювантно).

Таблица 2. Итоги исследований по адъювантной терапии рака молочной железы с участием паклитаксела

Исследование, количество и категория больных	Дизайн исследования	Медиана времени наблюдения	Результаты	Комментарии
CALGB 9344 (6) 3121 больная; N+	АС ^a х4 АСх4 → Р ^b х4 (A=60, 75 или 90 мг/м ²)	69 мес.	Увеличение выживаемости без проявлений болезни и общей выживаемости	Схема с паклитакселом более эффективна при РЭ(-) или (?)
NSABP B28 (7) 3060 больных; N+	АСх4 АСх4 → Рх4	64 мес.	Увеличение безрецидивной выживаемости; различий в общей выживаемости нет	Паклитаксел одинаково эффективен при РЭ(+) и РЭ(-)
MDACC (8) 524 больные; N ₀ или N+	ФАС ^c х8 Рх4 → ФАСх4	60 мес.	Различий в безрецидивной выживаемости нет	Тенденция к большей эффективности паклитаксела при РЭ(-)

^a АС – доксорубин + циклофосфамид;

^b Р – паклитаксел;

^c 174 больные – неадъювантно; 350 больных – адъювантно;

^d 5-фторурацил + доксорубин + циклофосфамид.

стоящее время продолжает интенсивно изучаться. Достаточно сказать, что сегодня в литературе имеются сообщения как минимум о 19 исследованиях, посвященных раннему раку молочной железы, где в адъювантных режимах используются таксаны; общее количество участников в этих исследованиях составляет 35500. Результаты 8 исследований имеют достаточный для анализа срок наблюдения. Остановимся подробнее на работах, в которых в режимах адъювантной терапии был использован паклитаксел (таблица 2).

В исследовании CALGB 9344, одном из наиболее влиятельных в истории медицинской онкологии, приняли участие 3121 больных с положительными подмы-

шечными лимфоузлами. Целью работы было выяснить, повлияет ли увеличение дозы доксорубина или добавление паклитаксела к стандартному режиму АС на отдаленные результаты лечения. При медиане времени наблюдения 69 мес. выявлено статистически значимое снижение риска рецидива (на 17%) и смерти (на 18%) в группе больных, получавших паклитаксел. При анализе результатов лечения в различных подгруппах больных существенное увеличение безрецидивной выживаемости отмечено только у пациенток с РЭ(-) опухолями. Доза доксорубина не оказала существенного влияния на результаты лечения (6).

Проект NSABP B-28 с участием 

Таблица 3. Эффективность режимов с включением паклитаксела в неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы.

Автор, количество больных	Стадия	Схема лечения	Частота полных морфологических регрессий
Ponillart P, n=247 (10)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	4AC* vs. 4AT	10% vs. 16% (p<0,05)
Fumoleau P, n=191 (11)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	4AT vs. 6AT	5% vs. 17% (h<0,05)
Semiglazov V, n=57 (12)	T ₂₋₄ N ₀₋₂	4FAC vs. 4AT	7,1% vs. 27,7% (p<0,05)
Buzdar A, n=174 (13)	T ₁₋₃ N ₀₋₁	4FAC, 4T	16,8%
Green M, n=258 (14)	T ₁₋₃ N ₀₋₁	4T 1 раз в 3 нед. vs. 12T еженедельно	13,6% vs. 28% (p<0,05)
Untch M, n=475 (15)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	ETx4 vs. Eх3 каждые 2 нед. → Tx3 каждые 2 нед.	10% vs. 18% (p<0,05)
Eirmann W, n=451 (16)	T ₂₋₃ N ₀₋₁	ATx4 → CMFx4	23%

*А – доксорубин, Е – эпирубин, С – циклофосамид, F – 5-фторурацил, Т – паклитаксел.

3060 больных с метастазами в подмышечные лимфоузлы предполагал сравнение в качестве адъювантной терапии 4 курсов AC и сочетания 4 курсов AC с последующими 4 курсами паклитаксела. При медиане времени наблюдения 64 мес. в группе больных, получавших паклитаксел, выявлено статистически значимое снижение риска рецидива; существенного влияния на общую выживаемость не отмечено. Паклитаксел был одинаково эффективным независимо от рецепторного статуса опухоли (7).

В небольшом исследовании MD Andersen приняли участие 524 больных, которые получали либо 4 курса паклитаксела с последующими 4 курсами FAC, либо 8 курсов FAC. При медиане времени наблюдения 60 мес. статистически значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости выявлено не было, хотя имелась тенденция к улучшению этих показателей в группе паклитаксела (8).

Данные исследований по адъювантной терапии с включением таксанов были проанализированы экспертами и отражены в очередном консенсусе по лечению раннего рака молочной железы, принятом в Сан Галлене в 2005 г. (9). Было отмечено, что имеющиеся данные пока не позволяют рекомендовать таксаны в качестве адъювантной те-

рапии у больных с N(-). Что касается больных с N(+), то экспертами отмечено несовершенство дизайна ряда исследований, в частности обусловленное включением больных с различным рецепторным статусом, что могло исказить истинную картину эффективности химиотерапии. Поэтому значение таксанов, и в частности паклитаксела в адъювантной терапии рака молочной железы, по-прежнему требует уточнения. Между тем, выбор в пользу дополнения антрациклиновых режимов таксанами, в т.ч. паклитакселом, может быть сделан, во-первых, в подгруппе больных с повышенным риском рецидива (высокая экспрессия Her-2/neu, отрицательный рецепторный статус), а во-вторых, в тех клинических ситуациях, когда мы по каким-то причинам предполагаем наличие повышенного риска развития кардиотоксичности.

Высокая противоопухолевая активность паклитаксела, особенно в сочетании с антрациклинами, у больных диссеминированным раком молочной железы сделала обоснованной попытку применения его в режимах неoadъювантной химиотерапии. Как известно, при проведении такого варианта лечения в наибольшей степени выигрывают те больные, у которых в результате химиотерапии достигнута пол-

ная морфологическая регрессия опухоли. Возможности паклитаксела в неoadъювантной химиотерапии раннего рака молочной железы были оценены в соответствующих клинических исследованиях (таблица 3).

Впечатляющие результаты были получены группой итальянских ученых, использовавших у больных с T2-3N0-1 в качестве неoadъювантной химиотерапии комбинацию цисплатина 30 мг/м², эпирубина 50 мг/м² и паклитаксела 120 мг/м² еженедельно в течение 8 недель с поддержкой колониестимулирующими факторами. Объективные противоопухолевые эффекты были получены у 98% больных, в том числе у 50% – полные, при этом у 35% больных полная морфологическая регрессия опухоли была достигнута не только в молочной железе, но и в подмышечных лимфоузлах (!) (17).

Поистине сенсационными являются первые данные, полученные в небольшом исследовании с участием 42 больных с T1-4N0-2 и гиперэкспрессией Her-2/neu при использовании последовательно 4 курсов FEC и 4 курсов паклитаксела в сочетании с трастузумабом: сообщается о 66,7% полных морфологических регрессий (!) (18).

Результаты применения паклитаксела в неoadъювантной химиотерапии, безусловно, выразительны, но требуют дальнейшего подтверждения при долгосрочном наблюдении за больными. Однако подобные комбинации уже сейчас могут применяться на дооперационном этапе, особенно у больных с большими опухолями, а также другими факторами повышенного риска.

Стремление улучшить результаты лечения раннего рака молочной железы заставляет продолжать поиск новых эффективных стратегий и в адъювантной терапии, особенно в группе больных с неблагоприятным прогнозом. Эффективность адъ-

ювантной химиотерапии с включением наиболее эффективных препаратов (антрациклинов, паклитаксела, трастузумаба) интенсивно изучается сегодня в соответствующих рандомизированных исследованиях. Предварительные данные двух из них - NCCTG №9831, NSABP B-31 – уже опубликованы.

Дизайн этих исследований был схожим и предполагал проведение 4 курсов химиотерапии по схеме AC, после которых проводились 4 курса паклитаксела в сочетании или без трастузумаба, который назначался на срок 1 год. Абсолютный выигрыш при использовании трехкомпонентного варианта лечения (AC + паклитаксел + трастузумаб) в течение 3 и 4 лет составил соответственно для безрецидивной выживаемости 12% и 18%,

для отдаленного метастазирования – 9% и 16%, для общей выживаемости – 2,5% и 4,8%. Следует отметить, что 19% больных прекратили лечение трастузумабом в связи с кардиотоксичностью (19).

Кроме того, протоколом исследования NSABP B-31 было предусмотрено сравнение одновременного и последовательного с паклитакселом назначения трастузумаба. Оказалось, что одновременное с паклитакселом назначение трастузумаба улучшило безрецидивную выживаемость на 36% ($p=0,014$) по сравнению с последовательным (20).

Таким образом, паклитаксел является сегодня неотъемлемой составной частью лечебных программ при диссеминированном и раннем раке молочной железы, ощутимо влияя

на эффективность терапии. Интенсивное развитие фармакотерапии рака молочной железы и появление принципиально новых классов противоопухолевых средств открывает дополнительные перспективы использования препарата, требующие его изучения в новых условиях применения. Основной тенденцией современности в лечении опухолей и в частности рака молочной железы является индивидуальный подбор лечебной тактики, основывающийся на детальной характеристике опухоли на генном уровне. Такой подход, возможно, позволит более четко обозначить круг больных, которым показано назначение таксанов, в том числе паклитаксела, что должно сделать терапию более эффективной.



Список литературы:

1. Таксол в клинической практике. Под ред. Н.И. Переводчиковой. Москва, 2001 г., 239 с.
2. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al. Inhibitory effects of combination of Her-2/neu antibody and chemotherapeutic agents for treatment of human breast cancer. *Oncogene*, 1999; 18:2242-2251.
3. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus antibody against Her-2/neu for metastatic breast cancer that overexpressed Her-2. *N Engl J Med*, 2001; 11:783-792.
4. Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by Her-2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Onc*, 2001; 19 (10):2587-2595.
5. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomized phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). *EJC (Abstract book)*, 2005; vol. 3, №2, abstr. 275.
6. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Onc* 2003; 21(6), 976-983.
7. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Onc* 2005; 23(16), 3686-3696.
8. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*, 2002; 8(5), 1073-1079.
9. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Onc*, 2005; 16: 1569-1583.
10. Ponillart P, Fumoleau R, Ronieu G, et al. Final results of a II phase randomized parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer. *Proc ASCO*, 1999; abstr 275.
11. Fumoleau P, Tubiana-Hulin M, Ronieu G, et al. A randomized study of 4 vs. 6 cycles of adriamycin-taxol as neoadjuvant treatment of breast cancer. *Breast cancer Res Treatment*, 2001; 69; 298 (abstr 508).
12. Semiglazov VF, Bojok AA, Arzumanov AS, et al. Neoadjuvant chemotherapy paclitaxel + doxorubicin (PD) vs. fluorouracil + doxorubicin + cyclophosphamide (FAC) in locally advanced breast cancer: clinical and pathological response. *Eur J Cancer* 2001; 37(6): 166.
13. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res*, 2002; 8:1073-9.
14. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel followed by FAC as primary systemic chemotherapy of operable breast cancer improves pathologic complete remission rates when compared to every 3 weeks P therapy followed by FAC – final results of a prospective phase III randomized trial. *Proc ASCO*, 2002; 21: abstr. 135.
15. Untch M, Konecny G, Ditsch N, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomized AGO study. *Proc ASCO*, 2002; 21: abstr. 133.
16. Eirmann W, Gianni I, Semiglazov V, et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO). *Proc ASCO*, 2003; 22: abstr. 37.
17. Frasci G, D' Aiuto G, Comella P, et al. Two-month cisplatin-epirubicin-paclitaxel weekly administration for the treatment of large operable breast cancer. *SICOG 0105 phase II study*, *Proc ASCO* 2004; 23: abstr 601.
18. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2 positive operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (16).
19. Ramond EH, Perez E, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with Her-2/neu positive operable breast cancer. Combined analysis of NSABP-B-31/NCCTG-N9831. *EJC* 2005; 3 (suppl 2): 73 (abstr 263).
20. Perez E, Suman VJ, Davidson N, et al. Concurrent trastuzumab and paclitaxel treatment improves disease-free survival in resected Her-2-positive breast cancer: NCCTG 9831 interim analysis. *EJC* 2005; 3 (suppl 2): 73 (abstr 264.)

Зарубежные научные онкологические конференции в 2006 году

16 - 19 марта 2006 года Ахен (Германия)

12-ая Научная Встреча Европейского Общества Химиотерапии

В программе встречи наиболее актуальные вопросы терапии злокачественных новообразований, этиологические факторы, патогенез опухолей, новые средства химиотерапевтического лечения и многое другое. Подробности на сайте www.escid2006.org

24 - 25 марта 2006 года Рим (Италия)

Международная Рабочая Встреча по Раку Желудка

Организатор: Европейская Рабочая Группа по Раку Желудка.

В программе встречи современные прогностические факторы, актуальные проблемы диагностики, методы лечения рака желудка и многое другое. Подробности на сайте www.scamilloforlanini.rm.it

28 апреля - 8 мая 2006 года Бангкок - Паттайя (Таиланд)

X Юбилейная международная научная конференция "Здоровье семьи - XXI век"

В программе социальная проблемы современной семьи, фундаментальные медико-биологические исследования, клинические аспекты здоровья семьи (проблемы семейной медицины, хирургии, педиатрии, гастроэнтерологии и т.д.), окружающая среда и здоровье, а также другие важнейшие вопросы. Подробности на сайте www.urcn-perm.narod.ru

12-14 мая 2006 года Стамбул (Турция)

XX Международный студенческий медицинский научный конгресс

www.obak.org E-mail: info@obak.org

18-20 мая 2006 года Краков (Польша)

Второй конгресс европейской ассоциации эндокринных хирургов

www.eses.krakow.pl E-mail: eses@medizin.uni-hall.de

28 мая-1 июня 2006 года Сеул (Корея)

XI конгресс Всемирной Федерации ультразвука в медицине и биологии

www.wfumb2006.com E-mail: info@wfumb2006.com

29 мая-2 июня 2006 года Судак (Украина)

XI съезд онкологов Украины

Адрес оргкомитета: (044) 257-10-61, (044) 259-01-68. т/факс: (044) 259-01-82, (044) 259-02-73
www.onco-society.kiev.ua E-mail: ioamsu@ukr.net

11-15 июня 2006 года Тампере (Финляндия)

XXI Конгресс Европейского ринологического общества и XXV ISIAN

тел: +358 3 247 41 81. т/факс: +358 3 247 43 66.
www.ers2006isian.com

27 июня-1 июля 2006 года Прага (Чехия)

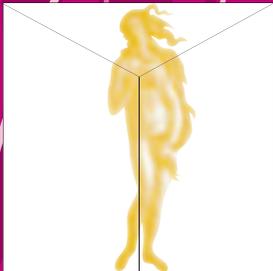
III Всемирный конгресс по опухолям головы и шеи

Организатор : IFHNOS - International Federation of Head & Neck Oncological Societies
Международная федерация обществ по изучению опухолей головы и шеи.
infhnos2006.org

8 июля-15 июля 2006 года Вашингтон (США)

XIX Всемирный противораковый конгресс, XIII Всемирная конференция «Табак или здоровье»

тел. : +4044175998. факс : +404-728-0133
www.worldcancercongress.org E-mail: secretariat2006@cancer.org



МОСКВА
Выставочный центр
«Крокус Экспо»
23 - 26 мая

МЕДИЦИНА 2006

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

Итоги Европейской конференции «3-d EC “ Perspectives in Gynecologic Oncology»

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

больные (n=13), с противопоказаниями – 16%, доцетаксел – 13%, гемцитабин – 8%.

В январе 2006 года в Ницце состоялась третья Европейская конференция “Перспективы в онкогинекологии». Ее инициаторами выступили ESMO, IGCS, EGO. Были обсуждены результаты наиболее интересные исследования, выполненные в течение последних двух лет. Несколько заседаний были построены в виде дискуссий по проблемным вопросам онкогинекологии с разработкой рекомендаций, основанных на результатах современных научных исследований.

Бесспорным фактом этиопатогенеза рака шейки матки (РШМ) в настоящее время считается выявление вирусов высокого онкогенного типа папилломы человека 16,18 типов (HPV-инфекции). В этой связи профессор Стенли Кайе из Глазго еще раз подчеркнул необходимость углубленного клинического изучения современных вакцин, а также необходимость обязательного проведения противовирусной терапии в комплексе со всеми стандартными лечебными мероприятиями преинвазивного и инвазивного РШМ.

Основная дискуссия развернулась по вопросу приоритетного начала лечения РШМ FIGO IB2 и IIab: «Хирургия или первичная химио-лучевая терапия?». Д-р Раймонд Винтер определил возможности хирургического метода, представив результаты рандомизированного исследования, в котором 104 пациенткам с РШМ (n=34(IIb2) и n=70(IIab)) на первом этапе была выполнена операция Вертгейма с парааортальной лимфаденэктомией (1 группа). В контрольную группу вошли больные с проведением двух курсов химиотерапии (цисплатин 70-100 мг/м² и блеомицин 40 мг/м² 1 раз в 21-28 дней) с последующей лучевой терапией, а также

ми к химиотерапии препаратами платины, получавшие только сочетанную лучевую терапию в СОД 50 ГР (2 группа). Метастазы в подвздошных или парааортальных лимфоузлах были обнаружены у 55,9% пациенток 1 группы. Анализ безрецидивной 5-летней выживаемости достоверно не имел различий в группах: Ib2 - 73,4% и IIab - 72%. Следовательно, начинать лечение в этих случаях целесообразно с выполнения радикальной операции. Совершенно другого мнения придерживался Д-р Кристьян Хайе-Медер, убедительно считающий необходимость обязательного включения в план лечения предварительной неoadъювантной химиолучевой терапии. В результате консенсуса было рекомендовано больным РШМ Ib2 и II ab начинать лечение с химиолучевой терапии, а при наличии противопоказаний для платиновой химиотерапии - проводить сочетанную лучевую терапию в СОД 65-70 гр.

Выступление Д-ра Мартина Горе из Лондона определило роль химиотерапии при лечении рецидивов РШМ. История развития химиотерапии этой проблемы относится к концу 80-х годов с появлением в лечебном арсенале онкологов препаратов платины и применением их в разовой дозе 50-70 мг/м². Непосредственные результаты лечения рецидивов РШМ пока остаются неутешительными – от 18 до 25%, безрецидивная выживаемость – 3,2-4,6 месяца, общая выживаемость – 6,2-9,3 месяцев (сводные данные Bonomi 1985, Thigpen 1989, Omura 1997, Vermoken 2001). Современные препараты в качестве монокимиотерапии показали сравнительно невысокие непосредственные результаты: паклитаксел – 19%, навельбин – 18%, иринотекан – 17%, топотекан

Комбинированная терапия цисплатин с паклитакселом улучшили результаты лечения: в 31-42% наблюдений (Bioss 2002, Vermoken 2001, Kumar 1998); цисплатин с гемцитабином в 30-50% (Brever 2005, Gonzalez 2001, Mauionis 2000), а комбинация цисплатина с винорельбином в 30-65% клинических случаях были эффективны (Goedhals 2005, Morris 2004). Д-р Мартин Гор, выразил сожаление в том, что пока мы не имеем результатов протокола GOG 204, которые определили бы преимущество применяемых лечебных схем: цисплатин + паклитаксел, цисплатин + гемцитабин, цисплатин + винорельбин, цисплатин + иринотекан, но уже понятно – химиотерапия рецидивов РШМ – это паллиативное лечение, частично улучшающее качество жизни и продлевающее жизнь 50% больных. Стандартов химиотерапии на сегодняшний день нет, режимы лечения должны быть комбинированными и включать препараты цисплатин/карбоплатин в любой из изучаемых комбинаций (GOG 204).

РАК ВУЛЬВЫ

Заседание, посвященное лечению рака вульвы (РВ), проводил Д-р Ате ван дер Зи из Нидерландов. Применение химиотерапии сегодня считается приоритетным во всех онкогинекологических клиниках при планировании лечения неоперабельных стадий рака вульвы. Хотя в этом вопросе нет единых стандартов, а перспективные исследования только начинают проводиться, применение схем с препаратами платины и таксаны, совершенствование лучевой терапии при распространенных процессах определено как наиболее перспективное. У больных пожилого и старческого воз-

раста с широким внедрением в клиническую практику сопутствующей поддерживающей терапии стало возможным проведение химиолучевого лечения.

РАК ТЕЛА МАТКИ

Неоспоримым фактом является значительный прогресс, достигнутый в лечении ранних стадий рака тела матки (РТМ). Однако даже самые современные высокоэффективные препараты пока не позволяют существенно изменить продолжительность жизни больных с диссеминированными формами заболевания. В сообщении Д-ра Игнасе Верготте выделены основные факторы прогноза, которыми стоит руководствоваться в назначении больным дополнительного адъювантного лечения. Приведя результаты нескольких крупных исследований, автор подчеркнул, что гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, плоидность, степень инвазии в миометрий, возраст больной, стадия заболевания, наличие или отсутствие метастазов в лимфатические узлы, молекулярные маркеры (P53, Vcl 2, HER2/new, эпидермальный и сосудистые факторы роста), факт курения (новый фактор прогноза) являются основными достоверными факторами прогноза течения РТМ. Результаты рандомизированных исследований NCI (2004г.) и ESGO (2005 г.) определили факт наличия или отсутствия метастазов в лимфатических узлах как один из важнейших факторов прогноза, который оправдывает выполнение лимфаденэктомии, и делает ее стандартной для больных РТМ. Исследование NCI, основанное на клинических наблюдениях за 9185 больными РТМ I/IIa стадий с выполнением тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, показало, что опухоли с низкой степенью дифференцировки значительно чаще метастазируют в лимфатические узлы (40%) по сравнению с опухолями с умеренной дифференцировкой (27%). По наблюдениям ESGO (Kitchener, 2005г.) за 1408 больными РТМ, разделенными на 2 группы (704 больных в каждой) установлено, что следует рационально выбирать оперативную тактику, основываясь на объективных статистических критериях. В первую группу вошли больные с выполнением тазовой и парааортальной лимфаденэктомией, во вторую – пациентки с простой пан-

гистэрэктомией. Распределение по степени дифференцировки опухоли составило: низкодифференцированные – 19%, умереннодифференцированные – 47%, высокодифференцированные – 34%, соответственно в обеих группах. Общая пятилетняя выживаемость составила 90%, специфическая выживаемость – 94%, безрецидивная – 88%. Причем в группе, где производилась лимфаденэктомия и адъювантная лучевая терапия, результаты лечения были улучшены на 10%.

По основным дискуссионным вопросам о необходимости радикального лечения пациенток с промежуточным риском рецидивирования выступали Д-р Джин-Клауде Хориот из Франции и Д-р Марк Бейкеланд из Норвегии. К пациентам с промежуточным риском рецидивирования, по их наблюдениям, следует отнести больных Ib, Ic и IIa стадий, при степени дифференцировки G1, G2 включаются Ia,b,c, IIa стадии, а при дифференцировке G3 – только Ia,b стадии. Риск возникновения рецидивов или отдаленных метастазов в группе с “промежуточным” риском составляет 48% (Mariani 2004). В этом случае бесспорным является выполнение тазово-подвздошной лимфаденэктомии, что позволяет не только удалить метастазы, но и определить основной фактор прогноза заболевания – наличие метастазов в лимфатических узлах, провести адекватное стадирование распространения опухолевого процесса и рационально выбрать адъювантный режим цитостатического воздействия (лучевая терапия, химиотерапия). Д-р Джин-Клауде Хориот предложил сформировать группу больных с промежуточным риском иначе – стадия Ib- G3, Ic – G1,2. Он считает, что больные с Ia стадией и дифференцировкой G1,2 должны входить в группу с низким риском рецидивирования опухоли и не нуждаются в адъювантном лечении, а больным с IIa и Ic (G3), особенно в возрасте более 60 лет, рекомендовано проведение плановой лучевой терапии. Это разделение основано на данных протокола PORTEC 2.

Однако, изучив все особенности клинических наблюдений авторов, результатом соглашения явилось: в группе с промежуточным риском рецидивирования следует отнести Ia стадию (опухоль с низкой степенью дифференцировки), возможно Ib с G1,2 (старше 60 лет), также в группе промежуточно-

го риска закрепились стадия IIa-G1,2. Этим группам больных следует в адъювантной терапии планировать дополнительное лечение.

В настоящее время выделена особая гистологическая форма РТМ – серозно-папиллярный эндометриальный рак. Пациентки с такой формой рака относятся к группе высокого риска рецидивирования и нуждаются в адъювантной химиотерапии (Д-р Франциско Одицино из Италии). Ретроспективный мультицентровой анализ показал необходимость альтернативной терапии с системным применением препаратов платины в адъювантном режиме. Для разработки схем лечения потребуются кооперированные клинические исследования.

РАК ЯИЧНИКОВ

Роли молекулярных маркеров, в определении прогноза заболевания при раке яичников (РЯ), была посвящена лекция Д-ра Джакоба Дюпонта из США. Из большинства факторов выделены 5 основных групп: опухолевый фактор (стадия и гистологический тип); хирургический фактор (степень циторедукции опухоли); факторы, определяемые в сыворотке крови (маркеры CA-125 и YKL-40, VEGF – может определяться в сыворотке и асцитической жидкости); молекулярные факторы (VEGF, EGFR, p53, MUC 16, MUC 1, Her2/new, NYESO1, Mage3, WT1, FBP); иммунологические факторы (опухоль, инфильтрирующие лимфоциты – TIL).

Основные дискуссии по проблеме лечения больных раком яичников развернулись по двум вопросам: необходима ли лимфаденэктомия в стандартной хирургической тактике РЯ и целесообразно ли проведение внутрибрюшинной химиотерапии при РЯ. По первому вопросу в дебатах выступали Д-р Андре Дю Боис из Германии и Д-р Сиан Кехой из Великобритании. В пользу лимфаденэктомии были выдвинуты следующие аргументы (Д-р Андре Дю Боис): при ранних стадиях РЯ метастазы в парааортальные лимфатические узлы (л/у) обнаруживаются у 11-23% больных, в подвздошные л/у – у 8% больных. Частота поражения парааортальных л/у при рецидивах РЯ (РРЯ) составляет 50 – 65% больных. Протокол AGO-OVAR OP.3 при распространенных стадиях РЯ показал преимущество в безрецидивной выживаемости для больных, которым выполнялась лимфаденэктомия



при визуальном отсутствии остаточной опухоли в брюшной полости. Шотландское кооперированное рандомизированное исследование, включившее наблюдения за 1077 больными РЯ, также показало целесообразность лимфаденэктомии при полной циторедукции опухоли в брюшной полости. Недостатком этих наблюдений может быть их ретроспективность и существенные различия хирургической техники в Англии и других странах (выживаемость пациентов после лимфаденэктомии в Англии оказалась достоверно выше).

Против выполнения лимфоденэктомии использовались не менее весомые факты – больные с распространенным РЯ обычно имеют плохой функциональный статус, операция с лимфаденэктомией обычно сопряжена с высокой травматичностью и обширностью операционного поля. Проспективные научные исследования, убедительно доказавшие преимущество в пятилетней выживаемости, в настоящий момент отсутствуют. Реальный эффект от лимфаденэктомии при I стадии (100 больных) составил: 5-летняя выживаемость – 70%. Для больных РРЯ (n=100) – 5-летняя выживаемость (30%) совершенно не зависела от выполненной лимфаденэктомии. В результате дискуссии было рекомендовано проведение парааортальной и тазовой лимфаденэктомии при начальных стадиях РЯ (I-IIA) для правильного стадирования забо-

левания и лучшего прогноза у больных с высоким функциональным статусом. При диссеминированном РЯ данный оперативный объем показан для больных, оперированных без остаточной опухоли в брюшной полости, с целью улучшения безрецидивной выживаемости (исследования SCOTROC and AGO-OVAR).

Дебаты о роли внутрибрюшинной химиотерапии развернулись между Д-ром Робертом Озолсом из США и Питером Харпером из Германии. Неоспоримы рациональные составляющие внутрибрюшинной химиотерапии: возможность прямого проникновения лекарственных препаратов непосредственно в опухоль, особенно если имеется большая площадь остаточной опухоли (мелкая диссеминация по брюшине); возможность увеличить дозы препаратов и снизить системные побочные проявления; увеличить безрецидивную выживаемость (Markman JNCCN 2004;2, 54a). Контр-аргументами для внутрибрюшинного введения явились: низкое воздействие на забрюшинную опухоль, печень, плевру, лимфатические узлы, которые поражаются у больных РЯ до 60%; при внутрибрюшинном введении может возникнуть боль, присоединиться инфекция, часто нарушается функция кишечника, что снижает качество жизни больной; ограниченные проникающие способности препаратов в опухоль – только

2-3 миллиметра (экспериментальные данные). Основные клинические исследования представлены в таблице 1.

Однако внутрибрюшинная химиотерапия не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты лечения, а учитывая сложность введения и снижения качества жизни больных, этот метод лечения может быть рекомендован к применению у ограниченного числа больных РРЯ с неблагоприятными факторами прогноза, например, у больных с муцинозным раком яичников внутрибрюшинно лучше вводить цисплатин, карбоплатин и паклитаксел (Ozols: JNCCN 2004: 2:555).

Принципам лечения больных рецидивами РЯ посвящены доклады Д-ра Стенли Кайе и Д-ра Брайдей Монка. Д-р Б. Монк представил предварительные результаты клинических исследований применения таргентных препаратов. Исследования, находящиеся на этапах завершения (II – III фаза), обсуждались более подробно.

Так например, применение GOG 170-D: бевацизумаб при рецидивах РЯ (вторая и третья линия химиотерапии РЯ, N=62) выявило: общий эффект составил 73% (включая стабилизацию заболевания - 55% наблюдений), медиана сохранения эффекта – 10,3 месяца, токсичность 3-й или 4-й степени – гастроинтестинальная – 6%, кардиоваскулярная – 10%, тромбоз вен – 3%, гипертензия – 6%, боли и дискомфорт в животе – 5% больных (Monk B. et.al.).

Исследования ICON 7 и GOG 218, изучающие активность бевацизумаба в 1- линии терапии РРЯ в комбинации карбоплатином и паклитакселем, с октября 2005 года приостановлены, т.к. признан высокий риск (4,8%) лекарственной перфорации кишки у больных РРЯ, применяющих бевацизумаб. Д-р Стенли Кайе из Лондона представил практические рекомендации для правильного лечения больных рецидивами РЯ. Основным фактором, определяющим тактику лечения для данной категории пациенток, следует считать время возникновения рецидива заболевания и степень чувствительности к первой линии терапии (рисунок 1). Д-р Кайе определил тактические подходы для ведения рефрактерного и резистентного рака яичников. II фаза клинических исследований определила общий лечебный ответ: для платиновых аналогов (ZD473) – 8%, эпотилон В – 24%, ан-

Таблица 1. Сопоставление эффективности системной и внутрибрюшинной химиотерапии у больных распространенным раком яичников

Исследование	Лечение	Результаты
GOG104: SWOG 8501 (Alberty)	1 группа: цисплатин внутрибрюшинно 100мг/м ² + циклофосфан 600 мг/м ² в/в 2 группа: цисплатин в/в 100мг/м ² + циклофосфан 600 мг/м ² в/в	увеличение безрецидивной выживаемости на 8 месяцев при внутрибрюшинном введении цисплатина
GOG 114 (Markman: J Clin Oncol 2003: 21:2460) больные РЯ II-IV стадий	1 группа – 2 курса в/в карбоплатин АUC 9, затем 6 курсов внутрибрюшинно цисплатин 100мг/м ² и в/в паклитаксел 135 мг/м ² 2-я группа – 6 курсов цисплатин 75 мг/м ² в/в и паклитаксел 135мг/м ² -24 часовая в/в инфузия	незначительное превосходство по безрецидивной и общей выживаемости в группе с внутрибрюшинным введением цисплатина, но по токсичности и качеству жизни больных группа была значительно хуже
GOG172 (Armstrong Proc Am Soc Clin Oncol 2002: 21: 201 a)	1 группа – паклитаксел в/в 135 мг/м ² – 24 часа – 1-й день, цисплатин 100мг/м ² внутривентриально – 2-й день и 3- день внутривентриально паклитаксел 60мг/м ² 2 группа – 135 мг/м ² в/в – 24 часа + цисплатин 75мг/м ² в/в.	снижение риска рецидивов на 28%, 66,9 месяцев – медиана общей выживаемости для внутривентриального введения и 49,5 месяцев для в/в
EORTS 55875 (Piccart) включены больные РРЯ с клинической ремиссией после стандартного лечения паклитаксел 175 мг/м ² и карбоплатин АUC 5	1 группа – 4 курса в/в внутривентриально цисплатин 75мг/м ² контроль – наблюдение	нет различия не по безрецидивной, ни по общей выживаемости

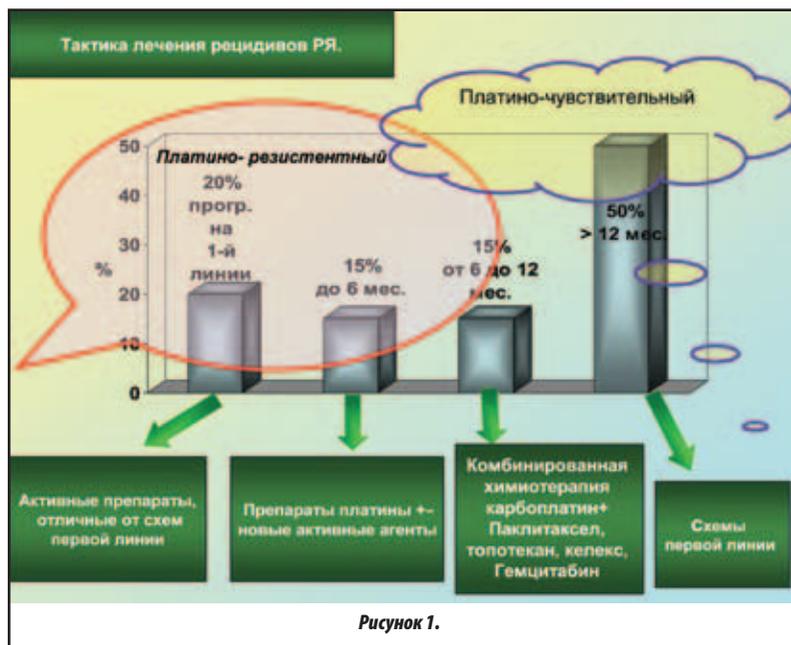


Рисунок 1.

тиметаболиты (капецитабин) – 20%, ET 743 – 10%, группа глутатиона (TLK 286) – 13%. Для группы пациенток с платино-резистентными формами РЯ комбинация карбоплатина АUC 4 и паклитаксела 90мг/м² в еженедельном режиме показала эффективность у 39% больных (полных ремиссий – 7%) с медианой сохранения эффекта – 8 месяцев, медиана общей выживаемости – 12 месяцев (van der Burg, ASCO 2004). Больные платино-чувствительным РЯ, возникновение рецидива заболевания у которых наблюдалось свыше 6 месяцев от окончания первой линии терапии, были объединены в два больших протокола ICON 4 (n=804, рандомизация: группа 1 – карбоплатин vs, группа 2 – карбоплатин + паклитаксел) и OVAR 2,5 (n=356, рандомизация: группа 1 карбоплатин vs, группа 2 – карбоплатин + гемцитабин). Результаты ICON 4 показали, что применение карбоплатина, в качестве цитостатического агента, существенно не отличается от комбинации его с паклитакселом для платино – чувствительных рецидивов РЯ, особенно при сроках рецидива свыше 12 месяцев: медиана выживаемости 29 vs 24 месяцев, 2-летняя выживаемость – 57% vs 50%. Исследование OVAR 2.5 определило преимущество комбинации карбоплатина с гемцитабином, перед введением одного карбоплатина по общему ответу – 47,2% vs 30,9% и по безрецидивной выживаемости

– 5,8 vs 8,6 месяцев (медиана общей выживаемости существенно не отличалась в обеих группах – 18 vs 17,3 месяца). Выявленные преимущества лечебной схемы не зависят от срока возникновения рецидива и сохраняются для больных с РРЯ от 6 до 12 месяцев и свыше 12 месяцев. Нерандомизированное исследование GINECO (липосомальный доксорубин 30 мг/м²+ карбоплатин АUC 5) включило наблюдения за 104 больными РРЯ от 6 месяцев. По материалам предварительных результатов определена общая эффективность схемы – 63% (полные ремиссии – 38%), медиана безрецидивной выживаемости – 9,4 месяца, медиана общей выживаемости – 32 месяца. Исследование CALIPSO (липосомальный доксорубин 30 мг/м²+ карбоплатин АUC 5 vs паклитаксел 175 мг/м²+ карбоплатин АUC 5) проводится с участием 800 больных РРЯ от 6 месяцев. Исследование продолжается.

Таким образом, для больных с РРЯ до 6 месяцев рекомендуется применять еженедельные платиновые режимы, сочетая их с другими активными препаратами. Для пациенток РРЯ от 6 месяцев показана комбинированная химиотерапия с включением карбоплатина с гемцитабином, паклитакселом, липосомальный доксорубином, топотеканом.

Одной из актуальных проблем онкогинекологии считается определе-

ние лечебной тактики больных с **пограничными опухолями яичников (ПОЯ)** (Д-р Джалид Сехойли из Германии). Основная терапия при этой патологии у женщин репродуктивного возраста направлена на сохранение фертильной функции. Химиотерапия при начальных стадиях ПОЯ не целесообразна, при III-IV стадиях ПОЯ применение препаратов цисплатина + циклофосфана существенно не влияют на отдаленные результаты лечения. Исследование применения схем с использованием таксанов для этой категории пациенток находятся в настоящее время в процессе анализа. По предварительным результатам схемы с таксанами более эффективны и позволяют контролировать течение заболевания у больных с неоперабельными формами ПОЯ в 50% наблюдений. Метаанализ 23 исследований показал медиану выживаемости для больных ПОЯ – 89 месяцев, а при III стадии – 46 месяцев. Основными факторами прогноза исхода течения ПОЯ: стадия, возраст, размеры остаточной опухоли после операции. Поражение лимфатических узлов при ПОЯ встречается у 21-27 % больных, поэтому вопрос о необходимости лимфаденэктомии продолжает оставаться дискуссионным. Хирургическое лечение больных ПОЯ обязательно, для пациенток с муцинозной цистаденомой пограничного типа должна выполняться аппендэктомия. С адьювантной целью при III-с стадиях (без остаточной опухоли) предпочтительнее проведение лучевой терапии брюшной полости.

Таким образом, современные научные тенденции в онкогинекологии объединяют в себе основные проблемные направления и определяют многообразие вариантов лечения и использование новых препаратов. Выбор того или иного метода зависит от комплекса субъективных и объективных факторов, в том числе от локализации метастазов, длительности безрецидивного периода после первичного лечения, предшествующей адьювантной терапии, состояния и возраста больной и отношения ее к предлагаемому лечению. Адекватно проведенное определение распространенности опухолевого процесса помогает сделать наиболее рациональный выбор лечебного подхода.

Л.З. ВЕЛЬШЕР
З.Р. ГАБУНИЯ
Т.И. ГРИШИНА
А.Б. GERMANOV
Л.И. КОРОБКОВА
Д.А. ПЛАТОНОВ
Ю.Ю. ГОРЧАК
В.М. АРГУН
Д.О. ЩЕПЕЛЯЕВ
Г.П. ГЕНС

МГМСУ, НУЗ ЦКБ №2
им. Н.А. Семашко
ОАО «РЖД», Москва

Клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулятора галавит у больных немелкоклеточным раком

акопленные многочисленные данные чешский (2). В настоящее время основной ющим действием. С 1997 года препа-

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой опухоли и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется 1,04 млн. новых случаев рака легкого, из них 58% приходится на развитые страны (7).

Н свидетельствуют о том, что одним из важных факторов, определяющих высокий риск развития рака легкого, является иммуносупрессия (5).

Немелкоклеточный рак легкого представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую в основном плоскоклеточный рак (70-75%), аденокарциному (20-25%) различной дифференцировки и другие редкие формы рака. Они объединены в одну группу немелкоклеточного рака по органному принципу и близким отдаленным результатам. Единственным радикальным методом лечения немелкоклеточного рака легкого остается хирурги-

контингент больных, подвергающихся хирургическому лечению – это больные с II-III стадией опухолевого процесса. При проведении хирургического лечения у больных немелкоклеточным раком легкого одним из осложнений является пневмония, которая чаще встречается у пациентов старше 60 лет (8,4%) по сравнению с возрастной группой моложе 60 лет (1,6%). Летальность при этом осложнении по различным литературным данным составляет до 66,7%.

Оперативное вмешательство и развивающиеся в послеоперационном периоде осложнения приводят к значительной иммуносупрессии. Целью данной работы явилось исследование клинико-иммунологической эффективности применения иммуномодулятора Галавит у больных немелкоклеточным раком легкого II-III стадии в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Препарат Галавит представляет собой производное аминоталгидразида, он обладает выраженным противовоспалительным и иммуномодулиру-

рат разрешен к клиническому применению приказом МЗ РФ (3). Курсовая доза Галавита составляет 2000 мг (8). Дизайн исследования: препарат применяем в дозе 100 мг внутримышечно в течение 3-х дней до хирургического вмешательства, включая день операции, в течение 2-х дней после операции и далее каждые 3 дня до 51-х суток после операции (таблица 1).

Больные были обследованы рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым методом. В исследование был включен 61 пациент, находившийся на лечении в хирургическом торакальном отделении НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в период с 2000 по 2004 гг. Диагноз «плоскоклеточный рак легкого» был верифицирован до оперативного лечения. Рандомизация больных осуществлялась путем распределения в основную группу (Галавит) и группу сравнения (плацебо) по четным и нечетным годам рождения пациентов, отобранных для исследования.

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса хирургическое лечение производилось в различных объемах (таблица 3), однако частота применения разных видов операций в сравниваемых группах практически не различалась.

Иммунный статус пациентов в обеих группах оценивался до оперативного лечения, на 1-е и 51-е сутки после операции. Сравнительному анализу подвергались абсолютное и относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR-лимфоцитов,

Таблица 1.

Препарат	День введения																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Галавит или плацебо	•	•	•	•	•			•			•			•			•
	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Галавит или плацебо			•			•			•			•			•		
	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51
Галавит или плацебо	•			•				•			•			•			•

• - день операции; • - день введения Галавита или плацебо.

а также содержание IgA, IgM, IgG-иммуноглобулинов (6,1).

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном анализе результатов иммунологического исследования у всех пациентов непосредственно перед началом лечения выявляли значительное снижение относительно содержания CD3, CD4, CD8, CD20 – лимфоцитов, CD16 клеток и HLA-DR – лимфоцитов.

У пациентов группы сравнения, получавших плацебо, непосредственно перед операцией абсолютное содержание лимфоцитов составило 2100 ± 180 кл./мкл крови. Относительное содержание CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, HLA-DR лимфоцитов в крови представлены в таблице 4.

В первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов второй группы, получавших плацебо, как и первой группе, получающей Галавит, наблюдали увеличение дефицита относительного содержания HLA-DR и CD20, CD4 лимфоцитов. При сравнении полученных данных с показателями иммунограмм, полученных на 51-е сутки после хирургического лечения, достоверных различий средних величин значений абсолютного и относительного содержания субпопуляций лимфоцитов у больных данной группы по сравнению с результатами первых суток выявлено не было, что отражено в представленных данных таблицы 4. При проведении индивидуального анализа результатов больных отмечена нормализация показателей лишь у части больных данной группы: CD3 у 6 больных (20%); CD4 у 9 больных (30%); CD8 у 9 больных (30%); CD16 у 7 больных (23,3%); CD20 у 11 больных (36,6%); HLA-DR у 18 больных (60%).

При анализе содержания сывороточных иммуноглобулинов до операции у пациентов второй группы, получавших плацебо, так же, как и в первой группе, получавшей Галавит, отмечено значительное увеличение IgA, незначительное увеличение IgG и снижение IgM по отношению к норме (таблица 5).

При анализе изменения содержания сывороточных иммуноглобулинов в первые сутки после оперативного вмешательства достоверных различий выявлено не было по сравнению с пред-

ыдущим наблюдением в данной группе пациентов.

На 51-е сутки после хирургического лечения отмечено достоверное снижение среднегрупповых показателей IgA до 243 ± 12 ($p < 0,05$), содержание же IgM по сравнению с предыдущей иммунограммой, равно как и содержание IgG, достоверно не изменилось. Однако у небольшого числа пациентов отмечена нормализация показателей: IgA – у 3-х больных (10%); IgM – у 6 больных (20%); IgG – у 18 больных (60%).

В первой группе пациентов, получавших Галавит непосредственно перед операцией, абсолютное содержание лимфоцитов в среднем составило 2400 ± 190 кл./мкл крови, что не отличалось от средних значений показателей больных группы сравнения. Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов представлено в таблице 6.

На первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов первой группы, получавших Галавит, наблюдали отсутствие существенных изменений в соотношении фенотипов клеток по сравнению с исходными данными.

При последующем исследовании иммунного статуса, на 51-е сутки после оперативного вмешательства, были выявлены существенные изменения. Так, зарегистрировано значительное увеличение относительного и абсолютного содержания NK-клеток (CD16)

Таблица 2.			
1-я группа (Галавит)		2-я группа (плацебо)	
Общее количество пациентов	31	Общее количество пациентов	30
Мужчин	26	Мужчин	25
Женщин	5	Женщин	5
Средний возраст	61,3±2,7	Средний возраст	59,8±3,1

Таблица 3.			
1-я группа (Галавит)		2-я группа (плацебо)	
Общее количество пациентов	31	Общее количество пациентов	30
Пулumonэктомия	21	Пулumonэктомия	18
Билобэктомия	10	Билобэктомия	12

и нормализация других субпопуляций лимфоцитов в среднем по группе (таблица 6). При этом нормализация показателей отмечена у большинства больных данной группы: CD3 – у 28 больных (90,3%); CD4 – у 25 больных (80,6%); CD8 – у 17 больных (54,8%); CD16 – у 14 больных (45,2%); CD20 – у 19 больных (61,3%); HLA-DR – у 20 больных (64,5%).

При оценке уровня сывороточных иммуноглобулинов до операции у пациентов первой группы при применении Галавита выявлено увеличение содержания IgA, содержание же IgM и IgG было снижено (таблица 7). На первые сутки после хирургического вмешательства у пациентов первой группы больных, получавших Га-

CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR	
Норма	60-75	35-46	25-30	10-20	5-15	7-15
До лечения	51,3±3,7	40,8±3,4	14,1±3,8	5,4±3,6	2,8±3,7	5,2±3,5
1-й день после операции	50,5±4,0	39,9±4,0	12,3±4,1	5,2±3,5	2,9±3,8	4,8±4,0
51-й день после операции	55,6±3,8	32,1±3,5	14,5±3,9	8,2±3,7	4,1±4,0	8,1±3,5
* – ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения						

	IgA	IgM	IgG
Норма	110-120	150-160	140-150
До лечения	351±11	130±13	152±15
1-й день после операции	326±9	115±12	159±14
51-й день после операции	243±12*	122±14	142±14
* – ($p < 0,05$) различия с результатами до лечения			

Таблица 6. Изменения субпопуляции лимфоцитов у пациентов группы, получавших Галавит, в разные сроки лечения.

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR	
Норма		60-75	35-46	25-30	10-20	5-15	7-15
До лечения		50,4±4,1	41,2±3,5	14,5±3,9	6,5±3,8	2,9±3,8	5,4±3,7
1-й день после операции		51,2±3,7	38,7±3,8	13,1±3,7	7,7±3,7	3,4±3,7	5,1±3,9
51-й день после операции		61,3±3,9*	36,7±3,8	18,7±4,0	12,3±4,0*	5,7±3,3*	10,1±3,3*

* – (p < 0,05) различия с результатами до лечения

Таблица 7. Изменения в иммунном статусе у пациентов группы, получавших Галавит, в разные сроки лечения.

	IgA	IgM	IgG
Норма	110-120	150-160	140-150
До лечения	340±12	126±14	134±12
1-й день после операции	332±10	122±13	126±11
51-й день после операции	121±12*	141±15	143±15

* – (p < 0,05) различия с результатами до лечения

Таблица 8. Сравнение частоты случаев нормализаций показателей иммунного статуса у больных обследованных групп на 51 день после операции.

	CD3	CD4	CD8	CD16	CD20	HLA-DR	IgA	IgM	IgG
2-я группа (больные, получавшие плацебо)	6 (20%)	9 (30%)	9 (30%)	7 (23,3%)	11 (36,6)	18 (60%)	3 (10%)	6 (20%)	18 (60%)
1-я группа (больные, получавшие Галавит)	28 (90,3%)	25 (80,6%)	17 (54,8%)	14 (45,2%)	19 (61,3%)	20 (64,5%)	25 (80,6%)	28 (90,3%)	26 (83,9%)

лавит, содержание IgA оставалось повышенным и составляло 332 ± 10, содержание IgM и IgG продолжало оставаться ниже нормы: 122 ± 13 и 126 ± 11 соответственно.

В дальнейшем, на 51-е сутки после

хирургического лечения, отмечали нормализацию содержания всех трех классов сывороточных иммуноглобулинов: IgA – у 25 больных (80,6%); IgM – у 28 больных (90,3%); IgG – у 26 больных (83,9%).

Сравнение положительных изменений показателей иммунного статуса у больных разных групп на 51-й день после операции представлены в таблице 8.

В процессе исследования отмечено, что в группе больных, получавших плацебо, пневмония, являющаяся одним из грозных осложнений хирургического лечения рака легкого, возникла в 68,9% случаев, причем её дли-

тельность в среднем составила 10-12 дней на фоне антибактериальной терапии. В группе больных, получавших Галавит, пневмония была констатирована только у 25,8% пациентов, т.е. наблюдалась в 2,5 раза реже и купировалась в среднем за 5-7 дней (в два раза реже) на фоне аналогичной антибактериальной терапии.

Большое значение в лечении рака легкого имеет длительность реабилитационного периода – время от момента оперативного вмешательства до выписки из стационара (таблица 9).

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что включение в комплексное лечение больных в послеоперационном периоде препарата Галавит позволяет достоверно (p < 0,05) сократить длительность реабилитационного периода.

Заключение

Таким образом, при использовании иммуномодулятора Галавит в комплексной терапии у больных с II-III стадией немелкоклеточного рака легкого после оперативного лечения на фоне применяемой стандартной терапии, значительно чаще наблюдается нормализация показателей клеточного и гуморального иммунитета, более чем вдвое уменьшается частота возникновения послеоперационных осложнений, что положительно влияет на течение послеоперационного и реабилитационного периодов, а следовательно и на качество жизни пациентов. 

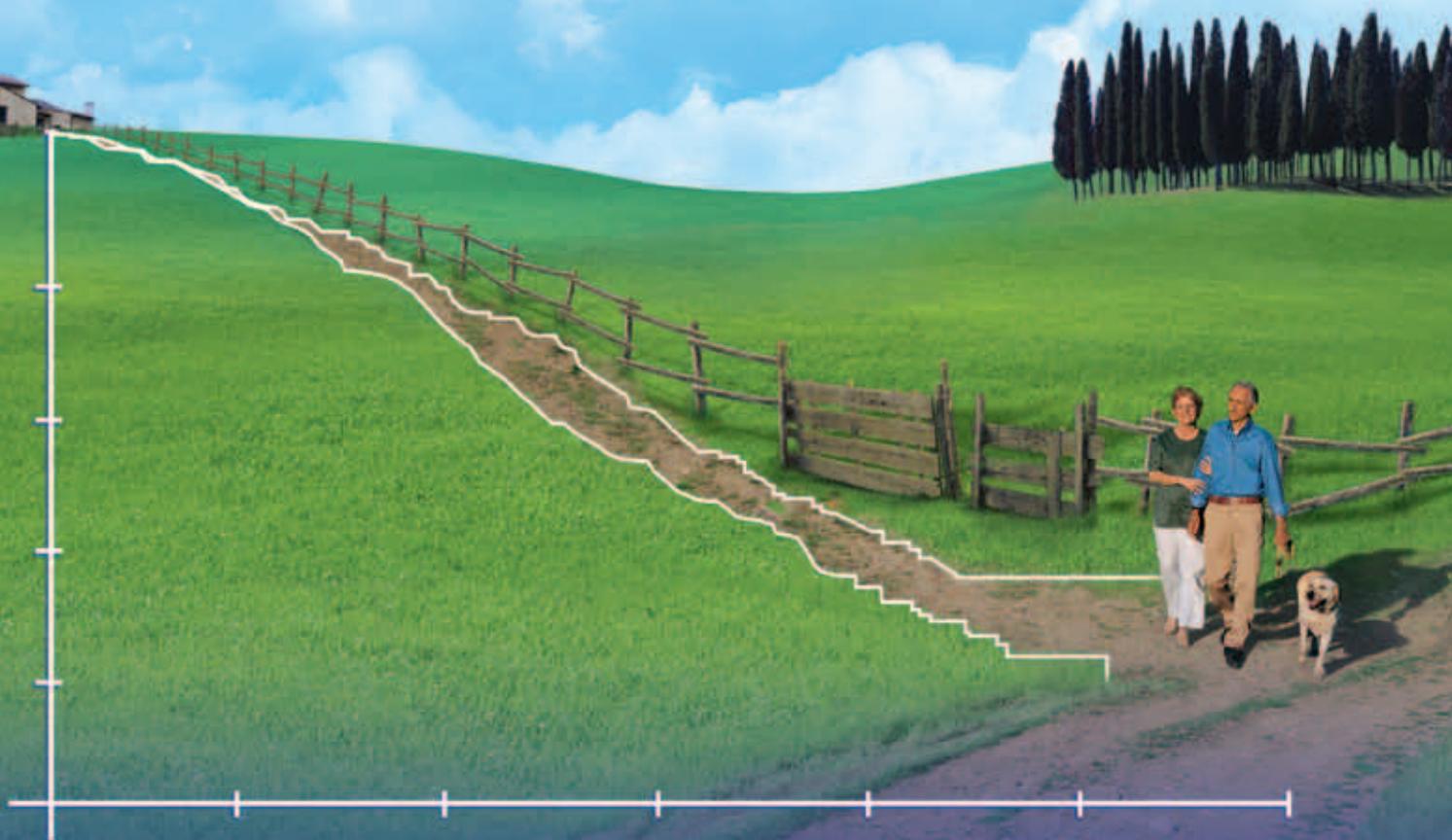
Таблица 9. Средние сроки реабилитационного периода.

Группы пациентов	Количество пациентов	Средние сроки реабилитационного периода (M±m)
1-я группа (Галавит)	31	20,7±4,1
2-я группа (плацебо)	30	28,3±3,9*

Список литературы:

1. Гришина Т.И. Клиническое значение нарушения иммунитета при хирургических вмешательствах. (Обзор литературы)//Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – №2 – С. 35-38.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е.. Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого//В кн.: Новое в терапии рака легкого под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. – Москва – 2003. – С. 41-42.
3. Добрица В.П., Бореташвили Н.М., Добрица Е.В. Современные иммуномодуляторы для клинического применения//Руководство для врачей. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 164-165.
4. Коробкова Л.И., Вельшер Л.З. и соавт. Применение Галавита в онкологии и хирургии//Материалы первой научно-практической конференции по актуальным вопросам онкологии на железнодорожном транспорте. – 2003. – С. 18-19.
5. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология//Высокие технологии в медицине. – Москва.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – С. 7-13.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах//Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т.3, С. 100-110.
7. Salvati F, Rasi G, Portalone L. Combined treatment thymosin-alpha-I and low-dose interferon-alpha in non-small cell lung cancer: phase II Trial // Anticancer Res. – 1996. – N 16(2). – P. 1001 – 1004.
8. Scientific information. Galavit. For the complementary treatment of malignant tumor, for the modulation of the immune system and for the inhibition of inflammation. – “Medisan Pharmaceuticals Ltd”. Dublin 2/ Ireland, 2003, p. 17-19. Aut.: Grishina T.I., Podkolzin A.A, Velsher L.Z., William S.L., Steven L.S., Paul K.Y.W.

Каждое мгновение жизни бесценно...



 **ТАКСОТЕР**[®]
доцетаксел
От исследований к практике

В.В. ПТУШКИН
Н.В. ЖУКОВ
С.В. МИНЕНКО
Д.М. МХЕИДЗЕ
Л.Ю. АНДРЕЕВА

РОНЦ им Н.Н.Блохина
РАМН

Роль МАБТЕРЫ в лечении рецидивов и резистентных форм В-клеточных неходжкинских лимфом

В настоящее время высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза является стандартным методом лечения больных с чувствительными рецидивами неходжкинских лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности.

По данным рандомизированных исследований, проведение высокодозной химиотерапии позволяет достичь 5-летней выживаемости у 35-51% больных с чувствительными рецидивами, что в 1,5-2 раза выше, чем при проведении стандартной химиотерапии второй линии (1). В то же время до 45-50% пациентов с рецидивом оказываются резистентными к индукционной химиотерапии, а около 40% больных, не ответивших ни на первую, ни на вторую линию химиотерапии, расцениваются как первично резистентные. Несмотря на то, что проведение химиотерапии II линии у ряда таких пациентов позволяет добиться полной ремиссии, в большинстве случаев она бывает кратковременной. Даже при использовании высокодозной химиотерапии 5-летняя выживаемость больных с первично резистентным течением или резистентными рецидивами лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности составляет лишь 10-15% (2). Более того, в группе больных, расцениваемых на момент рефрактерного рецидива как имеющих средневысокий или высокий риск (международный прогностический индекс >2), проведение высокодозной химиотерапии не улучшает выживаемость по сравнению со стандартной терапией «спасения» (3). Так же неутешительны

результаты лечения больных с лимфомами низкой степени злокачественности в 3-4 рецидиве или при резистентности к нескольким линиям терапии (4).

Попытки интенсификации режимов высокодозной химиотерапии, проведения 2-х и более высокодозных курсов увеличили частоту достижения полных ремиссий, однако это не привело к существенному улучшению отдаленных результатов лечения данной категории больных, что может быть обусловлено наличием клонов опухоли, абсолютной резистентности к химиотерапии или реинфузией жизнеспособных опухолевых клеток вместе с трансплантируемыми гемопоэтическими клетками. До последнего времени не существовало эффективного метода контроля минимальной остаточной опухоли, и большинство больных с рефрактерными неходжкинскими лимфомами рассматривались как кандидаты для проведения терапии сдерживания или симптоматического лечения.

В последние годы для лечения В-клеточных неходжкинских лимфом широко стали использоваться моноклональные антитела к антигену CD20-ритуксимаб (Мабтера). Антиген CD20 присутствует как на нормальных клетках лимфоидного ряда, начиная с пре-В и заканчивая В- лимфообластами, так и на их опухолевых эквивалентах, которыми представлены большинство В-клеточных лимфом (5). Ритуксимаб обладает отличным от химиопрепаратов механизмом действия и несравнимо низким уровнем токсичности, что теоретически позволяет рассматривать его как препарат для контроля минимальной остаточной болезни, резистентной к цитостатикам.

Как показали исследования, данный препарат способен вызывать гибель CD20+ лимфомных клеток комплимент-зависимым путем (6), при помощи антитело-зависимой цитотоксичности (7), или индуцируя апоптоз (8). В исследованиях *in vitro* ритуксимаб оказывал синергидное действие с рядом цитостатиков (доксорубин, флюдарабин, дексаметазон и т.д.) (9).

При лечении больных с В-клеточными лимфомами, экспрессирующими антиген CD20, ритуксимаб показал свою клиническую эффективность как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками. В исследовании Coiffier B. et al. монотерапия ритуксимабом позволила добиться ремиссии у 31% больных с рефрактерным или рецидивировавшим течением В-клеточных лимфом высокой и промежуточной степени злокачественности (10).

У не леченых пациентов с неходжкинскими лимфомами высокой и промежуточной степени злокачественности добавление ритуксимаба к стандартной химиотерапии по схеме CHOP позволило увеличить ее эффективность и добиться полной ремиссии у 75% больных (11).

В рандомизированном исследовании GELA LNH-98.5 у пожилых больных с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой проведение химиотерапии CHOP позволило добиться полной ремиссии у 62% больных, а использование комбинации CHOP+ритуксимаб – у 76% больных. Бессобытийная выживаемость больных, получивших комбинацию CHOP+ритуксимаб, была статистически значимо выше, чем у пациентов, получивших только CHOP (62% и 44%, соответственно). Положительное влияние ри-

туксимаба на выживаемость сохранилось и при стратификации по группам риска, согласно международному прогностическому индексу (12).

При лимфомах низкой степени злокачественности препарат также показал свою эффективность как в монотерапии (13), так и в комбинации с химиопрепаратами (14). У не леченных больных эффективность монотерапии ритуксимабом составила около 70%, хотя доля полных ремиссий и не превышала 20%. При использовании во II линии терапии препарат был эффективен у 48% больных. Ритуксимаб оказался эффективен и у пациентов, получавших этот препарат ранее. В ряде исследований была показана эффективность повторно применения ритуксимаба у пациентов, рецидивировавших после применения этого препарата. Частота и длительность ремиссии была даже несколько больше, чем при первом применении препарата (15).

Немаловажным преимуществом ритуксимаба является отсутствие у него перекрестной токсичности (особенно гематологической) с цитостатиками, используемыми при проведении как стандартной, так и высокодозной химиотерапии. Поскольку антиген CD20 не экспрессируется на стволовых клетках крови и плазмочитах, ритуксимаб не вызывает подавления гемопоэза и снижения продукции антител.

Отсутствие воздействия на гемопоэтические клетки делает ритуксимаб привлекательным для использования с целью очистки трансплантата *in vivo*. Как показали исследования, использование ритуксимаба перед сбором периферических стволовых клеток крови (ПСК) не снижает эффективность сбора, однако значительно уменьшает риск контаминации гемопоэтического материала опухолевыми клетками (16).

Ритуксимаб показал свою эффективность и у больных с рецидивами агрессивных лимфом после высокодозной химиотерапии. Выбор методов терапии у данной категории больных крайне ограничен, что обусловлено риском развития глубокой и длительной миелосупрессии даже на фоне стандартной химиотерапии II линии. Проведение лечения ритуксимабом в данной группе больных позволило при хорошей переносимости

получить 24% полных ремиссий с медианой продолжительности 10 месяцев (17).

В то же время, большинство ремиссий, достигаемых у пациентов с рефрактерными неходжкинскими лимфомами – частичные, и их продолжительность исчисляется месяцами, то есть использование данного препарата в монотерапии у данной категории больных приводит лишь к сдерживанию опухолевого роста. Учитывая наличие синергизма с цитостатическими препаратами и альтернативный механизм цитотоксичности, более перспективным представляется использование комбинации ритуксимаба с химиотерапией.

На основании этих данных мы предположили, что ритуксимаб может быть использован совместно с высокодозной химиотерапией для увеличения эффективности последней. Ритуксимаб предполагалось использовать на этапе получения ПСК (с целью очистки), перед высокодозной химиотерапией (с целью дополнительного противоопухолевого воздействия без увеличения токсичности) и в посттрансплантационном периоде (с целью контроля минимальной остаточной болезни). Для выявления эффективности и переносимости этой схемы было начато исследование по использованию Мабтеры в комбинации с высокодозной химиотерапией у больных с первично резистентным течением или рефрактерными рецидивами

V-клеточных неходжкинских лимфом, экспрессирующих CD20 антиген.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналізу были подвергнуты результаты лечения всех больных с неходжкинскими лимфомами, получавшими высокодозную химиотерапию с трансплантацией аутологичных клеток предшественников гемопоэза в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в период с января 1989 года по март 2005 года. За данный период высокодозное лечение получили 50 больных (20 женщин, 30 мужчин). На момент проведения высокодозной химиотерапии (ВХТ) средний возраст больных составил 32 года (от 16 до 58 лет).

Гистологический тип опухоли определялся на момент первичного диагноза и/или проведения ВХТ, и повторного пересмотра препаратов не проводилось. В

связи с этим гистологический тип оценивался в зависимости от существовавшей на момент оценки классификации.

Для унификации данных и дальнейшей оценки результатов больные были сгруппированы в зависимости от агрессивности опухоли.

Лимфомы низкой степени злокачественности (фолликулярная лимфома) имели 3 пациента (6%), агрессивные лимфомы (мантйноклеточная, В-клеточная крупноклеточная, периферическая Т-клеточная) – 39 (78%) больных, крайне агрессивные лимфомы (из клеток предшественников, лимфобластная, Беркитта) – 8 больных (16%). В-клеточный фенотип опухоли имели 33 пациента (66%), Т-клеточный – 10 (20%), не уточненный – 7 больных (14%).

Все больные с фолликулярной лимфомой получили ВХТ после прогрессирования заболевания на фоне нескольких линий химиотерапии. Среди 47 пациентов с агрессивными и крайне агрессивными лимфомами первично резистентное течение имели 77% (36) больных, ранний рецидив – 19% (9), второй ранний рецидив – 2% (1) больных. У одного больного с крайне неблагоприятным прогнозом (2%) ВХТ была проведена в качестве консолидации первой полной ремиссии. Не считая индукции ремиссии перед ВХТ, до высокодозного лечения больные получили в среднем 2 (от 1 до 5) линии химиотерапии. Более 2-х линий химиотерапии получили 12 больных (24%). На фоне лечения, предшествовавшего индукционной химиотерапии или ВХТ, лишь 24% больных достигали частичной или полной ремиссии, у остальных наблюдалась лишь стабилизация болезни (13%) либо ее прогрессирование (63%). Перед началом индукционной химиотерапии или ВХТ (если индукция не проводилась) у всех больных было проведено рестадирирование. На данном этапе IV стадию имели 38 больных (76%), III стадию – 9 (18%) больных, II – 3 (6%); симптомы интоксикации присутствовали у 20 больных (40%).

До ВХТ 46 (92%) больных получили реиндукцию ремиссии, под

Большинство больных с резистентными лимфомами в настоящее время рассматриваются как кандидаты для проведения терапии сдерживания.



которой понималась стандартная химиотерапия II линии, целенаправленно проводимая (входящая в план высокодозного лечения) для оценки химиочувствительности опухоли и/или циторедукции перед ВХТ. В качестве режима реиндукции у 24 (48%) больных использовалась химиотерапия по схеме dexa-VEAM (дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, алкеран), у 11 (22%) ифосфамид – содержащие режимы ICE (ифосфамид, этопозид, карбоплатин) или IVAM (ифосфамид, этопозид, цитозар, метотрексат), у 6 (12%) DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитозар), у 4 (8%) – другие режимы. У 4 больных (8%) высокодозная химиотерапия была проведена без предварительной индукционной химиотерапии.

В качестве режима ВХТ 40 больных (80%) получили схему VEAM (кармустин 300 мг/м², алкеран 140 мг/м², этопозид 800-1000 мг/м²

ту были проведены курсы VEAM и CBV, в двух других высокие дозы алкерана (140 мг/м²) и CBV. «Нестандартные» курсы высокодозной химиотерапии были проведены 4-м больным, получавшим лечение в первые годы функционирования отделения (по два курса высокими дозами мелфалана 140 мг/м² получили 2 пациента, один курс высокими дозами мелфалана – 1 больной и курс dexa-VEAM с эскалацией доз цитозара и мелфалана – 1 больной).

В качестве трансплантата костный мозг (КМ) использовался у 4 больных (8%), клетки предшественники гемопоэза из периферической крови (КПГ ПК) у 30 (60%) больных, комбинированный трансплантат (КМ+КПГ ПК) – у 16 больных (32%). Среди пациентов, получавших КПГ ПК или комбинированный трансплантат (42 больных), среднее количество трансплантированных СД

трансплантат, при сборе более 1x10⁶/кг, но менее 2x10⁶/кг вопрос о необходимости добавления к трансплантату КМ решался индивидуально. Доля больных с содержанием CD34+ клеток в трансплантате менее 1x10⁶/кг составила 19%, более 1x10⁶/кг, но менее 2x10⁶/кг – 28,6%. В посттрансплантационном периоде больные получали противoinфекционную, заместительную гемотранфузионную и поддерживающую терапию в соответствии со стандартами, принятыми в период проведения ВХТ.

С сентября 2000 года для лечения больных с В-клеточными НХЛ и крайне неблагоприятным прогнозом (резистентный рецидив, первичная резистентность) на различных этапах высокодозного лечения стала использоваться Мабтера (ритуксимаб). Суммарно препарат получили 22 пациента (на этапе индукционной химиотерапии – 9 больных, перед сбором стволовых клеток и высокодозной химиотерапией – 19 больных, после восстановления гемопоэза – 15 больных). Из 22 пациентов 9 получили Мабтеру на 2-х этапах лечения, 6 – на 3-х. Кроме того, у 6 больных, не достигших полной ремиссии после ВХТ или имевших крайне высокий риск контаминации трансплантата, после восстановления гемопоэза было проведено 1-2 курса химиотерапии по схеме DHAP (с целью эрадикации минимальной остаточной болезни). Облучение остаточной опухоли или областей исходного массивного опухолевого поражения было проведено 13 больным (26%), достигшим полной или частичной ремиссии после проведения высокодозной химиотерапии.



МАБТЕРА®

РИТУКСИМАБ

Анти-CD20 моноклональное антитело с доказанной эффективностью при В-клеточных неходжкинских лимфомах (НХЛ)

- Более чем в 3 раза увеличивает выживаемость без рецидивов и прогрессирования при агрессивных НХЛ в комбинации с СНОР¹
- Более чем в 2 раза увеличивает время до прогрессирования заболевания при индолентных НХЛ в комбинации с СVP²
- На 67% снижает риск неудачи лечения в 1-й линии терапии фолликулярных НХЛ²
- Повышает частоту общего ответа и полной ремиссии
- Обладает отличной переносимостью, не усиливая токсичности стандартных режимов химиотерапии

¹ P.Feugier et al. J Clin Oncol 2005; 23: 4117-4126

² R.Marcus et al. Blood 2005; 105: 1417-1423

и цитозар 800-1000 мг/м²). Режим CBV +/- митоксантрон (циклофосфамид 6 г/м², кармустин 350-500 мг/м², этопозид 1-1,5 г/м² + митоксантрон 50 мг/м²) был использован у 3 больных (6%), прогрессирующих на фоне индукционной химиотерапии dexa-VEAM. Второй курс высокодозной химиотерапии получили 3 (6%) больных, не ответивших полной ремиссией на первый курс ВХТ. В одном случае пациен-

34+ клеток составило 5,3x10⁶/кг (от 0,01 до 26x10⁶/кг). Учитывая крайне неблагоприятный прогноз ряда пациентов, у которых отсутствовали показания к альтернативным методам лечения (первично-прогрессирующее течение, резистентный рецидив), высокодозная химиотерапия проводилась, несмотря на малый сбор КПГ ПК. При сборе менее 1x10⁶/кг дополнительно получали КМ и использовали комбинированный

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Первичная резистентность – прогрессирование в процессе химиотерапии I линии или в течение 3-х месяцев с момента ее окончания, отсутствие полной ремиссии после завершения химиотерапии I линии +/- лучевая терапия.

Ранний рецидив – рецидив заболевания через 3-12 месяцев после достижения полной ремиссии.

Реиндукция (индукция) ремиссии – химиотерапия II линии, целенаправленно (для оценки химиочувствительности и/или с целью циторедук-



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

ции) проводимая перед ВХТ.

Общая выживаемость – выживаемость, исчисляемая методом Карпан-Мейер, от момента проведения высокодозной химиотерапии до смерти от любой причины или даты последнего наблюдения.

Безрецидивная выживаемость – выживаемость, исчисляемая методом Карпан-Мейер, у больных, достигших полной ремиссии, от момента проведения высокодозной химиотерапии до рецидива заболевания или даты последнего наблюдения.

Для сравнения кривых выживаемости использовался log-rank тест, статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Среди 46 больных, которым проводилась индукция ремиссии, в результате ее проведения полной ремиссии удалось добиться у 4 (8,7%), частичной – у 28 (60,9%), стабилизация была отмечена у 7 (15,2%) и прогрессирование – у 7 (15,2%). Непосредственно перед началом высокодозной химиотерапии (больные, получавшие и не получавшие индукцию) полная ремиссия сохранялась у 12% больных, частичная ремиссия – у 58%, стабилизация – у 14% и прогрессирование – у 16% пациентов. После проведения высокодозной химиотерапии были получены следующие результаты: полная ремиссия – 19 больных (43,2%), частичная ремиссия – 14 (31,8%), стабилизация – 4 (9,1%), прогрессирование – 7 (15,9%). У 6 больных эффект высокодозной химиотерапии не оценен в связи с ранней смертью или недостаточным временем наблюдения. После завершения всей программы лечения (дополнительная лучевая терапия, адъювантная иммунотерапия и/или химиотерапия) доля больных с полной ремиссией увеличилась до 62,5% (25 больных), частичная ремиссия сохранялась у 15% (6) больных, стабилизация – у 2 (5%) и прогрессирование – у 7 (17,5%). У 10 больных суммарный эффект не оценен по вышеперечисленным причинам.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

На момент проведения анализа (25.04.05 г.) медиана наблюдения за

живущими ($n=25$) больными составила 23 месяца (от 1 до 97 месяцев).

При данном периоде наблюдения прогнозируемая 5-летняя об-

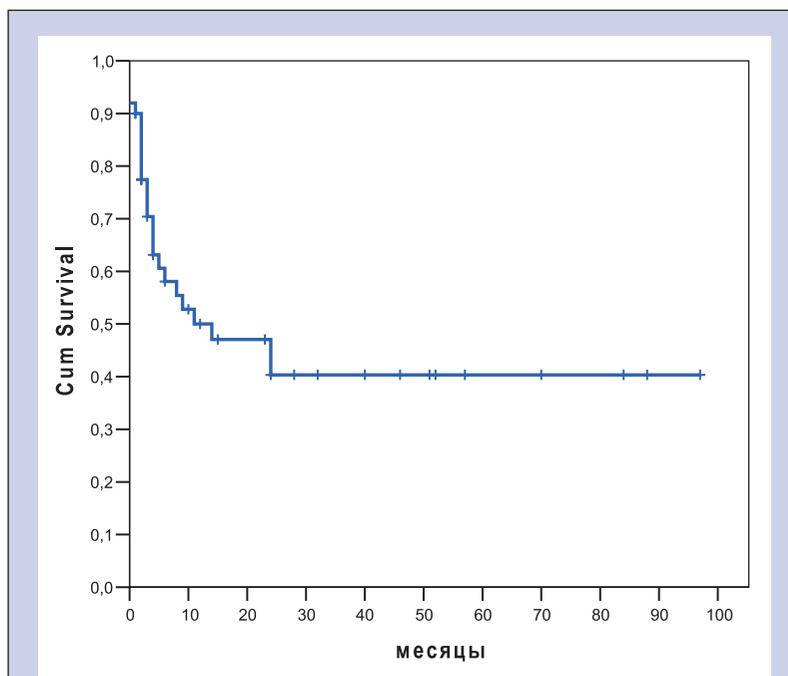


Рисунок 1. Прогнозируемая 5-летняя безрецидивная выживаемость 25 больных, достигших полной ремиссии, составила 71,7%, медиана ее не достигнута. После 15 месяцев (13 больных) наблюдения рецидивов не отмечено и достигнуто плато.

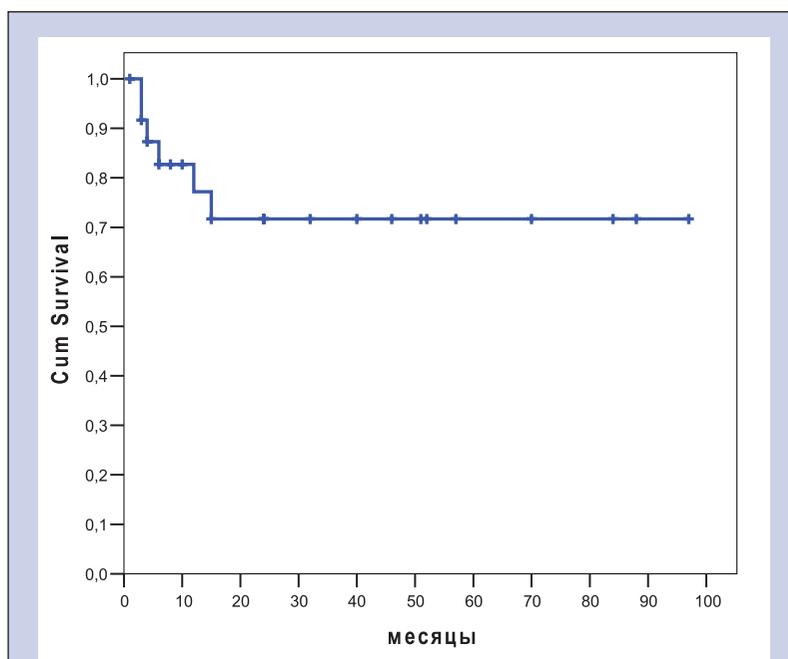


Рисунок 2. Использование Мабтеры на различных этапах лечения больных с В-клеточными лимфомами привело к статистически значимому улучшению общей выживаемости ($p=0,037$). Различие в выживаемости сохранилось и после исключения из анализа больных с индолентными лимфомами ($p=0,014$).

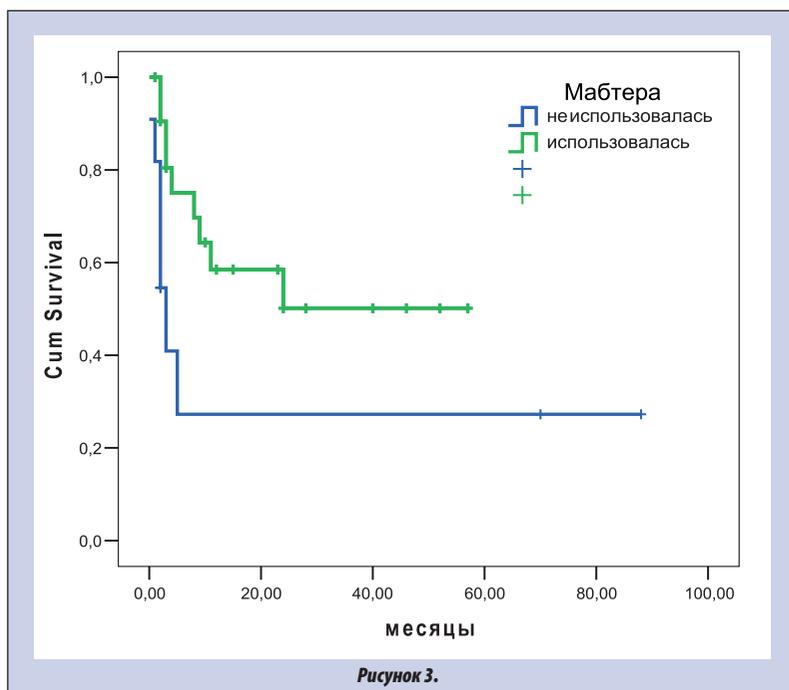


Рисунок 3.

щая выживаемость составила 40,3% (медиана 14 месяцев). После 2-х лет наблюдения (11 больных) отмечено плато в общей выживаемости.

ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Ранняя (100-дневная) токсическая смертность составила 14% (7 больных), при этом отмечена четкая тенденция к снижению токсической смертности в последние годы, что

возможно обусловлено накоплением опыта работы и увеличением трансплантационной активности. С 2001 года до момента настоящего анализа ВХТ была проведена 29 больным (9 трансплантаций в год) и ранней токсической смертности отмечено не было.

ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство больных с резистентными лимфомами в настоящее вре-

мя рассматриваются как кандидаты для проведения терапии сдерживания. Однако при проведении такого лечения пациент не имеет шансов на длительную ремиссию и, тем более, на выздоровление. К сожалению, проведение стандартной терапии II линии или высокодозной химиотерапии не приводит к существенному улучшению результатов лечения. Выбор тактики лечения обычно представляет большие трудности, так как больные с рефрактерными лимфомами обычно имеют плохое общее состояние и часто получают значительное количество курсов химиотерапии до «констатации» резистентности. Все это затрудняет проведение интенсивного лечения и тем более эскалацию доз цитостатиков в высокодозных режимах. Использование ритуксимаба совместно с высокодозной химиотерапией позволяет надеяться на улучшение результатов лечения, без существенного увеличения его токсичности. Как показало наше исследование, использование такого подхода позволяет получить длительные ремиссии даже у крайне неблагоприятной группы больных с рефрактерным течением заболевания и высоким IPI. Нам представляется целесообразным продолжение данного исследования.



Список литературы:

- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [see comments]. *N Engl J Med* 1995;333:1540.
- Philip T, Armitage JO, Spitzer G, Chauvin F, Jagannath S, Cahn JY, Colombat P, Goldstone AH, Gorin NC, Flesch M, Laporte JP, Maraninchi D, Pico J, Bosly A, Anderson C, Schots R, Biron P, Cabanillas F, Dicke K. High-dose therapy and autologous bone-marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 316:1493, 1987.
- J.-Y. Blay, F. Gomez, C. Sebban, T. Bachelot, P. Biron, C. Guglielmi, A. Hagenbeek, R. Somers, F. Chauvin, and T. Philip on behalf of the PARMA Group. The International Prognostic Index Correlates to Survival in Patients With Aggressive Lymphoma in Relapse: Analysis of the PARMA Trial. *Blood*, Vol. 92 No. 10 (November 15), 1998: pp. 3562-3568
- Gallagher CJ et al. *J Clin Oncol* 1986; 4(10) p.p.1470-1480
- Anderson KC et al Expression of human B-cell associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984; 63 : 1424-1433
- Reff ME et al Depletion of C cells in vivo by chimeric mouse human monoclonal antibody to CD 20. *Blood*; 83:435-445
- Maloney DG et al The anti-tumor effect of monoclonal anti-CD20 antibody (mAb) therapy includes direct antiproliferative activity and induction of apoptosis in CD20 positive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) cell lines. *Blood* 1996; 88 (suppl 1) 637A (Abstract 2535)
- Maloney DG et al Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* 1994; 84: 2457-2466
- Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-C2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997;12:177.
- Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927.
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2001; 19: 389-397.
- Coiffier B et al MabThera (Rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL): interim results of a randomized GELA trial. *Blood* 2000; 95 (suppl 1): Abstract 950.
- Piro LD, White CA, Grillo-Lopez AJ, et al. Extended rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) therapy for relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1999;10:619.
- Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:268.
- Davis TA et al Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3134-3135
- Buckstein et al Stem cell function and engraftment is not affected by "in vivo purging" with rituximab for autologous stem cell treatment for patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 5 (Suppl 14): 115 - 122.
- Pan D et al Clinical outcomes in patients treated with rituximab for relapse or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in post-transplant setting. *Blood* 2000; 96 (Suppl 1): Abstract 1746.



ТРАДИЦИИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ НАПРАВЛЕНИЙ



Бережно
и метко
Рош Онкология

КИТРИЛ[®]
гранисетрон

Бондронат[®]
ибандроновая кислота

Шприц-побик или шприц-ручка
роферон-α
Интерферон альфа-2a

Нейпоген[®]
филграстим Г-КСФ



Energy to make a difference

Кселода[®]
капецитабин



МАВТЕРА[®]
РИТУКСИМАБ
ВОЗРОЖДАЯ К ЖИЗНИ



АВАСТИН
(бевацизумаб)



Герцептин[®]
трастузумаб

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



«После многочисленных клинических исследований, ведущими специалистами было признано, что «золотым стандартом» в лечении рака яичников» является схема Таксол 175 мг/м² в виде 3-х часовой инфузии и Карбоплатин АUC 5-7,5 каждые 3 недели.»

Проф. Борисов В.И. «Русский медицинский журнал», том 9, №22, 2001

«В настоящее время Таксол является необходимым компонентом комбинированной химиотерапии рака яичников, предпочтительно включаемым в режим первой линии терапии, а у больных, получавших иную химиотерапию, применяемым в качестве второй линии»

*Проф. Переводчикова Н.И.
«Таксол в клинической практике»,
под ред Н.И. Переводчиковой, стр. 8, 2001*

«Таксол в комбинации с цисплатином или с карбоплатином – один из самых эффективных режимов индукционной химиотерапии у больных диссеминированным раком яичников»

*Проф. Тюляндин С.А.
«Таксол в клинической практике»,
под ред Н.И. Переводчиковой, стр. 233, 2001*



«Существуют убедительные наглядные данные третьей фазы двух крупных рандомизированных клинических испытаний, подтверждающие что паклитаксел – цисплатин – новый стандартный режим для лечения пациентов с распространенным раком яичников»

Piccart M.J.: J Natl Cancer Inst 2000; 92:699-708

«Внутривенное введение карбоплатина и паклитаксела рекомендуется как режим постоперационной химиотерапии для вновь диагностированных пациентов со II-IV стадиями эпителиального рака яичников»

Covens A.: Gynecologic Oncology 85, 71-80 (2002)

Таксол® (паклитаксел) + Карбоплатин "Золотой стандарт" в лечении рака яичников



Bristol-Myers Squibb Company

Бристол-Майерс Сквибб, Москва 103001, Трехпрудный пер., 9, стр. 1Б
Тел.: (495) 755-92-67, факс: (495) 755-92-62



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