

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

24
2013*онкология, гематология
и радиология №3***Лекция для врачей**

Краткая история лекарственной терапии
опухолей

Обзор

Возможности фармакотерапии
диссеминированного немелкоклеточного
рака легкого

Актуальные вопросы лечения
рака поджелудочной железы

Тактика ведения больных гормонозависимым
раком предстательной железы

Роль таргетных препаратов в терапии
рака яичников

Клинические исследования

Эффективность дазатиниба в качестве второй
линии терапии хронического миелолейкоза

Заместительная терапия препаратами
факторов свертывания крови у пациентов
с гемофилией А



№1*

*Первый российский аналог соматостатина

Октреотид • депо

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы¹

Будь уверен!

Эффективность и безопасность Октреотид-депо доказана клиническими исследованиями, подтверждена практикой

60%* снижение уровня ПСА²

88%* отсутствие прогрессирования заболевания в течение 8 мес.²

80%* уменьшение или отсутствие болевого синдрома²

85%* объективный положительный ответ на лечение¹



Способ применения и дозы: Октреотид–депо 20 мг в/м 1 раз в 28 дней в комбинации с дексаметазоном: 4 мг в сутки в течение месяца, далее 2 мг в сутки в течение 2–х недель, далее 1 мг в сутки (поддерживающая доза)

* – % количества пациентов.

1. А.Д. Каприн, Н.Ю. Добровольская, Р.А. Гафранов, С.В. Фастовец ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий». Новая медицинская технология: "Октреотид-депо в комбинированной терапии больных с гормонорезистентным раком предстательной железы". Москва, 2009

2. И.Г. Русаков, А. А. Грицкевич «Современное представление о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Журнал «Практическая онкология» т. 13 №3, 2012/

Д.И. Ганов, С.А. Варламов «Лечение кастрационно-резистентного метастатического рака предстательной железы. Опыт применения».

Алтайский государственный медицинский университет. Алтайский филиал РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН г. Барнаул 2012 г.

ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ
115419 Москва, 2-ой Рощинский проезд, 8
Тел(495) 796-94-33, факс (495) 796-94-34
E-mail: info@pharm-sintez.ru
www.pharm-sintez.ru



Эффективная
фармакотерапия. 24/2013.
Онкология, гематология
и радиология. № 3

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия:

докт. мед. наук, проф. В.В. АЛЕКСЕЕВ

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Онкология, гематология и радиология»:

А.М. ГАРИН (раздел «Онкология»),

И.Л. ДАВЫДКИН (раздел «Гематология»),

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА,

Н.С. БЕСОВА, М.Б. БЫЧКОВ, С.Л. ГУТОРОВ,

А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ,

В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СИНИЧКИН

Менеджер направления

«Онкология, гематология и радиология»

М. ЕРЕМИНА (medin@webmed.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Редактор О. КРАСНИКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Н. НИКАШИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «ВИВА-СТАР»

Тираж: 10 000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

Редакция не несет ответственности за содержание

рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать с

мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов и

публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.eftj.ru.

Содержание

Актуальное интервью

Профессор В.А. ГОРБУНОВА о прошлом, настоящем и будущем таргетной терапии 4

Лекция для врачей

А.М. ГАРИН, И.С. БАЗИН
Краткая история лекарственной терапии опухолей.
Пока это третий метод лечения рака 8

Рак легкого

А.М. ГАРИН, Р.Ю. НАСЫРОВА
Диссеминированный немелкоклеточный рак легкого,
возможности лекарственной терапии в первой декаде XXI века 14

Рак поджелудочной железы

Е.В. ЦАРЕВА, И.С. БАЗИН
Современное состояние проблемы лечения диссеминированного рака
поджелудочной железы и возможные перспективы 20

Рак предстательной железы

А.В. СИВКОВ, Г.Д. ЕФРЕМОВ, Э.З. РАБИНОВИЧ, Н.Г. КЕШИШЕВ,
Г.А. КОВЧЕНКО, С.А. ПРОХОРОВ, Д.Г. СОКОВ, Л.М. НИКОНОВА
Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным
нейроэндокринным статусом 30

Рак яичников

И.А. ПОКАТАЕВ, С.А. ТЮЛЯНДИН
Роль таргетных препаратов в терапии рака яичников 36

Колоректальный рак

М.Ю. ФЕДЯНИН, А.А. ТРЯКИН, С.А. ТЮЛЯНДИН
Поддерживающее лечение больных с метастатическим раком толстой кишки
после завершения первой линии химиотерапии 44

Болезни системы крови

И.Л. ДАВЫДКИН
Введение в рубрику 55

Е.Г. ОВСЯННИКОВА, И.Л. ДАВЫДКИН, Е.А. ПОПОВ, К.Д. КАПЛАНОВ,
Т.Ю. КЛИТОЧЕНКО, Л.В. ЗАКЛЯКОВА, Б.Н. ЛЕВИТАН
Эффективность дазатиниба в качестве второй линии
терапии хронического миелолейкоза 56

Ю.А. КОСЯКОВА, И.Л. ДАВЫДКИН, В.Ю. ЗОРЕНКО
Обоснование дифференцированного подхода к назначению препаратов
дефицитных факторов свертывания крови больным гемофилией А 60

М.В. КОСИНОВА, Н.Н. КУРИНА, Т.И. ПОСПЕЛОВА, С.В. ТРЕТЬЯКОВ
Значение суточного мониторирования ЭКГ у больных гемофилией
с мезенхимальной дисплазией 66

М.С. АВДОШИНА, И.Л. ДАВЫДКИН, И.В. КУРТОВ, Ю.О. БЕРМАН
Особенности состояния микроциркуляторного русла у больных иммунной
тромбоцитопенической пурпурой 72

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. ALEKSEYEV, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

A.M. GARIN (Section "Oncology"),
I.L. DAVYDKIN (Section "Hematology"),

B.Ya. ALEXEYEV,

Ye.V. ARTAMONOVA,

N.S. BESOVA,

M.B. BYCHKOV,

S.L. GUTOROV,

A.A. MESHCHERYAKOV,

I.G. RUSAKOV,

V.F. SEMIGLAZOV,

A.G. TURKINA

© Medforum Publishing House

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

M. YERYOMINA,

medin@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA,

o.parpara@webmed.ru

Content

Spotlight interview

Professor V.A. GORBUNOVA about the past, present and future of targeted therapy 4

Review

A.M. GARIN, I.S. BAZIN
Brief history of medical oncology: the third method of cancer treatment for now 8

Lung cancer

A.M. GARIN, R.Yu. NASYROVA
Disseminated non-small-cell lung cancer: drug therapy in the first decade of the 21st century 14

Pancreatic cancer

Ye.V. TSARYOVA, I.S. BAZIN
Disseminated pancreatic cancer: current treatments and new horizons 20

Prostate cancer

A.V. SIVKOV, G.D. YEFREMOV, E.Z. RABINOVICH, N.G. KESHISHEV,
G.A. KOVCHENKO, S.A. PROKHOROV, D.G. SOKOV, L.M. NIKONOVA
Treatment strategy in patients with castration-resistant prostate cancer with proved neuroendocrine activity of the tumor 30

Ovarian cancer

I.A. POKATAYEV, S.A. TYULYANDIN
Targeted therapy for the treatment of ovarian cancer 36

Colorectal cancer

M.YU. FEDYANIN, A.A. TRYAKIN, S.A. TYULYANDIN
Maintenance treatment for metastatic colorectal cancer after the first-line chemotherapy 44

Blood system disorders

Introduction by Professor I.L. DAVYDKIN 55

E.G. OVSYANNIKOVA, I.L. DAVYDKIN, Ye.A. POPOV, K.D. KAPLANOV,
T.Yu. KLITICHENKO, L.V. ZAKLYAKOVA, B.N. LEVITAN
Efficacy of dasatinib as second-line therapy of chronic myeloid leukemia 56

Yu.A. KOSYAKOVA, I.L. DAVYDKIN, V.Yu. ZORENKO
Rationale for differentiated therapy with coagulation factors in hemophilia A patients 60

M.V. KOSINOVA, N.N. KURINA, T.I. POSPELOVA, S.V. TRETAYAKOV
24-hour ECG monitoring in hemophilia patients with mesenchymal dysplasia 66

M.S. AVDOSHINA, I.L. DAVYDKIN, I.V. KURTOV, Yu.O. BERMAN
Assessment of microcirculation in immune thrombocytopenic purpura 72

Саркомы

Конкурс молодых ученых

Онкоморфология

Юридические аспекты

ESGO

Сестринская сессия

Симпозиумы по различным локализациям

Онкогематология

Рак прямой кишки

ASCO

Хирургическая сессия

Фармакоэкономика

Отечественные исследования

Радикальная метастазэктомия

ESMO

Лекции

Лучевая терапия

Спорные вопросы лечения
злокачественных новообразований

Инфекции в онкологии

Выставка

XVII

РОССИЙСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

Мастер-классы



12-14
ноября
2013

Москва,
Конгресс-
центр ЦМТ

www.rosoncweb.ru

Регистрация открыта
до 14 сентября 2013



Профессор В.А. ГОРБУНОВА о прошлом, настоящем и будущем таргетной терапии

Таргетная терапия – одно из наиболее перспективных направлений лекарственного лечения онкологических заболеваний. Достижения молекулярной биологии позволяют определять мишени, а следовательно, разрабатывать новые, направленные на их поражение, лекарственные средства.

О том, какие препараты для таргетной терапии уже доступны российским пациентам, а какие готовятся к регистрации, – в беседе с заведующей отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, доктором медицинских наук, профессором Верой Андреевной ГОРБУНОВОЙ.



– Специалисты отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина занимаются лекарственным лечением злокачественных опухолей. Какие направления представляют наибольший интерес с научной и практической точек зрения?

– Сегодня приоритетное направление нашей работы – таргетная терапия онкологических заболеваний. В отличие от классических цитотоксических препаратов, средства для таргетной терапии воздействуют на определенные мишени в клетках опу-

холи и представляют собой более целенаправленное лечение.

Практически для всех солидных опухолей, как и для гемабластомов, в настоящее время разработаны и введены в клиническую практику таргетные лекарства. Приоритетной опухолью в этом плане можно назвать почечно-клеточный рак, для лечения которого практически одновременно или на протяжении совсем небольшого периода времени появились 7 таргетных препаратов: сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, темсиро-

лимус, эверолимус, пазопаниб, акситиниб.

Для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) зарегистрировано 4 таргетных препарата, рака толстой и прямой кишки – 5, рака молочной железы – 5, желудка – 1, меланомы – 1, сарком мягких тканей – 1, рака яичников – 1, гепатоцеллюлярного рака – 1.

– Это направление лекарственной терапии рака начало бурно развиваться уже более десяти лет назад...



Актуальное интервью

– Давно и успешно используется ингибитор c-kit иматиниб (Гливек), позволивший добиться почти трехкратного улучшения выживаемости больных с метастазами при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО). Эти опухоли наиболее часто встречаются в желудке. Ранее, в 90-е годы XX века, Гливек применяли для лечения хронического миелолейкоза в качестве ингибитора онкопротеина BCR-Abl. Поскольку белки BCR-Abl и kit структурно похожи, иматиниб стали изучать при c-kit-положительных опухолях, в частности при ГИСО. Эффективность иматиниба составляет 70–80%. Перед назначением препарата необходимо провести иммуногистохимическое исследование опухоли, так как при определенном типе мутации c-kit (D842V) чувствительности к иматинибу нет. Препарат наиболее эффективен при мутации c-kit в 11-м экзоне, при мутации в 9-м экзоне лучший эффект наблюдался при дозе 800 мг, а не 400 мг в сутки, а мутация D842V определяет отсутствие чувствительности к Гливеку. В качестве второй линии лечения ГИСО недавно зарегистрирован еще один таргетный препарат – сунитиниб (Сутент), представляющий собой мульти-таргетный препарат, в том числе и антиангиогенный ингибитор. Как препарат третьей линии терапии ГИСО в США зарегистрирован регорафениб. Имаматиниб (Гливек) назначают и в качестве адъювантной терапии после радикальных операций. Последние исследования показали целесообразность адъювантной терапии длительностью три года в группе повышенного риска. Но иматиниб (Гливек) в какой-то степени – это уже «история» таргетной терапии. Сегодня каждый день, буквально каждый, приносит все новые достижения: из самых последних – это вемурафениб (Зелбораф) – для лечения меланомы с мутацией BRAF; второй новый препарат для такой высокозлокачественной опухоли, ко-

торой является диссеминированная меланома, – это ипилимумаб (Yervoy), анти-CTLA-4 таргетный иммуномодулятор.

Для лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) зарегистрирован эверолимул (Афинитор), а для НЭО поджелудочной железы – еще и сунитиниб (Сутент). Мы также имеем опыт лечения этими препаратами у больных НЭО.

Даже для такой до сих пор малочувствительной опухоли, как медуллярный рак щитовидной железы, недавно зарегистрирован препарат вандетаниб (Капрелса), дающий эффект у 45% больных.

– В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводятся исследования лекарственных средств, по результатам которых препарат получает разрешение к применению на территории Российской Федерации. Что нового следует ожидать в ближайшее время в области таргетной терапии самого распространенного онкологического заболевания – рака легкого?

– Рак легкого представляет сегодня серьезнейшую проблему, решением которой активно занимаются онкологи во всем мире. Рак данной локализации является лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний среди мужчин. В последнее время увеличилась заболеваемость и среди женщин. Для нашей страны проблема лечения рака легкого особенно актуальна, поскольку у нас большой процент взрослого населения курит.

Таргетная терапия НМРЛ – одно из наиболее динамично развивающихся направлений. При данной локализации уже имеются четко обозначенные показания для назначения таргетной терапии. Например, если ко мне приходит пациент с НМРЛ, я сначала должна получить заключение по молекулярно-генетическому исследованию его опухоли. При выявлении генетических и молекулярных нарушений в опухолевых образцах назначаются специфические ингибиторы. У больных с мутацией

гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве терапии первой линии показаны гефитиниб или эрлотиниб, поскольку более высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности этих таргетных агентов по сравнению с традиционной платиносодержащей терапией – уже доказанный факт. Наш институт участвовал в исследованиях афатиниба – нового необратимого ингибитора тирозинкиназ рецепторов семейства EGFR и ErbB2. Появление афатиниба в клинической практике европейских и американских онкологов ожидается в конце текущего года, в России – в конце 2013 или в начале 2014 г., а мы уже обладаем опытом использования этого препарата и готовы делиться знаниями, полученными в ходе клинических испытаний.

Недавно найден целевой агент для еще одного подтипа НМРЛ – ALK-позитивного (мутация киназы анапластической лимфомы). В 2011 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) зарегистрировало ALK-ингибитор кризотиниб. Этот препарат, изучавшийся и в нашем институте, зарегистрирован и в России в декабре 2012 г. С успехом проходят клинические испытания нинтеданиб (BIBF 1120) – в комбинации с пеметрекседом и с доцетакселом.

– Следует ли ожидать в ближайшее время появления новых препаратов для лечения рака других локализаций?

– Несомненно, практически при каждой локализации злокачественных опухолей проводятся многочисленные клинические исследования.

Для рака молочной железы это новый иммуноконъюгат трастузумаба с эмтанзином (дериват мейтанзина) – T-DM1. В ходе клинического исследования, в котором изучалось применение препарата в монотерапии в сравнении с комбинацией капецитабина и лапати-

Онкология



Актуальное интервью

ниба у больных с HER2-позитивным раком молочной железы после прогрессирования на терапии таксанами с трастузумабом, медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,6 и 6,4 месяца ($p < 0,001$) соответственно.

При ГИСО появились данные об эффективности регорафениба (Стиварга) в качестве терапии третьей линии после иматиниба и сунитиниба, и препарат уже зарегистрирован по этому показанию.

При саркомах мягких тканей зарегистрирован мультитаргетный ингибитор пазопаниб (Вотриент), оказавшийся эффективнее при сравнении с плацебо. Показано улучшение выживаемости без прогрессирования при применении ингибитора PI3K-Akt-mTOR-сигнального пути – ридафоролимуса. При раке толстой и прямой кишки (колоректальный рак – КРР) эффективнее использовать тест на мутации RAS (KRAS, NRAS и др.), а не только KRAS. Это несколько уменьшает процент больных для терапии моноклональными антителами к EGFR («дикий тип»), однако в то же время определяет группу для более целенаправленной терапии.

Кроме того, при КРР доказано улучшение показателей общей выживаемости при продолжении терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией после пер-

вого прогрессирования болезни. Для лечения КРР появились два новых лекарства: афлиберцепт и регорафениб.

Афлиберцепт (Залтрап) – новый антиангиогенный таргетный препарат, эффективный в комбинации с режимом FOLFIRI при резистентности к первоначальному лечению.

Регорафениб (Стиварга) – мультитаргетный ингибитор – продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования болезни при метастатическом КРР, резистентном к химиотерапии, и зарегистрирован в США и по этому показанию.

При диссеминированной меланоме изучается комбинация двух иммуоингибиторов: ипилимумаба – CTLA-4 блокирующего антитела и ниволумаба – PD-1 блокирующего антитела. Уже в I фазе клинического изучения этой комбинации получены потрясающие результаты: 53% объективных эффектов с 18% полных терапевтических эффектов на момент первой оценки.

Бевацизумаб в сочетании с ириноканом эффективен при MGMT-неметилированной глиобластоме. Только недавно зарегистрирован вандетаниб, а уже появились данные об эффективности тирозинкиназного ингибитора рецепторов

RET, MET и VEGFR кабозантиниба (Cometriq) при метастатическом медуллярном раке щитовидной железы.

Не успели появиться 2 препарата для лечения диссеминированной меланомы, как в США были зарегистрированы еще 2 новых лекарства – дабрафениб и траметиниб. Особо следует отметить, что последние зарегистрированы и разрешены вместе с генетическими тестами (TNXID-BRAF), необходимыми для их назначения и определяющими наличие мутаций V600E или V600K в гене BRAF. Подобно этому и кризотиниб для лечения НМРЛ у больных с мутацией EML4-ALK в опухоли был зарегистрирован в США одновременно с FISH-тестом, определяющим EML4-ALK-транслокацию.

Все вышеперечисленные препараты, а также многие другие могут существенно расширить возможности лечения злокачественных опухолей в ближайшем будущем.

Таким образом, по мере развития науки изучаются возможности новых препаратов, разрабатываются схемы их применения, исследуются новые сочетания и режимы комбинированной таргетной терапии. В этой серьезной работе активное участие принимает и наш институт. ☺

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



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

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

VIII

● Санкт-Петербург

съезд онкологов России

11.13
сентября
2013

онкология XXI века
от научных исследований
в клиническую практику

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия медицинских наук, Ассоциация онкологов России и Ассоциация колопроктологов России приглашают Вас принять участие в работе VIII Всероссийского съезда онкологов совместно с Ассоциацией колопроктологов.

В рамках съезда будет проведена конференция по проблемам и достижениям фундаментальной онкологии «Петровские чтения».

На пленарных и секционных заседаниях съезда планируется обсуждение следующих проблем:

- организация и деятельность онкологической службы на современном этапе, эпидемиология, скрининг и профилактика опухолей;
- новые технологии в диагностике, хирургическом, лучевом, лекарственном и комбинированном лечении злокачественных новообразований основных локализаций (абдоминальная, торакальная онкология, онкоколопроктология, онкоурология, онкомамология, онкогинекология, онкоортопедия, нейроонкология, опухоли головы и шеи, опухоли гепатопанкреатодуоденальной зоны, детская онкология, онкогематология).

Кроме того, будут рассмотрены актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии в онкологии, терапии боли, паллиативного лечения, реабилитации и восстановительного лечения онкологических больных, подготовки медицинских кадров по онкологии.

Секции

- Онкоколопроктология
- Организация онкологической службы
- Детская онкология
- Нейроонкология
- Онкогематология
- Реабилитация
- Онкогинекология
- Онкомамология
- Ортопедия (кости, кожа, мягкие ткани)
- Опухоли лёгких, плевры и средостения
- Онкогепатопанкреатология
- Паллиативная онкология
- Торакоабдоминальная онкология
- Онкоурология
- Опухоли головы и шеи
- Подготовка кадров в онкологии
- Онкоиммунология.





Краткая история лекарственной терапии опухолей. Пока это третий метод лечения рака

А.М. Гарин, И.С. Базин

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

В обзорной статье-лекции описаны основные вехи развития лекарственной терапии рака. Определено современное место химиотерапии, эндокринной и таргетной терапии. Особо отмечено, что благодаря достижениям молекулярной биологии и клеточной генетики наиболее перспективным методом лекарственной терапии рака является таргетная терапия, развивающаяся в направлении индивидуализации противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: противоопухолевые препараты, химиотерапия, эндокринная терапия, таргетная терапия, молекулярная биология, клеточная генетика

Человечеству было известно о раке задолго до нашей эры, о чем свидетельствуют археологические находки. Ртуть, сера, висмут, мышьяк; сборы, отвары, настои растений; экстракты тканей животных (самых экзотических), змеиный и пчелиный яд в руках знахарей и врачей создавали видимость лечения опухолей – больные жили и страдали ровно столько, сколько им было отмерено.

К началу XX века онкология сформировалась как наука и жизненно важная медицинская и биологическая проблема. Ученые понимали, что рак полиэтиологичен,

и подозревали, что он возникает вследствие мутационных факторов внешней и внутренней среды. Тогда уже было многое известно об этиологических факторах опухолей (химические канцерогены, вирусы, радиация, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, предрак), появились первые классификации опухолей. Но вплоть до середины прошлого века главным принципом онкологии был эмпиризм лекарственной терапии.

Химиотерапия

Химиотерапия рака с элементами рационализма начала свое

существование в 1940-х гг., когда были переосмыслены данные патологоанатомических исследований тел погибших в результате атак ипритом в годы Первой мировой войны в Бельгии. После обнаружения тропности поражения этим отравляющим веществом пролиферирующих клеток костного мозга, эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и волосяного покрова возникла идея синтеза аналогов иприта с целью лечения быстро пролиферирующих опухолей органов кровотока. Так появились препараты, определившие первое направление в химиотерапии, – алкилирующие агенты. В эту группу входят вещества, способные освобождать атом углерода из углеводородной цепи и передавать его в другие молекулы (нуклеофильные группы белков и нуклеиновых кислот). Биологическим выражением реакции алкилирования являются хромосомные повреждения и нарушение клеточного деления. Простейшая формула алкилирования выглядит так:

$R - CH_2 - X + Y = R - CH_2 - Y + X$.
Данное направление было поддержано и развито Л.Ф. Ларионовым [1], Н.Н. Блохиным [2] и их



учениками. Всего за 20 лет после создания первого алкилирующего агента мустаргена (эмбихина) было синтезировано 3000 подобных веществ.

Сейчас в арсенале врачей-онкологов несколько противоопухолевых препаратов этой группы – дакарбазин, мелфалан, темозоломид, циклофосфамид, хлорамбуцил, производные платины и нитрозомочевины и др. В списке чувствительных к современному алкилирующим агентам опухолей – лимфомы Ходжкина, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, солидные опухоли (рак яичника, немелкоклеточный рак легких, рак толстой кишки (РТК), опухоли головы и шеи (ОГШ), меланома, семинома, опухоли мозга и др.) [3–6].

В 1940-х гг. крупный американский онколог-гематолог S. Farber заметил, что препараты фолиевой кислоты, применяемые у детей с острым лимфобластным лейкозом для стимуляции синтеза гемоглобина, одновременно замедляли лейкозный процесс. Так возникла идея синтезировать аналоги фолиевой кислоты с небольшими химическими изменениями, которые могли бы имитировать метаболит по строению, но не по функции. Первый препарат этой группы аминоптерин дал невиданный ранее результат: у детей с острым лимфобластным лейкозом удалось добиться кратковременных ремиссий. Подобные лекарства получили название антиметаболитов; благодаря химическому сходству с метаболитами они вытесняют их на разных этапах биохимических реакций и вместе с тем блокируют окончание этих реакций.

В 50-х гг. прошлого века С. Heidelberger и соавт. [7] опубликовали данные о синтезе антиметаболита 5-фторурацила (аналог пиримидина) и первых клинических наблюдениях эффектов при эпителиальных опухолях ЖКТ. Аргументом для синтеза препарата послужило наблюдение: урацил-пиримидиновое основание, входящее в состав нуклео-

тидов и рибонуклеиновой кислоты, утилизируется опухолевыми клетками более интенсивно, чем нормальными. Исследователи предположили, что фтористый аналог урацила будет функционально дефектен для опухолевых клеток.

В настоящее время применяются 23 антиметаболита: гидроксимочевина, капецитабин, метотрексат, пеметрексед, пралатрексад, тегафур, флударабин, фторурацил, цитарабин и др. Антиметаболиты остаются важнейшей группой препаратов для лечения как часто встречающихся (рак молочной железы (РМЖ), РТК, ОГШ и др.), так и редких (хориокарцинома матки) опухолей [8, 9].

Открытие антибиотиков привело к огромным достижениям в области контроля инфекционных болезней: продукты жизнедеятельности грибов оказались губительными для микробов. Подтвердились предположения о возможности обнаружения в культуральных жидкостях антибиотиков с противоопухолевыми свойствами, и в конце 1960-х гг. были выделены и клинически апробированы актиномицин С и D и их аналоги. Особую важность имело открытие антрациклинов – противоопухолевых антибиотиков с широким спектром действия. Например, доксорубин эффективен при 12 формах опухолей, эпирубицин применяется для лечения наиболее распространенных опухолей (РМЖ, рак желудка и др.) и т.д. Всего в арсенале онкологов 8 антибиотиков, их список в порядке частоты назначения выглядит следующим образом: доксорубин, эпирубицин, митомицин, идарубин, блеомицин, дауномицин, дактиномицин, митоксантрон. В последнее время список противоопухолевых антибиотиков, разрешенных для клинической практики, не расширялся [10–13]. Важную группу химиотерапевтических препаратов, широко применяемых и сейчас, составляют лекарства растительного происхождения. О целебных свойст-

вах барвинка розового при разных болезнях было известно еще в Средние века, а в наше время обнаружена миелотоксичность алкалоидов, выделенных из этого растения, послужившая поводом для изучения их действия при опухолях. Оказалось, что антимитотический эффект этой группы препаратов связан с угнетением синтеза в клетках тубулина – белка, из которого построены микротрубочки, формирующие скелет клетки [14].

Заметный след в истории развития химиотерапии рака оставило создание группы таксанов, к которой относятся паклитаксел (изолирован из коры тихоокеанского тиса) и доцетаксел (полусинтетический препарат) [15]. Оба препарата в отличие от винкалкалоидов не угнетают синтез тубулина, а, наоборот, стимулируют его, при этом микротрубочки приобретают неправильную форму и нарушают клеточное деление. Показанием для назначения паклитаксела или доцетаксела являются 9 форм опухолей. Всего в мире существует 15 противоопухолевых растительных препаратов.

Последняя группа химиотерапевтических препаратов, о которой мы хотели бы здесь упомянуть, – ингибиторы топоизомераз – ферментов, которые отвечают за топологию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и связаны с процессом репликации опухолевых клеток. В мире применяются четыре препарата этой группы [16].

Таким образом, химиотерапия рака, построенная в результате рациональных предположений, стала третьим методом лечения (после хирургического и лучевого) в онкологии. С помощью химиотерапии удастся излечивать некоторые редкие формы опухолей – хориокарциномы, герминогенные опухоли яичек и яичников, некоторые опухоли детского возраста и системы крови. Комбинированная химиотерапия метастатических опухолей яичников, молочной железы, РТК, ОГШ и других

Онкология



новообразований увеличивает медиану выживаемости пациентов, продлевает им жизнь. Химиотерапия вместе с облучением приводит к уменьшению частоты и объема хирургических вмешательств при раке гортани, анальном раке, РМЖ, раке мочевого пузыря. Адъювантное и неoadъювантное применение химиопрепаратов улучшает отдаленные результаты хирургического лечения многих опухолей.

Вместе с тем традиционная химиотерапия достигла своего плато – эффекты при наиболее распространенных опухолях паллиативные – не излечивающие пациента, а лишь отодвигающие летальный исход; избирательность действия недостаточно высокая; мишени химиотерапии общие и не очень конкретные – нарушение синтеза ДНК, остановка клеточного деления.

Эндокринная терапия

Эндокринное лечение опухолей старше научной химиотерапии. Его назначают больным с гормонозависимыми опухолями (РМЖ, рак предстательной железы (РПРЖ), рак тела матки, нейроэндокринные опухоли ЖКТ и поджелудочной железы). Вначале развитие получили аблативные хирургические методы. Так, 117 лет тому назад английский хирург G. Beatson [17] обнаружил, что диссеминированный РМЖ регрессировал после удаления яичников у одной из больных. Через 4 года появилась публикация S. Boyd [18], основанная на материалах Лондонского госпиталя Красного Креста, о паллиативном эффекте овариэктомии у 46 менструирующих женщин с диссеминацией РМЖ.

Доказана терапевтическая значимость адrenaлэктомии и гипofизэктомии при РМЖ [19, 20]. Все эти хирургические воздействия при метастатическом РМЖ имели цель подавить синтез эстрогенов, которые, как позже было установлено, взаимодействуя с рецепторами эстрадиола, соединяются с элементом эстрогенного ответа

ДНК; в результате активируются гены, стимулирующие опухолевую пролиферацию. Аналогичную эстрогенам роль выполняют андрогены при РПРЖ.

C. Huggins и C. Hodges [20] удивили мир сообщением о регрессии метастатического РПРЖ после орхэктомии. В настоящее время при лечении указанных опухолей прекратили выполнять аблативные адrenaлэктомии и гипofизэктомии, так как разработаны методы эндокринной терапии.

У двух третей больных РМЖ в опухолевых клетках экспрессируются эстрогенные (ЭР) и/или прогестероновые рецепторы (ПР). Ингибирование биосинтеза эстрогенов или их взаимодействие с рецепторами с помощью лекарственных препаратов способно остановить или замедлить развитие опухолевого процесса. Рецепторы стероидных гормонов – ЭР и ПР – чаще определяются при РМЖ у женщин в менопаузе в первичной опухоли, метастазах в лимфатических узлах, в мягких тканях, коже, реже – в висцеральных метастазах.

У больных РМЖ, как в менопаузе, так и менструирующих, при экспрессии ЭР и ПР могут применяться антиэстрогены тамоксифен и торемифен; в США назначают ралоксифен в программах профилактики РМЖ в группах риска. Адъювантное введение антиэстрогенов пациентам с ЭР- и ПР-позитивным РМЖ способствует уменьшению рецидивов болезни в течение 5 лет независимо от возраста и менеструального статуса на 41%, а также снижению смертности на 34% [21]. Антиэстрогены используют и для лечения больных ЭР- и ПР-позитивным метастатическим РМЖ. Эффект отмечается у 30% пациентов, стабилизация – у 20%; при этом продолжительность эффекта выше, чем после химиотерапии, – от 12 до 24 месяцев [22].

Антагонист ЭР фулвестрант не занимает место этих рецепторов, а разрушает их. Препарат используют во второй линии эндокринной терапии РМЖ [22].

Другое направление эндокринной терапии гормоночувствительного РМЖ у больных в менопаузе – угнетение ароматаз, катализирующих синтез эстрона на основе андростендиона в жировой клетчатке, мышцах, печени и раковых опухолях молочной железы. Экспрессия этого энзима контролируется цитокинами, глюкокортикоидами, факторами роста; эстрон обычно продуцируется у женщин в менопаузе до 100 нг, основная часть связывается в виде сульфатной формы и является «складом» для резервного поступления эстрона в кровь.

Ингибиторы ароматазы подразделяются по строению и механизму действия на нестероидные с триазольной структурой, конкурирующие с цитохром-Р₄₅₀-редуктазой за андростендион (главное «сырье» в данном процессе), и стероидные (дериваты андростендиона), алкилирующие ароматазный цитохром, который теряет способность ароматизировать андрогены. К нестероидным ингибиторам ароматазной активности относят анастрозол и летрозол, захватившие главные позиции при лечении гормонозависимого метастатического РМЖ у женщин в менопаузе, а также при адъювантной терапии этих больных; к стероидным – эксеместан, применяемый во второй линии эндокринной терапии менопаузальных больных. Недавно появилась информация о повышении эффективности последнего препарата в комбинации с ингибиторами mTOR [23].

В 1950-х гг. была сформулирована теория нейрорегуляторного контроля гипofиза со стороны гипоталамуса. Оказалось, что пульсирующее выделение (каждые 90 минут) гипоталамусом рилизинг-гормона регулирует выделение гипofизарных гормонов – лютеинизирующего и фолликулостимулирующего, «руководящих» биосинтезом эстрогенов в яичниках и андрогенов в яичках; так возникла идея создания аналогов гипоталамического гормона [24]. В декапептиде рилизинг-фак-



тора лютеинизирующего гормона (luteinising hormone releasing hormone, LHRH) произведены замены в 6-й и 10-й позициях, в результате созданы агонисты в 50–100 раз более активные, чем физиологический гипоталамический гормон. Непрерывная стимуляция после краткого выделения фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов приводит к глубокому подавлению синтеза гипофизарных гормонов, регулирующих синтез эстрогенов и андрогенов в половых железах мужчин и женщин. При сравнительных исследованиях эффективность таких препаратов, как бусерелин, трипторелин (Декапентил), гoserелин (Золадекс), лейпролид и нафарелин, по непосредственным и отдаленным результатам не отличалась от хирургической овариэктомии или орхидэктомии при РМЖ и РПрЖ [25].

В клетках РПрЖ андрогенные рецепторы представлены чаще, чем эстрогенные в клетках РМЖ. Антиандрогенные препараты конкурируют с андрогенами за рецепторы. Различают два класса антиандрогенов: нестероидные (бикалутамид, нилутамид, флутамид) и стероидные (абиратерон, ципротерон) – все они применяются для лечения гормоночувствительного РПрЖ, а абиратерон эффективен также при развитии резистентности к другим антиандрогенам [26, 27]. В гипоталамусе, а также в клетках слизистой оболочки тонкой кишки и желудка, поджелудочной железы продуцируются пептидные гормоны, взаимодействующие со специфическими рецепторами, содержащимися в нормальных и опухолевых клетках. Эти пептидные гормоны являются нейротрансмиттерами, участвующими в передаче внутриклеточных сигналов и регуляции клеточного роста. Примером таких гормонов является тетрадекапептид соматостатин; описано несколько его аналогов, в частности Сандостатин (октреотид). Препарат применяется для лечения гормонально активных нейроэндокринных опухолей

поджелудочной железы, желудка и тонкой кишки [28].

По параметру обоснованности эндокринная терапия ближе к таргетной терапии, чем химиотерапия.

Таргетная терапия

Таргетная терапия (от англ. target – цель, мишень) представляет собой наиболее перспективный метод лекарственного лечения рака, а также и самый «молодой», ведь только в 60-х гг. прошлого века были выявлены первые хромосомные нарушения при раке, а первые онкогены обнаружены в 1980-х. Это и неудивительно, если учесть, что ДНК была идентифицирована как материал наследственности лишь в 40-х гг. XX века, а ее спиральная структура описана только в начале 1950-х. Долгое время представления о свойствах опухолевых клеток были примитивными и неполными. Обратив внимание на способность опухолевых клеток к метастазированию, клиницисты поняли, что рассеивание опухолевых клеток и их рост на новом месте – главные причины смерти больных, однако изучали эту проблему с анатомических позиций. В 1974 г. крупнейший патологоанатом и онкоэкспериментатор Л.М. Шабад охарактеризовал свойства раковой клетки (опухолевую суть) в Большой Советской Энциклопедии двумя арифметическими действиями: «плюс» – ткань «минус» дифференцировка [29]. Все оказалось значительно серьезнее и сложнее.

Механизмы опухолевой трансформации были раскрыты лишь в конце XX века. В 1976 г. М. Bishop и Н.Е. Varmus обнаружили первые онкогены; в 1982 г. был клонирован первый мутированный онкоген *H-ras*; в 1983 г. идентифицированы первые эпигеномные нарушения, а в 1985 г. – первые 15 онкогенов; в 1987 г. выделен первый супрессорный ген *RB1* из ретинобластомы. В 2002 г. описаны 100 человеческих онкогенов и 15 супрессорных генов, в 2005 г. завершен атлас ракового генома, в 2009 г. описаны уже

410 генов, а в 2011 г. было известно о 142 586 генных мутациях [30].

Прогресс стал возможен после познания на молекулярном уровне фундаментальных характеристик нормальных клеток и их регуляции. Без молекулярной биологии онкология может рассматриваться как описательная наука, то есть описывающая биологические и клинические феномены без объяснения механизма их возникновения. Современное понимание сути рака основано на центральном догмате: рак – это заболевание клеточного генома, возникшее как клон клеток, который нерегулируемо растет из-за соматических мутаций генов, обуславливающих разрывы и абнормальную структуру ДНК, изменение ее сегментов при копировании. Человеческий организм, построенный примерно из 10^{14} клеток, находится «под многолетним обстрелом» мутагенных факторов внешней и внутренней среды [31, 32].

Сегодня близится к завершению составление мирового каталога соматических мутаций различных генов и белков. Большинство мутаций «пассажирские» (англ. passenger), то есть не имеющие отношения к возникновению опухолей; однако тысячи других (не сотни тысяч) способны превратить нормальные гены в онкогены, изменить контроль пролиферации клеток, их дифференцировки, апоптоза, гомеостаза и микросреды в тканях. В опухолях в среднем насчитывается от 30 до 100 соматических мутаций. Главными мутациями чаще всего являются единичные замены нуклеотидов, делеции, амплификации, реже встречаются инсерции. Например, при РТК 50% мутаций – замены CG (цитозин – гуанин) на TA (тимин – аденин) и только в 10% случаев встречаются замены CG на GC (гуанин – цитозин). В медуллобластомах мутаций в 5–10 раз меньше.

После полной идентификации генома некоторых опухолей выяснилось, что с их возникновением связаны только 2% мутированных

ОНКОЛОГИЯ



генов. Большинство мутированных генов обнаружены в клетках мезенхимальных новообразований – лейкозов, лимфом, сарком; около 80 – в клетках эпителиальных опухолей [31].

Молекулярная биология и клеточная генетика, по выражению R.A. Weinberg [32], уже выдали огромную информацию о раке, которую человеческий мозг пока не может полностью освоить и всесторонне понять (англ. *assimilate and comprehend*). Несмотря на молекулярно-биологические данные о сбоях в регуляции пролиферации, репликации и апоптоза в опухолевых клетках, прогресс в использовании этих знаний в лечебной практике еще ограничен.

Создание таргетных препаратов отстает от темпов познания и идентификации молекулярных мишеней, ответственных за свойства опухолевых клеток. Тем не менее таргетная терапия рака продолжает свое многообещающее развитие [33].

Первое направление таргетной терапии (англ. *function-directed therapy*) предполагает использование препаратов, для которых в качестве мишеней определены либо уникальные молекулы, экспрессируемые опухолевыми клетками, либо молекулы, экспрессируемые с большей частотой

опухолью, чем нормальными клетками. Это лекарственные средства, обеспечивающие блокирование связывания лиганда с рецептором (бевацизумаб, панитумумаб, трастузумаб, цетуксимаб), торможение рецепторов тирозинкиназы (гефитиниб, лапатиниб, пазопаниб, сунитиниб, эрлотиниб), торможение внутриклеточных сигнальных белков и протеинкиназы (дасатиниб, иматиниб, нилотиниб, сорафениб, темсиролимус, эверолимус), деградацию белков (бортезомиб), иммуномодуляцию (леналидомид).

Второе направление таргетной терапии (англ. *phenotype-directed targeted therapy*) нацелено на опухолевый фенотип и характеризуется менее выраженным специфическим воздействием, чем препараты первой группы. К таргетным препаратам второй группы относятся ритуксимаб, алемтузумаб, офатумумаб, гемтузумаб, ибритумомаб, тозитумомаб, денилейкин дифтитокс, сипулеуцел-Т (вакцина против РПрЖ).

К сожалению, полная персонализация таргетного лечения каждого онкологического больного после рутинной полной молекулярной расшифровки генома его опухоли может стать реальностью лет через 20. Пока эта отрасль лекарственной терапии рака заня-

та созданием препаратов против доминантных генов и ключевых белков, поврежденных драйверскими мутациями, среди которых EGFR1, HER2, KRAS, RAF, P53, VEGFR, BCR-Abl, mTOR, c-kit. Есть точные попадания: метастатический РМЖ (HER2), гастроинтестинальные опухоли (c-kit), хронический миелолейкоз (BCR-Abl), аденокарциномы легкого (мутации EGFR); получены значимые эффекты при подавлении ангиогенеза или использовании мультитаргетных препаратов при РТК, почечноклеточном и гепатоцеллюлярном раке и других новообразованиях [34–38].

Итак, генный анализ продвигает классификацию опухолей от гистологического в сторону молекулярного уровня. Успех отдельных таргетных препаратов доказывает генную ответственность ряда мишеней.

Опухолевый генотип позволяет индивидуализировать лечение. Опухолево-специфические изменения ДНК – высокочувствительные маркеры диагностики и мониторинга. Продолжающийся анализ многочисленных геномов опухолей идентифицирует новые мишени, фармакологическая эксплуатация которых открывает перспективы обоснованного лечения опухолей. ☺

Литература

1. Ларионов Л.Ф. Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей с помощью алкилирующих соединений // Вопросы онкологии. 1959. Т. 5. № 3. С. 290–298.
2. Блохин Н.Н. Место и перспективы применения лекарственных методов лечения в онкологической клинике // Труды Второй Всесоюзной конференции онкологов. М.: Медгиз, 1959. С. 683–689.
3. Gilman A., Philips F. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides // Science. 1946. Vol. 103. № 2675. P. 409–415.
4. Goodman I.C., Wintroube M.M., Domeshek W. et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders // JAMA. 1946. Vol. 132. P. 126–132.
5. Переводчикова Н.И. Лекарственные методы лечения опухолевых заболеваний. М.: Медгиз, 1961.
6. Ross W. Alkylating agents // Biological alkylating agents. London: Butterworth, 1962.
7. Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg P. et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds // Nature. 1957. Vol. 179. № 4561. P. 663–666.
8. Farber S., Diamond L.K., Mercer R.D. et al. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonists, 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin) // N. Engl. J. Med. 1948. Vol. 238. № 23. P. 787–793.
9. Hertz R., Lewis J., Lipsett M.B. Five years experience with chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women // Ann. J. Obstet. Gyn. 1961. Vol. 82. P. 631–640.
10. Гаузе Г.Ф. Молекулярная биология и проблема антибиотиков // Антибиотики. 1965. Т. 10. Вып. 11. С. 1037–1050.
11. Beretta C., Mitomycin C. Clinical and experimental chemotherapy. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2004.



12. Bonadonna G., Monfardini S., DeLena M., Fossati-Bellani F. Clinical evaluation of adriamycin a new antitumor antibiotics // Br. J. Med. 1969. Vol. 3. № 5669. С. 503–506.
13. Umezawa H., Ishizuka M., Maeda K., Takeuchi T. Studies on bleomycin // Cancer. 1967. Vol. 20. № 5. P. 891–895.
14. Johnson I.S. Historical background of Vinka alkaloid research and areas of future interest // Cancer Chemother. Rep. 1968. Vol. 52. № 4. P. 455–461.
15. Werweig J., Clavel M., Chevalier P. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind // Ann. Oncol. 1994. Vol. 5. № 6. P. 495–505.
16. Chen A.Y., Lin L. DNA topoisomeras essential enzymes and lethal targets // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1994. Vol. 34. P. 191–218.
17. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestion for a new method of treatment with illustrative cases // Lancet. 1896. Vol. 2. P. 104–107.
18. Boyd S. On oophorectomy in cancer of the breast // Br. Med. J. 1900. Vol. 2. P. 1161–1167.
19. Kennedy B.J., French L. Hypophysectomy in advanced breast cancer // Am. J. Surg. 1965. Vol. 110. P. 411–415.
20. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate // Cancer Res. 1941. Vol. 1. P. 293–297.
21. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. М. – Тверь: Триада, 2005.
22. Abraham J., Staffurth J. Hormones in cancer // Practical Clinical Oncology / Ed. by I. Hanna et al. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
23. Miller W.R., Santen R.J. Aromatase inhibitors in breast cancer. N.Y.: Marcel Dekker Inc., 2001.
24. Harris G.W. Neural control the pituitary gland. London: Edward Arnold, 1995.
25. Schally A.V., Comaru-Schally A.M. Hypothalamic and other peptide hormones // Cancer medicine / Ed. by J.F. Holland, E. Frei III, R.C. Bast Jr. et al. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1067–1085.
26. Kolvenbag G.J., Furr B.J. Bicalutamide ('Casodex') development: from theory to therapy (Review) // Cancer J. Sci. Am. 1997. Vol. 3. № 4. P. 192–203.
27. Montgomery R.B., Kheoh T.S., Molina A. et al. Effect of corticosteroid (CS) use at baseline (CUB) on overall survival (OS) in patients (pts) receiving abiraterone acetate (AA): Results from a randomized study (COU-AA-301) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel (D) // J. Clin. Oncol. 2013. Suppl. Abstr. 5014.
28. Panzuto F., Di Fondo M., Iannicelli E. et al. Long-term clinical outcome of somatostatine analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. № 3. P. 461–466.
29. Большая Советская Энциклопедия: в 30 т. Т. 18. М.: Сов. энциклопедия, 1974. С. 137.
30. Samuels Y., Bardelli A., Lopez-Otin C. The cancer genome // Cancer: Principles & Practice of Oncology / Ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins, 2011. P. 2–22.
31. Gordon D.J., Barbie D.A., DeAndrea A.D., Pellman D. Mechanisms of genomic instability // Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer / Ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011. P. 26–48.
32. Васильев Ю.М. Как клетка становится опухолевой: лекция // Телеканал «Россия – Культура» // http://tvkultura.ru/video/show/video_id/155048/brand_id/20898.
33. Weinberg R.A. The biology of cancer. New York: Garland Science, 2007. 796 p.
34. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // Cell. 2000. Vol. 100. № 1. P. 57–70.
35. Stratton M.R. Exploring the genomes of cancer cell: progress and promise // Science. 2011. Vol. 331. № 6024. P. 1553–1558.
36. Giaccone G., Soria J.C. Targeted therapies in oncology. New York: Informa Healthcare; London: Taylor & Francis, 2007. 411 p.
37. Гарин А.М. Эволюция и революционные события в онкологической науке в конце XX века и первом десятилетии XXI века // Вестник РАМН. 2012. № 3. С. 32–36.
38. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста: сходства и различия солидных опухолей и лейкозов // Клиническая онкогематология. 2012. Т. 5. № 3. С. 165–185.

ОНКОЛОГИЯ

Brief history of medical oncology: the third method of cancer treatment for now

A.M. Garin, I.S. Bazin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

The milestones of medical oncology are reviewed. Present role of chemotherapy, endocrine and targeted therapy is defined. Targeted therapy is a most promising method of medical treatment based on the advances in molecular biology and cell genetics and offering the opportunity of tailored cancer therapy.

Key words: anticancer drugs, chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, molecular biology, cell genetics



Диссеминированный немелкоклеточный рак легкого, возможности лекарственной терапии в первой декаде XXI века

А.М. Гарин, Р.Ю. Насырова

Адрес для переписки: Август Михайлович Гарин, agarin@mail.ru

В статье обсуждаются вопросы лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Приведены режимы терапии НМРЛ с указанием дозы лекарств, эффективности, медианы выживаемости, основных проявлений токсичности. В первой линии терапии диссеминированного НМРЛ применяются лекарственные дуплеты на основе цисплатина или карбоплатина, в качестве второго компонента платиновых комбинаций могут использоваться паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, пеметрексед, этопозид или иринотекан. Во второй линии терапии применяются комбинации, не содержащие цисплатин или карбоплатин. Таргетные препараты эрлотиниб и gefитиниб увеличивают медиану выживаемости у больных с мутациями EGFR преимущественно при аденокарциномах легкого. Бевацизумаб повышает активность ряда химиотерапевтических комбинаций.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, таргетная терапия

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенная опухоль в мире: ежегодно от этой болезни умирают более 1,5 млн человек (1 790 000 – в 2008 г.). РЛ – главный онкологический киллер у мужчин. У женщин РЛ также «захватил онкологический эшафот», потеснив «палачей меньшего масштаба» – рак шейки матки, рак яичников, рак толстой кишки [1]. Соответствует мировым тенденциям и Россия: по данным за 2008 г.,

РЛ диагностирован у 56 767 человек (20,4% от всех опухолей у мужчин и 3,9% – у женщин). От РЛ умерли 51 364 больных, что составило 27,8% в структуре онкологической смертности у мужчин и 7% – у женщин [2]. Хотя наша статья посвящена проблемам лекарственной терапии, обозначим исторические вехи этой ужасной болезни. 1492 г. – Христофор Колумб получил «в подарок» от американских

индейцев сушеные листья табака. В XVI веке «отравы» распространилась в Европе, а затем и в мире [3]. Как самостоятельную болезнь РЛ впервые описал R.T. Laennec в 1815 г. [4].

В 1913 г. впервые в мире выполнена лобэктомия, а в 1933 г. – пульмонэктомия по поводу рака легкого [5, 6]. В 1950 г. R. Doll и A.V. Hill доказали роль табакокурения в возникновении РЛ [7].

В 1954–1962 гг. прошлого века патологи выделили 2 формы РЛ – мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Клиницисты подхватили эту классификацию, поскольку эти 2 формы существенно различались по клиническому течению, симптоматике и возможностям хирургического, лучевого и лекарственного лечения. К НМРЛ относят плоскоклеточный рак, аденокарциномы и крупноклеточный рак.

РЛ возникает из мультипотентных стволовых клеток бронхиального эпителия; мелкоклеточный – в центральных крупных проводящих воздух бронхах, плоскоклеточный – в сегментарных проксимальных бронхах, аденокарциномы – в периферических бронхах и бронхиолах.

МРЛ диагностируется у 15% больных РЛ, НМРЛ – у 75–80%. В настоящее время признана гетеро-



генность НМРЛ из-за различий в молекулярной характеристике подтипов, в ответе субвариантов на одну и ту же терапию, в сроках жизни. По всей видимости, термин «немелкоклеточный рак легкого» скоро выйдет из употребления. Однако пока он широко распространен, мы остановимся на анализе терапевтических вмешательств при этой форме РЛ.

Первый опыт химиотерапии НМРЛ связывают с азотистыми производными иприта в 40-х годах прошлого века [8].

Опустим подробности создания и применения разных химиопрепаратов [9] и перейдем к описанию дуплетов лекарств, построенных на основе платиновых производных (цисплатина и карбоплатина). Эти производные признаны стандартными компонентами двойных комбинаций, применяемых в первой линии терапии НМРЛ, второй участник дуплета может варьироваться.

Многие больные РЛ первично диагностируются в поздних стадиях. В России в 2008 г. III и IV стадии зарегистрированы при первичном обращении больных в 46,3% случаев. Кроме того, у большинства пациентов II и III стадий разовьются рецидивы и метастазы после хирургического лечения: во II стадии – в 50%, в III стадии – в 70%.

Хирургия и лучевая терапия в этих случаях «умывают руки», уступая дорогу лекарственной терапии, возможности которой пока ограничены. Борьба идет за продление жизни заболевших.

В арсенале лекарственной терапии НМРЛ – дуплеты, построенные на основе цисплатина и карбоплатина, дуплеты, не содержащие цисплатин или карбоплатин, применяемые обычно во второй линии терапии, и таргетные препараты, назначаемые раздельно или в комбинации с химиотерапией.

В обзоре мы укажем дозы лекарств, эффективность отдельных режимов, медианы выживаемости – безрецидивную и общую, годовичную и иногда двухгодичную выживаемость, основные проявления токсичности комбинаций.

Дуплеты на основе цисплатина (DDP)

Схема 1. EP – этопозид (VP-16) + цисплатин

VP-16 – внутривенная инфузия в течение более часа в дозе 120 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни. Препарат растворяется в 0,9%-ном растворе хлорида натрия (NaCl) в концентрации 0,2–0,4 мг/мл.

DDP – введению цисплатина предшествует внутривенная гидратация – введение >1000 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 2–4 часов. Затем следует внутривенная инфузия цисплатина в течение 60 минут в дозе 60 мг/м², растворенном в 150 мл 0,9%-ного раствора NaCl. После инфузии цисплатина вновь проводится гидратация 1000 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 2–4 часов.

Курс терапии повторяют каждые 3 недели.

Эффект регистрируется в 38%, стабилизация – в 29% случаев; медиана общей выживаемости составляет 7,5 месяца, годовичная выживаемость – 32%.

Токсичность 3–4-й степени: рвота – 10%, гранулоцитопения – 60%, тромбоцитопения – 24% [10].

Схема 2. TP – паклитаксел (TAX) + цисплатин

TAX – введению препарата предшествует премедикация – дексаметазон 20 мг внутрь накануне вечером и утром в день введения TAX, дифенгидрамин 50 мг внутривенно струйно перед введением паклитаксела, ранитидин 50 мг или циметидин 300 мг внутривенно в 25–100 мл 0,9%-ного раствора NaCl или 5%-ного раствора декстрозы в течение 5–30 минут за 30 минут до введения TAX. Паклитаксел вводят в дозе 200 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение 3 часов в 1-й день, повторно через 3 недели. Концентрация таксола в растворе – 0,3–1,2 мг/мл.

DDP – гидратация до и после введения цисплатина описана в схеме 1. DDP вводится в дозе 80 мг/м² внутривенно в 1-й день в течение 30 минут в 100–250 мл 0,9%-ного

раствора NaCl, вливания препарата повторяют через 3 недели.

Эффект регистрируется в 28% случаев, медиана времени до прогрессирования – 4,2 месяца, медиана общей выживаемости – 9,8 месяца, годовичная выживаемость – 38%, двухгодичная – 15%.

Токсичность 3–4-й степени: нейтропения – 51%, фебрильная нейтропения – 4%, анемия – 9%, тошнота/рвота – 14%, артралгия/миалгия – 9%, астения – 10%, периферическая нейропатия – 7% [11].

Схема 3. DP – доцетаксел (ТХТ) + цисплатин

ТХТ – введению доцетаксела предшествует премедикация – дексаметазон 8 мг внутрь вечером накануне введения ТХТ, 8 мг внутрь утром перед введением, 8 мг внутрь через час после введения и 8 мг вечером в день введения доцетаксела и по 8 мг внутрь по одному разу на следующий день и через день после. Доцетаксел вводится внутривенно по 75 мг/м² в 1-й день каждые 3 недели. Инфузия длится более часа. Препарат растворяется в 0,9%-ном растворе NaCl в концентрации 0,3–0,74 мг/мл.

DDP – гидратация до введения цисплатина и после описана в схеме 1. Препарат назначается в дозе 75 мг/м² в 100–250 мл 0,9%-ного раствора NaCl в 1-й день. Повторные введения – через 3 недели.

Эффект регистрируется в 31,7% случаев, медиана общей выживаемости составляет 11,3 месяца, годовичная выживаемость – 46%, двухгодичная – 21%.

Токсичность: нейтропения 3–4-й степени отмечается в 74,8%, анемия – 6,9%, тромбоцитопения – 2,7%, инфекция – 8,4%, рвота – 7,9%, легочная токсичность – 9,6%, диарея – 6,7%, астения – 12,3% случаев [12, 13].

Схема 4. GP – гемцитабин (GEM) + цисплатин

GEM – внутривенная инфузия 1000 мг/м² в течение 30–60 минут в 0,9%-ном растворе NaCl в 1, 8, 15-й дни.

ОНКОЛОГИЯ



DDP – 100 мг/м² в 100–250 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 30–120 минут. Гидратация до цисплатина и после него описана в схеме 1. Цикл повторяют каждые 28 дней. Эффективность отмечается в 30,4% случаев, медиана безрецидивной выживаемости составляет 5,6 месяца, медиана общей выживаемости – 9,1 месяца, одногодичная выживаемость – 39%. Побочные эффекты 3–4-й степени: гранулоцитопения – 56,8%, тромбоцитопения – 50,4%, анемия – 25%, фебрильная нейтропения – 4,6%, рвота – 23%, одышка – 7% [14].

Схема 5. VP – винорелбин (VRB) + цисплатин

VRB – внутривенная инфузия 25 мг/м² в течение 6–10 минут в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы (концентрация препарата 0,3 мг/мл). Препарат вводится в 1, 8 и 15-й дни каждые 28 дней.

DDP – внутривенная инфузия 100 мг/м² в 100–250 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 1 часа в 1-й день. Повторное введение каждые 28 дней. Гидратация до и после DDP описана в схеме 1.

Эффективность – 26%, медиана времени до прогрессирования – 4 месяца, медиана общей выживаемости – 8 месяцев, одногодичная выживаемость – 36%, двухгодичная выживаемость – 12%.

Побочные эффекты 3–4-й степени: гранулоцитопения – 59%, тромбоцитопения – 5%, анемия – 21%, рвота – 20%, запоры – 3%, флебиты – 3% [13, 15].

Схема 6. IP – иринотекан (Iri) + цисплатин

Iri – 60 мг/м² внутривенно в 1, 2 и 15-й дни каждые 4 недели, растворяется в 250 мг 5%-ного раствора декстрозы.

DDP – 80 мг/м² растворяется в 120 мл 0,9%-ного раствора NaCl и вводится внутривенно в течение 30 минут в 1-й день, повторные введения через 4 недели. Гидратация до и после DDP описана в схеме 1. Эффект – 29%, медиана общей выживаемости – 11–12 месяцев, через 1 год выживают 37% [16].

Дуплеты на основе карбоплатина

Схема 7. PC – паклитаксел + карбоплатин (CBDCA)

TAX – 175–225 мг/м² растворяют в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в концентрации 0,3–1,2 мг/мл и вводят внутривенно инфузионно в течение 3 часов в 1-й день, повторяют через 3 недели.

CBDCA в калькулируемой дозе AUC 6 (англ. area under curve – площадь под кривой) вводится инфузионно – 50–150 мл в 5%-ном растворе декстрозы в течение 15–30 минут в 1-й день, повтор каждые 3 недели.

В 1-й линии терапии общий эффект составляет 25–32%, медиана времени до прогрессирования – 6,5 месяца, медиана общей выживаемости – 8,6–11 месяцев, 1 год выживают 36% больных. Во 2-й линии терапии общий эффект – 18,6%, медиана времени до прогрессирования – 3,5 месяца, медиана общей выживаемости – 7,8 месяца.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения – 57%, тромбоцитопения – 10%, анемия – 13%, рвота – 4%, сенсорная нейропатия – 13%, гипонатриемия – 3% [17, 18].

Для более дозированного карбоплатина – не по площади тела, а в зависимости от уровня клубочковой фильтрации – используется специальная формула Калверта (Calvert):

доза CBDCA =

(клиренс креатинина + 25) × AUC, где AUC – это площадь под прямой графика, характеризующего линейную зависимость между концентрацией платины и временем ее выведения. Обычно этот показатель равен 5–6 при комбинированной терапии, 7 – при монотерапии, 2 – при еженедельном введении. Так, если у больного клиренс креатинина равен 60 мл/мин, то доза CBDCA для этого пациента будет равна (60 + 25) × 6 для комбинированной терапии и (60 + 25) × 7 для монорежима, соответственно 510 мг и 595 мг.

Клиренс креатинина (скорость клубочковой фильтрации, СКФ) рассчитывается по формуле Кокрофта (Cockcroft):

$$\text{СКФ} = \frac{k \times (140 - \text{возраст}) \times \text{вес}}{\text{креатинин крови}}$$

где k = 1,05 для женщин и 1,23 для мужчин, вес пациента в кг, креатинин крови в мкмоль/л.

Доза креатинина (мг) = (СКФ + 25) × AUC,

где AUC – это площадь под прямой.

Схема 8. DC – доцетаксел + карбоплатин

TXT – внутривенная инфузия 75 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение часа в 1-й день. Концентрация раствора – 0,3–0,74 мг/мл. Цикл повторяют каждые 3 недели. Премедикация перед введением доцетаксела указана в схеме 3.

CBDCA – в дозе AUC 6 – внутривенная инфузия в 5%-ном растворе декстрозы в течение 15–30 минут в 1-й день. Дозы карбоплатина повторяют 1 раз в 3 недели.

Эффект – 24%, медиана времени до прогрессирования – 5 месяцев, медиана общей выживаемости – 9,4 месяца.

Возможные осложнения 3 и 4-й степени: миелосупрессия, фебрильная нейтропения, астения, легочная токсичность [19].

Схема 9. GC – гемцитабин + карбоплатин

GEM – внутривенная инфузия 1000 мг/м² в 25–100 мл 0,9%-ного раствора NaCl в течение 30–60 минут в 1 и 8-й дни.

CBDCA – внутривенная инфузия в течение 15–30 минут в дозе AUC 5 в 50–150 мл 5%-ного раствора декстрозы в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 29,2%, медиана времени до прогрессирования – 4,75 месяца, медиана общей выживаемости – 8 месяцев.

Возможные осложнения 3–4-й степени: миелосупрессия, тромбоцитопения, анемия [20].

Схема 10. VC – винорелбин + карбоплатин

VRB – 45 мг/м² внутрь в 1 и 15-й дни и CBDCA в дозе AUC 3 внутривенно в 1 и 15-й дни. Цикл повторяют с интервалом в 2 недели.



Эффект – 7,7%, медиана времени до прогрессирования – 3,6 месяца, медиана общей выживаемости – 7,6 месяца. Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения – 12,8% [21].

Схема 11. АС – Алимта (пеметрексед, PEM) + карбоплатин

PEM – 600 мг/м² вводится внутривенно в течение 10 минут в 0,9%-ном растворе NaCl 1 раз в 3 недели. Для профилактики недостаточности фолатов за день и в день введения Алимты принимают фолиевую кислоту 0,5–1,0 мг и витамин В₁₂ по 1000 мкг внутримышечно 1 раз в 9 недель.

СВДСА – внутривенная инфузия препарата в дозе АUC 6, растворенного в 50–150 мл 5%-ного раствора декстрозы, в течение 15–30 минут в 1-й день.

Введение обоих препаратов повторяют каждые 3 недели.

Эффект – 25%, выживаемость без прогрессирования – 4,9 месяца, общая выживаемость – 7,3 месяца. Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения, анемия [21].

Комбинации, не содержащие цисплатин или карбоплатин

Схема 12. DG – доцетаксел + гемцитабин

ТХТ – внутривенная инфузия 30 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение 1 часа в 1, 8 и 15-й дни. Премедикация доцетаксела описана в схеме 3.

GEM – внутривенная инфузия 1000 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl в течение 30–60 минут в 1 и 8-й день. Цикл повторяют каждый 28-й день.

Эффект при 2-й линии терапии – 34%, медиана общей выживаемости – 8 месяцев, одногодичная выживаемость – 28%.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: тромбоцитопения – 11%, астенция – 14%, миалгия – 5% [22].

Схема 13. DV – доцетаксел + винорелбин

ТХТ – внутривенная инфузия 60–75 мг/м² в 0,9%-ном растворе

NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение часа в 1-й день; концентрация доцетаксела в растворе – 0,3–0,74 мг/мл. Премедикация описана в схеме 3.

VRB – 25 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы, концентрация препарата в растворе – 0,5–3,0 мг/мл.

Оба препарата вводятся в 1 и 8-й дни.

Эффективность во 2-й линии терапии – 12,5%, медиана времени до прогрессирования – 5,5 месяца, медиана общей выживаемости – 7 месяцев.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения – 24%, фебрильная нейтропения – 21% [23].

Схема 14. DI – доцетаксел + иринотекан

ТХТ – внутривенная инфузия 60 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl или 5%-ном растворе декстрозы в течение часа в 8-й день. Премедикация доцетаксела описана в схеме 3.

Iri – внутривенно по 60 мг/м² в 1 и 8-й дни.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект зарегистрирован в 35,2% случаев, медиана общей выживаемости – 9 месяцев, 1 год выживают 41,4%.

Побочные эффекты: нейтропения – 85,2% (разной степени), диарея [24].

Схема 15. DM – доцетаксел + митомицин (ММС)

ТХТ – 75 мг/м² внутривенно с премедикацией в 1-й день. ММС – 8 мг/м² внутривенно в 1-й день. Митомицин вводят медленно в растворе, через венозный катетер из-за раздражающего действия на вены.

Цикл повторяют каждые 4–5 недель.

Эффект отмечен в 42% случаев, по данным японских авторов; не подтвержден в других исследованиях [25].

Схема 16. VT – винорелбин + паклитаксел

VRB – внутривенная инфузия 25 мг/м² в 0,9%-ном растворе NaCl

или 5%-ном растворе декстрозы в течение 5–10 минут в 1 и 2-й дни. TAX – внутривенная инфузия 175 мг/м² в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 27%, стабилизация – 30% [26].

Схема 17. GV – гемцитабин + винорелбин

GEM – 1000 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни.

VRB – 25 мг/м² в 1 и 8-й дни.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 22%, стабилизация – 43%. Осложнения 3 и 4-й степени: нейтропения – 64%, анемия – 16%, инфекция – 10%, гепатотоксичность – 7% [27].

Схема 18. AO – пеметрексед (Алимта) + оксалиплатин (ОХА)

PEM – 500 мг/м², десятиминутная внутривенная инфузия, растворяется в 10 мл 0,9%-ного раствора NaCl, в 1-й день. О витаминной профилактике см. схему 11.

ОХА – 100 мг/м², двухчасовая внутривенная инфузия в 5%-ном растворе декстрозы, в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели. Эффект – 28%, медиана времени до прогрессирования – 4,9 месяца, медиана общей выживаемости – 7 месяцев.

Побочные эффекты 3 и 4-й степени: нейтропения, анемия [21].

Таргетные препараты в терапии НМРЛ

В течение последних лет как опция лечения НМРЛ получила развитие таргетная терапия. В арсенале противораковых препаратов при этой форме рака – эрлотиниб (Тарцева), gefitinib (Иресса) и bevacizumab (Авастин).

Мишень первых двух препаратов – EGFR (epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста), который экспрессируется в 58% случаев при плоскоклеточном раке легкого и в 39% при аденокарциноме легкого.

Эрлотиниб и gefitinib – малые молекулы, тормозящие тирозинкиназный домен рецепторов, следствием чего является инактивация

Онкология



сигнальных белков, стимулирующих опухолевую пролиферацию.

Стали известны молекулярные маркеры, которые предсказывают активность этих двух препаратов при НМРЛ, – это мутации EGFR в 19 и 21-м экзонах. Так, было показано, что Иресса приводит к эффекту при наличии указанных мутаций в 70% случаев, а без мутаций только в 10%. Аналогичные данные получены и от применения Тарцевы. Среди других молекулярных факторов, по-видимому, связанных с эффектом этих препаратов, – амплификация EGFR, полисомия 7-й хромосомы, гиперэкспрессия гена *pten*, позитивный E-cadherin, мутации Trp53.

Определены клинические факторы, связанные с благоприятным исходом терапии Тарцевой и Ирессой: больные азиатской расы; с аденокарциномой, особенно с ее вариантом – бронхиоло-альвеолярным раком; женский пол, без анамнеза табакокурения, с малой потерей веса, не получавшие ранее химиотерапию.

Доказана эффективность антиангиогенного фактора бевацизумаба при НМРЛ, при сочетании с химиотерапией медиана выживаемости превышает 12 месяцев [28, 29, 30, 31, 32, 33].

Ниже представлены комбинационные режимы бевацизумаба.

Схема 19. РСВ – паклитаксел + карбоплатин + бевацизумаб (Bv)

TAX – 200 мг/м² внутривенно в 1-й день.

CBV – 6 мг внутривенно в 1-й день.

Bv – внутривенная инфузия 15 мг/кг в 100 мл 0,9%-ного раствора NaCl. Первое введение бевацизумаба осуществляется в течение 90 минут, при хорошей переносимости время последующих инфузий уменьшается до 60 и 30 минут. Цикл повторяют каждые 3 недели.

Схема 20. GCB – гемцитабин + цисплатин + бевацизумаб

GEM – 1250 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни.

DDP – 80 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Bv – внутривенная инфузия 7,5 мг/кг или 15 мг/кг в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Схема 21. DB – доцетаксел + бевацизумаб

TXT – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день.

Bv – 15 мг/кг внутривенно в 1-й день.

Цикл повторяют каждые 3 недели.

Схема 22. EB – эрлотиниб (Tarс) + бевацизумаб

Tarс – по 150 мг внутрь ежедневно. Bv – 15 мг/кг внутривенно в 1-й день.

Повторяют каждые 3 недели.

Заключение

Диссеминированный НМРЛ чувствителен к химиотерапевтическим противоопухолевым препаратам. В первой линии терапии следует применять лекарственные дуплеты на основе платиновых производных – цисплатина или карбоплатина. Эти 2 препарата на современном этапе являются стандартным компонентом дуплетов. В качестве второго компонента комбинаций может быть любое из названных далее лекарств – паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, пеметрексед, этопозид, иринотекан. Медиана общей выживаемости равна 10 месяцам, годовая выживаемость достигает 30–38%. Таргетные препараты эрлотиниб и gefитиниб увеличивают медиану выживаемости у больных с мутациями EGFR преимущественно при аденокарциномах легкого. Бевацизумаб повышает активность ряда химиотерапевтических комбинаций. ☺

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 2. P. 69–90.
2. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2010. Т. 2. Прил. 1.
3. Haddadin S., Perry M.C. History of small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* 2011. Vol. 12. № 2. P. 87–93.
4. Rosenblatt M.B. Lung cancer in the 19th century // *Bull. Hist. Med.* 1964. Vol. 38. P. 395–425.
5. Davies H. Recent advances in the surgery of the lung and pleura // *Br. J. Surg.* 1913. Vol. 1. P. 228–257.
6. Horn L., Johnson D.H., Everts A., Graham and the first pneumonectomy for lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 19. P. 3268–3275.
7. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report // *BMJ.* 1950. Vol. 2. № 4682. P. 739–748.
8. Karnofsky D.A., Craven L.F., Burchenal J.A. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma // *Cancer.* 1948. Vol. 1. P. 634–651.
9. Lung Cancer: Dana Farber Cancer Institute Handbook / Ed. by P. Lorigan. Elsevier, 2007.
10. Bonomi P., Kim K., Chang A., Johnson D. Phase III trial comparing etoposide cisplatin versus taxol with cisplatin-G-CSF versus taxol-cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial // *Proc. ASCO.* 1996. Vol. 15. P. 382. Abstr. 1145.
11. Rosell R., Gatzemeier U., Betticher D.C. et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 13. № 10. P. 1539–1549.
12. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 2. P. 92–98.
13. Fossella F., Pereira J.R., von Pawel J. et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 16. P. 3016–3024.
14. Sandler A.B., Nemunaitis J., Denham C. et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients



- with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. № 1. P. 122–130.
15. Wozniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P. et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16. № 7. P. 2459–2465.
 16. Nagao K., Fukuoka M., Fujita A. et al. A phase II study of irinotecan combined with cisplatin in non-small cell lung cancer. CPT-11 Lung Cancer Study Group // *Gan To Kagaku Ryoho.* 2000. Vol. 27. № 3. P. 413–421.
 17. Kelly K., Crowley J., Bunn P.A. Jr. et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. № 13. P. 3210–3218.
 18. Pallis A.G., Syrigos K., Kotsakis A. et al. Second-line paclitaxel/carboplatin versus vinorelbine/carboplatin in patients who have advanced non-small-cell lung cancer pretreated with non-platinum-based chemotherapy: a multicenter randomized phase II study // *Clin. Lung Cancer.* 2011. Vol. 12. № 2. P. 100–105.
 19. Van Putten J. et al. Phase II study of docetaxel and carboplatin combination as second line treatment in metastatic non-small cellular lung cancer // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 21. Abstr. 2167.
 20. Sederholm C., Hillerdal G., Lamberg K. et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 33. P. 8380–8388.
 21. Cancer – Matrix Manual / Ed. by E.H. Lin. 5th ed. Madison, WI: Advanced Medical Pub. Inc, 2010.
 22. Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M. et al. Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy in NSCLC failing prior paclitaxel plus platinum based regimens // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. Abstr. 1360.
 23. Lopez-Vivanco G., Muñoz A., Abon G. et al. Second line chemotherapy with docetaxel (D) and vinorelbine (V) for non-small-cell cancer previously treated with platinum-based chemotherapy // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. Pt. 2. P. 268b. Abstr. 2822.
 24. Miller V.A., Azzoli C.G. *Advances in the metastatic NSCLC // Lung Cancer* / Ed. by R.J. Ginsberg. Hamilton: BC Decker, 2002.
 25. Beretta G. *Mitomycin C.* Turin: Edizioni Minerva Medica, 2004.
 26. Бычков М.Б. Немелкоклеточный рак легкого // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчикова. М., 2011.
 27. Katakani N., Nishimura T., Sigiura T. et al. Vinorelbine plus gemcitabine in the treatment of chemotherapy naive stage IIIB/IV NSCLC // *Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 20. Abstr. 2773.
 28. Dassonville O., Bozec A., Fischel J.L., Milano G. EGFR targeting therapies: monoclonal antibodies versus tyrosine kinase inhibitors. Similarities and differences // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007. Vol. 62. № 1. P. 53–61.
 29. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G. et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 12. P. 2237–2246.
 30. Pérez-Soler R., Chachoua A., Hammond L.A. et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 16. P. 3238–3247.
 31. Thatcher N., Chang A., Parikh P. et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) // *Lancet.* 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1527–1537.
 32. Stewart D.J. Targeted therapy in non-small cell lung cancer // *Targeted Cancer Therapy* / Ed. by R. Kurzrock, M. Markman. Humana Press, 2008.
 33. Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 24. P. 2542–2550.

Disseminated non-small-cell lung cancer: drug therapy in the first decade of the 21st century

A.M. Garin, R.Yu. Nasyrova

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Avgust Mikhaylovich Garin, agarin@mail.ru

The article addresses drug therapy of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Doses, regimens, efficacy data, median survival and common toxicity reactions are discussed. Cisplatin-based or carboplatin-based double combinations are used as first-line treatment of disseminated NSCLC; paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed, etoposide or irinotecan may be added as second components of platinum-based combinations. For the second-line therapy non-cisplatin-based or non-carboplatin-based combinations are used. Targeted agents erlotinib and gefitinib improve median survival predominantly in lung adenocarcinoma patients with EGFR mutations. Bevacizumab improves activity of number of chemotherapeutic combinations.

Key words: non-small-cell lung cancer, chemotherapy, targeted therapy

ОНКОЛОГИЯ



Современное состояние проблемы лечения диссеминированного рака поджелудочной железы и возможные перспективы

Е.В. Царева, И.С. Базин

Адрес для переписки: Игорь Сергеевич Базин, bazin_onk@mail.ru

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – острая проблема современной медицины, поскольку ни один из методов фармакотерапии не позволяет контролировать болезнь длительное время. В обзоре проанализированы данные литературы по эффективности разных режимов химио- и таргетной терапии при диссеминированном РПЖ. Показано, что наибольшая эффективность лечения достигается на фоне химиотерапевтических дуплетов на основе гемцитабина в сочетании с препаратами платины или капецитабином. Монотерапия гемцитабином предпочтительна у пациентов с плохим общим состоянием. Из таргетных препаратов на данный момент обосновано только применение эрлотиниба. Опыт применения других таргетных агентов показал, что для реализации противоопухолевого эффекта недостаточно подавления только одного звена патогенетического пути, необходимо разрабатывать мультимодальный подход к лечению этого заболевания.

Ключевые слова: диссеминированный рак поджелудочной железы, гемцитабин, производные платины, капецитабин, таргетная терапия, эрлотиниб

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – нерешенная проблема современной онкологии, так как ни один из методов лечения не позволяет длительное время контролировать болезнь. Из 230 000 больных, зарегистрированных в мире, умирают 98%. За последние 5 лет заболеваемость РПЖ возросла на 4,2% среди мужчин и на 12,1% среди женщин. В России в 2007 г. количество больных с впервые установленным диа-

гнозом составило 14 037 (в структуре заболеваемости РПЖ занял 4-е место среди опухолей пищеварительной системы), а смертность от РПЖ – 14 473 случая (превалирование смертности над заболеваемостью обусловлено посмертной диагностикой болезни) [1, 2]. Европейские статистические данные по РПЖ аналогичны российским: в 2008 г. показатель заболеваемости (68 500 случаев) был меньше показателя смертности (70 200 случаев) [3].

Согласно данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), РПЖ занимает 13-е место по заболеваемости в мире, а по смертности – 8-е. Так, в 2009 г. в США РПЖ заболели 42 470 человек (10-е место для мужчин и женщин), а умерли 35 240, соотношение смертности и заболеваемости составило 0,83 [4].

В целом пятилетняя выживаемость больных РПЖ не достигает 5%. После установления диагноза один год переживают 15,2% мужчин и 16,4% женщин. В США за 25 лет (с 1975 по 2000 г.) показатель пятилетней выживаемости для пациентов с РПЖ увеличился с 3 до 4%. Для сравнения: за этот же период показатель пятилетней выживаемости при раке толстой кишки вырос на 12%, при раке пищевода – на 9%, раке желудка – на 8%.

Лишь 10% больных РПЖ потенциально операбельны на момент первичной диагностики. Лимфатическая диссеминация выявляется в 45–70% случаев при опухолях размером менее 2 см в диаметре. До 30% вновь выявленных больных имеют локально распространенный процесс, а 60% – отдаленные метастазы [5]. Медианы выживаемости больных в зависимости от распространения опухоли представлены в табл. 1.

В настоящей статье мы остановимся на химиотерапии и таргетной терапии диссеминированного РПЖ.



Химиотерапия диссеминированного РПЖ

Важное значение для лекарственной терапии РПЖ имело открытие гемцитабина. Гемцитабин был включен в стандартные схемы лечения метастатического РПЖ в 1997 г., после публикации результатов североамериканского исследования с участием 126 пациентов. В этом исследовании II фазы на фоне лечения гемцитабином в сравнении с 5-фторурацилом клиническое улучшение отмечено у 23,8 и 4,8% больных, медиана выживаемости составила 5,65 и 4,41 месяца, годовая выживаемость – 18 и 2% соответственно; разница по всем показателям была статистически значимой; переносимость лечения удовлетворительной [6]. В том же году А.М. Storniolo и соавт. обобщили данные о монотерапии гемцитабином 3023 больных РПЖ, медиана продолжительности жизни пациентов составила 8 месяцев [7]. Применение гемцитабина допускается даже при оценке общего состояния пациента по шкале Карновского 60%.

После констатации эффективности гемцитабина начались широкие исследования его комбинаций с другими препаратами: 5-фторурацилом, капецитабином, UFT, S1, томудексом, цисплатином, оксалиплатином, иринотеканом и др. В современной практике среди химиотерапевтических дуэтов на основе гемцитабина чаще других используют его сочетание с производными платины и капецитабином.

В европейское исследование III фазы GERCOR / GISCAD было рандомизировано 326 пациентов, которые получали комбинацию гемцитабина и оксалиплатина или монотерапию гемцитабином. В группе, получавшей терапию в режиме GEMOX, отмечены более высокая эффективность лечения (26,8 против 17,3%, $p=0,04$) и более длительная продолжительность жизни без прогрессирования (5,8 против 3,7 месяца, $p=0,04$) по сравнению с пациентами на гемцитабине в монорежиме. Также выявлено статистически незначимое увели-

чение общей выживаемости: 9 и 7,1 месяца соответственно ($p=0,13$) [8]. На основании нескольких метаанализов, проведенных для сравнения эффективности гемцитабина в монотерапии и в сочетании с производными платины, было показано преимущество комбинированной терапии в отношении статистически значимого повышения эффективности лечения и медианы времени до прогрессирования, а также скромное достоверное увеличение общей выживаемости [9–12].

Другим препаратом, который чаще всего комбинируют с гемцитабином, является капецитабин. Сравнение комбинации гемцитабина и капецитабина с режимом монотерапии гемцитабином, выполненное исследователями из Великобритании, свидетельствовало в пользу комбинированной терапии: эффект получен в 14,2% случаев комбинации «гемцитабин + капецитабин» и в 7,1% случаев на одном гемцитабине ($p=0,008$), однолетняя выживаемость составила 23 и 17% ($p=0,023$), медиана общей выживаемости – 7,4 и 6,0 месяца соответственно ($p>0,05$) [13].

Швейцарская группа по клиническим исследованиям и группа ESOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная группа онкологов) сравнили монотерапию гемцитабином и комбинацию капецитабина (650 мг/м² два раза в сутки с 1-го по 14-й день) с гемцитабином (1000 мг/м² 30-минутная инфузия в 1 и 8-й дни каждые 3 недели) в рандомизированном исследовании с участием 319 больных с распространенным РПЖ. Медиана общей выживаемости составила 8,4 и 7,2 месяца в пользу режима GEMCAP, но данные оказались статистически недостоверными ($p=0,234$). Однако дополнительный анализ в подгруппе пациентов, общее состояние которых оценивалось как «хорошее» (статус по шкале Карновского от 90 до 100%), продемонстрировал значительное увеличение медианы общей выживаемости при использовании комбинации «гемцитабин + капецитабин» по сравнению с монотерапией гемцитабином (10,1 против 7,4 месяца

Таблица 1. Выживаемость больных РПЖ

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

соответственно, $p=0,014$), при этом частота побочных эффектов 3-й или 4-й степени была одинаковой в обеих группах [14].

Японскими исследователями опубликованы результаты метаанализа, обобщающего данные 18 рандомизированных исследований, объединивших 4237 пациентов с распространенным РПЖ, которые были разделены на 5 подгрупп в зависимости от схемы лечения: «гемцитабин + капецитабин», «гемцитабин + цисплатин», «гемцитабин + 5-фторурацил», «гемцитабин + иринотекан» и «гемцитабин + оксалиплатин». Анализ данных по параметру общего состояния больного выполнен в 4 исследованиях (1325 больных). Выявлено, что применение комбинированной химиотерапии у больных с плохим общим состоянием увеличивает риск смерти в течение 6 месяцев (1,17, $p=0,04$) и одного года (1,09, $p=0,04$) и, напротив, использование комбинированной терапии у больных с хорошим общим состоянием снижает риск смерти в течение года (0,93, $p=0,08$). Метаанализ продемонстрировал значительное увеличение выживаемости при сочетании гемцитабина с капецитабином или оксалиплатином [15].

В отечественной клинической практике все реже используют оригинальные препараты, заменяя их на воспроизводимые в Российской Федерации. Так, мы применяли оксалиплатин и гемцитабин (препараты компании ОАО «ВЕРОФАРМ») в качестве комбинации GEMOX для второй линии терапии при прогрессировании заболевания, но не раньше чем через 3 месяца после прекращения терапии гемцитабином (препарат Гемзар). Всего в исследование было включено 11 пациентов (7 женщин и 4 мужчин), медиана возраста – 68 лет. Общее состояние 8 больных оценивалось

Онкология



как 1 балл по шкале ECOG, троих – 2 балла. В результате лечения отмечены в одном случае частичная регрессия и в четырех – стабилизация (у двух пациентов – более 5 месяцев). На основании полученных данных представляется возможным возобновление гемцитабинсодержащих комбинаций у больных в хорошем состоянии после монотерапии Гемзаром. Подчеркнем, что лечение Гемзаром должно быть прекращено не раньше чем за 3 месяца до начала терапии второй линии. Из особенностей применения отечественных препаратов следует обратить внимание на более частое (у половины больных) развитие лихорадки и астении по сравнению с применением оригинальных зарубежных препаратов.

Одним из направлений в лечении распространенного РПЖ, позволивших улучшить результаты терапии, стало введение в практику химиотерапевтических триплетов. В 2011 г. были опубликованы данные исследования комбинации FOLFIRINOX (фторурацил, лейковорин, иринотекан и оксалиплатин) в сравнении с монотерапией гемцитабином. Установлено достоверное увеличение медианы общей выживаемости (11,1 против 6,8 месяца, $p=0,001$), медианы времени до прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца, $p=0,001$), частоты объективных ответов (33,6 против 9,4%), снижение риска смерти на 47%. При этом следует отметить, что проведение полихимиотерапии целесообразно и возможно у пациентов моложе 65 лет в хорошем общем состоянии [16].

Из-за низкой чувствительности аденокарциномы поджелудочной железы к классической химиотерапии в мире широко изучается эффективность таргетных препаратов при данном заболевании. Ниже рассмотрены основные пути патогенеза РПЖ и молекулярные мишени для таргетной терапии.

Таргетная терапия диссеминированного РПЖ

Мутация гена KRAS

При аденокарциноме поджелудочной железы мутации гена

KRAS встречаются, по разным данным, в 74–100% случаев, при этом чаще всего локализируются в 12, 13 и 67-м кодонах [17–20]. Этот протоонкоген кодирует высокомолекулярный мембраносвязанный белок (p21ras) с молекулярной массой 21 кДа, который функционально представляет собой G-белок. Связывая гуанозинтрифосфат (ГТФ), p21ras переходит в активную конформацию, осуществляющую передачу сигнала от рецепторов, расположенных на поверхности клетки, к ядру [21].

Точечные мутации в гене приводят к замещению аминокислотных остатков в белке, что ослабляет ГТФ-азную активность p21ras, в результате чего создается эффект постоянного проведения внутриклеточного сигнала [22].

Необходимым условием для функционирования белка Ras является его связь с внутренней поверхностью цитоплазматической мембраны. После синтеза про-Ras протеин в цитоплазме претерпевает ряд посттрансляционных изменений, одним из которых является фарнезилирование, в результате чего его С-домен становится гидрофобным и обеспечивает надежное сцепление с мембраной клетки. Таким образом, ингибирование фермента фарнезилтрансферазы приводит к инактивации p21ras. Кроме того, фарнезилирование необходимо для функционирования белка RhoV и белков сигнального пути PI3K/Akt2 [21].

Типифарниб (R115777, Зарнестра) является селективным конкурентным ингибитором фарнезилтрансферазы. Несмотря на многообещающие результаты многих доклинических испытаний, применение типифарниба как в монотерапии, так и в комбинации с гемцитабином не привело к улучшению результатов лечения РПЖ ни в одном из клинических исследований II и III фазы [23–25]. Схожие данные были получены и в отношении ингибитора фарнезилтрансферазы второго поколения лонафарниба (SCH66336) [26] (табл. 2).

МАРК-опосредованный внутриклеточный путь передачи сигнала

При связывании ряда факторов роста (EGF, PDGF), цитокинов (интерлейкинов-2,-3; G-CSF), инсулина с экстрацеллюлярными доменами рецепторов к ним происходит активация белка Ras, который в свою очередь приводит к запуску нескольких внутриклеточных ферментативных каскадов, передающих сигнал к генам, ответственным за клеточную пролиферацию. Одним из таких сигнальных путей является Raf-1/MEK/MAPK/ERK/c-fos. К настоящему времени уже синтезировано несколько молекул, блокирующих митогенактивированные протеинкиназы (AZD6244, CI-1040, PD0325901), ведутся клинические исследования по изучению их эффективности при РПЖ [27]. Опубликованы результаты только одного исследования II фазы, в котором изучалась эффективность препарата CI-1040 при различных типах солидных опухолей, в том числе и среди пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы. Каких-либо значительных результатов не получено: ни у одного из пациентов не зарегистрировано объективного ответа на лечение, только у 2 (13%) из 15 больных РПЖ удалось достичь стабилизации опухолевого процесса, при этом выраженных побочных эффектов не отмечено [28]. Мультитаргетным препаратом, ингибирующим Raf-киназы, тирозинкиназные домены VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-бета, является сорафениб. В исследовании I фазы была продемонстрирована хорошая переносимость пациентами комбинации препаратов сорафениб и гемцитабин [29]. Однако в клиническом испытании II фазы не выявлено ее преимуществ по сравнению с химиотерапией [30].

Src-опосредованный внутриклеточный путь передачи сигнала

Src является одним из 9 представителей семейства не связанных с рецептором тирозинкиназ, повышенная экспрессия Src характерна для опухолевых клеток РПЖ [31]. Src в норме – важнейший медиа-



Таблица 2. Ингибиторы фарнезилтрансферазы в лечении РПЖ

Исследование	Количество больных, абс.	Фаза исследования	Препараты	Общая выживаемость, мес.	Время до прогрессирования, мес.	Частота объективных ответов, %	Стабилизация заболевания, %
J.S. Macdonald и соавт. [24]	53	II	Типифарниб	2,6	1,4	–	–
S.J. Cohen и соавт. [23]	20	II	Типифарниб	4,8	1,2	0	0
E. van Cutsem и соавт. [25]	688	III	Типифарниб + гемцитабин	6,3	3,7	59,0	53,0
			Гемцитабин + плацебо	6,0	3,6	60,0	52,0
C. Lersch и соавт. [26]	63	II	Лонафарниб	3,3	23	2	6
			Гемцитабин	4,4	31	1	11

Прочерк – отсутствие данных.

тор внутриклеточных сигнальных путей, активирующихся при связывании эпидермального и других факторов роста с рецепторами. Src активирует киназу фокальной адгезии (ФАК), фосфорилирует STAT-3 и связанные с рецепторами G-белки, взаимодействует с MAPK [32]. Повышение активности Src способствует метастазированию опухоли за счет утраты клетками межклеточных контактов, перестройки актинового цитоскелета, образования фокальных контактов [33]. Саракатиниб (AZD0530) является малой молекулой, ингибитором тирозинкиназ Src-семейства. В двух исследованиях II фазы, где саракатиниб применялся как в комбинации с гемцитабином в качестве первой линии терапии [34], так и в монотерапии после прогрессирования на фоне гемцитабина [35], не получено каких-либо данных об улучшении результатов по сравнению со стандартными схемами химиотерапии. В настоящее время идет набор пациентов в исследование II фазы по изучению влияния ингибитора Src-киназы второго поколения дазатиниба как фактора, препятствующего диссеминации при местнораспространенном РПЖ [36].

Ингибиторы матриксных металлопротеиназ

Еще одним направлением в лечении РПЖ было включение в противоопухолевые комбинации ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMPs). MMPs представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, которые за счет

деградации экстрацеллюлярного матрикса и стромы способствуют миграции злокачественных клеток. Семейство матриксных металлопротеиназ состоит из 20 ферментов, способных расщеплять практически все компоненты внеклеточного матрикса.

Уровень экспрессии MMPs в опухоли значительно выше, чем в нормальной ткани поджелудочной железы. Основными протеиназами, вовлеченными в патогенез РПЖ, являются MMP-2 и MMP-9 [37]. Высокий уровень экспрессии MMP-2 коррелирует с плохим прогнозом и быстрым прогрессированием заболевания [38].

Маримастат – первый и наиболее изученный при солидных опухолях ингибитор MMPs 1, 2, 3, 7 и 9-го типа. Однако в двух рандомизированных исследованиях III фазы применение маримастата в монотерапии или в комбинации с гемцитабином не показало никаких преимуществ перед стандартной химиотерапией РПЖ [39, 40]. Кроме того, таргетный препарат дает специфические побочные эффекты (артралгии, мышечно-костные боли, появление скованности движений).

Набор пациентов в исследование III фазы по изучению ингибитора MMPs второго поколения таномастата (BAY 12-9566) был досрочно завершен в связи с тем, что применение данного препарата приводило к статистически значимому сокращению продолжительности жизни пациентов [41].

Селективный ингибитор металлопротеиназ 2 и 9-го типа Ro 28-

2653 проходит в настоящее время доклинические испытания [42]. Результаты исследований ингибиторов MMPs при РПЖ обобщены в табл. 3.

Рецепторы эпидермального фактора роста

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой группу трансмембранных белков, ответственных за клеточную пролиферацию. Известно 4 вида таких рецепторов: EGFR (HER1, или ErbB1), HER2/neu (ErbB2), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). Повышенная экспрессия EGFR и его лигандов EGF и TGF-альфа характерна для РПЖ [43]. Высокий уровень EGFR в опухоли является неблагоприятным прогностическим фактором, связан с более агрессивным течением заболевания, резистентностью к лучевой терапии [44]. Сейчас в клинической практике применяются две группы таргетных препаратов, блокирующих EGFR-путь: моноклональные антитела непосредственно к внеклеточному домену рецептора (цетуксимаб, панитумумаб) и малые молекулы, блокирующие активность тирозинкиназного домена рецептора (гефитиниб, эрлотиниб).

Эрлотиниб на сегодняшний день – единственный таргетный препарат, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных РПЖ. В 2007 г. были опубликованы ре-



Таблица 3. Ингибиторы MMPs в лечении РПЖ

Исследование	Количество пациентов, абс.	Фаза исследования	Препараты	Общая выживаемость, мес.	Время до прогрессирования, мес.	Частота объективных ответов, %	Стабилизация заболевания, %
S.R. Bramhall и соавт. [39]	414	III	Маримастат	3,4	1,8	2,8	–
			Гемцитабин	5,5	3,8	25,8	–
S.R. Bramhall и соавт. [40]	239	III	Маримастат + гемцитабин	5,4	3,0	61,0	50,0
			Гемцитабин + плацебо	5,4	3,1	72,0	56,0
M.J. Moore и соавт. [41]	277	III	Таномастат	3,74	1,68	30,9	28,7
			Гемцитабин	6,59 p < 0,001	3,5 p < 0,001	58,2	53,9

Прочерк – отсутствие данных.

зультаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования III фазы NCIC CTG с участием 569 пациентов, доказавшего эффективность эрлотиниба при РПЖ. Пациенты получали комбинацию эрлотиниба (по 100–150 мг/сут) с гемцитабином (7 еженедельных доз по 1 г/м²) или монотерапию гемцитабином. Медиана общей продолжительности жизни больных, получавших оба препарата, оказалась выше: 6,24 и 5,9 месяца соответственно. Разница составила всего лишь 0,33 месяца, однако оказалась статистически достоверной (p=0,038), что позволило FDA разрешить применение эрлотиниба при метастатическом РПЖ.

Отметим, что в ходе данного исследования не было выявлено корреляции между уровнем экспрессии EGFR и ответом на терапию эрлотинибом. Развитие у пациентов сыпи 2-й степени выраженности и выше являлось благоприятным прогностическим фактором. Медиана выживаемости пациентов с сыпью 0, 1 и ≥ 2-й степени составила 5,3, 5,8 и 10,5 месяца соответственно, а однолетняя выживаемость – 16,9 и 43% [45].

Комбинацию эрлотиниба и капецитабина изучали в исследовании II фазы (30 пациентов) в качестве режима второй линии терапии РПЖ, резистентном к гемцитабину. Объективный ответ был зарегистрирован у 10% пациентов, медиана выживаемости составила 6,5 месяца [46].

В рандомизированном исследовании III фазы S0205, проведенном

Юго-западной группой онкологов (Southwest Oncology Group, SWOG), 745 пациентов с местнораспространенной нерезектабельной опухолью или метастатическим РПЖ получали гемцитабин в монотерапии или в сочетании с цетуксимабом. Статистически значимой разницы в медиане общей выживаемости (6,9 и 5,9 месяца соответственно, p=0,14), медиане времени до прогрессирования (3,0 и 3,5 месяца, p=0,058) и частоте объективных ответов между двумя группами не выявлено. При этом в 90% случаев была обнаружена экспрессия EGFR в опухоли, что никак не повлияло на эффективность лечения [47].

Существует несколько гипотез, объясняющих резистентность аденокарциномы поджелудочной железы к анти-EGFR-терапии. На примере немелкоклеточного рака легкого было показано, что наличие мутации в тирозинкиназном домене EGFR – прогностический фактор в отношении ответа на лечение эрлотинибом. Судя по последним данным, мутация в гене EGFR крайне редко встречается при РПЖ [48, 49]. При блокировании тирозинкиназы EGFR остается возможным активизировать 2 главных внутриклеточных сигнальных пути (PI3K/Akt и MAPK) через тирозинкиназы рецепторов к другим ростовым факторам.

Как упоминалось выше, активирующая мутация гена KRAS определяется уже на ранних стадиях заболевания в 85% случаев [50]. При наличии мутации в гене KRAS анти-EGFR-терапия становится неэффективной [51, 52].

Цетуксимаб оказывает цитотоксическое действие на злокачественную клетку также за счет иммуноопосредованного противоопухолевого эффекта, реализующегося за счет связывания Fc-фрагмента химерного моноклонального антитела с Fc-рецепторами (Fc-гамма-Rs) на поверхности иммунных эффекторных клеток. При полиморфизме рецепторов (Fc-гамма-RIIa и Fc-гамма-RIIIa) лимфоцитов уменьшается их аффинность к Ig G1 (цетуксимаб), что приводит к снижению эффективности лечения [53].

Существует гипотеза, согласно которой опухолевые клетки могут переключать различные молекулярные пути передачи митогенного сигнала. В соответствии с этой концепцией эрлотиниб полностью блокирует EGFR-опосредованный путь, но при этом не оказывает влияния на пролиферацию клетки, активированную инсулиноподобным фактором роста [54].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста

Важным условием формирования первичной опухоли и метастазов является неоангиогенез – формирование дополнительной капиллярной сети, обеспечивающей рост опухолевого узла. Белки семейства сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецепторы к ним обеспечивают образование новых сосудов, что необходимо для роста опухоли. Гиперэкспрессия VEGF наблюдается в 64% клеток РПЖ [55]. Продолжительность жизни пациентов, в опухоли которых определяется высокий уро-



Таблица 4. Ингибиторы ЦОГ-2 в лечении РПЖ

Исследование	Количество пациентов, абс.	Фаза исследования	Препараты	Общая выживаемость, мес.	Время до прогрессирования, мес.	Частота объективных ответов, %	Стабилизация заболевания, %
H.Q. Xiong и соавт. [62]	20	II	Гемцитабин + целекоксиб	6,2	3,0	2,8	25,8
V. Ferrari и соавт. [63]	42	II	Гемцитабин + целекоксиб	9,1	–	71	62
T. Dragovich и соавт. [64]	25	II	Гемцитабин + целекоксиб	–	–	52	35
A.C. Lipton и соавт. [65]	21	II	Гемцитабин + целекоксиб + иринотекан	18	–	–	80

Прочерк – отсутствие данных.

вень экспрессии VEGF, достоверно меньше, чем у пациентов без высокого уровня экспрессии VEGF [56]. Несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний бевацизумаба, в рандомизированном исследовании III фазы CALGB 80303 медианы общей продолжительности жизни в группах пациентов, получавших гемцитабин в сочетании с плацебо или с бевацизумабом, практически не различались: 5,8 и 5,9 месяца ($p=0,95$) [57]. Медиана времени до прогрессирования составила 3,8 и 2,9 месяца соответственно ($p=0,07$), частота объективных ответов – 13 и 10%. В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы AVITA, где оценивался режим терапии комбинацией гемцитабина и эрлотиниба в сочетании с бевацизумабом и без него, было выявлено увеличение времени до прогрессирования (4,6 и 3,6 месяца, $p=0,0002$), но не общей выживаемости (7,1 и 6 месяцев, $p=0,2087$) [58].

Ингибиторы циклооксигеназы 2 типа
Циклооксигеназа (ЦОГ) является ферментом, превращающим арахидоновую кислоту в простагландины, простаглицлины и тромбоксаны. ЦОГ представлена двумя изоформами: ЦОГ-1, которая постоянно экспрессируется в нормальных тканях, и ЦОГ-2, синтез которой главным образом индуцируется провоспалительными цитокинами, факторами роста и онкогенами. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 часто наблюдается и способствует канцерогенезу при многих солидных опухолях, в том числе и РПЖ, поэтому

является плохим прогностическим фактором [59, 60, 61].

Ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб в доклинических испытаниях проявил синергетический эффект при комбинации с цитотоксическими агентами (5-фторурацил, гемцитабин), лучевой терапией и с другими таргетными препаратами (эрлотиниб, куркумин). Однако результаты нескольких небольших исследований II фазы противоречивы [62–65], соответственно, требуются дополнительные исследования (табл. 4).

Инсулиноподобный фактор роста 1 типа

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGFR1) представляет собой трансмембранный тирозинкиназный рецептор, гиперэкспрессия которого наблюдается в 64% случаев РПЖ [66]. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования II фазы, в которых изучается эффективность ингибиторов IGFR1, молекул AMG 479 и МК-0646 [67, 68].

Мутация гена BRCA 2

По разным данным, герминальные мутации гена BRCA 2, главным образом 6174delT и 6158insT, встречаются с частотой от 6 до 17% случаев семейного РПЖ [69–72] и в 10% sporadических случаев [73, 74]. Опухолевые клетки с мутациями в генах BRCA 1 / BRCA 2 высокочувствительны к воздействию агентов-кросслинкеров (Митомицин С, препараты платины). Описаны случаи, когда у пациентов – носителей мутаций BRCA на фоне лечения препаратами платины наступала

полная регрессия опухоли поджелудочной железы [75]. В связи с этим одним из перспективных путей развития таргетной терапии РПЖ является изучение PARP-ингибиторов (олапариб, велипариб, BSI-201).

Заключение

На сегодняшний день ни один из химиотерапевтических режимов не является эталоном в лечении диссеминированного РПЖ.

За последние годы было оценено более 33 рандомизированных исследований с участием 6026 больных. Сравнение симптоматического лечения и химиотерапии выявило преимущество последней с точки зрения продолжительности жизни: риск смерти снизился на 36%. Доказано, что продолжительность жизни увеличивается при полихимиотерапии, включающей гемцитабин, по сравнению с монотерапией гемцитабином: риск смерти снизился на 9% (14 исследований с участием 4060 больных). Наиболее активными дуплетами, влияющими на эффективность терапии и на время до прогрессирования, являются комбинации гемцитабина и препаратов платины (3 исследования, 1077 больных) или капецитабина (3 исследования, 935 больных). Наилучшие результаты по продолжительности жизни получены у пациентов, общее состояние которых оценивалось как «хорошее». При лечении ослабленных пациентов предпочтение следует отдавать монотерапии. Химиотерапевтический триплет продемонстрировал преимущества по всем показателям в сравнении с монотерапией гемци-



табином, однако требуются проверочные исследования. Из препаратов целевой терапии для лечения РПЖ в настоящее время используется только эрлотиниб. Комбинация гемцитабина с эрлотинибом приводит к незначительному увеличению сроков жизни, но при этом существенно возрастает стоимость лечения и усиливается токсичность.

Отрицательные результаты проведенных выше исследований по комбинированию гемцитабина с таргетными агентами подтверждают теорию о сложности канцерогенеза РПЖ. По-видимому, для реализации противоопухолевого эффекта недостаточно подавления только одного звена патогенетического пути. Необходимо

разрабатывать мультимодальный подход к лечению этого заболевания. Наиболее перспективным направлением целевой терапии РПЖ следует считать изучение эффективности PARP-ингибиторов, ингибиторов сигнального пути PI3K-Акт, выявление мишеней и антагонистов к ним в микроокружении опухоли. ☺

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2. Прил. 1. С. 52–86.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21. № 2. Прил. 1. С. 87–117.
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. № 12. P. 2893–2917.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009 // C.A. Cancer J. Clin. 2009. Vol. 59. № 4. P. 225–249.
5. Surgical Oncology / Ed. by M.A. Chaudry, M.C. Winslet. Oxford – New York: Oxford University Press. 667 p.
6. Burris H.A., Moore M.J., Andersen J. et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15. P. 2403–2413.
7. Storniolo A.M., Enas N.H., Brown C.A., Schilsky R. Treatment investigation new drug program for gemzar in patients with pancreatic cancer // Proc. ASCO. 1997. Abstr. 1088.
8. Louvet C., Labianca R., Hammel P. et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. № 15. P. 3509–3516.
9. Heinemann V., Boeck S., Hinke A. et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer // BMC Cancer. 2008. Vol. 8. P. 82.
10. Sultana A., Smith C.T., Cunningham D. et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 18. P. 2607–2615.
11. Banu E., Banu A., Fodor A. et al. Meta-analyses of randomised trials comparing gemcitabine-based doublets versus gemcitabine alone in patients with advanced and metastatic pancreatic cancer // Drugs Aging. 2007. Vol. 24. № 10. P. 865–879.
12. Bria E., Milella M., Gelibter A. et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? A meta-analysis of 20 phase 3 trials // Cancer. 2007. Vol. 110. № 3. P. 525–533.
13. Cunningham D., Chau I., Stocken D.D. et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. Vol. 27. № 33. P. 5513–5518.
14. Herrmann R., Bodoky G., Ruhstaller T. et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 16. P. 2212–2217.
15. Xie D.R., Yang Q., Chen D.L. et al. Gemcitabine-based cytotoxic doublets chemotherapy for advanced pancreatic cancer: updated subgroup meta-analyses of overall survival // Jpn. J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 40. № 5. P. 432–441.
16. Conroy T., Desseigne F., Ychou M. et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. № 19. P. 1817–1825.
17. Almoguera C., Shibata D., Forrester K. et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes // Cell. 1988. Vol. 53. № 4. P. 549–554.
18. Smit V.T., Boot A.J., Smits A.M. et al. KRAS codon 12 mutations occur very frequently in pancreatic adenocarcinomas // Nucleic. Acids Res. 1988. Vol. 16. P. 7773–7782.
19. Hruban R.H., van Mansfeld A.D., Offerhaus G.J. et al. K-ras oncogene activation in adenocarcinoma of the human pancreas. A study of 82 carcinomas using a combination of mutant-enriched polymerase chain reaction analysis and allele-specific oligonucleotide hybridization // Am. J. Pathol. 1993. Vol. 143. № 2. P. 545–554.
20. Van Heek T., Rader A.E., Offerhaus G.J. et al. K-ras, p53, and DPC4 (MAD4) alterations in fine-needle aspirates of the pancreas: a molecular panel correlates with and supplements cytologic diagnosis // Am. J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 117. № 5. P. 755–765.
21. Rowinsky E.K., Windle J.J., Von Hoff D.D. Ras protein farnesyltransferase: A strategic target for anticancer therapeutic development // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. № 11. P. 3631–3652.
22. Lowy D.R., Willumsen B.M. Function and regulation of Ras // Annu. Rev. Biochem. 1993. Vol. 62. P. 851–891.
23. Cohen S.J., Ho L., Ranganathan S. et al. Phase II and pharmacodynamic study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 as initial therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 7. P. 1301–1306.
24. Macdonald J.S., McCoy S., Whitehead R.P. et al. A phase II study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in pancreatic cancer: a Southwest oncology group (SWOG 9924) study // Invest. New Drugs. 2005. Vol. 23. № 5. P. 485–487.
25. Van Cutsem E., van de Velde H., Karasek P. et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 8. P. 1430–1438.



26. Lersch C., van Cutsem E., Amado R., Ehninger G. Randomized phase II study of SCH 66336 and gemcitabine in the treatment of metastatic adenocarcinoma of the pancreas // Proc. ASCO. 2001. Vol. 20. Abstr. 608.
27. AZD6244 and erlotinib hydrochloride in treating patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer // ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222689>.
28. Rinehart J., Adjei A.A., Lorusso P.M. et al. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced nonsmall-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. № 22. P. 4456–4462.
29. Siu L.L., Awada A., Takimoto C.H. et al. Phase I trial of sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 1. P. 144–151.
30. Wallace J.A., Locker G., Nattam S. et al. Sorafenib (s) plus gemcitabine (G) for advanced pancreatic cancer (PC): a phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 18. Suppl. Abstr. 4608.
31. Lutz M.P., Esser I.B., Flossmann-Kast B.B. et al. Overexpression and activation of the tyrosine kinase Src in human pancreatic carcinoma // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 243. № 2. P. 503–508.
32. Scaltriti M., Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 18. P. 5268–5272.
33. Hiscox S., Jordan N.J., Morgan L. et al. Src kinase promotes adhesion-independent activation of FAK and enhances cellular migration in tamoxifen-resistant breast cancer cells // Clin. Exp. Metastasis. 2007. Vol. 24. № 3. P. 157–167.
34. Renouf D.J., Moore M.J., Hedley D. et al. A phase I/II study of the Src inhibitor saracatinib (AZD0530) in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer // Invest. New Drugs. 2012. Vol. 30. № 2. P. 779–786.
35. Nallapareddy S., Arcaroli J., Touban B. A phase II trial of saracatinib (AZD0530), an oral Src inhibitor, in previously treated metastatic pancreatic cancer // The Gastrointestinal Cancers Symposium, January 22–24, 2010. Abstr. 165.
36. Dasatinib added to gemcitabine for subjects with locally-advanced pancreatic cancer (LAPC) // ClinicalTrials.gov. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395017>.
37. Gong Y.L., Xu G.M., Huang W.D., Chen L.B. Expression of matrix metalloproteinases and the tissue inhibitors of metalloproteinases and their local invasiveness and metastasis in Chinese human pancreatic cancer // J. Surg. Oncol. 2000. Vol. 73. № 2. P. 95–99.
38. Juuti A., Lundin J., Nordling S. et al. Epithelial MMP-2 expression correlates with worse prognosis in pancreatic cancer // Oncology. 2006. Vol. 71. № 1–2. P. 61–68.
39. Bramhall S.R., Rosemurgy A., Brown P.D. et al. Marimastat as first-line therapy for patients with unresectable pancreatic cancer: a randomized trial // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. № 15. P. 3447–3455.
40. Bramhall S.R., Schulz J., Nemunaitis J. et al. A double-blind placebo-controlled, randomized study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer // Br. J. Cancer. 2002. Vol. 87. № 2. P. 161–167.
41. Moore M.J., Hamm J., Dancey J. et al. Comparison of gemcitabine versus the matrix metalloproteinase inhibitor BAY 12-9566 in patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. № 17. P. 3296–3302.
42. Kilian M., Gregor J.I., Heukamp I. et al. Matrix metalloproteinase inhibitor RO 28-2653 decreases liver metastasis by reduction of MMP-2 and MMP-9 concentration in BOP-induced ductal pancreatic cancer in Syrian Hamsters: inhibition of matrix metalloproteinases in pancreatic cancer // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2006. Vol. 75. № 6. P. 429–434.
43. Bloomston M., Bhardwaj A., Ellison E.C., Frankel W.L. Epidermal growth factor receptor expression in pancreatic carcinoma using tissue microarray technique // Dig. Surg. 2006. Vol. 23. № 1–2. P. 74–79.
44. Bowers G., Reardon D., Hewitt T. et al. The relative role of ErbB1-4 receptor tyrosine kinases in radiation signal transduction responses of human carcinoma cells // Oncogene. 2001. Vol. 20. № 11. P. 1388–1397.
45. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 15. P. 1960–1966.
46. Kulke M.H., Blazzkowsky L.S., Ryan D.P. et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25. № 30. P. 4787–4792.
47. Philip P.A., Benedetti J., Corless J.L. et al. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S0205 // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 22. P. 3605–3610.
48. Kwak E.L., Jankowski J., Thayer S.P. et al. Epidermal growth factor receptor kinase domain mutations in esophageal and pancreatic adenocarcinomas // Clin. Cancer Res. 2006. Vol. 12. № 14. Pt. 1. P. 4283–4287.
49. Immervoll H., Hoem D., Kugarajh K. et al. Molecular analysis of the EGFR-RASRAF pathway in pancreatic ductal adenocarcinomas: lack of mutations in the BRAF and EGFR genes // Virchows Arch. 2006. Vol. 448. № 6. P. 788–796.
50. Dergham S.T., Dugan M.C., Kucway R. et al. Prevalence and clinical significance of combined K-ras mutation and p53 aberration in pancreatic adenocarcinoma // Int. J. Pancreatol. 1997. Vol. 21. № 2. P. 127–143.
51. Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib // PLoS Med. 2005. Vol. 2. № 1. P. e17.
52. Lievre A., Bachet J.B., Le Corre D. et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer // Cancer Res. 2006. Vol. 66. № 8. P. 3992–3995.
53. Bibeau F., Crapez E., Di Fiore F. et al. Association of FcγRIIa and FcγRIIa polymorphisms with clinical outcome in metastatic colorectal cancer patients (mCRC) treated with cetuximab and irinotecan // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. Suppl. Abstr. 11004.
54. Chakravarti A., Loeffler J.S., Dyson N.J. Insulin-like growth factor receptor I mediates resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation of phosphoinositide 3-kinase

ОНКОЛОГИЯ



- signaling // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. № 1. P. 200–207.
55. Xie K., Wei D., Huang S. Transcriptional anti-angiogenesis therapy of human pancreatic cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006. Vol. 17. № 3. P. 147–156.
 56. Kuwahara K., Sasaki T., Kuwada Y. et al. Expressions of angiogenic factors in pancreatic ductal carcinoma: a correlative study with clinicopathologic parameters and patient survival // *Pancreas.* 2003. Vol. 26. № 4. P. 344–349.
 57. Kindler H.L., Niedzwiecki D., Hollis D. et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 22. P. 3617–3622.
 58. Van Cutsem E., Vervenne W.L., Bennouna J. et al. Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 13. P. 2231–2237.
 59. Juuti A., Louhimo J., Nordling S. et al. Cyclooxygenase-2 expression correlates with poor prognosis in pancreatic cancer // *J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 59. № 4. P. 382–386.
 60. Okami J., Yamamoto H., Fujiwara Y. et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. № 24. P. 2018–2024.
 61. Maitra A., Ashfaq R., Gunn C.R. et al. Cyclooxygenase 2 expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia: an immunohistochemical analysis with automated cellular imaging // *Am. J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 118. № 2. P. 194–201.
 62. Xiong H.Q., Hess K.R., Kayaleh O.R. et al. A phase II trial of gemcitabine and celecoxib for metastatic pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. № 16S. Abstr. 4174.
 63. Ferrari V., Valcamonica F., Amoroso V. et al. Gemcitabine plus celecoxib (GECO) in advanced pancreatic cancer: a phase II trial // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2006. Vol. 57. № 2. P. 185–190.
 64. Dragovich T., Burris H., Loehrer P. et al. Gemcitabine plus celecoxib in patients with advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: results of a phase II trial // *Am. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 31. № 2. P. 157–162.
 65. Lipton A., Campbell-Baird C., Witters L. et al. Phase II trial of gemcitabine, irinotecan, and celecoxib in patients with advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44. № 4. P. 286–288.
 66. Hakam A., Fang Q., Karl R., Coppola D. Coexpression of IGF-1R and c-Src proteins in human pancreatic ductal adenocarcinoma // *Dig. Dis. Sci.* 2003. Vol. 48. № 10. P. 1972–1978.
 67. Kindler H.L., Richards D.A., Stephenson J. et al. A placebo-controlled, randomized phase II study of conatumumab (C) or AMG 479 (A) or placebo (P) plus gemcitabine (G) in patients (pts) with metastatic pancreatic cancer (mPC) // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15S. Abstr. 4035.
 68. Javle M.M., Varadhachary G.R., Shroff R.T. et al. Phase I/II study of MK-0646, the humanized monoclonal IGF-1R antibody in combination with gemcitabine or gemcitabine plus erlotinib (E) for advanced pancreatic cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15S. Abstr. 4039.
 69. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. № 3. P. 214–221.
 70. Lal G., Liu G., Schmocker B. et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germline p16, BRCA1, and BRCA2 mutations // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60. P. 409–416.
 71. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C. et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17% // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 3789–3793.
 72. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K.G. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2007. Vol. 16. № 2. P. 342–346.
 73. Goggins M., Schutte M., Lu J. et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas // *Cancer Res.* 1996. Vol. 56. № 23. P. 5360–5364.
 74. Real F.X., Malats N., Lesca G. et al. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer // *Gut.* 2002. Vol. 50. № 5. P. 653–657.
 75. Sonnenblick A., Kadouri L., Appelbaum L. et al. Complete remission, in BRCA2 mutation carrier with metastatic pancreatic adenocarcinoma, treated with cisplatin based therapy // *Cancer Biol. Ther.* Vol. 12. № 3. P. 165–168.

Disseminated pancreatic cancer: current treatments and new horizons

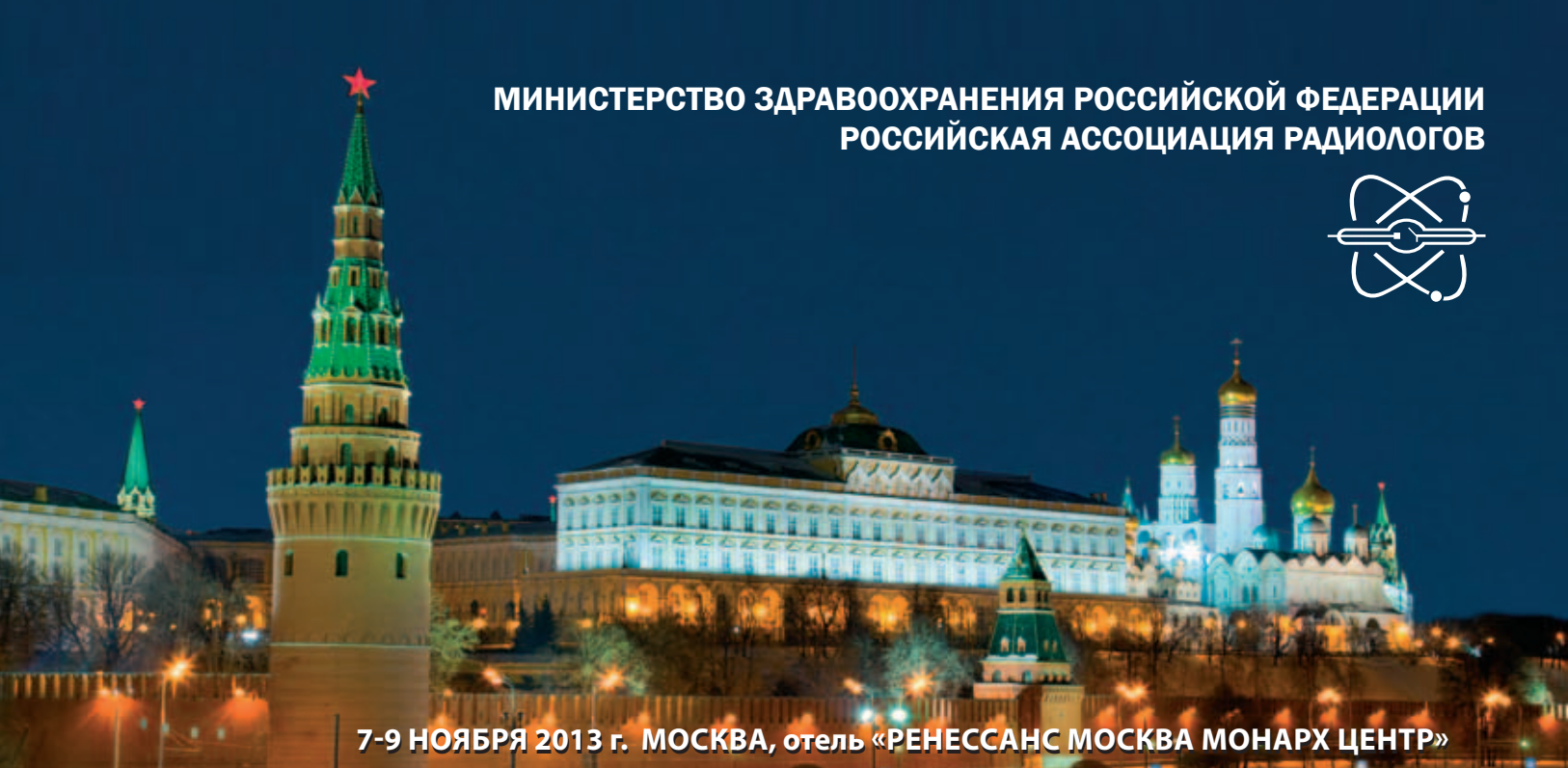
Ye.V. Tsaryova, I.S. Bazin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Igor Sergeevich Bazin, bazin_onk@mail.ru

Pancreatic cancer is an acute problem of modern medicine, as current medical treatments do not produce sustained medical control of the disease. We have reviewed literature data on the efficacy of varied chemotherapy and targeted therapy regimens in disseminated pancreatic cancer. The highest efficacy has been demonstrated for gemcitabine plus platinum or capecitabine doublet combinations. Gemcitabine alone is preferable for patients with poor performance status. Among targeted agents, only erlotinib has been proven to be effective. It has been reported that inhibition of single pathogenetical pathway may be insufficient for antitumor activity. Multimodal approach may be an optimal treatment strategy for patients with advanced pancreatic cancer.

Key words: disseminated pancreatic cancer, gemcitabine, platinum drugs, capecitabine, targeted therapy, erlotinib



7-9 НОЯБРЯ 2013 г. МОСКВА, отель «РЕНЕССАНС МОСКВА МОНАРХ ЦЕНТР»

КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ В РЕАЛИЗАЦИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЕКТОВ

ТЕМЫ КОНГРЕССА

■ современные технологии медицинской визуализации в реализации программ модернизации здравоохранения, в том числе в области сердечно-сосудистых заболеваний, неврологии, дорожной травмы, онкологии, фтизиатрии, перинатологии и других

■ развитие современных методов медицинской визуализации заболеваний и повреждений у взрослых и детей, интеграция и комплексное использование диагностических методов

■ новые технологии рентгенохирургических методов диагностики и лечения

■ фундаментальные основы медицинской визуализации, радиобиология, радиохимия, медицинская физика, радиационная гигиена

■ техническое и технологическое обеспечение медицинской визуализации, цифровая радиология, телемедицина, современные информационные технологии

■ развитие додипломного и последипломного образования специалистов в области лучевой диагностики в свете реформы образования в РФ, организация службы лучевой диагностики в РФ

■ реформирование Российской ассоциации радиологов.

■ В ходе работы конгресса будут проведены школы по актуальным вопросам медицинской визуализации при участии ведущих отечественных и международных специалистов, конкурс молодых ученых.

СОСТОЯТСЯ ЗАСЕДАНИЯ И КРУГЛЫЕ СТОЛЫ:

■ профильной комиссии по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России

■ рабочих групп профильной комиссии по отдельным направлениям ее работы (порядки оказания медицинской помощи, клинические рекомендации по применению контрастных препаратов, формы 30 годового отчета, стандарты проведения лучевых исследований)

■ заведующих кафедрами (курсами) лучевой диагностики медицинских вузов.

ВО ВРЕМЯ КОНГРЕССА БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА.

ПРИГЛАШАЕМ КОМПАНИИ К УЧАСТИЮ!

Последний день приема заявок на доклад в виде тезисов – **1 сентября 2013 года.**



МОО «Человек и его здоровье», Санкт-Петербург, Пироговская наб., 5/2
Тел. (812) 380-31-52, 380-31-53, 380-31-54, 380-31-55, 380-31-56, 380-31-57
ph@peterlink.ru



Определение тактики лечения больных РПЖ с доказанным нейроэндокринным статусом

А.В. Сивков, Г.Д. Ефремов, Э.З. Рабинович, Н.Г. Кешишев,
Г.А. Ковченко, С.А. Прохоров, Д.Г. Соков, Л.М. Никонова

Адрес для переписки: Андрей Владимирович Сивков, urinfo@yandex.ru

Авторы представили промежуточные результаты исследования эффективности и безопасности терапии октреотидом-депо и дексаметазоном у 13 пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с нейроэндокринным статусом опухоли в условиях медицинской или хирургической кастрации.

У всех пациентов с КРРПЖ, получавших терапию октреотидом-депо и дексаметазоном в течение 3 месяцев, отмечено снижение уровня сывороточного хромогранина А (ХгА), что указывает на адекватность этого вида терапии КРРПЖ с учетом нейроэндокринного статуса опухоли. У больных КРРПЖ сывороточный ХгА является важным показателем, используемым для выбора, прогнозирования и контроля результата лечения, направленного на подавление активности нейроэндокринных клеток опухоли, с использованием пролонгированной формы октреотида-депо.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, нейроэндокринные клетки опухоли, сывороточный хромогранин А, октреотид-депо, дексаметазон

При рождении нейроэндокринные клетки (НЭК) присутствуют во всех отделах предстательной железы (ПЖ). Во время пубертатного периода число НЭК, рассеянно расположенных в ткани железы, значительно увеличивается, после чего остается относительно стабильным в возрастном интервале 25–54 года. Основными маркерами НЭК являются хромогранин А, серотонин, секретогранин, тиреоидстимулирующий гормонподобный пептид, кальцитонин, катакальцин, паратиреоидный гормонсвязанный пептид и др. [1, 2].

В предыдущей публикации по данной теме мы провели обзор литературы по нейроэндокринной дифференцировке рака предстательной железы (РПЖ), в котором указывали на ценность определения сывороточного



хромогранина А (сХгА) в крови у больных РПЖ [3]. Итогом нашей работы стало заключение о необходимости дальнейшего изучения роли нейроэндокринной дифференцировки в диагностике и лечении РПЖ. Проведенный обзор литературы выявил довольно много нерешенных вопросов, а именно:

1. Существует ли зависимость уровня сХгА от того или иного заболевания ПЖ?
2. Есть ли корреляция между уровнями сХгА и простатспецифического антигена (ПСА)?
3. Какова ценность определения сХгА у пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями ПЖ?

На первом этапе работы мы провели собственное эпидемиологическое исследование, целью которого было определение средних значений показателя сХгА при различных состояниях ПЖ.

В отдельную область научного интереса стоит выделить пациентов с кастрационно-резистентным раком ПЖ (КРРПЖ). Известно, что как в нормальной ткани ПЖ, так и при наличии неопластического процесса НЭК лишены рецепторов к андрогенам, тем не менее данные клетки продуцируют эпидермальный фактор роста и тирозиную протеинкиназу c-erbB-2 (также известную как HER-2/neu). Эти факторы создают условия для нечувствительности НЭК предстательной железы к гормональной терапии [1]. Многочисленные наблюдения указывают на то, что у абсолютного большинства больных РПЖ, получающих гормональную терапию, в среднем через 18–36 месяцев после начала лечения развивается рефрактерность к андрогенной абляции. Первичная резистентность к гормональной терапии регистрируется в 10–15% наблюдений [4].

Отсутствие аффинности КРРПЖ к гормональной терапии создает потребность в поиске новых методов лечения этой категории больных. Большой интерес в лечении КРРПЖ у исследователей

вызывает аналог соматостатина октреотид.

В исследовании 2012 г., проведенном Е.М. Wolin, указывается на то, что октреотид длительного действия в форме депо обладает антипролиферативным эффектом, увеличивая время до прогрессии заболевания у пациентов с нейроэндокринной опухолью [5]. Гормональная терапия метастатического КРРПЖ в комплексе с аналогом соматостатина в течение 6 месяцев позволяет добиться частичного снижения уровня ПСА (на 50%) и ответа на терапию в 59,5% (49,3–69,3%) случаев [6].

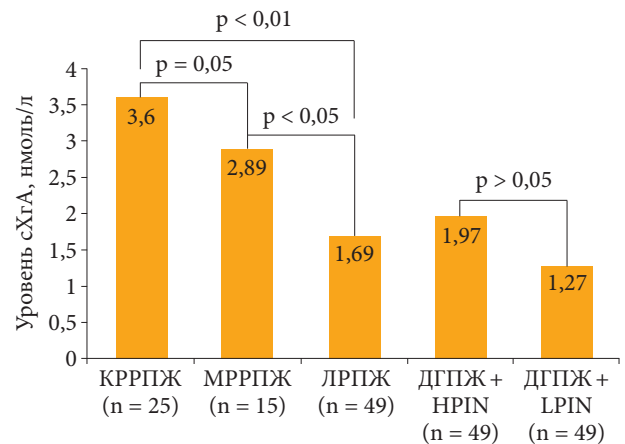
В России наиболее долго используется и подробно изучен в наших клинических исследованиях аналог соматостатина длительного действия под торговым названием Октреотид-депо (ЗАО «Фарм-Синтез»).

Исходя из полученных данных, мы провели второй этап исследования, целью которого было выявление больных КРРПЖ с нейроэндокринным статусом опухоли и оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии этих пациентов в условиях медикаментозной (аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ)) или хирургической кастрации.

Материалы и методы

На момент публикации результатов эпидемиологического исследования в него было включено 148 мужчин с различными состояниями ПЖ: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (high-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, HPIN), низкой степени (low-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, LPIN), локализованный РПЖ (ЛРПЖ), местнораспространенный РПЖ (МРРПЖ) и метастатический РПЖ (МРПЖ). При этом в отдельную группу были выделены пациенты с КРРПЖ.

Пациенты с онкологическими заболеваниями других органов, заболеваниями желудочно-



Достоверность различий по U-критерию Вилкоксона – Манна – Уитни.

Здесь и далее: КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы; МРРПЖ – местнораспространенный рак предстательной железы; ЛРПЖ – локализованный рак предстательной железы; ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы; HPIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени; LPIN – простатическая интраэпителиальная неоплазия низкой степени; сХгА – сывороточный хромогранин А.

Рис. 1. Эпидемиологическое исследование уровня сХгА в зависимости от диагноза (n = 148)

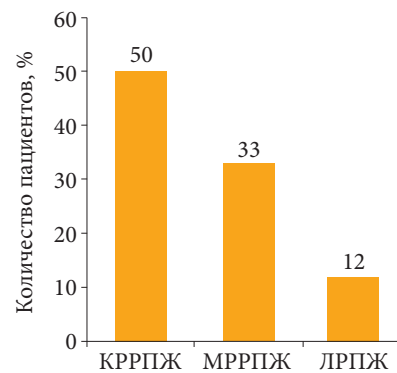


Рис. 2. Число больных (%) с повышенным уровнем сХгА при различных стадиях рака предстательной железы

кишечного тракта, эндокринной системы, неконтролируемой гипертензией, а также пациенты с предшествующими хирургическими манипуляциями на ПЖ не были включены в данное исследование, так как известно, что вышеперечисленные состояния могут влиять на уровень сХгА. Всем пациентам указанных групп выполнялся забор крови натощак с дальнейшим определением



Таблица 1. Различия в начальном уровне сХгА у пациентов с КРРПЖ, ответивших и не ответивших на терапию

Начальный уровень сХгА, нмоль/л		
Пациенты, ответившие на терапию		Пациенты, не ответившие на терапию
1-я группа	2-я группа	3-я группа
4,3	2,3	1,8

Таблица 2. Различия в степени снижения сХгА при комбинированной терапии у пациентов с КРРПЖ, ответивших и не ответивших на терапию

Снижение уровня сХгА, %		
Пациенты, ответившие на терапию		Пациенты, не ответившие на терапию
1-я группа (n = 4)	2-я группа (n = 4)	3-я группа (n = 5)
57	27	24

Таблица 3. Различия динамики уровня ПСА в процессе комбинированной терапии у пациентов с КРРПЖ, ответивших и не ответивших на терапию

Изменение ПСА, %		
Пациенты, ответившие на терапию (понижение ПСА)		Пациенты, не ответившие на терапию (повышение ПСА)
1-я группа (n = 4)	2-я группа (n = 4)	3-я группа (n = 5)
-52	-21	+27

уровня сХгА методом ELISA Kit (Eurodiagnostica). Референсные значения сХгА при определении данным методом составили от 0 до 3 нмоль/л.

Пациентам с КРРПЖ в качестве второго этапа исследования впоследствии проводилась комбинированная терапия по следующей схеме: Октреотид-депо по 20 мг 1 раз в 28 дней в/м в комплексе с дексаметазоном в дозе 4 мг в сутки в течение 1 месяца, затем дексаметазон назначался в дозе 2 мг в сутки в течение 2 недель, после чего доза дексаметазона уменьшалась до 1 мг в сутки (поддерживающая доза). Также всем больным КРРПЖ на-

значали аналоги ГнРГ (депо-форма) – за исключением больных с предшествующей хирургической кастрацией. При этом, если после трех месяцев лечения не удавалось достичь адекватного клинического и биохимического ответа, доза Октреотида-депо увеличивалась до 30 мг 1 раз в 28 дней в/м. В исследование был включен 21 больной КРРПЖ. Ежемесячно всех больных оценивали по пятибалльной шкале оценки общего состояния онкологического больного Восточной объединенной группы онкологов (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), проводили оценку выраженности болевого синдрома, уровней ПСА, сХгА, показателей клинического и биохимического анализов крови, нежелательных явлений.

Применялись следующие критерии оценки эффективности лечения: уровни ПСА, сХгА, данные компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и малого таза, данные остеосцинтиграфии, изменение болевого синдрома по шестибалльной шкале, оценка по шкале ECOG, оценка ответа на лечение по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – критерии оценки ответа солидных опухолей на терапию) (оценка таргетных очагов).

Результаты эпидемиологического исследования

Согласно полученным результатам, средний уровень сХгА составил 1,27, 1,97, 1,69, 2,89 и 3,6 нмоль/л при ДГПЖ+ЛПН, ДГПЖ+НПН, ЛРПЖ, МРРПЖ и КРРПЖ соответственно.

Не получено достоверных различий в уровнях сХгА между пациентами с ЛПН и НПН: 1,27 и 1,97 нмоль/л ($p > 0,05$, t-критерий), однако среди пациентов с НПН число пациентов, имеющих уровень сХгА более 3 нмоль/л, было выше, чем среди пациентов с ЛПН: 14,8 и 6% соответственно ($p = 0,05$, по точному методу Фишера (ТМФ-критерий)). Сравнительный анализ среднего уровня сХгА у пациентов

с ЛРПЖ и МРРПЖ показал наличие достоверной разницы: 1,69 и 2,89 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$, t-критерий) (рис. 1). Число больных, имеющих уровень сХгА более 3 нмоль/л, было выше среди пациентов с МРРПЖ по сравнению с пациентами с ЛРПЖ: 33 и 12% соответственно ($p < 0,05$, ТМФ-критерий). Уровень сХгА у больных МРРПЖ был выше, чем у больных с простатической интраэпителиальной неоплазией: 2,89 и 1,55 нмоль/л соответственно ($p < 0,05$, t-критерий). Средний уровень сХгА у пациентов с КРРПЖ (3,6 нмоль/л) был выше, чем у пациентов с ЛРПЖ (1,69 нмоль/л) и МРРПЖ (2,89 нмоль/л) ($p < 0,01$ и $p = 0,05$, t-критерий).

Число больных, имеющих уровень сХгА более 3 нмоль/л, при КРРПЖ (50%) оказалось выше, чем среди больных ЛРПЖ (12%) и МРРПЖ (33%) ($p < 0,05$; $p < 0,01$, ТМФ-критерий) (рис. 2).

Результаты лечения Октреотидом-депо больных КРРПЖ

Из общего числа больных КРРПЖ (21 пациент) 13 прошли трехмесячный этап лечения Октреотидом-депо. Именно по этим 13 пациентам и представлены результаты лечения. Ответ на проводимую комбинированную терапию был отмечен у 8 (61,5%) из них. При этом у 4 (1-я группа) было выявлено снижение ПСА $\geq 50\%$ и у 4 (2-я группа) наблюдалось снижение ПСА $< 50\%$ или его стабилизация. Третью группу составили 5 пациентов, не ответивших на лечение.

В связи с малым числом пациентов различия в начальном уровне сХгА не достигли уровня статистической значимости (табл. 1), однако выявлена тенденция к более высокому начальному уровню сХгА у больных 1-й группы по сравнению с пациентами из 3-й группы ($p < 0,1$, U-критерий).

Из 13 пациентов, получавших комбинированную терапию, уровень сХгА снизился у 12 (92%) ($p < 0,05$; парный Т-критерий Вил-



коксона) (табл. 2). Различия между 1-й и 2-й группами пациентов, ответивших на лечение, достоверны ($p < 0,01$). Различия между пациентами, не ответившими на терапию, и 1-й группой пациентов, ответивших на лечение, также достоверны ($p < 0,01$, U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

У всех пациентов 1-й группы (ответивших на лечение) ПСА снизился в течение 3 месяцев терапии. У пациентов 2-й группы (ответивших на лечение) ПСА снизился или произошла его стабилизация в течение 3 месяцев. У всех лиц, не ответивших на терапию, ПСА устойчиво повышался уже после 1-го и 2-го месяца лечения (табл. 3).

Различия степеней снижения ПСА между 1-й и 2-й группами ответчиков достоверны ($p < 0,01$).

Различия между пациентами, ответившими и не ответившими на лечение, также достоверны ($p < 0,001$, U-критерий).

Выводы

На основании полученных промежуточных результатов исследования можно сделать следующие выводы:

- ✓ Уровень сХгА коррелирует со стадией заболевания предстательной железы и является ценным маркером РПЖ, особенно в диагностике нейроэндокринной дифференцировки КРРПЖ.
- ✓ Сывороточный ХгА снижается у всех пациентов с КРРПЖ, получающих комбинированную терапию с Октреотидом-депо, что указывает на адекватность терапии КРРПЖ с учетом ней-

роэндокринного статуса опухоли.

- ✓ У пациентов, имеющих максимальный ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается максимальное и продолжительное снижение уровня сХгА.
- ✓ У пациентов 2-й группы (ответивших на лечение), демонстрирующих меньший ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается меньшая степень снижения уровня ХгА.
- ✓ Сывороточный ХгА является важным показателем выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление активности нейроэндокринных клеток опухоли, с использованием пролонгированной формы Октреотида-депо. ☺

Литература

1. Sciarra A., Innocenzi M., Ravaziol M. et al. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression // *Urologia*. 2011. Vol. 78. № 2. P. 126–131.
2. Hansson J., Abrahamsson P.A. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. Suppl. 2. P. S145–S152.
3. Сивков А.В., Кешишев Н.Г., Ефремов Г.Д. и др. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. № 3. С. 68–70.
4. Catalona W.J. Management of cancer of the prostate // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 15. P. 996–1004.
5. Wolin E.M. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors // *Gastrointest. Cancer Res.* 2012. Vol. 5. № 5. P. 161–168.
6. Toulis K.A., Goulis D.G., Msaouel P., Koutsilieris M.. Dexamethasone plus somatostatin-analog manipulation as bone metastasis microenvironment-targeting therapy for the treatment of castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of uncontrolled studies // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32. № 8. P. 3283–3289.

Treatment strategy in patients with castration-resistant prostate cancer with proved neuroendocrine activity of the tumor

A.V. Sivkov, G.D. Yefremov, E.Z. Rabinovich, N.G. Keshishev, G.A. Kovchenko, S.A. Prokhorov, D.G. Sokov, L.M. Nikonova

Federal state budgetary institution 'Research Institute of Urology' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Andrey Vladimirovich Sivkov, urinfo@yandex.ru

The authors present intermediate results of the study of efficacy and safety of depot octreotide and dexamethasone in 13 patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with neuroendocrine activity of the tumor cells after pharmacological or surgical castration. In all CRPC patients, therapy with depot octreotide and dexamethasone is associated with reduction of serum chromogranin A (CgA) levels indicating treatment efficacy in neuroendocrine variant of prostate cancer. In CRPC patients treated with prolonged depot octreotide serum CgA is an important marker for therapy choice, prognostic evaluation and control of treatment aimed at inhibition of neuroendocrine activity of tumor cells.

Key words: castration-resistant prostate cancer, neuroendocrine tumor cells, serum chromogranin A, octreotide depot, dexamethasone



коксона) (табл. 2). Различия между 1-й и 2-й группами пациентов, ответивших на лечение, достоверны ($p < 0,01$). Различия между пациентами, не ответившими на терапию, и 1-й группой пациентов, ответивших на лечение, также достоверны ($p < 0,01$, U-критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

У всех пациентов 1-й группы (ответивших на лечение) ПСА снизился в течение 3 месяцев терапии. У пациентов 2-й группы (ответивших на лечение) ПСА снизился или произошла его стабилизация в течение 3 месяцев. У всех лиц, не ответивших на терапию, ПСА устойчиво повышался уже после 1-го и 2-го месяца лечения (табл. 3).

Различия степеней снижения ПСА между 1-й и 2-й группами ответчиков достоверны ($p < 0,01$).

Различия между пациентами, ответившими и не ответившими на лечение, также достоверны ($p < 0,001$, U-критерий).

Выводы

На основании полученных промежуточных результатов исследования можно сделать следующие выводы:

- ✓ Уровень сХгА коррелирует со стадией заболевания предстательной железы и является ценным маркером РПЖ, особенно в диагностике нейроэндокринной дифференцировки КРРПЖ.
- ✓ Сывороточный ХгА снижается у всех пациентов с КРРПЖ, получающих комбинированную терапию с Октреотидом-депо, что указывает на адекватность терапии КРРПЖ с учетом ней-

роэндокринного статуса опухоли.

- ✓ У пациентов, имеющих максимальный ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается максимальное и продолжительное снижение уровня сХгА.
- ✓ У пациентов 2-й группы (ответивших на лечение), демонстрирующих меньший ответ по степени и длительности снижения ПСА, отмечается меньшая степень снижения уровня ХгА.
- ✓ Сывороточный ХгА является важным показателем выбора, прогнозирования и контроля эффекта лечения больных КРРПЖ, направленного на подавление активности нейроэндокринных клеток опухоли, с использованием пролонгированной формы Октреотида-депо. ☺

Литература

1. Sciarra A., Innocenzi M., Ravaziol M. et al. Role of neuroendocrine cells in prostate cancer progression // *Urologia*. 2011. Vol. 78. № 2. P. 126–131.
2. Hansson J., Abrahamsson P.A. Neuroendocrine pathogenesis in adenocarcinoma of the prostate // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12. Suppl. 2. P. S145–S152.
3. Сивков А.В., Кешисhev Н.Г., Ефремов Г.Д. и др. Роль хромогранина А в диагностике рака предстательной железы // *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. № 3. С. 68–70.
4. Catalona W.J. Management of cancer of the prostate // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 15. P. 996–1004.
5. Wolin E.M. The expanding role of somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors // *Gastrointest. Cancer Res.* 2012. Vol. 5. № 5. P. 161–168.
6. Toulis K.A., Goulis D.G., Msaouel P., Koutsilieris M.. Dexamethasone plus somatostatin-analog manipulation as bone metastasis microenvironment-targeting therapy for the treatment of castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of uncontrolled studies // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32. № 8. P. 3283–3289.

Treatment strategy in patients with castration-resistant prostate cancer with proved neuroendocrine activity of the tumor

A.V. Sivkov, G.D. Yefremov, E.Z. Rabinovich, N.G. Keshishev, G.A. Kovchenko, S.A. Prokhorov, D.G. Sokov, L.M. Nikonova

Federal state budgetary institution 'Research Institute of Urology' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Andrey Vladimirovich Sivkov, urinfo@yandex.ru

The authors present intermediate results of the study of efficacy and safety of depot octreotide and dexamethasone in 13 patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with neuroendocrine activity of the tumor cells after pharmacological or surgical castration. In all CRPC patients, therapy with depot octreotide and dexamethasone is associated with reduction of serum chromogranin A (CgA) levels indicating treatment efficacy in neuroendocrine variant of prostate cancer. In CRPC patients treated with prolonged depot octreotide serum CgA is an important marker for therapy choice, prognostic evaluation and control of treatment aimed at inhibition of neuroendocrine activity of tumor cells.

Key words: castration-resistant prostate cancer, neuroendocrine tumor cells, serum chromogranin A, octreotide depot, dexamethasone

ОНКОЛОГИЯ



ВПЕРВЫЕ!

3 октября

2 0 1 3

Алкоголизм как лабиринт вопросов и ответов,
из которого врач и пациент находят выход
сообща.

Путь от причин к последствиям.



Ждем Вас по адресу:

г. Москва, Олимпийский проспект, 18/1.
Отель «Ренесанс Олимпик».

Подробности на сайте www.rsls.ru



Роль таргетных препаратов в терапии рака яичников

И.А. Покатаев, С.А. Тюляндин

Адрес для переписки: Илья Анатольевич Покатаев, pokia@mail.ru

В статье рассмотрены современное состояние и перспективы применения разных групп таргетных препаратов (ингибиторов ангиогенеза, фолатных рецепторов, PARP, PI3K/Akt-сигнального пути, HER2/neu) в аспекте гистологической и молекулярно-биологической классификации рака яичников. Показано, что при любом гистотипе рака яичников могут использоваться только ингибиторы ангиогенеза, наиболее изученным из которых является бевацизумаб. Для индивидуализации лечебных подходов при разных формах рака яичников необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: рак яичников, таргетная терапия, бевацизумаб

Молекулярные основы патогенеза рака яичников

Рак яичников – чрезвычайно гетерогенное заболевание. Формы рака яичников различаются по клиническому течению, а также по молекулярным нарушениям, лежащим в основе опухолевой прогрессии. Именно этим еще недавно объяснялись неудачи исследований таргетной терапии при раке яичников. Однако в последние годы удалось создать молекулярно-биологическую классификацию рака яичников. На основании данных молекулярно-генетического и клинико-морфологического анализа пограничных и инвазивных опухолей яичников установлены два принципиально разных пути канцерогенеза наиболее часто встреча-

ющегося серозного рака яичников. На молекулярном уровне опухоли первого типа характеризуются наличием мутаций генов KRAS, BRAF, PTEN, присутствием дикого типа TP53, относительной генетической стабильностью, низкой степенью злокачественности и возникают на месте хорошо описанных предшественников, в частности из пограничных опухолей [1]. Второй путь (примерно 75% случаев) характерен для агрессивных, высокозлокачественных опухолей, возникающих без каких-либо предшественников. Такие опухоли отличаются наличием мутации TP53, выраженной генетической нестабильностью и отсутствием мутаций генов, характерных для опухолей первого типа (таблица).

Эти и еще некоторые особенности канцерогенеза рака яичников дают основу для разработки таргетных препаратов, воздействующих на относительно часто встречающиеся молекулярные нарушения в опухолевых клетках.

Антиангиогенная терапия

По данным крупных исследований III фазы GOG-0218 и ICON7, хорошо известный препарат бевацизумаб, действие которого реализуется за счет связывания с VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов), статистически значимо увеличивает время до прогрессирования рака яичников в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии химиотерапии по сравнению с терапией карбоплатином и паклитакселом без бевацизумаба [2, 3].

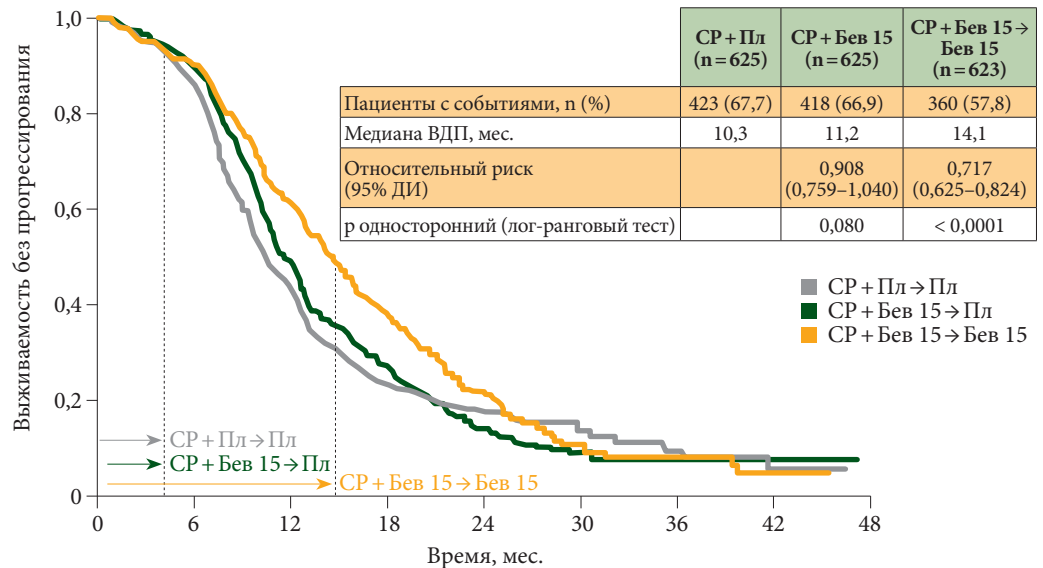
Дизайн этих двух исследований имеет принципиальные различия. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании GOG-0218 доза бевацизумаба составляла 15 мг/кг. Пациентки с III–IV стадиями рака яичников были рандомизированы в 3 группы: большие в первой группе получали 6 курсов химиотерапии карбоплатином и паклитакселом в сочетании с плацебо, во второй



группе – 6 курсов химиотерапии с бевацизумабом (6 курсов) с последующим переводом на поддерживающую терапию плацебо, а в третьей – 6 курсов химиотерапии с бевацизумабом, затем переведены на бевацизумаб, который суммарно принимали в течение 15 месяцев (во время химиотерапии и после ее окончания) [2]. Добавление бевацизумаба только во время химиотерапии не привело к улучшению результатов лечения по сравнению с группой контроля (медианы времени до прогрессирования составили 10,2 и 11,3 месяца соответственно). При этом применение бевацизумаба во время химиотерапии с последующим поддерживающим лечением бевацизумабом в течение 15 месяцев статистически значимо увеличило медиану времени до прогрессирования на 4 месяца (рис. 1) по сравнению с группой контроля (14,1 и 10,3 месяца соответственно, $p < 0,0001$). По итогам промежуточного анализа продолжительность жизни больных по группам статистически значимо не различалась, что может быть связано с так называемым перекрестом, поскольку препарат в период проведения исследования уже активно применялся в клинической практике при рецидивах рака яичников и больные контрольной группы могли получать его в дальнейшем. Так, в группе с плацебо последующее лечение бевацизумабом или другим ангиогенным препаратом проводилось практически в два раза чаще, чем в группе с поддерживающей терапией бевацизумабом. Многоцентровое рандомизированное исследование ICON7 предусматривало включение больных как с распространенным процессом (III–IV стадии), так и с ранним раком (I–II стадии). Доза бевацизумаба в этом исследовании была в 2 раза ниже, чем в исследовании GOG-0218, а длительность применения этого таргетного препарата ограничивалась 12 месяцами [3]. Исследование продемонстрировало пользу длительного лечения бевацизумабом с увеличением медианы времени до прогрессирования

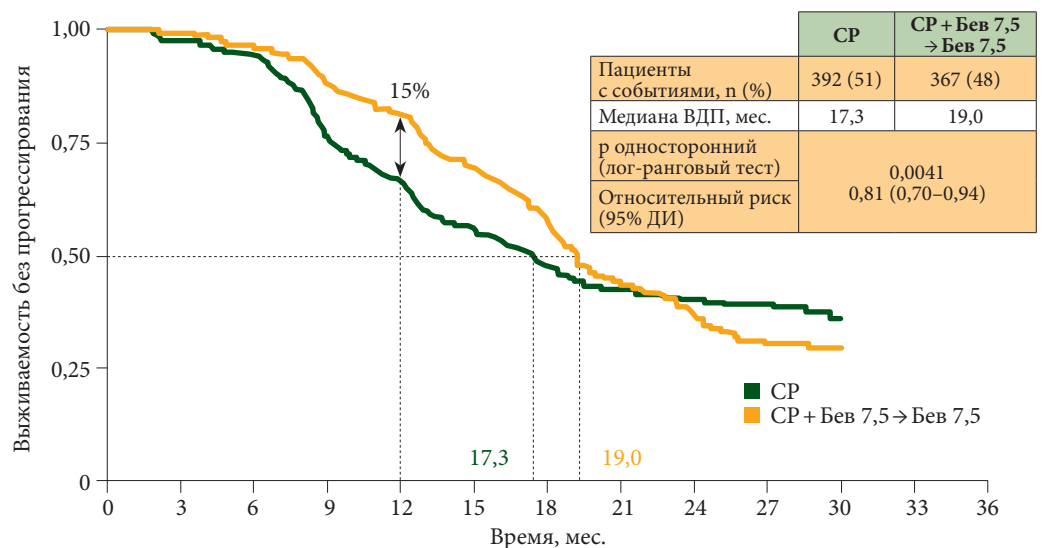
Таблица. Два основных молекулярно-биологических типа серозного рака яичников

Характеристика	I тип	II тип
Происхождение	Пограничная аденома, цистаденома	<i>De novo</i>
Хромосомная нестабильность	Низкая	Высокая
Степень дифференцировки	Высокая	Низкая
Мутации генов	KRAS, BRAF, PTEN	TP53



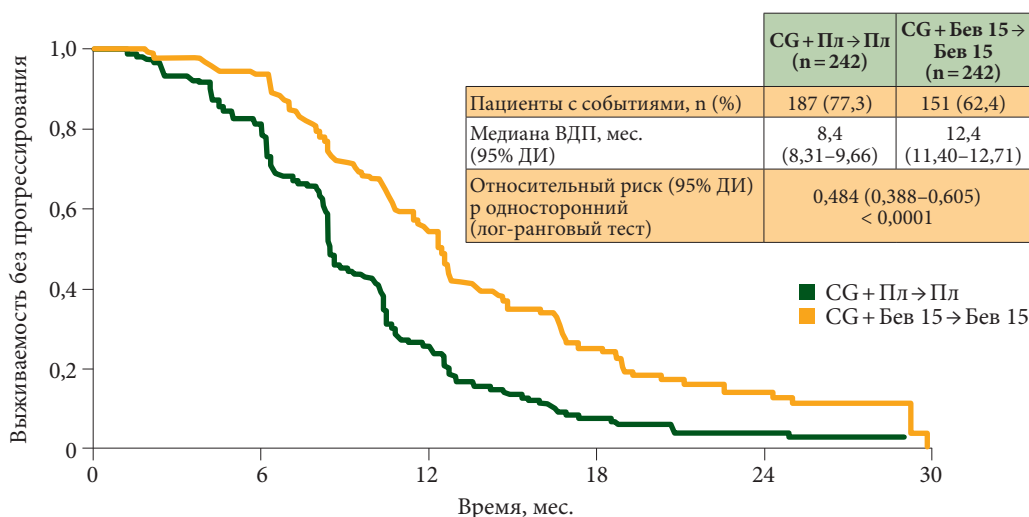
CP – карбоплатин + паклитаксел, Пл – плацебо, Бев 15 – бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования GOG-0218)



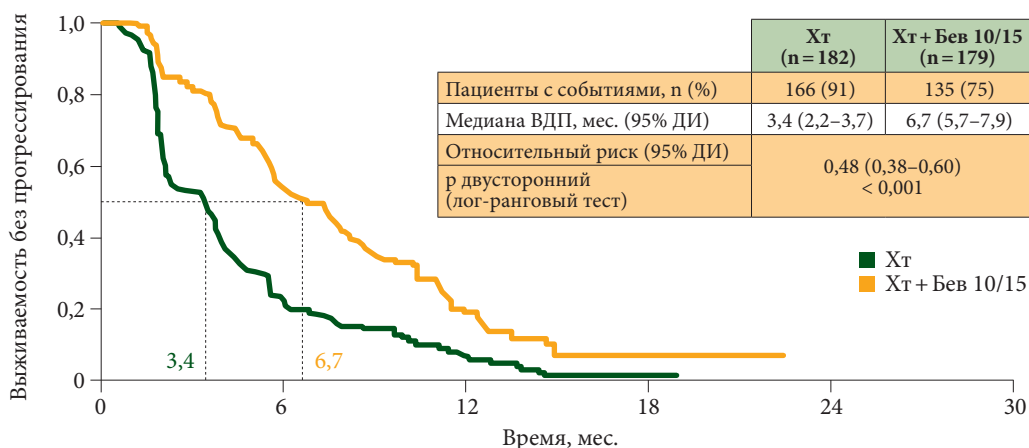
CP – карбоплатин + паклитаксел, Бев 7,5 – бевацизумаб в дозе 7,5 мг/кг, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования ICON7)



CG – карбоплатин + гемцитабин, Бев 15 – бевацизумаб в дозе 15 мг/кг, Пл – плацебо, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования OCEANS)



ХТ – химиотерапия (липосомальный доксорубицин + топотекан/еженедельно паклитаксел), Бев 10/15 – бевацизумаб в дозе 10 или 15 мг/кг, ВДП – время до прогрессирования, ДИ – доверительный интервал.

Рис. 4. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии бевацизумабом у пациенток с раком яичников (данные исследования AURELIA)

на 2 месяца по сравнению с группой контроля, получавшей только химиотерапию (медианы составили 18,3 и 16 месяцев соответственно, $p=0,001$) (рис. 2).

Бевацизумаб увеличивает время до прогрессирования и при платиночувствительных рецидивах рака яичников. Это доказано в крупном рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании OCEANS, где бевацизумаб в дозе 15 мг/кг применялся в сочетании с химио-

терапией карбоплатином и гемцитабином [4]. Продемонстрировано статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования с 8,4 месяца в группе контроля до 12,4 месяца в группе химиотерапии с добавлением бевацизумаба ($p < 0,0001$) (рис. 3). Длительность лечения бевацизумабом ограничивалась прогрессированием заболевания.

В 2012 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское обще-

ство клинической онкологии) представлены результаты исследования AURELIA, целью которого была оценка эффективности бевацизумаба при платинорезистентном раке яичников [5]. Больные с длительностью бесплатинового интервала менее 6 месяцев получали химиотерапию в сочетании с бевацизумабом или только химиотерапию. Химиотерапия включала липосомальный доксорубицин, еженедельно паклитаксел или топотекан на выбор. Лечение проводилось до прогрессирования с последующим переходом на монотерапию бевацизумабом для группы пациенток, получавших только химиотерапию. Исследование показало статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования почти в 2 раза: с 3,4 до 6,7 месяца (рис. 4). Частота объективных эффектов также имела статистически значимые отличия в пользу бевацизумаба.

Таким образом, бевацизумаб является наиболее изученным таргетным препаратом при раке яичников, однако не единственным. На этапе клинических исследований находятся немало новых препаратов, воздействующих на ангиогенез опухоли, – ингибиторы тирозинкиназных доменов рецепторов к сосудистому эндотелиальному, тромбоцитарному факторам роста, фактору роста фибробластов, а также ингибиторы ангиопоэтина-1, -2.

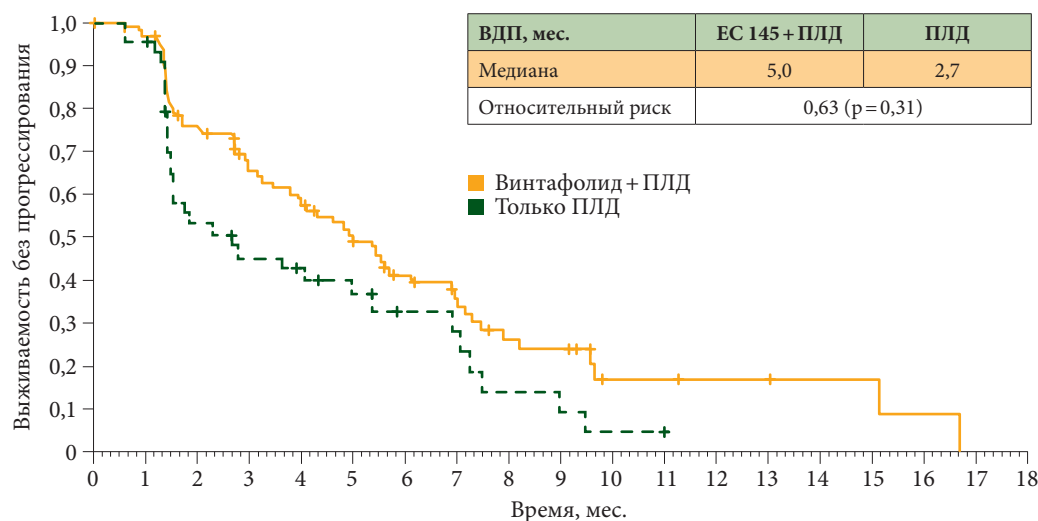
Новый подход к антиангиогенной терапии заключается в ингибировании не одного эндотелиального фактора (как в случае бевацизумаба), а двух и более сигнальных путей, задействованных в этом процессе. Если на ранних этапах канцерогенеза VEGF и его рецепторы являются основными драйверами ангиогенеза в опухоли, то в процессе опухолевой прогрессии присоединяются другие пути, ведущие впоследствии к развитию резистентности к бевацизумабу [6]. К ним относятся тромбоцитарный фактор роста (PDGF – platelet-derived growth factor) и фактор роста фибробластов (FGF – fibroblast growth factor). Блокирование всех



этих сигнальных молекул или их рецепторов весьма целесообразно, поскольку их действие взаимосвязано. Один из таких препаратов – тирозинкиназный ингибитор цедираниб – блокирует передачу сигнала от всех трех известных рецепторов сосудистого эндотелиального фактора, рецепторов фактора роста тромбоцитов, а также в меньшей степени фибробластов. В монорежиме в исследовании II фазы у больных рецидивирующим раком яичников в 30% случаев достигался клинический эффект, выраженный в виде объективного эффекта или стабилизации более 16 недель [7]. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование ICON6 по оценке эффективности цедираноба в сочетании с химиотерапией второй линии при платиночувствительном раке яичников. Изучаются и другие аналогичные препараты – пазопаниб и BIBF 1120.

Ингибитор других проангиогенных факторов, ангиопоэтинов-1 и -2, препарат AMG386 оценивали в исследовании II фазы с участием 161 пациентки с рецидивирующим раком яичников. Пациентки исследуемой группы принимали препарат в дозах 10 и 3 мг/кг в сочетании с паклитакселом в еженедельном режиме. Контрольную группу составляли больные, получавшие паклитаксел в сочетании с плацебо [8]. Медианы времени до прогрессирования в группах пациенток, получавших AMG386 10 мг/кг, 3 мг/кг и плацебо, составили 7,2, 5,7 и 4,6 месяца соответственно ($p=0,17$). Отсутствие статистической значимости при сравнении времени до прогрессирования объясняется небольшой численностью больных в группах, поэтому сейчас проводятся крупные исследования TRINOVA 1 и TRINOVA 3 по оценке эффективности химиотерапии AMG386 как в первой линии, так и при рецидивах.

Суммируя вышесказанное, можно предположить, что новые препараты, направленные на подавление ангиогенеза опухоли, позволят улучшить результаты, достигнутые с помощью бевацизума-



ВДП – время до прогрессирования, ПЛД – липосомальный доксорубицин.

Рис. 5. Увеличение медианы времени до прогрессирования при добавлении винтафолида (ЕС 145) к пегилированному липосомальному доксорубицину у пациенток с платинорезистентным раком яичников (данные исследования PRECEDENT)

ба. Очень важно, что эти препараты смогут работать там, где есть устойчивость опухоли к бевацизумабу.

Ингибиторы фолатных рецепторов альфа

Другим перспективным классом молекул являются антагонисты фолатных рецепторов альфа. В ходе исследований обнаружено, что на мембране клеток рака яичников (за исключением муцинозного) более чем в 70% случаев экспрессирован рецептор фолатов альфа [9]. Соединяясь с фолатами, рецептор индуцирует эндоцитоз, благодаря чему фолаты попадают в цитоплазму опухолевой клетки и служат источником для синтеза ДНК. Ингибирование этих рецепторов способно, во-первых, блокировать транспорт фолатов в опухолевую клетку и процесс опухолевой пролиферации, а во-вторых, вызывать целенаправленный апоптоз опухолевых клеток, если связывающийся с фолатным рецептором препарат обладает цитотоксическим эффектом. Один из подобных препаратов ЕС 145 (винтафолид) представляет собой фолиевую кислоту, конъюгированную с винкалкалоидным производным. Препарат оказался эффективным при платинорезистентном раке яичников (рис. 5), приводя к статистически значимому

увеличению времени до прогрессирования при его добавлении к липосомальному доксорубицину по сравнению с монотерапией липосомальным доксорубицином (медианы времени до прогрессирования составили 21,7 и 11,7 недели соответственно) [10].

Синтетическая летальность и PARP-ингибиторы

Известно, что 10–15% серозных карцином яичников носят наследственный характер, обусловленный герминальной мутацией генов BRCA 1 или 2. Эти опухоли имеют дефект системы гомологичной рекомбинации ДНК, в работе которой в норме оба белка принимают участие. В этом случае опухолевые клетки становятся гиперзависимыми от одной из пяти других систем репарации. В случае рака яичников речь идет о гиперзависимости от эксцизионной репарации азотистых оснований (англ. base excision repair). В работе этого пути репарации принимает участие фермент PARP (poly ADP ribose polymerase – поли(АДФ-рибоза)-полимераза). Его ингибирование при условии дефицита гомологичной рекомбинации ведет клетку к апоптозу из-за невозможности репарации всех возникших повреждений ДНК. Этот процесс был назван

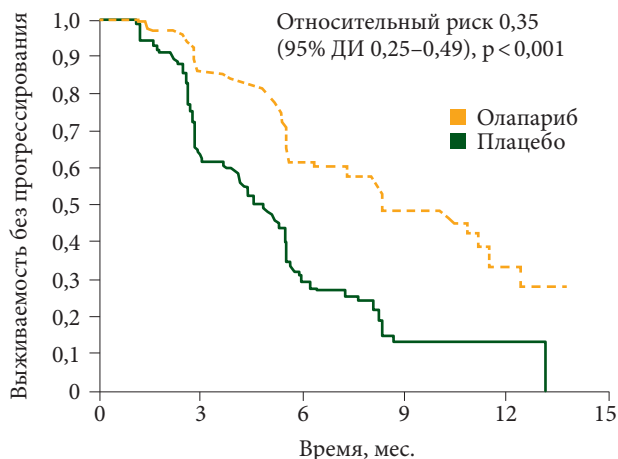


Рис. 6. Медиана времени до прогрессирования при поддерживающем лечении олапарибом больных с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного рака яичников

синтетической летальностью. На нем основано действие ингибиторов фермента PARP, когда они используются в монорежиме [11]. В исследовании II фазы оценивалась эффективность монотерапии PARP-ингибитором олапарибом. В исследование были включены 33 больных резистентным к химиотерапии раком яичников с герминальной мутацией BRCA 1/2. Получено 33% объективных эффектов, что является очень высоким показателем для этой неблагоприятной когорты больных [12]. По результатам другого исследования II фазы, в котором сравнивался эффект олапариба в двух разных дозах и липосомального доксорубицина у больных с мутацией BRCA, медианы времени до прогрессирования составили 6,5, 8,8 и 7,1 месяца при применении олапариба в дозе 200 и 400 мг и липосомального доксорубицина соответственно [13]. На основании таких обнадеживающих данных можно было бы заключить, что вскоре мы будем иметь в арсенале еще один класс таргетных препаратов, эффективность которых в некоторой степени можно предсказать с помощью предиктора, а именно статуса BRCA. Однако производители PARP-ингибиторов расширили область применения препаратов, показав их эффективность и в отсутствие герминальной мутации BRCA. В 2010 г.

на конференции ASCO были представлены результаты лечения больных высокозлокачественными серозными карциномами яичников с неизвестным статусом BRCA. Отмечено 26,4% объективных эффектов во всей группе (n = 53), при этом частота объективных эффектов схожа с таковой в группе отобранных больных. Оказалось, что у 7 из 53 больных были мутации BRCA, а у 11 (23,9%) из 46 больных без мутации BRCA отмечен объективный эффект [14].

Отметим, что, по некоторым данным, 20% всех высокозлокачественных серозных карцином яичников (опухоли II типа) содержат не только герминальные, но и соматические мутации BRCA. Кроме того, для полного понимания причин эффективности PARP-ингибиторов при спорадическом раке яичников важно взглянуть на суть работы системы гомологичной рекомбинации. В этом процессе задействовано достаточно много молекул белков. Нарушение работы любой из них может привести к дефициту системы гомологичной рекомбинации в целом. Выделяют следующие патологические процессы:

- повышенная экспрессия белков, инактивирующих BRCA, в частности EMSY (8%);
- гиперметилирование промоторов генов BRCA (11%);
- гиперметилирование промотора гена FANCF и дефекты других белков комплекса анемии Фанкони (5%);
- пониженная экспрессия еще ряда белков, задействованных в системе гомологичной рекомбинации, в частности Rad51, ATR, ATM, CHK2 (5%);
- дефицит PTEN (7%) [11].

По данным крупнейшего исследования генетических нарушений при высокозлокачественном серозном раке яичников, частота дефицита гомологичной рекомбинации составляет примерно 50% [15].

Попытка доказать эффективность ингибитора PARP олапариба у всех больных высокозлокачественным серозным раком яичников без поиска биомаркеров оказалась не

вполне удачной. В 2012 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы, в котором больные с платиночувствительными рецидивами высокозлокачественного серозного рака яичников, имеющие объективный эффект после окончания платиносодержащей химиотерапии, рандомизировались в одну из двух групп. Пациентки в первой группе получали поддерживающую терапию олапарибом 400 мг 2 раза в сутки внутрь до прогрессирования заболевания, а второй – плацебо в том же режиме [16]. В итоге получена статистически значимая разница в продолжительности жизни (рис. 6) в пользу олапариба (p < 0,001), однако общая продолжительность жизни была одинаковой в обеих группах (p = 0,75).

Возникает вопрос: если мы хотим использовать PARP-ингибиторы не для всех случаев высокозлокачественного серозного рака яичников, а лишь для тщательно отобранных больных, то какие методы нам следует использовать для идентификации дефицита гомологичной рекомбинации? В настоящее время идет поиск этих маркеров. Пока тест на дефицит гомологичной рекомбинации, основанный на анализе фокусов RAD51 в местах двунитевых разрывов ДНК, разработан только для живой ткани [11]. Задачей текущих исследований является определение биомаркеров на архивном материале, представленном парафиновыми блоками.

Эпигенетическая терапия

В последнее время все больше внимания уделяется эпигенетическим нарушениям как одному из механизмов прогрессии опухоли и развития резистентности к химиотерапии. Ферменты ДНК-метилтрансферазы катализируют прикрепление метиловых групп к динуклеотидам «цитозин – гуанин», расположенным в большом количестве на уровне промоторов генов. В результате нарушения работы этих ферментов возникает гиперметилирование генов-супрессоров и гипометилирование онкогенов. Другой механизм эпи-



генетической регуляции генов лежит в изменении конфигурации белков-гистонов. Потеря ацетилирования гистонов в результате ненормальной активности гистоновых деацетилаз делает хроматин более компактным и блокирует транскрипционную активность генов данного участка хромосомы. Считается, что процессы гиперметилирования и гипoaцетилирования преобладают в опухолевых клетках. Подобный фенотип ассоциирован с худшим прогнозом [17]. Эти данные указывают на возможную эффективность препаратов, блокирующих функцию метилтрансфераз и гистоновых деацетилаз.

В действительности гипометилирующий препарат фазарабин (Ara-AC), а также ингибитор деацетилаз вориностат в монорежиме у больных с рецидивами рака яичников продемонстрировали низкую эффективность [18, 19]. Несколько исследований было посвящено комбинации гипометилирующих препаратов с химиотерапией при рецидивах рака яичников. В 2011 г. исследователи Британской онкологической группы опубликовали данные исследования II фазы режима с включением децитабина и карбоплатина у 17 больных платинорезистентным и рефрактерным раком яичников. Получены многообещающие результаты: 35% объективных эффектов, медиана времени до прогрессирования составила 10,1 месяца [20]. Таким образом, продемонстрирована невысокая собственная эффективность деметилизующих препаратов и ингибиторов деацетилаз, но выраженная способность восстанавливать чувствительность клеток рака яичников к карбоплатину. Действительно, ряд исследований *in vitro* показал, что резистентность к производным платины сопровождается гиперметилированием ряда генов и сигнальных путей, участвующих в ответе на действие этих препаратов [17]. Вполне возможно, что процессы деацетилирования также задействованы в платинорезистентности. Исследования этих препаратов при раке

яичников продолжают и считаются перспективными.

Ингибиторы HER2/neu

Ингибиторы HER2/neu изучали в нескольких проспективных исследованиях. Одно из самых крупных было посвящено оценке эффективности монотерапии трастузумабом при рецидивах рака яичников [21]. Исследователи провели скрининг больных с рецидивами рака яичников на наличие экспрессии HER2/neu иммуногистохимическим методом. У 837 скринированных больных только в 45 случаях выявлена гиперэкспрессия HER2/neu, что составило 5%. Для участия в исследовании авторы отобрали всех больных с экспрессией 2+ или 3+. Из 95 таких пациенток только 41 соответствовала всем критериям включения, получила лечение трастузумабом, и в дальнейшем их данные были использованы для анализа. Основная часть больных (66%) имели экспрессию 2+. Данные по амплификации не получены. Отмечено лишь 7% объективных эффектов и 39% случаев стабилизации опухолевого процесса в отобранной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что для большинства больных трастузумаб не подходит. Факт гиперэкспрессии HER2/neu при использовании иммуногистохимического метода не дает четких показаний к назначению ингибиторов этого рецептора. Однако в последнее время выяснилось, что некоторые муцинозные карциномы яичников имеют амплификацию гена HER2/neu и гиперэкспрессию его белка. Тайваньские исследователи опубликовали результаты своего исследования по оценке статуса HER2/neu в 27 образцах рака яичников, из которых 4 опухоли были муцинозными, остальные – немучинозными. Во всех четырех муцинозных карциномах выявлена амплификация HER2/neu. При этом ни в одной из немучинозных карцином амплификация HER2/neu не выявлена [22].

В наиболее крупном исследовании амплификация HER2/neu отмечена в 6 из 33 (18%) образцов муцинозных карцином яичников [23].

Три пациентки с амплификацией HER2/neu получали трастузумаб. В двух случаях отмечен длительный эффект, в одном случае эффект проследить не удалось.

Недавно опубликованные результаты геномного анализа 50 образцов светлоклеточного рака яичников показали наличие амплификации HER2/neu в 14% случаев [24]. Получается, что при редкой частоте гиперэкспрессии HER2/neu и амплификации его гена в общей группе карцином яичников в подгруппе муцинозных и светлоклеточных карцином этот рецептор встречается значительно чаще. Это делает целесообразным скрининг всех муцинозных и светлоклеточных опухолей яичников на амплификацию гена HER2/neu, тем более что они отличаются устойчивостью к химиотерапии, и результаты их лечения на III–IV стадиях остаются крайне неудовлетворительными. Целесообразность этой тактики уже доказана, а сама тактика освоена при раке желудка, что важно, так как муцинозные опухоли яичников в некоторых аспектах похожи на опухоли желудочно-кишечного тракта.

Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы

Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) активирован примерно в 45% случаев серозных карцином с высокой степенью злокачественности, 20–45% эндометриоидных карцином и 50% светлоклеточных карцином [15, 24–26]. Активация данного сигнального пути может быть запущена за счет нарушения работы различных звеньев этой сигнальной цепи, но чаще всего за счет амплификации гена каталитической субъединицы PI3K (PIK3CA), и влечет за собой не только усиление пролиферативной способности клетки, но и развитие резистентности к химиотерапии. Ингибирование сигнального пути, как показывают экспериментальные данные, во-первых, ведет клетку к апоптозу; во-вторых, увеличивает активность цитостатиков; в-третьих, повышает токсичность цитостатических препаратов [27].

Онкология

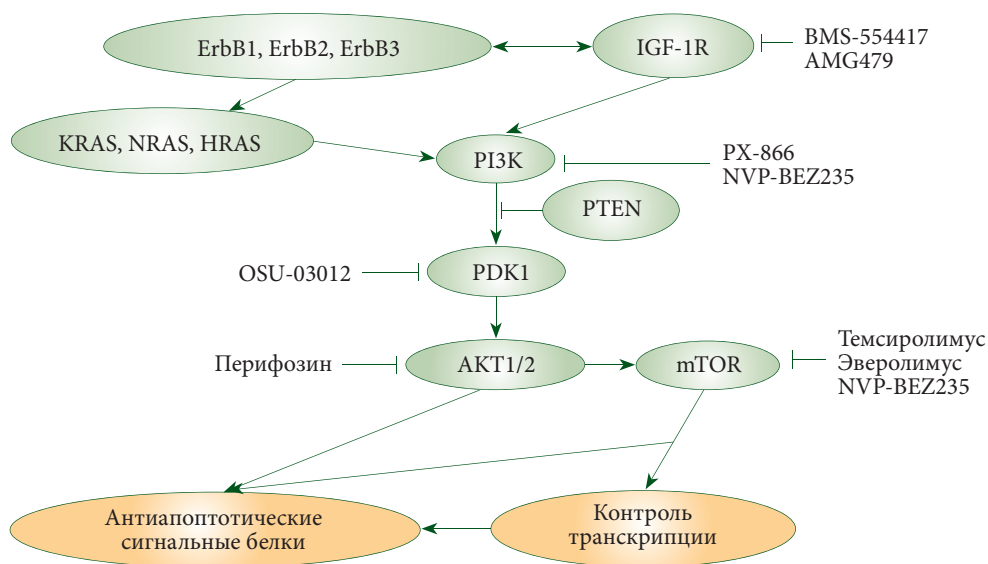


Рис. 7. Ингибиторы PI3K/Акт-сигнального пути

Ингибиторы этого сигнального пути сейчас проходят ранние стадии клинических исследований. На уровне I–II фазы находятся ингибиторы PI3K, АКТ, PDK-1 (рис. 7). Проводятся исследования по применению при раке яичников ингибиторов рецептора инсулиноподобного фактора роста I типа. Ингибиторы mTOR уже продемонстрировали свою эффективность при раке почки, активно изучаются при раке эндометрия. На сегодняшний день слишком мало данных об эффективности m-TOR-ингибиторов при раке яичников

как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией.

Заключение

В настоящем обзоре мы не претендовали на полное отображение ситуации в доклинических и клинических исследованиях противоопухолевых препаратов при раке яичников. Все перечисленные выше препараты объединяет наличие определенной молекулярной мишени в опухолевой клетке. Крайне важным является доказательство высокой эффективности этих препаратов в тех случаях, когда опухолевые

клетки активно используют белки, на которые действуют эти лекарственные средства. Именно поэтому во всех исследованиях параллельно ведется поиск адекватных биомаркеров эффективности новых препаратов, что становится основной тенденцией в развитии терапии рака яичников.

Большую значимость приобретает гистологическая и молекулярно-биологическая классификация рака яичников, о которой говорилось в начале статьи. В частности, из перечисленных групп препаратов только ингибиторы ангиогенеза могут использоваться при любом гистотипе рака яичников, однако в настоящее время ведутся попытки индивидуализировать их назначение. Ингибиторы фолатных рецепторов неэффективны при муцинозном раке, а PARP-ингибиторы действуют только при серозных и эндометриоидных карциномах высокой степени злокачественности и, возможно, при светлоклеточном раке. При этих же гистологических типах должны исследоваться ингибиторы PI3K/Акт-сигнального пути. В свою очередь ингибиторы HER2/neu должны изучаться при муцинозных и светлоклеточных карциномах. Таким образом, на наш взгляд, эта классификация уже сейчас должна лежать в основе индивидуализации лечебных подходов. ☺

Литература

1. Cho K.R. Ovarian cancer update: lessons from morphology, molecules, and mice // Arch. Pathol. Lab. Med. 2009. Vol. 133. № 11. P. 1775–1781.
2. Burger R.A., Brady M.F., Bookman M.A. et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. № 18. Suppl. Abstr. LBA1.
3. Perren T., Swart A.M., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab by maintenance bevacizumab, versus chemotherapy alone in women with newly diagnosed epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or fallopian tube cancer (FTC) // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. viii2. Abstr. LBA4.
4. Aghajanian C., Finkler N.J., Rutherford T. et al. OCEANS: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC) // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. Suppl. 18. Abstr. LBA5007.
5. Pujade-Lauraine E., Hilpert F., Weber B. et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. LBA5002.
6. Keith B., Simon M. Tumor angiogenesis // The Molecular Basis of Cancer / Ed. by J. Mendelsohn. 3rd ed. Elsevier, 2008. P. 241–251.
7. Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P. et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 33. P. 5601–5606.



8. Karlan B.Y., Oza A.M., Hansen V.L. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of AMG 386 combined with weekly paclitaxel in patients (pts) with recurrent ovarian carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstr. 5000.
9. Kalli K.R., Oberg A.L., Keeney G.L. et al. Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 108. № 3. P. 619–626.
10. Naumann R.W., Coleman R.L., Burger R.A. et al. PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 5045.
11. Weil M.K., Chen A.P. PARP inhibitor treatment in ovarian and breast cancer // *Curr. Probl. Cancer.* 2011. Vol. 35. № 1. P. 7–50.
12. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. № 9737. P. 245–251.
13. Kaye S., Kaufman B., Lubinski J. et al. Phase II study of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) vs liposomal doxorubicin in ovarian cancer patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. viii304–viii313. Abstr. 9710.
14. Gelmon K.A., Hirte H.W., Robidoux A. et al. Can we define tumors that will respond to PARP inhibitors? A phase II correlative study of olaparib in advanced serous ovarian cancer and triple negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 15. Suppl. Abstr. 3002.
15. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma // *Nature.* 2011. Vol. 474. № 7353. P. 609–615.
16. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 15. P. 1382–1392.
17. Asadollahi R., Hyde C.A., Zhong X.Y. Epigenetics of ovarian cancer: from the lab to the clinic // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 118. № 1. P. 81–87.
18. Modesitt S.C., Sill M., Hoffman J.S. et al. A phase II study of vorinostat in the treatment of persistent or recurrent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 109. № 2. P. 182–186.
19. Manetta A., Blessing J.A., Look K.Y. A phase II study of fazarabine in patients with advanced ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study // *Am. J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 18. № 2. P. 156–157.
20. Matei D., Shen C., Fang F. et al. A phase II study of decitabine and carboplatin in recurrent platinum (Pt)-resistant ovarian cancer (OC) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. Suppl. Abstr. 5011.
21. Bookman M.A., Darcy K.M., Clarke-Pearson D. et al. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 2. P. 283–290.
22. Han C.P., Hsu J.D., Yao C.C. et al. HER2 gene amplification in primary mucinous ovarian cancer: a potential therapeutic target // *Histopathology.* 2010. Vol. 57. № 5. P. 763–764.
23. McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R. et al. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // *BMC Cancer.* 2009. Vol. 9. P. 433.
24. Tan D.S., Irvani M., McCluggage W.G. et al. Genomic analysis reveals the molecular heterogeneity of ovarian clear cell carcinomas // *Clin. Cancer. Res.* 2011. Vol. 17. № 6. P. 1521–1534.
25. Wu R., Hendrix-Lucas N., Kuick R. et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 11. № 4. P. 321–333.
26. Bast R.C. Jr., Hennessy B., Mills G.B. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation // *Nat. Rev. Cancer.* 2009. Vol. 9. № 6. P. 415–428.
27. Mazzeo M., Broggin M. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in ovarian cancer // *Curr. Med. Chem.* 2010. Vol. 17. № 36. P. 4433–4447.

Targeted therapy for the treatment of ovarian cancer

I.A. Pokatayev, S.A. Tyulyandin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Ilya Anatolyevich Pokatayev, pokia@mail.ru

The article addresses current state and future potential of targeted therapy (antiangiogenic agent, inhibitors of folate receptors, PARP, PI3K/Akt signaling pathway, HER2/neo) for different histological and molecular-biological types of ovarian cancer. Efficacy of antiangiogenic agents (most studied bevacizumab) have been demonstrated in all ovarian cancer histotypes. Future investigations are needed for the development of individualized type-specific approaches to treatment of ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, targeted therapy, bevacizumab

ОНКОЛОГИЯ



Поддерживающее лечение больных с метастатическим раком толстой кишки после завершения первой линии химиотерапии

М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Федянин, fedianinmu@mail.ru

В обзоре рассмотрены различные варианты тактики ведения пациентов с метастатическим раком толстой кишки после завершения стандартной терапии первой линии. После достижения стабилизации или объективного эффекта в результате 18 недель первой линии химиотерапии возможно продолжение поддерживающего лечения. В качестве поддерживающей терапии рекомендуется монотерапия фторпиримидинами, если в первой линии не назначался бевацизумаб; комбинация фторпиримидинов и бевацизумаба, если в первой линии добавлялся антиангиогенный препарат; монотерапия цетуксимабом до прогрессирования с учетом возможной токсичности, если в первой линии химиотерапии добавлялся цетуксимаб.

Ключевые слова: метастатический рак толстой кишки, поддерживающая терапия, интермиттирующая терапия, фторпиримидины, бевацизумаб, цетуксимаб

Введение

Наиболее широко распространенной стандартной терапией первой линии больных диссеминированным раком толстой кишки является комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом, с возможным добавлением моноклональных

антител к рецепторам ростовых факторов – VEGF (vascular endothelial growth factor – фактор роста сосудистого эндотелия) или EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпидермального фактора роста), при условии отсутствия мутации гена KRAS в последнем случае. В рутинной

практике при достижении эффекта или стабилизации лечение ограничивается проведением 9–12 курсов 1 раз в 2 недели (схемы FOLFOX, FOLFIRI) или 6–8 курсов 1 раз в 3 недели (схемы XELOX, XELIRI). В дальнейшем пациент оставляется под динамическим наблюдением. В клинических исследованиях, как правило, пациенту проводится химиотерапия до прогрессирования или непереносимой токсичности. В случае химиотерапии до прогрессирования развивающиеся осложнения приводят к отказу от дальнейшего лечения у 50% больных. Концепция поддерживающей терапии у больных метастатическим раком толстой кишки после завершения основного химиотерапевтического лечения основана на существовании клинических моделей, показавших, что при постоянном менее токсичном лечении увеличивается время до прогрессирования. Так, при хроническом миелолейкозе рекомендуется продолжать прием иматиниба после достижения эффекта на лечении, при раке яичников –



продолжение монотерапии бевацизумабом после окончания первой линии терапии режимом «паклитаксел, карбоплатин, бевацизумаб», при немелкоклеточном раке легкого стандартным является назначение поддерживающей терапии пеметрекседом. Другим вариантом ведения таких больных служит назначение интермиттирующей химиотерапии – несколько месяцев терапии чередуются с так называемыми химиотерапевтическими каникулами, когда пациент находится под наблюдением. В настоящей статье будут рассмотрены преимущества и недостатки различных вариантов тактики ведения пациентов с метастатическим раком толстой кишки после завершения стандартной терапии первой линии.

Химиопрепараты: фторпиримидины, оксалиплатин, иринотекан

Одним из первых исследований, посвященных изучению тактики лечения больных раком толстой кишки с чувствительными к химиотерапии опухолями, было проведено в Великобритании в начале 2000-х гг. [1]. Пациенты (n = 354) с отсутствием прогрессирования заболевания на фоне терапии первой линии 5-фторурацилом или ралтитрексидом были рандомизированы в 2 группы: продолжающих химиотерапию до прогрессирования или остающихся под динамическим наблюдением без лечения. В группе больных без лечения реже развивались серьезные осложнения, при этом не отмечено различий в эффективности лечения. Одним из основных недостатков исследования являлось отсутствие в схемах оксалиплатина или иринотекана. Несмотря на это, полученные результаты создали предпосылки к изучению возможности уменьшения числа курсов терапии первой линии. В исследовании OPTIMOХ1 уже проводилось определение необходимости продолжения химиотерапии первой линии по схеме

Таблица 1. Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки

Режим 1-й линии ХТ	Поддерживающая терапия	Количество больных, абс.	Медиана DDC, мес.	Медиана PFS, мес.	Медиана OS, мес.	ОЭ, %
<i>OPTIMOХ1 [2]</i>						
FOLFOX4 – 6 курсов	FOLFOX4	312	9	9	19,3	58,5
FOLFOX7 – 6 курсов	Лейковорин + 5-фторурацил	309	10,3	8,7	21,2	59,2
<i>OPTIMOХ2 [3]</i>						
mFOLFOX7 – 6 курсов	Нет	104	9,0*	6,9*	–	61
mFOLFOX7 – 6 курсов	Лейковорин + 5-фторурацил	98	12,5	8,7	–	61
<i>S. Tsutsumi и соавт. [5]</i>						
FOLFOX6 – 8–10 курсов	FOLFOX6 1 раз в 3 недели	29	–	9,4	23	–
<i>GISCAD [6]</i>						
FOLFIRI – 4 курса	Двухмесячная пауза	147	–	6	18	34
FOLFIRI – 4 курса	FOLFIRI	146	–	6	17	42
<i>R. Scalamogna и соавт. (UFT) [8]</i>						
FOLFOX4 – 6 месяцев	UFT	22	–	13,9	31	33
<i>R. Petrioli и соавт. (капецитабин) [9]</i>						
FOLFOX4 – 8 курсов	Капецитабин	32	–	8,6	–	53,1
<i>Y.H. Li и соавт. (капецитабин) [10]</i>						
XELOX – 6 курсов	Капецитабин	22	14*	–	Не достигнута	49,1
XELOX – 6 курсов	Нет	40	9	–	–	–
<i>G. Nakayama и соавт. (S1) [11]</i>						
mFOLFOX6 – 6 курсов	S1 – 4 курса	21	9,3	7,9	Не достигнута	40

ХТ – химиотерапия, DDC – duration of disease control (длительность контроля болезни), PFS – progression free survival (выживаемость без прогрессирования), OS – overall survival (общая выживаемость), ОЭ – объективный эффект.

* Статистически значимые различия.

FOLFOX4 до прогрессирования (n = 311) в сравнении с интермиттирующим подходом: 6 курсов химиотерапии по схеме FOLFOX7, затем поддерживающая терапия 6 курсами 5-фторурацилом и лейковорином с последующей реинтродукцией FOLFOX7 (n = 309). При анализе результатов лечения выявлено, что группы не различались ни по времени контроля болезни, ни по времени до прогрессирования, ни по продолжительности жизни (табл. 1). Однако частота побочных явлений 3–4-й степени (нейтропений, нейтро-

токсичности) была ниже в группе с поддерживающей терапией лейковорином и 5-фторурацилом (табл. 2), а такие осложнения, как тромбоцитопения, тошнота, рвота, мукозиты, ладонно-подошвенный синдром, чаще наблюдались в группе с поддерживающей терапией лейковорином и 5-фторурацилом [2]. Повышение частоты встречаемости последних осложнений в группе с интермиттирующей химиотерапией, предположительно, связано с более высокими дозами химиопрепаратов в режиме FOLFOX7. При подгрупповом



Таблица 2. Сравнение частоты токсичности 3–4-й степени в зависимости от поддерживающих режимов химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки

Режим 1-й линии ХТ	Поддерживающая терапия	ЛПС, %	Нейтропения, %	Тромбоцитопения, %	Нейротоксичность, %	Мукозиты, %
OPTIMOХ1 [2]						
FOLFOX4 – 6 курсов	FOLFOX4	0*	32*	4*	17,9	3*
FOLFOX7 – 6 курсов	Лейковорин + 5-фторурацил	3	21	9	13,3	6
OPTIMOХ2 [3]						
mFOLFOX7 – 6 курсов	Нет	0	11,9	3,2	0	1
mFOLFOX7 – 6 курсов	Лейковорин + 5-фторурацил	3,3	17,2 + 6,6	6,6 + 1,7	3,2	3,3
GISCAD [6]						
FOLFIRI – 4 курса	Двухмесячная пауза	–	3	–	–	0
FOLFIRI – 4 курса	FOLFIRI	–	4	–	–	0

ХТ – химиотерапия, ЛПС – ладонно-подошвенный синдром.

* Статистически значимые различия.

анализе не удалось выделить в отдельную группу тех, кто бы выигрывал от непрерывной химиотерапии. Положительным моментом в постоянной терапии до прогрессирования считается улучшение достигнутого эффекта на фоне продолжения терапии у больных с чувствительными к химиотерапии опухолями. Однако в исследовании OPTIMOХ1 в группе непрерывной химиотерапии только у 8% больных отмечалось улучшение объективного эффекта на фоне продолжения лечения. В то же время у 47% больных удалось достигнуть объективного ответа или стабилизации заболевания на фоне реиндукции оксалиплатина в группе с интермиттирующим лечением. Недостатком исследования явилось отсутствие группы сравнения без поддерживающей терапии после окончания 6 курсов химиотерапии первой линии, а также более высокая интенсивность дозового режима в схеме FOLFOX7 в группе с интермиттирующим лечением.

Следующим этапом в изучении эффективности интермиттирующей химиотерапии при метастатическом раке толстой кишки явилось проведение исследования OPTIMOХ2. Исследователи учли

опыт протокола OPTIMOХ1. В данной работе провели сравнение двух лечебных опций: в случае достижения контроля болезни после 6 курсов химиотерапии первой линии по схеме mFOLFOX7 либо прекращалась химиотерапия, либо оставалась поддерживающая терапия лейковорином с инфузиями 5-фторурацила. При развитии прогрессирования проводилась реиндукция mFOLFOX7. По обновленным данным, получены различия между группами по показателю и времени до прогрессирования и длительности контроля болезни в пользу пациентов с поддерживающей терапией (табл. 1). При поданализе было выявлено, что в группе без химиотерапии достижение объективного эффекта не коррелировало с длительностью интервала без химиотерапии. Наиболее длительное время без химиотерапии было отмечено в группе пациентов с хорошим соматическим статусом (по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – 0/1), низким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (менее чем в 3 раза ниже верхней границы нормы (ВГН)), небольшой распространенностью опухолевого процесса (≤ 1 орга-

на, пораженного метастазами) [3]. Авторы сделали вывод о том, что пациентам с неблагоприятными прогностическими факторами следует возобновлять химиотерапию как можно раньше, а возможно, они являются кандидатами для назначения поддерживающей терапии после достижения эффекта в первой линии химиотерапии. Так как режимы первой линии в обеих группах были одинаковы, то и частота побочных явлений между группами не различалась. Проведение поддерживающей терапии незначительно увеличило частоту побочных эффектов 3–4-й степени (табл. 2). При реиндукции оксалиплатина частота побочных явлений 3–4-й степени также незначительно увеличилась в группе с поддерживающей терапией, за исключением нейротоксичности. Более высокие показатели длительности контроля болезни в исследовании OPTIMOХ2 в сравнении с OPTIMOХ1 в группе с поддерживающей терапией лейковорином и 5-фторурацилом можно объяснить более высокой частотой реиндукций оксалиплатина (более 60% против 40%). Основным недостатком исследования являлось то, что изначально работа планировалась как исследование III фазы, однако во время проведения исследования стандарт первой линии терапии поменялся (был введен бевацизумаб), и исследование было трансформировано во II рандомизированную фазу. Однако количества больных хватило для достижения статистических различий в 20% в двухлетней длительности контроля болезни между группами. Кроме этого, не представлены результаты общей выживаемости. Тем не менее совместный анализ обоих исследований показывает отсутствие необходимости продолжать терапию первой линии до прогрессирования у больных со стабилизацией или эффектом на химиотерапии, а также позволяет предположить, что в группе с неблагоприятными прогностическими факторами назначение поддерживающей



терапии может иметь значение. Отметим, что в качестве факторов неблагоприятного прогноза при совокупном анализе данных трех исследований OPTIMOХ1, OPTIMOХ2 и C97-3 (сравнение назначения режимов FOLFIRI в первой линии, а FOLFOX6 – во второй против обратной последовательности) были выделены следующие признаки: низкий соматический статус (ECOG – 2), высокий уровень ЛДГ (> 1 ВГН), поражение метастазами > 1 органа [4].

Другой подход в поддерживающей терапии был представлен в 2011 г. Авторы предложили в случае достижения стабилизации или объективного эффекта после 8–10 курсов химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX6 увеличивать интервал между курсами до 3 недель. В исследовании удалось включить 29 больных. Медиана времени до прогрессирования и продолжительности жизни составила 9,4 и 23 месяца соответственно. При этом только у 2 больных (6,9%) развилась нейропатия 3-й степени. Такой подход следует изучить в более крупном исследовании [5].

Наряду с оксалиплатинсодержащими схемами сопоставимым по эффективности режимом первой линии терапии метастатического рака толстой кишки является режим с иринотеканом – FOLFIRI. Исследование GISCAD было задумано, чтобы получить ответ на вопрос о необходимости проведения химиотерапии по схеме FOLFIRI до прогрессирования. В исследование был включен 331 пациент (в анализ вошли данные только 293 пациентов), в одной группе после двух месяцев терапии при отсутствии прогрессирования продолжали применять режим FOLFIRI до прогрессирования, в другой – делали двухмесячный интервал с последующей реинтродукцией иринотекана. Ни по времени до прогрессирования, ни по общей выживаемости различий между группами получено не было (табл. 1). При этом приблизительно

но половина больных в группе с интермиттирующим лечением имели только один интервал без химиотерапии. Группы не различались по частоте осложнений 3–4-й степени (табл. 2). Авторы сделали вывод о том, что интермиттирующий режим характеризуется не меньшей эффективностью по сравнению с постоянной химиотерапией по схеме FOLFIRI, однако этот подход не привел к уменьшению частоты осложнений 3–4-й степени [6]. Отсутствие группы сравнения с поддерживающей терапией без иринотекана и всего 4 курса химиотерапии первой линии можно рассматривать в качестве недостатков данного исследования.

Интересными видятся результаты исследования по изучению необходимости назначения иринотекана до прогрессирования в монорежиме у больных, резистентных к фторпиримидинам. Из включенных в исследование 333 больных, резистентных к фторпиримидинам, после 24 недель терапии иринотеканом в монорежиме 350 мг/м² 1 раз в 3 недели только у 17% больных отсутствовало прогрессирование болезни. Из них 30 пациентов были оставлены под наблюдением (иринотекан прекращен), а 25 пациентам иринотекан продолжили до прогрессирования. Медиана времени без неудачи лечения составила 3,2 и 4,9 месяца соответственно (p=0,37). Медианы продолжительности жизни также не различались: 13,4 и 12,1 месяца (p=0,109) соответственно. Различий в частоте осложнений 3–4-й степени отмечено также не было [7].

Таким образом, получены данные об отсутствии необходимости продолжения иринотекансодержащих схем до прогрессирования у больных метастатическим раком толстой кишки при достижении стабилизации или объективного эффекта после окончания основного этапа лечения.

Введение в лечение больных метастатическим раком толстой кишки пероральной формы фторпиримидинов (капецитабин,

UFT, S1) расширило возможности проведения поддерживающей терапии. Во многом это связано с тем, что лечение пероральными формами препаратов характеризуется более высокой приверженностью пациентов в сравнении с внутривенными введениями. Было проведено несколько исследований поддерживающей терапии таблетированными препаратами. В исследовании II фазы R. Scalomonga и соавт. назначали UFT после 6 месяцев терапии первой линии по схеме FOLFOX4 при отсутствии признаков прогрессирования. В исследование поддерживающего этапа было включено 22 больных. Во время поддерживающей фазы лечения не наблюдалось ни одного случая осложнений 3–4-й степени. Показатели эффективности также были обнадеживающими (табл. 1) [8].

В другом исследовании II фазы после 8 курсов химиотерапии первой линии по схеме FOLFOX4 при отсутствии прогрессирования назначалась поддерживающая терапия капецитабином в монорежиме. Окончательный анализ данных эффективности был проведен на 28 больных. Медиана длительности ответа составила 9,2 месяца, а медиана времени до прогрессирования – 8,6 месяца. Медиана количества курсов капецитабина составила 7, реинтродукцию оксалиплатина при прогрессировании удалось произвести 56,2% больным. У большинства больных после 8 курсов FOLFOX4 отмечалась нейротоксичность 1–2-й степени (87,5%) и только у 1 пациента – нейротоксичность 3-й степени. После реинтродукции оксалиплатина ни у одного из пациентов не наблюдалось нейротоксичности 3-й степени. Степень выраженности побочных эффектов на терапии капецитабином была незначительной [9]. В исследовании Y.H. Li и соавт. у 62 из 124 пациентов после 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX удалось достичь объективного эффекта или стабилизации. Из них 40 пациентов были оставлены под динамическим наблюдением,

ОНКОЛОГИЯ



а 26 – была назначена поддерживающая терапия капецитабином в монорежиме. Медиана времени контроля болезни была значимо выше в группе с поддерживающей химиотерапией (табл. 1) [10].

Еще одной пероральной формой фторпиримидинов является препарат S1. В исследование II фазы было включено 30 больных, у 21 пациента после окончания 6 курсов химиотерапии по схеме mFOLFOX6 достигнута стабилизация или объективный ответ. Этим пациентам назначалась поддерживающая терапия препаратом S1. После 4 курсов поддерживающего лечения 15 больным выполнили реинтродукцию оксалиплатина. Медиана времени контроля болезни и время до прогрессирования составили 9,3 и 7,9 месяца соответственно. Объективный ответ на фоне mFOLFOX6 составил 40%, на фоне поддерживающей терапии – 23,8%, на фоне реинтродукции оксалиплатина – 20%. Из осложнений у 93,3% была отмечена периферическая нейропатия, при этом 3–4-й степени – только у 1 пациента (3,3%). Медиана продолжительности жизни не была достигнута [11]. Реинтродукцию оксалиплатина удалось провести только 9,6% больных. Проявления токсичности поддерживающей терапии были умеренными, только у 1 пациента после двух курсов капецитабина была отмечена 3-я степень ладонно-подошвенного синдрома [10].

Проведенные исследования показали возможность применения пероральных форм фторпиримидинов в поддерживающей терапии после окончания первой линии химиотерапии больных метастатическим раком толстой кишки. Однако данные исследования зачастую были немногочисленны и носили ретроспективный характер. Практически в каждом исследовании авторы отмечают более высокую приверженность пациентов лечению и снижение затрат на госпитализацию при применении таблетированных форм лекарственных препаратов в качестве поддерживающего лечения.

В 2013 г. на конференции ASCO (American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии) были представлены результаты метаанализа 10 исследований (4296 больных), посвященных изучению роли поддерживающей терапии после завершения первой линии лечения у больных метастатическим раком толстой кишки. Поддерживающая терапия либо не назначалась (5 исследований – 2562 больных), была представлена или фторпиримидинами (2 исследования – 759 больных), или таргетными препаратами (1 исследование – 852 больных), или комбинацией фторпиримидинов с таргетным препаратом (1 исследование – 123 больных). Оценивалась общая выживаемость в виде отношения риска смерти в группах интермиттирующего лечения против продолжения химиотерапии до прогрессирования. Качество жизни не изменялось или было выше в группе с интермиттирующей химиотерапией. Кроме того, отказ от химиотерапии или переход на интермиттирующее лечение не привел к уменьшению продолжительности жизни (ОР (отношение рисков) 1,02) [12].

Таргетные препараты в качестве поддерживающего лечения

Бевацизумаб

Ангиогенез является одним из основных условий опухолевого роста и метастазирования. В терапии больных метастатическим раком толстой кишки зарегистрировано 2 антиангиогенных препарата: бевацизумаб и афлиберцепт. В настоящее время доступны результаты нескольких исследований по применению бевацизумаба в поддерживающей или интермиттирующей терапии метастатического рака толстой кишки после окончания первой линии химиотерапии.

Одним из первых исследований, посвященных поддерживающей терапии бевацизумабом, является исследование MACRO с участием 480 больных метастатическим раком толстой кишки. Пациенты

при отсутствии прогрессирования после 6 курсов терапии по схеме «XELOX + бевацизумаб» были рандомизированы в 2 группы. В первой группе проводилась поддерживающая терапия бевацизумабом в монорежиме, во второй – продолжался режим «XELOX + бевацизумаб» до прогрессирования. Статистическая гипотеза исходила из наименьшей эффективности монотерапии бевацизумабом в сравнении с режимом «XELOX + бевацизумаб» на поддерживающем этапе лечения. Как видно из табл. 3, между сравниваемыми группами не отмечено статистически значимых отличий в выживаемости. Нейротоксичность и ладонно-подошвенный синдром 3–4-й степени значимо чаще встречались в группе, получавшей терапию «XELOX + бевацизумаб»: 26 и 13% против 8 и 7% в группе монотерапии бевацизумабом [13]. Формально авторы не подтвердили заявленную ими статистическую гипотезу, и монотерапия бевацизумабом не является не меньшей по эффективности поддерживающей опцией в сравнении с продолжением полноценной химиотерапии режимом «XELOX + бевацизумаб». Кроме того, недостоверные различия в медианах продолжительности жизни в 5 месяцев заставляют задуматься об эффективности поддерживающей терапии бевацизумабом в монорежиме. Принимая во внимание также отсутствие группы сравнения с монотерапией фторпиримидинами в поддерживающей фазе лечения, монотерапию бевацизумабом невозможно рекомендовать к применению. В исследовании SAKK 41/06, результаты которого были доложены на ASCO 2013, проводилось сравнение поддерживающей монотерапии бевацизумабом с полным прекращением лечения у 262 больных без признаков прогрессирования после 4–6 месяцев химиотерапии в сочетании с бевацизумабом [14]. При медиане наблюдения более 28 месяцев время до прогрессирования в группе с бевацизумабом составило 9,5 месяца против



8,5 месяца в группе наблюдения, а медиана продолжительности жизни – 24,9 против 22,8 месяца (табл. 3). Различия в частоте осложнений между группами приема бевацизумаба и отсутствия лечения были незначимыми. И хотя авторы сделали вывод о том, что в отсутствие поддерживающей терапии эффективность терапии бевацизумабом не была достигнута, отметим: в статистической гипотезе было заложено достижение параметра ОР более 0,727, тогда как в исследовании ОР составило 0,72. Кроме того, выбор в качестве контрольной группы бевацизумаба в монорежиме не является оптимальным, так как в монорежиме при раке толстой кишки препарат проявляет незначительную активность. Отсутствие же группы сравнения со фторпиримидинами в качестве поддерживающей терапии также не давало ответа на важный вопрос: что применять в поддерживающей терапии – бевацизумаб, фторпиримидины или их комбинацию?

Аналогичное исследование было проведено итальянскими авторами. Пациентам, которые достигли стабилизации или объективного ответа на химиотерапии первой линии в сочетании с бевацизумабом, в дальнейшем назначалась поддерживающая терапия бевацизумабом или проводилось динамическое наблюдение. При медиане наблюдения 18 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования была выше в группе с бевацизумабом (табл. 3). При этом различия были наиболее выражены, если сравнивать группы больных с объективным эффектом на индукционном этапе химиотерапии (15 против 10 месяцев, $p < 0,001$). Пациенты, у которых отмечалась стабилизация, не имели выигрыша в выживаемости до прогрессирования от назначения бевацизумаба [15]. Небольшое время наблюдения в исследовании не позволяет высказать о преимуществе поддерживающей терапии бевацизумабом в улучшении общей выживаемости больных.

Таблица 3. Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов химиотерапии в сочетании с бевацизумабом при метастатическом раке толстой кишки

Режим 1-й линии ХТ	Поддерживающая терапия	Количество больных, абс.	ОЭ, %	Медиана PFSs, мес.	Медиана PFSo, мес.	Медиана OS, мес.
<i>MACRO [13]</i>						
XELOX + бевацизумаб – 6 курсов	Бевацизумаб	241	49	–	9,7	19,99
	XELOX + бевацизумаб	239	47	–	10,4	23,2
<i>SAKK 41/06 [14]</i>						
Химиотерапия + бевацизумаб – 4–6 мес.	Нет	262	–	3,1	8,5	22,8
	Бевацизумаб		–	4,5	9,5	24,9
<i>L. Moscetti и соавт. (бевацизумаб) [15]</i>						
Химиотерапия + бевацизумаб – 4–6 мес.	Нет	102	49	–	8*	–
	Бевацизумаб	118	56	–	13	–
<i>S. Yalcin и соавт. (бевацизумаб) [16]</i>						
XELOX + бевацизумаб – 6 курсов	Капецитабин + бевацизумаб	62	66,7	–	11*	23,8
	XELOX + бевацизумаб	61	58,9	–	8,3	20,2
<i>CAIRO3 [17]</i>						
XELOX + бевацизумаб – 6 курсов	Нет	558	–	4,1*	–	17,9*
	Капецитабин + бевацизумаб		–	7,4	–	21,7
<i>CONcePT [18]</i>						
FOLFOX + бевацизумаб	FOLFOX + бевацизумаб	180	–	–	7,3*	–
	5-фторурацил + лейковорин + бевацизумаб		–	–	12	–
<i>DREAM [25]</i>						
Бевацизумаб + FOLFOX, или XELOX, или FOLFIRI	Бевацизумаб	228	–	4,8*	9,3*	27,9
	Бевацизумаб + эрлотиниб	224	–	5,9	10,2	28,5

ХТ – химиотерапия, PFSs – выживаемость без прогрессирования с начала первой линии терапии до прогрессирования, PFSo – выживаемость без прогрессирования с начала поддерживающей терапии/наблюдения до прогрессирования, OS – overall survival (общая выживаемость), ОЭ – объективный эффект.

* Статистически значимые различия.

В исследовании турецких авторов сравнивались токсичность и эффективность проведения химиотерапии по схеме «XELOX + бевацизумаб» до прогрессирования или назначения после 6 курсов по схеме «XELOX + бевацизумаб» поддерживающей терапии комбинацией капецитабина и бевацизумаба. Было рандомизировано 123 больных метастатическим раком толстой кишки. И если выживаемость до прогрессирования была выше в группе с непрерывным лечением оксалиплатином, то частота

объективных ответов и общая выживаемость между группами статистически не различались (табл. 3). По степени выраженности токсических реакций группы сравнения также статистически не различались: 34,4 и 48,4% в группе с капецитабином и бевацизумабом против режима XELOX с бевацизумабом [16]. Авторы делают вывод о возможном ограничении терапии первой линии 6 курсами по схеме «XELOX + бевацизумаб» с последующей поддерживающей терапией капецитабином с бева-



цизумабом. Однако отсутствие группы с монотерапией капецитабином в поддерживающей фазе лечения, а также недоказанность не меньшей эффективности схемы «капецитабин + бевацизумаб» против «XELOX + бевацизумаб» в отношении общей выживаемости не позволяют рекомендовать к применению данный вариант поддерживающего лечения.

В исследовании CAIRO3 оценили эффективность поддерживающей терапии сочетанием капецитабина и бевацизумаба в сравнении с ее отсутствием у пациентов со стабилизацией или объективным эффектом после окончания 6 курсов химиотерапии первой линии по схеме «XELOX + бевацизумаб». Доза капецитабина в поддерживающем режиме составила 625 мг/м² 2 раза в день внутрь ежедневно без перерыва, бевацизумаба – 7,5 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в 3 недели. При прогрессировании пациентам проводилась реиндукция режима XELOX. В исследование было включено 558 больных. Отмечены более высокая выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в группе больных с поддерживающей терапией (табл. 3). Однако реиндукция режима «XELOX + бевацизумаб» после прогрессирования не привела к увеличению медианы времени до прогрессирования: 10,4 месяца в обеих группах. Авторы объясняют это недостаточным числом больных, которым была выполнена реиндукция. Данные по токсичности представлены не были [17]. Недостатками проведенного исследования являются: отсутствие данных по длительности контроля болезни, отсутствие группы сравнения с поддерживающей терапией капецитабином в монорегиме. Смущают и низкие показатели продолжительности жизни в группе без поддерживающей терапии – всего 17,9 месяца.

Еще в одном исследовании CONCEPT пациенты были рандомизированы на продолжение терапии по схеме «mFOLFOX7 + бевацизумаб» до прогрессирования

или на интермиттирующее назначение режима «mFOLFOX7 + бевацизумаб» в течение 4 месяцев с последующей четырехмесячной поддерживающей терапией 5-фторурацилом, лейковорином и бевацизумабом. Медиана времени до прогрессирования в группе с интермиттирующим режимом была выше (табл. 3). Одновременно пациенты были рандомизированы в зависимости от наличия премедикации препаратами кальция и магния с целью профилактики нейропатии. Однако после включения 180 больных исследование было досрочно завершено по причине более низких показателей объективного эффекта в группе с премедикацией препаратами кальция и магния. И хотя время до прогрессирования было выше в группе с интермиттирующей терапией, данные по различиям в продолжительности жизни так и не были представлены [18]. Роль поддерживающей терапии после индукционного сочетания режима FOLFIRI с бевацизумабом в первой линии была оценена в двух исследованиях II фазы. В исследовании итальянских авторов 71 пациенту проводилась индукционная терапия комбинацией «FOLFIRI + бевацизумаб». После 12 курсов пациентам без прогрессирования болезни (n = 26) назначалась поддерживающая терапия бевацизумабом в монорегиме (7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели), максимально до 6 месяцев. Медиана времени до прогрессирования и продолжительности жизни для всех 71 пациента составила 9 и 22,2 месяца соответственно, в группе с поддерживающей терапией – 14 и 31,2 месяца соответственно [19]. Во втором исследовании, проведенном во Франции, в качестве индукционного режима была выбрана комбинация FOLFIRI-3 (иринотекан вводится на 1 и 3-й день) с бевацизумабом. После 6 месяцев терапии пациентов перевели на поддерживающее лечение капецитабином с бевацизумабом. В исследование был включен 61 пациент, 40 больных вошли в фазу поддерживающего

лечения. Медиана выживаемости без прогрессирования и продолжительности жизни составила 12 и 33 месяца соответственно [20]. Обнадешивающие данные по применению поддерживающей терапии с бевацизумабом после иринотекансодержащих индукционных режимов требуют подтверждения в рандомизированных исследованиях III фазы.

Заманчивой казалась возможность сочетанного блокирования сигнальных путей с рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста и эпидермального фактора роста при метастатическом раке толстой кишки. Комбинация бевацизумаба с моноклональными антителами к EGFR (цетуксимабом или панитумумабом) в первой линии у больных с метастатическим раком толстой кишки не только не улучшило, но и привело к ухудшению результатов лечения [21, 22]. По этой причине в качестве поддерживающего режима была предложена комбинация бевацизумаба (7,5 мг/кг 1 раз в 3 недели) и тирозинкиназного ингибитора EGFR эрлотиниба (150 мг ежедневно). В исследовании DREAM было рандомизировано 472 пациента с метастатическим раком толстой кишки со стабилизацией или объективным ответом после окончания химиотерапии первой линии комбинацией бевацизумаба с режимом FOLFOX, XELOX или FOLFIRI. Одна группа пациентов получала в качестве поддерживающей терапии бевацизумаб в монорегиме, вторая – комбинацию бевацизумаба и эрлотиниба. И хотя выживаемость без прогрессирования была значимо выше в группе комбинированной поддерживающей терапии, на общую выживаемость добавление эрлотиниба к бевацизумабу не повлияло (табл. 3). При этом статус гена KRAS не влиял на эффективность добавления эрлотиниба [23, 24]. В группе комбинированной поддерживающей терапии у 31% больных отмечалась токсичность 3–4-й степени [25]. Отсутствие различий в продолжительности жизни между группами авторы объяс-



няют возможным назначением больным на последующих линиях химиотерапии моноклональных антител к EGFR. Однако в связи с незначительным увеличением только выживаемости без прогрессирования, а также отсутствием групп сравнения с фторпиримидинами внедрение в клиническую практику данного варианта поддерживающего лечения не представляется возможным.

Цетуксимаб

В 60–80% случаев рака толстой кишки отмечена гиперэкспрессия гена рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR), что ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Через рецептор от EGFR сигнал передается через ряд внутриклеточных белковых молекул на геном клетки [26, 27]. Одной из таких молекул-передатчиков является белок KRAS. Антитела, блокирующие EGFR, – цетуксимаб и панитумумаб – показали свою эффективность во всех линиях терапии метастатического рака толстой кишки при отсутствии активирующей мутации в гене KRAS [28–30]. В двух исследованиях II фазы (NORDIC 7.5 и COIN-b) была оценена роль цетуксимаба в поддерживающей терапии после окончания первой линии у больных метастатическим раком толстой кишки. Оба исследования были проведены у пациентов с диким типом гена KRAS в опухоли. В исследовании NORDIC 7.5 в качестве индукционного режима проводилось 8 курсов терапии по схеме «FLOX + цетуксимаб» с дальнейшим назначением цетуксимаба в монорежиме в качестве поддерживающей терапии до прогрессирования болезни. Всего в исследование было включено 152 пациента. Объективный ответ, медианы времени до прогрессирования и продолжительности жизни составили 62%, 8 месяцев и 23,2 месяца соответственно. Медиана времени до неудачи выбранной стратегии составила 11,9 месяца. Реинтродукцию режима «FLOX + цетуксимаб» удалось провести 47 больным, у 20%

Таблица 4. Сравнение параметров эффективности поддерживающих режимов химиотерапии в сочетании с цетуксимабом при метастатическом раке толстой кишки

Режим 1-й линии ХТ	Поддерживающая терапия	Количество больных, абс.	ОЭ, %	Медиана PFS, мес.	Медиана TFS, мес.	Медиана OS, мес.
<i>NORDIC 7.5 [31]</i>						
FLOX + цетуксимаб – 8 курсов	Цетуксимаб	152	62	8	11,9	23,2
<i>COIN-b [32]</i>						
mFOLFOX6 + цетуксимаб – 12 недель	Нет	77	–	6	12	18,4
	Цетуксимаб	92	–	9	13,7	20,1

ХТ – химиотерапия, PFS – progression free survival (выживаемость без прогрессирования), TFS – time to failure of strategy (время до неудачи лечения), OS – overall survival (общая выживаемость), ОЭ – объективный эффект.

из них отмечался объективный ответ. Токсический профиль был представлен осложнениями 3–4-й степени: диареей (9%), сыпью (9%), инфекцией без нейтропении (7%) и слабостью (7%) [31]. В исследовании COIN-b на первом этапе всем больным проводилась терапия по схеме «mFOLFOX6 + цетуксимаб» в течение 12 недель. После этого одна группа больных оставалась под наблюдением, а второй группе пациентов назначалась поддерживающая терапия цетуксимабом. При прогрессировании болезни в обеих группах проводилась реиндукция режима «mFOLFOX + цетуксимаб» [32]. Поддерживающая терапия цетуксимабом на фоне интермиттирующей химиотерапии привела к незначимому повышению медианы времени до неудачи выбранной стратегии и продолжительности жизни (табл. 4). Отсутствие групп сравнения с фторпиримидинами в качестве поддерживающей терапии, неубедительное повышение общей выживаемости не позволяют рекомендовать монотерапию цетуксимабом в качестве поддерживающего лечения при метастатическом раке толстой кишки. По всей видимости, оксалиплатин и струйные введения 5-фторурацила являются не лучшими компонентами в сочетании с цетуксимабом.

Заключение

В небольших исследованиях медиана продолжительности жизни при назначении фторпиримиди-

нов в поддерживающей терапии колеблется от 21,6 до 31 месяца или вовсе не достигается. Эти данные сопоставимы с показателями продолжительности жизни при назначении комбинации бевацизумаба и фторпиримидинон. Таким образом, очевиден пробел в исследованиях – сравнительные исследования этих двух вариантов поддерживающей терапии отсутствуют. Еще одна проблема, требующая дальнейшей проработки, – выбор правильного критерия эффективности при оценке данной стратегии ведения больных. Очевидно, что лучшим критерием является общая выживаемость. Суррогатным маркером общей выживаемости может служить длительность контроля болезни – параметр, фактически представляющий собой сумму 1-го и 2-го времени до прогрессирования. Этот показатель лучше коррелирует с общей выживаемостью, чем такой критерий, как время до неудачи изучаемой лечебной стратегии (TFS – time to failure of strategy) [3]. Другим направлением в данном разделе лечения больных метастатическим раком толстой кишки следует считать изучение факторов, ассоциированных с эффективностью поддерживающей терапии. Другими словами, необходимо отбирать тех больных, которые имеют наибольший выигрыш от назначения поддерживающего лечения. Так, в исследованиях OPTIMOX1 и COIN-b наибольший выигрыш от продолжения



химиотерапии до прогрессирования и от поддерживающей терапии цетуксимабом отмечался у пациентов с исходным уровнем тромбоцитов более 400 000 [33]. Таким образом, назначение поддерживающей или интермиттирующей терапии у больных метастатическим раком толстой кишки после окончания первой линии химиотерапии является многообещающей областью кли-

нической онкологии. В настоящее время возможно обсуждение с пациентом продолжения поддерживающей химиотерапии после достижения стабилизации или объективного эффекта после 18 недель первой линии химиотерапии. Если не назначался бевацизумаб в первой линии, то в качестве поддерживающей опции рекомендуются фторпиримидины в монорезиме. В случае если до-

бавлялся антиангиогенный препарат в первой линии терапии, то рекомендуется продолжать комбинацию фторпиримидинов и бевацизумаба в качестве поддерживающего лечения. В случае если на первой линии терапии добавлялся цетуксимаб, следует обсудить возможность продолжения терапии цетуксимабом до прогрессирования в монорезиме с учетом возможной токсичности. ☺

Литература

1. Maughan T.S., James R.D., Kerr D.J. et al. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial // *Lancet*. 2003. Vol. 361. № 9356. P. 457–464.
2. Tournigand C., Cervantes A., Figer A. et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 3. P. 394–400.
3. Chibaudel B., Tournigand C., Perez-Staub N. et al. Duration of disease control (DDC) or time to failure of strategy (TFS) to evaluate a chemotherapy strategy in advanced colorectal cancer (ACC) // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 15. Suppl. Abstr. 4073.
4. Chibaudel B., Bonnetain F., Tournigand C. et al. Simplified prognostic model in patients with oxaliplatin-based or irinotecan-based first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a GERCOR study // *Oncologist*. 2011. Vol. 16. № 9. P. 1228–1238.
5. Tsutsumi S., Watanabe R., Tabe Y. et al. Scheduled prospective tri-weekly modified FOLFOX6 maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Hepatogastroenterology*. 2011. Vol. 58. № 112. P. 1930–1932.
6. Labianca R., Sobrero A., Isa L. et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 5. P. 1236–1242.
7. Lal R., Dickson J., Cunningham D. et al. A randomized trial comparing defined-duration with continuous irinotecan until disease progression in fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. № 15. P. 3023–3031.
8. Scalapogna R., Brugnattelli S., Tinelli C. et al. UFT as maintenance therapy in patients with advanced colorectal cancer responsive to the FOLFOX4 regimen // *Oncology*. 2007. Vol. 72. № 5–6. P. 267–273.
9. Petrioli R., Paolelli L., Marsili S. et al. FOLFOX-4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer // *Oncology*. 2006. Vol. 70. № 5. P. 345–350.
10. Li Y.H., Luo H.Y., Wang F.H. et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 136. № 4. P. 503–510.
11. Nakayama G., Kadera Y., Yokoyama H. et al. Modified FOLFOX6 with oxaliplatin stop-and-go strategy and oral S-1 maintenance therapy in advanced colorectal cancer: CCOG-0704 study // *Int. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 16. № 5. P. 506–511.
12. Berry S.R., Cosby R., Asmis T.R. et al. Randomized controlled trials (RCTs) examining continuous (CS) versus intermittent strategies (IS) of delivering systemic treatment (Tx) for untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis from the Cancer Care Ontario program in evidence-based care // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 3534.
13. Diaz-Rubio E., Gómez-España A., Massutí B. et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study // *Oncologist*. 2012. Vol. 17. № 1. P. 15–25.
14. Koeberle D., Betticher D.C., Von Moos R. et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemobevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 3503.
15. Moscetti L., Cortesi E., Gamucci T. et al. Maintenance treatment with bevacizumab after chemotherapy (CT) plus B in metastatic colorectal cancer: An Italian multicenter retrospective analysis // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. e14043.
16. Yalcin S., Uslu R., Dane F. et al. Bevacizumab (BEV) plus capecitabine as maintenance therapy after initial treatment with BEV plus XELOX in previously untreated patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Mature data from STOP and GO, a phase III, randomized, multicenter study // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. 3565.
17. Koopman M., Simkens L.H.J., Tije A.J.T. et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC):



- The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 3502.
18. Grothey A., Hart L., Rowland K. et al. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the phase III CONcePT trial // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 15. Suppl. Abstr. 4010.
 19. Giuliani F., De Vita F., Addeo R. et al. Folfiri plus bevacizumab as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a phase II study by the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (prot. 2601). In press.
 20. Kim S.C.H. FOLFIRI-3/bevacizumab induction, then capecitabine/bevacizumab maintenance as front-line strategy for metastatic colorectal cancer: A phase II trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. № 15. Suppl. Abstr. e14007.
 21. Saltz L.B., Lenz H.J., Kindler H.L. et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. № 29. P. 4557–4561.
 22. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T. et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 5. P. 672–680.
 23. Tournigand C., Chibaudel B., Samson B. et al. Maintenance therapy with bevacizumab with or without erlotinib in metastatic colorectal cancer (mCRC) according to KRAS: Results of the GERCOR DREAM phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. Suppl. Abstr. 3515.
 24. Samson B., Tournigand C., Scheithauer W. et al. Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Exploratory analysis according to KRAS status in the gercor DREAM phase III trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 34. Abstr. 448.
 25. Johnsson A., Frodin J., Berglund A. et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab (bev) alone or in combination with erlotinib (erlo) after chemotherapy and bev in metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. Suppl. Abstr. 3526.
 26. Mendelsohn J., Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21. № 14. P. 2787–2799.
 27. Mayer A., Takimoto M., Fritz E. et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer // *Cancer.* 1993. Vol. 71. № 8. P. 2454–2460.
 28. Custodio A., Felio J. Prognostic and predictive biomarkers for epidermal growth factor receptor-targeted therapy in colorectal cancer: beyond KRAS mutations // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 85. № 1. P. 45–81.
 29. Di Fiore F., Blanchard F., Charbonnier F. et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 96. № 8. P. 1166–1169.
 30. Lièvre A., Bachet J.B., Boige V. et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 3. P. 374–379.
 31. Pfeiffer P., Sorbye H., Qvortrup C. et al. Maintenance therapy with biweekly cetuximab (C) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The NORDIC 7.5 study (NCT00660582), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. 3538.
 32. Wasan H., Adams R.A., Wilson R.H. et al. Intermittent chemotherapy (CT) plus continuous or intermittent cetuximab (C) in the first-line treatment of advanced colorectal cancer (aCRC): Results of the two-arm phase II randomized MRC COIN-b trial // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. 4. Abstr. 536.
 33. Seymour M. Conceptual approaches to metastatic disease // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. Suppl. 10. P. x77–x80.

Онкология

Maintenance treatment for metastatic colorectal cancer after the first-line chemotherapy

M.Yu. Fedyanin, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin

Federal state budgetary institution 'N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences'

Contact person: Mikhail Yuryevich Fedyanin, fedianinmu@mail.ru

The review addresses treatment options after the completion of the standard first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer. If stabilization or objective effect is achieved after 18 weeks of first-line chemotherapy, maintenance therapy is possible. In patients without bevacizumab in first-line treatment, single-agent fluoropyrimidine is recommended as maintenance therapy; in case of treatment with antiangiogenic agent in first-line therapy, fluoropyrimidine and bevacizumab combination is recommended. After cetuximab-containing combinations in first-line treatment, continuing single-agent cetuximab as maintenance therapy is possible until progression. Cetuximab potential toxicity should be considered.

Key words: metastatic colorectal cancer, maintenance therapy, intermittent therapy, fluoropyrimidines, bevacizumab, cetuximab



IN VITA VERITAS

ВСЕРОССИЙСКАЯ ПРЕМИЯ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ

**ВЫ ГОРДИТЕСЬ СВОИМ ПРОЕКТОМ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ?**

**ВАША КЛИНИКА САМАЯ ПЕРЕДОВАЯ
В РЕГИОНЕ?**

**ВАШИ ДОСТИЖЕНИЯ
ДОСТОЙНЫ НАГРАДЫ?**

**Мы ждем Ваших заявок на участие
в ежегодном конкурсе Ассоциации
онкологов России «IN VITA VERITAS»**

Правила подачи заявок и рекомендации по оформлению работ
на сайте www.invitaveritas.ru

Премия проводится при поддержке
Ассоциации онкологических учреждений Приволжского округа.

Партнер Премии – инновационная
фармацевтическая корпорация «Эли Лилли». Answers That Matter.

Информационные партнеры:

«Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «ОНКОХИРУРГИЯ»,
«Поволжский онкологический вестник», «Сибирский
онкологический журнал», «Диагностическая радиология»,
«Современная онкология», «Практическая онкология»,
«Эффективная фармакотерапия», «Hi+Med. Высокие
технологии в медицине», «Качественная клиническая
практика», «Клиническая фармация», «Медицина:
целевые проекты», газета «Медицинский вестник».
Интернет-ресурсы: ONCOLOGY.ru, MedPortal.ru,
MEDICUS.RU, MedPro.ru.



www.invitaveritas.ru



Игорь Леонидович ДАВЫДКИН,
докт. мед. наук, профессор, директор
НИИ гематологии, трансфузиологии
и интенсивной терапии, заведующий
кафедрой госпитальной терапии
с курсом трансфузиологии ГБОУ
ВПО «Самарский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

Введение в рубрику

«Болезни системы крови»

Современная гематология представляет собой чрезвычайно быстро развивающуюся область клинической медицины. За последние годы произошли важные и очень существенные изменения в подходах к диагностике, классификации и терапии многих заболеваний системы крови (гемобластозов, анемий и гемостазиопатий). В клиническую практику внедрены новые высокотехнологичные, информативные, чрезвычайно эффективные, но очень дорогостоящие методы диагностики и лечения. В связи с этим открываются новые нозологические формы системных поражений крови и кровеносных органов, расширяются возможности гематологов эффективно помогать этим тяжелым больным.

Огромная армия гематологов России (врачей, ученых, клиницистов) способствует тому, чтобы больные получали медицинскую помощь, основанную на самых последних научных открытиях и достижениях.

Особо следует отметить достижения и успехи молекулярной биологии и медицинской генетики, которые позволяют разрабатывать персонализированный подход к лечению больных, на основе изучения тончайших клеточных механизмов установить контроль над протекающими в клетках жизненно важными процессами и реакциями, зачастую регулирующими их выживаемость, пролиферацию или апоптоз. На этой основе в настоящее время успешно используются новые диагностические маркеры различных заболеваний, синтезируются новые классы лекарственных препаратов – модификаторы биологических реакций, таргетные препараты, без которых представить себе современное лечение, например, онкогематологических заболеваний уже невозможно.

Однако, несмотря на достижения современной науки, проблемы, стоящие перед медициной XXI века, еще рано считать решенными. Исключительно важной задачей представляется своевременная диагностика болезней системы крови врачами первичного звена с последующим направлением на консультацию к гематологу. Особое значение приобретает амбулаторное ведение гематологических больных, позволяющее пересмотреть вопросы профилактики, ранней диагностики, диспансеризации и реабилитации гематологических заболеваний, успешно решать вопросы госпитализации в специализированные отделения.

В литературе необходимо шире освещать вопросы клиники, диагностики, методы ведения и лечения больных с различными формами гематологической патологии с учетом стандартов, рекомендуемых отечественными и зарубежными ведущими экспертами, публиковать результаты клинических исследований, проведенных в соответствии с требованиями доказательной медицины, что, несомненно, будет способствовать повышению качества оказываемой нашим пациентам медицинской помощи и значительному увеличению продолжительности их жизни, а в ряде случаев позволит приблизить этот показатель к статистическим данным, соответствующим общей популяции.

Надеюсь, что данная гематологическая рубрика поможет практическим врачам, ученым и клиницистам в формировании общей базы современных знаний по болезням системы крови.

*Профессор И.Л. ДАВЫДКИН,
ведущий рубрики «Болезни системы крови»
в журнале «Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология
и радиология»*



¹ ГБОУ ВПО
«Астраханская
государственная
медицинская
академия» Минздрава
России

² ГБУЗ «Волгоградский
областной
онкологический
диспансер №1»

³ НИИ гематологии,
трансфузиологии
и интенсивной
терапии ГБОУ
ВПО «Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Эффективность дазатиниба в качестве второй линии терапии хронического миелолейкоза

Е.Г. Овсянникова¹, И.Л. Давыдкин³, Е.А. Попов¹, К.Д. Капланов²,
Т.Ю. Клиторченко², Л.В. Заклякова¹, Б.Н. Левитан¹

Адрес для переписки: Игорь Леонидович Давыдкин, dagi2006@rambler.ru

В исследовании показано, что бессобытийная семилетняя выживаемость у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе, получавших лечение иматинибом, составила 45%. Большая часть событий констатирована в период от 0 до 36 месяцев, в период интенсификации дозы иматиниба. 40% больных ХМЛ остаются резистентными к лечению иматинибом, несмотря на увеличение дозы. Данной группе больных показано назначение ингибиторов тирозинкиназ второго поколения (ИТК-II). Анализ эффективности дазатиниба в качестве второй линии терапии при первичной и вторичной резистентности к иматинибу показал высокий уровень эффективности с наилучшими результатами у больных с ранней сменой ИТК.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, ингибиторы тирозинкиназ второго поколения, дазатиниб

За последнее десятилетие в связи с широким внедрением таргетной терапии выживаемость больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ) значительно увеличилась [1]. В то же время от 31 до 43% больных ХМЛ в хронической фазе, получающих иматиниб, к 12 месяцам лечения не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦО) [2, 3]. Резистентность к иматинибу

обусловлена многими причинами, ведущими из которых являются мутации гена BCR-Abl, хромосомные аберрации [4, 5]. Исход ХМЛ при резистентности к иматинибу во многом зависит от раннего перевода больных на ингибиторы тирозинкиназ второго поколения (ИТК-II) [6, 7]. В связи с этим актуальным представляется изучение эффективности терапии ИТК-II в широкой клинической практике.

Материалы и методы исследования

Был проведен анализ результатов проспективного наблюдения за лечением 141 больного ХМЛ (хроническая фаза) в Астраханской и Волгоградской областях. Мониторинг и оценка эффективности терапии иматинибом проводились согласно рекомендациям экспертов Европейской сети по борьбе с лейкозом (European Leukemia Net, ELN) 2006 и 2009 гг. Окончательные расчеты проведены с учетом рекомендаций ELN-2009 [7]. Период наблюдения за больными ХМЛ составил 10 лет. Расчет кумулятивной общей беспрогрессивной и бессобытийной выживаемости проведен по методу Каплана – Майера.

На момент диагностики ХМЛ в хронической фазе заболевания (согласно рекомендациям ELN) назначался иматиниб в дозе 400 мг. При развитии первичной или вторичной резистентности к лечению доза иматиниба была увеличена до 600 мг, а затем до 800 мг. При отсутствии эффекта от максимально допустимой дозы иматиниба (800 мг) назначались ИТК-II (нилотиниб, дазатиниб). На момент окончания исследования дозу 400 мг и 600 мг иматиниба получало почти равное



количество больных – 57 (40,4%) и 56 (39,7%) соответственно ($p_1 > 0,05$). Достоверно большее количество больных ХМЛ получали иматиниб в дозе 400 мг – 57 (40,4%) – и 600 мг – 56 (39,7%) – по сравнению с дозой 800 мг – 19 (13,5%) пациентов ($p_2 < 0,001$ и $p_4 < 0,001$ соответственно). Девять (6,4%) больных ХМЛ были переведены на ИТК-II (табл. 1).

Результаты исследования

Общая восьмилетняя выживаемость больных ХМЛ в хронической фазе составила 84% (умерло 11,3% больных, 16 из 141). Медиана не достигается. Обращает на себя внимание выход кривой выживаемости на плато после трехлетнего периода (рис. 1).

Восьмилетняя выживаемость без прогрессии у больных ХМЛ в хронической фазе равна 83%. Медиана не достигается, прогрессия зафиксирована у 12,1% (17 из 141) больных. Прогрессией считался факт трансформации хронической фазы в фазу акселерации или в бластный криз, смерть больного. Все случаи прогрессирования ХМЛ сосредоточены в период 1–4 года от момента начала терапии иматинибом (рис. 2).

Бессобытийная семилетняя выживаемость у больных ХМЛ составила 45% (события констатированы у 30,5% больных, у 43 из 141). Медиана равна 66 месяцам, 95% доверительный интервал (ДИ) [38; 94]. Событием в настоящем исследовании считались потеря полного гематологического ответа, потеря полного цитогенетического ответа, потеря большого молекулярного ответа (БМО), смерть больного (рис. 3).

Как видно из рис. 3, большая часть событий зарегистрирована в период от 0 до 36 месяцев. Именно в этот период проходила интенсификация дозы иматиниба (через 36 месяцев только 40% больных ХМЛ получали иматиниб в дозе 400 мг). Это улучшило результаты лечения за счет увеличения глубины ответов – количество пациентов с наличием БМО возросло до 61%. Однако, несмотря на увели-

Таблица 1. Режимы терапии больных в хронической фазе хронического миелолейкоза (ХМЛ)

Препарат	Доза, мг	Количество больных		Достоверность различий
		абс.	%	
Иматиниб	400	57	40,4	$\chi^2 = 0$; $p_1 = 1$ $\chi^2 = 24,6$; $p_2 < 0,001$ $\chi^2 = 43,7$; $p_3 < 0,001$
	600	56	39,7	$\chi^2 = 23,5$; $p_4 < 0,001$ $\chi^2 = 42,3$; $p_5 < 0,001$
	800	19	13,5	$\chi^2 = 3,21$; $p_6 = 0,73$
Переведены на ИТК-II		9	6,4	

p_1 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозах 400 мг и 600 мг;
 p_2 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозах 400 мг и 800 мг;
 p_3 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 400 мг и ИТК-II;
 p_4 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 600 мг и 800 мг;
 p_5 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 600 мг и ИТК-II;
 p_6 – различия между группами больных ХМЛ, получающих иматиниб в дозе 800 мг и ИТК-II.

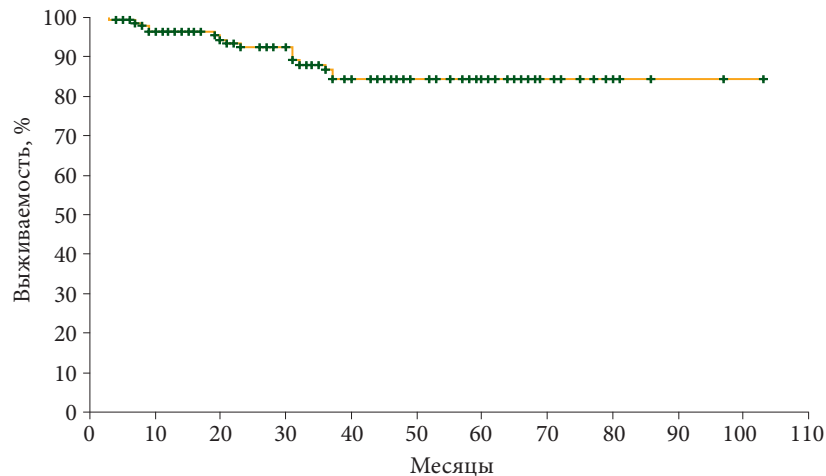


Рис. 1. Общая восьмилетняя выживаемость больных ХМЛ

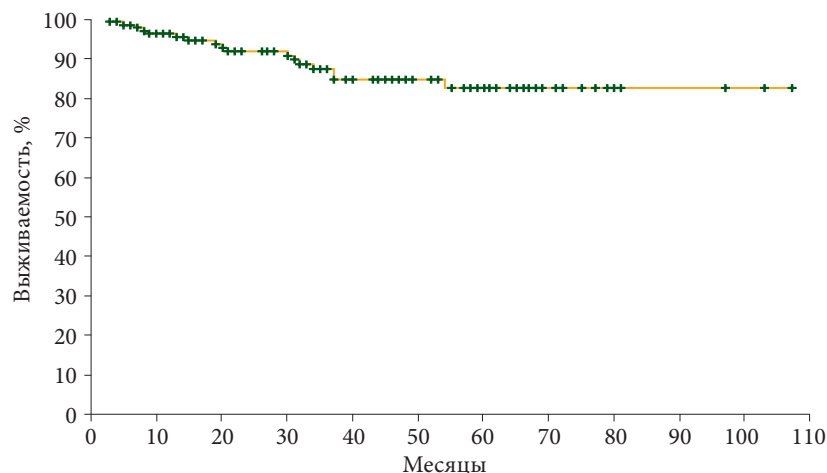


Рис. 2. Восьмилетняя выживаемость, свободная от прогрессии ХМЛ



Таблица 2. Клинический анализ больных ХМЛ, получавших дазатиниб

Код больного	Срок предлеченности, мес.	Предлеченность (препарат)	Группа риска Socal	Иматиниб		ЦО	БМО	Резистентность/непереносимость	Мутации гена BCR-Abl	Терапия ИТК-II, мес.	Результат
				Доза, мг	Срок, мес.						
ж., 32 года	2	Гидреа	3	400 600	18 22	минЦО ЧЦО	нет	Первичная	нет	Дазатиниб 100 мг, 3 мес.	ПЦО БМО
ж., 44 года	54	Интерферон, Миелосан	2	400 600	20 55	нет малЦО 40%	нет	Первичная	нет	Дазатиниб 100 мг, 3 мес.	ЧЦО Ph-4% БМО
ж., 47 лет	18	Гидреа	1	400 600 800	24 43 2	нет	нет	Первичная	нет	Дазатиниб 100 мг, 11 мес.	нет ЦО, BCR- Abl-56%
ж., 47 лет	2	Гидреа	1	400 600	9 3	малЦО	нет	Первичная	G250E	Нилотиниб – 3 мес. Дазатиниб 100 мг – 11 мес.	Потеря ЦО ЧЦО, нет ЦО
м., 47 лет	5	Гидреа	1	400 600 800	26 24 11	ПЦО ЧЦО	БМО потеря БМО	Вторичная	F486S	Дазатиниб 100 мг, 6 мес.	ПЦО БМО
ж., 36 лет	3	Гидреа	3	400 600	27 7	нет ЧЦО	нет	Первичная	нет	Нилотиниб – 4 мес. Дазатиниб 100 мг – 19 мес.	Непере- носимость ПЦО нет МО

ЦО – цитогенетический ответ, МО – молекулярный ответ, ПЦО – полный цитогенетический ответ, БМО – большой молекулярный ответ, ЧЦО – частичный цитогенетический ответ, малЦО – малый цитогенетический ответ, минЦО – минимальный цитогенетический ответ.

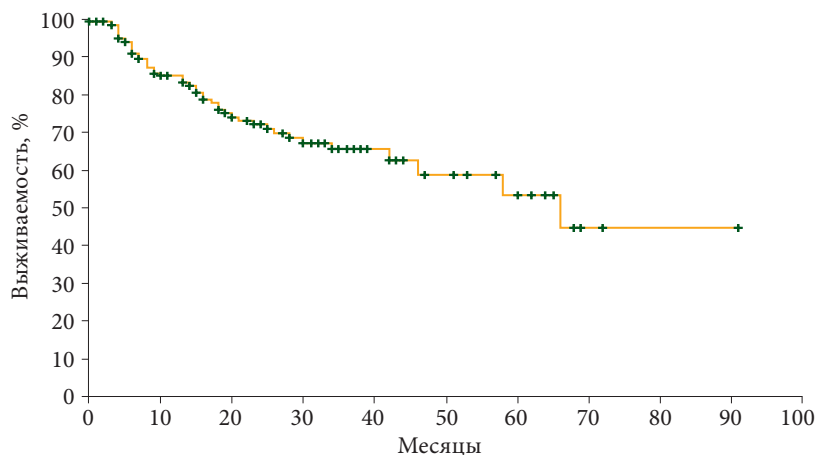
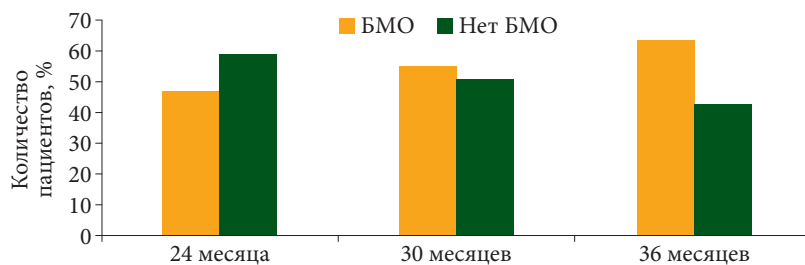


Рис. 3. Бессобытийная семилетняя выживаемость больных ХМЛ



БМО – большой молекулярный ответ.

Рис. 4. Молекулярный ответ у больных ХМЛ

чение дозы иматиниба, около 40% больных (39,44%) остаются резистентными к лечению (рис. 4).

Больным ХМЛ, не ответившим на лечение иматинибом, целесообразно как можно раньше (оценивая ответ на терапию по критериям ELN-2009) назначать ИТК-II. В нашем исследовании из 40% больных ХМЛ, нуждающихся в смене терапии, ИТК-II были назначены только 6,4%. В большинстве случаев ИТК-II назначались в качестве «терапии спасения» у больных с прогрессией заболевания, после повышения доз иматиниба до 600 мг и 800 мг. Результаты лечения дазатинибом представлены в табл. 2.

Как следует из анализа данных, представленных в табл. 2, среди больных ХМЛ, переведенных на терапию дазатинибом, преобладали женщины, диагноз ХМЛ которым установлен в возрасте от 32 до 47 лет. Больше количество больных начали лечение иматинибом в первые полгода от диагностики ХМЛ, срок предлеченности у одной больной составил 54 месяца. Срок лечения иматинибом в



вышенной дозировке составлял от 37 до 68 месяцев и только у одной больной не превышал 12 месяцев. Преобладали больные с первичной резистентностью к иматинибу. У 2 из 6 больных были обнаружены мутации гена BCR-Abl (подробный клинический анализ больных ХМЛ с обнаруженными мутациями опубликован нами ранее) [8]. Все больные получали дазатиниб в дозе 100 мг. У 2 больных положительный эффект от дазатиниба достигнут через 3 месяца терапии (ПЦО и БМО, ЧЦО и БМО соответственно), у одного больного – через 6 месяцев (ПЦО и БМО). У одной

больной ПЦО констатирован через 19 месяцев лечения дазатинибом. У одной пациентки отмечена потеря достигнутого ответа на фоне терапии дазатинибом (ЧЦО). Особо стоит отметить больную с длительной неэффективной терапией иматинибом в течение 69 месяцев и, как возможное следствие этого, отсутствие ответа на терапию дазатинибом (цитогенетическая и молекулярная резистентность).

Выводы

Бессобытийная семилетняя выживаемость у больных ХМЛ в хронической фазе, получавших лечение

иматинибом, составила 45%. Большая часть событий констатирована в период от 0 до 36 месяцев, в период интенсификации дозы иматиниба.

40% больных ХМЛ остаются резистентными к лечению иматинибом, несмотря на увеличение дозы. Данной группе больных показано назначение ИТК-II.

Анализ эффективности дазатиниба в качестве второй линии терапии при первичной и вторичной резистентности к иматинибу показал высокий уровень эффективности с наилучшими результатами у больных с ранней сменой ИТК. ☺

Литература

1. *Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al.* International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib // *Blood*. 2009. Vol. 114. P. 1126 (abstr.).
2. *Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 23. P. 2408–2417.
3. *De Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. et al.* Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. № 20. P. 3358–3363.
4. *Apperley J.F.* Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8. № 11. P. 1018–1029.
5. *Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E. et al.* BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet // *Blood*. 2011. Vol. 118. № 5. P. 1208–1215.
6. *Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. et al.* Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. Suppl. Abstr. 6504.
7. *Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. № 35. P. 6041–6051.
8. *Овсянникова Е.Г., Капланов К.Д., Клиточенко Т.Ю. и др.* Мутационный статус резистентных к иматинибу больных хроническим миелолейкозом // *Онкогематология*. 2012. № 4. С. 16–23.

Efficacy of dasatinib as second-line therapy of chronic myeloid leukemia

E.G. Ovsyannikova¹, I.L. Davydkin³, Ye.A. Popov¹, K.D. Kaplanov², T.Yu. Klitochenko², L.V. Zaklyakova¹, B.N. Levitan¹

¹ State budgetary educational institution for higher professional education 'Astrakhan State Medical Academy' of the Ministry of Health of Russia

² State-financed health institution 'Volgograd Regional Oncologic Dispensary No.1'

³ Research Institute of Hematology, Transfusion Medicine and Intensive Therapy of the State budgetary educational institution for higher professional education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Igor Leonidovich Davydkin, dagi2006@rambler.ru

In the study of imatinib therapy in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML), 7-year event-free survival was 45%. The majority of events were reported in the period 0-36 months, during imatinib dose intensification phase. 40% of the CML patients were resistant to imatinib despite the dose increase. In this group of patients, second generation tyrosine kinase inhibitors should be recommended. Efficacy analysis of dasatinib as second-line therapy in patients with primary and secondary imatinib resistance demonstrated high efficacy and best results in the cases with early switching of tyrosine kinase inhibitors.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, second generation tyrosine kinase inhibitors, dasatinib



¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

² ФГБУ
«Гематологический
научный центр»
Минздрава России

Обоснование дифференцированного подхода к назначению препаратов дефицитных факторов свертывания крови больным гемофилией А

Ю.А. Косякова¹, И.Л. Давыдкин¹, В.Ю. Зоренко²

Адрес для переписки: Юлия Анатольевна Косякова, kossyyu1@yandex.ru

Проведено исследование 185 госпитализаций 30 больных с тяжелой формой гемофилии А (фактор свертывания крови VIII менее 1%) в возрасте от 18 до 40 лет, проживающих в Самарской области. Определены АВ0-группоспецифические особенности механизмов коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза при гемофилии, что позволяет обосновать дифференцированный подход к проведению заместительной терапии в режиме «по требованию» и при профилактике препаратами дефицитных факторов свертывания крови у пациентов с гемофилией.

Ключевые слова: гемофилия, группы крови, коагуляционный гемостаз, тромбоцитарный гемостаз, заместительная терапия, профилактика

Введение

Современное обеспечение пациентов с коагулопатиями препаратами факторов свертывания крови позволило увеличить продолжительность жизни больных гемофилией и улучшить ее качество [1, 2, 3], что подтверждает международный опыт [4]. В России заместительная терапия пациентов с гемофилией осущест-

вляется согласно национальным протоколам [5]. Тем не менее не утратила своей актуальности проблема эффективности лечения и профилактики кровотечений. При одинаковых уровнях дефицитного фактора свертывания крови интенсивность и характер кровопотерь имеет индивидуальные отличия у разных пациентов с гемофилией. Поражения

суставов у больных гемофилией остаются в центре внимания специалистов, профилактическое введение препаратов дефицитных факторов свертывания крови во взрослом возрасте не устраняет нарушения, а только уменьшает частоту рецидивов гемартрозов [6, 7]. Таким образом, актуальным вопросом остается разработка подходов к индивидуализации терапии при гемофилии [8].

Цель исследования

Обосновать дифференцированный подход к проведению заместительной терапии препаратами дефицитных факторов свертывания крови у больных гемофилией с учетом гемостатического потенциала при разной АВ0-групповой принадлежности крови пациентов.

Материал и методы исследования

Проведено исследование 185 госпитализаций 30 больных с тяжелой формой гемофилии А (фактор



свертывания крови VIII менее 1%) в возрасте от 18 до 40 лет, проживающих в Самарской области. Заместительная терапия препаратами фактора свертывания крови VIII (Иммунат®) проводилась в режиме «по требованию» согласно моделям 4.3 и 4.4 протокола ведения больных с гемофилией от 01.10.2009, включенного в национальный стандарт Российской Федерации. 50% больных с тяжелой гемофилией А получали профилактическое лечение в средней дозе 25 МЕ/кг 3 раза в неделю, согласно модели 4.2 [5]. Комплексное исследование системы гемостаза у больных гемофилией проводили в первые сутки после возникновения кровотечения, до введения препарата дефицитного фактора свертывания крови. При этом у пациентов, находившихся на профилактической заместительной терапии, интервал времени между последним введением препарата фактора и моментом взятия крови на исследование составил минимум 3 дня. Уровень фактора Виллебранда оценивался как во время кровотечения, так и вне периода кровотечений.

Оценка коагуляционного гемостаза проводилась с помощью автоматического коагулометра STA-Compact (“Roche”, Франция), тромбоцитарного гемостаза – с помощью гематологического анализатора Sysmex KX-21 (“Roche”, Япония) и определения агрегационной способности тромбоцитов методом визуальной детекции времени начала агрегации с индукторами: аденозиндифосфатом (АДФ); коллагеном, универсальным индуктором агрегации (УИА). Для определения групп крови по системе АВ0 использовали перекрестный способ с помощью моноклональных антител.

Контрольную группу составили 185 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет (28 ± 1,5 лет).

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью статистического пакета SPSS 12.0 и STATISTICA

Таблица 1. Параметры коагуляционного гемостаза и содержание антитромбина III у больных с тяжелой гемофилией А, с учетом группы крови (по системе АВ0)

Показатель		Группа крови			
		0 (I), n = 59	A (II), n = 66	B (III), n = 44	AB (IV), n = 16
		M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс
АЧТВ, с	Б	71,88 ± 7,94 60,33–129,12 P _{I-III} = 0,001	82,45 ± 5,04 73,10–135,45 P _{II-III} = 0,002	59,69 ± 4,57 41,25–99,73	65,55 ± 1,54 63,34–97,85 P _{II-IV} = 0,001
	К	37,79 ± 4,41	34,93 ± 4,62	35,44 ± 3,36	36,66 ± 2,27
Протромбиновый индекс, %	Б	88,79 ± 8,97 62,21–110,35	92,0 ± 2,19 88,11–122,56	106,7 ± 3,74 92,78–169,23 P _{III-IV} = 0,004	82,4 ± 2,5 70,15–95,86
	К	91,28 ± 6,57	90,7 ± 15,49	91,1 ± 9,66	93,85 ± 6,94
Фибриноген, г/л	Б	3,35 ± 0,77 2,22–4,31	4,49 ± 0,38 3,53–4,41	3,57 ± 1,28 2,14–2,96	3,57 ± 1,28 4,50–4,84
	К	3,72 ± 1,28	3,26 ± 1,15	3,48 ± 1,00	3,42 ± 0,55
Тромбиновое время, с	Б	18,66 ± 0,8 14,95–21,78	17,71 ± 0,42 15,48–18,56	18,3 ± 0,89 16,14–23,11	15,2 ± 0,41 14,32–16,91
	К	18,17 ± 1,25	17,85 ± 1,15	18,01 ± 1,45	17,67 ± 1,09
Антитромбин III, %	Б	93,53 ± 8,51 85,24–98,62	90,31 ± 8,55 68,21–105,11	86,57 ± 8,54 78,45–95,63 P _{III-IV} = 0,02	114,1 ± 4,94 98,45–123,4
	К	111,0 ± 9,35	110,71 ± 9,8	114,1 ± 5,94	122,1 ± 4,94

n – количество определений показателя гемостаза; P_{I-III}, P_{II-III}, P_{II-IV}, P_{III-IV} – статистическая значимость различий в значениях показателей в группах пациентов с соответствующими группами крови; Б – показатели больных гемофилией; К – показатели контроля; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

7.0 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

У больных гемофилией А тяжелой степени был проведен сравнительный анализ коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного потенциала системы гемостаза при 0 (I) – АВ (IV) группах крови (табл. 1). Данные литературы свидетельствуют об особенностях фактора свертывания крови VIII и фактора Виллебранда при 0 (I) группе крови [9–14]. В некоторых популяционных исследованиях было показано, что у лиц с I группой крови уровень фактора свертывания VIII и уровень фактора Виллебранда на 25% ниже, чем при других группах крови [10]. В исследовании, проведенном у здоровых женщин и у женщин-

носительниц гена гемофилии, был выявлен значимо более низкий уровень обоих факторов при I группе крови [14].

В нашем исследовании госпитализированные больные распределились по группам крови следующим образом: 0 (I) группа крови – у 32%, А (II) – у 36%, В (III) – у 24%, АВ (IV) – у 8% пациентов; Rh(+) – в 85%, Rh(-) – в 15% случаев. Группоспецифические особенности коагуляционного гемостаза у обследуемых пациентов представлены в табл. 1.

У обследованных пациентов с А (II) группой крови активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) составило 82,45 ± 5,04 с и было значимо выше по сравнению со значениями у больных с другими группами крови (P_{II-III} = 0,002, P_{II-IV} = 0,001). Это может свиде-



Таблица 2. Параметры тромбоцитарного гемостаза у больных с тяжелой гемофилией А с 0 (I) – АВ (IV) группами крови

Показатель		Группа крови			
		0 (I), n = 59	A (II), n = 66	B (III), n = 44	AB (IV), n = 16
		M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс	M ± m, разброс
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	Б	336,14 ± 19,11 182,0–568,0	293,24 ± 19,17 184,0–437,0 P _{I-IV} = 0,007	263,56 ± 18,94 157,0–360,0 P _{I-III} = 0,001	400,78 ± 23,25 239,0–503,0 P _{III-IV} = 0,001
	К	233,75 ± 13,3	251,50 ± 28,58	237,63 ± 19,66	276,67 ± 19,3
Средний объем тромбоцитов, фл	Б	9,76 ± 0,14 6,81–11,05	9,41 ± 0,12 7,72–11,00 P _{II-III} = 0,005	9,99 ± 0,15 9,11–10,50	8,5 ± 0,09 7,75–10,10 P _{III-IV} = 0,001
	К	10,73 ± 0,21	10,36 ± 0,33	10,95 ± 0,46	9,97 ± 0,09
Агрегация тромбоцитов с АДФ, с	Б	15,27 ± 5,88 13,12–19,2 P _{I-III} = 0,002	16,0 ± 2,65 13,10–19,20 P _{II-III} = 0,005	21,4 ± 2,94 15,0–25,36	13,5 ± 0,1 11,10–15,4 P _{III-IV} = 0,005
	К	12,2 ± 0,99	13,5 ± 1,22	11,8 ± 1,01	14,8 ± 1,4
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, с	Б	16,85 ± 2,57 14,01–19,21 P _{I-III} = 0,01	17,33 ± 3,33 14,33–24,11	21,5 ± 3,33 16,20–27,10	16,22 ± 1,37 14,11–17,35 P _{III-IV} = 0,02
	К	15,2 ± 1,02	16,9 ± 1,42	14,9 ± 1,02	16,6 ± 1,3
Агрегация тромбоцитов с УИА, с	Б	17,45 ± 2,91 15,11–22,12 P _{I-III} = 0,004	17,3 ± 1,41 11,21–21,30	22,9 ± 2,89 15,23–26,47	16,0 ± 2,5 12,20–18,34 P _{III-IV} = 0,03
	К	15,2 ± 0,99	16,5 ± 1,22	14,3 ± 0,99	16,8 ± 16,4

n – количество определений показателя гемостаза; P_{I-III}, P_{II-III}, P_{I-IV}, P_{III-IV} – статистическая значимость различий в значениях показателей в группах пациентов с соответствующими группами крови; Б – показатели больных гемофилией; К – показатели контроля; АДФ – аденозиндифосфат; УИА – универсальный индуктор агрегации.

тествовать о более слабом внутреннем механизме коагуляции у больных гемофилией с А (II) группой крови. Как показано в табл. 1, наибольшее среднее значение протромбинового индекса (ПТИ) и наименьшее значение активности антитромбина III выявлены у больных тяжелой гемофилией А с В (III) группой крови. Предположительно, у этой категории пациентов существует компенсаторная реакция внешнего пути свертывания крови и противосвертывающей системы, направленная на предотвращение чрезмерной кровопотери. Выявленные нами группоспецифические особенности коагуляционного гемостаза у больных гемофилией А тяжелой степени имеют отличия от особенностей

гемостаза в здоровой популяции. Так, в здоровой популяции мужчин отмечена тенденция к гипокоагуляции при 0 (I) группе крови (максимальные значения АЧТВ, более высокие значения тромбопластинового времени). При А (II) группе крови, в отличие от данных обследованных нами пациентов с гемофилией, выявлена склонность к гиперкоагуляции (наиболее низкие значения АЧТВ, тромбопластинового времени, антитромбина III). Как у здоровых мужчин с В (III) группой крови, так и у больных гемофилией значения АЧТВ минимальны, но значение ПТИ не имеет тенденции к увеличению. Как у здоровых мужчин, так и у больных гемофилией при АВ (IV) группе крови отмечено достаточ-

но стабильное состояние системы гемостаза за счет сбалансированности систем про- и антикоагуляции [9, 15].

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза у больных тяжелой гемофилией А в период кровотечений также выявлены группоспецифические особенности (табл. 2).

У всех исследуемых больных определено более высокое количество тромбоцитов по сравнению со значениями контрольной группы, возможно, это обусловлено реакцией тромбоцитарного гемостаза на кровопотерю. Однако наибольшее количество тромбоцитов определено у пациентов с АВ (IV) группой крови (табл. 2). Установлено, что при В (III) группе крови у больных тяжелой гемофилией А тромбоцитарное звено гемостаза развито хуже, чем при других группах крови: количество тромбоцитов наименьшее, средний объем тромбоцитов максимален, нарушена стимулированная агрегация тромбоцитов. Полученные нами данные существенно не отличаются от параметров тромбоцитарного гемостаза, определенных в ряде исследований у здоровой популяции мужчин [9, 15].

Для характеристики гемостатического потенциала эндотелия сосудов у больных гемофилией исследован фактор Виллебранда, который, как известно, поступает в кровоток преимущественно из эндотелиальных клеток (табл. 3, рисунок).

В нашем исследовании определено, что у больных тяжелой формой гемофилии с В (III) группой крови наблюдается наилучший гемостатический потенциал эндотелия. В данной группе больных как вне кровотечений, так и в период кровотечений определялся максимальный уровень фактора Виллебранда (рисунок), при этом в период кровотечений фактор Виллебранда достоверно повышался и в 66% случаев был более 160%. У больных с АВ (IV) группой крови данный показатель находился всегда в диапазоне 100–



160%. Наиболее слабые резервные возможности эндотелия сосудов наблюдались при 0 (I) и А (II) группах крови; при кровотечениях у данных больных определена тенденция к снижению фактора Виллебранда.

Заключение

В нашем исследовании были выявлены АВ0-группспецифические особенности показателей коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при тяжелой гемофилии А. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности проведения лечения этих пациентов с учетом групповой принадлежности крови. Наиболее стабильное состояние системы коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза выявлено у больных тяжелой гемофилией А с АВ (IV) группой крови. У пациентов с группой крови В (III) определена более высокая активность коагуляционного гемостаза, в том числе внешних механизмов свертывания крови, и снижение активности антитромбина III по сравнению с другими группами крови, что, предположительно, имеет компенсаторное значение. У этих пациентов также определен достаточно высокий гемостатический потенциал эндотелия, о чем косвенно свидетельствует высокая активность фактора Виллебранда. В то же время у данных больных выявлены неполноценность тромбоцитарного звена, нарушение АДФ-, коллаген-, УИА-индуцированной агрегации тромбоцитов. Следовательно, у больных гемофилией с группой крови В (III) при использовании для профилактического лечения препаратов дефицитных факторов свертывания крови, содержащих фактор Виллебранда, целесообразно проводить лабораторный мониторинг этого показателя и контролировать агрегационные свойства тромбоцитов. У больных с гемофилией А тяжелой степени при 0 (I) и при А (II) группах крови наблюдались низкие, по сравнению с другими группа-

Таблица 3. Уровень фактора Виллебранда (%) у больных тяжелой гемофилией А с различными группами крови в период кровотечений и вне данного периода

Период	Группа крови			
	0 (I)	А (II)	В (III)	АВ (IV)
	М ± m, разброс, медиана	М ± m, разброс, медиана	М ± m, разброс, медиана	М ± m, разброс, медиана
При кровотечениях	n = 59	n = 66	n = 44	n = 16
	96,0 ± 12,5 62,0–122,0 100,0 P _{I-III} = 0,01	123,7 ± 11,5 96,0–188,0 131,0 P _{II-III} = 0,05	180,0 ± 11,1 137,0–200,0 190,0	126,7 ± 17,2 100,0–154,0 126,0 P _{III-IV} = 0,02
Вне кровотечений	n = 48	n = 45	n = 33	n = 11
	103,3 ± 11,8 64,0–142,0 110,0	137,8 ± 25,8 65,0–187,0 149,5	147,7 ± 35,3 98,0–188,0 157,0 P _{кр. - вне кр.} = 0,04	117,0 ± 5,1 108,0–130,0 115,0

n – количество определений показателя; P_{I-III}, P_{II-III}, P_{III-IV} – статистическая значимость различий в значениях показателей в группах пациентов с соответствующими группами крови; P_{кр. - вне кр.} – статистическая значимость различий в значениях показателей в данной группе крови в периоды кровотечений и вне кровотечений.

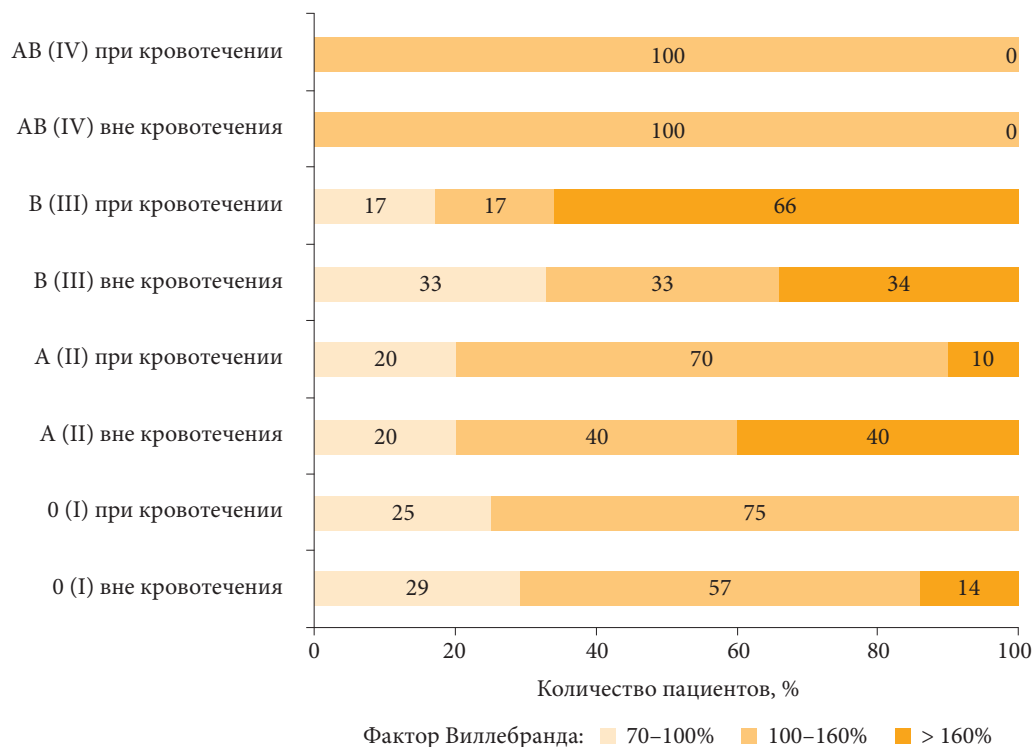


Рисунок. Распределение больных тяжелой гемофилией А по уровню фактора Виллебранда в период кровотечений и вне кровотечений при различной АВ0-групповой принадлежности крови

ми, коагуляционная активность внутреннего пути свертывания крови и гемостатический потенциал эндотелия, обусловленный снижением фактора Виллебранда при кровопотерях. У больных

гемофилией с данными группами крови не отмечалось компенсаторной активации внешнего пути свертывания крови. У больных гемофилией А тяжелой степени с 0 (I) и А (II)



группами крови возможно патогенетически обоснованное использование в качестве заместительной терапии препаратов, содержащих фактор Виллебранда (Иммунат и др.). У этой категории пациентов при развитии тяжелых кровотече-

ний, не купируемых введением больших доз концентрата фактора VIII, по жизненным показаниям возможно применение препаратов с шунтирующим механизмом действия, например, антиингибиторного коагулянтного комплекса. Таким образом,

у больных тяжелой формой гемофилии А выявлены АВО-группоспецифичные отличия в коагуляционном и тромбоцитарном звеньях гемостаза, что может быть учтено при назначении заместительной терапии концентратами факторов крови. ☺

Литература

1. Бондаренко А.В., Распопова Е.А., Кузнецов С.Ю. и др. Хирургическая тактика при оказании медицинской помощи больным гемофилией с тяжелой сочетанной травмой // Гематология и трансфузиология. 2011. Т. 56. № 3. С. 43–45.
2. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др. Опыт применения препарата коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10. № 3. С. 35–40.
3. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др. Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2011. Т. 10. № 4. С. 16–22.
4. Peyvandi F, Klamroth R, Carcao M. et al. Management of bleeding disorders in adults // Haemophilia. 2012. Vol. 18. Suppl. 2. P. 24–36.
5. Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буевич Е.И. и др. Национальные стандарты Российской Федерации. Протоколы ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1-2008). Гемофилия (ГОСТ Р 52600.3-2008). М.: Ньюдиамед, 2009. 197 с.
6. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D. et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. № 6. P. 535–544.
7. Van der Berg H.M., Dunn A., Fischer K., Blanchette V.S. Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy // Haemophilia. 2006. Vol. 12. Suppl. 3. P. 159–168.
8. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А. Исследование микроциркуляции у больных гемофилией // Терапевтический архив. 2012. Т. 84. № 7. С. 58–60.
9. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И. и др. Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии. М.: Известия, 2007. 490 с.
10. O'Donnell J, Laffan M.A. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor // Transfus. Med. 2001. Vol. 11. № 4. P. 343–351.
11. Klarmann D, Eggert C, Geisen C. et al. Association of ABO(H) and I blood group system development with von Willebrand factor and Factor VIII plasma levels in children and adolescents // Transfusion. 2010. Vol. 50. № 7. P. 1571–1580.
12. Paiva S.G., Sabino A.P., Carvalho M.G. et al. Polymorphisms in exons 6 and 7 of the ABO locus and their association with venous thrombosis in young Brazilian patients // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2009. Vol. 20. № 2. P. 122–128.
13. Morelli V.M., de Visser M.C., van Tilburg N.H. et al. ABO blood group genotypes, plasma von Willebrand factor levels and loading of von Willebrand factor with A and B antigens // Thromb. Haemost. 2007. Vol. 97. № 4. P. 534–541.
14. Graham J.B., Rizza C.R., Chediak J. et al. Carrier detection in hemophilia A: a cooperative international study. I. The carrier phenotype // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 128. № 1. P. 100–107.
15. Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А., Сидорова И.Ф. и др. Антигенные и морфо-функциональные особенности тромбоцитов в норме и при гемофилии при различной АВО-групповой принадлежности крови // Медицинский альманах. 2012. № 2. С. 76–78.

Rationale for differentiated therapy with coagulation factors in hemophilia A patients

Yu.A. Kosyakova¹, I.L. Davydkin¹, V.Yu. Zorenko²

¹ State budgetary educational institution for higher professional education 'Samara State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

² Federal state budgetary institution 'Hematological Research Center' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yulia Anatolyevna Kosyakova, kossyyy1@yandex.ru

185 hospitalizations of 30 severe hemophilia A patients (factor VIII <1%, age 18-40 years) were analyzed in the Samara region. ABO-specific mechanisms of plasma and platelet hemostasis in hemophilia patients were defined. The authors give rationale for differentiated approach to on-demand factor replacement therapy and preventive treatment in hemophilia patients.

Key words: hemophilia, blood group, plasma hemostasis, platelet hemostasis, replacement therapy, prophylaxis

Baxter —

лидер в разработке инновационных препаратов
для лечения гемофилии и нарушений гемостаза¹⁻⁹

ФЕЙБА

антиингибиторный коагулянтный комплекс

ИММУНИН

фактор свертывания крови IX

ИММУНАТ

фактор свертывания крови VIII

РЕКОМБИНАТ

октоког альфа

ГЕМОФИЛ

фактор свертывания крови VIII

Владельцем товарных знаков ИММУНИН, ИММУНАТ, ГЕМОФИЛ, РЕКОМБИНАТ, ФЕЙБА, Baxter и Бакстер является Бакстер Интернешнл Инк. (Baxter International Inc.)

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Иммунат <http://www.grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx> 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гемофил М <http://www.grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx> 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Рекомбинат <http://www.grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx> 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Иммунин <http://www.grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx> 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Фейба <http://www.grfs.rosminzdrav.ru/grfs.aspx> 6. Srivastava A, et al. Guidelines for the management of hemophilia (Prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia), Haemophilia 2013; 19: e1–e47. 7. <http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=492.8>. Zappa S., et al. Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010 practice patterns survey, Haemophilia 2012; 18: e140–e153. 9. Batorova A, et al. Special lectures in haemophilia management, Haemophilia 2010; 16 (Suppl. 5): 22–28.

Baxter

За дополнительной информацией обращайтесь:
ЗАО Компания «Бакстер»
Москва, Ленинградское ш., д.16А, стр.1.
Тел. +7 (495) 647 68 07, факс +7 (495) 647 68 08
www.baxter.com, www.baxter.ru



¹ ГБУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», Кемерово

² ФБЛПУ «Клиническая больница № 1 Главного управления Федеральной службы исполнения наказания по Кемеровской области», Кемерово

³ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Значение суточного мониторинга ЭКГ у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией

М.В. Косинова¹, Н.Н. Курина², Т.И. Поспелова³, С.В. Третьяков³

Адрес для переписки: Марина Владимировна Косинова, mvkosinova@yandex.ru

Мезенхимальная дисплазия – часто встречающаяся сопутствующая патология у больных гемофилией, во многих случаях остающаяся невыявленной. В ходе исследования изучена распространенность нарушений ритма сердца у больных гемофилией, имеющих признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Показано, что методы обследования больных гемофилией с сопутствующей ДСТ, помимо обязательных, должны включать эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы для своевременного выявления возможных причин формирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: гемофилия, дисплазия соединительной ткани, мезенхимальная дисплазия, органы-мишени, холтеровское мониторирование, эхокардиография

Введение

Мезенхимальная дисплазия (МД) – часто встречающийся вид сопутствующей патологии у больных гемофилией, во многих случаях остающийся невыявленным [1–7]. Диспластическое сердце – сочетание конституциональных, топографических, анатомических и функциональных особенностей сердца у человека. В настоящее время наиболее изученное проявление диспластического сердца – это пролапс митрального клапана (ПМК). Проблема ПМК привлекает к себе пристальное внимание исследователей из-за повышенного риска у больных внезапной смерти,

а также развития серьезных осложнений, таких как нарушения ритма и проводимости сердца, инфекционный эндокардит и тромбоэмболия различной локализации [8–13]. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) при ПМК чаще всего выявляются при суточном или холтеровском мониторировании [14–18]. По данным российских авторов [19, 20], у таких пациентов достоверно чаще отмечены отрицательные зубцы Т в отведениях V₁, V₂, эпизоды пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, дисфункция синусового узла, удлинение интервала QT, а также суправентрикулярные и желудоч-

ковые экстрасистолы в количестве более 240 за сутки, горизонтальная депрессия сегмента ST (продолжительностью более 30 минут за сутки). Экстрасистолы, особенно желудочковые, имеют функциональный характер [21]. В их основе лежат неравномерность кровоснабжения миокарда или симпатикотония.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости нарушений ритма сердца у больных гемофилией, имеющих кардиальные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Материалы и методы

На первом этапе работы было обследовано 58 больных гемофилией, состоящих на учете у гематолога Кемеровской областной клинической больницы, и 80 сотрудников и студентов Кемеровской государственной медицинской академии. Всем пациентам проведено эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) на аппарате Aloka SSD-2000 (Япония) в двухмерном, М- и доплеровском режиме импульсным датчиком 3,5 МГц. Всех обследуемых разделили на три группы:

- 1-я группа (n = 33) – здоровые лица, имеющие кардиальные признаки МД (группа сравнения); средний возраст 29,5 ± 2,87 года, рост 177,0 ± 3,5 см, масса тела 78,0 ± 4,0 кг;



- 2-я группа (n=30) – пациенты с гемофилией и кардиальными признаками МД; средний возраст $26,5 \pm 6,5$ года, рост $175,0 \pm 3,0$ см, масса тела $67,5 \pm 8,12$ кг;
- 3-я группа (n=21) – группа контроля, здоровые лица без кардиальных признаков МД; средний возраст $31,0 \pm 5,87$ года, рост $175,5 \pm 2,62$ см, масса тела $74 \pm 9,12$ кг.

На втором этапе исследования было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ с использованием монитора Кардиотехника 04-8 (М) («Инкарт», Санкт-Петербург).

Данные представлены как $M \pm m$, где М – медиана, m – квартильное отклонение. Критическую величину уровня значимости (p) принимали равной 0,05. Для обработки данных использовался пакет прикладных статистических программ BioStat 4.03 (Россия) и Statistica 6.0 (InstallShield Software Corporation, США).

Результаты и их обсуждение

По результатам ЭхоКГ у 29 (87,9%) обследуемых 1-й группы выявлен ПМК, из них у 6 (18,2%) – без регургитацией, у 23 (69,7%) – с регургитацией. Во 2-й группе ПМК обнаружен у 31 (91,1%) больного гемофилией, в том числе у 6 (17,6%) – без регургитацией, у 25 (73,5%) – с регургитацией. Проплапс трикуспидального клапана (ПТК) определен у 12 (36,6%) человек из 1-й группы (у всех с регургитацией) и у 22 (66,4%) больных во 2-й группе, из них у 19

Таблица 1. ЧСС и циркадный индекс у обследованных лиц (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) ($M \pm m$)

Показатели		1-я группа (n=33)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=21)	Достоверность различий*
ЧСС дневная, уд/мин	Минимальная	48,0 ± 4,5	56,0 ± 4,5	58,0 ± 7,5	$P_{1-2} = 0,000002$ $P_{1-3} = 0,0003$
	Максимальная	133,0 ± 15,0	129,0 ± 2,0	121,0 ± 10,75	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
	Средняя	79,0 ± 5,0	79,0 ± 5,5	78,0 ± 8,5	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
ЧСС ночная, уд/мин	Минимальная	50,0 ± 5,25	54,0 ± 4,0	50,0 ± 3,75	$P_{1-2} = 0,0460$
	Максимальная	115,5 ± 12,12	96 ± 12,75	72,0 ± 4,25	$P_{1-2} = 0,0075$ $P_{2-3} = 0,0001$
	Средняя	60,0 ± 4,0	60 ± 4,25	57,5 ± 5,62	$P_{1-2} > 0,05$ $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} > 0,05$
Циркадный индекс		1,43 ± 0,08	1,30 ± 0,09	1,38 ± 0,04	$P_{1-2} = 0,000002$

* P_{1-2} – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп, P_{1-3} – достоверность различий между показателями 1-й и 3-й групп, P_{2-3} – достоверность различий между показателями 2-й и 3-й групп.

(57,6%) – с регургитацией и у 3 (8,8%) – без регургитации. Дополнительные хорды выявлены у 9 (27,3%) человек в 1-й группе, у 16 (47%) во 2-й и у 6 (28,6%) в 3-й. Значимой разницы в частоте выявления пролапсов у пациентов 1-й и 2-й групп не отмечено, что подтверждает их однородность, но в группе больных гемофилией в сравнении с группой здоровых лиц значимо чаще регистрировались ПМК ($p_{2-3} = 0,000002$) и ПТК ($p_{2-3} = 0,0005$).

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, синусовый ритм регистрировался в течение всего времени наблюдения у всех обследованных лиц. При оценке частоты сердечных сокращений (ЧСС)

рассматривали не только среднесуточное значение, но и отношение средней дневной к средней ночной ЧСС (циркадный индекс – ЦИ). Значение ЦИ в пределах 1,24–1,44 ($1,32 \pm 0,06$) считали показателем стабильной вегетативной организации суточного ритма сердца [15] (табл. 1).

Как видно из табл. 1, средняя ЧСС днем и ночью по группам не различалась, тогда как минимальная ЧСС днем и ночью в группе лиц с МД и гемофилией была значимо выше, чем в группе лиц с МД без гемофилии. При этом максимальная ЧСС в ночное время в группе пациентов с МД без гемофилии значимо превышала таковые показатели у больных гемофилией, и величи-

Таблица 2. Нарушения ритма сердца у обследованных лиц (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) (количество пациентов с выявленными нарушениями, абс. (%))

Группы	Наджелудочковая экстрасистолия		Пароксизмальная НЖТ	Желудочковая экстрасистолия		АВ-блокада II степени типа Мобитц I	СА-блокада	Удлиненный QT	Изменение ST
	Одиночная	Парная		Одиночная	Парная				
1-я группа (n=33)	16 (48,4)	3 (9)	0 (0)	10 (30,3)	2 (6)	1 (3)	13 (39,3)	0 (0)	2 (6)
2-я группа (n=30)	21* (70)	2 (6,6)	4 (13,2)	13 (43,3)	0 (0)	0 (0)	1 (3,3)	4* (13,2)	0 (0)
3-я группа (n=21)	8 (38)	1 (4,7)	0 (0)	6 (28,5)	2 (9,4)	0 (0)	2 (9,4)	1 (4,7)	0 (0)

* Достоверность различий между больными гемофилией с МД и лицами, имеющими признаки МД ($p < 0,05$).

НЖТ – наджелудочковая тахикардия, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, СА-блокада – синоатриальная блокада.



на ЦИ в 1-й группе была значимо выше, чем во 2-й.

В табл. 2 дана характеристика нарушений ритма сердца у обследованных по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

Наджелудочковая экстрасистолия у больных гемофилией встречалась значимо чаще ($p_{1-2} = 0,041$), чем в 1-й группе (76,6 и 57,4% соответственно). У 4 (13,2%) больных гемофилией выявлено удлинение интервала QT, что превышало аналогичный показатель в группе пациентов с МД ($p_{1-2} = 0,040$) и здоровых лиц (4,7%). Кроме того, анализ показателей холтеровского мониторирования ЭКГ в группе пациентов с ДСТ показал не только высокую частоту, но и наличие неблагоприятных в прогностическом плане вариантов нарушений ритма. Так, желудочковые экстрасистолы (II–III класса по классификации В. Lown и М. Wolf [22]) отмечались у больных гемофилией чаще (43,3%), чем у обследованных с МД (у 30,%) и у здоровых лиц (28,5%).

Заключение

Несмотря на отсутствие различий в частоте обнаружения пролапсов у пациентов 1-й и 2-й групп, у больных гемофилией значимо чаще регистрировались ПМК и ПТК по сравнению со здоровыми лицами.

Результаты холтеровского мониторирования ЭКГ подтверждают и большую частоту регистрации наджелудочковых нарушений ритма и удлинения интервала QT у лиц с гемофилией и МД. Следует отметить также, что наиболее неблагоприятные в прогностическом плане нарушения ритма, такие как желудочковые экстрасистолы, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (НЖТ), удлинение интервала QT, в обеих группах пациентов с МД встречались чаще по сравнению с группой здоровых лиц.

По данным разных исследователей [23], механизмами нарушений ритма у пациентов с ДСТ являются нарушения автоматизма, повышение триггерной активности, синдром “Re-entry” (электрическая нестабильность). К этому предрасполагает неполноценность внеклеточного матрикса, характерная для ДСТ, приводящая к появлению дополнительной хорды левого желудочка, миксоматозной дегенерации створок клапанно-хордального аппарата сердца, митральной регургитации при ПМК. Гиперфузия верхнелатеральных отделов левого желудочка, возникновение дополнительных путей проведения импульса, а также повышение активности симпатической и парасимпатической систем могут

создавать условия для угрожающих жизни аритмий. Кроме того, пробы с максимальной физической нагрузкой показали высокую или очень высокую физическую работоспособность пациентов с ПМК, которая не отличалась от таковой у лиц контрольной группы [24–30].

С учетом того, что общая продолжительность и качество жизни больных гемофилией в последние годы значительно повысились благодаря возможностям терапии концентратами факторов свертывания, у лиц старшего возраста можно прогнозировать развитие заболеваний, распространенных в популяции в целом, и в первую очередь сердечно-сосудистых. В связи с этим возникает необходимость динамического наблюдения таких больных.

В сочетании с психовегетативным синдромом, характерным для больных гемофилией [23], выявленные особенности, а также характерные для диспластического сердца сложные нарушения ритма и проводимости, возникающие, как правило, при физической нагрузке и в ночные часы, могут иметь большое прогностическое значение и доказывают необходимость использования суточного мониторирования ЭКГ в рамках стандартного обследования таких больных. ☺

Литература

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1988. 528 с.
2. Баркаган З.С. Диагностика нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях с геморрагическим синдромом // Лабораторная диагностика: Тезисы III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов. Клиническая биохимия. Коагулология. М., 1985. С. 183–184.
3. Бувечик Е.И., Котовицкова Е.Ф., Богданова И.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарных нарушений и генетический полиморфизм системы гемостаза у больных гемофилией с мезенхимальной дисплазией // Вестник алтайской науки. 2009. № 1. С. 7–15.
4. Котовицкова Е.Ф. Диагностика и коррекция нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных с тромбофилиями различного генеза и гемофилией с синдромом мезенхимальной дисплазии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1998. 23 с.
5. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб.: Политекс, 2000. 115 с.
6. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационар-сберегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. М.: Союз педиатров России, 2009. 96 с.
7. Басаргина Е.Н. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца у детей // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 1. С. 129–133.
8. Перекальская М.А. Кардиологические аспекты дисплазии соединительной ткани у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 1998. 49 с.
9. Cole W.G. Etiology and pathogenesis of heritable connective tissue disease // J. Pediatric Orthopedics. 1993. Vol. 13. № 3. P. 392–403.
10. Becker B.F., Heindl B., Kupatt C., Zahler S. Endothelial function and hemostasis // Z. Kardiol. 2000. Vol. 89. № 3. P. 160–167.



РЕВОЛЕЙД

(элтромбопаг)

Оптимальный контроль хронической ИТП в зависимости от клинической ситуации



**Высокая эффективность
вне зависимости
от длительности терапии^{1,2}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РЕВОЛЕЙД/REVOLADE

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению перед назначением препарата.

Регистрационный номер: ЛСР-010032/09 от 09.12.2009

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 и 50 мг, по 28 таблеток в упаковке. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Препарат Револейд показан для лечения тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, у которых отмечался недостаточный ответ на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленэктомию. Препарат Револейд назначается этим пациентам с целью уменьшения риска кровотечений. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ Режим дозирования:** Револейд назначается индивидуально на основании количества тромбоцитов. Для поддержания необходимого с клинической точки зрения количества тромбоцитов используют минимально эффективную дозу препарата. **Рекомендуемая начальная доза препарата** Револейд составляет **50 мг 1 раз в сутки**, предпочтительнее в одно и то же время. Если по истечении 2–3 недель от начала терапии количество тромбоцитов остаётся ниже желаемого с

клинической точки зрения, дозу можно увеличить до максимальной – 75 мг 1 раз в сутки. **Коррекция дозы:** шаг коррекции дозы в сторону снижения или повышения должен составлять 25 мг. У некоторых пациентов может потребоваться комбинация различных дозировок в различные дни. После любой коррекции дозы препарата Револейд количество тромбоцитов следует контролировать, по меньшей мере, ежедневно на протяжении 2–3 недель. **При уровне тромбоцитов 200–400 тыс/мкл** рекомендуется снизить дозу препарата Револейд. **Если количество тромбоцитов превысило 400 тыс/мкл**, лечение препаратом Револейд следует приостановить. При уменьшении количества тромбоцитов менее 150 тыс/мкл следует возобновить лечение в редуцированной дозе. Препарат Револейд следует принимать, по меньшей мере, за 4 часа до или через 4 часа после приёма антацидов, молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих поливалентные катионы (алюминий, кальций, железо, магний, селен, цинк). Револейд можно принимать с пищей, содержащей не более 50 мг кальция, либо, что предпочтительнее, не содержащей кальция. **ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ** Выходцы из Восточной Азии (в том числе китайцев, японцев, жителей Тайваня и корейцев) рекомендуется назначать препарат в сниженной начальной дозе – **25 мг 1 раз в сутки**. Допускается использовать стан-

дартные критерии и рекомендации для дальнейшей коррекции дозы. Револейд стоит применять **с осторожностью** у пациентов с нарушением функции почек, печени, так же у пациентов с факторами риска тромбообразования (например, дефицит V фактора Лейдена, антитромбина III, антифосфолипидный синдром).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Большинство нежелательных реакций, связанных с Револейдом, в клинических исследованиях имели легкую или умеренную выраженность, раннее начало, и в редких случаях служили причиной для изменения лечения. **Инфекции:** фарингит, инфекции мочевыводящих путей. **Со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота, сухость во рту, диарея. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение уровня печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). **Со стороны кожи:** сыпь, алопеция. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в грудной клетке, миалгия.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Глаксо Оперэйшн Великобритания Лимитед, Великобритания, Хертфордшир, Вза, Приайори стрит.

Для получения более подробной информации прочитайте полную инструкцию по медицинскому применению препарата Револейд.



11. Girolami A., Ruzzon E., Fabris F. et al. Myocardial infarction and other arterial occlusions in hemophilia a patients. A cardiological evaluation of all 42 cases reported in the literature // *Acta Haematol.* 2006. Vol. 116. № 2. P. 120–125.
12. Girolami A., Scandellari R., Zanon E. et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of reported cases // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2006. Vol. 21. № 3. P. 279–284.
13. Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al. Prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrom: an echocardiographic and pathological comparative study // *J. Cardiol. Suppl.* 1991. Vol. 25. P. 75–86.
14. Мовшович Б.Л., Лисица Д.Н. Пациент с пролабированием митрального клапана: дифференцированные программы вмешательства в общей врачебной практике // *Терапевтический архив.* 2002. Т. 74. № 12. С. 46–49.
15. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. М.: Мед-практика, 2000. 217 с.
16. Сторожаков Г.И., Верецагина Г.С. Эхокардиографическая оценка состояния митрального клапана и осложнения пролабирования митрального клапана // *Терапевтический архив.* 1998. № 4. С. 27–32.
17. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. – Тверь: Триада, 2005. 234 с.
18. Буравихина Т.А., Корнеев Н.В., Кузнецова Л.М. и др. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / под ред. В.В. Митькова и др. М.: Видар, 1999. Т. 5. 360 с.
19. Верецагина Г.Н., Холкина И.А. Диспластическое сердце. Частота и характер нарушений ритма // *Материалы IV Международного Славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца.* СПб., 2000. С. 46.
20. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Синдромы предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков при недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Вестник аритмологии.* 2003. № 32. С. 74–77.
21. Ковалева Г.П. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца: дис. ... канд. мед. наук. М., 1995. 210 с.
22. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // *Circulation.* 1971. Vol. 44. № 1. P. 130–142.
23. Верецагина Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани. Клинические синдромы, диагностика, подходы к лечению: метод. пособие для врачей. Новосибирск: НГМУ, 2008. 37 с.
24. Капустин С.И., Шмелева В.М., Панишина А.М. и др. Генетическая предрасположенность к венозному тромбозу: роль полиморфизмов компонентов плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.* 2004. Т. 11. № 3. С. 10–15.
25. Клеменов А.В. Первичный пролапс митрального клапана. Современный взгляд на проблему. Н. Новгород: НГМА, 2002. 48 с.
26. Шмырев В.И., Степура О.Б., Курильченко Д.С. и др. Клинико-неврологическая симптоматика при синдроме дисплазии соединительной ткани сердца // *РМЖ.* 1998. № 3. С. 55–58.
27. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Врожденные дисплазии соединительной ткани // *Вестник РАМН.* 1998. № 2. С. 47–54.
28. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами // *Терапевтический архив.* 1996. № 2. С. 40–43.
29. Сторожаков Г.И., Верецагина Г.С., Малышева Н.В. Оценка индивидуального прогноза при пролапсе митрального клапана // *Атмосфера. Кардиология.* 2004. № 4. С. 14–18.
30. Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Картамышева Л.В. и др. Оценка физического развития у больных с рецидивирующими гемартрозами при гемофилии // *Вестник РУДН. Сер.: Медицина.* 2009. № 4. С. 372–374.

24-hour ECG monitoring in hemophilia patients with mesenchymal dysplasia

M.V. Kosinova¹, N.N. Kurina², T.I. Pospelova³, S.V. Tretyakov³

¹ State health care institution 'Kemerovo Regional Clinical Hospital', Kemerovo

² Federal budgetary prevention and treatment facility 'Clinical Hospital No.1 of the Kemerovo Regional Federal Penitentiary Service'

³ State budgetary educational institution for higher professional education 'Novosibirsk State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Marina Vladimirovna Kosinova, mvkosinova@yandex.ru

Mesenchymal dysplasia is commonly present but rarely diagnosed in hemophilia patients. Incidence of cardiac arrhythmias was studied in hemophilia patients with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD). Frequency of cardiac symptoms of CTD was significantly higher in hemophilia patients compared with the controls. Thus, the examination of the patients with hemophilia and concomitant CTD should include echocardiography, 24-hour ECG for timely diagnosis of cardiovascular disorders.

Key words: hemophilia, connective tissue dysplasia, mesenchymal dysplasia, target organs, 24-hour ECG (Holter) monitoring, echocardiography



18-20 НОЯБРЯ 2013
ГК «РЭДИССОН
СЛАВЯНСКАЯ»
МОСКВА



**ВСЕРОССИЙСКИЙ
ФОРУМ
РУКОВОДИТЕЛЕЙ
УЧРЕЖДЕНИЙ
СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Здесь получают знания
для эффективного управления

Организатор



Открытый Диалог
Знания для эффективного управления

тел.: (495) 287-88-77
www.od-group.ru
education@od-group.ru

Партнеры

eventvision



forum-zdrav.ru



¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет»,
Самара

² НИИ гематологии,
трансфузиологии
и интенсивной
терапии СамГМУ,
Самара

Особенности состояния микроциркуляторного русла у больных иммунной тромбоцитопенической пурпурой

М.С. Авдошина¹, И.Л. Давыдкин^{1,2}, И.В. Куртов^{1,2}, Ю.О. Берман¹

Адрес для переписки: Мария Сергеевна Авдошина, mashel83@yandex.ru

В статье приведены результаты исследования функции эндотелия при иммунной тромбоцитопенической пурпуре методом лазерной доплеровской флоуметрии. Выявлены различия в степени выраженности эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений в зависимости от наличия и тяжести геморрагического синдрома.

Ключевые слова: геморрагический синдром, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, функция эндотелия, эндотелиальная дисфункция

Введение

Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – это приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся изолированным уменьшением числа тромбоцитов в отсутствие других причин для возникновения тромбоцитопении. В основе ИТП лежит повышенное разрушение тромбоцитов клетками ретикулоэндотелиальной системы, обусловленное синтезом антитромбоцитарных антител. При этом количество мегакариоцитов в костном мозге остается нормальным или увеличивается [1–3].

Ведущее клиническое проявление ИТП – геморрагический синдром – чрезвычайно вариабельно. У одних больных геморрагии отсутствуют или наблюдаются единичные эк-

химозы, у других возникают тяжелые кровотечения – от обширных геморрагий на коже и слизистых до внутричерепных кровоизлияний. Риск возникновения кровотечений в основном зависит от тяжести тромбоцитопении. Дополнительную роль в возникновении геморрагического синдрома могут играть и другие факторы, среди которых поражение сосудистой стенки. Нарушения в системе гемостаза тесно связаны с функциональным состоянием эндотелия, что в дальнейшем сказывается на развитии тяжелых геморрагических осложнений [4–8].

В настоящее время большой интерес у исследователей вызывает изучение состояния эндотелия, особенно с учетом широкого спектра выполняемых им функций,

в том числе на микроциркуляторном уровне [9].

Система микроциркуляции – это мельчайшая структурно-функциональная единица системы кровообращения. Актуальность проблемы изучения микроциркуляторного русла объясняется тем, что в микрососудах реализуется обменно-транспортная функция, тем самым обеспечивается тканевой гомеостаз, необходимый для нормальной жизнедеятельности организма [8, 9].

Нарушения в системе микроциркуляторного русла играют важную роль в патогенезе многих заболеваний. Применение методики объективной регистрации этих нарушений позволит более глубоко понять происхождение симптомов заболеваний и в конечном итоге выработать более дифференцированный подход к выбору медикаментозной терапии [7, 10].

Цель исследования – провести комплексную оценку функционального состояния микроциркуляции у больных ИТП с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Материалы и методы

В исследование было включено 50 больных ИТП в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст – $29 \pm 2-3$ года). Пациенты были



Таблица. Показатели окклюзионной пробы у больных ИТП и практически здоровых лиц

Показатель	Группа контроля	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		+ГС	-ГС	+ГС	-ГС	+ГС	-ГС
M	17,13 ± 0,06	5,28 ± 0,034	15,5 ± 0,68	7,38 ± 0,03	16,01 ± 0,1	11,5 ± 0,04	16,08 ± 0,05
M _{min}	2,47 ± 0,7	0,47 ± 0,54	1,88 ± 0,64	1,47 ± 0,66	2,3 ± 0,78	1,7 ± 0,5	2,48 ± 0,6
K _v	12,82 ± 1,34	3,15 ± 1,04	11,46 ± 1,37	6,22 ± 1,12	11,59 ± 1,22	8,13 ± 1,6	12,35 ± 1,37
РКК	129,45 ± 75,0	312,67 ± 64,2	153,4 ± 58,3	250,4 ± 54,0	122,7 ± 65,3	189,67 ± 68,0	130,4 ± 78,3

+ГС – наличие геморрагического синдрома; -ГС – отсутствие геморрагического синдрома.

разделены на три группы в зависимости от уровня тромбоцитов в периферической крови:

- 1) 0–30 тыс. тромбоцитов;
- 2) 30–50 тыс. тромбоцитов;
- 3) 50–100 тыс. тромбоцитов.

После этого каждую группу разделили на две подгруппы: пациенты с геморрагическим синдромом и без него. Критерием исключения было наличие вторичной тромбоцитопении, связанной с ВИЧ-инфекцией, коллагенозами, гепатитом С и другими заболеваниями. Группу контроля составили 30 практически здоровых добровольцев того же возраста (средний возраст – 27 ± 2,3 года).

Обследование проводили методом ЛДФ на анализаторе лазерной микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (ООО НПП «Лазма», Москва). Область исследования – второй палец обеих кистей. Выбор области исследования обусловлен близостью расположения капиллярной сети с возможностью ее исследования с помощью ЛДФ и проведения различных физических и фармакологических проб на предмет выявления дисфункции эндотелия.

Всем обследуемым выполнялась окклюзионная проба. Окклюзионная проба реализуется путем пережатия на 3 минуты соответствующего участка конечности манжетой тонометра таким образом, чтобы вызвать остановку кровотока и, соответственно, ишемию в исследуемой области. После прекращения окклюзии кровотока восстанавливается и развивается реактивная постокклюзионная гиперемия, которая проявляется в увеличении показателя микроциркуляции до величины, превышающей ис-

ходный уровень, с последующим спадом до исходного уровня. При проведении окклюзионной пробы оценивается показатель микроциркуляции в отсутствие артериального притока и изучаются резервные возможности микроциркуляторного русла по приросту показателя микроциркуляции во время реактивной постокклюзионной гиперемии [10]. Окклюзионная проба проводится с целью определения резерва кровотока, который рассчитывается как отношение максимального кровотока к исходному значению.

Во время исследования испытуемые находились в положении сидя; в манжету, наложенную на среднюю треть плеча, нагнетался воздух до 220–255 мм рт. ст. Общее время проведения пробы составило 6 минут, из них первые 3 минуты (время окклюзии) происходило накопление вазоактивных веществ в системе микроциркуляции, затем, при декомпрессии (3 минуты), регистрировался показатель микроциркуляции в ходе восстановления кровотока максимально заполненных кровью расширенных микрососудов.

Методом ЛДФ в стандартном протоколе исследований определялись следующие параметры:

- средняя перфузия в микроциркуляторном русле (M);
- показатель микроциркуляции в процессе окклюзии (M_{min});
- коэффициент вариации (K_v);
- резерв кровотока при окклюзионной пробе (РКК).

Результаты и их обсуждение

Средняя перфузия в микроциркуляторном русле в базальном

кровотоке (таблица) была достоверно ниже у больных ИТП с геморрагическим синдромом независимо от уровня тромбоцитов по сравнению с группой здоровых лиц и группой пациентов с ИТП без проявлений геморрагического синдрома (p ≤ 0,05). Это свидетельствует о снижении скорости движения эритроцитов и их концентрации в микроциркуляторном русле.

Среднее колебание перфузии во всех группах примерно одинаково и варьирует в диапазоне 0,43–0,40 ± 0,05 (p ≤ 0,05). Коэффициент вариации микрокровотока также достоверно снижен в группах больных ИТП с проявлениями геморрагического синдрома, что говорит об уменьшении секреции эндотелиальных факторов и, вероятнее всего, уровня оксида азота.

Кроме того, анализ полученных результатов выявил значительное снижение показателя микроциркуляции (M_{min}) в процессе окклюзии у пациентов с геморрагическим синдромом, а увеличение резерва кровотока в данном случае связано с исходно имевшимся наличием спазма приносящих микрососудов. При этом у больных ИТП с геморрагическим синдромом чаще наблюдался спастический гемодинамический тип микроциркуляции.

Отметим, что нарушения функции эндотелия были выявлены у больных ИТП с геморрагическим синдромом независимо от уровня тромбоцитов периферической крови. Такая закономерность свидетельствует о том, что данный синдром является следствием на-



рушений тромбоцитарного звена гемостаза, а также обусловлен дисфункцией сосудистого эндотелия. У больных ИТП с геморрагическим синдромом и количеством тромбоцитов $> 30 \times 10^9/\text{л}$ наблюдались более значительные и достоверные изменения функции эндотелия ($M_{\min} = 0,47 \pm 0,54$; $\text{РКК} = 312,67 \pm 64,2$). У больных ИТП без геморрагического синдрома и тем же количеством тромбоцитов дисфункция эндотелия была достоверно менее выражена. Таким образом, проявление геморрагического синдрома у больных ИТП связано не только с количеством тромбоцитов, но и с наличием эндотелиальной дисфункции, что подтвержде-

но исследованием микроциркуляторного русла на аппарате ЛАКК-ОП.

Заключение

На основе анализа показателей функции эндотелия у пациентов, страдающих ИТП, можно сделать следующие выводы:

✓ Лазерная доплеровская флоуметрия является простым неинвазивным методом, позволяющим давать качественную и количественную характеристику функциональных изменений в системе микроциркуляции, что открывает широкие диагностические возможности для практического здравоохранения в обследовании и лечении пациентов с ИТП.

✓ Независимо от количества тромбоцитов в периферической крови у больных ИТП с геморрагическим синдромом по сравнению с больными ИТП без геморрагического синдрома чаще наблюдается спастический гемодинамический тип микроциркуляции, что связано с развитием дисфункции эндотелия.

✓ Разработанная программа обследования больных ИТП, включающая комплексное исследование показателей функции эндотелия и гемостаза, позволит улучшить раннюю диагностику и прогнозирование степени тяжести геморрагического синдрома у таких пациентов, повысить качество жизни и оптимизировать тактику лечения. ☺

Литература

1. Давыдкин И.Л., Куртов И.В., Хайретдинов Р.К. и др. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / под ред. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 142–147.
2. Справочник по гематологии / под ред. А.Ф. Романовой. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. С. 253–363.
3. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С. Иммунологические и реологические параллели при лечении антилимфоцитарным глобулином больных аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой // Клиническая медицина. 1990. № 6. С. 49–53.
4. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической тромбоцитопенической пурпуры // Онкогематология. 2009. № 1. С. 51–56.
5. Cines D.B., Kuter D.J., Newland A.C. et al. The Handbook: Immune Thrombocytopenia. Genoa, 2011. 247 p.
6. Arnold D.M., Kelton J.G. Current options for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura // Semin. Hematol. 2007. Vol. 44. № 4. Suppl. 5. P. S12–S23.
7. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Терапевтический архив. 2011. Т. 84. № 4. С. 60–65.
8. Ahn Y.S., Horstman L.L. Idiopathic thrombocytopenic purpura: pathophysiology and management // Int. J. Hematol. 2002. Vol. 76. № 2. P. 123–131.
9. Современные методы распознавания состояния тромбоцитарной готовности: монография / под ред. А.П. Момота. Барнаул: Изд-во Алтайского ун-та, 2011. 138 с.
10. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. 256 с.

Assessment of microcirculation in immune thrombocytopenic purpura

M.S. Avdoshina¹, I.L. Davydkin^{1,2}, I.V. Kurtov^{1,2}, Yu.O. Berman¹

¹ State budgetary educational institution for higher professional education 'Samara State Medical University', Samara

² Research Institute of Hematology, Transfusion Medicine and Intensive Therapy of the State budgetary educational institution for higher professional education 'Samara State Medical University', Samara

Contact person: Mariya Sergeevna Avdoshina, mashel83@yandex.ru

Endothelial function was studied in patients with immune thrombocytopenic purpura using the method of Laser doppler flowmetry. Severity of endothelial dysfunction and microcirculation impairment was related to the intensity of hemorrhagic syndrome.

Key words: hemorrhagic syndrome, immune thrombocytopenic purpura, endothelial function, endothelial dysfunction



V международная конференция «Проблема безопасности в анестезиологии»

6 - 8 октября 2013 г.

«Холидей Инн Сокольники», Москва

ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН
и «Федерация анестезиологов и реаниматологов» России
приглашают Вас принять участие в конференции, посвященной 50-летию
ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» РАМН.

В мероприятии примут участие специалисты из России, стран СНГ, Прибалтики, а также Западной Европы. Приглашены лучшие мировые специалисты: Prof., President of ESA Eberghard Kochs, Prof., President of EACTA Manfred Seeberger, Prof. Joahim Nadstawek, Prof. David Whitaker, Prof. Dan Benhamou и др.

В рамках конференции будут организованы мастер-классы, сателлитные симпозиумы и осенний цикл СЕЕА, а также индустриальная выставка компаний-производителей и дистрибьюторов оборудования и лекарственных препаратов, используемых в анестезиологии и реаниматологии.

На конференции будут затрагиваться вопросы:

1. Организационные вопросы безопасности анестезии.
2. Анестезия и интенсивная терапия в кардиохирургии.
3. Анестезия при операциях на легких и органах средостения.
4. Клиническая фармакология в анестезиологии и терапии критических состояний.
5. Регионарная анестезия в хирургии и акушерстве.
6. Нейроанестезиология и интенсивная терапия в нейрохирургии.
7. Респираторная поддержка в анестезиологии и интенсивной терапии.
8. Когнитивная дисфункция в послеоперационном периоде.
9. Российско-Германский симпозиум «Седация, боль и терапия боли».

До встречи на конференции!

Baxter  **MSD** **Dräger** **mindray** **abbvie**

 **БИМК-Карquo**

 **БЕРЛИН-ХЕМИ**
МЕНАРНИ

www.bv-anestsafety2013.ru



ФГБУ «НИИ общей реаниматологии
им. В.А. Неговского» РАМН
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

15 ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ» 18-19 ноября 2013 года

Уважаемые Коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в конференции, посвященной наиболее актуальным проблемам анестезиологии-реаниматологии.

На конференции поделятся своим опытом ведущие профессионалы с мировым именем, руководители и профессорско-преподавательский состав профильных институтов и лечебно-профилактических учреждений из всех субъектов Российской Федерации, ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках конференции пройдет «Профессиональная выставка новых достижений в области медицины». В качестве экспонентов выступят известнейшие мировые производители медицинского оборудования и фармацевтических препаратов.

До встречи на 15-й Всероссийской конференции
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»!

**Конгресс-центр гостиницы «Вега»
г. Москва, Измайловское шоссе, д. 71, корп. 3В, ст. метро «Партизанская»**



Контакты для ваших вопросов и предложений
Профессиональный организатор конференций: ООО «СТО Ивентс»
Менеджер проекта: Папета Артем
e-mail: arapeta@ctogroup.ru, тел. (офис): +7 (495) 960-21-90 (доб. 172)

www.spasti-zhizn.ru

ТЕПЕРЬ ВЫ МОЖЕТЕ СДЕЛАТЬ БОЛЬШЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХМЛ!

СПРАЙСЕЛ® в дозе 100 мг в сутки:*

- способствует достижению более быстрого и глубокого ответа, чем иматиниб
- отличается благоприятным профилем безопасности, подходящим для многолетнего приема

СПРАЙСЕЛ®

**ПРЕВОСХОДСТВО И
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
с самого начала!**

1-я линия терапии ХМЛ в ХФ

*по сравнению с иматинибом в дозе 400 мг в сутки

(1) Kantarjian H et al. N Engl J Med. 2010;362(24):2260-2270

(2) СПРАЙСЕЛ® Инструкция по медицинскому применению, ноябрь 2012

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:²

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз в хронической фазе;
- Хронический миелолейкоз в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

 **Bristol-Myers Squibb**

На правах рекламы

Россия, 105064, Москва, ул. Земляной Вал, д. 9
Тел.: +7 (495) 755-92-67, факс: +7 (495) 755-92-62

SPRYCEL®
dasatinib

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Вы увидите разницу

Увеличение общей выживаемости

было показано у пациентов с мКРП с диким типом гена KRAS, у которых отмечалось уменьшение размеров опухоли на ранних этапах терапии препаратом Эрбитукс. Это первый шаг в достижении максимально эффективного результата лечения.

Merck Serono Oncology | *Combination is key™*

Реклама

ЭРБИТУКС® (ERBITUX®). Краткая инструкция по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛСР-002745/09. Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab). **Форма выпуска:** раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/10 мл, 100 мг/20 мл, 250 мг/50 мл, 500 мг/100 мл во флаконе. Состав: в 1 мл раствора содержится: активное вещество: цетуксимаб 5 мг; вспомогательные вещества: глицин 7,507 мг, полисорбат 80 0,1 мг, натрия хлорид 5,844 мг, лимонной кислоты моногидрат 2,101 мг, натрия гидроксид 1М до pH 5,5, вода для инъекций до 1 мл. **Показания:** метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией; монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана; местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией; рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины; монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины. **Противопоказания:** выраженная (3 или 4 степени) гиперчувствительность к цетуксимабу; беременность, период кормления грудью; детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы:** Эрбитукс® вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном. При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60 минутной инфузии. Колоректальный рак: у пациентов с метастатическим колоректальным раком Эрбитукс® используется в комбинации с химиотерапией или в виде монотерапии. Рекомендовано, чтобы определение мутационного статуса KRAS проводилось имеющий опыт работы лабораторией, используя валидационные тест-методы. При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Химиотерапевтический препарат вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. Плоскоклеточный рак головы и шеи: при применении препарата Эрбитукс® в сочетании с лучевой терапией, лечение препаратом Эрбитукс® рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельное введение препарата до окончания лучевой терапии. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия назначается не ранее чем через час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых химиотерапия не дала результатов, Эрбитукс® также используется в качестве монотерапии, с дальнейшим продолжением лечения до появления признаков прогрессирования заболевания. **С осторожностью:** при нарушении функций печени и/или почек (данных по применению препарата Эрбитукс® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы

(ВН) более чем в 1,5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сувороточного креатинина более чем в 1,5 превышающих ВН в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилым возрастам. Рекомендован контроль электролитов суворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии препаратом Эрбитукс® и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипонатриемии (вследствие диареи), гипонатриемии, гипокальциемии. **Побочное действие:** основные побочные действия препарата Эрбитукс® — кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипонатриемия — у 10% пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов — более чем в 10% случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами — примерно 1% случаев. Ниже перечислены нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Эрбитукс® и встречающиеся с частотой: > 1/10 (очень часто) и от > 1/100 до < 1/10 (часто): со стороны нервной системы: часто — головная боль; со стороны органов зрения: часто — конъюнктивиты; со стороны пищеварительной системы: часто — диарея, тошнота, рвота; со стороны кожи и подкожных структур: очень часто — кожные реакции (акне-подобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихии)). В 15% кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима; со стороны метаболизма и питания: очень часто — гипонатриемия, часто — дегидратация, гипокальциемия, анорексия со снижением веса; общие нарушения и условия изменения назначения: очень часто — легкие или средней тяжести инфузионные реакции (слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, головокружение, одышка); мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению; часто — выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий, основной механизм развития этих реакций не установлен, возможно, некоторые из них могут носить анафилактическую/анафилактическую природу, включающие в себя бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок; со стороны гепато-билиарной системы: очень часто — повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Особые указания: терапия препаратом Эрбитукс® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов. При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же после их возникновения. Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих введениях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью. Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения препаратом Эрбитукс® и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи. **Производитель:** Мерк КГаА, 64293 Дармштадт, Франкфуртерштрассе 250, Германия. Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: «Представительство компании Арес Трейдинг С.А.», Российская Федерация, 125445 Москва, ул. Смольная 24Д, офис 000 «Мерк»; тел.: (495)937-33-04, факс: (495) 937-33-05, e-mail: safety@merck.ru.

Merck Serono
Living science, transforming lives

ООО «Мерк»: 125445, Москва, ул.Смольная, 24Д.
Тел.:(495) 937-33-04, факс:(495) 937-33-05; www.merck.ru
Информацию о нежелательных явлениях
также можно направлять по адресу: safety@merck.ru

Компания Merck Serono
является подразделением
компании Merck



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНЫМ ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ERB 64-09-12